



DVD COM BANCO
DE IMAGENS

As Bases Farmacológicas da **TERAPÊUTICA** de

*Goodman
&
Gilman*

12ª EDIÇÃO

LAURENCE L. BRUNTON

BRUCE A. CHABNER ■ BJÖRN C. KNOLLMANN

**Mc
Graw
Hill**



As Bases Farmacológicas da TERAPÊUTICA de *Goodman & Gilman*

12ª EDIÇÃO

Organizador

LAURENCE L. BRUNTON, PHD

Professor of Pharmacology and Medicine
School of Medicine, University of California, San Diego, La Jolla, California

Organizadores Associados

BRUCE A. CHABNER, MD

Professor of Medicine, Harvard Medical School
Director of Clinical Research, Massachusetts General Hospital Cancer Center, Boston, Massachusetts

BJÖRN C. KNOLLMANN, MD, PHD

Professor of Medicine and Pharmacology, Oates Institute for Experimental Therapeutics
Division of Clinical Pharmacology, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee

Versão impressa
desta obra: 2012



AMGH Editora Ltda.

2012

Obra originalmente publicada sob o título
Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics, 12th Edition.
ISBN 0071624422 / 9780071624428

Original English language edition copyright © 2011, The McGraw-Hill Companies, Inc., New York, New York 10020.
All rights reserved.

Portuguese language translation copyright © 2012 AMGH Editora Ltda.
All rights reserved.

Capa: *VS Digital – arte sobre capa original*

Preparação de originais: *Cecília Jabs Eger, Débora Benke de Bittencourt, Magda Regina Schwartzaupt*

Leitura final: *Carla Rosane Romanelli, Mirela Favaretto, Rebeca dos Santos Borges*

Assistente editorial: *Caroline Vieira*

Gerente editorial: *Letícia Bispo de Lima*

Editoração eletrônica: *Estúdio Castellani*

Nota

A medicina é uma ciência em constante evolução. À medida que novas pesquisas e a experiência clínica ampliam o nosso conhecimento, são necessárias modificações no tratamento e na farmacoterapia. Os editores desta obra consultaram as fontes consideradas confiáveis, num esforço para oferecer informações completas e, geralmente, de acordo com os padrões aceitos à época da publicação. Entretanto, tendo em vista a possibilidade de falha humana ou de alterações nas ciências médicas, os leitores devem confirmar estas informações com outras fontes. Por exemplo, e em particular, os leitores são aconselhados a conferir a bula de qualquer medicamento que pretendam administrar, para se certificar de que a informação contida neste livro está correta e de que não houve alteração na dose recomendada nem nas contraindicações para o seu uso. Esta recomendação é particularmente importante em relação a medicamentos novos ou raramente usados.

Reservados todos os direitos de publicação, em língua portuguesa, à
AMGH EDITORA LTDA., uma parceria entre GRUPO A EDUCAÇÃO S.A.
e MCGRAW-HILL EDUCATION
Av. Jerônimo de Ornelas, 670 — Santana
90040-340 Porto Alegre RS
Fone (51) 3027-7000 Fax (51) 3027-7070

É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte,
sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação,
fotocópia, distribuição na *web* e outros), sem permissão expressa da Editora.

SÃO PAULO
Av. Embaixador Macedo Soares, 10.735 — Pavilhão 5 — Cond. Espace Center
Vila Anastácio 05095-035 São Paulo SP
Fone (11) 3665-1100 Fax (11) 3667-1333

SAC 0800 703-3444 — www.grupoa.com.br

IMPRESSO NO BRASIL
PRINTED IN BRAZIL

Equipe de tradução

Augusto Langeloh

Beatriz Araújo do Rosário

Carlos Henrique de Araújo Cosendey

Denise Costa Rodrigues

Maria Elisabete Costa Moreira

Patricia Lydie Voeux

Consultoria, supervisão e revisão técnica desta edição

Almir Lourenço da Fonseca

Diretor Científico do Dicionário de Especialidades Farmacêuticas (DEF)
Diretor da Divisão de Saúde e Responsável Técnico da Policlínica José Paranhos Fontenelle,
Secretaria Municipal de Saúde (RJ)



B299 As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman [recurso eletrônico] / organizadores, Laurence L. Brunton, Bruce A. Chabner, Björn C. Knollmann ; [tradução: Augusto Langeloh ... et al. ; revisão técnica: Almir Lourenço da Fonseca]. – 12. ed. – Dados eletrônicos. – Porto Alegre : AMGH, 2012.

Editado também como livro impresso em 2012.
ISBN 978-85-8055-117-4

1. Farmacologia. 2. Terapêutica. I. Brunton, Laurence L.
II. Chabner, Bruce A. III. Knollmann, Björn C.

CDU 615

Catálogo na publicação: Fernanda B. Handke dos Santos – CRB 10/2107

In Memoriam
Keith L. Parker
(1954-2008)

Coautores

Alan M. Krensky, MD

Senior Investigator, National Cancer Institute,
Bethesda, Maryland

Alex Loukas, PhD

Professor of Public Health, Tropical Medicine and
Rehabilitation Sciences
James Cook University, Cairns, Australia

Alexander C. Zambon, PhD

Assistant Professor of Pharmacology
University of California, San Diego

Alfred G. Gilman, MD, PhD

Professor (Emeritus) of Pharmacology
University of Texas Southwestern Medical School
Chief Scientific Officer, Cancer Prevention and Research
Institute of Texas, Dallas

Allen P. Kaplan, MD

Clinical Professor of Medicine
Medical University of South Carolina, Charleston

Alvin C. Powers, MD

Professor of Medicine, Molecular Physiology and Biophysics
Vanderbilt University Medical Center
Nashville, Tennessee

Andrew A. Lane, MD, PhD

Fellow, Dana-Farber Cancer Institute
Massachusetts General Hospital Cancer Center, Boston

Bernard P. Schimmer, PhD

Professor (Emeritus) of Medical Research
and Pharmacology
University of Toronto, Ontario

Beverly Moy, MD, MPH

Assistant Professor of Medicine
Harvard Medical School
Massachusetts General Hospital, Needham

Bradley A. Maron, MD

Fellow in Cardiovascular Medicine
Harvard Medical School and Brigham and
Women's Hospital
Boston, Massachusetts

Brian B. Hoffman, MD

Professor of Medicine, Harvard Medical School
Physician, VA-Boston Health Care System
Boston, Massachusetts

Bruce A. Chabner, MD

Professor of Medicine, Harvard Medical School
Director of Clinical Research, Massachusetts General
Hospital Cancer Center
Boston, Massachusetts

Charles P. O'Brien, MD, PhD

Professor of Psychiatry, School of Medicine
University of Pennsylvania, Philadelphia

Charles W. Flexner, MD

Professor of Medicine, Pharmacology and Molecular Sciences,
and International Health
The Johns Hopkins University School of Medicine and
Bloomberg School of Public Health
Baltimore, Maryland

Christopher Rapuano, MD

Director, Cornea Service and Refractive Surgery
Department, Wills Eye Institute
Philadelphia, Pennsylvania

Conan MacDougall, PharmD, MAS

Associate Professor of Clinical Pharmacy
School of Pharmacy
University of California, San Francisco

Constantine S. Mitsiades, MD, PhD

Professor of Medical Oncology
Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

Craig N. Burkhart, MD

Assistant Professor of Dermatology, School of Medicine
University of North Carolina, Chapel Hill

Dan L. Longo, MD

Scientific Director, National Institute on Aging
National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

Danny Shen, PhD

Professor and Chair of Pharmacy
Professor of Pharmaceutics, School of Pharmacy
University of Washington, Seattle

David A. Fidock, PhD

Associate Professor of Microbiology and Medicine
College of Physicians and Surgeons
Columbia University, New York

David D'Alessio, MD

Professor of Endocrinology and Medicine
University of Cincinnati, Ohio

David M. Roth, MD, PhD

Professor of Anesthesiology
University of California, San Diego
VA-San Diego Healthcare System

David P. Ryan, MD

Associate Professor of Medicine
Harvard Medical School
Massachusetts General Hospital Cancer Center, Boston

David P. Westfall, PhD

Professor (Emeritus) of Pharmacology
University of Nevada School of Medicine, Reno

David Standaert, MD, PhD

Professor of Neurology
Director, Center for Neurodegeneration and
Experimental Therapeutics
University of Alabama, Birmingham

Dean S. Morrell, MD

Associate Professor of Dermatology
University of North Carolina, Chapel Hill

Donald K. Blumenthal, PhD

Associate Professor of Pharmacology & Toxicology
College of Pharmacy
University of Utah, Salt Lake City

Edward P. Acosta, PharmD

Professor of Clinical Pharmacology
University of Alabama, Birmingham

Edwin K. Jackson, PhD

Professor of Pharmacology and Chemical Biology
School of Medicine
University of Pittsburgh, Pennsylvania

Elaine Sanders-Bush, PhD

Professor (Emerita) of Pharmacology
School of Medicine, Vanderbilt University
Nashville, Tennessee

Ellis R. Levin, MD

Professor of Medicine; Chief of Endocrinology
Diabetes and Metabolism
University of California, Irvine, and Long Beach
VA Medical Center, Long Beach

Emer M. Smyth, PhD

Research Assistant, Professor of Pharmacology
University of Pennsylvania, Philadelphia

Erik Roberson, MD, PhD

Assistant Professor of Neurology and Neurobiology
University of Alabama, Birmingham

Erin M. Olson, MD

Fellow in Medical Oncology
Dana-Farber Cancer Institute
Boston, Massachusetts

Ervin G. Erdős, MD

Professor (Emeritus) of Pharmacology
University of Illinois-Chicago

Flavio Vincenti, MD

Professor of Clinical Medicine
Medical Director, Pancreas Transplant Program
University of California, San Francisco

Frank J. Gonzalez, PhD

Chief, Laboratory of Metabolism
Center for Cancer Research, National Cancer Institute
Bethesda, Maryland

Garret A. FitzGerald, MD

Professor of Medicine, Pharmacology and
Translational
Medicine and Therapeutics;
Chair of Pharmacology
University of Pennsylvania School of Medicine,
Philadelphia

Gregory A. Brent, MD

Professor of Medicine and Physiology
Geffen School of Medicine
University of California, Los Angeles

Hamza Mujagic, MD, MR. SCI, DR. SCI

Visiting Professor of Hematology and Oncology
Harvard Medical School
Massachusetts General Hospital, Needham

Hemal H. Patel, PhD

Associate Professor of Anesthesiology
University of California, San Diego Dean,
School of Medicine and Senior Vice President
of Health Sciences
SUNY Stony Brook, New York

Henry F. Chambers, MD

Professor of Medicine and Chief of Infectious Diseases
San Francisco General Hospital
University of California, San Francisco

Iain L. O. Buxton, PharmD

Professor of Pharmacology
University of Nevada School of Medicine, Reno

James C. Garrison, PhD

Professor of Pharmacology, School of Medicine
University of Virginia, Charlottesville

James M. Cleary, MD, PhD

Attending Physician
Dana-Farber Cancer Institute
Boston, Massachusetts

James McCarthy, MD

Associate Professor of Clinical Tropical Medicine
University of Queensland
Brisbane, Australia

James O. McNamara, MD

Professor and Chair of Neurobiology
Director of Center for Translational Neuroscience
Duke University Medical Center
Durham, North Carolina

James O'Donnell, PhD

Professor of Behavioral Medicine and Psychiatry
School of Medicine
West Virginia University, Morgantown

Jeffrey A. Barnes, MD, PhD

Fellow in Hematology-Oncology
Dana-Farber Cancer Institute
Boston, Massachusetts

Jeffrey D. Henderer, MD

Professor and Chair of Ophthalmology
Temple University School of Medicine
Philadelphia, Pennsylvania

Jeffrey G. Supko, PhD

Associate Professor of Medicine,
Harvard Medical School
Massachusetts General Hospital, Boston

Jeffrey I. Weitz, MD, FRCP(C), FACP

Professor of Medicine, Biochemistry and Biomedical
Sciences McMaster University
Executive Director, Thrombosis & Atherosclerosis
Research Institute, Hamilton, Ontario

Jérôme Clain, PharmD, PhD

Research Fellow in Microbiology and Immunology
College of Physicians and Surgeons
Columbia University, New York

Joan Heller Brown, PhD

Professor and Chair of Pharmacology
University of California, San Diego

Joel W. Neal, MD, PhD

Assistant Professor of Medicine-Oncology,
Stanford University School of Medicine,
Palo Alto, California

John E. Bennett, MD

Chief of Clinical Mycology
National Institute of Allergy and Infectious Diseases
Bethesda, Maryland

John L. Wallace, PhD, MBA, FRSC

Professor and Director, Farncombe Family Digestive
Health Research Institute
McMaster University, Hamilton, Ontario

John W. Funder, AO, MD, BS, PhD, FRACP

Professor of Medicine, Prince Henry's Institute
Monash Medical Centre
Clayton Victoria, Australia

Jonathan M. Meyer, MD

Assistant Adjunct Professor of Psychiatry
University of California, San Diego

Joseph M. Vinetz, MD

Professor of Medicine,
Division of Infectious Diseases
University of California, San Diego

Joseph R. Bertino, MD

Professor of Medicine and Pharmacology
Robert Wood Johnson Medical School
University of Medicine & Dentistry of New Jersey
New Brunswick

x Kathleen M. Giacomini, PhD

Professor and Chair of Biopharmaceutical Sciences
School of Pharmacy
University of California, San Francisco

Keith A. Sharkey, PhD

Professor of Physiology & Pharmacology and Medicine
University of Calgary, Alberta

Keith L. Parker, MD, PhD (deceased)

Professor of Internal Medicine and Pharmacology
Chief of Endocrinology and Metabolism
University of Texas Southwestern Medical School, Dallas

Kenneth E. Thummel, PhD

Professor and Chair, Department of Pharmaceutics
University of Washington, Seattle

Kenneth Kaushansky, MD

Dean, School of Medicine and Senior Vice President
of Health Sciences
SUNY Stony Brook, New York

Kenneth P. Mackie, MD

Professor of Neuroscience
Indiana University, Bloomington

Kevin J. Sampson, PhD

Postdoctoral Research Scientist in Pharmacology
Columbia University, New York

Kevin Osterhoudt, MD, MSCE, FAAP, FACMT

Associate Professor of Pediatrics School of Medicine,
University of Pennsylvania;
Medical Director, Poison Control Center, Children's
Hospital of Philadelphia, Pennsylvania

Lecia Sequist, MD, MPH

Assistant Professor of Medicine
Harvard Medical School, Massachusetts General Hospital Cancer
Center, Boston

Leslie Z. Benet, PhD

Professor of Bioengineering and Therapeutic Sciences
Schools of Pharmacy and Medicine
University of California, San Francisco

Lisa A. Hazelwood, PhD

Research Fellow, Molecular Neuropharmacology Section
National Institute of Neurological Disorders and Stroke
Bethesda, Maryland

Lowell A. Goldsmith, MD, MPH

Professor of Dermatology, School of Medicine
University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina

Marc A. Schuckit, MD

Distinguished Professor of Psychiatry
University of California, San Diego
Director, Alcohol Research Center
VA-San Diego Healthcare System

Margaret A. Phillips, PhD

Professor of Pharmacology
University of Texas Southwestern Medical School, Dallas

Mark S. Wallace, MD

Professor of Clinical Anesthesiology
University of California, San Diego

Mary V. Relling, PharmD

Chair of Pharmaceutical Sciences
St. Jude Children's Research Hospital
Memphis, Tennessee

Matthew R. Smith, MD, PhD

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School
Physician, Massachusetts General Hospital, Boston

Michael C. Byrns, PhD

Fellow in Pharmacology
University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia

Michael W.H. Coughtrie, PhD

Professor of Biochemical Pharmacology
Division of Medical Sciences
University of Dundee, Scotland

Nina Isoherranen, PhD

Assistant Professor of Pharmaceutics, School of Pharmacy
University of Washington, Seattle

Nora Laiken, PhD

Lecturer in Pharmacology and Medicine
University of California, San Diego

Palmer W. Taylor, PhD

Professor of Pharmacology, School of Medicine
Dean, Skaggs School of Pharmacy and
Pharmaceutical Sciences
University of California, San Diego

Paul G. Richardson, MD

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School
Clinical Director, Lipper Center for Multiple Myeloma
Dana-Farber Cancer Institute
Boston, Massachusetts

Perry Molinoff, MD

Professor of Pharmacology, School of Medicine
University of Pennsylvania, Philadelphia

Peter A. Friedman, PhD

Professor of Pharmacology and Chemical Biology
School of Medicine
University of Pittsburgh, Pennsylvania

Peter J. Barnes, DM, DSc, FRCP, FMedSci, FRS

Professor and Head of Respiratory Medicine
National Heart & Lung Institute
Imperial College, London

Peter J. Hotez, MD, PhD

Professor and Chair of Microbiology, Immunology,
and Tropical Medicine
George Washington University Washington, DC

Peter J. Snyder, MD

Professor of Medicine
University of Pennsylvania, Philadelphia

Piyush M. Patel, MD, FRCPC

Professor of Anesthesiology
University of California, San Diego

R. Adron Harris, PhD

Professor of Molecular Biology; Director,
Waggoner Center for Alcohol and Addiction Research
University of Texas, Austin

Randa Hilal-Dandan, PhD

Lecturer in Pharmacology
University of California, San Diego

Randal A. Skidgel, PhD

Professor of Pharmacology and Anesthesiology
College of Medicine, University of Illinois-Chicago

Richard C. Shelton, MD

Professor of Psychiatry and Pharmacology
School of Medicine, Vanderbilt University
Nashville, Tennessee

Richard J. Lee, MD, PhD

Professor of Medicine, Harvard Medical School
Physician, Massachusetts General Hospital
Boston, Massachusetts

Richard T. Eastman, PhD

Fellow in Microbiology
Columbia University, New York

Robert F. Reilly, Jr, MD

Professor of Internal Medicine
University of Texas Southwestern Medical School, Dallas Chief
of Nephrology
VA-North Texas Health Care System, Dallas

Robert H. Tukey, PhD

Professor of Pharmacology and Chemistry/Biochemistry
University of California, San Diego

Robert S. Kass, PhD

Professor and Chair of Pharmacology
Vice Dean for Research
College of Physicians and Surgeons
Columbia University, New York

Ronald J. Koenig, MD, PhD

Professor of Metabolism, Endocrinology and Diabetes
Department of Internal Medicine
University of Michigan Health System, Ann Arbor

Ryan E. Hibbs, PhD

Research Fellow, Vollum Institute
Oregon Health & Science University, Portland

S. John Mihic, PhD

Professor of Neurobiology
Waggoner Center for Alcohol & Addiction Research
Institute for Neuroscience and Cell & Molecular Biology
University of Texas, Austin

Samuel L. Stanley, Jr, MD

Professor of Medicine and President
SUNY Stony Brook, New York

Stephen R. Hammes, MD, PhD

Professor of Medicine, Chief of Endocrinology and Metabolism
School of Medicine and Dentistry
University of Rochester, New York

Suzanne M. Rivera, PhD, MSW

Assistant Professor of Clinical Sciences
University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas

Tawanda Gumbo, MD

Associate Professor of Internal Medicine
University of Texas Southwestern Medical School, Dallas

Taylor M. Ortiz, MD

Clinical Fellow in Medical Oncology
Dana-Farber Cancer Institute
General Hospital Cancer Center
Boston, Massachusetts

Thomas C. Westfall, PhD

Professor and Chair of Pharmacological
and Physiological Science
St. Louis University School of Medicine, Missouri

Thomas J. Kipps, MD, PhD

Professor of Medicine, Moores Cancer Center
University of California, San Diego

Thomas Michel, MD, PhD

Professor of Medicine and Biochemistry Harvard Medical School
Senior Physician in Cardiovascular Medicine Brigham and
Women's Hospital
Boston, Massachusetts

Thomas P. Bersot, MD, PhD

Professor of Medicine; Associate Investigator
Gladstone Institute of Cardiovascular Disease
University of California, San Francisco

Thomas P. Rocco, MD

Associate Professor of Medicine
Harvard Medical School
VA-Boston Healthcare System
Boston, Massachusetts

Tilo Grosser, MD

Assistant Professor of Pharmacology
Institute for Translational Medicine and Therapeutics
University of Pennsylvania, Philadelphia

Tony L. Yaksh, PhD

Professor of Anesthesiology and Pharmacology
University of California, San Diego

Trevor M. Penning, PhD

Professor of Pharmacology
Director, Center of Excellence in Environmental
Toxicology School of Medicine
University of Pennsylvania, Philadelphia

Viengngeun Bounkeua, PhD

Medical Scientist Training Program, School of Medicine
University of California, San Diego

William A. Catterall, PhD

Professor and Chair of Pharmacology
University of Washington School of Medicine, Seattle

William A. Petri, Jr, MD, PhD

Professor of Medicine; Chief, Division of Infectious Diseases
University of Virginia, Charlottesville

William Bennett, MD

Professor (Emeritus) of Medicine and Pharmacology
Oregon Health & Science University, Portland

Wyndham Wilson, MD, PhD

Senior Investigator and Chief of Lymphoid Therapeutics Section,
Center for Cancer Research, National Cancer Institute
Bethesda Maryland

Yuichi Sugiyama, PhD

Professor and Chair of Molecular Pharmacokinetics
University of Tokyo, Japan

Agradecimentos

Os organizadores destacam a importante colaboração de:

John E. Bennett, MD

Chief of Clinical Mycology
National Institute of Allergy and Infectious Diseases

Nancy J. Brown, MD

Professor and Chair of Medicine
Professor of Pharmacology
Vanderbilt University School of Medicine

Laura Collins

Editorial Assistant
Massachusetts General Hospital

Randa Hilal-Dandan, PhD

Lecturer in Pharmacology
University of California, San Diego

Renée Johnson

Executive Assistant
Massachusetts General Hospital

Laura Libretti

Administrative Assistant
McGraw-Hill

Nelda Murri, PharmD, MBA

Consulting Pharmacist

Christie Naglieri

Senior Project Development Editor
McGraw-Hill

Rajni Pisharody

Senior Project Manager
Glyph International

L. Jackson Roberts II, MD

Professor of Pharmacology and Medicine
Vanderbilt University School of Medicine

Sherri Souffrance

Senior Production Supervisor
McGraw-Hill

Cynthia E. Stalmaster, MS, MPH

Editorial Assistant
University of California, San Diego

James F. Shanahan

Editor-in-Chief, Internal Medicine
McGraw-Hill

Russell A. Wilke, MD, PhD

Associate Professor of Medicine
Director, Genomics and Cardiovascular Risk Reduction
Vanderbilt University School of Medicine

Bobbi Sherg, Mike Vonderkret

FedEx Office RBLCE, San Diego, CA

Prefácio

A publicação da 12ª edição deste livro é um testemunho da visão e dos ideais dos autores originais, Alfred Gilman e Louis Goodman, que, em 1941, estabeleceram os princípios que têm norteado o livro ao longo de 11 edições: correlacionar a farmacologia com as ciências médicas relacionadas, para reinterpretar as ações e os usos de fármacos à luz dos avanços na medicina e nas ciências biomédicas básicas, enfatizar as aplicações da farmacodinâmica à terapêutica e criar um livro que será útil para estudantes de farmacologia e médicos. Esses preceitos continuam a orientar a edição atual.

Assim como acontece com edições desde a 2ª, estudiosos especialistas contribuíram com capítulos isolados. Um livro de múltiplos autores como este cresce devido às atualizações, oferecendo desafios aos organizadores, mas também proporcionando informações valiosas para o leitor. Por isso, partes de edições anteriores persistem na atual, e apresso-me a reconhecer as contribuições de ex-organizadores e ex-autores, muitos dos quais perceberão que o texto lhes parece familiar. No entanto, esta edição difere notavelmente de seus predecessores imediatos. Cinquenta novos cientistas, incluindo alguns de fora dos EUA, participaram como coautores, e todos os capítulos foram extensamente atualizados. O foco nos princípios básicos continua, com novos capítulos sobre invenção de fármacos, mecanismos moleculares de ação farmacológica, toxicidade e intoxicação medicamentosa, princípios da terapia antimicrobiana e farmacoterapia de distúrbios obstétricos e ginecológicos. As figuras são coloridas. Os organizadores continuaram a padronizar os capítulos do ponto de vista técnico: assim, a fisiologia

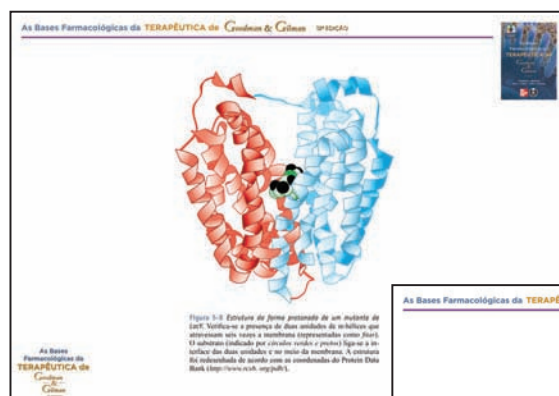
básica, a bioquímica e a farmacologia são localizadas facilmente no texto; além disso, o projeto gráfico foi desenvolvido para colocar em evidência tópicos importantes ao longo de toda a obra.

O processo de edição torna visível muitos fatos, teorias e realizações notáveis. Três destacam-se: a invenção de novas classes de fármacos começou a diminuir; há pouco tempo a terapêutica começou a aproveitar as informações do projeto genoma humano; e o desenvolvimento de resistência aos agentes antimicrobianos, principalmente por seu uso excessivo na medicina e na agricultura, ameaça levar-nos de volta à era pré-antibiótica. Contudo, temos a capacidade e a engenhosidade para corrigir essas deficiências.

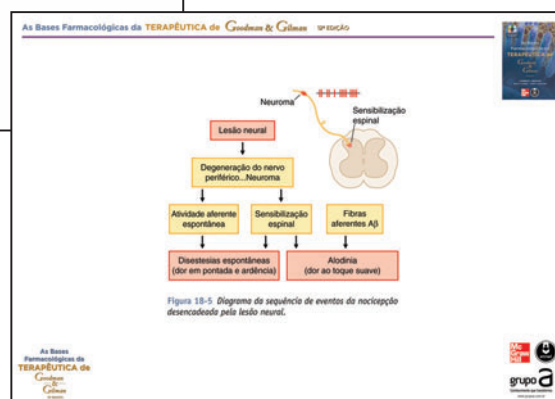
Muitos, além de coautores, merecem agradecimentos por sua participação nesta edição; eles são reconhecidos em página própria neste livro. Além disso, sou grato aos professores Bruce Chabner (Harvard Medical School/Massachusetts General Hospital) e Björn Knollmann (Vanderbilt University Medical School) por atuarem como organizadores associados desta edição quase no final do projeto, o que foi necessário em virtude da morte de meu colega e amigo Keith Parker no final de 2008. Keith e eu trabalhamos juntos na 11ª edição e no planejamento desta edição. Prevendo o trabalho editorial que tinha pela frente, Keith apresentou seus capítulos antes de todos os outros e apenas algumas semanas antes de sua morte; portanto, ele está bem representado nesta edição, que dedicamos à sua memória.

Laurence L. Brunton

Entre os recursos didáticos disponíveis, destacam-se, no DVD em anexo, as animações. Além delas, Powerpoints® em português de todas as figuras e tabelas do livro estão disponíveis na área do professor, em www.grupoa.com.br.



Powerpoints® para uso em sala de aula



As Bases Farmacológicas da TERAPÊUTICA de Goodman & Gilman 12ª EDIÇÃO

MECANISMO	EFEITO FISIOPATOLÓGICO
Excesso da retenção de Na^+ e água	Edema, elevação das pressões de enchimento cardíacas
Redução da retenção de K^+ e Mg^{2+}	Arritmogênese e risco de morte súbita cardíaca
Redução da capacidade de captação intracelular de neurotransmissores	Potencialização dos efeitos de neurotransmissores; remodelagem miocárdica e arritmogênese
Redução da sensibilidade dos barorreceptores	Redução da atividade parassimpática e risco de morte súbita cardíaca
Fibrose miocárdica, proliferação de fibroblastos	Remodelagem e disfunção ventricular
Alterações na expressão dos canais de Na^+	Aumento da excitabilidade e da contratilidade dos miócitos cardíacos



DVD (em inglês) com banco de imagens

Prefácio da 1ª Edição

Três objetivos orientaram a escrita deste livro — a correlação da farmacologia com as ciências médicas relacionadas, a reinterpretação das ações e usos dos fármacos a partir do ponto de vista de avanços importantes na medicina e a ênfase nas aplicações da farmacodinâmica à terapêutica.

Embora a farmacologia seja por si só uma ciência médica básica, ela toma emprestado livremente e contribui generosamente para o tema e técnicas de muitas disciplinas médicas, tanto clínicas como pré-clínicas. Portanto, a correlação de informações estritamente farmacológicas com a medicina como um todo é essencial para uma apresentação adequada da farmacologia para os alunos e médicos. Além disso, a reinterpretação das ações e usos de agentes terapêuticos bem-estabelecidos à luz dos recentes avanços nas ciências médicas apresenta função tão importante em um manual moderno de farmacologia quanto a descrição de novos fármacos. Em muitos casos, essas novas interpretações exigem mudanças radicais a partir de conceitos aceitos, mas desgastados, das ações dos fármacos. Por último, a ênfase ao longo do livro, como indicado no seu título, tem sido clínica. Isso é obrigatório porque se deve ensinar farmacologia para os estudantes de medicina do ponto de vista das ações dos fármacos na prevenção e no tratamento de doenças. Para o aluno, os dados farmacológicos por si só não têm

valor, a menos que ele seja capaz de aplicar essas informações na prática da medicina.

Este livro também foi escrito para o médico, a quem oferece uma oportunidade para manter-se a par dos recentes avanços na terapêutica e para adquirir os princípios básicos necessários para o uso racional de medicamentos em sua prática diária.

Os critérios para a seleção de referências bibliográficas requerem comentário: sem dúvida, é imprudente, se não impossível, documentar todos os fatos incluídos no texto. Portanto, tem-se dado preferência aos artigos de revisão, à literatura sobre novos fármacos e a contribuições originais em campos controversos. Na maioria dos casos, apenas as investigações mais recentes têm sido citadas. A fim de incentivar o uso livre da bibliografia, as referências são principalmente para a literatura disponível na língua inglesa.

Os autores são muito gratos aos seus muitos colegas da Yale University School of Medicine por sua ajuda e crítica generosas. Em particular, são profundamente gratos ao professor Henry Gray Barbour, cujo constante incentivo e conselhos foram de valor inestimável.

*Louis S. Goodman
Alfred Gilman*

Sumário

SEÇÃO I

Princípios gerais

1

1. A invenção de fármacos e a indústria farmacêutica 3
Suzanne M. Rivera e Alfred Goodman Gilman
2. Farmacocinética: a dinâmica da absorção, distribuição, ação e eliminação dos fármacos 17
Iain L. O. Buxton e Leslie Z. Benet
3. Farmacodinâmica: mecanismos de ação dos fármacos 41
Donald K. Blumenthal e James C. Garrison
4. Toxicidade por fármacos e envenenamento 73
Kevin C. Osterhoudt e Trevor M. Penning
5. Transportadores de membrana e resposta às substâncias terapêuticas 89
Kathleen M. Giacomini e Yuichi Sugiyama
6. Metabolismo dos fármacos 123
Frank J. Gonzalez, Michael Coughtrie e Robert H. Tukey
7. Farmacogenética 145
Mary V. Relling e Kathleen M. Giacomini

SEÇÃO II

Neurofarmacologia

169

8. Neurotransmissão: os sistemas nervosos autônomo e somático motor 171
Thomas C. Westfall e David P. Westfall
9. Agonistas e antagonistas dos receptores muscarínicos 219
Joan Heller Brown e Nora Laiken
10. Agentes anticolinesterásicos 239
Palmer Taylor
11. Fármacos que atuam na junção neuromuscular e nos gânglios autônomos 255
Ryan E. Hibbs e Alexander C. Zambon
12. Agonistas e antagonistas adrenérgicos 277
Thomas C. Westfall e David P. Westfall

13. 5-Hidroxitriptamina (serotonina) e dopamina 335
Elaine Sanders-Bush e Lisa Hazelwood
14. Neurotransmissão e sistema nervoso central 363
Perry B. Molinoff
15. Tratamento farmacológico da depressão e dos transtornos de ansiedade 397
James M. O'Donnell e Richard C. Shelton
16. Farmacoterapia da psicose e da mania 417
Jonathan M. Meyer
17. Hipnóticos e sedativos 457
S. John Mihic e R. Adron Harris
18. Opioides, analgesia e tratamento da dor 481
Tony L. Yaksh e Mark S. Wallace
19. Anestésicos gerais e gases terapêuticos 527
Piyush M. Patel, Hemal H. Patel e David M. Roth
20. Anestésicos locais 565
William A. Catterall e Kenneth Mackie
21. Farmacoterapia das epilepsias 583
James O. McNamara
22. Tratamento dos distúrbios degenerativos do sistema nervoso central 609
David G. Standaert e Erik D. Roberson
23. Etanol e metanol 629
Marc A. Schuckit
24. Adicção a drogas 649
Charles P. O'Brien

SEÇÃO III

Modulação da função cardiovascular

669

25. Regulação de função renal e volume vascular 671
Robert F. Reilly e Edwin K. Jackson
26. Renina e angiotensina 721
Randa Hilal-Dandan
27. Tratamento da isquemia miocárdica e da hipertensão 745
Thomas Michel e Brian B. Hoffman

28. Farmacoterapia da insuficiência cardíaca congestiva 789
Bradley A. Maron e Thomas P. Rocco
29. Fármacos antiarrítmicos 815
Kevin J. Sampson e Robert S. Kass
30. Coagulação sanguínea e fármacos anticoagulantes, fibrinolíticos e antiplaquetários 849
Jeffrey I. Weitz
31. Terapia farmacológica para a hipercolesterolemia e a dislipidemia 877
Thomas P. Bersot

SEÇÃO IV

Inflamação, imunomodulação e hematopoiese 909

32. Histamina, bradicinina e seus antagonistas 911
Randal A. Skidgel, Allen P. Kaplan e Ervin G. Erdös
33. Autacoides derivados dos lipídeos: eicosanoides e fator ativador plaquetário 937
Emer M. Smyth, Tilo Grosser e Garret A. FitzGerald
34. Agentes anti-inflamatórios, antipiréticos e analgésicos; farmacoterapia da gota 959
Tilo Grosser, Emer Smyth e Garret A. FitzGerald
35. Imunossuppressores, tolerógenos e imunoestimulantes 1005
Alan M. Krensky, William M. Bennett e Flavio Vincenti
36. Farmacologia pulmonar 1031
Peter J. Barnes
37. Agentes hematopoiéticos: fatores de crescimento, minerais e vitaminas 1067
Kenneth Kaushansky e Thomas J. Kipps

SEÇÃO V

Hormônios e seus antagonistas 1101

38. Introdução à endocrinologia: o eixo hipotálamo-hipófise 1103
Keith L. Parker e Bernard P. Schimmer
39. Tireoide e fármacos antitireoidianos 1129
Gregory A. Brent e Ronald J. Koenig
40. Estrogênios e progestogênios 1163
Ellis R. Levin e Stephen R. Hammes
41. Androgênios 1195
Peter J. Snyder
42. ACTH, esteroides suprarrenais e farmacologia do córtex suprarrenal 1209
Bernard P. Schimmer e John W. Funder
43. Pâncreas endócrino e farmacoterapia do diabetes melito e da hipoglicemia 1237
Alvin C. Powers e David D'Alessio

44. Fármacos que afetam a homeostasia dos íons minerais e a renovação óssea 1275
Peter A. Friedman

SEÇÃO VI

Fármacos que afetam a função gastrointestinal 1307

45. Farmacoterapia da acidez gástrica, úlceras pépticas e doença do refluxo gastroesofágico 1309
John L. Wallace e Keith A. Sharkey
46. Tratamento dos distúrbios da motilidade intestinal e do fluxo da água; antieméticos; fármacos usados nas doenças biliares e pancreáticas 1323
Keith A. Sharkey e John L. Wallace
47. Tratamento farmacológico da doença inflamatória intestinal 1351
John L. Wallace e Keith A. Sharkey

SEÇÃO VII

Quimioterapia das doenças microbianas 1363

48. Princípios gerais do tratamento antimicrobiano 1365
Tawanda Gumbo
49. Quimioterapia da malária 1383
Joseph M. Vinetz, Jérôme Clain, Viengngeun Bounkeua, Richard T. Eastman e David Fidock
50. Quimioterapia das infecções por protozoários: amebíase, giardíase, tricomoniase, leishmaniose e infecções por outros protozoários 1419
Margaret A. Phillips e Samuel L. Stanley, Jr.
51. Quimioterapia das infecções por helmintos 1443
James McCarthy, Alex Loukas e Peter J. Hotez
52. Sulfonamidas, trimetoprima-sulfametoxazol, quinolonas e agentes para infecções do trato urinário 1463
William A. Petri, Jr.
53. Penicilinas, cefalosporinas e outros antibióticos β -lactâmicos 1477
William A. Petri, Jr.
54. Aminoglicosídeos 1505
Conan MacDougall e Henry F. Chambers
55. Inibidores da síntese de proteínas e agentes antibacterianos diversos 1521
Conan MacDougall e Henry F. Chambers
56. Quimioterapia da tuberculose, complexo *Mycobacterium avium* e hanseníase 1549
Tawanda Gumbo

57. Agentes antifúngicos 1571
John E. Bennett
58. Agentes antivirais (não retrovirais) 1593
Edward P. Acosta e Charles Flexner
59. Agentes antirretrovirais e tratamento da
infecção pelo HIV 1623
Charles Flexner

SEÇÃO VIII

Quimioterapia das doenças neoplásicas 1665

60. Princípios gerais da quimioterapia do
câncer 1667
Bruce A. Chabner
61. Agentes citotóxicos 1677
Bruce A. Chabner, Joseph Bertino, James Cleary,
Taylor Ortiz, Andrew Lane, Jeffrey G. Supko e
David Ryan
62. Terapias dirigidas para alvos: inibidores
da tirosinocinase, anticorpos monoclonais
e citocinas 1731
Bruce A. Chabner, Jeffrey Barnes, Joel Neal,
Erin Olson, Hamza Mujagic, Lecia Sequist,
Wynham Wilson, Dan L. Longo, Constantine Mitsiades
e Paul Richardson

63. Produtos naturais na quimioterapia do
câncer: hormônios e agentes relacionados 1755
Beverly Moy, Richard J. Lee e Matthew Smith

SEÇÃO IX

Farmacologia de sistemas especiais 1771

64. Farmacologia ocular 1773
Jeffrey D. Henderer e Christopher J. Rapuano
65. Farmacologia dermatológica 1803
Craig Burkhart, Dean Morrell e Lowell Goldsmith
66. Contracepção e farmacoterapia de
distúrbios ginecológicos e obstétricos 1833
Bernard P. Schimmer e Keith L. Parker
67. Toxicologia ambiental: carcinógenos e
metais pesados 1853
Michael C. Byrns e Trevor M. Penning

APÊNDICES

- I. Fundamentos da elaboração da prescrição
e seu cumprimento pelo paciente 1879
Iain L. O. Buxton
- II. Planejamento e otimização de esquemas
posológicos: dados farmacocinéticos 1891
Kenneth E. Thummel, Danny D. Shen e Nina Isoherranen

Índice 1991

Seção

Princípios gerais

- | | |
|--------------------|--|
| Capítulo 1. | A invenção de fármacos e a indústria farmacêutica / 3 |
| Capítulo 2. | Farmacocinética: a dinâmica da absorção, distribuição, ação e eliminação dos fármacos / 17 |
| Capítulo 3. | Farmacodinâmica: mecanismos de ação dos fármacos / 41 |
| Capítulo 4. | Toxicidade por fármacos e envenenamento / 73 |
| Capítulo 5. | Transportadores de membrana e resposta às substâncias terapêuticas / 89 |
| Capítulo 6. | Metabolismo dos fármacos / 123 |
| Capítulo 7. | Farmacogenética / 145 |

1 Capítulo

A invenção de fármacos e a indústria farmacêutica

Suzanne M. Rivera e
Alfred Goodman Gilman*

A primeira edição deste livro, publicada em 1941, com frequência é considerada como organizadora do campo da farmacologia dando-lhe validade intelectual e identidade acadêmica. A primeira edição iniciava com “O objeto da farmacologia é amplo e compreende o conhecimento da origem das propriedades físicas e químicas, composição, ações fisiológicas, absorção, destino, excreção e usos terapêuticos dos fármacos. O *fármaco* pode ser definido, grosseiramente, como qualquer substância química que afeta o protoplasma vivo, sendo poucas substâncias excluídas por esta definição”. As duas afirmações permanecem úteis. Esta primeira seção da 12ª edição deste livro-texto disponibiliza subsídios para estas definições explorando os processos de invenção e desenvolvimento de fármacos em uma entidade terapêutica, acompanhado das propriedades básicas das interações entre fármacos e sistemas biológicos: *farmacodinâmica*, farmacocinética (incluindo transporte e metabolismo dos fármacos) e *farmacogenética*. A seção subsequente trata do uso dos fármacos como agentes terapêuticos em humanos.

Intencionalmente usamos o termo *invenção* para descrever os processos pelos quais um novo fármaco é identificado e introduzido na prática médica, ao invés do termo *descoberta*, mais tradicional. Esta alteração semântica significativa foi sugerida por nosso colega, médico Michael S. Brown, e é apropriada. No passado, os fármacos eram descobertos como produtos naturais e usados como tal. Hoje, os fármacos úteis raramente são descobertos escondidos em algum lugar esperando serem achados; preferivelmente eles são *esculpidos* e introduzidos com base em experimentação e otimização de várias propriedades independentes. O termo *invenção* enfatiza este processo. Há pouca casualidade.

DAS ANTIGAS EXPERIÊNCIAS COM PLANTAS À QUÍMICA MODERNA

A fascinação, e às vezes a paixão, do homem pelas substâncias químicas que alteram funções biológicas (ou seja,

os fármacos) é antiga e resulta da sua experimentação e dependência das plantas. A maioria das plantas tem raízes e são capazes de realizar síntese química produzindo compostos nocivos com objetivo de se defender, e que os animais aprenderam a evitar e o homem a explorar. Vários exemplos foram descritos nas edições anteriores deste texto: a avaliação do café (cafeína) pelo prior de um convento árabe que observou o comportamento saltitante e brincalhão de cabras por toda a noite após ingerir os grãos do cafeeiro, o uso de cogumelos ou da dormideira (que contém os alcaloides da beladona atropina e escopolamina) pelos envenenadores profissionais e o uso diferenciado da beladona (“bela mulher”) para dilatar as pupilas. Outros exemplos incluem o uso da erva chinesa *ma huang* (que contém efedrina) por mais de 5.000 anos como estimulante circulatório, flechas contendo venenos curare usados por séculos pelos índios sul-americanos para paralisar e matar animais caçados para sua alimentação, suco da papoula (ópio) contendo morfina (denominação oriunda do grego, Morfeu, o deus dos sonhos) para alívio e controle de disenterias. A morfina obviamente também tem propriedades viciantes, mimetizada de certa forma por outros produtos naturais problemáticos (“recreativos”) como nicotina, cocaína e etanol.

Ainda que vários organismos terrestres e marinhos continuem sendo fontes valiosas de compostos de ocorrência natural com várias atividades farmacológicas, incluindo especialmente os efeitos letais em microrganismos e células eucarióticas, a invenção de fármacos por síntese passou a ser uma opção melhor com o desenvolvimento da química orgânica sintética que floresceu nos últimos 150 anos. Esta revolução começou na indústria de tintas. Tintas, por definição, são compostos corados com afinidade seletiva pelos tecidos biológicos. Estudos destas interações levaram Paul Ehrlich a postular a existência de receptores químicos nos tecidos que interagem com um corante e o “fixam”. De modo similar, Ehrlich propôs que receptores exclusivos, em microrganismos ou parasitas podiam reagir especificamente com certas substâncias e que esta seletividade pouparia os tecidos normais. O trabalho de Ehrlich culminou com a invenção da arsfenamina em 1907, patenteada como “salvarsan”,

* Alfred G. Gilman atua no Comitê de Diretores da Eli Lilly & Co. e Regeneron Pharmaceuticals e reconhece potencial conflito de interesses.

sugestivo da esperança que a química seria a salvação da humanidade. Este composto contendo arsênico e outros compostos orgânicos arsenicais foram inestimáveis na quimioterapia da sífilis até a descoberta da penicilina. Durante aquele período e graças ao trabalho de Gerhard Domagk, outro corante, o prontossil (a primeira sulfonamida útil clinicamente) revelou-se especialmente eficaz no tratamento de infecções estreptocócicas. Nascia a era da quimioterapia antimicrobiana, e a fascinação com corantes disseminou-se por todo e quase infinito espectro dos compostos orgânicos. A colaboração da farmacologia com a química, por um lado, e com a clínica médica, por outro, tornou-se a principal fonte de tratamento eficaz das doenças, em particular a partir da metade do século XX.

FONTES DE FÁRMACOS

Moléculas pequenas são a tradição

Com exceção de alguns poucos hormônios de ocorrência natural, como a insulina, a maioria dos fármacos era de moléculas orgânicas pequenas (tipicamente < 500 Da) até que o desenvolvimento da tecnologia do DNA recombinante permitiu a síntese de proteínas de vários organismos (bactérias, leveduras) e de células de mamíferos, no início da década de 1980. A abordagem usual para invenção de um fármaco de molécula pequena era passar em revista uma coleção de substâncias (“biblioteca”) à procura de compostos com as características desejadas. Uma alternativa era sintetizar e focar em substâncias intimamente relacionadas com alguma substância conhecida como participante de reação biológica de interesse (p. ex., os congêneres de um substrato específico de enzima escolhidos como possíveis inibidores da reação enzimática), uma estratégia particularmente importante na descoberta de fármacos anticâncer.

Enquanto no passado a descoberta de fármacos resultava de observações acidentais do efeito de extratos de plantas ou substâncias individuais administradas a animais ou ingeridas pelo homem, a abordagem atual se apóia no escrutínio altamente focalizado de bibliotecas contendo centenas de milhares ou mesmo milhões de compostos capazes de interagir com um alvo molecular específico ou de produzir uma determinada resposta biológica (ver “Alvos da ação de fármacos” mais adiante neste capítulo). As bibliotecas químicas são sintetizadas usando técnicas modernas de síntese química orgânica, como a química combinatorial que cria grandes coleções de substâncias químicas relacionadas, as quais podem ser testadas quanto a atividade em sistemas altamente específicos. A síntese orientada na diversidade também tem valor óbvio, pois os produtos naturais (coleções de plantas ou animais marinhos) são fontes de estruturas químicas novas e às vezes extremamente complexas.

Escrutínios automatizados empregando sistemas robóticos podem produzir centenas de milhares de amostras em poucos dias. As reações são realizadas em bandejas contendo uma matriz de pequenos poços (tipicamente 384 ou 1.536). Os reagentes e amostras a serem testados são colocados nas placas e distribuídos por robôs, usando tecnologia de jato de tinta. São usados volumes mínimos poupando as amostras químicas. Os testes são muito sensíveis, específicos e desenhados para dar sinais facilmente detectáveis, em geral uma alteração na absorção ou emissão de luz (fluorescência, luminescência ou fosforescência) ou alteração em um substrato radioativo. O sinal pode resultar da interação do fármaco potencial com um alvo proteico específico, como uma enzima ou proteína receptora que se deseja inibir ou ativar com o fármaco. Como alternativa podem ser realizados escrutínios baseados em células. Por exemplo, uma célula pode ser programada para emitir um sinal fluorescente quando o Ca^{2+} flui para o interior, como resultado de interação ligante-receptor. A programação celular é alcançada transferindo os genes necessários para célula, habilitando-a a realizar a função de interesse. É enorme o valor que o alvo proteico específico em um ensaio ou moléculas usadas para habilitar a célula sejam de origem humana, obtidas por transcrição e translação de genes humanos clonados, para a especificidade do ensaio. Assim, sabe-se que os potenciais fármacos identificados nestes escrutínios reagem com a proteína humana e não somente com seu equivalente (ortólogo) obtido de camundongos ou de outra espécie.

Diversas variáveis afetam a frequência de sucesso obtido em um escrutínio. Entre os mais importantes estão a “farmacoabilidade”^{*} do alvo e o rigor do escrutínio em termos da concentração do composto que está sendo testado. O neologismo “farmacoabilidade” se refere à facilidade com a qual a função do alvo pode ser alterada na direção desejada por uma molécula orgânica pequena. Se o alvo proteico tem locais de ligação bem definidos para uma molécula pequena (p. ex., um local catalítico ou alostérico), as possibilidades de sucesso são excelentes. Se o objetivo é usar uma molécula pequena para mimetizar ou impedir a interação entre duas proteínas, o desafio é muito maior.

De sucesso a fracasso

Raramente um sucesso inicial no escrutínio resulta em fármaco comercializável. Os acertos iniciais com frequência têm afinidade modesta pelo alvo, carecem da desejada especificidade e das propriedades farmacológicas de um fármaco de sucesso. Químicos qualificados sintetizam derivados da molécula promissora fazendo substituições nas posições acessíveis e desta forma começam a definir as relações entre a estrutura química e a atividade biológica. Vários parâmetros podem exigir aperfeiçoamento, incluindo a afinidade pelo alvo, atividade agonista/antagonista, permeabilidade através de membranas celulares, absorção e distribuição no organismo, metabolismo do fármaco e efeitos adversos. Enquanto esta abordagem era, no passado, realizada largamente por instinto e ensaio e erro, o moderno desenvolvimento dos fármacos

^{*} N. de R.T. Os autores criaram um neologismo “drugability”. Para manter o espírito do capítulo, optamos por traduzir como “farmacoabilidade”.

frequentemente usa a vantagem da determinação da estrutura de alta resolução do suposto fármaco ligado ao seu alvo. A cristalografia de raios X oferece informações estruturais pormenorizadas se a proteína alvo pode ser cristalizada com o fármaco principal ligado a ela. Usando técnicas de modelagem molecular e química computacional, a estrutura municia o químico com informações sobre as substituições que provavelmente melhoram o ajuste do fármaco com seu alvo e, assim, aumentam sua afinidade (e de forma simultânea, espera-se, aumentem a seletividade). Outra técnica valiosa para aprender a estrutura de um complexo fármaco-receptor é a espectroscopia de ressonância magnética (RM). A RM é feita em soluções, com a vantagem de não necessitar a cristalização do complexo. Entretanto, as estruturas obtidas por espectroscopia de RM em geral não são tão precisas quanto as da cristalografia de raios X e o alvo proteico não pode ser maior do que 35-40 kDa.

A grande vantagem desta abordagem na invenção de fármacos é que o sucesso pode ser alcançado inteiramente por meio de computação. Imagine uma base de dados contendo informações pormenorizadas sobre milhões de substâncias químicas e um outro banco de dados contendo informações estruturais detalhadas sobre todas as proteínas humanas. A abordagem computacional é passar todas as substâncias químicas sobre a proteína de interesse para encontrar quais as que apresentam interações de alta afinidade. O sonho é ainda mais ousado se adquirirmos a capacidade de escrutinar todas as substâncias que se ligam ao alvo de interesse com todas as proteínas humanas, para descartar os compostos que apresentam reações indesejadas. Por fim, também queremos prever as consequências estruturais e funcionais de um fármaco que se liga ao alvo (um desafio enorme), bem como as propriedades farmacocinéticas relevantes da molécula de interesse. Estamos muito longe da realização deste sonho fabuloso, contudo estamos avançados o suficiente para imaginá-lo e perceber que pode se tornar realidade algum dia. Sem dúvida, a abordagem computacional tem sugerido novos usos para antigos fármacos e oferecido explicações para os fracassos recentes de fármacos nos últimos estágios do desenvolvimento clínico (p. ex., torcetrapibe, ver adiante) (Kim e cols., 2010; Kinnings e cols., 2009; Xie e cols., 2007, 2009).

Grandes moléculas são altamente importantes

Fármacos proteicos eram incomuns antes do advento da tecnologia do DNA recombinante. A insulina foi introduzida na medicina clínica para o tratamento da diabetes após os experimentos de Banting e Best em 1921. A insulina pode ser produzida em grandes quantidades por purificação a partir de pâncreas suíno ou bovino obtidos de abatedouros. Estas insulinas são ativas no homem,

embora anticorpos contra proteínas estranhas sejam ocasionalmente problemáticos.

O hormônio do crescimento, usado contra o nanismo hipofisário, é um caso de especificidade de espécie mais rigoroso: só o hormônio humano pode ser usado após purificação de hipófises coletadas em necropsias. O risco desta abordagem foi destacado quando pacientes que receberam o hormônio humano desenvolveram a doença de Creutzfeldt-Jakob (o equivalente humano do mal da vaca louca), uma doença neurológica degenerativa fatal causada por proteínas príons que contaminam a preparação do fármaco. Graças à clonagem genética e a capacidade de produzir grandes quantidades de proteínas expressando o gene clonado em bactérias ou células eucarióticas cultivadas em biorreatores enormes (30 mil litros), as proteínas terapêuticas atualmente utilizam preparações altamente purificadas de proteínas humanas (ou humanizadas). Proteínas raras podem agora ser produzidas em quantidade, e as reações imunológicas são minimizadas. As proteínas podem ser planejadas, personalizadas e otimizadas usando técnicas de engenharia genética. Outros tipos de macromoléculas também podem ser usados em terapêutica. Por exemplo, oligonucleotídeos antissenso são usados para bloquear a transcrição ou translação, pois são pequenos RNAs interferidores (siRNAs). Proteínas utilizadas terapeuticamente incluem vários hormônios, fatores de crescimento (p. ex., eritropoietina, fator estimulante de colônias de granulócitos) e citocinas, bem como cresce rapidamente o número de anticorpos monoclonais empregados no tratamento do câncer e doenças autoimunes. Os anticorpos monoclonais murinos podem ser “humanizados” (pela substituição de sequências de aminoácidos de camundongos por humanos). Alternativamente, os camundongos têm sido “redesenhados” substituindo seus genes críticos por equivalentes humanos de modo que eles produzem anticorpos completamente humanos. A terapêutica proteica é administrada por via parenteral e seus receptores ou alvos devem ser acessíveis extracelularmente.

ALVOS DA AÇÃO DOS FÁRMACOS

Os primeiros fármacos resultaram da observação dos efeitos de plantas após sua ingestão por animais. Podiam-se observar pelo menos alguns efeitos da(s) substância(s) da planta e, como vantagem extra, saber que o extrato da planta é ativo por via oral. Fármacos valiosos foram descobertos sem conhecer seu mecanismo ou local de ação. Embora esta abordagem continue útil (p. ex., no rastreamento da capacidade de produtos naturais matarem microrganismos ou células malignas), a invenção de fármacos atual usa em geral abordagem inversa — parte da hipótese de que certa proteína ou via tem um papel crítico na patogênese de certa doença e que alterando a atividade desta proteína ela por consequência será eficaz contra a doença. Surgem questões cruciais:

- Alguém consegue encontrar um fármaco que tem o efeito desejado contra seu alvo?
- A modulação da proteína-alvo afeta a evolução da doença?
- Este projeto faz sentido economicamente?

Os esforços que são investidos para encontrar o fármaco desejado são determinados pela confiança na resposta às duas últimas questões.

O alvo é suscetível a fármacos?

A suscetibilidade de um alvo a uma molécula orgânica de baixa massa molecular depende da presença de locais de ligação que possam ser alcançados com considerável afinidade e seletividade pelo fármaco. Se o alvo é uma enzima ou um receptor para um ligante pequeno, é-se encorajado a prosseguir. Se o alvo está relacionado com outra proteína a qual apresenta, por exemplo, um local de ligação de um ligante regulador, tem-se esperança. Entretanto, se os ligantes conhecidos são peptídeos ou proteínas com extensos conjuntos de contatos com seu receptor, o desafio é muito maior. Se o objetivo é interromper interações entre duas proteínas, pode ser necessário encontrar o “ponto-chave” que é crucial para as interações proteína-proteína. Alvos extracelulares são intrinsecamente mais fáceis de alcançar e, em geral, somente alvos extracelulares são acessíveis a fármacos macromoleculares.

O alvo foi validado?

Obviamente esta questão é crítica. Uma resposta negativa, com frequência só obtida retrospectivamente, é a causa comum do fracasso na invenção de fármacos. Com base em extensos estudos de um processo biológico, pode-se acreditar que a proteína X tem um papel crítico em uma alteração patológica daquele processo. Entretanto os sistemas biológicos com frequência têm elementos redundantes e são adaptáveis. Quando a atividade da proteína X é, por exemplo, inibida por um fármaco, a redundância no sistema pode permitir a compensação. O sistema também pode se adaptar à presença do fármaco, talvez regulando a expressão do alvo ou de produtos de um gene funcionalmente relacionado. Em geral, quanto mais importante a função, maior a complexidade do sistema. Por exemplo, vários mecanismos que controlam a alimentação e o apetite e fármacos para controlar a obesidade são notoriamente difíceis de encontrar. A descoberta do hormônio leptina que suprime o apetite foi baseada em mutações no camundongo que causam a perda de leptina e/ou seu receptor; qualquer tipo de mutação resulta em obesidade tanto no camundongo quanto em humanos. A leptina pareceu, assim, uma maravilhosa oportunidade de tratar a obesidade. Contudo, indivíduos obesos têm elevadas concentrações de leptina circulante e parecem insensíveis a sua ação.

As técnicas modernas de biologia molecular oferecem novas e poderosas ferramentas para validar alvos potenciais de fármacos até ao ponto dos sistemas de modelos biológicos assemelharem-se a biologia humana. Os genes podem ser inseridos, interrompidos e alterados em camundongos. Pode-se assim criar modelos de doença em animais ou mimetizar os efeitos de interrupção ou ativação a longo prazo em um determinado processo biológico. Se, por exemplo, a interrupção de um gene que codifica uma enzima ou receptor específicos tem efeitos benéficos em um modelo murino válido de doença humana, pode-se pressupor que o alvo potencial do fármaco tenha sido validado. As mutações em humanos também podem fornecer informações extraordinariamente valiosas. Por exemplo, mutação com perda de função no gene PCSK9 (que codifica proproteína subtilisina/hexina convertase do tipo 9) diminui acentuadamente o LDL colesterol no plasma e reduz o risco de infarto do miocárdio (Horton e cols., 2009). Esta simples, mas poderosa, observação fala em favor de um alvo de fármaco bem validado. Com base nestes achados, várias indústrias farmacêuticas procuram ativamente inibidores da função PCSK9.

Este esforço para invenção de fármacos é viável economicamente?

A invenção de fármacos e seu desenvolvimento são extraordinariamente caros, como será discutido mais adiante neste capítulo. A realidade econômica influencia a direção da ciência. Por exemplo, os investidores de uma companhia em geral não gastam no desenvolvimento de produtos para doenças raras ou para doenças que só são comuns em regiões do mundo subdesenvolvidas economicamente. Os recursos para investir em fármacos que atuem contra doenças raras ou doenças que afetam primariamente países em desenvolvimento (especialmente doenças parasitárias) podem se originar dos pagadores de impostos ou de um filantropo muito rico; tais recursos em geral não vêm de investidores privados envolvidos com empresas que precisam ser lucrativas.

PESQUISA PRÉ-CLÍNICA ADICIONAL

Seguindo a via recém-descrita pode-se obter uma molécula potencial que interage com um alvo validado e altera sua função da forma desejada (seja aumentando ou inibindo as funções do alvo). Agora é preciso considerar todos os aspectos da molécula em questão — sua afinidade e seletividade para interagir com o alvo, suas propriedades farmacocinéticas (absorção, distribuição, metabolismo e excreção), questões como a síntese em larga escala ou purificação a partir de fontes naturais, suas propriedades farmacêuticas (estabilidade, solubilidade, questões de formulação) e sua segurança. Pode-se tentar corrigir, na medida do possível, alguma deficiência

óbvia modificando a própria molécula ou alterando a forma como a molécula é apresentada para uso.

Antes de serem administrados em humanos, os fármacos potenciais são testados quanto a toxicidade geral monitorando as atividades de vários sistemas em duas espécies de animais por um extenso período de tempo. Os compostos também são avaliados quanto à carcinogenicidade, genotoxicidade e toxicidade reprodutiva. Para muitos destes testes são usados animais, apesar do valor preditivo dos resultados obtidos em espécies não humanas serem certamente imperfeitos. Em geral são usados um roedor (em geral camundongo) e um não roedor (em geral coelhos). Quando possível são usados testes *in vitro* e *ex vivo*, ambos para poupar animais e minimizar custos. Se for observado algum efeito indesejado, a questão óbvia é se é baseada no seu mecanismo (*i.e.*, causado por interação do fármaco com o seu alvo intencional) ou devido a efeito fora do alvo. No caso deste último, resta a esperança de minimizar o efeito otimizando ainda mais a molécula.

Antes que os ensaios de um novo fármaco em potencial sejam realizados nos EUA (*i.e.*, antes que candidato a fármaco possa ser administrado a humanos) o responsável deve preencher um formulário IND* (Investigation New Drug) que é um requerimento à V.S. Food and Drug Administration (FDA; ver a próxima seção) para permitir a administração de testes em humanos. O IND descreve as evidências preliminares e racionais para a eficácia em sistemas experimentais, bem como a farmacologia, toxicologia, química, fabricação e assim por diante. Também deve descrever o planejamento da pesquisa de fármacos em humanos. O FDA tem 30 dias para revisar o requerimento, neste tempo a agência deve reprovar, solicitar mais informações ou permitir os testes clínicos iniciais. Na falta de objeções ou solicitação de mais informações pelo FDA em 30 dias, pode-se iniciar o ensaio clínico.

ENSAIOS CLÍNICOS E O PAPEL DO FDA

O FDA é a agência reguladora do U.S. Department of Health and Human Services. Como missão, seu estatuto indica:

o FDA é responsável por proteger a saúde pública assegurando a segurança, eficácia e garantia dos fármacos humanos e veterinários, produtos biológicos, aparelhos médicos, suprimento de alimentos da nação, cosméticos e produtos que emitem radiação. O FDA também é responsável pelo progresso da saúde pública ajudando a acelerar as inovações que tornam os medicamentos e alimentos mais eficazes, seguros e acessíveis; ajudar o público a obter informações

precisas, necessárias para usar os medicamentos e alimentos na melhoria de sua saúde, baseadas na ciência (FDA, 2009).

A primeira legislação relacionada com fármacos nos EUA, o Federal Food and Drug Act de 1906 diz respeito somente do transporte interestadual de alimentos e medicamentos adulterados ou falsificados. Não havia obrigações em estabelecer eficácia e segurança dos medicamentos. Este Ato foi emendado em 1938, após a morte de 105 crianças devido ao “elixir de sulfanilamida”, uma solução de sulfanilamida em dietilenoglicol, um excelente, porém altamente tóxico solvente e ingrediente anticongelamento. A aplicação do Ato emendado foi confiada ao FDA. Passaram a ser exigidos estudos de toxicidade, bem como a aprovação do NDA antes que um fármaco pudesse ser promovido e distribuído. Embora a segurança do novo fármaco devesse ser demonstrada, não era necessário comprovar eficácia. Na década de 1960, a talidomida, um fármaco hipnótico sem óbvias vantagens sobre outros, foi introduzida na Europa. Levantamentos epidemiológicos estabeleceram que este fármaco ingerido no início da gestação foi responsável por uma grave e relativamente rara epidemia de defeitos congênitos, a focomelia. Em reação a esta catástrofe, o congresso dos EUA aprovou as emendas Harris-Kefauver a Food, Drug and Cosmetic Act em 1962. Esta emenda estabeleceu a exigência de provas de eficácia bem como documentação relativa à segurança em termos de relação risco-benefício para a entidade nosológica a ser tratada (quanto mais grave a doença, maior o risco aceito).

Uma das responsabilidades primárias da agência é proteger o público de medicações prejudiciais. Entretanto, o FDA claramente se defronta com um enorme desafio, especialmente em vista da ampla crença que sua missão possivelmente não pode ser realizada com os recursos disponíveis. Além disso, os danos por fármacos que causam efeitos adversos não previstos, não são só o risco de um sistema imperfeito, mas também ocorrem danos quando o processo de aprovação atrasa a introdução de um novo fármaco com importantes efeitos benéficos. A determinação da segurança e eficácia anteriormente à comercialização em massa exige considerações cuidadosas.

A condução de ensaios clínicos

Os ensaios clínicos (considerando fármacos) são investigações em humanos, com objetivo de adquirir informações sobre as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas de um potencial fármaco. Dependendo da natureza e fase do ensaio, ele pode ser projetado para avaliar a segurança do fármaco, sua eficácia no tratamento ou prevenção de condições específicas em pacientes, sua tolerância e efeitos adversos. Para um fármaco ser aprovado para comercialização nos EUA, deve ser comprovada uma eficácia e ser estabelecida uma margem de segurança adequada. O U. S. National Institutes of Health destaca sete exigências éticas que devem ser atendidas antes de poder-se iniciar o ensaio clínico que compreendem: valor social,

* N. de R.T. Sigla em inglês para fármaco novo em investigação.

validade científica, seleção justa e objetiva dos indivíduos, consentimento informado, relação risco-benefício favorável, aprovação e supervisão de um comitê revisor independente (IRB) e respeito aos participantes.

Tipicamente, os ensaios clínicos regulamentados pelo FDA são conduzidos em quatro fases. As três primeiras são projetadas para estabelecer segurança e eficácia, enquanto a fase IV, ensaios pós-comercialização, delineiam informações adicionais com relação às indicações, riscos, doses e esquemas de administração ideais. A Tabela 1-1 e a Figura 1-1 resumem os aspectos importantes de cada fase do ensaio clínico, especialmente a evolução de cada estágio sucessivo pelo relativamente longo e dispendioso processo.

Quando os ensaios iniciais da fase III estão completos, o patrocinador (em geral uma companhia farmacêutica) requer do FDA a aprovação para comercializar o fármaco; este requerimento é denominado NDA ou (de *Biologics Licence Application* BLA; requerimento de licença biológica). O requerimento é acompanhado de relatório técnico (RT) que contém informações abrangentes incluindo registro de casos individuais de centenas ou milhares de indivíduos que receberam o medicamento durante a fase de testes III. O RT é revisado por equipe de especialistas e o FDA pode convocar ajuda de especialistas externos nos casos complexos, em simpósios. O uso destes comitês auxiliares externos amplia o grupo disponível para ajudar a tomar decisões importantes e difíceis.

Sob as disposições do Prescription Drug User Fee Act (PDUFA; Ato da taxa de usuário de fármacos sujeitos a prescrição, instituído inicialmente em 1992 e renovado em 2007), as companhias farmacêuticas subsidiam uma significativa porção do orçamento do FDA através de taxas de usuários, um esforço legislativo para acelerar o processo de revisão de aprovação de fármacos. O PDUFA também ampliou o programa do FDA na segurança de fármacos e aumentou os recursos para revisar as propagandas de fármacos na televisão. A ampliação da equipe do FDA em curso reduziu o tempo necessário para apreciação, apesar disso o processo é demorado. O prazo de 1 ano é considerado padrão. O objetivo são 6 meses se o fármaco candidato tem o *status* de prioridade por sua importância em preencher uma necessidade não atendida.

Antes de o fármaco ser aprovado para comercialização, a companhia e o FDA devem concordar sobre o conteúdo da bula — as informações oficiais de prescrição. A bula descreve as indicações aprovadas para uso do fármaco e as informações farmacológicas e clínicas, incluindo dosagem, reações adversas, advertências e precauções especiais. O material promocional usado pela companhia farmacêutica não pode se desviar das informações contidas na bula. É importante que o médico não fique preso aos dizeres da bula; o médico, nos EUA, *pode* legalmente prescrever o fármaco para qualquer propósito que considere razoável. Entretanto,

Tabela 1-1

Características típicas das várias fases dos ensaios clínicos necessários para a comercialização de novos fármacos

FASE I Primeiro em humanos	FASE II Primeiro em pacientes	FASE III Ensaio multicêntrico	FASE IV Vigilância pós-comercialização
10-100 participantes	50-500 participantes	Poucas centenas a poucos milhares de participantes	Vários milhares de participantes
Em geral, voluntários saudáveis; ocasionalmente pacientes com doença rara ou avançada	Pacientes que recebem o fármaco experimental	Pacientes que recebem o fármaco experimental	Pacientes em tratamento com o fármaco aprovado
Rótulo aberto	Randomizado e controlado (pode ser controlado por placebo), pode ser cego	Randomizado e controlado (pode ser controlado por placebo) ou não controlado, pode ser cego	Rótulo aberto
Segurança e tolerabilidade	Eficácia e faixa de doses	Confirmação da eficácia em população aumentada	Eventos adversos, aderência, interações medicamentosas
De meses até 1 ano	1-2 anos	3-5 anos	Sem duração fixa
US\$ 10 milhões	US\$ 20 milhões	US\$ 50-100 milhões	—
Taxa de êxito 50%	Taxa de êxito 30%	Taxa de êxito 25-50%	—

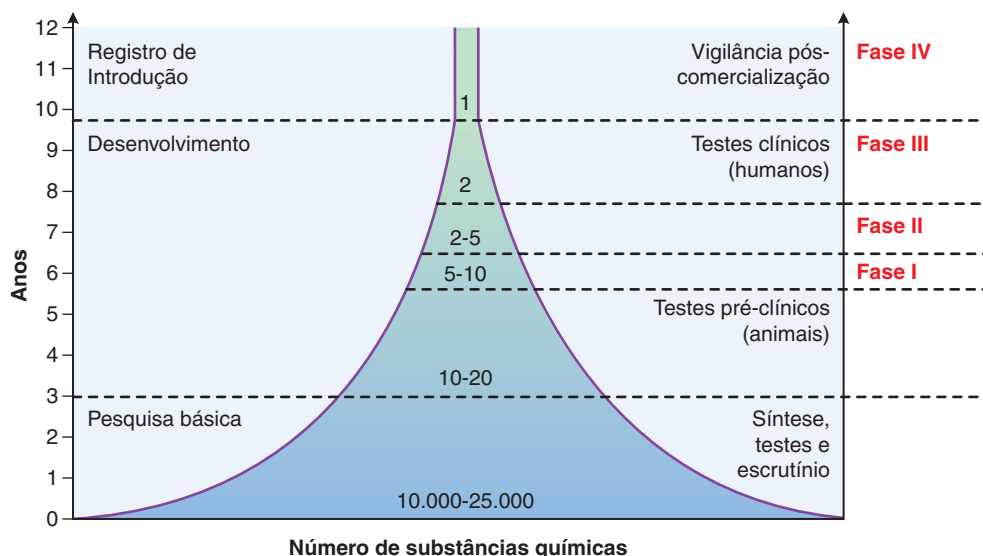


Figura 1-1 Fases, linhas de tempo e atritos que caracterizam a invenção de novos fármacos. Ver também a Tabela 1-1.

terceiros envolvidos (companhias de seguro, planos de saúde etc.) em geral não indenizam o paciente dos custos de fármacos usados para indicações não explicitadas na bula a menos que o novo uso seja fundamentado por um ou vários compêndios como a Farmacopeia dos EUA. Além disso, o médico fica vulnerável a litígios decorrentes de efeitos adversos resultantes do uso não aprovado do fármaco.

Determinação da segurança e eficácia

Para demonstrar eficácia para o FDA é necessário realizar ‘investigações adequadas e bem controladas’, em geral interpretadas como dois ensaios clínicos replicados que em geral, mas nem sempre, são randomizadas, duplo-cegas e controladas por placebo. O placebo é um controle adequado? A *Declaração de Helsinki* do World Medical Association (2000) desencoraja o uso de controles placebo quando existe um tratamento alternativo para comparação. O que deve ser mensurado no ensaio? Em um ensaio simples, parâmetros facilmente quantificáveis (um objetivo secundário ou substituto), mas aceito como preditivo de resultado clínico relevante, é mensurado em grupos correspondentes tratados com fármaco ou placebo. Exemplos de objetivos substitutos incluem LDL colesterol como indicador de infarto do miocárdio, densidade mineral óssea como indicador de fraturas ou hemoglobina A_{1C} como indicador de complicações do diabetes melito. Ensaios mais rigorosos exigem a demonstração da redução de incidência de infarto do miocárdio em pacientes que fazem uso do fármaco candidato em comparação com os tratados com um inibidor de HMG-CoA redutase (estatina) ou outro fármaco que reduz o LDL colesterol ou a redução da incidência de fraturas em

comparação com os pacientes que recebem bifosfonato. O uso de resultados substitutos reduz significativamente os custos e o tempo necessário para completar os ensaios, mas há vários fatores limitantes, incluindo o significado do objetivo secundário para a doença ou a condição que o fármaco candidato deverá tratar.

Algumas das dificuldades são bem ilustradas com as experiências recentes com ezetimiba, um fármaco que inibe a absorção do colesterol do trato gastrointestinal (TGI) e reduz a concentração de LDL colesterol no plasma, especialmente quando usado em associação com uma estatina. A redução do LDL colesterol foi aceita como um objetivo substituto apropriado para a eficácia da ezetimiba em reduzir infartos do miocárdio e derrames, consequências do acúmulo de colesterol em células espumosas abaixo do endotélio dos vasos. Surpreendentemente o ensaio ENHANCE demonstrou que a associação de ezetimiba e uma estatina não reduziram a espessura íntima-média das artérias carótidas (a mensuração mais direta do acúmulo de colesterol subendotelial) comparado com a estatina isolada, apesar de a associação reduzir substancialmente mais as concentrações de LDL colesterol do que cada fármaco isolado (Kastelein e cols., 2008). Os críticos do ensaio ENHANCE argumentam que os pacientes do estudo tinham hipercolesterolemia familiar, foram tratados com estatinas durante anos e não apresentaram espessamento da artéria carótida no início do estudo. A ezetimiba deveria ter sido aprovada? Devemos voltar a mensurar o objetivo clínico final (p. ex., infartos do miocárdio) antes da aprovação de fármacos que diminuem o colesterol por um novo mecanismo? Os custos envolvidos nestes ensaios extensos e dispendiosos devem ser assumidos por alguém (os custos são discutidos adiante neste capítulo). Tal estudo (denominado IMPROVE-IT) está em realização; milhares de pacientes estão envolvidos e saberemos o resultado em alguns anos.

O fármaco torcetrapibe constitui um exemplo relacionado na mesma área terapêutica. O torcetrapibe aumenta o HDL colesterol (o bom colesterol), e níveis elevados de HDL colesterol estão associados estatisticamente com menor incidência de infartos do

miocárdio (constitui um objetivo substituto). Surpreendentemente a administração clínica de torcetrapibe causou um *aumento* significativo na mortalidade de eventos cardiovasculares, encerrando seu desenvolvimento de 15 anos e US\$ 800 milhões. (Para análise biológica de sistemas computacionais recentes que podem explicar este fracasso, ver Xie e cols., 2009.) Neste caso foi um erro aprovar o medicamento baseado neste objetivo secundário (Cutler, 2007).

O conceito de segurança do fármaco talvez seja mais complexo (Institute of Medicine, 2007). Nenhum fármaco é totalmente seguro; todos os fármacos produzem efeitos indesejados em pelos menos uma pessoa em alguma dosagem. Vários efeitos indesejados e graves de fármacos ocorrem tão raramente, talvez só um em vários milhares de pacientes, que eles permanecem não detectados na população relativamente pequena (poucas centenas) na fase III de ensaio clínico-padrão (Tabela 1-1). Para detectar e verificar que tais eventos são de fato relacionados ao fármaco seria necessário administrá-lo a dezenas ou centenas de milhares de pessoas durante o ensaio clínico, acrescentando tempo e custos enormes ao desenvolvimento do fármaco e retardando o acesso a tratamentos potencialmente benéficos. Em geral o verdadeiro espectro e a incidência de efeitos indesejados se tornam conhecidos somente após o fármaco ser liberado ao comércio amplo e usado por um grande número de pessoas (Fase IV, vigilância pós-comercialização). Os custos de desenvolvimento de fármacos e os preços dos fármacos podem ser reduzidos substancialmente se o público estiver disposto a aceitar maior risco. Isto requer mudar o que pensamos acerca das responsabilidades das companhias farmacêuticas por danos devidos a um efeito adverso do fármaco que não foi detectado em ensaios clínicos aceitos como adequados pelo FDA.

Embora o conceito seja óbvio, muitos perdem de vista o fato que efeitos adversos graves de um fármaco, incluindo morte, podem ser considerados aceitáveis se o efeito terapêutico é suficientemente único e valioso. Tais dilemas podem tornar-se temas para grandes debates. A suficiência de um efeito terapêutico na presença de um efeito adverso de um fármaco pode ser bem subjetiva. A carne de uma pessoa pode ser sem dúvida, veneno para outra pessoa. Enormes esforços são feitos para quantificar a relação risco-benefício, mas as respostas com frequência não são simples.

Várias estratégias existem para detectar efeitos adversos após a comercialização de um medicamento, mas o debate continua sobre o método mais eficiente e eficaz. Abordagens formais para estimar a magnitude de um efeito adverso incluem o acompanhamento ou estudo *coorte* de pacientes que estão recebendo um fármaco particular o estudo caso-controle, onde a frequência do uso do fármaco em casos de respostas adversas é comparado com controles; e meta análises de estudos pré e pós-comercialização. Devido a deficiências destes tipos de estudos em detectar o que pode ser um evento relativamente raro precisam ser usadas abordagens adicionais. Notícias espontâneas de reações adversas se mostram

como uma via eficaz para gerar sinais precoces de efeitos adversos causados por fármacos (Aagard e Hansen, 2009) e são a única forma prática de detectar eventos raros, eventos que ocorrem após uso prolongado, efeitos adversos retardados e várias interações medicamentosas. Recentemente foi feito grande esforço para melhorar o sistema de notificação nos EUA, denominado Medwatch (Brewer e Colditz, 1999; Kessler e cols., 1993; ver também Apêndice 1). O sistema de notificação voluntária nos EUA não é tão sólido quanto os sistemas legais de alguns outros países. Um número perturbador de médicos não está consciente que o FDA tem um sistema de notificação para reações adversas de fármacos, mesmo que o sistema tenha sido publicado repetidas vezes nas principais revistas médicas (Trontell, 2004). Relativamente poucos clínicos preenchem os registros de efeitos adversos de fármacos; com frequência os que são recebidos estão incompletos ou são de tão baixa qualidade que os dados não são considerados confiáveis (Fontarosa e cols., 2004).

As comunicações espontâneas mais importantes são as que descrevem reações graves. Os registros de fármacos novos (nos primeiros 5 anos da introdução do fármaco) são os mais significativos, mesmo considerando que o médico possa não ser capaz de atribuir a causa a um fármaco particular. O sistema emite sinais precoces de advertência de efeito adverso inesperado que pode ser investigado com técnicas mais formais. Entretanto, o sistema também serve para monitorar alterações na natureza ou frequência das reações adversas devido ao envelhecimento da população, alterações na própria doença ou a introdução de tratamentos novos e concorrentes. A fonte primária das notificações são médicos atentos e responsáveis; outras fontes potencialmente úteis são as enfermeiras, farmacêuticos e estudantes destas disciplinas. Além disso, comissões de farmácia e de terapêutica, situadas em hospitais, com frequência são encarregadas da monitoração de efeitos adversos em pacientes hospitalizados. Os registros destas comissões devem ser enviados ao FDA. O formulário simples para notificação pode ser obtido 24h por dia, nos 7 dias da semana, telefonando para 800-FDA-1088; como alternativa as reações adversas podem ser notificadas diretamente (www.fda.gov/medwatch). Os profissionais da saúde também podem contatar a indústria farmacêutica onde eles legalmente são obrigados a preencher os formulários para o FDA. Com este sistema de notificação simples, o clínico pode servir como um sentinela vital na detecção de reações adversas a fármacos.

CONSIDERAÇÕES POLÍTICAS PÚBLICAS E CRÍTICAS DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Não há dúvida que os fármacos podem salvar, prolongar e melhorar a vida da população. Assim como a nutrição adequada, vacinações e medicações são importantes na

saúde pública. Entretanto, em uma economia de mercado livre, o acesso a fármacos seguros e eficazes (ou a qualquer outro tipo de cuidados com a saúde para aquela matéria) não é equitativa. Não é surpresa que exista uma tensão substancial entre os que querem tratar dos medicamentos como direitos e os que veem os medicamentos como produtos de alta tecnologia da sociedade capitalista. Os simpatizantes ao direito argumentam que o direito constitucional a vida deve assegurar acesso aos medicamentos e outros serviços de saúde e são críticos das companhias farmacêuticas e outros que têm lucro do comércio de fabricar e vender medicamentos. Os simpatizantes ao livre comércio destacam que sem lucros será difícil gerar os recursos e a inovação necessária para o desenvolvimento de novos fármacos. A mídia focaliza no policiamento público com respeito à ética nos testes de medicamentos, a efetividade das regulamentações governamentais e os conflitos de interesses entre pesquisadores, clínicos e outros que têm participação no sucesso de um fármaco. Além disso, têm ocorrido altas batalhas legais recentemente devido ao acesso a medicamentos experimentais (não aprovados pelo FDA) e sobre danos e mortes resultantes de medicamentos experimentais e dos já registrados. Notoriamente o público tem interesse na indústria farmacêutica e sua supervisão. Em consequência, o desenvolvimento de fármacos e medicamentos não é só um processo científico, mas também político no qual as posições podem mudar rapidamente. Há pouco mais de uma década a Merck foi eleita pela revista *Fortune* a companhia americana mais admirada, posto em que ficou sete anos sucessivamente, um recorde que ainda permanece. Hoje, a Johnson e Johnson é a única companhia farmacêutica entre as 50 mais admiradas e isso provavelmente reflete suas vendas de produtos como *band-aids* e óleos para bebês, ao invés de medicamentos. A próxima seção explora alguns dos mais controversos aspectos que envolvem a invenção e o desenvolvimento de fármacos e considera algumas das mais estridentes críticas que foram suportadas pela indústria farmacêutica (Angell, 2004).

Desconfiança de cientistas e indústria

Os críticos da indústria farmacêutica em geral se posicionam a partir do ponto de vista que as pessoas (e os animais) devem ser protegidos das gananciosas e inescrupulosas companhias e dos cientistas (Kassirer, 2005). Eles podem apontar para as infelizes (e muito divulgadas) ocorrências de plágios, fraudes e má conduta de cientistas e executivos de indústrias, de comportamento não ético em laboratórios universitários e consultórios médicos. Não obstante estes problemas, o desenvolvimento de fármacos novos e melhores é bom para pessoas e animais. Na ausência de uma agência governamental de espírito empreendedor que controle o desenvolvimento de fármacos, o modelo atual depende predominantemente de

companhias farmacêuticas de propriedade de investidores, assim como outras, que têm como motivação o lucro e a obrigação com seus acionistas.

Preços e rentabilidade

Os preços dos fármacos prescritos causam grande consternação entre os consumidores, especialmente quando várias seguradoras procuram controlar custos decidindo não cobrir certos medicamentos de marca. Além disso, alguns medicamentos (especialmente contra o câncer) foram introduzidos em anos recentes com preços que excedem em muito os custos de desenvolvimento, fabricação e divulgação do produto. Vários destes produtos foram descobertos em laboratórios do governo ou em universidades que recebem verbas federais. Os EUA é o único país desenvolvido que não controla os preços dos medicamentos e onde o preço não tem nenhum papel no processo de aprovação. Vários fármacos nos EUA custam muito mais do que em outros países. O resultado é que os consumidores dos EUA subsidiam os custos para o “resto do mundo”, incluindo países desenvolvidos, o que os irrita.

Conforme explicado anteriormente, o desenvolvimento de fármacos é um processo longo, dispendioso e altamente arriscado (Figura 1-1 e Tabela 1-1). Apenas uma pequena parcela das substâncias que entram na linha de desenvolvimento se torna um agente terapêutico. Em consequência os fármacos precisam ter preços que recuperem os custos substanciais de invenção e desenvolvimento e para subsidiar a propaganda necessária para introduzir os novos produtos para médicos e pacientes. No entanto, enquanto as despesas com cuidados de saúde nos EUA continuam aumentando em ritmo alarmante, os fármacos prescritos participam só com 10% das despesas totais (Kaiser Family Foundation, 2009), e uma fração significativa deste custo é com medicamentos genéricos, de baixo custo. Embora o aumento nos preços seja significativo em certas classes (p. ex. medicamentos anticâncer), o preço total dos medicamentos prescritos cresce em um ritmo menor do que os outros custos com a saúde. Mesmo reduções drásticas no preço dos fármacos, o que limitaria acentuadamente o desenvolvimento de novos fármacos e medicamentos, não reduziria as despesas totais com cuidados de saúde mais do que um percentual mínimo.

A margem de lucro nas principais indústrias farmacêuticas é excessiva? Não há uma resposta objetiva para responder esta questão. Respostas pragmáticas vêm das estatísticas de mercado e da sobrevivência das companhias. O sistema de mercado livre afirma que a remuneração deve ser maior para empreendimentos em áreas particularmente arriscadas e que a remuneração deve ser maior para os que estão dispostos a assumir estes riscos. A indústria farmacêutica é claramente uma das mais arriscadas. Os custos para trazer produtos até o mercado são enormes, a taxa de sucesso é baixa (respondendo por alta parcela do custo), a proteção efetiva da patente é de cerca de uma década apenas (ver Propriedade Intelectual e Patente, adiante neste capítulo) exigindo que cada companhia se reinvente a cada ciclo de 10 anos (aproximadamente o mesmo que o ciclo de vida de um CEO [Oficial Chefe Executivo] ou um vice-presidente executivo de pesquisa e desenvolvimento), as regulamentações são rígidas, a responsabilidade do produto aprovado, após alcançar o mercado, é enorme, a competição é feroz.

A relação do preço das ações de uma companhia em relação aos rendimentos é denominada de relação preço/rendimento (P/R) e é uma medida da previsão de mercado sobre a lucratividade da empresa. Há uma década os estoques das companhias farmacêuticas eram cotados em um prêmio de 20%; hoje são comercializadas com 34% de redução; esta é uma mudança drástica. Há uma ou duas décadas, a indústria farmacêutica era incrivelmente fragmentada, com os principais participantes dominando frações modestas do mercado total. Fusões e aquisições continuam estreitando o campo. Por exemplo, Hoechst AG, Roussel Uclaf e Marion Merrel Dow mais a Rhone-Poulenc tornaram-se Aventis, a qual se fundiu com Sanofi-Synthelabo resultando na Sanofi-Aventis. A gigante Pfizer representa a consolidação da Warner Lambert, Park Davis, Searle, Monsanto, Pharmacia, Upjohn e Agouron, entre outras. A compra da Wyeth pela Pfizer está pendente. A Wyeth já é o resultado da consolidação da American Home Products, American Cyanamid, Ayerst, A. H. Robbins, Ives Laboratories e Genetics Institute. O mundo farmacêutico está encolhendo.

Quem paga?

A saúde nos EUA é custeada por contribuintes particulares e programas governamentais. Os custos dos fármacos prescritos é onerado aos consumidores (seu próprio bolso), seguradoras privadas e programas de seguro públicos como *Medicare*, *Medicaid* e o *State Children's Health Insurance Program* (SCHIP). Iniciativas recentes dos principais distribuidores e farmácias passando pelas seguradoras privadas e oferecendo incentivos para aquisição de fármacos genéricos ajudaram a diminuir a parcela das despesas domésticas com medicamentos, contudo, mais de um terço dos custos totais de varejo nos EUA são pagos com dólares de recursos públicos, os impostos.

Os custos dos cuidados com a saúde nos EUA são mais caros do que em qualquer outro lugar, mas não são, em média, demonstravelmente menores que em qualquer outro lugar. Os EUA, entretanto, são consideravelmente mais socioeconomicamente diversos do que vários outros países com os quais é comparado. Quarenta e cinco milhões de estadunidenses não são segurados e procuram cuidados médicos de rotina nas emergências de hospitais. Os medicamentos são tema atual de debate complexo entre médicos, saúde pública, economia e política. A solução para estes problemas reais deve reconhecer a necessidade de vias eficazes para incentivar a inovação e permitir, reconhecer e remunerar cuidados médicos passivos.

Propriedade intelectual e patentes

A descoberta de fármacos, como qualquer outra, resulta em propriedade intelectual passível de proteção por patente. Sem a proteção, nenhuma companhia pensa em fazer os investimentos necessários para a invenção e o desenvolvimento de fármacos. Com a aprovação do Ato Bayh-Dole (35USC200) em 1980, o governo federal (dos EUA) criou grandes incentivos para cientistas em

centros médicos acadêmicos desenvolverem um espírito empreendedor na invenção de fármacos. O Ato transferiu os direitos de propriedade intelectual aos próprios pesquisadores e, em algumas circunstâncias, às suas respectivas instituições com objetivo de estimular tipos de parcerias com a indústria que resultassem na introdução de novos produtos no mercado, onde poderiam beneficiar o público. Isto resultou na criação de escritórios de “transferência de tecnologia” em cada principal universidade para auxiliar os cientistas a requerer patentes e negociar licenciamentos com a indústria (Geiger e Sá, 2008). Enquanto a necessidade de proteger a propriedade intelectual é aceita em geral, o estímulo à pesquisa em colaboração público-privada deu origem a preocupações sobre conflitos de interesses entre cientistas e universidades (Kaiser, 2009).

Apesar das complicações que resultam das relações universidade-indústria, a proteção de patente é muito importante para a inovação. Como foi observado por Abraham Lincoln em 1859 (o único presidente dos EUA a possuir uma patente [#6469, para um aparelho para içar barcos sobre cardumes]), ao conceder ao inventor o uso exclusivo do seu invento por um tempo limitado, o sistema de patentes “acrescenta combustível ao interesse do gênio criador na descoberta e produção de coisas novas e úteis”. O sistema de proteção de patente nos EUA determina que a patente dê cobertura a propriedade por apenas 20 anos a partir da data da petição para um novo fármaco. Durante este período o titular da patente pode evitar que outros comercializem o produto dando ao fabricante os direitos exclusivos de comercialização e fornecimento do fármaco. Quando a patente expira aparecem produtos equivalentes no mercado e são comercializados com preços bem mais baixos que o fármaco original, pois não tiveram os enormes custos de desenvolvimento gastos pelo titular original da patente. Os fabricantes dos assim denominados medicamentos genéricos devem demonstrar “equivalência terapêutica” do novo produto, ou seja, deve conter a mesma quantidade do fármaco ativo e alcançar as mesmas concentrações no sangue quando administrado pela mesma via.

Observe, entretanto, que o longo tempo necessário para o desenvolvimento do fármaco, em geral mais de 10 anos (Figura 1-1) reduz dramaticamente o tempo durante o qual a proteção pela patente funciona como desejada. Apesar do Ato de 1984 “Termo de restauração de patente e competição de preços de medicamentos” (Ato Hatch-Waxman) permitir que o titular requeira a extensão da patente para compensar atrasos na comercialização devido ao processo de aprovação pelo FDA, as patentes só podem ser prorrogadas por metade do tempo gasto pelo processo de aprovação, por um máximo de 14 anos. A média do tempo de proteção pela patente de um novo fármaco introduzido no mercado é somente de 10-12 anos. Alguns argumentam que a proteção por patente deve ser reduzida com esperança que a competição

mais precoce dos genéricos reduza os custos com a saúde. O contra-argumento é que os novos fármacos terão preços ainda maiores para assegurar a compensação adequada durante o tempo de proteção reduzido. Se isso for verdade, o prolongamento da proteção deveria reduzir os preços. Lembre-se que a proteção patentária tem pouco valor se um produto superior e competitivo é inventado e introduzido no mercado no atual ciclo de patentes.

Promoção de fármacos

Num mundo ideal, os médicos deveriam aprender tudo o que necessitassem saber na literatura médica, e bons fármacos seriam vendidos por si próprios; estamos bem distantes deste caminho ideal. Em vez disso imprimimos anúncios e fazemos visitas da equipe de vendas dirigidas ao médico, e vasta e suposta propaganda “direta ao consumidor” dirigida ao público (na imprensa, rádio e especialmente na televisão). Existem aproximadamente 100.000 vendedores ligados a indústria farmacêutica nos EUA que visam aproximadamente 10 vezes este número de médicos. É conhecido que animadores de torcida de times universitários são fortes atrativos de recrutamento destas forças de venda. A quantia gasta na promoção de fármacos aproxima-se e talvez mesmo exceda àquela gasta em pesquisa e desenvolvimento. As companhias farmacêuticas tem sido especialmente vulneráveis à crítica por algumas de suas práticas de *marketing*.

Os materiais promocionais usados pelas companhias farmacêuticas não podem desviar-se das informações contidas na bula. Além disso, elas devem ter um equilíbrio aceitável entre as alegações terapêuticas para um produto e a discussão sobre efeitos indesejáveis. Não obstante, a publicidade direta ao consumidor de fármacos permanece controversa e permitida somente nos EUA e Nova Zelândia. Os médicos frequentemente sucumbem ao desejo dos pacientes que recebem propaganda dirigida para que solicitem por medicações específicas. O contra-argumento é que os pacientes são educados por tal trabalho de *marketing* e, em muitos casos, necessitarão de cuidados médicos, especialmente para condições que eles possam estar negando (p. ex., depressão) (Donohme e cols., 2007).

A maior crítica do *marketing* de fármacos envolve algumas das abordagens detestáveis usadas para influenciar o comportamento do médico. Presentes de valor (p. ex., entradas para jogos) são agora proibidos, mas jantares aonde são apresentadas informações para prescrição de fármacos são muito difundidos. Um grande número de médicos são pagos como “consultores” para fazer apresentações em tais cenários. Tem sido notado que os representantes de vendas das companhias farmacêuticas com frequência liberam mais pizza e amostras grátis do que informações para o consultório médico. Essas práticas tem sido agora honestamente expostas as vistas do público, e a aceitação de qualquer lembrança, não importa quão pequena, de uma companhia farmacêutica por um médico, está agora proibida em muitos centros médicos acadêmicos e pela lei em diversos estados (p. ex., Vermont e Minnesota).

A junta de diretores da Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) tem recentemente adotado um código intensificado sobre o relacionamento com profissionais de saúde

nos EUA. Este código proíbe a distribuição de itens não educativos, proíbem representantes de vendas das companhias de prover refeições em restaurantes para profissionais de saúde, e exigem das companhias que se assegurem de que seus representantes são treinados em leis e regulações que regulam interações com profissionais de saúde.

Exploração ou “imperialismo médico”

Há preocupações quanto à limitação que as leis de patentes de proteção dos EUA e da Europa causam no acesso a medicamentos potencialmente vitais aos países em desenvolvimento. Como o desenvolvimento de novos fármacos é tão dispendioso, o foco do investimento privado na inovação farmacêutica é em produtos que sejam lucrativos em países ricos como os EUA, que reúnem proteção de patente com economia de livre mercado. Contudo, para reduzir custos, as companhias cada vez mais testam seus fármacos experimentais fora dos EUA e da União Europeia, em países como China, Rússia, Índia e México, onde há menor regulamentação e fácil acesso a grande número de pacientes. Se o fármaco tem sucesso e é aprovado no mercado, os consumidores destes países em geral não podem pagar pelos fármacos que ajudaram a desenvolver. Alguns eticistas argumentam que esta conduta viola o princípio de justiça articulado no *The Belmont Report* (1979), o qual estabelece que “a pesquisa não deve envolver indevidamente pessoas de grupos que não estão entre os possíveis beneficiários de suas aplicações”. Já a condução de ensaios em países em desenvolvimento com frequência mostra a necessidade de atenção médica a populações abandonadas. Algumas preocupações sobre o acesso desigual aos novos medicamentos em muitos países onde eles foram testados foram reduzidas por isenções feitas pelo World Trade Organization’s Agreement on Trade Related Aspects of Intellectual Property Rights (TRIPS). O acordo TRIPS originalmente tornou a proteção de patentes de produtos farmacêuticos obrigatória para todos os países em desenvolvimento, no início de 2005. Entretanto, em emenda recente, isentou os países menos desenvolvidos das obrigações com patentes farmacêuticas até 2016, no mínimo. Em consequência, estes países em desenvolvimento, que não atendem a proteção de patentes de produtos farmacêuticos, podem importar legalmente versões mais baratas dos mesmos fármacos, de países como a Índia onde eles são fabricados.

Responsabilidade pelo produto

As leis são para proteger o consumidor de produtos defeituosos. As companhias farmacêuticas podem ser processadas por falhas na fabricação, práticas promocionais enganosas, violação de exigências regulamentadas ou por não alertar o consumidor de riscos conhecidos. As queixas denominadas de “falhas de advertência” podem ser feitas contra fabricantes de fármacos mesmo que o

produto tenha sido aprovado pelo FDA. Apesar da tradicional defesa apresentada pelos fabricantes em tais casos de que um “intermediário capacitado” (o médico do paciente) escreveu a receita para o fármacos em questão, a existência de propaganda direta ao consumidor pelas companhias farmacêuticas tem anulado este argumento. Com frequência crescente a justiça considera as companhias que comercializam fármacos, que requerem prescrição aos consumidores, responsáveis quando deixam de alertar adequadamente possíveis efeitos adversos.

Embora os pacientes lesados tenham direito de procurar soluções jurídicas, os efeitos negativos de ações judiciais contra companhias farmacêuticas na responsabilidade pelo produto podem ser consideráveis. Primeiro, o medo pela responsabilidade faz a companhia farmacêutica ser excessivamente cautelosa nos testes e retarda o acesso ao fármaco. Segundo, os custos aumentam para os consumidores quando a indústria aumenta a duração e o número dos ensaios feitos para identificar mesmo o menor dos riscos e quando as agências reguladoras aumentam o número ou o rigor nas revisões. O aumento dos custos reduz o número de pacientes que podem adquirir este fármaco o que pode ter efeitos negativos na saúde pública. Terceiro, os custos da responsabilidade excessiva tornam-se um desincentivo para desenvolver os denominados “fármacos órfãos”, produtos que beneficiam só um pequeno grupo de pacientes. As companhias farmacêuticas devem ser responsáveis por deixar de advertir falhas que ocorrem mesmo tendo seguido todas as regras e o produto foi aprovado pelo FDA, mas o efeito indesejado não foi detectado por sua raridade ou outro fator de confusão? A única forma de detectar “todos” os efeitos adversos de um fármaco é tê-lo no mercado para conduzir a Fase IV — “ensaio clínico” — ou os estudos observacionais. Um modo sábio procura atender ambos os interesses e esta polêmica entre riscos ao paciente e riscos financeiros do desenvolvimento de fármacos não parece suscetível de ser resolvida exceto caso a caso.

A Suprema Corte dos EUA acrescentou combustível à polêmica em 2009 no caso *Wieth versus Levine*. A paciente *Levine* sofreu gangrena de um braço após a administração arterial inadvertida de prometazina. O atendente administrou o fármaco por via intravenosa. A bula aprovada pelo FDA para o fármaco *adverte contra*, mas não proíbe a administração por via IV. A Corte estadual e depois a Corte Suprema dos EUA consideraram ambos, atendente e a indústria, responsáveis pelos danos. A aprovação da bula pelo FDA aparentemente nem protege a indústria de responsabilidades nem evita que os estados imponham regulamentações mais rigorosas do que as solicitadas pelo governo federal. Talvez esta decisão dependa mais dos meandros da lei do que da análise da prática médica adequada.

“Nós também” versus inovação verdadeira: O ritmo de desenvolvimento de novos fármacos

O “nós também” é a expressão que descreve um medicamento que, em geral, é estruturalmente similar a um ou das mais que já estão no mercado. Outras denominações para este fenômeno são “medicamentos derivados”, “modificações moleculares” e “medicamentos *follow up* (de acompanhamento). Em alguns casos o medicamento “nós também” é uma molécula diferente, desenvolvida

deliberadamente por uma companhia competidora para compartilhar o mercado da indústria inovadora, com fármacos que existem no mercado. Quando o mercado para uma classe de fármacos é especialmente amplo, várias empresas podem compartilhar o mercado e ter lucro. Outros produtos “nós também” resultam de coincidências de várias companhias desenvolverem produtos simultaneamente sem saber qual será aprovado para a venda.

Alguns produtos “nós também” são pequenas alterações na formulação, pela própria empresa, embalados e promovidos como se realmente oferecessem algo novo. Exemplo deste tipo de produto é o medicamento contra azia esomeprazol, comercializado pela mesma empresa que fabrica o omeprazol. O omeprazol é a mistura de dois estereoisômeros; o esomeprazol contém somente um dos isômeros e é eliminado mais lentamente. O desenvolvimento do esomeprazol criou um novo período de exclusividade de mercado, apesar de versões genéricas do omeprazol serem comercializadas, como o são os congêneres de marca de omeprazol/esomeprazol.

Há críticas válidas para os medicamentos “nós também” aprovados para venda. Primeiro, argumenta-se que a ênfase excessiva no lucro pode sufocar a inovação verdadeira. Dos 487 fármacos aprovados pelo FDA entre 1998 e 2003, só 67 (14%) foram considerados novas entidades moleculares, pelo FDA. Segundo, na medida que alguns medicamentos “nós também” são mais caros do que as versões mais antigas que procuram substituir, os custos com a saúde aumentam sem vantagens correspondentes para os pacientes. No entanto, para alguns pacientes os medicamentos “nós também” têm maior eficácia ou menos efeitos adversos, ou promovem melhor aderência ao tratamento. Por exemplo, o “nós também” pode ser administrado em dose única diária, promovendo a adesão ao tratamento. Alguns medicamentos “nós também” têm grande valor tanto do ponto de vista comercial quanto médico. A atorvastatina foi a sétima estatina introduzida no comércio e se tornou o fármaco mais vendido no mundo.

A introdução de produtos similares em outras indústrias é visto como competição saudável. Tal competição se torna mais evidente no comércio farmacêutico quando um ou mais membros de um grupo perde a proteção patentária. Atualmente versões genéricas de sinvastatina estão disponíveis, e as vendas de atorvastatina estão declinando. Bilhões de dólares são poupados, provavelmente com pouca perda de benefícios, com uso do genérico sinvastatina com ajuste adequado da dosagem, substituindo a atorvastatina de marca.

Os críticos das companhias farmacêuticas argumentam que elas não são inovadoras, não correm riscos e, além disso, que o progresso médico atual é lento devido a excessiva concentração em produtos “nós também”. A Figura 1-2 resume alguns dos fatos por trás deste e alguns dos outros argumentos recém-discutidos. Está claro que um número menor de moléculas foi aprovado pelo FDA durante a última década, apesar dos enormes investimentos industriais em pesquisa e desenvolvimento. Esta lacuna aconteceu no momento em que evoluía a química combinatória, o genoma humano foi sequenciado, foram desenvolvidas técnicas de escrutínio altamente automatizadas e novas técnicas de biologia molecular e genética ofereciam novas visões da fisiopatologia da doença humana. Alguns culpam a má gestão

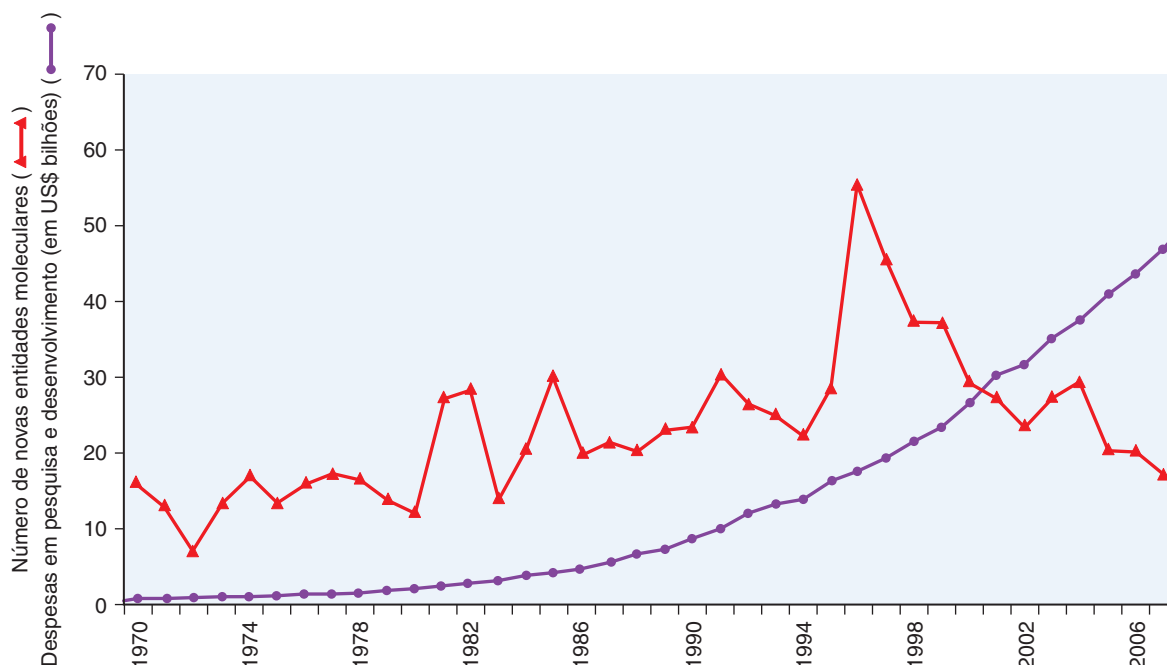


Figura 1-2 O custo da invenção de fármacos está aumentando drasticamente enquanto a produtividade está diminuindo. As últimas décadas viram um aumento enorme nos investimentos de pesquisa e desenvolvimento pela indústria farmacêutica. Enquanto isso estava associado a aumento do número de novas entidades moleculares (NEM) aprovadas para uso clínico nos últimos anos do século XX, esta tendência se reverteu na última década, levando a custos insustentáveis por nova molécula aprovada pelo FDA. O pico na metade da década de 1990 foi causado pelo advento do PDUFA (ver o texto), que facilitou a eliminação de um acúmulo.

das empresas. Alguns afirmam que a ciência industrial não é de alta qualidade, argumento facilmente refutado. Alguns acreditam que os frutos que estavam ao alcance foram colhidos, que os fármacos para doenças complexas, como a degeneração neural ou os distúrbios psiquiátricos e comportamentais, são mais difíceis de desenvolver. A indústria biotecnológica teve seu sucesso especialmente na exploração das oportunidades relativamente óbvias que a tecnologia do DNA recombinante disponibilizou (p. ex., insulina, hormônio do crescimento, eritropoietina e, mais recente, anticorpos monoclonais para alcançar alvos extracelulares. Até agora, apesar das suas inovações, as indústrias de biotecnologia não foram mais eficientes na invenção ou descoberta de fármacos do que as principais indústrias farmacêuticas tradicionais.

Qualquer que seja a resposta, a tendência evidente na Figura 1-2 deve ser revista (Garnier, 2008). O ritmo atual não sustentará as indústrias atuais quando se defrontarem com uma onda maior de expiração de patentes nos próximos anos. A aquisição de outras empresas como estratégia comercial para a sobrevivência só pode ser bem-sucedida por pouco tempo. Há outros argumentos, alguns quase contraintuitivos, que o desenvolvimento de fármacos individuais, muito mais pontual, com base na nova geração de técnicas diagnósticas moleculares e melhor compreensão da doença em pacientes individuais, possa melhorar os cuidados médicos e a sobrevivência da indústria farmacêutica. Por fim, vários dos espantosos

avanços na genética e biologia molecular ainda são muito recentes, particularmente quando mensurado no tempo necessário para desenvolver fármacos. Pode-se esperar que a medicina molecular moderna sustente o desenvolvimento de tratamentos farmacológicos mais eficazes e mais específicos para um espectro de doenças cada vez maior.

BIBLIOGRAFIA

- Aagard L, Hansen EH. Information about ADRs explored by pharmacovigilance approaches: A qualitative review of studies on antibiotics, SSRIs and NSAIDs. *BMC Clin Pharmacol*, 2009, 9:4.
- Angell M. *The Truth about the Drug Companies*. Random House, New York, 2004.
- The Belmont Report. Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research. The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research, 1979.
- Brewer T, Colditz GA. Postmarketing surveillance and adverse drug reactions: current perspectives and future needs. *JAMA*, 1999, 281:824–829.
- Brody B. *Ethical Issues in Drug Testing, Approval, and Pricing*. Oxford University Press, New York, 1995.
- Cutler DM. The demise of a blockbuster? *N Engl J Med*, 2007, 356:1292–1293.
- Donohue JM, Cevalco M, Rosenthal MB. A decade of direct-to-consumer advertising of prescription drugs. *N Engl J Med*, 2007, 357:673–681.

- FDA (U.S. Food and Drug Administration). *What We Do*. 2009. Available at: <http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/default.htm>. Accessed 9/28/09.
- Fontarosa PB, Rennie D, DeAngelis CD. Postmarketing surveillance—lack of vigilance, lack of trust. *JAMA*, 2004, 292:2647–2650.
- Garnier JP. Rebuilding the R&D engine in big pharma. *Harvard Bus Rev*, May 2008:1–8.
- Geiger RL, Sá CM. *Tapping the Riches of Science. Universities and the Promise of Economic Growth*. Harvard University Press, Cambridge, MA, 2008.
- Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: A convertase that coordinates LDL catabolism. *Lipid Res*, 2009, 50:S172–S177.
- Institute of Medicine. *Challenges for the FDA. The Future of Drug Safety*. Workshop Summary. The National Academies Press, Washington, DC, 2007.
- Kaiser Family Foundation. Trends in Health Care Costs and Spending. 2009. Available at: http://www.kff.org/insurance/upload/7692_02.pdf
- Kaiser J. Private money, public disclosure. *Science*, 2009, 325: 28–30.
- Kassirer JP. *On the Take. How Medicine's Complicity with Big Business Can Endanger Your Health*. Oxford University Press, New York, 2005.
- Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ESG, *et al*. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*, 2008, 358:1421–1443.
- Kessler DA and “the Working Group.” Introducing MEDWatch: A new approach to reporting medication and device adverse effects and product problems. *JAMA*, 1993, 269:2765–2768.
- Kim J, Tang JY, Gong R, *et al*. Itraconazole, a commonly used antifungal that inhibits hedgehog pathway activity and cancer growth. *Cancer Cell*, 2010, 17:388–399.
- Kinnings SL, Liu N, Buchmeier N, *et al*. Drug discovery using chemical systems biology: Repositioning the safe medicine Comtan to treat multi-drug and extensively drug resistant tuberculosis. *PLoS Comput Biol*, 2009, 5:e1000423.
- Ng R. *Drugs: From Discovery to Approval*. Wiley-Liss, Hoboken, NJ, 2004.
- Trontell A. Expecting the unexpected—drug safety, pharmacovigilance, and the prepared mind. *N Eng J Med*, 2004, 351:1385–1387.
- World Medical Association. World Medical Association declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*, 2000, 284:3043–3045.
- Xie L, Li J, Xie L, Bourne PE. Drug discovery using chemical systems biology: identification of the protein-ligand binding network to explain the side effects of CETP inhibitors. *PLoS Comput Biol*, 2009, 5:e1000387.
- Xie L, Wang J, Bourne PE. In silico elucidation of the molecular mechanism defining the adverse effect of selective estrogen receptor modulators. *PLoS Comput Biol*, 2007, 3:e217.

2

Capítulo

Farmacocinética: a dinâmica da absorção, distribuição, ação e eliminação dos fármacos

Iain L. O. Buxton e
Leslie Z. Benet

De forma a compreender e controlar a ação terapêutica dos fármacos no organismo humano, é preciso saber quanto destes fármacos consegue chegar aos seus locais de ação e quando isso ocorre. A absorção, a distribuição, o metabolismo (biotransformação) e a excreção dos fármacos constituem os processos conhecidos como *farmacocinética* (Figura 2-1). O entendimento e a utilização dos princípios farmacocinéticos podem ampliar a probabilidade de sucesso terapêutico e reduzir a ocorrência de efeitos adversos dos fármacos no organismo.

FATORES FÍSICO-QUÍMICOS ENVOLVIDOS NO TRANSPORTE DOS FÁRMACOS ATRAVÉS DAS MEMBRANAS

A absorção, a distribuição, o metabolismo, a excreção e a ação de um fármaco dependem do seu transporte através das membranas celulares. Os mecanismos pelos quais os fármacos atravessam as membranas e as propriedades físico-químicas das moléculas e das membranas que influenciam essa transferência são essenciais para a compreensão da disposição dos fármacos no organismo humano. As características de um fármaco que preveem seu transporte e sua disponibilidade nos locais de ação são: peso molecular e a conformação estrutural, o grau de ionização, a lipossolubilidade relativa dos seus compostos ionizados e não ionizados, que se ligam às proteínas séricas e teciduais.

Na maioria dos casos, o fármaco precisa atravessar as membranas plasmáticas de muitas células até alcançar seu local de ação. Embora os obstáculos ao transporte do fármaco possam se constituir de uma única camada de células (epitélio intestinal), ou de várias camadas de células e proteínas extracelulares associadas (pele), a membrana plasmática representa a barreira comum à distribuição do fármaco.

Membranas celulares. A membrana plasmática consiste em uma camada dupla de lipídeos anfipáticos, com suas cadeias de ácidos graxos orientadas para o interior de modo a formar uma fase hidrofóbica contínua, enquanto seus polos hidrofílicos estão orientados

para o exterior. Cada molécula lipídica dessa camada dupla varia de acordo com a membrana em questão e pode mover-se lateralmente e combinar-se com o colesterol (p. ex., esfingolipídeos), conferindo à membrana fluidez, flexibilidade, organização, resistência elétrica elevada e impermeabilidade relativa às moléculas altamente polares. As proteínas incrustadas na camada dupla da membrana plasmática funcionam como “âncoras” estruturais, receptores, canais iônicos ou transportadores para a transdução dos sinais elétricos ou químicos, atuando como alvos seletivos para a ação dos fármacos. Ao contrário das hipóteses iniciais de que as membranas celulares fossem líquidas e, deste modo, as proteínas colidissem de forma desordenada, hoje sabe-se que as membranas são estruturas altamente organizadas e compartimentadas (Pinaud e cols., 2009; Singer, 2004). Essas proteínas podem estar associadas à caveolina e sequestradas dentro das cavéolas, podem ser excluídas das cavéolas ou estar organizadas em domínios de sinalização ricos em colesterol e esfingolipídeo, que não contêm caveolina ou outras proteínas estruturais.

As membranas celulares são relativamente permeáveis à água, seja por difusão ou fluxo resultante dos gradientes hidrostáticos ou osmóticos existentes na membrana, mas o fluxo volumoso de água pode levar consigo as moléculas dos fármacos. Entretanto, as proteínas com moléculas de fármacos ligadas a elas são muito grandes e polares para que ocorra esse tipo de passagem pela membrana. A transferência de um fármaco através da membrana geralmente se limita às suas formas livres; por esta razão, os complexos formados por fármacos e proteínas constituem um reservatório inativo, que pode influenciar os efeitos terapêuticos e também os adversos de determinado fármaco. A transferência paracelular pelos espaços intercelulares é bastante amplo, de modo que a passagem pelo endotélio capilar geralmente é limitada pelo fluxo sanguíneo, mas não por outros fatores. Conforme será descrito, esse tipo de transferência pela membrana é um fator importante na filtração glomerular dos rins. Há exceções importantes dessa difusão capilar, pois existem junções intercelulares “estreitas” em alguns tecidos específicos onde a transferência paracelular é limitada. Os capilares do sistema nervoso central (SNC) e de vários tecidos epiteliais têm junções estreitas. O fluxo volumoso de água pode levar consigo pequenas substâncias hidrossolúveis, mas a transferência de fluxos volumosos junto com a água é limitada quando o peso molecular do soluto passa de 100-200 Da. Por essa razão, a maioria dos fármacos lipofílicos grandes precisa atravessar a membrana celular sem a ajuda da água (Figura 2-2).

Fluxo passivo pelas membranas. Os fármacos atravessam a membrana por processos passivos ou por mecanismos envolvendo a participação ativa dos componentes da membrana. No transporte

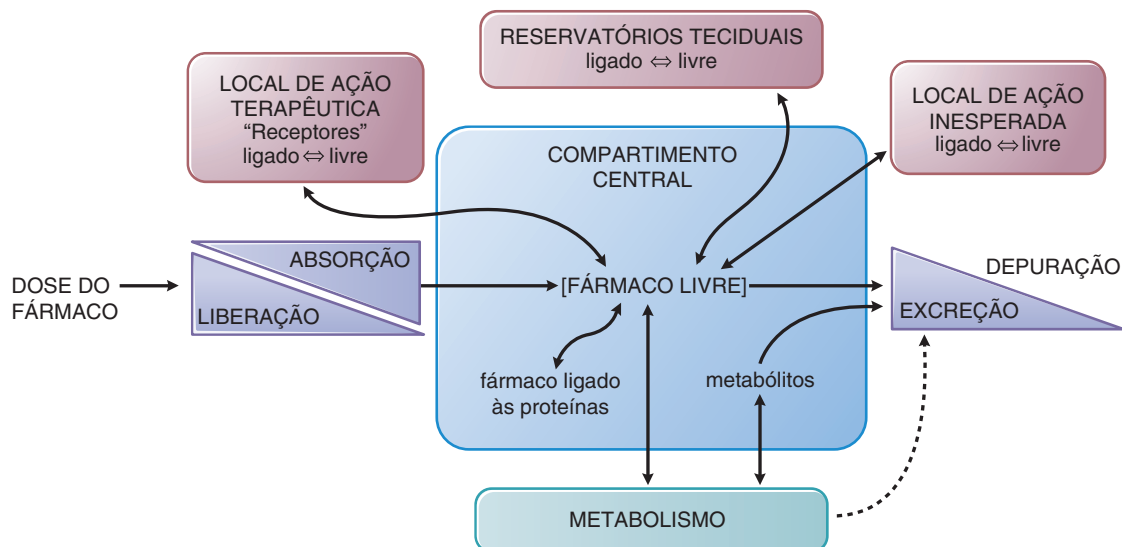


Figura 2-1 Correlações entre absorção, distribuição, ligação, metabolismo e excreção de um fármaco e sua concentração nos locais de ação. A figura não mostra a possível distribuição e ligação dos metabólitos, com relação às suas ações potenciais nos receptores.

passivo, a molécula do fármaco em geral penetra por meio de difusão seguindo um gradiente de concentração, em virtude da sua solubilidade na camada lipídica dupla. Essa transferência é diretamente proporcional à amplitude do gradiente de concentração através da membrana, ao coeficiente de partição hidrolipídica do fármaco e à área da membrana exposta ao fármaco. Quanto maior for o coeficiente de partição, maior será a concentração do fármaco na membrana e mais rápida a sua difusão. Depois que o estado de equilíbrio for atingido, a concentração do fármaco livre é igual nos dois lados da membrana, desde que ele não seja um eletrólito. No caso dos compostos iônicos, as concentrações no estado de equilíbrio dependem do gradiente eletroquímico do íon e das diferenças de pH através da membrana, que influenciam de maneira diversa o estado de ionização da molécula em cada lado da membrana e podem reter de forma eficaz o fármaco em um dos seus lados.

Eletrólitos fracos e a influência do pH. Muitos fármacos são ácidos ou bases fracas, presentes em solução sob as formas ionizada e não ionizada. Em geral, as moléculas

não ionizadas são mais lipossolúveis e podem difundir-se facilmente pela membrana celular. Já as moléculas ionizadas em geral são menos capazes de penetrar na membrana lipídica porque são pouco lipossolúveis e sua transferência depende da permeabilidade da membrana, que é determinada por sua resistência elétrica. Por essa razão, a distribuição transmembrana de um eletrólito fraco é influenciada por seu pK_a e pelo gradiente de pH através da membrana. O pK_a é o pH no qual a metade do fármaco (ácido ou base fraca) está em sua forma ionizada. Para ilustrar o efeito do pH na distribuição dos fármacos, a partição de um ácido fraco ($pK_a = 4,4$) entre o plasma ($pH = 7,4$) e o suco gástrico ($pH = 1,4$) está representada na Figura 2-3. Suponhamos que a membrana da mucosa gástrica comporte-se como uma camada lipídica simples com resistência elétrica alta e que seja permeável apenas à forma não ionizada lipossolúvel do ácido. A relação entre as formas não ionizada e ionizada do fármaco em determinado pH é calculada facilmente pela equação de Henderson-Hasselbalch:

$$\log \frac{[\text{forma protonada}]}{[\text{forma não protonada}]} = pK_a - pH \quad (\text{Equação 2-1})$$

Essa equação correlaciona o pH do meio ao redor do fármaco e a constante de dissociação ácida do fármaco (pK_a) com a relação entre as formas ionizada (HA ou BH^+) e não ionizada (A^- ou B), onde $HA \leftrightarrow A^- + H^+$ ($K_a = [A^-][H^+]/[HA]$) descreve a dissociação de um ácido e $BH^+ \leftrightarrow B + H^+$ ($K_a = [B][H^+]/[BH^+]$) representa a dissociação da forma ionizada de uma base.

No exemplo da Figura 2-3, a razão entre as formas ionizada e a não ionizada do fármaco no plasma é de 1:1.000; no suco gástrico esta razão é de 1:0,001.

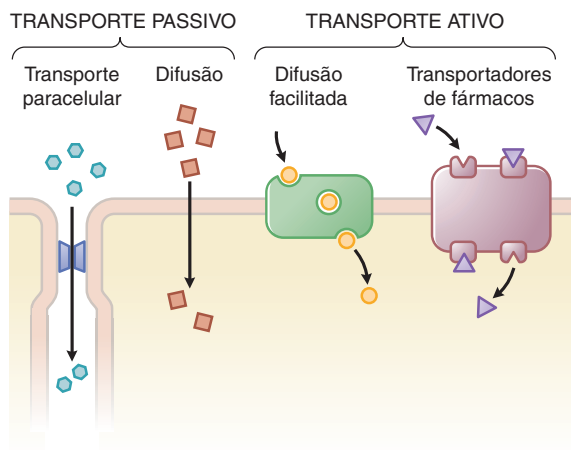


Figura 2-2 Diversos mecanismos usados pelos fármacos para atravessar as barreiras celulares durante sua distribuição por todo o corpo.

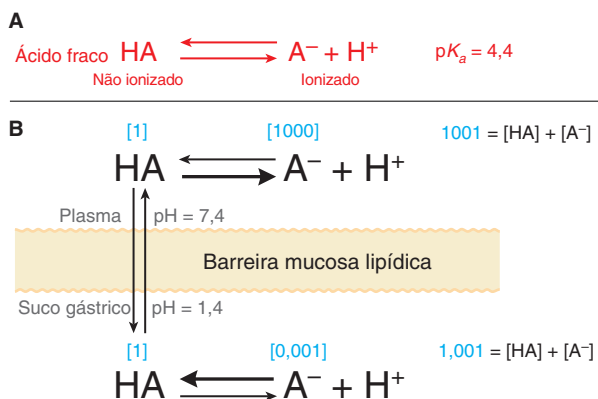


Figura 2-3 Influência do pH na distribuição de um ácido fraco entre o plasma e o suco gástrico separados por uma barreira lipídica.

A. Dissociação de um ácido fraco, $pK_a = 4,4$.

B. Dissociação de um ácido fraco no plasma (pH 7,4) e no suco gástrico (pH 1,4). A forma apolar (HA) equilibra-se através da membrana. Os números azuis entre colchetes indicam as concentrações relativas de HA e A⁻.

(Esses valores estão ilustrados dentro de colchetes na Figura 2-3.) Portanto, a relação da concentração total entre o plasma e o suco gástrico seria de 1.000:1, caso esse sistema chegasse ao estado de equilíbrio. No caso de uma base fraca com pK_a de 4,4 (p. ex., clordiazepóxido), a relação seria inversa, conforme ilustrado pelas setas horizontais grossas da Figura 2-3, que indicam as formas predominantes em cada pH. Por essa razão, no estado de equilíbrio, um fármaco ácido acumula-se no lado mais básico da membrana, enquanto um fármaco básico concentra-se no lado mais ácido da membrana.

Os grupos ionizáveis comuns presentes nas moléculas dos fármacos são ácidos carboxílicos (pK_a de cerca de 4,5) e grupos amina primários (pK_a de cerca de 9,5), mas existem inúmeras outras possibilidades. As estruturas de ressonância e os grupos removedores de elétrons podem alterar o pK_a e muitos compostos possuem vários grupos ionizáveis; por esta razão, os valores de pK_a variam amplamente. Além disso, alguns fármacos contêm aminas quaternárias com alterações positivas irreversíveis. A escassez relativa de efeitos sedativos com os antagonistas histamínicos H_1 de segunda geração é uma das consequências do fato de o fármaco estar ionizado no pH fisiológico; os anti-histamínicos de segunda geração são moléculas ionizadas (menos lipofílicas) que não atravessam facilmente a barreira hematoencefálica, em comparação com os fármacos de primeira geração (apolares no pH de 7,4). Os efeitos da carga global são observados em outras partes do corpo (p. ex., nos túbulos renais). O pH da urina pode variar amplamente (de 4,5-8,0). À medida que o pH urinário diminui (e a $[H^+]$ aumenta), os ácidos fracos (A⁻) e as bases fracas (B) estão presentes predominantemente em suas formas protonadas (HA e BH⁺); o contrário aplica-se quando o pH aumenta, ou seja, as formas predominantes são A⁻ e B. Nos túbulos

renais, onde um fármaco lipossolúvel (apolar) pode ser reabsorvido por difusão passiva, a excreção deste mesmo fármaco pode ser facilitada alterando-se o pH da urina em favor do estado ionizado (A⁻ ou BH⁺). Desse modo, a urina alcalina facilita a excreção dos ácidos fracos, enquanto a urina ácida favorece a excreção das bases fracas. O aumento do pH (por administração de bicarbonato de sódio) estimula a excreção urinária dos ácidos fracos como o ácido acetilsalicílico (pK_a de cerca de 3,5) e o urato (pK_a de cerca de 5,8). Esse princípio de *retenção* é um processo importante para a distribuição dos fármacos.

Essas considerações têm implicações evidentes na absorção e na excreção de muitos fármacos, como descrito com mais detalhes adiante. O estabelecimento dos gradientes de concentração dos eletrólitos fracos através das membranas com gradiente de pH é um processo físico e não depende de um sistema de transporte ativo de eletrólitos. Os únicos requisitos são uma membrana permeável preferencialmente a uma forma do eletrólito fraco e um gradiente de pH através da membrana. Contudo, o estabelecimento do gradiente de pH é um processo ativo.

Transporte de membrana mediado por carreadores. Embora a difusão passiva pela camada lipídica dupla predomine na distribuição da maioria dos fármacos, os mecanismos mediados por carreadores também desempenham papel importante. O *transporte ativo* caracteriza-se pela necessidade imediata de energia, pelo movimento contra um gradiente eletroquímico, por saturabilidade e seletividade e pela inibição competitiva por compostos cotransportados. A Na^+ , K^+ -ATPase é um exemplo importante do mecanismo de transporte ativo, que é um dos alvos terapêuticos da digoxina utilizada no tratamento da insuficiência cardíaca (Capítulo 28). O transporte ativo secundário usa a energia eletroquímica armazenada em um gradiente para mover outra molécula contra um gradiente de concentração; por exemplo, a proteína permutadora de Na^+ - Ca^{2+} usa a energia armazenada no gradiente de Na^+ estabelecido pela ação da Na^+ , K^+ -ATPase para exportar o Ca^{2+} presente no citosol e mantê-lo em um nível basal baixo de cerca de 100 nM na maioria das células (ver o Capítulo 3). Da mesma forma, os transportadores de glicose dependentes do Na^+ , conhecidos como SGLT1 e SGLT2, transferem a glicose pelas membranas do epitélio gastrointestinal (GI) e túbulos renais, combinando o transporte da glicose com o fluxo descendente de Na^+ .

O termo *difusão facilitada* descreve um processo de transporte mediado por carreador, no qual não há gasto de energia e, portanto, a transferência facilitada da substância segue um gradiente químico; este processo é exemplificado pela penetração da glicose na membrana da célula muscular, a qual é mediada pelo transportador de glicose sensível à insulina conhecido como proteína GLUT4. Esses mecanismos, que podem ser altamente seletivos para uma estrutura de conformação específica do fármaco, estão envolvidos no transporte dos compostos endógenos, que de outra forma teriam taxas muito baixas de transporte por difusão passiva (Figura 5-4). Em outros casos, esses mecanismos funcionam como exportadores, gerando uma barreira para evitar o acúmulo intracelular de substâncias potencialmente tóxicas. Transportadores farmacologicamente importantes podem mediar a captação ou expulsão dos fármacos e, em geral, facilitam o transporte vetorial através das células polarizadas. Um transportador de eliminação importante é a glicoproteína-P codificada pelo gene 1 de resistência a múltiplos fármacos (*MDR1*, na sigla em inglês) (Quadro 5-4). A glicoproteína-P localizada nos

enterócitos limita a absorção oral dos fármacos transportados, pois expulsa os compostos de volta ao interior do trato GI após sua absorção por difusão passiva. A glicoproteína-P também pode conferir resistência a alguns agentes quimioterápicos usados no tratamento do câncer (Capítulos 60-63). Os transportadores e sua participação na ação dos fármacos estão descritos detalhadamente no Capítulo 5.

ABSORÇÃO, BIODISPONIBILIDADE E VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DOS FÁRMACOS

Absorção é a transferência do fármaco do seu local de administração para o compartimento central (Figura 2-1) e a amplitude com que isto ocorre. No caso das preparações sólidas, a absorção depende inicialmente da dissolução do comprimido ou da cápsula, que então libera o fármaco. O médico deve interessar-se principalmente pela biodisponibilidade, em vez da absorção. *Biodisponibilidade* é um termo usado para descrever a porcentagem na qual uma dose do fármaco chega ao seu local de ação, ou a um líquido biológico a partir do qual o fármaco chegou ao seu local de ação. Por exemplo, um fármaco administrado por via oral precisa ser absorvido primeiro pelo trato GI, mas a absorção final pode ser limitada pelas características da preparação do fármaco, por suas propriedades físico-químicas, pelo metabolismo intestinal e pela transferência do fármaco de volta ao lúmen intestinal por ação dos transportadores. Em seguida, o fármaco absorvido passa pelo fígado, onde podem ocorrer metabolismo e excreção biliar antes que ele chegue à circulação sistêmica. Por essa razão, uma fração da dose administrada e absorvida do fármaco será inativada ou desviada no intestino e no fígado, antes que chegue à circulação sistêmica e seja distribuída para seus locais de ação. Se a capacidade metabólica ou excretora do fígado e do intestino for grande para o fármaco, a biodisponibilidade será reduzida significativamente (*efeito de primeira passagem*). Essa redução da biodisponibilidade depende da estrutura anatômica a partir da qual houve a absorção; outros fatores, anatômicos, fisiológicos e patológicos, podem influenciar a biodisponibilidade (descrita adiante), e a escolha da via de administração de um fármaco deve basear-se no conhecimento dessas condições. Além disso, o conhecimento dos fármacos que são metabolizados expressivamente ou dependem do transporte ativo através das membranas das células hepáticas e intestinais facilita nosso entendimento dos eventos adversos em terapêutica, porque alguns fármacos atuam como substratos para as mesmas enzimas metabólicas ou transportadores e, por esta razão, competem pelo metabolismo e pelo transporte.

Administração oral (enteral) versus parenteral. Em geral, existem algumas opções de vias pelas quais um agente terapêutico pode ser administrado e, por esta razão, o conhecimento das vantagens e

desvantagens das diferentes vias de administração é fundamental. O Quadro 2-1 compara algumas características das principais vias de administração usadas para alcançar os efeitos sistêmicos dos fármacos.

A ingestão oral é o método mais comumente usado para administrar os fármacos. Também é o mais seguro, conveniente e econômico. Suas desvantagens são a absorção limitada de alguns fármacos em função de suas características (p. ex., hidrossolubilidade reduzida ou permeabilidade baixa das membranas), vômitos causados pela irritação da mucosa GI, destruição de alguns fármacos pelas enzimas digestivas ou pelo pH gástrico baixo, irregularidades na absorção ou propulsão na presença de alimentos ou outros fármacos e necessidade de contar com a colaboração do paciente. Essa cooperação comumente não é possível, porque a tolerância a determinados fármacos ora pressupõe a aceitação dos seus efeitos adversos, inclusive dor GI, que pode exigir a utilização de outra via de administração (Cosman, 2009). Além disso, os fármacos presentes no trato GI podem ser metabolizados por enzimas da flora ou mucosa intestinais ou do fígado, antes que possam alcançar a circulação sistêmica.

A injeção parenteral dos fármacos tem algumas vantagens inequívocas em comparação com a administração oral. Em alguns casos, a administração parenteral é essencial para que o fármaco seja liberado em sua forma ativa, como ocorre com os anticorpos monoclonais como o infliximabe, que é um anticorpo dirigido contra o fator α de necrose tumoral (TNF- α), usado no tratamento da artrite reumatoide. Em geral, a biodisponibilidade é mais rápida, ampla e previsível quando o fármaco for administrado por via injetável. Por essa razão, a dose eficaz pode ser administrada com maior precisão. No tratamento de emergência e quando o paciente estiver inconsciente, impossibilitado de colaborar ou incapaz de reter alguma coisa por via oral, o tratamento parenteral pode ser necessário. Entretanto, a injeção de fármacos tem suas desvantagens; a assepsia deve ser mantida e isto é muito importante quando os fármacos são administrados repetidamente, como ocorre com a infusão intravenosa ou intratecal; as injeções podem ser dolorosas e algumas vezes é difícil para os pacientes aplicarem as injeções neles mesmos, caso seja necessário fazer a automedicação.

Administração oral. A absorção pelo trato GI é determinada por fatores como área disponível à absorção, fluxo sanguíneo na superfície absorviva, estado físico (solução, suspensão ou preparação sólida) e hidrossolubilidade do fármaco e sua concentração no local de absorção. Com os fármacos administrados em preparação sólida, a taxa de dissolução limita sua absorção, principalmente dos que são pouco hidrossolúveis. Como a maior parte da absorção do fármaco pelo trato GI ocorre por difusão passiva, a absorção é facilitada quando o fármaco estiver em sua forma não ionizada mais lipofílica. De acordo com o conceito de pH-partição (Figura 2-3), poderíamos prever que os fármacos que são ácidos fracos seriam mais bem absorvidos pelo estômago (pH de 1,0-2,0), do que pelos segmentos proximais do intestino (pH de 3,0-6,0) e vice-versa para as bases fracas. Contudo, o epitélio do estômago está recoberto por uma espessa camada de muco e a área disponível para a absorção é pequena; já as vilosidades do intestino proximal oferecem uma superfície extremamente ampla (cerca de 200 m²) para a absorção. Por essa razão, a taxa de absorção de um fármaco pelo intestino será maior que a do estômago, mesmo que o fármaco esteja predominantemente em sua forma ionizada no intestino e na forma não ionizada no estômago. Portanto, qualquer fator que acelere o esvaziamento gástrico (posição de decúbito, lado direito) provavelmente aumentará a taxa de absorção do fármaco (Queckenberg e Fuhr, 2009), enquanto qualquer fator que retarde o esvaziamento do estômago poderá produzir efeito contrário, independentemente das características do fármaco. A atividade motora do estômago e a taxa

Quadro 2-1

Algumas características das vias comuns de administração dos fármacos^a

VIA	PADRÃO DE ABSORÇÃO	UTILIDADE ESPECIAL	LIMITAÇÕES E PRECAUÇÕES
Intravenosa	A absorção é evitada Os efeitos podem ser imediatos Adequada para grandes volumes e substâncias irritantes, ou misturas complexas, desde que diluídas	Valiosa para uso em emergências Permite a titulação da dose Geralmente é necessária para proteínas de alto peso molecular e fármacos peptídicos	Aumenta o risco de efeitos adversos Em geral, as soluções precisam ser injetadas <i>lentamente</i> Inadequada para soluções oleosas ou substâncias pouco solúveis
Subcutânea	Imediata, no caso de soluções aquosas Lenta e prolongada, no caso das preparações de depósito	Adequada para algumas suspensões pouco solúveis e para instilação de implantes de liberação lenta	Inadequada para grandes volumes As substâncias irritantes podem causar dor ou necrose
Intramuscular	Imediata, no caso das soluções aquosas Lenta e prolongada, no caso das preparações de depósito	Adequada para volumes moderados, veículos oleosos e algumas substâncias irritantes Adequada para a autoadministração (p. ex., insulina)	Contraindicada durante o tratamento anticoagulante Pode interferir com a interpretação de alguns exames diagnósticos (p. ex., creatinocinase)
Ingestão oral	Variável, depende de muitos fatores (ver texto)	Mais conveniente e econômica; geralmente é mais segura	Depende da adesão do paciente A biodisponibilidade pode ser errática

^a Ver texto para uma abordagem mais detalhada e outras vias de administração.

de esvaziamento gástrico são determinadas pela retroalimentação neuro-humoral fornecida pelos receptores existentes na musculatura gástrica e no intestino delgado proximal. Nos indivíduos saudáveis, a taxa de esvaziamento gástrico é influenciada por fatores como teor calórico dos alimentos, volume, osmolalidade, temperatura e pH do líquido ingerido, variações diurnas e individuais, estado metabólico (repouso/exercício) e temperatura ambiente. Esses fatores influenciam a absorção do fármaco ingerido. O esvaziamento gástrico é influenciado pelos efeitos do estrogênio (*i.e.*, é mais lento nas mulheres na pré-menopausa e nas pacientes que estão fazendo terapia de reposição estrogênica).

Os fármacos que são destruídos pelas secreções gástricas e pelo pH ácido, ou que irritam o estômago, algumas vezes são administrados em preparações com revestimento entérico, o que impede a dissolução do fármaco no conteúdo ácido do estômago. Esses revestimentos farmacologicamente inertes, geralmente de polímeros de celulose, têm limiares de dissolução entre o pH de 5,0 e 6,0. Os revestimentos entéricos são úteis para os fármacos como o ácido acetilsalicílico, que pode causar irritação gástrica significativa em muitos pacientes, assim como a transferência de alguns fármacos aos seus locais de ação no íleo e no intestino grosso (p. ex., mesalazina) (Figura 47-4).

Preparações de liberação controlada. A taxa de absorção de um fármaco administrado sob a forma de comprimido ou outra preparação sólida depende, em parte, de sua taxa de dissolução nos líquidos GI. Isto constitui a base das preparações farmacêuticas de *liberação controlada*, *liberação ampliada*, *liberação continuada* e *ação prolongada*, que foram desenvolvidas para produzir absorção lenta e uniforme do fármaco ao longo de 8 h ou mais. Essas preparações são oferecidas para fármacos de todas as principais categorias farmacológicas. As vantagens potenciais dessas preparações são a redução da frequência de administração do fármaco, em comparação

com as preparações convencionais (geralmente com maior adesão do paciente); manutenção do efeito terapêutico ao longo da noite; e redução da incidência e/ou intensidade dos efeitos indesejáveis (por eliminação do pico de concentração do fármaco) e dos níveis sanguíneos não terapêuticos do fármaco (por atenuação dos desníveis das concentrações), que geralmente ocorrem depois da administração das preparações de liberação imediata.

Muitas preparações de liberação controlada atendem plenamente a essas expectativas e podem ser preferíveis em algumas situações terapêuticas (p. ex., tratamento da depressão [Nemeroff, 2003] e ADHD [Manos e cols., 2007]), ou no tratamento com bloqueadores de Ca^{2+} do grupo das diidropiridinas (Capítulos 26-28). Entretanto, esses produtos têm inconvenientes: a variabilidade da concentração sistêmica do fármaco pode ser maior com as preparações de liberação controlada, do que com as formulações de liberação imediata; a preparação do fármaco pode ser ineficaz e pode haver “*dumping* de dose”^{*} com toxicidade subsequente, porque a dose total do fármaco de uma preparação de liberação prolongada pode ser várias vezes maior do que a quantidade contida na preparação convencional, embora a regulamentação atual para aprovação de um fármaco geralmente impeça essas ocorrências. As preparações de liberação

^{*} N. de R.T. “*Dumping* de dose” – situação em que a dose total da preparação de ação prolongada é liberada de uma só vez e não gradativamente como seria de esperar, caracterizando uma *overdose* (o total pode ser várias vezes maior do que a quantidade contida na preparação convencional). Os fatores que podem contribuir para o *dumping* de dose em algumas preparações de liberação controlada são: acidez estomacal e administração paralela às refeições ricas em gordura. *Dumping* é um termo em inglês de economia que significa sangramento em grande quantidade no mercado internacional de produtos pelo preço de custo ou abaixo dele. Não há equivalente em português para *dumping*.

controlada são mais convenientes para os fármacos de meia-vida curta (meia-vida < 4h) ou em determinados grupos de pacientes, por exemplo, indivíduos tratados com antiepilépticos (Bialer, 2007; Pellock e cols., 2004). As chamadas preparações de liberação prolongada também foram desenvolvidas para alguns fármacos que têm meias-vidas longas (mais de 12h). Em geral, esses produtos são mais dispendiosos e não devem ser prescritos, a menos que tenham sido demonstradas vantagens específicas. A disponibilidade das preparações de liberação controlada de alguns fármacos pode predispor ao uso abusivo, como é o caso da preparação de liberação controlada da oxycodona. A trituração e a ingestão dos comprimidos de liberação prolongada resultam na liberação rápida do fármaco, na ampliação da absorção e na elevação das concentrações séricas de pico (Aquina e cols., 2009).

Administração sublingual. A absorção pela mucosa oral tem importância especial para alguns fármacos, apesar do fato de a superfície disponível para a absorção ser pequena. A drenagem venosa da boca dirige-se à veia cava superior e isto provoca um desvio da circulação porta e, deste modo, protege o fármaco do metabolismo rápido causado pela primeira passagem pelos intestinos e pelo fígado. Por exemplo, a *nitroglicerina* é eficaz quando retida sob a língua porque não é iônica e tem lipossolubilidade muito alta. Por essas razões, esse fármaco é absorvido muito rapidamente. A nitroglicerina também é muito potente; a absorção de uma quantidade relativamente pequena produz o efeito terapêutico desejado (“redução da pós-carga do coração”; Capítulo 27).

Absorção transdérmica. Nem todos os fármacos penetram facilmente pela pele intacta. A absorção daqueles que o fazem depende da superfície sobre a qual são aplicados e de sua lipossolubilidade, pois a epiderme comporta-se como uma barreira lipídica (ver Capítulo 65). Entretanto, a derme é livremente permeável a muitos solutos; por esta razão, a absorção sistêmica dos fármacos ocorre mais facilmente pela pele que sofreu abrasão, queimadura ou desnudamento. Inflamação e outros distúrbios que aumentam o fluxo sanguíneo cutâneo e também ampliam a absorção. Em alguns casos as substâncias altamente lipossolúveis absorvidas pela pele causam efeitos tóxicos (p. ex., inseticida lipossolúvel em um solvente orgânico). A absorção pela pele pode ser ampliada pela suspensão do fármaco em um veículo oleoso e pela fricção desta preparação na pele. Como a pele hidratada é mais permeável do que a seca, a formulação pode ser modificada ou pode-se aplicar um curativo oclusivo para facilitar a absorção. A disponibilidade de adesivos transdérmicos tópicos de liberação controlada tem aumentado, incluindo-se as de *nicotina* para interrupção do tabagismo; *escopolamina* para cinetose; *nitroglicerina* para angina do peito; *testosterona* e *estrogênio* para terapia de reposição hormonal; vários *estrogênios* e *progestogênios* utilizados na contracepção; e *fantila* utilizada em analgesia.

Administração retal. Cerca de 50% do fármaco que é absorvido pelo reto passarão pelo fígado; por esta razão, a amplitude do metabolismo hepático da primeira passagem é menor do que com a preparação oral; além disso, uma enzima metabólica importante desse fármaco (CYP3A4) está presente nos segmentos proximais do intestino, mas não nos segmentos distais. Entretanto, a absorção retal pode ser irregular e incompleta e alguns fármacos podem causar irritação da mucosa retal. O uso das microesferas mucoaderentes especiais pode ampliar o número de fármacos potencialmente administrados por via retal (Patil e Sawant, 2008).

Injeção parenteral. As principais vias de administração parenteral são a intravenosa, a subcutânea e a intramuscular. A absorção a partir dos tecidos subcutâneos e intramusculares ocorre por difusão simples ao longo do gradiente existente entre o depósito de fármaco e o plasma. A taxa de absorção é limitada pela área das membranas

capilares absorptivas e pela solubilidade da substância no líquido intersticial. Canais aquosos relativamente amplos existentes na membrana endotelial explicam a difusão indiscriminada das moléculas, independentemente de sua lipossolubilidade. As moléculas maiores como as proteínas entram lentamente na circulação por meio dos canais linfáticos.

Os fármacos administrados na circulação sistêmica por qualquer via, com exceção da intra-arterial, estão sujeitos à eliminação potencial na primeira passagem pelos pulmões, antes da distribuição para o restante do corpo. Os pulmões funcionam como reservatório temporário de alguns compostos, em especial dos fármacos de bases fracas e que se encontram predominantemente na forma não iônica no pH sanguíneo. Isto aparentemente deve-se à sua partição lipídica. Os pulmões também atuam como filtros para partículas que possam ser administradas por via intravenosa e constituem uma via de eliminação das substâncias voláteis.

Via intravenosa. Os fatores limitantes da absorção são anulados pela injeção intravenosa dos fármacos em solução aquosa, porque a biodisponibilidade é completa e rápida. Além disso, a liberação do fármaco é controlada e assegurada com precisão e rapidez, o que não é possível por qualquer outra via. Em alguns casos, como na indução da anestesia operatória, a dose do fármaco não é predeterminada, mas ajustada de acordo com a resposta do paciente. Além disso, algumas soluções irritantes podem ser administradas apenas por via intravenosa, porque o fármaco, injetado lentamente, se distribui de modo amplo na corrente sanguínea. Existem vantagens e desvantagens no uso dessa via de administração. O paciente pode ter reações indesejáveis porque o fármaco pode atingir rapidamente concentrações altas no plasma e nos tecidos. Existem situações terapêuticas nas quais é aconselhável administrar um fármaco por injeção rápida (volume pequeno aplicado rapidamente; por exemplo, *ativador do plasminogênio tecidual* logo após infarto agudo do miocárdio) e outras circunstâncias nas quais se recomenda a administração mais lenta do fármaco, por exemplo, administração de fármacos por “bolsa de infusão” (*piggyback*) intravenosa (p. ex., antibióticos). A administração intravenosa dos fármacos exige monitoração cuidadosa da resposta do paciente. Além disso, depois da injeção do fármaco, geralmente não há como retirá-lo. As injeções intravenosas repetidas dependem da possibilidade de manter uma veia desobstruída. Fármacos dissolvidos em veículos oleosos, compostos que se precipitam no sangue ou hemolisam eritrócitos, e combinações de fármacos que formam precipitados, não devem ser administrados por via intravenosa.

Via subcutânea. A injeção por via subcutânea pode ser realizada apenas com os fármacos que não causam irritação dos tecidos; caso contrário, pode provocar dor intensa, necrose e descamação dos tecidos. Em geral, a taxa de absorção após a injeção subcutânea de um fármaco é suficientemente constante e lenta para produzir um efeito prolongado. Além disso, pode-se variar intencionalmente o período durante o qual um fármaco é absorvido, como acontece com a insulina injetável usando alterações na dimensão da partícula, formação de complexo proteico e variação do pH para produzir as preparações de ação curta (3-6 h), intermediária (10-18 h) e longa (18-24 h). O acréscimo de um agente vasoconstritor em uma solução do fármaco a ser injetado por via subcutânea também retarda a absorção. Dessa forma, o anestésico local injetável lidocaína incorpora epinefrina em sua preparação. A absorção dos fármacos implantados sob a pele na forma de *pellets** sólidas ocorre de modo lento ao longo de um período de semanas

* N. de R.T. *Pellet* é uma pequena pílula ovoide ou em forma de bastão, contendo hormônio esteroide, geralmente estrogênio ou testosterona, implantado sobre a pele para liberação lenta de sua substância.

ou meses; alguns hormônios (p. ex., anticoncepcionais) são administrados eficazmente por esse mecanismo e dispositivos implantáveis (p. ex., um bastonete plástico que libera etonogestrel) podem assegurar a contracepção eficaz por três anos (Blumenthal e cols., 2008).

Via intramuscular. Os fármacos em solução aquosa são absorvidos muito rapidamente após a injeção intramuscular, mas isto depende da taxa de fluxo sanguíneo no local da injeção. A absorção pode ser modulada até certo ponto pelo aquecimento local, pela massagem ou exercício. Por exemplo, embora a absorção da insulina geralmente seja mais rápida após sua injeção no braço e na parede abdominal do que na coxa, caminhadas moderadas podem provocar queda repentina da glicose sanguínea quando a insulina for aplicada na coxa, em vez de no braço ou na parede abdominal, porque essa atividade física aumenta acentuadamente a irrigação sanguínea nas pernas. Devido à vasodilatação, o banho quente acelera a absorção dos fármacos aplicados em todas essas áreas. Em geral, a taxa de absorção após a injeção de uma preparação aquosa no músculo deltoide ou vasto lateral é mais rápida do que quando a aplicação é no glúteo maior. A taxa de absorção é particularmente mais lenta nas mulheres depois da injeção no glúteo maior. Isso tem sido atribuído à distribuição diferente da gordura subcutânea nos homens e nas mulheres e ao fato de que a gordura é relativamente menos perfundida. Pacientes muito obesos ou emaciados podem apresentar padrões incomuns de absorção após a injeção intramuscular ou subcutânea. Se o fármaco for injetado em solução oleosa ou suspenso em vários outros veículos de depósito (*depot*), a absorção resultante depois da injeção intramuscular será lenta e constante. Os antibióticos comumente são administrados dessa forma. Algumas substâncias muito irritantes para serem administradas por via subcutânea podem ser algumas vezes aplicadas por via intramuscular.

Via intra-arterial. Em alguns casos, o fármaco é injetado diretamente em uma artéria para localizar seus efeitos em um tecido ou órgão específico, como, por exemplo, no tratamento dos tumores hepáticos ou cânceres da cabeça e do pescoço. Alguns agentes diagnósticos são algumas vezes administrados por essa via (p. ex., albumina sérica humana marcada com tecnécio). A injeção intra-arterial requer muito cuidado e só deve ser realizada por especialistas. O atenuamento (*damping*), os efeitos da primeira passagem e a eliminação pulmonar não ocorrem quando os fármacos são administrados por via intra-arterial.

Via intratecal. A barreira hematoencefálica e o líquido cefalorraquiano (LCS) geralmente impedem ou retardam a entrada dos fármacos no SNC. Por essa razão, quando for necessário produzir efeitos locais rápidos dos fármacos nas meninges ou no eixo cefalorraquiano (p. ex., anestesia espinal ou tratamento das infecções agudas do SNC), alguns fármacos são injetados diretamente no espaço subaracnoideu medular. Tumores cerebrais também podem ser tratados pela administração intraventricular direta dos fármacos. Entre os avanços mais recentes está o direcionamento específico das substâncias para o cérebro por meio da transcitose mediada por receptores (Jones e Shusta, 2007) e a modulação das junções estreitas (Matsuhisa e cols., 2009).

Absorção pulmonar. Contanto que não causem irritação, fármacos gasosos e voláteis podem ser inalados e absorvidos pelo epitélio pulmonar e pelas mucosas do trato respiratório. O acesso à circulação é rápido por essa via, tendo em vista que a área pulmonar é grande. Os princípios que controlam a absorção e excreção dos anestésicos e outros gases terapêuticos serão analisados no Capítulo 19. Além disso, as soluções com fármacos podem ser atomizadas e as gotículas minúsculas em suspensão no ar (aerossol) inaladas pelo paciente. As vantagens dessa via são a absorção quase instantânea do fármaco

pela corrente sanguínea; evitar a perda pela primeira passagem hepática; e, no caso de doença pulmonar, a aplicação do fármaco no local de ação desejado. Por exemplo, com a possibilidade de usar dosímetros e produzir aerossóis, alguns fármacos podem ser administrados dessa forma para tratar a rinite alérgica ou a asma brônquica (ver Capítulo 36). A absorção pulmonar é uma importante via de acesso de algumas drogas ilícitas e substâncias ambientais tóxicas com composição e estado físico variáveis. Depois da inalação dos alérgenos, o indivíduo pode desenvolver reações locais e sistêmicas.

Aplicação tópica

Mucosas. Alguns fármacos são aplicados nas mucosas da conjuntiva, nasofaringe, orofaringe, vagina, colo, uretra e bexiga principalmente em decorrência de seus efeitos locais. Em alguns casos, como na aplicação do hormônio antidiurético sintético na mucosa nasal, o objetivo é a absorção sistêmica. A absorção pelas mucosas ocorre rapidamente. Na verdade, em alguns pacientes os anestésicos tópicos assim aplicados por seus efeitos locais podem ser absorvidos tão rapidamente que produzem efeitos tóxicos sistêmicos.

Olhos. Os fármacos oftálmicos de aplicação tópica são usados principalmente por seus efeitos locais (ver Capítulo 64). A absorção sistêmica resultante da drenagem pelo canal nasolacrimal geralmente é indesejável. Como o fármaco absorvido por drenagem não está sujeito ao metabolismo da primeira passagem pelos intestinos e pelo fígado, podem ocorrer efeitos farmacológicos sistêmicos indesejáveis quando os antagonistas dos receptores beta-adrenérgicos ou corticosteroides são aplicados na forma de colírios oftálmicos. Em geral, os efeitos locais dependem da absorção do fármaco pela córnea; por esta razão, infecção ou traumatismo corneano pode acelerar a absorção. Os sistemas de liberação oftálmica que asseguram ação prolongada (p. ex., suspensões e pomadas) são acréscimos úteis ao tratamento dos distúrbios oftálmicos. Os implantes oculares, como, por exemplo, aqueles contendo pilocarpina para o tratamento do glaucoma, produzem liberação contínua de pequenas quantidades do fármaco. Quantidades muito reduzidas são perdidas por drenagem e, por esta razão, os efeitos adversos sistêmicos são atenuados.

Métodos novos de liberação dos fármacos

Os *stents* e outros dispositivos que dispersam fármacos estão sendo usados para produzir liberação tópica dos fármacos e minimizar a exposição sistêmica. A toxicidade sistêmica dos compostos potencialmente importantes pode diminuir de modo significativo, em função de sua combinação com vários veículos transportadores de fármacos, que modificam sua distribuição. Por exemplo, a ligação do agente citotóxico caliqueamicina a um anticorpo dirigido contra um antígeno encontrado na superfície de algumas células leucêmicas pode direcionar o fármaco para seu local de ação pretendido, ampliando o índice terapêutico da caliqueamicina.

Entre os avanços recentes na liberação dos fármacos estão a utilização de polímeros biocompatíveis com monômeros funcionais, unidos de forma a permitir a ligação das moléculas do fármaco a fim de formar polímeros. É possível desenvolver uma conjugação fármaco-polímero que funcione como pró-fármaco estável de circulação prolongada, por meio da variação do peso molecular do polímero e pela formação de ligações cliváveis entre um e outro. A ligação é constituída de forma a manter o fármaco inativo até que seja liberado do polímero estrutural por um disparador específico da doença, geralmente a atividade enzimática nos tecidos-alvo, que libera o fármaco ativo no local afetado pela doença ou em suas proximidades. As nanopartículas oferecem novas oportunidades ao diagnóstico, à liberação dirigida dos fármacos e à avaliação dos efeitos clínicos por meio de imagens (Prestidge e cols., 2010; Sajja e cols., 2009).

Os produtos farmacológicos são considerados equivalentes farmacêuticos se tiverem os mesmos ingredientes ativos e forem idênticos em potência ou concentração, apresentação e via de administração. Em termos farmacêuticos, dois fármacos equivalentes são considerados *bioequivalentes* quando as taxas e amplitudes da biodisponibilidade do ingrediente ativo em dois produtos não forem significativamente diferentes sob condições experimentais adequadas. No passado, as apresentações do mesmo fármaco fornecido por diferentes fabricantes e até mesmo lotes diferentes de preparações produzidas por um único fabricante diferiam algumas vezes quanto à biodisponibilidade. Essas diferenças eram observadas principalmente entre as preparações orais dos fármacos pouco solúveis e lentamente absorvidos, entre eles o agente anti-infeccioso urinário metronidazol. Quando foi introduzida inicialmente, a preparação genérica não era bioequivalente porque o fabricante do genérico não conseguia reproduzir o processo usado pelo detentor da fórmula para micronizar o fármaco a absorção inicial. Diferenças na conformação dos cristais, no diâmetro das partículas ou em outras características físicas do fármaco, que não são controladas com rigor na formulação e produção, afetam a desintegração da preparação e a dissolução do fármaco e, por esta razão, alteram a taxa e a amplitude de absorção do princípio ativo.

O potencial de não equivalência das diferentes preparações dos fármacos tem gerado algumas preocupações (Meredith, 2009). Entretanto, nenhum estudo clínico prospectivo demonstrou que um fármaco genérico aprovado pelo FDA produz efeitos terapêuticos significativamente diferentes, mesmo quando foram investigados os relatos informais de não equivalência publicados. Em razão da preocupação legítima dos médicos e das consequências econômicas da prescrição dos fármacos genéricos, esse tema ainda está sujeito a intensas discussões. A prescrição do fármaco genérico em vez do produto de nome comercial é analisada com mais detalhes no contexto da nomenclatura dos fármacos e da escolha do nome a ser colocado nas prescrições (Apêndice I).

DISTRIBUIÇÃO DOS FÁRMACOS

Depois da absorção ou administração sistêmica na corrente sanguínea, o fármaco distribui-se para os líquidos intersticiais e intracelulares. Esse processo depende de alguns fatores fisiológicos e das propriedades físico-químicas específicas de cada fármaco. Débito cardíaco, fluxo sanguíneo regional, permeabilidade capilar e volume tecidual determinam a taxa de liberação e a quantidade potencial do fármaco distribuído aos tecidos. Inicialmente, o fígado, os rins, o cérebro e outros órgãos bem irrigados recebem a maior parte do fármaco; a liberação aos músculos, à maioria das vísceras, à pele e aos tecidos adiposos é mais lenta e esta segunda fase de distribuição pode demorar de alguns minutos a várias horas, antes que a concentração do fármaco nos tecidos esteja em equilíbrio com o nível sanguíneo. A segunda fase também envolve uma fração muito maior da massa corporal (p. ex., músculo) do que a fase inicial e, em geral, é responsável pela maior parte do fármaco distribuído ao espaço extravascular. Com exceção do cérebro e alguns outros órgãos, a difusão do fármaco para o líquido intersticial ocorre de modo rápido, tendo em vista a natureza altamente permeável da membrana endotelial dos capilares. Dessa forma, a distribuição tecidual é

determinada pelo fracionamento do fármaco entre o sangue e os tecidos específicos. A lipossolubilidade e os gradientes de pH transmembrana são determinantes importantes dessa captação para os fármacos que são ácidos ou bases fracas. Entretanto, em geral, o sequestro iônico associado aos gradientes de pH transmembrana não é grande porque a diferença de pH entre os tecidos e o sangue (cerca de 7,0 *versus* 7,4) é pequena. O determinante mais importante do fracionamento entre o sangue e os tecidos é a ligação relativa do fármaco às proteínas plasmáticas e macromoléculas teciduais, que limita a concentração do fármaco livre.

Proteínas plasmáticas. Alguns fármacos circulam na corrente sanguínea ligados às proteínas plasmáticas. A albumina é o principal carreador dos fármacos ácidos, enquanto a glicoproteína ácida α_1 liga-se aos fármacos básicos. A ligação inespecífica às outras proteínas plasmáticas geralmente ocorre em uma fração muito menor. Em geral, essa ligação é reversível, embora algumas vezes possam ocorrer ligações covalentes dos fármacos reativos, como os agentes alquilantes. Além da ligação dos fármacos às proteínas carreadoras como a albumina, alguns compostos podem ligar-se às proteínas que funcionam como carreadoras de hormônios específicos, por exemplo, a ligação do estrogênio ou da testosterona à globulina de ligação dos hormônios sexuais, ou a ligação do hormônio da tireoide à globulina de ligação da tiroxina.

A fração de todo o fármaco presente no plasma ligado às proteínas é determinada pela concentração do fármaco, pela afinidade e pelo número dos locais de ligação do fármaco. As relações entre massa e ação determinam as concentrações do fármaco livre e ligado (ver adiante). Nas concentrações baixas (abaixo da constante de dissociação da ligação às proteínas plasmáticas), a fração ligada depende da concentração dos locais de ligação e da constante de dissociação. Nas concentrações altas (acima da constante de dissociação), a fração ligada depende do número de locais de ligação e da concentração do fármaco. Por essa razão, a ligação plasmática é um processo não linear e saturável. Para a maioria dos fármacos, a variação terapêutica das concentrações plasmáticas é limitada; assim, a amplitude de ligação e a fração livre são relativamente constantes. No Apêndice II, os valores percentuais referidos para a ligação proteica referem-se à ligação na variação terapêutica, a menos que esteja indicado ao contrário. A amplitude da ligação às proteínas plasmáticas também pode ser afetada por fatores relacionados com a doença. Por exemplo, a hipoalbuminemia secundária à doença hepática grave ou à síndrome nefrótica diminui a ligação proteica e aumenta a fração livre. Além disso, os distúrbios que causam uma resposta da fase aguda (p. ex., câncer, artrite, infarto do miocárdio e doença de Crohn) aumentam os níveis da glicoproteína ácida α_1 e ampliam a ligação dos fármacos básicos. As alterações da ligação dos fármacos às proteínas plasmáticas em consequência de estados patológicos e interações medicamentos entre dois compostos são clinicamente significativas para o pequeno subgrupo dos chamados fármacos de depuração alta e índices terapêuticos exíguos (descritos adiante) administrados por via intravenosa, inclusive lidocaína (Benet e Hoener, 2002). Quando as alterações da ligação às proteínas plasmáticas ocorrem nos pacientes, o fármaco livre equilibra-se rapidamente em todo o corpo e há uma alteração apenas transitória na concentração plasmática da fração livre. Apenas os fármacos que

demonstram relação praticamente instantânea entre a concentração plasmática livre e o efeito clínico (p. ex., antiarrítmicos) produzem efeitos mensuráveis. Por essa razão, as concentrações plasmáticas do fármaco livre realmente apresentam alterações significativas apenas quando a dose é administrada ou há depuração da fração livre em consequência do metabolismo ou do transporte ativo. Os efeitos farmacológicos tóxicos causados pela competição por locais de ligação entre os fármacos não é um problema clínico para a maioria dos agentes terapêuticos.

É importante ressaltar que a ligação de um fármaco às proteínas plasmáticas limita sua concentração nos tecidos e em seu local de ação, tendo em vista que apenas a fração livre está em equilíbrio nos dois lados das membranas. Por essa razão, depois que se atingir o equilíbrio de distribuição, a concentração do fármaco ativo (livre) no líquido intracelular é igual à concentração plasmática, exceto quando houver transporte mediado por carreadores. A ligação de um fármaco às proteínas plasmáticas também limita sua filtração glomerular, porque este processo não altera imediatamente a concentração do fármaco livre no plasma (a água também é filtrada). Contudo, a ligação às proteínas plasmáticas geralmente não limita a secreção tubular renal ou o metabolismo, porque estes processos reduzem a concentração do fármaco livre, que é seguida rapidamente da dissociação do fármaco ligado às proteínas, restabelecendo assim o equilíbrio entre as frações livre e ligada. O transporte e o metabolismo do fármaco também são limitados pela ligação às proteínas plasmáticas, exceto quando eles são particularmente eficazes e a depuração do fármaco, calculada com base no nível da fração livre, é maior do que o fluxo plasmático do órgão.

Ligação aos tecidos. Alguns fármacos acumulam-se nos tecidos em concentrações mais altas do que as detectadas nos líquidos extracelulares e no sangue. Por exemplo, durante o uso prolongado do antimalárico quinacrina, a concentração do fármaco no fígado pode ser milhares de vezes maior do que o nível sanguíneo. Essa acumulação pode ser atribuída ao transporte ativo ou, mais comumente, à ligação tecidual. Em geral, a ligação tecidual dos fármacos ocorre com os componentes celulares como proteínas, fosfolípidos ou proteínas nucleares e geralmente é reversível. Uma fração expressiva do fármaco no corpo pode estar ligada dessa forma e funciona como reservatório, que prolonga a ação do fármaco nesse mesmo tecido ou em locais distantes, depois do transporte pela circulação sanguínea. Essa ligação e acumulação teciduais também podem causar efeitos tóxicos locais, como ocorre depois da acumulação do antibiótico aminoglicosídeo gentamicina nos rins e no sistema vestibular.

Tecido adiposo como reservatório. Muitos fármacos lipossolúveis são armazenados por solubilização física na gordura neutra. Nos indivíduos obesos, o teor de gordura do corpo pode chegar a 50% e, mesmo nas pessoas magras, a gordura constitui 10% do peso corporal; por esta razão, o tecido adiposo pode funcionar como reservatório para os fármacos lipossolúveis. Por exemplo, até 70% do tiopental (um barbitúrico altamente lipossolúvel) podem estar presentes na gordura corporal, cerca de 3 h depois da administração, quando as concentrações plasmáticas são inexpressivas e não há efeitos anestésicos detectáveis. O tecido adiposo é um reservatório muito estável, porque sua irrigação sanguínea é relativamente escassa. Entretanto, entre os fármacos altamente lipossolúveis (p. ex., remifentanila e alguns betabloqueadores), o grau lipofílico não prevê sua distribuição nos indivíduos obesos.

Ossos. Os antibióticos do grupo da tetraciclina (e outros agentes quelantes de íons metálicos divalentes) e os metais pesados podem acumular-se nos ossos por adsorção à superfície dos cristais ósseos e por incorporação final à sua estrutura cristalina. Os ossos podem tornar-se reservatórios para a liberação lenta de agentes tóxicos como chumbo ou rádio para o sangue; por esta razão, os efeitos desses tóxicos podem persistir por muito tempo depois de cessada a exposição. A destruição local da medula óssea também pode reduzir o fluxo sanguíneo e prolongar o efeito de reservatório, porque o agente tóxico fica isolado da circulação; isto pode agravar ainda mais a destruição local direta dos ossos. O resultado é um círculo vicioso, pelo qual quanto maior for a exposição ao agente tóxico, menor será sua taxa de eliminação. A adsorção do fármaco à superfície do cristal ósseo e sua incorporação à estrutura cristalina são vantagens terapêuticas nos pacientes com osteoporose. Os fosfonatos como o etidronato de sódio ligam-se firmemente aos cristais de hidroxiapatita da matriz óssea mineralizada. Contudo, ao contrário dos fosfonatos naturais, o etidronato é resistente à degradação pelas pirofosfatases e, desta forma, estabiliza a matriz óssea.

Redistribuição. A cessação do efeito farmacológico depois da interrupção do uso de um fármaco em geral ocorre por metabolismo e excreção, mas também pode ser causada pela redistribuição do fármaco do seu local de ação para outros tecidos ou locais. A redistribuição é um fator importante para a cessação do efeito farmacológico, principalmente quando um composto altamente lipossolúvel que atua no cérebro ou sistema cardiovascular for administrado rapidamente por injeção intravenosa ou inalação. Um bom exemplo disso é a utilização do anestésico intravenoso tiopental, um fármaco altamente lipossolúvel. Como o fluxo sanguíneo cerebral é muito grande, o fármaco atinge sua concentração máxima no cérebro no decorrer de 1 minuto após a injeção intravenosa. Depois da injeção, a concentração plasmática diminui à medida que o tiopental difunde-se para outros tecidos como, por exemplo, os músculos. A concentração do fármaco no cérebro mantém-se proporcional ao nível plasmático, porque há pouca ligação do tiopental aos componentes cerebrais. Portanto, nesse exemplo, o início e o término da anestesia são rápidos. Ambos estão diretamente relacionados com a concentração do fármaco no cérebro.

SNC e líquido cefalorraquidiano. A distribuição dos fármacos do sangue para o SNC tem características peculiares. Uma das razões para isso é que as células endoteliais dos capilares cerebrais têm junções de oclusão contínuas; por esta razão, a penetração do fármaco no cérebro depende do transporte transcelular, em vez da transferência paracelular. As características peculiares das células endoteliais dos capilares cerebrais e das células gliais pericapilares constituem a barreira hematoencefálica. No plexo coroide, existe uma barreira semelhante entre o sangue e o líquido cefalorraquidiano, com exceção de que as células epiteliais é que estão ligadas por junções de oclusão, em vez das células endoteliais. Por essa razão, a lipossolubilidade das formas não ionizada e livre de um fármaco é um determinante importante da sua captação pelo cérebro; quanto mais lipofílica for a substância, maior a probabilidade de

que atravessa a barreira hematoencefálica. Em geral, esse aspecto é levado em consideração na elaboração de fármacos, visando alterar sua distribuição no cérebro; por exemplo, os chamados anti-histamínicos de segunda geração como a loratadina atingem concentrações cerebrais muito menores do que fármacos como a difenidramina e, por esta razão, não causam efeitos sedativos. Os fármacos também podem penetrar no SNC por transportadores de captação específica, que normalmente estão envolvidos no transporte de nutrientes e compostos endógenos do sangue para o cérebro e para o LCS.

Outro fator importante da barreira hematoencefálica funcional são os transportadores de membrana, que são carreadores de efluxo presentes nas células endoteliais dos capilares cerebrais capazes de remover da célula cerebral grande número de fármacos quimicamente diversos. O MDR1 (P-gp) e o polipeptídeo transportador de ânions orgânicos (PTAO) são os dois representantes mais notáveis desse grupo. O efeito desses exportadores é limitar de modo drástico o acesso do fármaco aos tecidos que expressam o transportador de efluxo. Em conjunto, a P-gp e a família do PTAO exportam grande variedade de fármacos estruturalmente diversos (ver Capítulo 5 e Maeda e cols., 2008). A expressão das isoformas do PTAO e suas formas polimórficas no trato GI, fígado e rins, assim como na barreira hematoencefálica, têm implicações importantes para a absorção e eliminação dos fármacos, como também para sua penetração nos tecidos. A expressão desses transportadores de efluxo explica o acesso farmacológico relativamente restrito ao cérebro e a outros tecidos, como, por exemplo, os testículos, nos quais as concentrações dos fármacos podem ficar abaixo dos níveis necessários para conseguir o efeito desejado, apesar do fluxo sanguíneo adequado. Essa situação ocorre com os inibidores de protease do HIV e com a loperamida, um opioide sistemicamente ativo e potente, embora não produza quaisquer efeitos centrais característicos dos outros opioides (ver Capítulo 19). No plexo coroide, também existem transportadores de efluxo, que secretam ativamente os fármacos do LCS para o sangue (ver detalhes da contribuição dos transportadores de fármacos para a função de barreira no Capítulo 5). Os fármacos também podem sair do SNC junto com o fluxo volumoso de LCS pelas vilosidades aracnoideais. Em geral, a função da barreira hematoencefálica está bem preservada; contudo, as inflamações das meninges e do encéfalo aumentam a permeabilidade local. Recentemente, a violação da barreira hematoencefálica tem sido usada como abordagem ao tratamento de alguns tumores cerebrais, entre eles os linfomas primários do SNC (Angelov e cols., 2009). O objetivo desse tratamento é aumentar a liberação dos agentes quimioterápicos no tumor cerebral, embora preservando a função cognitiva, que em geral é danificada pela radioterapia convencional.

Transferência placentária dos fármacos. A transferência dos fármacos pela placenta tem importância fundamental, porque alguns compostos podem causar anomalias no desenvolvimento do feto. Os fármacos administrados pouco antes do parto, como ocorre frequentemente com os agentes tocolíticos usados para postergar o parto prematuro, também podem produzir efeitos adversos no recém-nascido. A lipossolubilidade, a extensão da ligação plasmática e o grau de ionização dos ácidos e das bases fracas são determinantes gerais importantes da transferência dos fármacos pela placenta. O plasma fetal é ligeiramente mais ácido do que o materno (pH de 7,0-7,2 *versus* 7,4) e, por esta razão, há sequestro iônico dos fármacos básicos.

Assim como ocorre no cérebro, a P-gp e outros transportadores de efluxo estão presentes na placenta e funcionam no sentido de limitar a exposição fetal aos agentes potencialmente tóxicos. Entretanto, o conceito de que a placenta é uma barreira absolutamente eficaz para os fármacos é totalmente incorreto, em parte porque também estão presentes alguns transportadores de afluxo (Weier e cols., 2008). Até certo ponto, o feto fica exposto a todos os fármacos utilizados pela mãe.

EXCREÇÃO DOS FÁRMACOS

Os fármacos são eliminados pelo processo de excreção sem qualquer alteração, ou são convertidos em metabólitos. Com exceção dos pulmões, os órgãos excretores eliminam mais eficazmente os compostos polares do que as substâncias altamente lipossolúveis. Por essa razão, os fármacos lipossolúveis não são facilmente eliminados até que sejam metabolizados em compostos mais polares.

O rim é o órgão mais importante para a excreção dos fármacos e seus metabólitos. As substâncias excretadas nas fezes são predominantemente fármacos ingeridos por via oral que não foram absorvidos, ou metabólitos dos fármacos excretados na bile ou secretados diretamente no trato intestinal e que não foram reabsorvidos. A excreção dos fármacos no leite materno é importante, não por causa das quantidades eliminadas, mas porque as substâncias excretadas podem causar efeitos farmacológicos indesejáveis na amamentação do lactente (Buhimschi e Weiner, 2009). A excreção pulmonar é importante principalmente para a eliminação dos gases anestésicos (Capítulo 19).

Excreção renal. A excreção dos fármacos e metabólitos na urina inclui três processos independentes: filtração glomerular, secreção tubular ativa e reabsorção tubular passiva. Em geral, as alterações da função renal global afetam esses três processos na mesma extensão. Mesmo nos indivíduos saudáveis, a função renal não é constante. Nos recém-nascidos, a função renal é baixa, em comparação com a massa corporal, mas se desenvolve rapidamente nos primeiros meses após o nascimento. Na vida adulta, há um declínio lento da função renal (cerca de 1% ao ano) e, por esta razão, os indivíduos idosos podem ter graus significativos de limitação funcional.

A quantidade do fármaco que chega ao lúmen tubular por filtração depende da taxa de filtração glomerular e da extensão da ligação plasmática do fármaco; apenas a fração livre é filtrada. No túbulo renal proximal, a secreção tubular ativa mediada por carreadores também pode aumentar a quantidade do fármaco presente no líquido tubular. Os transportadores como a P-gp e a proteína tipo 2 associada à multirresistência aos fármacos (MRP2), que estão localizados na membrana da borda escovada apical, são responsáveis pela secreção dos ânions anfipáticos e metabólitos conjugados (como glicuronídeos, sulfatos e derivados da glutatona), respectivamente (Capítulos 5 e 6). Os transportadores carreadores de solutos, que são mais seletivos para os fármacos catiônicos orgânicos, estão envolvidos na secreção das bases orgânicas. Os transportadores de membrana, que estão localizados predominantemente no túbulo renal distal, também são responsáveis por toda a reabsorção ativa do fármaco do lúmen tubular de volta à circulação sistêmica; entretanto, a maior parte dessa reabsorção ocorre por difusão não aniônica.

Nos túbulos proximais e distais, as formas não ionizadas dos ácidos e das bases fracas sofrem reabsorção passiva global. O gradiente de concentração para a difusão retrógrada é gerado pela reabsorção da água com Na^+ e outros íons inorgânicos. Como as células tubulares são menos permeáveis às formas ionizadas dos eletrólitos fracas, a reabsorção passiva dessas substâncias depende do pH. Quando a urina tubular está mais alcalina, os ácidos fracos estão em grande parte ionizados e, desta forma, são excretados mais rapidamente e em quantidades maiores. Quando a urina tubular estiver mais ácida, a fração do fármaco ionizado é reduzida, o mesmo acontece com sua excreção. A alcalinização e acidificação da urina produzem efeitos contrários na excreção das bases fracas. No tratamento das intoxicações farmacológicas, a excreção de alguns fármacos pode ser acelerada pela alcalinização ou acidificação apropriada da urina. Se a alteração do pH urinário resulta em uma modificação significativa na eliminação do fármaco, depende da extensão e persistência da alteração do pH e da contribuição da reabsorção passiva dependente de pH para a eliminação total do fármaco. O efeito é mais intenso para os ácidos e as bases fracas com valores de pK_a na faixa do pH urinário (5,0-8,0). Contudo, a alcalinização da urina pode aumentar 4-6 vezes a excreção dos ácidos relativamente fortes, como é o caso dos salicilatos, quando o pH urinário é aumentado de 6,4 para 8,0 e a fração do fármaco não ionizado é reduzida de 1% para 0,04%.

Excreções biliar e fecal. Também existem transportadores na membrana canalicular do hepatócito, que secretam ativamente fármacos e metabólitos na bile. A P-gp e a PRCM (proteína de resistência do câncer de mama, ou ABCG2) transportam uma pletera de fármacos lipossolúveis anfipáticos, enquanto a MRP2 está envolvida principalmente na secreção dos metabólitos conjugados dos fármacos (p. ex., conjugados da glutatona, glicuronídeos e alguns sulfatos). Por fim, os fármacos e metabólitos presentes na bile são liberados no trato GI durante o processo digestivo. Como os transportadores secretores também estão expressos na membrana apical dos enterócitos, pode haver secreção direta dos fármacos e metabólitos da circulação sistêmica para o lúmen intestinal. Em seguida, os fármacos e metabólitos podem ser reabsorvidos do intestino de volta ao corpo que, no caso dos metabólitos conjugados como os glicuronídeos, podem necessitar da hidrólise enzimática pela flora intestinal. Se for extensa, essa reciclagem entero-hepática pode prolongar significativamente a permanência de um fármaco (ou de uma toxina) e seus efeitos no organismo, antes da eliminação por outras vias. Por essa razão, alguns fármacos podem ser administrados por via oral para se ligarem às substâncias excretadas na bile. Por exemplo, no caso da intoxicação por mercúrio, pode-se administrar uma enzima por via oral, que se liga ao dimetilmercúrio excretado na bile impedindo desta forma a reabsorção e toxicidade adicional.

A reciclagem entero-hepática também pode ser uma vantagem no desenvolvimento dos fármacos. A *ezetimiba* é o primeiro representante de uma nova classe de fármacos, que reduz especificamente a absorção intestinal de colesterol (Lipka, 2003). Esse fármaco é absorvido pela célula do epitélio intestinal, onde parece interferir com o sistema de transporte dos esteróis, impedindo que o colesterol livre e os esteróis vegetais (fitosteróis) presentes no lúmen intestinal sejam transportados para o interior das células. O fármaco é absorvido rapidamente e glicuronizado a um metabólito ativo na célula intestinal, antes de ser secretado para o sangue. A ezetimiba absorvida é captada avidamente pelo fígado e excretada na bile, resultando em concentrações baixas no sangue periférico. O conjugado glicuronídico é hidrolisado e absorvido e tem a mesma eficácia na inibição da absorção dos esteróis. Essa reciclagem entero-hepática é responsável pela meia-vida longa do fármaco no organismo ($\geq 20\text{h}$). O principal efeito benéfico é a redução do colesterol ligado às lipoproteínas de baixa densidade (ver Capítulo 31 e Dembowki e Davidson, 2009).

Outras vias de excreção. A excreção dos fármacos pelo suor, pela saliva e lágrimas é quantitativamente desprezível. A eliminação por essas vias depende principalmente da difusão da forma lipossolúvel não ionizada dos fármacos pelas células epiteliais das glândulas e depende do pH. Os fármacos excretados na saliva entram na boca, de onde geralmente são deglutidos. A concentração de alguns fármacos na saliva é proporcional ao nível plasmático. Por essa razão, a saliva pode ser um líquido biológico útil para determinar as concentrações dos fármacos, quando for difícil ou inconveniente obter uma amostra de sangue. Os mesmos princípios aplicam-se à excreção dos fármacos no leite materno. Como o leite é mais ácido do que o plasma, os compostos básicos podem ficar ligeiramente concentrados nesse líquido; já a concentração dos compostos ácidos no leite materno é menor do que a do plasma. Os compostos não eletrolíticos como o *etanol* entram facilmente no leite e atingem a mesma concentração do plasma, independentemente do pH do leite. Dessa forma, a administração de fármacos às mulheres que estão amamentando impõe a advertência geral de que o lactente amamentado ficará, até certo ponto, exposto aos fármacos e/ou seus metabólitos. Em alguns casos, como no tratamento com o betabloqueador *atenolol*, o lactente pode ser exposto a quantidades significativas do fármaco (Ito e Lee, 2003). Embora a excreção através dos cabelos e da pele seja quantitativamente desprezível, os métodos sensíveis para detectar fármacos nesses tecidos têm significância forense.

METABOLISMO DOS FÁRMACOS

As características lipofílicas dos fármacos que promovem sua passagem pelas membranas biológicas e o acesso subsequente aos locais de ação dificultam sua excreção do organismo. A excreção renal do fármaco inalterado é um dos principais mecanismos de eliminação de 25-30% dos fármacos administrados aos seres humanos. A maioria dos agentes terapêuticos consiste em compostos lipofílicos filtrados pelos glomérulos e reabsorvidos em grande parte para a circulação sistêmica durante a passagem pelos túbulos renais. O metabolismo dos fármacos e outros compostos xenobióticos em metabólitos mais hidrofílicos é essencial à sua eliminação do organismo, bem como à cessação das suas atividades biológica e farmacológica. Em geral, as reações do metabolismo geram metabólitos inativos mais polares, facilmente excretados pelo organismo. Entretanto, em alguns casos, o organismo produz metabólitos com atividade biológica potente ou propriedades tóxicas. Alguns dos sistemas enzimáticos que transformam fármacos em metabólitos inativos (p. ex., biossíntese dos esteróides) também geram metabólitos biologicamente ativos dos compostos endógenos, como ocorre com a biossíntese dos esteróides. O entendimento do metabolismo farmacológico gerou uma nova subespecialidade da farmacologia — farmacogenética —, que talvez possibilite esclarecer a expressão e as atividades das isoformas específicas das enzimas metabólicas de determinado paciente, permitindo que o médico individualize a quimioterapia a ser administrada (Dawood e Leyland-Jones, 2009) de modo a maximizar os resultados terapêuticos e minimizar os riscos de toxicidade ou interações farmacológicas.

O metabolismo dos fármacos são classificados em dois tipos: reações de funcionalização da fase I e reações de biossíntese da fase II (conjugação). As reações da fase I introduzem ou expõem um grupo funcional do composto original, como ocorre nas reações de hidrólise. Em geral, as reações da fase I resultam na perda da atividade farmacológica, embora existam exemplos de conservação ou ampliação desta atividade. Em casos raros, o metabolismo está associado à alteração da atividade farmacológica. Os pró-fármacos são compostos farmacologicamente inativos produzidos a fim de maximizar a quantidade da substância ativa que chega ao local de ação. Os pró-fármacos inativos são convertidos em metabólitos biologicamente ativos, em geral por hidrólise de uma ligação éster ou amida. Isso ocorre com alguns inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), que são usados no tratamento da hipertensão arterial. Por exemplo, o enalapril é relativamente inativo até que seja convertido pela atividade da esterase em enalaprilato diácido. Se não forem excretados rapidamente na urina, os produtos das reações do metabolismo da fase I podem então reagir com compostos endógenos para formar conjugados altamente hidrossolúveis.

As reações de conjugação da fase II resultam na formação de uma ligação covalente entre um grupo funcional do composto original ou do metabólito da fase I e o ácido glicurônico, sulfato, glutatona, aminoácidos ou acetato formados pelos processos endógenos. Em geral, esses conjugados altamente polares são inativos e excretados rapidamente na urina e nas fezes. Um exemplo de conjugado ativo é o metabólito 6-glicuronídico da morfina, um analgésico mais potente do que o composto original.

Os sistemas enzimáticos envolvidos no metabolismo dos fármacos estão localizados principalmente no fígado, embora todos os tecidos examinados tenham alguma atividade metabólica. Outros órgãos com função metabólica significativa são o trato GI, os rins e os pulmões. Depois da administração oral de um fármaco, uma porcentagem significativa da dose pode ser inativada metabolicamente no epitélio intestinal ou fígado, antes que o fármaco chegue à circulação sistêmica. O assim chamado metabolismo da primeira passagem limita de modo significativo a disponibilidade oral dos fármacos amplamente metabolizados. Em determinada célula, a maior parte da atividade metabólica dos fármacos é encontrada no retículo endoplasmático liso e no citosol, embora o metabolismo dos fármacos também possa ocorrer nas mitocôndrias, no invólucro nuclear e na membrana plasmática. Os sistemas enzimáticos envolvidos nas reações da fase I estão localizados principalmente no retículo endoplasmático, enquanto os sistemas enzimáticos de conjugação da fase II são predominantemente citosólicos. Em geral, os fármacos metabolizados por uma reação da fase I no retículo endoplasmático são conjugados sequencialmente nesta mesma organela ou na fração citosólica da mesma célula. Essas reações do metabolismo são realizadas pelas CYPs (isoformas do citocromo P450) e por várias transferases. No Capítulo 6, essas famílias de enzimas, as principais reações que catalisam e seus papéis no metabolismo dos fármacos e nas respostas farmacológicas adversas serão analisados em detalhe.

FARMACOCINÉTICA CLÍNICA

O princípio fundamental da farmacocinética clínica é que existe uma relação entre os efeitos farmacológicos e a concentração disponível dos fármacos (p. ex., no sangue ou plasma). Essa relação foi documentada para muitos fármacos e traz vantagens para o tratamento dos pacientes. No caso de alguns fármacos, não foi observada nenhuma relação clara ou direta entre o efeito farmacológico e a

concentração plasmática, enquanto para outros fármacos a determinação rotineira da concentração do fármaco é impraticável como parte da monitoração terapêutica. Na maioria dos casos, como se pode observar na Figura 2-1, a concentração do fármaco nos seus locais de ação está relacionada com sua concentração na circulação sistêmica. O efeito farmacológico resultante pode ser o efeito clínico desejado, uma reação tóxica ou, em alguns casos, um efeito que não está relacionado com a eficácia terapêutica ou toxicidade conhecida. A farmacocinética clínica tenta estabelecer tanto uma relação quantitativa entre dose e efeito quanto uma estrutura básica que permita interpretar as determinações das concentrações dos fármacos nos líquidos biológicos e seus ajustes por meio de alterações da dose para benefício do paciente. A importância da farmacocinética na assistência ao paciente relaciona-se com o aumento da eficácia terapêutica e a redução dos efeitos indesejáveis, que podem ser obtidos pela aplicação dos seus princípios durante a seleção e modificação dos esquemas posológicos.

Os quatro parâmetros mais importantes que governam a disposição dos fármacos são os seguintes: *biodisponibilidade*, ou fração do fármaco absorvido na forma original para a circulação sistêmica; *volume de distribuição*, que é uma medida do espaço aparentemente disponível no organismo para conter o fármaco, de acordo com a quantidade administrada e a concentração presente na circulação sistêmica; *depuração*, que é uma medida da eficiência do organismo para eliminar o fármaco da circulação sistêmica; e *meia-vida de eliminação*, que é a taxa de remoção do fármaco da circulação sistêmica. Cada um desses parâmetros será analisado separadamente e descreveremos as relações matemáticas que os utilizam para descrever a evolução temporal da acumulação do fármaco no plasma e elaborar esquemas posológicos baseados nas variáveis fisiológicas e fisiopatológicas de determinado paciente.

Depuração

A depuração é o conceito mais importante a ser considerado durante o planejamento de um esquema racional de administração prolongada de um fármaco. Em geral, o médico deseja manter as concentrações de um fármaco em equilíbrio dentro da *janela* ou *faixa terapêutica* associada à eficácia e ao mínimo de efeitos tóxicos de uma determinada substância. Supondo que a biodisponibilidade seja total, a concentração do fármaco no estado de equilíbrio no organismo será atingida quando a taxa de eliminação for igual à taxa de administração do fármaco. Deste modo,

$$\text{Frequência de administração} = CL \cdot C_{ss} \quad (\text{Equação 2-2})$$

onde CL é a depuração do fármaco da circulação sistêmica e C_{ss} é a concentração do fármaco em estado de equilíbrio. Se a concentração desejada do fármaco em

equilíbrio no plasma ou no sangue for conhecida, a taxa de depuração da substância determinará a frequência com que o fármaco deverá ser administrado.

O conceito de depuração é extremamente útil em farmacocinética clínica, pois seu valor para determinado fármaco em geral é constante ao longo da faixa de concentrações encontradas na prática clínica. Isso é válido porque os sistemas de eliminação dos fármacos, como as enzimas metabólicas e os transportadores, geralmente não são saturados e, desta forma, a taxa absoluta de eliminação do fármaco é essencialmente uma função linear da sua concentração plasmática. Ou seja, a eliminação da maioria dos fármacos segue uma cinética de primeira ordem, na qual uma fração constante do fármaco presente no organismo é eliminada por unidade de tempo. Se os mecanismos de eliminação de determinado fármaco ficarem saturados, a cinética aproximar-se-á de zero e, neste caso, uma quantidade constante do fármaco será eliminada por unidade de tempo. Nessa circunstância, a depuração (CL) sofrerá variação com a concentração do fármaco, geralmente de acordo com a seguinte equação,

$$CL = v_m / (K_m + C) \quad (\text{Equação 2-3})$$

onde K_m representa a concentração na qual se atinge a metade da taxa máxima de eliminação (em unidades de massa/volume) e v_m equivale à taxa máxima de eliminação (em unidades de massa/tempo). Dessa forma, a depuração é derivada em unidades de volume/tempo. Essa equação é semelhante à equação de Michaelis-Menten para cinética enzimática. O planejamento dos esquemas posológicos dos fármacos com cinética de eliminação zero é mais complexo do que quando a eliminação segue uma cinética de primeira ordem (descrita adiante).

Os princípios da depuração dos fármacos são semelhantes aos da fisiologia renal, na qual a depuração da creatinina, por exemplo, é definida como a taxa de eliminação de creatinina na urina, com relação à sua concentração plasmática. Em um nível mais simples, a depuração de um fármaco equivale à sua taxa de eliminação por todas as vias, normalizada pela concentração do fármaco C em algum líquido biológico no qual for possível fazer determinações.

$$CL = \text{taxa de eliminação} / C \quad (\text{Equação 2-4})$$

Portanto, quando a depuração for constante, a taxa de eliminação do fármaco será diretamente proporcional à sua concentração. É importante salientar que a depuração não indica quanto do fármaco está sendo removido, mas sim o volume de um líquido biológico (p. ex., sangue ou plasma) a partir do qual ele precisaria ser totalmente removido para calcular a depuração por unidade de peso corporal (p. ex., mL/min/kg). A depuração também pode ser definida de modo mais específico com a depuração sanguínea (CL_s), depuração plasmática (CL_p) ou depuração baseada na concentração do fármaco livre (CL_l), dependendo da determinação efetuada (C_s , C_p ou C_l).

A depuração do fármaco pelos vários órgãos é aditiva. Sua eliminação da circulação sistêmica pode estar relacionada com processos que ocorrem nos rins, no fígado e em outros órgãos. A divisão da taxa de eliminação de cada órgão por uma concentração do fármaco (p. ex., concentração plasmática) fornece a respectiva depuração pelo órgão. Quando somadas, essas depurações separadas resultam na depuração sistêmica:

$$CL_{\text{renal}} + CL_{\text{hepático}} + CL_{\text{outros}} = CL \quad (\text{Equação 2-5})$$

Outras vias de eliminação poderiam incluir a perda do fármaco pela saliva ou pelo suor, a secreção no trato GI, a eliminação volátil pelos

pulmões e o metabolismo em outros tecidos como a pele. Vale salientar que as alterações da depuração em um órgão alteram os cálculos gerais; por esta razão, a insuficiência renal altera a depuração dos fármacos excretados sem alterações no plasma.

A depuração sistêmica pode ser determinada no estado de equilíbrio usando a Equação (2-2). Para determinada dose de um fármaco com biodisponibilidade total e cinética de eliminação de primeira ordem, a depuração sistêmica pode ser determinada a partir do equilíbrio das massas e da integração da Equação (2-4) com o tempo:

$$CL = \text{Dose} / AUC \quad (\text{Equação 2-6})$$

onde AUC é a área total sob a curva, que descreve a concentração determinada do fármaco na circulação sistêmica em função do tempo (de zero ao infinito), como é possível observar na Figura 2-6.

Exemplos. A depuração plasmática do antibiótico cefalexina é de 4,3 mL/min/kg, com 90% do fármaco excretados sem alterações na urina. Para um homem de 70 kg, a depuração plasmática seria de 301 mL/min, com a depuração renal representando 90% dessa eliminação. Em outras palavras, os rins são capazes de excretar cefalexina na taxa pela qual o fármaco é totalmente removido (depurado) a partir de cerca de 270 mL de plasma a cada minuto (depuração renal = 90% da depuração total). Como, em geral, se pressupõe que a depuração permaneça constante em um paciente clinicamente estável (p. ex., sem declínio agudo da função renal), a taxa de eliminação da cefalexina dependerá da concentração plasmática do antibiótico (Equação 2-4).

O antagonista dos receptores beta-adrenérgicos propranolol é depurado do sangue a uma taxa de 16 mL/min/kg (ou 1.120 mL/min em um homem de 70 kg), quase exclusivamente pelo fígado. Dessa forma, esse órgão é capaz de remover em 1 min a quantidade de propranolol contida em 1.120 mL de sangue. Mesmo que o fígado seja o principal órgão de eliminação, a depuração plasmática de alguns fármacos é maior do que a taxa de fluxo sanguíneo deste órgão. Em geral, isso ocorre porque o fármaco é distribuído prontamente pelas hemácias e porque a quantidade do fármaco fornecida ao órgão de eliminação é considerada maior do que a que poderia ser sugerida pela determinação de sua concentração plasmática. Em estado de equilíbrio, a relação entre as concentrações plasmática (subscrito p ; fração acelular) e depuração sanguínea (subscrito b ; todos os componentes) é representada pela seguinte equação:

$$\frac{CL_p}{CL_b} = \frac{C_b}{C_p} = 1 + H \left[\frac{C_{rbc}}{C_p} - 1 \right] \quad (\text{Equação 2-7})$$

Portanto, a depuração do sangue pode ser estimada dividindo-se a depuração plasmática pela relação entre as concentrações sanguínea e plasmática do fármaco, obtida a partir da determinação do hematócrito ($H = 0,45$) e da relação entre as concentrações plasmática e eritrocitária. Na maioria dos casos, a depuração sanguínea será menor do que o fluxo sanguíneo hepático (1,5 L/min) ou, se a excreção renal também estiver envolvida, será a soma dos fluxos sanguíneos de cada órgão envolvido na eliminação. Por exemplo, a depuração plasmática do imunomodulador tacrolimo (cerca de 2 L/min) ultrapassa em mais de duas vezes a taxa de fluxo plasmático hepático e também é maior do que o fluxo sanguíneo deste órgão, apesar de o fígado ser o local predominante do metabolismo extensivo deste fármaco. Entretanto, quando se leva em consideração a distribuição ampla do tacrolimo entre as hemácias, sua depuração sanguínea é de apenas cerca de 63 mL/min, o que, na verdade, é uma taxa de depuração baixa e não alta, como poderia ser interpretado tomando por base somente o valor da depuração plasmática. Entretanto, algumas

vezes a depuração sanguínea pelos processos metabólicos é maior do que o fluxo sanguíneo hepático, o que indica que houve metabolismo extra-hepático. No caso do antagonista dos receptores β_1 -adrenérgicos esmolol, o valor da depuração sanguínea (11,9 L/min) é maior do que o débito cardíaco (cerca de 5,3 L/min), porque o fármaco é metabolizado de modo eficaz pelas esterases presentes nas hemácias.

Outra definição de depuração ajuda a entender os efeitos das variáveis fisiológicas e fisiopatológicas na eliminação dos fármacos, principalmente com referência a um órgão específico. A taxa de fornecimento do fármaco ao órgão é o produto da multiplicação do fluxo sanguíneo (Q) pela concentração arterial do fármaco (C_A), enquanto a taxa de eliminação do fármaco presente no órgão é calculada multiplicando-se o fluxo sanguíneo pela concentração venosa do fármaco (C_V). Em estado de equilíbrio, a diferença entre essas taxas equivale à taxa de eliminação do fármaco por esse órgão:

$$\begin{aligned}\text{Taxa de eliminação} &= Q \cdot C_A - Q \cdot C_V \\ &= Q(C_A - C_V)\end{aligned}\quad (\text{Equação 2-8})$$

A divisão da Equação (2-8) pela concentração do fármaco que chega ao órgão encarregado da eliminação (C_A) fornece uma expressão da depuração do fármaco pelo órgão em questão:

$$CL_{\text{orgão}} = Q \left[\frac{C_A - C_V}{C_A} \right] = Q \cdot E \quad (\text{Equação 2-9})$$

A expressão $(C_A - C_V)/C_A$ da Equação 2-9 pode ser referida como *taxa de extração* (E) do fármaco. Embora não sejam utilizados na prática clínica geral, os cálculos da taxa de extração de um fármaco são úteis para aquilatar os efeitos das doenças de determinado órgão metabolizador sobre a depuração e planejar as propriedades terapêuticas ideais dos fármacos em fase de desenvolvimento.

Depuração hepática. Os conceitos desenvolvidos na Equação 2-9 têm implicações importantes para os fármacos eliminados pelo fígado. Tomemos o exemplo de um fármaco que seja removido eficazmente do sangue pelos processos hepáticos — metabolismo e/ou excreção do fármaco na bile. Nesse exemplo, a concentração sanguínea do fármaco que sai do fígado será baixa, a taxa de extração ficará próxima de 1 e a depuração sanguínea do fármaco será limitada pelo fluxo sanguíneo do fígado. Os fármacos que são depurados de modo eficaz pelo fígado (p. ex., fármacos relacionados no Apêndice II com depurações sistêmicas ≥ 6 mL/min/kg, entre eles o diltiazem, a imipramina, a lidocaína, a morfina e o propranolol) têm suas taxas de eliminação limitadas não pelos processos intra-hepáticos, mas pela taxa com que podem ser transportados pelo sangue até o fígado.

Também podemos tornar essa questão mais complexa. Por exemplo, as equações apresentadas anteriormente não levam em consideração a ligação do fármaco aos componentes do sangue e dos tecidos, nem permitem uma estimativa da capacidade intrínseca de o fígado eliminar o fármaco na ausência das limitações impostas pelo fluxo sanguíneo, descrita como *depuração intrínseca*. Em termos bioquímicos e nas condições que seguem uma cinética de primeira ordem, depuração intrínseca é uma medida da relação dos parâmetros cinéticos de Michaelis-Menten para o processo de eliminação (i.e., v_m/K_m) e, desta forma, reflete a capacidade máxima de metabolismo ou transporte do órgão depurador. As extensões das relações da Equação 2-9 para incluir as expressões de ligação proteica e depuração intrínseca foram propostas para alguns modelos de eliminação hepática (Hallifax e Houston, 2009). Alguns modelos indicam que, quando a capacidade de o órgão eliminador metabolizar o fármaco for

grande, em comparação com a taxa de fornecimento do fármaco ao órgão, a depuração será aproximadamente igual ao fluxo sanguíneo deste órgão. Porém quando a capacidade metabólica do fármaco for pequena em comparação com sua taxa de apresentação ao órgão, a depuração será proporcional à fração livre no sangue e à depuração intrínseca do fármaco. A consideração desses conceitos possibilita o entendimento de alguns resultados experimentais aparentemente confusos. Por exemplo, a indução enzimática ou a doença hepática podem alterar a taxa de metabolismo do fármaco em um sistema isolado de enzimas microssômicas hepáticas, mas não alteram a depuração em um animal sadio. Para um fármaco com taxa de extração elevada, a depuração é limitada pelo fluxo sanguíneo e as alterações da depuração intrínseca decorrentes da indução enzimática ou doença hepática devem produzir pouco efeito. Da mesma forma, para os fármacos com taxas de extração elevada, as alterações da ligação proteica decorrentes das doenças ou interações por ligação competitiva com outros fármacos devem ter pouco efeito na depuração. Já as alterações da depuração intrínseca e ligação proteica afetam a depuração dos fármacos com depurações intrínsecas baixas (p. ex., varfarina) e, desta forma, as suas taxas de extração, mas as alterações do fluxo sanguíneo produzem poucos efeitos.

Depuração renal. A depuração renal de um fármaco produz o seu aparecimento na urina. Quando se avalia o impacto da doença renal na depuração farmacológica, além da redução do fluxo sanguíneo, devem ser levadas em consideração as complicações causadas pelas alterações da filtração, da secreção ativa pelos túbulos renais e da reabsorção tubular. A taxa de filtração de um fármaco depende do volume do líquido que é filtrado pelos glomérulos e da concentração plasmática livre do fármaco, tendo em vista que a fração ligada às proteínas não é filtrada. A taxa de secreção do fármaco pelos rins dependerá da sua depuração intrínseca pelos transportadores envolvidos na secreção ativa, afetada pela ligação do fármaco às proteínas plasmáticas, pelo grau de saturação destes transportadores e pela taxa de liberação do fármaco no local de secreção. Além disso, também devem ser levados em consideração os processos envolvidos na reabsorção do fármaco presente no líquido tubular. As influências das alterações na ligação proteica e no fluxo sanguíneo e no número de néfrons funcionantes são semelhantes aos exemplos descritos anteriormente com referência à eliminação hepática.

DISTRIBUIÇÃO

Volume de distribuição. Volume é o segundo parâmetro fundamental útil, quando se consideram os processos de distribuição dos fármacos. O volume de distribuição (V) relaciona a quantidade do fármaco no organismo à sua concentração (C) no sangue ou plasma, dependendo do líquido dosado. Esse volume não se refere necessariamente a um volume fisiológico determinável, mas simplesmente ao volume de líquido que seria necessário para conter todo o fármaco presente no corpo na mesma concentração dosada no sangue ou plasma.

$$\begin{aligned}\text{Quantidade do fármaco no corpo} &= V \cdot C \\ &= \text{quantidade do fármaco no corpo} / C\end{aligned}\quad (\text{Equação 2-10})$$

Portanto, o volume de distribuição de um fármaco reflete a extensão em que ele está presente nos tecidos extravasculares, exceto no plasma. É aceitável considerar

V como um volume imaginário, porque com muitos fármacos o volume de distribuição é maior que o volume conhecido de qualquer compartimento do corpo, ou de todos eles reunidos. Por exemplo, o valor V do antimalárico cloroquina (altamente lipofílico) é de cerca de 15.000 L, enquanto o volume plasmático de um homem de 70 kg é de 3 L, o volume sanguíneo é de $\approx 5,5$ L, o volume do líquido extracelular (exceto plasma) é de 12 L e o volume de água corporal total é de ≈ 42 L.

Muitos fármacos apresentam volumes de distribuição muito acima desses valores. Por exemplo, se um indivíduo de 70 kg tivesse 500 μg do glicosídeo cardíaco digoxina em seu corpo, a concentração plasmática dosada seria de $\approx 0,75$ ng/mL. Ao dividir a quantidade do fármaco presente no corpo pela concentração plasmática, o resultado obtido seria um volume de distribuição da digoxina de ≈ 667 L, que é cerca de 10 vezes maior do que o volume corporal total de um homem de 70 kg. Na verdade, a digoxina distribui-se preferencialmente pelos músculos e tecido adiposo e seus receptores específicos (Na^+ , K^+ -ATPase), restando no plasma uma pequena quantidade do fármaco para ser dosada. No caso dos fármacos que se ligam amplamente às proteínas plasmáticas, mas que não o fazem aos componentes teciduais, o volume de distribuição se aproximará do volume plasmático, tendo em vista que no primeiro caso o fármaco pode ser dosado pelos ensaios disponíveis para a maioria das substâncias. Contudo alguns fármacos têm grandes volumes de distribuição, ainda que a maior parte do fármaco presente na circulação esteja ligada à albumina, tendo em vista que estes compostos também ficam sequestrados em outros locais.

O volume de distribuição pode variar de modo amplo, dependendo dos graus relativos de ligação aos locais receptores de alta afinidade, dos níveis das proteínas plasmáticas e teciduais, do coeficiente de distribuição do fármaco no tecido adiposo e de sua acumulação nos tecidos pouco irrigados. Como se poderia esperar, o volume de distribuição de determinado fármaco pode variar de acordo com a idade, o sexo e a composição corporal do paciente e com a existência de doenças. Por exemplo, nos lactentes com menos de 1 ano de vida, a água corporal total varia entre 75-80% do peso corporal, enquanto nos homens adultos esta porcentagem é de 60% e nas mulheres adultas de 55%.

Diversas denominações são acrescentadas comumente ao volume para descrever a distribuição dos fármacos e esses termos têm sido derivados de várias formas. O volume de distribuição definido na Equação 2-10 considera o corpo como um único compartimento homogêneo. Nesse *modelo de compartimento único*, toda a administração do fármaco ocorre diretamente no compartimento central e sua distribuição por todo o volume (V) é instantânea. A depuração do fármaco presente nesse compartimento segue uma cinética de primeira ordem, conforme foi definido na Equação (2-4); ou seja, a quantidade do fármaco eliminada por unidade de tempo depende da quantidade (concentração) do fármaco no compartimento corporal. A Figura 2-4A e a Equação 2-11 descrevem o declínio temporal da concentração plasmática quando um fármaco é introduzido nesse compartimento central:

$$C = [\text{dose}/V] [e^{-kt}] \quad (\text{Equação 2-11})$$

onde k é a taxa constante de eliminação, que reflete a fração do fármaco removida do compartimento por unidade de tempo. Essa constante relativa está inversamente relacionada com a meia-vida ($t_{1/2}$) do fármaco ($kt_{1/2} = 0,693 = \ln 2$).

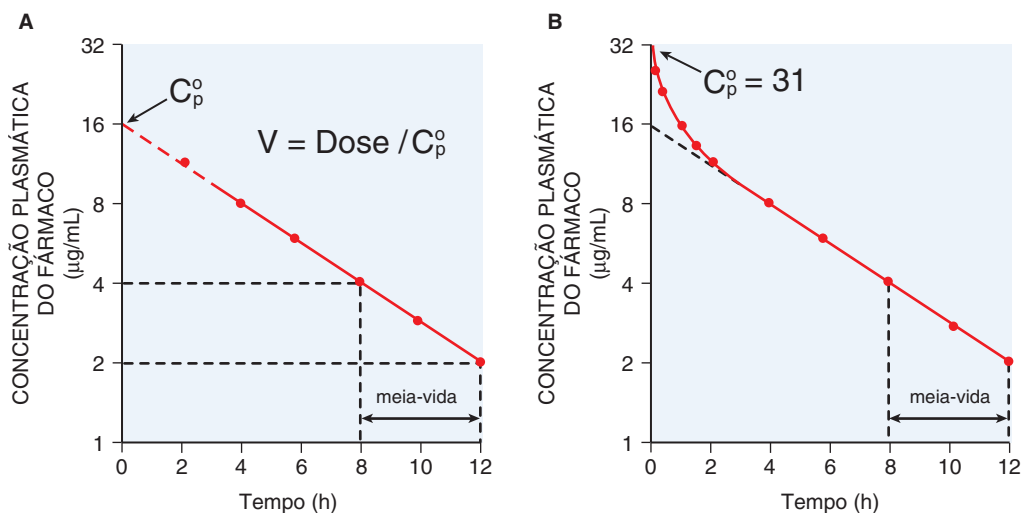


Figura 2-4 Curvas de concentração plasmática-tempo decorrido após administração de um fármaco (500 mg) a um paciente de 70 kg.

A. As concentrações plasmáticas do fármaco foram dosadas a intervalos de 2 h após sua administração. O gráfico semilogarítmico da concentração plasmática (C_p) versus tempo parece indicar que o fármaco é eliminado de um único compartimento por um processo de primeira ordem (Equação 2-11), com meia-vida de 4 h ($k = 0,693/\text{meia-vida} = 0,173 \text{ h}^{-1}$). O volume de distribuição (V) pode ser calculado a partir do valor da C_p obtida por extrapolação para $t = 0$ (C_p^0) = 16 $\mu\text{g/mL}$. O volume de distribuição (Equação 2-10) para o modelo de um único compartimento é de 31,3 L, ou 0,45 L/kg ($V = \text{dose}/C_p^0$). A depuração desse fármaco é de 90 mL/min; para o modelo de compartimento único, $CL = kV$.

B. A coleta de uma amostra antes de 2 h indica que, na verdade, o fármaco segue uma cinética multiexponencial. A meia-vida de distribuição terminal é de 4 h, a depuração é de 84 mL/min (Equação 2-6), o $V_{\text{área}}$ é de 29 L (Equação 2-11) e o V_{ss} é de 26,8 L. O volume de distribuição inicial ou “central” desse fármaco ($V_1 = \text{dose}/C_p^0$) é de 16,1 L. O exemplo escolhido indica que a cinética de múltiplos compartimentos pode passar despercebida, quando se desprezam as amostras coletadas nas primeiras horas. Nesse caso específico, há um erro de 10% apenas na estimativa da depuração, quando as características dos múltiplos compartimentos são ignoradas. Para muitos fármacos, a cinética de múltiplos compartimentos pode ser observada por períodos de tempo significativos e a desconsideração da fase de distribuição pode resultar em erros significativos nas estimativas da depuração e nas previsões das doses adequadas. Além disso, as diferenças entre o volume de distribuição “central” e os outros termos que refletem a distribuição ampla são importantes para a decisão quanto à utilização de uma dose de impregnação.

O modelo teórico de compartimento único referido antes não descreve toda a evolução temporal da concentração plasmática. Ou seja, alguns reservatórios teciduais podem ser diferenciados do compartimento central e a concentração do fármaco parece decair de um modo que pode ser descrito por vários termos exponenciais (Figura 2-4B).

Taxa de distribuição. O decréscimo multiexponencial observado para um fármaco eliminado do corpo por uma cinética de primeira ordem resulta das diferenças nas taxas com que o fármaco se equilibra com os tecidos e dentro deles. A taxa de estabilização dependerá da relação entre perfusão do tecido e distribuição do fármaco para ele. Em muitos casos, todos os grupos de tecidos com relações de perfusão-distribuição semelhantes estabilizam-se praticamente à mesma taxa, de modo que se observa apenas uma fase evidente de distribuição (queda inicial rápida da concentração do fármaco injetado por via intravenosa, como se pode observar na Figura 2-4B). É como se o fármaco começasse em um volume “central” (Figura 2-1), que consiste nos reservatórios plasmáticos e teciduais que entram em equilíbrio rapidamente, e fosse distribuído para um volume “final”, quando então as concentrações plasmáticas diminuem de modo log-linear com um percentual constante de k (Figura 2-4B). O modelo de múltiplos compartimentos para distribuição dos fármacos pode ser entendido como se o sangue e os órgãos magros irrigados profusamente (p. ex., coração, cérebro, fígado, pulmões e rins) funcionassem como um só compartimento, enquanto os tecidos irrigados de modo menos intenso (p. ex., músculos, pele, tecido adiposo e ossos) se comportassem como compartimento final (compartimento tecidual).

Se o padrão ou a taxa do fluxo sanguíneo aos diversos tecidos modificarem-se no mesmo indivíduo, ou variarem entre os diversos indivíduos, as taxas de distribuição tecidual do fármaco também serão alteradas. Entretanto, as alterações do fluxo sanguíneo também podem fazer com que alguns tecidos, que originalmente estavam incluídos no volume “central”, entrem em equilíbrio com velocidades suficientemente mais lentas, de modo a aparecerem apenas no compartimento “final”. Isso significa que os volumes centrais parecem variar nos estados patológicos que alteram o fluxo sanguíneo regional (p. ex., como seria observado na cirrose hepática). Depois da administração de uma dose intravenosa rápida, as concentrações plasmáticas do fármaco podem ser mais altas nos indivíduos com baixa perfusão (p. ex., choque), do que seriam caso a perfusão fosse melhor. Por sua vez, essas concentrações sistêmicas mais altas podem causar concentrações mais elevadas em tecidos como o cérebro e o coração, cuja perfusão, geralmente abundante, não havia sido reduzida pela alteração do estado hemodinâmico. Desse modo, o efeito de um fármaco nos diferentes locais de ação pode variar em decorrência da perfusão desses locais.

Termos de volume para compartimentos múltiplos. Dois termos diferentes têm sido usados para descrever o volume de distribuição dos fármacos que sofrem decréscimo multiexponencial. O primeiro, denominado $V_{\text{área}}$, é a razão entre depuração e taxa de declínio da concentração durante a fase de eliminação (final) da curva logarítmica concentração *versus* tempo:

$$V_{\text{área}} = \frac{CL}{k} = \frac{\text{dose}}{k \cdot AUC} \quad (\text{Equação 2-12})$$

A estimativa desse parâmetro é direta e o volume pode ser determinado depois da administração de uma única dose do fármaco por via intravenosa ou oral (quando o valor da dose deve ser corrigido pela biodisponibilidade). Entretanto, outro termo do volume de

distribuição para compartimentos múltiplos pode ser mais útil, principalmente quando for necessário considerar o efeito dos estados patológicos na farmacocinética. O volume de distribuição no estado de equilíbrio (V_{ss}) representa o volume no qual um fármaco pareceria estar distribuído durante o estado de equilíbrio, se estivesse presente em todo este volume na mesma concentração encontrada no líquido dosado (plasma ou sangue). O V_{ss} também pode ser avaliado pela Equação 2-13, na qual V_c é o volume de distribuição do fármaco no compartimento central e V_T é o termo de volume para o fármaco no compartimento tecidual:

$$V_{ss} = V_c + V_T \quad (\text{Equação 2-13})$$

Embora o termo $V_{\text{área}}$ seja um parâmetro conveniente e facilmente calculável, ele varia quando a constante percentual de eliminação do fármaco se altera, mesmo quando não tiver ocorrido alteração alguma no espaço de distribuição. Isso ocorre porque a taxa terminal de declínio da concentração do fármaco no sangue ou plasma depende não apenas da depuração, mas também das taxas de distribuição do fármaco entre os volumes “central” e “final”. O V_{ss} não está sujeito a essa desvantagem. O valor $V_{\text{área}}$ sempre é maior que V_{ss} . Como descrito adiante, a amplitude dessa diferença depende da diferença da meia-vida observada durante um intervalo posológico no estado de equilíbrio e o valor encontrado de meia-vida terminal. O V_{ss} pode ser determinado com exatidão apenas quando o fármaco é administrado por via intravenosa.

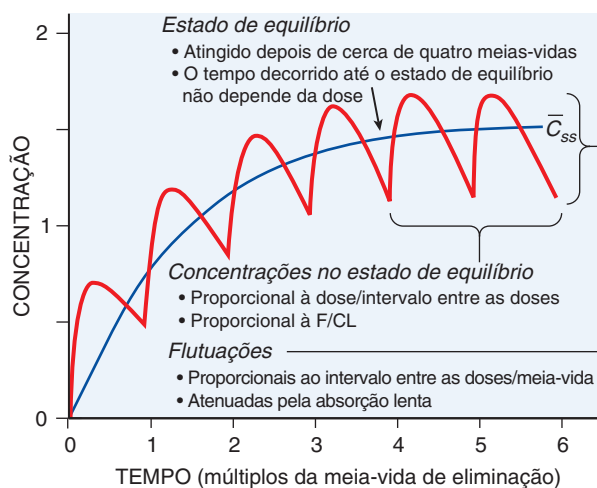


Figura 2-5 Relações farmacocinéticas fundamentais para a administração de doses repetidas de fármacos. A linha azul é o padrão de acúmulo do fármaco durante sua administração repetida a intervalos iguais à meia-vida de eliminação, quando a absorção do fármaco for 10 vezes mais rápida do que a eliminação. À medida que a taxa de absorção aumenta, a concentração máxima aproxima-se de 2 e a mínima de 1 no estado de equilíbrio. A linha preta ilustra o padrão durante a administração de doses equivalentes por infusão intravenosa contínua. As curvas estão baseadas no modelo de um único compartimento. A concentração média ($\bar{C}_{ss}$) quando o estado de equilíbrio for atingido durante a administração intermitente é:

$$C_{ss} = \frac{F \cdot \text{dose}}{ch \cdot T}$$

onde F corresponde à biodisponibilidade percentual da dose e T é o intervalo entre as doses (tempo). Com a substituição da taxa de infusão por $F \cdot \text{dose}/T$, a fórmula equivale à Equação 2-2 e fornece a concentração mantida no estado de equilíbrio durante a infusão intravenosa contínua.

Estado de equilíbrio. A Equação 2-2 (frequência de administração das doses = $CL \cdot C_{ss}$) indica que, por fim, seja atingido um estado de equilíbrio quando o fármaco é administrado a uma taxa constante. Nesse ponto, a eliminação do fármaco (produto da depuração multiplicada pela concentração; Equação 2-4) é igual à sua taxa de disponibilidade. Esse conceito também se aplica às doses administradas a intervalos regulares (p. ex., 250 mg do fármaco a cada 8 h). Durante cada intervalo entre as doses, a concentração do fármaco aumenta quando há absorção e diminui quando ocorre eliminação. No estado de equilíbrio, o ciclo por inteiro é repetido exatamente da mesma forma a cada intervalo (Figura 2-5). A Equação 2-2, também se aplica a administração de doses intermitentes, mas neste caso descreve a concentração média no estado de equilíbrio ($\bar{C}_{ss}$) durante um intervalo entre as doses.

Meia-vida. Meia-vida ($t_{1/2}$) é o tempo necessário para que a concentração plasmática seja reduzida em 50%. No caso do modelo de compartimento único (Figura 2-4A), a meia-vida pode ser determinada facilmente por inspeção e usada para tomar decisões relativas à posologia dos fármacos. Entretanto, como se pode observar na Figura 2-4B, as concentrações plasmáticas dos fármacos geralmente seguem um padrão multiexponencial de declínio, que reflete a quantidade variável do fármaco no organismo. Quando se utiliza a farmacocinética para calcular as doses dos fármacos utilizados nas doenças, observe que na Equação 2-14 a meia-vida se altera em função da depuração e do volume de distribuição.

$$t_{1/2} \cong 0,693 \cdot V_{ss}/CL \quad (\text{Equação 2-14})$$

Essa meia-vida reflete o declínio das concentrações sistêmicas do fármaco durante um intervalo entre duas doses no estado de equilíbrio, conforme está ilustrado na Figura 2-5.

Dois exemplos de diferenças marcantes entre as meias-vidas no estado de equilíbrio (que reflete a diferença entre $V_{\text{área}}$ e V_{ss}) são a gentamicina e a indometacina. A gentamicina tem meia-vida terminal de 53 h (em comparação com o valor de 2-3 h no estado de equilíbrio); a reciclagem biliar provavelmente é responsável pela meia-vida terminal de 120 h para a indometacina (em comparação com a meia-vida de 2,4 h no estado de equilíbrio). A consideração das meias-vidas terminais mais longas para alguns fármacos pode estar relacionada com sua acumulação nos tecidos durante uso crônico, ou períodos mais curtos de tratamento com doses altas. Isso ocorre com a gentamicina, para a qual a meia-vida terminal está associada a efeitos tóxicos renais e otológicos. A relevância de uma meia-vida específica pode ser definida em termos de fração da depuração e volume de distribuição relacionado com cada meia-vida e se as concentrações plasmáticas ou quantidades do fármaco no organismo estão mais bem-relacionadas com as medidas de resposta.

Depuração é a mensuração da capacidade de o organismo eliminar um fármaco; desta forma, à medida que a depuração diminui (p. ex., devido a um processo patológico), a meia-vida provavelmente deveria aumentar. Entretanto, essa relação recíproca é válida apenas

quando a doença não altera o volume de distribuição. Por exemplo, a meia-vida do diazepam aumenta com o envelhecimento; contudo, não é a depuração que se altera em função da idade, mas o volume de distribuição. De modo semelhante, as alterações da ligação proteica de um fármaco podem afetar sua depuração e seu volume de distribuição, acarretando alterações imprevisíveis da meia-vida. A meia-vida da tolbutamida diminui nos pacientes com hepatite viral aguda em sentido contrário ao esperado. A doença altera a ligação proteica do fármaco no plasma e nos tecidos, sem causar alteração alguma no volume de distribuição, mas a depuração aumenta porque concentrações mais altas do fármaco livre estão presentes na corrente sanguínea.

Embora possa não ser propriamente um bom indicador da eliminação dos fármacos do organismo (o desaparecimento do fármaco pode ser decorrente da formação de metabólitos indetectáveis, que produzem efeitos terapêuticos ou adversos), a meia-vida definida na Equação 2-14 fornece um valor aproximado do tempo necessário para chegar ao estado de equilíbrio após um esquema posológico ter sido iniciado ou modificado (p. ex., quatro meias-vidas para chegar a cerca de 94% de um novo estado de equilíbrio) e um meio de estimar o intervalo apropriado entre as doses (ver descrição seguinte e Sahin e Benet, 2008).

Amplitude e taxa de biodisponibilidade

Biodisponibilidade. É importante diferenciar entre taxa e amplitude de absorção do fármaco e a quantidade dele que finalmente chega à circulação sistêmica. A quantidade da substância que chega à circulação sistêmica depende não apenas da dose administrada, mas também da fração da dose (F) absorvida que escapa de qualquer eliminação durante a primeira passagem. Essa fração corresponde à *biodisponibilidade* do fármaco. As razões que explicam a absorção incompleta já foram analisadas anteriormente. Além disso, conforme salientado, se o fármaco for metabolizado no epitélio intestinal ou fígado, ou excretado na bile, parte do composto ativo absorvido pelo trato GI será eliminado antes que chegue à circulação sistêmica e seja distribuído aos locais de ação.

Conhecendo-se a taxa de extração hepática (E_H) de um fármaco (ver Equação 2-9), é possível prever a disponibilidade oral máxima ($F_{\text{máx}}$), supondo-se que a eliminação hepática siga uma cinética de primeira ordem:

$$F_{\text{máx}} = 1 - E_H = 1 - (CL_{\text{hepático}}/Q_{\text{hepático}}) \quad (\text{Equação 2-15})$$

Assim, se a depuração sanguínea hepática do fármaco for grande em relação ao fluxo sanguíneo do fígado, a amplitude da disponibilidade será pequena quando o fármaco for administrado por via oral (p. ex., lidocaína ou propranolol). Essa redução da disponibilidade é uma função do local fisiológico a partir do qual o fármaco é absorvido e nenhuma modificação no modo de administração será capaz de aumentar a disponibilidade sob condições de cinética linear. Na prática, a absorção incompleta e/ou o metabolismo intestinal após a administração oral reduzirão o valor máximo previsto para F .

Quando os fármacos são administrados por uma via sujeita à perda na primeira passagem, as equações apresentadas anteriormente

contendo os termos *dose* ou *frequência das doses* (Equações 2-2, 2-6, 2-11 e 2-12) também precisam incluir o termo de biodisponibilidade F , que é a dose disponível ou a frequência de administração usada. Neste caso, por exemplo, a Equação (2-2) é modificada

$$F \cdot \text{frequência de administração} = CL \cdot C_{ss} \quad (\text{Equação 2-16})$$

onde o valor de F varia de 0 a 1. O valor de F varia amplamente para os fármacos administrados por via oral. O etidronato, um bifosfonato usado para estabilizar a matriz óssea no tratamento da doença de Paget e da osteoporose, tem um valor de F de 0,03, o que significa que apenas 3% do fármaco aparecem na circulação sanguínea após a administração oral. No caso do etidronato, o tratamento por via oral ainda é eficaz e a dose administrada por quilograma de peso é maior do que a que seria administrada por via injetável.

Taxa de absorção. Embora a taxa de absorção dos fármacos geralmente não influencie suas concentrações plasmáticas médias no estado de equilíbrio, ainda assim pode interferir com o tratamento farmacológico. Se o fármaco for absorvido rapidamente (p. ex., depois de uma dose administrada por injeção intravenosa rápida) e tiver volume “central” pequeno, sua concentração inicial será alta. Em seguida, a concentração diminuirá à medida que o fármaco for distribuído em seu volume “final” (maior) (Figura 2-4B). Se o mesmo fármaco for absorvido mais lentamente (p. ex., infusão lenta), uma quantidade expressiva do fármaco será distribuída enquanto estiver sendo administrado e as concentrações de pico serão mais baixas e ocorrerão mais tardiamente. As preparações orais de liberação controlada são projetadas para assegurar taxas lentas e constantes de absorção, a fim de reduzir as variações menores no perfil da concentração plasmática *versus* tempo durante o intervalo entre as doses, em comparação com as preparações de liberação imediata. Determinado fármaco pode agir de modo a produzir efeitos desejáveis e indesejáveis em várias partes do corpo e suas taxas de distribuição para estes locais podem não ser iguais. Por essa razão, as intensidades relativas desses diferentes efeitos podem variar de modo transitório quando a taxa de administração do fármaco for alterada. Como os efeitos benéficos (não tóxicos) dos fármacos dependem do conhecimento da variação ideal ou desejável das concentrações plasmáticas, a manutenção nesta faixa, evitando-se grandes oscilações entre os níveis máximo e mínimo, pode melhorar o resultado do tratamento.

Farmacocinética não linear

Em farmacocinética, a não linearidade (*i.e.*, alterações nos parâmetros como depuração, volume de distribuição e meia-vida em função da dose ou da concentração do fármaco) geralmente decorre da saturação da ligação proteica, do metabolismo hepático ou do transporte renal ativo do fármaco.

Ligação proteica saturável. À medida que a concentração molar do fármaco aumenta, a fração livre finalmente também deverá aumentar (à medida que todos os locais de ligação fiquem saturados). Em geral, isso ocorre apenas quando as concentrações plasmáticas do fármaco estiverem na faixa de dezenas a centenas de microgramas por mililitro. Para um fármaco metabolizado pelo fígado com uma relação baixa entre depuração intrínseca e extração, a saturação da ligação às proteínas plasmáticas aumentará o V e a CL , proporcionalmente ao aumento das concentrações do fármaco; desse modo, a meia-vida pode permanecer constante (Equação 2-14). Para um fármaco como esse, a C_{ss} não aumentará linearmente à medida que sua taxa de administração aumentar. No caso dos fármacos depurados com relações altas entre depuração intrínseca e extração, a C_{ss} pode permanecer linearmente proporcional à sua taxa de administração. Nesse caso, a

depuração hepática não sofrerá alteração alguma e a ampliação do V aumentará a meia-vida do desaparecimento, devido à redução da fração do fármaco total no corpo liberada para o fígado por unidade de tempo. A maioria dos fármacos fica entre esses dois extremos e pode ser difícil prever os efeitos da ligação proteica não linear.

Eliminação saturável. Neste caso, a equação de Michaelis-Menten (Equação 2-3) geralmente descreve a não linearidade. Todos os processos ativos certamente são saturáveis, mas, na prática, parecerão ser lineares se os valores das concentrações do fármaco encontrados ficarem muito abaixo da K_m . Quando as concentrações do fármaco ultrapassarem a K_m , a cinética observada não é linear. As principais consequências da saturação do metabolismo ou transporte são opostas aos efeitos causados pela saturação da ligação proteica. A saturação da ligação proteica aumenta a CL , porque este parâmetro é ampliado à medida que as concentrações do fármaco sobem, enquanto a saturação do metabolismo ou transporte pode reduzir a CL . Quando ambas condições ocorrerem simultaneamente, podem praticamente cancelar os efeitos uma da outra e, surpreendentemente, o resultado pode ser uma cinética linear; por exemplo, isto ocorre em uma certa faixa das concentrações do ácido salicílico.

O metabolismo saturável faz com que o metabolismo da primeira passagem oral fique abaixo do valor esperado (F mais alta) e haja um aumento percentual maior da C_{ss} , do que o aumento percentual correspondente na taxa de administração do fármaco. Esta última alteração pode ser percebida de modo mais claro pela substituição da Equação (2-3) pela Equação (2-2) e calculando-se a concentração no estado de equilíbrio:

$$C_{ss} = \frac{\text{frequência de administração} \cdot K_m}{v_m - \text{frequência de administração}} \quad (\text{Equação 2-17})$$

À medida que a frequência da dose aproxima-se da taxa de eliminação máxima (v_m), o denominador da Equação (2-17) aproxima-se de zero e a C_{ss} aumenta desproporcionalmente. Como a saturação do metabolismo não deve produzir nenhum efeito no volume de distribuição, a depuração e a taxa relativa de eliminação do fármaco diminuem à medida que a concentração aumenta; portanto, a curva logarítmica C_p *versus* tempo é côncava e decrescente, até que o metabolismo fique suficientemente insaturado e a eliminação siga uma cinética de primeira ordem. Assim, o conceito de meia-vida constante não se aplica ao metabolismo não linear, que ocorre na faixa habitual das concentrações clínicas. Por essa razão, a alteração da frequência das doses de um fármaco de metabolismo não linear é difícil e imprevisível, porque o estado de equilíbrio resultante é atingido mais lentamente e, o mais importante, o efeito é desproporcional à alteração da frequência das doses.

O anticonvulsivante fenitoína é um exemplo de fármaco para o qual o metabolismo fica saturado na faixa das concentrações terapêuticas. Sua meia-vida é de 6-24 h. Em geral, a K_m (5-10 mg/L) fica próxima da faixa inferior da variação terapêutica (10-20 mg/L). Em alguns pacientes, em especial nas crianças pequenas e nos recém-nascidos tratados para emergências convulsivas, a K_m pode ser de apenas 1 mg/L. Para um adulto, se a concentração-alvo for de 15 mg/L e for atingida por uma frequência de dose de 300 mg/dia, então, com base na Equação (2-17), o valor de v_m é de 320 mg/dia. Nesse paciente, uma dose 10% abaixo da ideal (*i.e.*, 270 mg/dia) produzirá uma C_{ss} de 5 mg/L, que fica muito abaixo do valor desejado. Já uma dose 10% acima da ideal (330 mg/dia) excederá à capacidade metabólica (em 10 mg/dia) e causará um aumento prolongado, lento e interminável na concentração, produzindo efeitos tóxicos. A posologia não pode ser controlada com tanta precisão (erro < 10%). Por essa

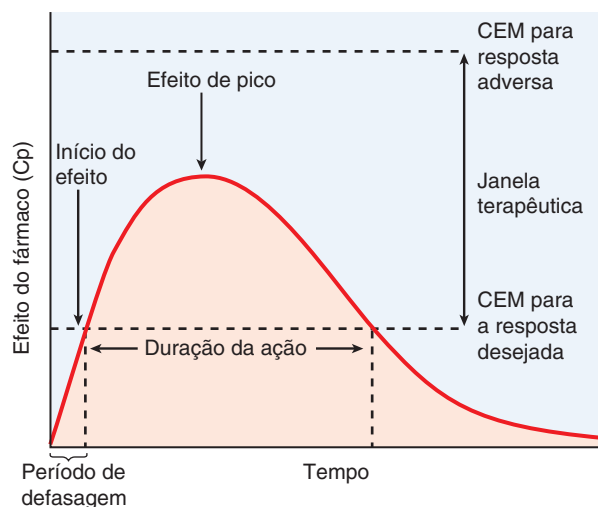


Figura 2-6 Características temporais dos efeitos dos fármacos e suas relações com a janela terapêutica (p. ex., dose única, administração oral). Há um período de defasagem antes que a concentração do fármaco (C_p) ultrapasse a concentração eficaz mínima (CEM) para atingir o efeito desejado. Depois do início da resposta, a intensidade do efeito aumenta à medida que o fármaco continua a ser absorvido e distribuído. Esse efeito alcança um pico e, em seguida, a eliminação do fármaco provoca um declínio na C_p e na intensidade do efeito. O efeito desaparece quando a concentração do fármaco cai para um nível abaixo da CEM. Consequentemente, a duração da ação de um fármaco é determinada pelo período durante o qual as concentrações ficam acima da CEM. Existe uma CEM para cada reação adversa e, se a concentração do fármaco ultrapassar este patamar, o paciente apresentará efeitos tóxicos. O objetivo do tratamento é atingir e manter concentrações dentro da janela terapêutica para a resposta desejada, com um mínimo de efeitos tóxicos. Abaixo da CEM para o efeito desejado, a resposta será subterapêutica; acima da CEM para uma reação adversa aumenta a probabilidade de ocorrerem efeitos tóxicos. O aumento ou a redução da dose do fármaco desvia a curva de resposta para cima ou para baixo na escala de intensidade e estas alterações são usadas para modular o efeito do fármaco. O aumento da dose de um fármaco também pode prolongar a duração da sua ação, embora com o risco de aumentar a probabilidade de efeitos adversos. A menos que o fármaco não seja tóxico (p. ex., penicilinas), o aumento da dose não é uma estratégia útil para ampliar a duração da ação. Em vez disso, deve-se administrar outra dose do fármaco, no tempo programado para manter as concentrações dentro da janela terapêutica. A área sob a curva de concentração sanguínea-tempo (área sob a curva, ou ASC, realçada em cinza) pode ser usada para o cálculo da depuração (Equação 2-6) de um fármaco eliminado por cinética de primeira ordem. A ASC também é usada como medida da biodisponibilidade (definida em 100% para um fármaco administrado por via intravenosa). A biodisponibilidade será < 100% para os fármacos administrados por via oral, principalmente porque a absorção é incompleta e há metabolismo e eliminação durante a primeira passagem.

razão, os pacientes nos quais a concentração-alvo da fenitoína for mais de 10 vezes maior do que a K_m , a alternância entre ineficácia do tratamento e efeitos tóxicos é quase inevitável. Para os fármacos como a fenitoína, que possuem índice terapêutico estreito e sofrem metabolismo não linear, a monitoração dos níveis terapêuticos (descrita adiante) é muito importante. Quando o paciente for um recém-nascido, essa consideração é particularmente importante porque os sinais e sintomas de toxicidade são difíceis de monitorar. Nesses casos, recomenda-se uma avaliação farmacocinética.

Planejamento e otimização dos esquemas posológicos

Depois da administração de uma dose do fármaco, em geral, seus efeitos mostram um padrão característico ao longo do tempo (Figura 2-6).

O início do efeito é precedido por um período de defasagem, após o qual a intensidade do efeito atinge o pico e diminui em seguida; se não for administrada outra dose, o efeito acabará por desaparecer, à medida que o fármaco for sendo eliminado. Essa evolução temporal reflete as alterações da concentração do fármaco, que são determinadas pela farmacocinética de sua absorção, distribuição e eliminação. Consequentemente, a intensidade do efeito de um fármaco está relacionada com sua concentração acima do nível eficaz mínimo, enquanto a duração do seu efeito reflete o intervalo durante o qual a concentração do fármaco permanece acima deste nível. Em geral, essas considerações aplicam-se aos efeitos desejados e indesejáveis (adversos) dos fármacos e, por esta razão, existe uma *janela terapêutica* que reflete a variação das concentrações capazes de assegurar a eficácia do produto sem os efeitos tóxicos inaceitáveis.

Considerações semelhantes também se aplicam após a administração de várias doses durante um tratamento prolongado e determinam a quantidade e frequência do uso do fármaco para obter o efeito terapêutico ideal. Em geral, o limite inferior da faixa terapêutica do fármaco parece ser praticamente igual à concentração do fármaco que produz cerca da metade do maior efeito terapêutico possível, enquanto o limite superior é aquele no qual não mais do que 5-10% dos pacientes desenvolvem efeito tóxico. No caso de alguns fármacos, isso pode significar que o limite superior da variação não é mais do que duas vezes maior do que o limite inferior. Evidentemente, esses valores podem sofrer variações significativas e alguns pacientes podem ser muito beneficiados por concentrações do fármaco acima da variação terapêutica, enquanto outros podem produzir efeitos tóxicos significativos com níveis muito mais baixos (p. ex., digoxina).

Para um número limitado de fármacos, alguns dos seus efeitos são facilmente mensurados (p. ex., pressão arterial, glicemia) e podem ser usados para ajustar a posologia usando a abordagem de tentativa e erro. Mesmo em uma situação ideal, surgem algumas questões quantitativas, entre elas a de se estabelecer com que frequência a dose deve ser alterada e qual a amplitude desta alteração. Em geral, isso pode ser determinado por regras mnemônicas simples baseadas nos princípios analisados anteriormente (p. ex., não alterar a dose em mais de 50% e não mais do que a cada 3-4 meias-vidas). Contudo, alguns fármacos têm baixíssima toxicidade dependente da dose e em geral se deseja eficácia máxima. Nesses casos, as doses muito acima da média necessária asseguram a eficácia (se isto for possível) e prolongam a ação farmacológica. A estratégia de “dose máxima” é aplicada tipicamente com as penicilinas.

Entretanto, para muitos fármacos, é difícil avaliar seus efeitos tóxicos (ou os fármacos são administrados profilaticamente), a toxicidade e falta de eficácia são riscos potenciais, ou o índice terapêutico é pequeno. Nesses casos, as doses precisam ser tituladas com cuidado e a posologia é limitada pela toxicidade, e não pela eficácia. Dessa forma, o objetivo do tratamento é manter os níveis de equilíbrio dentro da faixa terapêutica. Para a maioria dos fármacos, as concentrações efetivas associadas à faixa desejada não são conhecidas

e isto não é necessário. Basta entender que a eficácia e a toxicidade geralmente dependem da concentração e do conhecimento sobre o modo como a dose e a frequência da administração do fármaco afetam seu nível. Contudo, para um número reduzido de fármacos que apresentam uma diferença pequena (duas a três vezes) entre as concentrações que conferem eficácia e toxicidade (p. ex., digoxina, teofilina, lidocaína, aminoglicosídeos, ciclosporina, tacrolimo, sirolimo, varfarina e anticonvulsivantes), existem faixas definidas de concentrações plasmáticas associadas à eficácia terapêutica. Nesses casos, é razoável usar uma estratégia de nível almejado, pela qual se estabelece uma concentração desejada do fármaco em estado de equilíbrio (geralmente no plasma), que está associada à eficácia e toxicidade mínima; a partir disso, calcula-se um esquema posológico que tenda a produzir esse nível. Em seguida, as concentrações do fármaco são dosadas e, se necessário, as doses são ajustadas para aproximar-se o máximo possível do nível desejado (descrito adiante).

Dose de manutenção

Na maioria das situações clínicas, os fármacos são administrados por uma série de doses repetidas ou infusão contínua para manter a concentração de equilíbrio do fármaco, que está associada à variação terapêutica. O cálculo da dose de manutenção apropriada é um dos objetivos do tratamento. Para manter a concentração de equilíbrio almejada ou escolhida, a frequência de administração é ajustada de modo que a taxa de fornecimento seja igual à de eliminação. Essa relação foi definida anteriormente nas Equações 2-2 e 2-16 e é expressa abaixo em termos da concentração-alvo desejada:

$$\text{Frequência de administração} = C_p \text{ alvo} \cdot CL/F \quad (\text{Equação 2-18})$$

Se o médico estabelecer a concentração plasmática desejada e conhecer a depuração e biodisponibilidade de um determinado paciente, poderá calcular a dose e os intervalos apropriados entre elas.

Exemplo. A digoxina oral precisa ser usada em uma dose de manutenção para “digitalizar” gradativamente um paciente de 63 anos e 84 kg com insuficiência cardíaca congestiva. Com base no conhecimento prévio da ação da digoxina nos pacientes com essa doença, optou-se por uma concentração plasmática em equilíbrio de 0,7 – 0,9 ng/mL como faixa conservadora apropriada (Bauman e cols., 2006). Tendo em vista que a depuração de creatinina do paciente (CL_{CR}) é de 56 mL/min, pode-se estimar a depuração da digoxina com base nos dados apresentados no Apêndice II.

$$\begin{aligned} CL &= 0,88 CL_{CR} + 0,33 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1} \\ &= 0,88 \times 56/84 + 0,33 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1} \\ &= 0,92 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1} \\ &= 77 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} = 4,6 \text{ L} \cdot \text{hora}^{-1} \end{aligned}$$

Em seguida, a Equação 2-18 é usada para calcular a frequência apropriada das doses, sabendo-se que a biodisponibilidade da digoxina é de 70% ($F = 0,7$).

$$\begin{aligned} \text{Frequência de administração} &= C_p \text{ alvo} \cdot CL/F \\ &= 0,75 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1} \times (0,92/0,7) \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1} \\ &= 0,99 \text{ ng} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1} \\ &\quad \text{ou } 83 \text{ ng} \cdot \text{min}^{-1} \text{ para um paciente de 84 kg} \\ &\quad \text{ou } 83 \text{ ng} \cdot \text{min}^{-1} \times 60 \text{ min} \times 24/24 \text{ h} \\ &= 0,12 \text{ mg/24 h} \end{aligned}$$

Na prática, a frequência das doses deve ser arredondada para a dose posológica mais próxima, ou seja, 0,125 mg/24 h, que resultaria em uma concentração plasmática em equilíbrio de 0,78 ng/mL

($0,75 \times 125/120$). A digoxina é um exemplo bem conhecido dos fármacos cujas doses são difíceis de determinar e cujos níveis devem ser monitorados regularmente. Embora as diretrizes baseadas nos cálculos sugeridos aqui sejam úteis (Bauman e cols., 2006), é evidente que as concentrações disponíveis dos comprimidos são limitadas e que seriam necessárias doses intermediárias às que estão disponíveis. Como o coeficiente de variação da equação de depuração, quando aplicada no tratamento com digoxina para esse grupo de pacientes, é grande (52%), é comum que os pacientes não sejam monitorados regularmente a ponto de necessitar de internação hospitalar para ajustar a dose do fármaco. A monitoração do estado clínico dos pacientes (surgimento ou agravamento do edema dos tornozelos, incapacidade de dormir na posição de decúbito dorsal ou redução da tolerância aos esforços), avaliado pelo seguimento domiciliar ou pelas consultas periódicas com o médico, é essencial para evitar consequências indesejáveis.

Intervalo entre as doses para administração intermitente. Em geral, as variações acentuadas das concentrações farmacológicas entre as doses não são desejáveis. Se a absorção e a distribuição fossem instantâneas, as variações das concentrações entre as doses seriam determinadas inteiramente pela meia-vida de eliminação do fármaco. Se o intervalo entre as doses T fosse escolhido para equivaler à meia-vida, então a variação total seria de duas vezes; em geral, essa é uma variação tolerável.

Alguns aspectos farmacodinâmicos modificam isso. Se um fármaco for relativamente atóxico, de modo que possam ser toleradas facilmente concentrações muitas vezes maiores do que as necessárias para o tratamento, a estratégia de dose máxima poderia ser usada e o intervalo entre elas poderia ser muito maior do que a meia-vida de eliminação (por conveniência). A meia-vida da amoxicilina é de cerca de 2 h, mas a administração a cada 2 h seria impraticável. Então, esse antibiótico geralmente é administrado em grandes doses a cada 8-12 h. Para alguns fármacos com faixa terapêutica estreita, pode ser importante estimar as concentrações máxima e mínima que ocorrem com determinado intervalo entre as doses. A concentração mínima em estado de equilíbrio, ou $C_{ss, \min}$ pode ser determinada com precisão razoável utilizando-se a Equação 2-19:

$$C_{ss, \min} = \frac{F \cdot \text{dose} / V_{ss}}{1 - \exp(-kT)} \cdot \exp(-kT) \quad (\text{Equação 2-19})$$

onde k é igual a 0,693 dividido pela meia-vida plasmática clinicamente relevante e T o intervalo entre as doses. Na verdade, o termo $\exp(-kT)$ é a fração da última dose (corrigida pela biodisponibilidade) que permanece no organismo ao final do intervalo entre duas doses.

No caso dos fármacos que seguem uma cinética multiexponencial e são administrados por via oral, a estimativa da concentração máxima no estado de equilíbrio, ou $C_{ss, \max}$, requer uma série complexa de constantes exponenciais para a distribuição e absorção. Se esses termos forem desconhecidos para a utilização de doses múltiplas, pode-se prever facilmente uma concentração máxima no estado de equilíbrio omitindo-se o termo $\exp(-kT)$ do numerador da Equação 2-19 (ver Equação 2-20). Devido à aproximação, a concentração máxima prevista pela Equação 2-20 será maior do que a realmente detectada.

Exemplo. No caso do paciente com insuficiência cardíaca congestiva exemplificado anteriormente, a dose de manutenção oral de 0,125 mg de digoxina a cada 24 h foi calculada para atingir a concentração plasmática média de 0,78 ng/mL durante o intervalo entre as doses. A digoxina tem faixa terapêutica estreita e o nível plasmático de 1,0 ng/mL geralmente está associado à eficácia e à toxicidade

mínima. Quais são as concentrações plasmáticas máxima e mínima associadas ao esquema precedente? A primeira pergunta requer a estimativa do volume de distribuição da digoxina com base nos dados farmacocinéticos disponíveis (Apêndice II).

$$V_{ss} = 3,1 CL_{CR} + 3,8 L \cdot Kg^{-1} \\ = 3,1 \times (56/84) + 3,8 L \cdot Kg^{-1}$$

Combinando esse valor com o da depuração da digoxina, consegue-se uma estimativa da meia-vida de eliminação do fármaco nesse paciente (Equação 2-14).

$$t_{1/2} = 0,693 V_{ss} / CL \\ = \frac{0,693 \times 496 L}{4,4 L \cdot hora^{-1}} = 75 h = 3,1 dias$$

Consequentemente, o percentual da constante de eliminação é igual a 22 dias⁻¹ (0,693/3,1 dias). Portanto, as concentrações plasmáticas máxima e mínima da digoxina podem ser previstas com base no intervalo entre as doses. Com T = 1 dia (*i.e.*, 0,125 mg em dias alternados):

$$C_{ss, \text{máx}} = \frac{F \cdot dose / V_{ss}}{1 - \exp(-kT)} \\ = \frac{0,7 \times 0,125 \text{ mg} / 496 L}{0,2} \quad (\text{Equação 2-20}) \\ = 0,88 \text{ ng/mL}$$

$$C_{ss, \text{mín}} = C_{ss, \text{máx}} \cdot \exp(-kT) \quad (\text{Equação 2-21}) \\ = (0,88 \text{ ng/mL})(0,8) = 0,7 \text{ ng/mL}$$

Desse modo, as concentrações plasmáticas teriam variações muito pequenas com relação à concentração de 0,78 ng/mL no estado de equilíbrio, exatamente dentro da faixa terapêutica recomendada de 0,5-1,0 ng/mL. Nesse paciente fictício, o dobro da dose diária (2 × 0,125 mg) poderia ser administrada em dias alternados. A concentração média no estado de equilíbrio permaneceria em 0,78 ng/mL, enquanto a concentração máxima prevista seria de 0,98 ng/dL (na Equação 2-20; dose = 0,25 e T = 2 dias) e a concentração mínima seria de 0,62 ng/mL (na Equação 2-21; 0,98 × 0,64). Embora esse resultado conseguisse manter a concentração terapêutica e evitar grandes variações entre as doses, ele não favorece a adesão do paciente. O esquema posológico deve ser compatível com a rotina do paciente e a administração de uma dose em dias alternados é problemática nessa população de pacientes.

Dose de impregnação

A dose de impregnação é uma ou várias doses que podem ser administradas no início do tratamento, com o objetivo de atingir rapidamente a concentração desejada. A magnitude apropriada da dose de impregnação é:

$$\text{Dose de impregnação} = C_p \text{ alvo} \cdot V_{ss} / F \quad (\text{Equação 2-22})$$

A dose de impregnação pode ser desejável se o tempo necessário para atingir o estado de equilíbrio com a administração do fármaco a uma taxa constante (4 meias-vidas de eliminação) for relativamente longo para as demandas de tempo impostas pelo distúrbio que está sendo tratado. Por exemplo, a meia-vida da lidocaína geralmente é de 1-2 h. Evidentemente, as arritmias que ocorrem após o infarto do miocárdio podem levar à morte e não se pode esperar 4-8 h até atingir uma concentração terapêutica de lidocaína por infusão do fármaco na taxa necessária para conseguir este nível. Por isso,

geralmente se administra uma dose de impregnação de lidocaína na unidade de terapia coronariana.

A administração da dose de impregnação também traz vantagens significativas. Em primeiro lugar, um indivíduo excessivamente sensível pode ser exposto de modo repentino a uma concentração tóxica do fármaco. Além disso, se o fármaco usado tiver meia-vida longa, será necessário algum tempo para que a concentração diminua, caso o nível atingido seja excessivo. As doses de impregnação tendem a ser grandes e, em geral, são administradas por via parenteral em injeção rápida; isto pode ser particularmente tóxico, se os efeitos ocorrerem devido às ações do fármaco nos locais que entram rapidamente em equilíbrio plasmático. Isso ocorre porque a dose de impregnação calculada com base na V_{ss} subsequente à distribuição do fármaco inicialmente fica contida dentro do volume de distribuição “central”, que é menor. Por essa razão, geralmente é aconselhável dividir a dose de impregnação em doses fracionadas menores, administradas ao longo de um intervalo determinado. Como alternativa, a dose de impregnação deve ser administrada por infusão intravenosa contínua em determinado período. Em condições ideais, a infusão deveria ser administrada de forma exponencialmente decrescente para espelhar a acumulação concomitante da dose de manutenção do fármaco; o que é obtido com o uso de bombas de infusão computadorizadas.

Exemplo. A administração do digitálico (“digitalização”) ao paciente descrito anteriormente é gradativa, se apenas a dose de manutenção for administrada (no mínimo durante 12 dias, tomando como base a meia-vida = 3,1 dias). Uma resposta mais rápida poderia ser obtida (se fosse considerada necessária) usando uma dose de impregnação e a Equação (2-22). Nesse caso, a C_p alvo de 0,9 ng/mL foi escolhida como valor a ser alcançado abaixo do nível máximo recomendado de 1,0 ng/mL.

$$\text{Dose de impregnação} = 0,9 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1} \times 496 L / 0,7 \\ = 638 \mu\text{g}, \text{ ou } \sim 0,625 \text{ mg}$$

Para evitar efeitos tóxicos, essa dose oral de impregnação poderia ser administrada no seguinte esquema: dose inicial de 0,25 mg seguida de outra dose de 0,25 mg em 6-8 h com monitoração cuidadosa do paciente e a dose final de 0,125 mg administrada de 12-14 h depois.

Individualização da dose

Um esquema posológico racional baseia-se no conhecimento de parâmetros como F , CL , V_{ss} e meia-vida e alguns dados quanto às taxas de absorção e distribuição do fármaco e aos efeitos potenciais da doença sobre estes parâmetros. Os esquemas posológicos recomendados geralmente são planejados para um paciente “mediano”; os valores habituais considerados importantes para a determinação desses parâmetros e os ajustes apropriados exigidos pela doença ou por outros fatores estão incluídos no Apêndice II. Entretanto, abordagem de “um tamanho serve para todos” desconsidera a variabilidade significativa e imprevisível entre os pacientes, que geralmente é observada com esses parâmetros farmacocinéticos. Para muitos fármacos, um desvio-padrão nos valores observados para F , CL e V_{ss} equivale a cerca de 20, 50 e 30%, respectivamente. Isso significa que em 95% dos casos, a C_{ss} obtida estará entre 35 e 270% do alvo; isto constitui uma faixa muito ampla inaceitável para um fármaco com baixo índice terapêutico. Por essa razão, a individualização do esquema posológico para determinado paciente é fundamental para o sucesso do tratamento. Os princípios farmacocinéticos descritos anteriormente proporcionam uma base para a modificação do esquema posológico com o objetivo de obter o grau desejado de eficácia com um mínimo de efeitos adversos inaceitáveis. Nas situações em que for possível

determinar a concentração plasmática do fármaco e relacionar este valor com a janela terapêutica, os níveis sanguíneos dosados durante o tratamento e avaliados em uma análise farmacocinética exequível fornecem, em muitas instituições, dados adicionais, que ajudam a orientar a modificação das doses. Essas dosagens e esses ajustes são convenientes para muitos fármacos com baixos índices terapêuticos (p. ex., glicosídeos cardíacos, antiarrítmicos, anticonvulsivantes, teofilina, imunossuppressores, teofilina e varfarina).

Monitoração dos níveis terapêuticos dos fármacos

A principal aplicação das dosagens das concentrações dos fármacos (em estado de equilíbrio) é aperfeiçoar a estimativa da relação CL/F para o paciente que está sendo tratado (usando a Equação 2-16), conforme representado a seguir:

$$CL/F \text{ (paciente)} = \text{frequência de administração} / C_{ss} \text{ (medida)} \quad (\text{Equação 2-23})$$

A nova estimativa da relação CL/F pode ser usada na Equação 2-18 para ajustar a dose de manutenção com o objetivo de conseguir a concentração-alvo desejada.

Alguns detalhes práticos e armadilhas associadas à monitoração dos níveis terapêuticos farmacológicos devem ser lembrados sempre. O primeiro diz respeito ao momento da coleta de amostras para a dosagem da concentração do fármaco. Se o paciente estiver usando um esquema de doses intermitentes, quando as amostras devem ser coletadas ao longo do intervalo entre as doses? Para entender as respostas possíveis, é necessário diferenciar entre duas aplicações possíveis das concentrações dosadas do fármaco. A concentração dosada em uma amostra coletada praticamente a qualquer momento durante o intervalo entre duas doses fornece informações que podem ajudar na avaliação da toxicidade do fármaco. Esse é um dos tipos de monitoração dos níveis terapêuticos do fármaco. Entretanto, é importante ressaltar que essa aplicação da concentração dosada apresenta muitos inconvenientes, tendo em vista a variabilidade na sensibilidade ao fármaco entre os vários pacientes. Quando houver dúvida quanto à toxicidade, a concentração do fármaco é apenas um entre os vários fatores usados para interpretar a situação clínica.

As alterações dos efeitos dos fármacos podem ser tardias em comparação com as mudanças na concentração plasmática, tendo em vista a taxa de distribuição lenta ou fatores farmacodinâmicos. Por exemplo, as concentrações da digoxina geralmente ficam acima de 2 ng/mL (nível potencialmente tóxico) logo após a administração de uma dose oral, embora estas concentrações de pico não causem toxicidade; na verdade, elas ocorrem muito antes dos efeitos de pico. Por essa razão, as concentrações dos fármacos dosadas em amostras obtidas logo após a administração podem ser imprecisas ou mesmo gerar confusão.

O objetivo de coletar a amostra durante o suposto estado de equilíbrio é modificar a estimativa da CL/F e, desta forma, a escolha posológica. As concentrações obtidas logo após a absorção não refletem a depuração; elas são determinadas principalmente pela taxa de absorção, pelo volume de distribuição “central” (e não pelo estado de equilíbrio) e pela taxa de distribuição, que são todos parâmetros farmacocinéticos de pouquíssima relevância para a escolha da dose de manutenção a longo prazo. Quando o objetivo da dosagem for o ajuste posológico, a amostra deve ser obtida bem depois da dose precedente, geralmente pouco antes da próxima dose planejada, quando a concentração estará em seu nível mínimo. A exceção a essa abordagem são os fármacos eliminados quase que completamente entre as doses e que atuam apenas durante a fração inicial de cada intervalo entre elas. Se houver dúvida de que concentrações eficazes estejam sendo obtidas com esses fármacos, pode ser útil dosar a concentração em uma amostra obtida logo após uma dose. Porém se o problema for determinar se a depuração baixa (como ocorre na insuficiência renal) pode causar acúmulo do fármaco, as concentrações dosadas pouco antes da próxima dose demonstrarão este acúmulo e serão significativamente mais úteis do que a determinação da concentração máxima. Para esses fármacos, as dosagens das concentrações máxima e mínima são recomendáveis. Esses dois valores podem oferecer um quadro mais completo do comportamento do fármaco em um determinado paciente (principalmente se forem obtidas amostras em mais de um intervalo entre as doses) e são mais convenientes para o estudo do modelo farmacocinético.

Outro aspecto importante relativo ao momento da coleta de amostras é sua relação com o início do esquema das doses de manutenção. Quando for administrada dose constante, o estado de equilíbrio será atingido apenas depois de decorridas quatro meia-vida. Se for obtida uma amostra muito precocemente após o início do tratamento, ela não refletirá com precisão o estado de equilíbrio e a depuração do fármaco. No entanto, no caso dos fármacos tóxicos, se a obtenção da amostra for postergada até que o estado de equilíbrio seja atingido, já poderá ter ocorrido dano. Portanto, podem ser oferecidas algumas recomendações simples. Quando for importante manter o controle rigoroso das concentrações, a primeira amostra deverá ser obtida depois de duas meia-vida (calculadas e esperadas para o paciente), supondo-se que uma dose de impregnação não tenha sido administrada. Se a concentração já estiver acima de 90% do nível final esperado no estado de equilíbrio, a frequência das doses deverá ser reduzida à metade, seguindo-se a coleta de outra amostra após outras duas (supostas) meia-vida; a dose deverá ser novamente reduzida à metade, se o valor determinado estiver acima da faixa almejada. Se a primeira concentração não estiver muito alta, a frequência inicial poderá ser mantida; mesmo que a concentração fique abaixo do esperado, geralmente

é recomendável aguardar até que seja atingido o estado de equilíbrio depois de mais duas meias-vidas e, em seguida, efetuar o ajuste da dose conforme descrito.

Se a administração for intermitente, há uma terceira preocupação relativa ao momento em que as amostras são obtidas para determinar as concentrações do fármaco. Se a amostra tiver sido obtida pouco antes da dose seguinte, conforme é recomendado, a concentração estará em um nível mínimo e não na média. Entretanto, como já foi salientado, pode-se calcular a concentração média usando a Equação 2-16.

Se o fármaco seguir uma cinética de primeira ordem, as concentrações média, mínima e máxima no estado de equilíbrio estarão relacionadas de modo linear com a dose e a frequência delas (ver Equações 2-16, 2-19 e 2-20). Por essa razão, a relação entre as concentrações desejada e medida pode ser usada para ajustar a dose, conforme as doses disponíveis para uso:

$$\frac{C_{ss} \text{ (medida)}}{C_{ss} \text{ (prevista)}} = \frac{\text{Dose (prevista)}}{\text{Dose (nova)}} \quad (\text{Equação 2-24})$$

Por exemplo, no caso do paciente descrito anteriormente, que recebeu 0,125 mg de digoxina a cada 24 h, se a concentração mínima medida no estado de equilíbrio fosse de 0,35 ng/mL, e não o valor desejado de 0,7 ng/mL, uma alteração apropriada e prática do esquema posológico seria aumentar a dose diária de 0,125 mg para 0,25 mg de digoxina.

$$\begin{aligned} \text{Dose (nova)} &= \frac{C_{ss} \text{ (prevista)}}{C_{ss} \text{ (medida)}} \times \text{Dose (anterior)} \\ &= \frac{0,7}{0,35} \times 0,125 = 0,25 / 24 \text{ horas} \end{aligned}$$

Na prática, o médico poderia alterar a dose de um comprimido de 0,125 para um comprimido de 0,25 fornecendo uma nova prescrição.

Adesão ao tratamento. Por fim, o sucesso do tratamento depende de que o paciente realmente tome o medicamento de acordo com o esquema posológico prescrito. “Os fármacos não funcionam se você não os tomar”. A falta de adesão ao esquema posológico prescrito é uma das principais razões do insucesso terapêutico, principalmente no tratamento prolongado da insuficiência cardíaca, como se observou no exemplo de um paciente que usava digoxina, nos quais a inexistência de comprimidos com doses intermediárias afeta os esquemas que podem ser escolhidos na prática clínica (por fim, nosso paciente necessitou de um esquema com dias ou doses alternadas). Além disso, o tratamento das doenças crônicas com anti-hipertensivos, antirretrovirais e anticonvulsivantes também está associado aos problemas de adesão. Caso não haja esforços específicos para contornar o problema, apenas cerca de 50% dos pacientes seguirão o esquema posológico prescrito de forma razoavelmente satisfatória; cerca de 33% seguirão a prescrição apenas em parte e cerca de 1 em cada 6 pacientes praticamente não seguirá o esquema posológico. As doses perdidas são mais comuns do que as excessivas. O número de fármacos não parece ser tão importante quanto o número de doses que precisam ser lembradas ao longo do dia (Ho e cols., 2009). A redução no número de doses a serem tomadas pode aumentar a adesão do paciente ao esquema posológico prescrito. Outro aspecto muito importante é a necessidade de envolver o paciente com a responsabilidade por sua própria saúde, usando várias estratégias voltadas para a compreensão mais clara da natureza da doença e do plano terapêutico geral (ver Apêndice I).

BIBLIOGRAFIA

- Angelov L, Doolittle ND, Kraemer DF, *et al.* Blood-brain barrier disruption and intra-arterial methotrexate-based therapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma: A multi-institutional experience. *J Clin Oncol*, **2009**, 27:3503–3509.
- Aquina CT, Marques-Baptista A, Bridgeman P, Merlin MA. OxyContin abuse and overdose. *Postgrad Med*, **2009**, 121:163–167.
- Bauman JL, DiDomenico RJ, Viana M, Fitch M. A method of determining the dose of digoxin for heart failure in the modern era. *Arch Intern Med*, **2006**, 166:2539–2545.
- Benet LZ, Hoener BA. Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther*, **2002**, 71:115–121.
- Bialer M. Extended-release formulations for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs*, **2007**, 21:765–774.
- Blumenthal PD, Gemzell-Danielsson K, Marintcheva-Petrova M. Tolerability and clinical safety of Implanon. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, **2008**, 13(suppl 1):29–36.
- Buhimschi CS, Weiner CP. Medications in pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol*, **2009**, 114:167–168.
- Cosman F. Treatment of osteoporosis and prevention of new fractures: Role of intravenously administered bisphosphonates. *Endocr Pract*, **2009**, 15:483–493.
- Dawood S, Leyland-Jones B. Pharmacology and pharmacogenetics of chemotherapeutic agents. *Cancer Invest*, **2009**, 27:482–488.
- Dembowski E, Davidson MH. Statin and ezetimibe combination therapy in cardiovascular disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, **2009**, 16:183–188.
- Devabhaktuni M, Bangalore S. Fixed combination of amlodipine and atorvastatin in cardiovascular risk management: Patient perspectives. *Vasc Health Risk Manag*, **2009**, 5:377–387.
- Hallifax D, Houston JB. Methodological uncertainty in quantitative prediction of human hepatic clearance from in vitro experimental systems. *Curr Drug Metab*, **2009**, 10:307–321.
- Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: Its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation*, **2009**, 119:3028–3035.
- Ito S, Lee A. Drug excretion into breast milk: Overview. *Adv Drug Deliv Rev*, **2003**, 55:617–627.
- Jones AR, Shusta EV. Blood-brain barrier transport of therapeutics via receptor-mediation. *Pharm Res*, **2007**, 24:1759–1771.
- Lipka LJ. Ezetimibe: a first-in-class, novel cholesterol absorption inhibitor. *Cardiovasc Drug Rev*, **2003**, 21:293–312.
- Maeda K, Sugiyama Y. Impact of genetic polymorphisms of transporters on the pharmacokinetic, pharmacodynamic and toxicological properties of anionic drugs. *Drug Metab Pharmacokinet*, **2008**, 23:223–235.
- Manos MJ, Tom-Revzon C, Bukstein OG, Crismon ML. Changes and challenges: Managing ADHD in a fast-paced world. *J Manag Care Pharm*, **2007**, 13:S2–S13.
- Matsuhisa K, Kondoh M, Takahashi A, Yagi K. Tight junction modulator and drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv*, **2009**, 6:509–515.
- Meredith PA. Potential concerns about generic substitution: Bioequivalence versus therapeutic equivalence of different amlodipine salt forms. *Curr Med Res Opin*, **2009**, 25:2179–2189.
- Nemeroff CB. Improving antidepressant adherence. *J Clin Psychiatry*, **2003**, 64 Suppl 18:25–30.
- Patil SB, Sawant KK. Mucoadhesive microspheres: A promising tool in drug delivery. *Curr Drug Deliv*, **2008**, 5:312–318.
- Pellock JM, Smith MC, Cloyd JC, *et al.* Extended-release formulations: simplifying strategies in the management of antiepileptic drug therapy. *Epilepsy Behav*, **2004**, 5:301–307.
- Pinaud F, Michalet X, Iyer G, *et al.* Dynamic partitioning of a glycosyl-phosphatidylinositol-anchored protein in glycosphingolipids.

- golipid-rich microdomains imaged by single-quantum dot tracking. *Traffic*, **2009**, *10*:691–712.
- Prestidge CA, Tan A, Simovic S, *et al.* Silica nanoparticles to control the lipase-mediated digestion of lipid-based oral delivery-systems. *Mol Pharm*, **2010**, DOI: 10.1021/mp9002442.
- Queckenberg C, Fuhr U. Influence of posture on pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol*, **2009**, *65*:109–119.
- Sahin S, Benet LZ. The operational multiple dosing half-life: A key to defining drug accumulation in patients and to designing extended release dosage forms. *Pharm Res*, **2008**, *25*:2869–2877.
- Sajja HK, East MP, Mao H, *et al.* Development of multifunctional nanoparticles for targeted drug delivery and noninvasive imaging of therapeutic effect. *Curr Drug Discov Technol*, **2009**, *6*:43–51.
- Singer SJ. (2004). Some early history of membrane molecular biology. *Annu Rev Physiol*, **2004**, *66*:1–27.
- Weier N, He SM, Li XT, *et al.* Placental drug disposition and its clinical implications. *Curr Drug Metab*, **2008**, *9*:106–121.

3 Capítulo

Farmacodinâmica: mecanismos de ação dos fármacos

Donald K. Blumenthal e
James C. Garrison

A *farmacodinâmica* ocupa-se do estudo dos efeitos bioquímicos e fisiológicos dos fármacos e seus mecanismos de ação. Os conhecimentos de farmacodinâmica podem proporcionar as bases para o uso terapêutico racional dos fármacos e o desenvolvimento de outros agentes terapêuticos mais novos e eficazes. Em termos simples, a farmacodinâmica refere-se aos efeitos de um fármaco no organismo. Já as influências corporais nas ações dos fármacos definem os processos *farmacocinéticos* (Capítulo 2), que incluem absorção, distribuição, metabolismo e excreção (em geral, designados coletivamente pela abreviatura ADME). Muitos efeitos adversos e tóxicos dos fármacos podem ser antecipados quando seus mecanismos de ação, sua farmacocinética e suas interações com outros fármacos são conhecidos. Desse modo, as propriedades farmacodinâmicas de um fármaco e sua farmacocinética contribuem para a segurança e o êxito do tratamento. Os efeitos benéficos e deletérios de muitos fármacos podem variar expressivamente de um paciente para outro em razão das diferenças genéticas, que alteram a farmacocinética e a farmacodinâmica de determinado fármaco. Essa área da farmacologia é conhecida como *farmacogenética* e está descrita no Capítulo 7.

CONCEITOS DE FARMACODINÂMICA

Os efeitos da maioria dos fármacos são atribuídos à sua interação com os componentes macromoleculares do organismo. Essas interações alteram a função do componente envolvido e iniciam as alterações bioquímicas e fisiológicas que caracterizam a resposta ao fármaco. O termo *receptor* ou *alvo farmacológico* refere-se à macromolécula (ou ao complexo macromolecular) com o qual o fármaco interage para produzir uma resposta celular (*i.e.*, uma alteração da função celular). Em geral, os fármacos alteram a velocidade ou a magnitude de uma resposta celular intrínseca, em vez de produzir reações que antes não ocorriam. Os receptores dos fármacos geralmente se localizam nas superfícies das células, mas também podem estar localizados nos compartimentos intracelulares específicos (p. ex., núcleo). Muitos fármacos também

interagem com *aceptores* (p. ex., albumina sérica) existentes no organismo. Os aceptores são componentes que não causam diretamente qualquer alteração na resposta bioquímica ou fisiológica. Entretanto, a interação dos fármacos com os aceptores como a albumina sérica pode alterar a farmacocinética das suas (dos fármacos) ações.

Sob o ponto de vista numérico, as proteínas constituem o grupo mais importante de receptores farmacológicos. Exemplos disso são os receptores dos hormônios, dos fatores de crescimento e de transcrição e os neurotransmissores; as enzimas das vias metabólicas cruciais ou reguladoras (p. ex., diidrofolato redutase, acetilcolinesterase e fosfodiesterases dos nucleotídeos cíclicos); as proteínas envolvidas nos processos de transporte (p. ex., Na⁺, K⁺-ATPase); as glicoproteínas secretadas (p. ex., Wnts); e as proteínas estruturais (p. ex., tubulina). A ligação específica dos fármacos aos outros componentes celulares (como o DNA) também é explorada com finalidades terapêuticas. Por exemplo, os ácidos nucleicos são receptores farmacológicos particularmente importantes para determinados agentes quimioterápicos usados no tratamento do câncer e fármacos antivirais.

Receptores fisiológicos

Um grupo importante de receptores farmacológicos são as proteínas, que normalmente atuam como receptores de ligandos reguladores endógenos. Esses alvos farmacológicos são conhecidos como *receptores fisiológicos*. Muitos fármacos atuam nesses receptores fisiológicos e são particularmente seletivos porque os receptores fisiológicos evoluíram de forma a reconhecer e responder com grande seletividade às moléculas sinalizadoras específicas. Os fármacos que se ligam aos receptores fisiológicos e simulam os efeitos reguladores dos compostos sinalizadores endógenos são conhecidos como *agonistas*. Se o fármaco ligar-se ao mesmo *sítio de reconhecimento* que o agonista endógeno (sítio primário ou ortostérico do receptor), diz-se que o fármaco é um *agonista primário*. Os fármacos que bloqueiam ou reduzem a ação de um agonista são conhecidos como *antagonistas*. Na maioria dos casos, o antagonismo resulta da competição

com um agonista pelo mesmo sítio de ligação (ou por um sítio sobreposto) do receptor (interação *sintópica*), mas também pode ocorrer por interação com outros sítios do receptor (antagonismo *alostérico*), por combinação com o agonista (antagonismo químico), ou por antagonismo funcional com inibição indireta dos efeitos celulares ou fisiológicos do agonista. Os compostos que mostram apenas eficácia parcial como os agonistas, independentemente da concentração utilizada, são descritos como *agonistas parciais*. Muitos receptores exibem alguma atividade constitutiva na ausência de um ligando regulador; os fármacos que estabilizam o receptor em uma conformação inativa são conhecidos como *agonistas inversos* (Figura 3-1) (Kenakin, 2004; Milligan, 2003). É importante salientar que os agonistas parciais e os agonistas inversos que interagem sintopicamente com um agonista pleno comportam-se como antagonistas competitivos.

Especificidade do fármaco

A força da interação reversível entre um fármaco e seu receptor, que pode ser medida por sua constante de *disociação*, é definida como afinidade de um pelo outro. A afinidade de um fármaco por seu receptor e sua *atividade intrínseca* são determinadas pela estrutura química da substância. A estrutura química do fármaco também contribui para sua *especificidade farmacológica*. Um fármaco que interage com apenas um tipo de receptor expresso em apenas algumas células diferenciadas é altamente específico. Um exemplo desse tipo de fármaco é a ranitidina, um antagonista dos receptores H_2 utilizado para tratar úlceras (Capítulo 45). Contudo, se o receptor for expresso ubiquamente por diferentes células distribuídas por todo o organismo, os fármacos que atuam neste receptor amplamente expresso produzem efeitos generalizados e poderiam causar efeitos adversos ou tóxicos potencialmente graves, se o receptor desempenhasse funções importantes em vários tecidos.

Existem muitos exemplos de fármacos que produzem efeitos por uma ação bem distintas, mas geram efeitos no corpo inteiro. Isso inclui o fármaco inotrópico digoxina, que inibe a enzima Na^+, K^+ -ATPase expressa ubiquamente (Capítulo 28) e os antineoplásicos que bloqueiam a síntese do folato (p. ex., metotrexato) por inibição da diidrofollatorredutase, uma enzima necessária a todas as células para a síntese das purinas e do timidilato (Capítulos 60 e 61). A lidocaína, um bloqueador do canal de Na^+ , produz efeitos nos nervos periféricos, no coração e SNC porque os canais de Na^+ estão expressos maciçamente em todos estes tecidos (Capítulos 20 e 29). A lidocaína produz efeitos anestésicos locais quando administrada topicamente para evitar ou atenuar a dor, mas também pode produzir efeitos no coração e no SNC quando alcança a circulação sistêmica. Mesmo que a ação primária de um fármaco seja localizada, como seria o caso da lidocaína

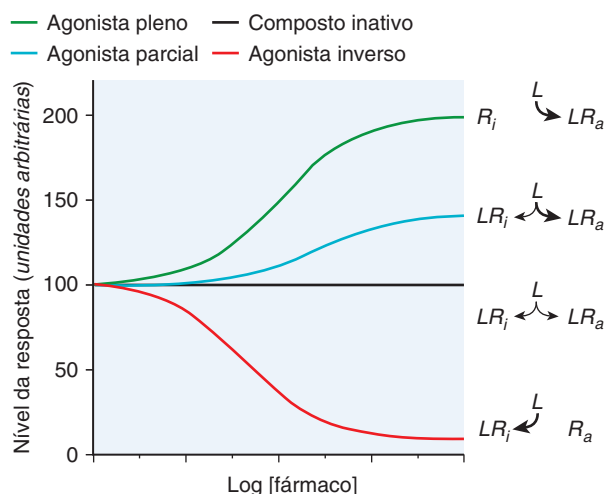


Figura 3-1 Regulação da atividade de um receptor com fármacos seletivos para sua conformação. A ordenada representa a atividade do receptor produzida por R_a , ou conformação ativa do receptor (p. ex., estimulação da adenililciclase por um receptor β -adrenérgico). Se um fármaco L ligar-se seletivamente ao R_a , a resposta produzida será máxima. Se L tiver a mesma afinidade por R_i e R_a , não causará alteração alguma no equilíbrio entre os dois e não produzirá nenhum efeito na atividade final; o fármaco L pareceria ser um composto inativo. Se o fármaco ligar-se seletivamente ao R_i , então a quantidade final de R_a diminuirá. Se L puder ligar-se ao receptor R_a em uma conformação ativa, mas também se ligar ao receptor R_i inativo com menos afinidade, o fármaco produzirá uma resposta parcial e L será um agonista parcial. Se houver R_a em quantidade suficiente para produzir uma elevação da resposta basal na ausência do ligando (atividade constitutiva independente do agonista), então a atividade será inibida; neste caso, o fármaco L será um agonista inverso. Os agonistas inversos ligam-se seletivamente à forma inativa do receptor e desviam o equilíbrio conformacional no sentido do estado inativo. Nos sistemas que não são constitutivamente ativos, os agonistas inversos comportam-se como antagonistas competitivos e isto ajuda a entender porque as propriedades dos agonistas inversos e alguns fármacos descritos antes como antagonistas competitivos foram reconhecidos apenas recentemente. Os receptores que possuem atividade constitutiva e são sensíveis aos agonistas inversos incluem os receptores das benzodiazepinas, da histamina, dos opioides, dos canabinoides, da dopamina, da bradiginina e da adenosina.

aplicada por injeção tópica, seus efeitos fisiológicos subsequentes podem ser generalizados. Um exemplo seriam os agentes imunossupressores (Capítulo 35) que inibem especificamente as células do sistema imune; a utilização deste grupo de fármacos é limitada pelo risco de ocorrerem infecções sistêmicas oportunistas. Outros exemplos de fármacos que atuam localmente, mas produzem efeitos sistêmicos, são os diuréticos (Capítulo 25) que atuam nas células renais e alteram os eletrólitos séricos (p. ex., K^+). Contudo, a hipopotassemia que os diuréticos como a furosemida podem causar pode aumentar significativamente o risco de ocorrerem câibras musculoesqueléticas e arritmias cardíacas.

Muitos fármacos importantes na prática clínica apresentam especificidade ampla porque eles conseguem interagir com vários receptores em diversos tecidos. Essa

especificidade ampla poderia aumentar a utilidade clínica de um fármaco, mas também contribui para a ocorrência de vários efeitos adversos atribuídos às interações difusas. Um exemplo de fármaco que interage com vários receptores é a amiodarona, usada para tratar arritmias cardíacas. No músculo cardíaco, a amiodarona inibe os canais de Na^+ , Ca^{2+} e K^+ e inibe não competitivamente os receptores beta-adrenérgicos (Quadro 29-3). Todas essas interações entre o fármaco e seus receptores podem contribuir para sua eficácia terapêutica e sua utilização ampla para tratar diversos tipos de arritmia. Contudo, a amiodarona também causa alguns efeitos tóxicos graves, entre os quais alguns são atribuídos à semelhança estrutural do fármaco com o hormônio tireóideo e sua capacidade de interagir com os receptores tireóideos nucleares. Os efeitos benéficos e tóxicos da amiodarona também podem ser mediados por interações com receptores que ainda não estão bem caracterizados ou são desconhecidos.

Alguns fármacos são administrados como misturas racêmicas de estereoisômeros. Os estereoisômeros podem apresentar diferentes propriedades farmacodinâmicas e também farmacocinéticas. Por exemplo, o agente antiarrítmico sotalol é prescrito na forma de uma mistura racêmica; os enantiômeros *d* e *l* são equipotentes como bloqueadores dos canais de K^+ , mas o *l*-enantiômero é um antagonista beta-adrenérgico muito mais potente (Capítulo 29). O labetalol (Capítulo 12) é outro fármaco que possui propriedades farmacodinâmicas complexas, porque é utilizado na prática clínica como mistura racêmica contendo partes iguais de quatro diastereômeros. O isômero *R,R* é um antagonista β_1 -adrenérgico potente e um agonista parcial dos receptores β_2 ; os isômeros *S,R* e *S,S* produzem pouca ou nenhuma atividade β -antagonista, mas possuem atividade antagonista α_1 -adrenérgica significativa, enquanto o isômero *R,S* é praticamente destituído de atividade bloqueadora adrenérgica. Em todas as situações, deve-se lembrar que determinado fármaco tem vários mecanismos de ação, que dependem de muitos fatores como especificidade dos receptores, expressão tecidual do(s) receptor(es) específico(s), acesso do fármaco aos tecidos-alvo, concentração do fármaco nos diferentes tecidos, farmacogenética e interações com outros compostos terapêuticos.

As propriedades farmacológicas de muitos fármacos diferem, dependendo se o fármaco é utilizado por períodos curtos ou longos. Em alguns casos, a administração prolongada de um fármaco produz *hiporregulação* ou *dessensibilização* dos receptores e isto pode exigir ajustes da dose para manter a eficácia do tratamento. A administração prolongada dos nitrovasodilatadores para tratar angina resulta no desenvolvimento rápido de tolerância completa, um processo conhecido como *taquifilaxia*. De modo a evitar sua ocorrência, é necessário interromper o tratamento com nitrovasodilatadores cada noite (no mínimo, 18 h) (Capítulo 27). O desenvolvimento diferencial de tolerância aos diferentes efeitos de um fármaco também ocorre. A tolerância aos efeitos analgésicos dos opioides pode ocorrer durante o tratamento crônico, enquanto há pouca tolerância aos efeitos destes fármacos na depressão respiratória quando se utilizam os mesmos esquemas posológicos (Capítulo 18). A resistência farmacológica também pode ocorrer em consequência dos mecanismos farmacocinéticos (*i.e.*, o fármaco é metabolizado mais rapidamente quando há exposição crônica); do desenvolvimento de mecanismos que impedem que o fármaco alcance seu receptor (*i.e.*, ampliação da expressão do transportador

de resistência a múltiplos fármacos pelas células neoplásicas; ver Capítulo 5); ou da expansão clonal das células neoplásicas que possuem mutações dos receptores dos fármacos e conferem resistência farmacológica (p. ex., mutações do RCR-ABL que conferem resistência ao imatinibe; Capítulo 62).

Alguns efeitos farmacológicos não são mediados por receptores macromoleculares, inclusive a neutralização terapêutica do ácido gástrico por bases antiácidas como os hidróxidos de alumínio e magnésio ($\text{Al} [\text{OH}]_3$ e $\text{Mg} [\text{OH}]_2$). Os fármacos como o manitol atuam de acordo com propriedades de coligação de modo a aumentar a osmolaridade de vários líquidos corporais e causar alterações na distribuição da água para estimular a diurese, a catarse, a expansão do volume circulante do compartimento vascular, ou a redução do edema cerebral (Capítulo 25). A administração oral dos agentes redutores do colesterol (p. ex., resina de colestiramina) é realizada para reduzir o colesterol sérico por meio da limitação da absorção do colesterol dietético pelo intestino (Capítulo 31).

Os agentes anti-infecciosos como os antibióticos, os antivirais e os fármacos usados para tratar infecções parasitárias têm como alvos receptores ou processos celulares fundamentais à proliferação ou à sobrevivência do agente infeccioso, mas que não são essenciais ou não existem no organismo do receptor. Desse modo, o objetivo terapêutico dos agentes anti-infecciosos depende da liberação dos fármacos aos microrganismos patogênicos em concentrações suficientes para destruir ou suprimir a proliferação do patógeno sem causar efeitos indesejáveis ao paciente. Por exemplo, os antibióticos como a penicilina inibem uma enzima fundamental necessária à síntese das paredes celulares das bactérias, e esta enzima não existe nos seres humanos ou nos animais. Um problema significativo encontrado com muitos agentes anti-infecciosos é o desenvolvimento rápido de resistência aos fármacos. A resistência aos antibióticos, aos antivirais e aos outros fármacos pode ser causada por vários mecanismos, inclusive mutação do receptor-alvo, ampliação da expressão das enzimas que decompõem ou aumentam a expulsão do fármaco pelo agente infeccioso e desenvolvimento de reações bioquímicas alternativas, que evitam os efeitos dos fármacos no agente infeccioso (Capítulo 48).

Relação entre estrutura e atividade e desenvolvimento de novos fármacos

Um número expressivo de fármacos utilizados na prática clínica foi desenvolvido em uma época em que a descoberta de novos fármacos envolvia principalmente a experimentação dos compostos por sua capacidade de produzir efeitos benéficos nos pacientes ou em um modelo de doença animal (p. ex., ratos naturalmente hipertensos ou camundongos suscetíveis às convulsões). Os receptores responsáveis pelos efeitos clínicos de muitos desses fármacos ainda não foram identificados, embora tenham sido realizados esforços significativos no sentido de desvendar seus mecanismos de ação. Já o sequenciamento completo do genoma humano descobriu novos genes relacionados sequencialmente aos receptores específicos, mas como os ligandos endógenos e exógenos destes supostos receptores ainda são desconhecidos, eles são conhecidos como *receptores órfãos*. Os receptores órfãos também são encontrados nas famílias de receptores acoplados às proteínas G e

de receptores hormonais nucleares. O esclarecimento detalhado do(s) alvo(s) molecular(es) de um fármaco pode facilitar o desenvolvimento de novos fármacos com eficácia maior e efeitos tóxicos mais brandos. Com o advento dos modelos de animais transgênicos, hoje é possível desenvolver modelos animais que podem testar hipóteses relacionadas com os possíveis efeitos fisiológicos da alteração da função de um receptor específico e prever os efeitos dos antagonistas e dos agonistas dos receptores por alteração genética da expressão e da função destes receptores. Os métodos e as bases teóricas utilizadas hoje pela indústria farmacêutica para planejar e desenvolver novos fármacos estão descritos detalhadamente no Capítulo 1, mas serão analisados sucintamente a seguir.

A afinidade de um fármaco por seu receptor e sua atividade intrínseca são determinadas por sua estrutura química. Em geral, essa relação é muito específica. Modificações relativamente pequenas na molécula do fármaco podem provocar alterações significativas em suas propriedades farmacológicas em decorrência da alteração da afinidade por um ou mais receptores. A natureza estrita entre estrutura química e especificidade da ligação de um fármaco ao seu receptor é ilustrada pela capacidade demonstrada pelos receptores de interagir seletivamente com isômeros ópticos, conforme foi descrito para as ações antimuscarínicas da dl-hiosciamina (atropina, cujos efeitos são atribuídos ao l-isômero) *versus* d-hiosciamina.

Em muitos casos, o detalhamento das relações entre estrutura e atividade resultou na síntese de agentes terapêuticos valiosos. Como as alterações da configuração molecular não alteram necessariamente todas as ações e os efeitos de um fármaco do mesmo modo, algumas vezes é possível desenvolver um congênere com relação mais favorável entre efeitos terapêuticos e adversos, maior seletividade pelas diferentes células ou tecidos, ou características secundárias mais convenientes do que as do fármaco original. Pesquisadores têm desenvolvido antagonistas terapeuticamente úteis de hormônios ou neurotransmissores por meio de modificações químicas na estrutura dos agonistas fisiológicos. Modificações estruturais discretas também podem produzir efeitos profundos nas propriedades farmacocinéticas dos fármacos. Por exemplo, o acréscimo de um éster de fosfato na posição N3 do anticonvulsivante fenitoína (5,5-difenil-2,4-imidazolidinediona) produz um pró-fármaco (*fosfenitoína*), que é mais solúvel em soluções intravenosas do que o composto original. Essa modificação possibilita a distribuição muito mais previsível do fármaco no organismo e, para que se torne ativo, ele precisa ser clivado por uma esterase.

Com base em informações apropriadas quanto às estruturas moleculares e atividades farmacológicas de um grupo relativamente grande de congêneres, é possível utilizar a análise computadorizada para descobrir as propriedades químicas (*i.e.*, farmacóforo) necessárias à ação ideal no receptor: tamanho, configuração, posição e orientação dos grupos carregados ou dos doadores de pontes de hidrogênio e assim por diante. Os avanços na modelagem molecular dos compostos orgânicos e nos métodos de identificação dos alvos (receptores) dos fármacos e na determinação das ações primárias dos fármacos em seus receptores têm enriquecido a análise quantitativa das relações estrutura-atividade e sua aplicação no desenvolvimento dos fármacos (Carlson e McCammon, 2000). A importância das interações específicas entre um fármaco e seus receptores também pode ser avaliada pela análise do nível

de resposta dos receptores que foram alterados seletivamente por mutações em resíduos específicos de aminoácidos. A cada dia, essas informações possibilitam a otimização ou o desenvolvimento de compostos químicos que podem ligar-se a um receptor com mais afinidade, seletividade ou efeito regulador. As abordagens baseadas na semelhança estrutural também têm sido usadas para aperfeiçoar as propriedades farmacocinéticas dos fármacos, principalmente se o seu metabolismo for conhecido. O conhecimento das estruturas dos receptores e dos complexos fármaco-receptor, proporcionado pela cristalografia de raios X com resolução atômica, é ainda mais útil ao desenvolvimento de ligandos e ao esclarecimento das bases moleculares da resistência aos fármacos e sua inativação (*i.e.*, estruturas cristalinas aos raios X do BCR-ABL e seus mutantes no complexo com imatinibe e outros inibidores moleculares pequenos). A tecnologia moderna no campo da farmacogenética (Capítulo 7) está ampliando nosso conhecimento quanto à natureza e à variação dos receptores e está permitindo diagnósticos moleculares em casos individuais, visando antever os pacientes que serão beneficiados por um fármaco em especial (Jain, 2004).

ASPECTOS QUANTITATIVOS DAS INTERAÇÕES DOS FÁRMACOS COM SEUS RECEPTORES

A teoria de ocupação dos receptores pressupõe que a resposta seja gerada por um receptor ocupado por um fármaco e este conceito é a base da lei de ação das massas. A moeda corrente básica da farmacologia do receptor é a *curva de dose-resposta* (ou concentração-resposta), que representa o efeito observado de um fármaco em função da sua concentração no compartimento receptor. A Figura 3-2 ilustra uma curva de dose-resposta típica, que atinge um valor assintótico máximo quando o fármaco ocupa todos os sítios receptores.

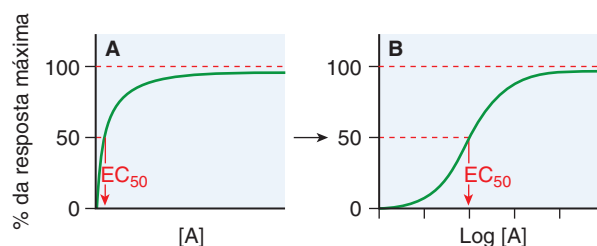
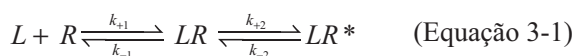


Figura 3-2 Respostas gradativas (eixo y como percentual da resposta máxima) expressas como função da concentração do fármaco A presente no receptor. O formato hiperbólico da curva do painel A torna-se sigmoide quando é representada semilogaritmicamente, como se observa em B. A concentração do fármaco que produz 50% da resposta máxima quantifica sua atividade e é descrita como EC_{50} (concentração eficaz para produzir 50% de resposta). A faixa de concentrações necessárias para demonstrar perfeitamente a relação dose-resposta (~ 3 unidades $\log_{10}$ [10]) é muito ampla para ser utilizável no formato linear da Figura 3-2B. As curvas de dose-resposta ilustradas dessa forma têm configuração sigmoide e demonstram três propriedades: limiar, inclinação e assíntota máxima. Esses três parâmetros representam quantitativamente a atividade do fármaco.

Alguns fármacos estimulam as respostas em doses baixas e inibem as respostas em doses altas. Essas relações em forma de “U” para alguns sistemas receptores são conhecidas como *hormese*. Vários sistemas de fármacos e seus receptores podem demonstrar essa propriedade (p. ex., prostaglandinas, endotelina e agonistas purinérgicos e serotoninérgicos, entre outros), que provavelmente é a causa fundamental de alguns efeitos tóxicos dos fármacos (Calabrese e Baldwin, 2003).

Afinidade, eficácia e potência. Em geral, a interação entre o fármaco e seus receptores caracteriza-se por: (1) ligação do fármaco ao receptor e (2) geração da resposta em um sistema biológico, conforme está ilustrado na Equação 3-1, na qual o fármaco ou o ligando é representado pela letra *L* e o receptor inativo pela letra *R*. A primeira reação — formação reversível do complexo ligando-receptor *LR* —, é determinada pela propriedade química de *afinidade*.



onde *LR** é produzido em quantidades proporcionais a [*LR*] e gera uma resposta. Essa relação simples ilustra a dependência da afinidade entre o ligando (*L*) o receptor (*R*), tanto no sentido anterógrado ou *taxa de associação* (*k*₊₁), quanto no sentido inverso ou *taxa de dissociação* (*k*₋₁). Em determinado momento, a concentração do complexo ligando-receptor [*LR*] é igual ao produto de *k*₊₁ [*L*] [*R*], ou taxa de formação do complexo bimolecular *LR*, subtraído do produto *k*₋₁ [*LR*], ou taxa de dissociação de *LR* em *L* e *R*. Em equilíbrio (*i.e.*, quando $\delta[LR]/\delta T = 0$), *k*₊₁ [*L*] [*R*] = *k*₋₁ [*LR*]. Desse modo, a *constante de dissociação em equilíbrio* (*K*_D) é descrita pela razão entre as constantes de *dissociação* e *associação* (*k*₋₁/*k*₊₁).

Portanto, em equilíbrio,

$$K_D = \frac{[L][R]}{[LR]} = \frac{k_{-1}}{k_{+1}} \quad (\text{Equação 3-2})$$

A *constante de afinidade*, ou *constante de associação em equilíbrio* (*K*_A), é a recíproca da constante de dissociação em equilíbrio (*i.e.*, *K*_A = 1/*K*_D); por esta razão, um fármaco com grande afinidade tem *K*_D baixo e liga-se a uma quantidade maior de determinado receptor em uma concentração baixa, em comparação com outro fármaco com baixa afinidade. Por razões práticas, a afinidade de um fármaco é influenciada mais comumente pelas alterações de sua taxa de dissociação (*k*₋₁) que por sua taxa de associação (*k*₊₁).

A Equação 3-2 permite-nos escrever uma expressão da ocupação percentual (*f*) dos receptores por seu agonista:

$$f = \frac{[\text{complexos ligando-receptor}]}{[\text{receptores totais}]} = \frac{[LR]}{[R] + [LR]} \quad (\text{Equação 3-3})$$

Isso pode ser expresso em termos de *K*_A (ou *K*_D) e [*L*]:

$$f = \frac{K_A [L]}{1 + K_A [L]} = \frac{[L]}{[L] + K_D} \quad (\text{Equação 3-4})$$

Essa relação ilustra que, quando a concentração do fármaco é igual à *K*_D (ou 1/*K*_A), *f* = 0,5, isto é, o fármaco ocupa 50% dos receptores. É importante salientar que essa relação descreve apenas a ocupação do receptor, não a resposta final que geralmente é amplificada pela célula. Muitos sistemas de sinalização alcançam uma resposta biológica plena com ocupação apenas de uma parte dos receptores (ver adiante). A potência é definida pelo exemplo da Figura 3-3. Basicamente, quando dois fármacos produzem respostas equivalentes, o fármaco cuja curva de dose-resposta (ilustrada na Figura 3-3A) está situada à esquerda da outra (*i.e.*, a concentração que produz a metade do efeito máximo [*EC*₅₀] é menor) é considerado mais potente.

Resposta aos fármacos. A segunda reação ilustrada na Equação 3-1 é a formação reversível do complexo ligando-receptor ativo (ou *LR**). A capacidade de um fármaco ativar um receptor e gerar uma resposta celular depende

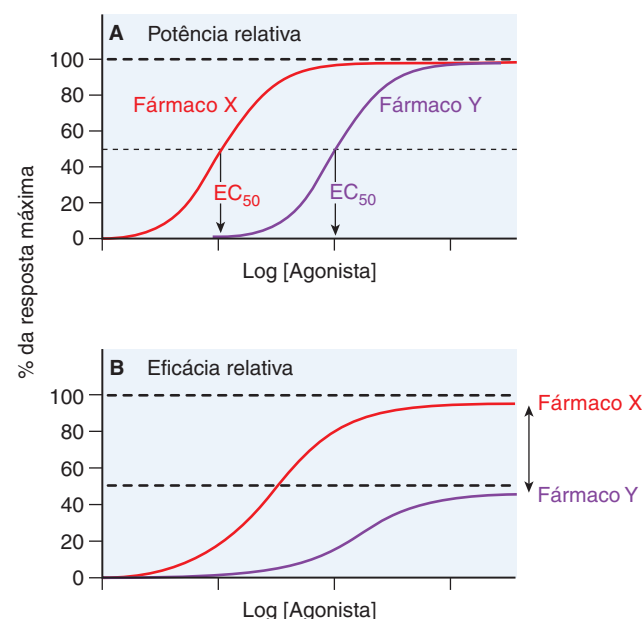


Figura 3-3 Duas formas de quantificar o agonismo. **A.** A potência relativa de dois agonistas (fármaco X, linha vermelha; fármaco Y, linha roxa) obtida no mesmo tecido é uma função das suas afinidades relativas e eficácias intrínsecas. A *EC*₅₀ do fármaco X ocorre em uma concentração de um décimo da *EC*₅₀ do fármaco Y. Portanto, o fármaco X é mais potente que o fármaco Y. **B.** Nos sistemas em que os dois fármacos não produzem a resposta máxima característica do tecido, a resposta máxima observada é uma função não linear de suas eficácias intrínsecas relativas. O fármaco X é mais eficaz do que o fármaco Y; as respostas percentuais das assintotas são de 100% (fármaco X) e 50% (fármaco Y).

de sua *eficácia*. No passado, a eficácia era entendida como uma constante de proporcionalidade que quantificava a extensão da alteração funcional produzida por um sistema de resposta mediada por receptores depois da ligação de um fármaco. Desse modo, um fármaco com grande afinidade pode ser um agonista pleno e, em determinada concentração, produzir uma resposta completa. Outro fármaco com menos eficácia no mesmo receptor pode não produzir uma resposta plena em qualquer dose (Figura 3-1). Quando é possível descrever a eficácia relativa dos fármacos em determinado receptor, o composto com eficácia intrínseca baixa é um agonista parcial. O fármaco que se liga ao receptor e demonstra eficácia nula é um antagonista. Quando a resposta de um antagonista é determinada em um sistema biológico simples, a *constante de dissociação aparente*, ou K_{ap} , é uma constante de equilíbrio macroscópico que reflete o equilíbrio de ligação do ligando e o equilíbrio subsequente que resulta na formação do LR^* (complexo ligando-receptor ativo).

Quantificação do agonismo. Quando a potência relativa de dois agonistas com a mesma eficácia é medida no mesmo sistema biológico e as respostas sinalizadoras subsequentes são iguais com os dois fármacos, sua comparação fornece uma medida relativa da afinidade e da eficácia dos dois agonistas (Figura 3-3). É conveniente descrever a resposta ao agonista determinando a *meia concentração eficaz máxima* (EC_{50}) capaz de produzir determinado efeito. Desse modo, a determinação da potência de um agonista por comparação dos valores de EC_{50} é um dos métodos usados para avaliar a capacidade de diferentes agonistas produzirem uma resposta no sistema de teste e prever a atividade comparável em outro sistema. Outro método usado para estimar a atividade agonista é comparar as assíntotas máximas dos sistemas quando os agonistas não produzem resposta máxima (Figura 3-3B). A vantagem de utilizar as assíntotas máximas é que esta propriedade depende unicamente da eficácia, enquanto a *potência* do fármaco é uma função mista de afinidade e eficácia.

Quantificação do antagonismo. Os padrões característicos de antagonismo estão associados a determinados mecanismos de bloqueio dos receptores. Um deles é o *antagonismo competitivo* direto, por meio do qual um fármaco com afinidade por seu receptor, mas sem eficácia intrínseca, compete com o agonista pelo sítio de ligação primário do receptor (Ariens, 1954; Gaddum, 1957). O padrão característico desse antagonismo é a produção concentração-dependente de um desvio proporcional à direita da curva de dose-resposta do agonista, sem qualquer alteração da resposta máxima (Figura 3-4A). A magnitude do desvio da curva à direita depende da concentração do antagonista e da sua afinidade pelo receptor (Schild, 1957).

Do mesmo modo, um agonista parcial pode competir com outro agonista “pleno” por sua ligação ao

receptor. Contudo, a elevação das concentrações de um agonista parcial inibe a resposta a um nível finito, que é típico da eficácia intrínseca do fármaco; o antagonista competitivo reduz a resposta à zero. Por essa razão, os agonistas parciais podem ser usados terapeuticamente para “atenuar” uma resposta por inibição da estimulação excessiva dos receptores, sem suprimir por completo sua estimulação (p. ex., o pindolol, um β -antagonista com atividade agonista intrínseca discreta, impede a estimulação excessiva do coração bloqueando os efeitos das catecolaminas endógenas, mas assegura a estimulação suave dos receptores dos pacientes extremamente sensíveis aos efeitos inotrópicos e cronotrópicos negativos do β -bloqueio).

Um antagonista pode dissociar-se tão lentamente do seu receptor que sua ação seja extremamente prolongada, como ocorre com o agonista opioide parcial buprenorfina e o bloqueador do canal de Ca^{2+} anlodipino. Em presença de um antagonista com dissociação lenta, a resposta máxima ao agonista é deprimida com algumas concentrações do antagonista (Figura 3-4B). Na prática, isso é conhecido como *antagonismo não competitivo*, embora o mecanismo de ação molecular realmente não possa ser inferido com certeza, tendo como base o efeito. Um antagonista também pode interagir irreversivelmente (covalentemente) com um receptor, como ocorre com o antagonista α -adrenérgico fenoxibenzamina e o inibidor da acetilcolinesterase DFP (diisopropilfluorofosfato), produzindo efeitos relativamente irreversíveis. Um *antagonista irreversível* que compete pelo mesmo sítio de ligação que o agonista pode produzir o padrão de antagonismo ilustrado na Figura 3-4B. O antagonismo não competitivo também pode ser produzido por outro tipo de fármaco conhecido como *antagonista alostérico* ou *alotópico*. Esse tipo de fármaco produz seu efeito ligando-se a um sítio receptor diferente do que é usado pelo agonista primário e, deste modo, altera a afinidade do receptor por seu agonista. No caso de um antagonista alostérico, a afinidade do receptor por seu agonista é reduzida pelo antagonista (Figura 3-4C). Já o fármaco que se liga a um sítio alostérico pode potencializar os efeitos dos agonistas primários (Figura 3-4D); este fármaco poderia ser descrito como *agonista ou coagonista alostérico* (May e cols., 2007).

A afinidade de um antagonista competitivo (K_i) por seu receptor pode ser determinada por ensaios de ligação de radioligando, ou pela determinação da resposta funcional de um sistema ao fármaco em presença do antagonista (Cheng, 2004; Cheng e Prusoff, 1973; Limbird, 2005). As curvas de concentração são obtidas apenas com o agonista e com o agonista mais uma concentração eficaz do antagonista (Figura 3-4A). À medida que se acrescenta mais antagonista (I), concentrações mais altas do agonista (A) são necessárias para obter uma resposta equivalente (a meia resposta máxima, ou de 50%, é um nível de resposta conveniente e pode ser determinada com mais precisão).

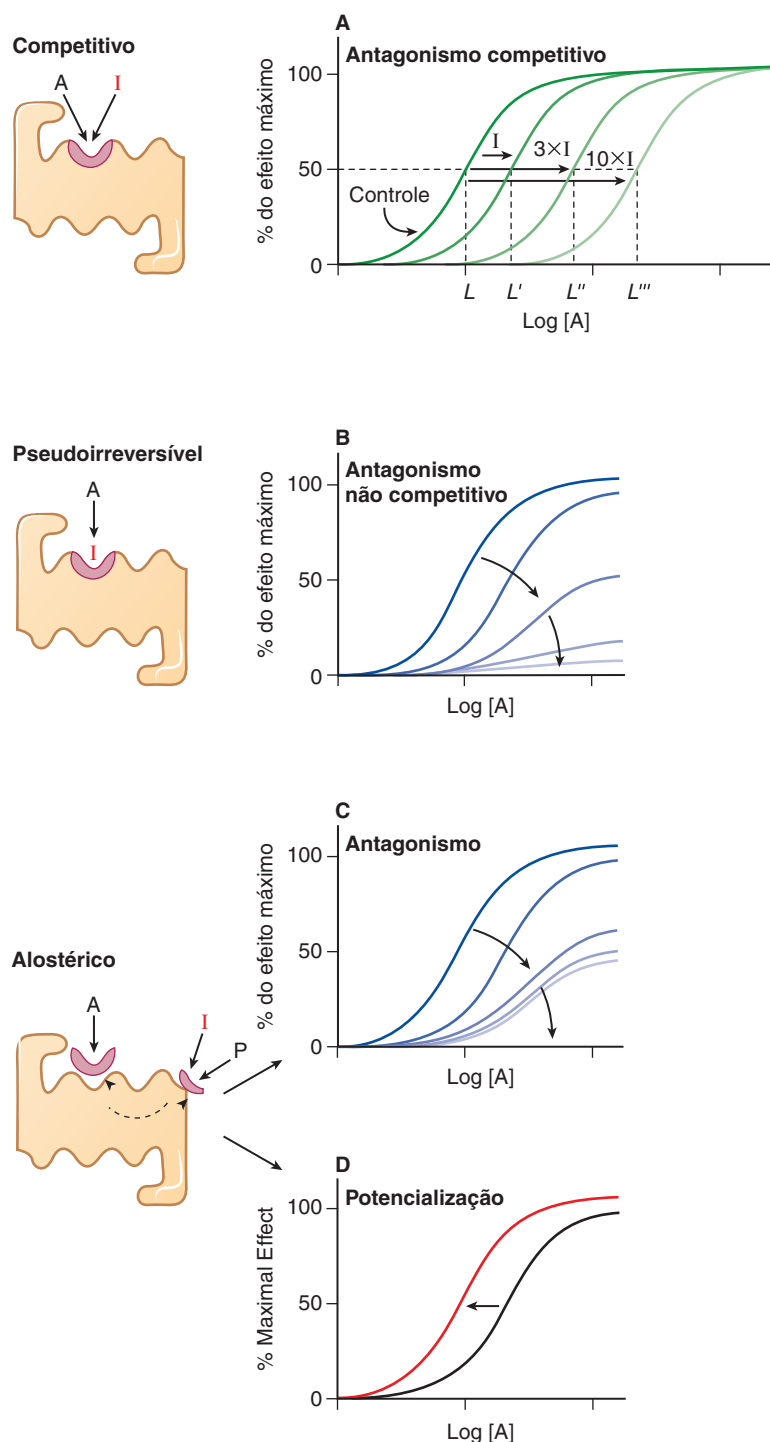


Figura 3-4 Mecanismos do antagonismo nos receptores. **A.** O antagonismo competitivo ocorre quando o agonista A e o antagonista I competem pelo mesmo local de ligação do receptor. As curvas de resposta ao agonista são desviadas pelo antagonista para a direita com uma relação dependente de concentração, de tal forma que a EC_{50} do agonista aumenta (p. ex., L versus L' , L'' e L''') com a concentração do antagonista. **B.** Se o antagonista ligar-se ao mesmo local do agonista, mas não de forma irreversível ou pseudoirreversível (dissociação lenta, mas sem ligação covalente), causa um desvio à direita na curva de dose-resposta, com redução adicional da resposta máxima. Os efeitos alostéricos ocorrem quando um ligando alostérico I ou P une-se a um local diferente do receptor para inibir (I) (ver gráfico C) ou potencializar (P) a resposta (ver gráfico D). Esse efeito é saturável, pois a inibição ou a potencialização atinge um valor limitante quando o local alostérico está totalmente ocupado.

A magnitude do desvio da curva de concentração-resposta à direita é uma medida da afinidade do inibidor, ou seja, um inibidor com afinidade mais alta causa desvio mais amplo à direita que outro inibidor com afinidade mais baixa na mesma concentração

do inibidor. Com base nas Equações 3-3 e 3-4, pode-se redigir as expressões matemáticas da *ocupação percentual* (f) do receptor pelo agonista apenas quando este último está presente (controle) e quando ele está combinado com o inibidor.

Quando apenas o fármaco agonista (L) está presente,

$$f_{\text{controle}} = \frac{[L]}{[L] + K_D} \quad (\text{Equação 3-5})$$

Quando o agonista e o antagonista (I) estão presentes,

$$f_{+1} = \frac{[L]}{[L] + K_D \left(1 + \frac{[I]}{K_i} \right)} \quad (\text{Equação 3-6})$$

Supondo que as mesmas respostas sejam obtidas com as mesmas ocupações percentuais do receptor, tanto na ausência quanto em presença do antagonista, é possível determinar as ocupações percentuais com as concentrações do agonista (L e L') que geram respostas equivalentes na Figura 3-4A. Desse modo,

$$\frac{L}{L + K_D} = \frac{L'}{L' + K_D \left(1 + \frac{[I]}{K_i} \right)} \quad (\text{Equação 3-7})$$

Com a simplificação da expressão,

$$\frac{L'}{L} - 1 = \frac{[I]}{K_i} \quad (\text{Equação 3-8})$$

na qual todos os valores são conhecidos, exceto K_i . Por essa razão, pode-se determinar o K_i de um antagonista competitivo reversível sem conhecer a K_D do agonista e sem a necessidade de definir a relação exata entre o receptor e a resposta.

VARIABILIDADE FARMACODINÂMICA: FARMACODINÂMICAS INDIVIDUAL E POPULACIONAL

Os indivíduos variam quanto à magnitude de suas respostas à mesma concentração de um único fármaco ou de compostos semelhantes e determinado indivíduo nem sempre pode responder da mesma forma à mesma concentração do fármaco. Pesquisadores tentaram definir e medir a “sensibilidade” (ou “resistência”) individual aos fármacos na prática clínica e, recentemente, foram realizados avanços no sentido de entender alguns dos determinantes da sensibilidade aos fármacos que atuam em receptores específicos. A reatividade ao fármaco pode alterar-se em consequência de doenças, ou porque este composto já foi administrado antes. Os receptores são dinâmicos e sua concentração e sua função podem ser reguladas para cima ou para baixo por fatores endógenos e exógenos.

Os dados relativos à correlação entre os níveis dos fármacos e sua eficácia e toxicidade devem ser interpretados no contexto da variabilidade farmacodinâmica populacional (p. ex., genética, idade, comorbidades e outros fármacos administrados). A variabilidade da resposta farmacodinâmica da população pode ser analisada

construindo-se uma curva quântica de concentração-efeito (Figura 3-5A). A dose do fármaco necessária para produzir determinado efeito em 50% da população é a *dose eficaz mediana* (ED_{50} , Figura 3-5A). Nos estudos pré-clínicos dos fármacos, a *dose letal mediana* (LD_{50}) é determinada nos animais de laboratório (Figura 3-5B). A razão LD_{50}/ED_{50} é um indicador do *índice terapêutico*, que descreve a seletividade com que o fármaco produz efeitos desejáveis *versus* indesejáveis. Um termo semelhante — *janela terapêutica* —, refere-se à faixa de concentrações no estado de equilíbrio do fármaco que produzem eficácia terapêutica com efeitos tóxicos mínimos (Figura 3-6). Nos estudos clínicos, a dose (ou, preferencialmente, a concentração) de um fármaco necessária para produzir efeitos tóxicos pode ser comparada com a dose (concentração) necessária para gerar efeitos terapêuticos na população, de modo a determinar o *índice terapêutico clínico*. Como a variação farmacodinâmica populacional pode ser acentuada, a dose ou a concentração do fármaco necessária para produzir um efeito terapêutico na maioria da população geralmente se sobrepõe à concentração necessária para causar efeitos tóxicos na mesma população, mesmo que o índice terapêutico do fármaco em determinado paciente possa ser amplo. Além disso, as curvas de concentração percentual da eficácia e da toxicidade não são necessariamente paralelas, aumentando ainda mais a complexidade da determinação do índice terapêutico dos pacientes. Por fim, nenhum fármaco produz um único efeito e o índice terapêutico de determinado composto varia, dependendo do efeito que esteja sendo avaliado.

A demonstração inequívoca da relação entre concentração plasmática do fármaco e eficácia ou toxicidade não é possível para muitos fármacos; mesmo quando esta relação pode ser determinada, ela geralmente prevê apenas a probabilidade de eficácia ou toxicidade. Nos ensaios com fármacos antidepressivos, uma porcentagem tão grande dos pacientes responde ao placebo, que é difícil determinar o nível plasmático associado à eficácia do fármaco. Há uma curva quântica de concentração resposta para eficácia e outra para efeitos adversos (Figura 3-5B); para muitos fármacos, a concentração eficaz em toda a população pode produzir efeitos adversos em alguns indivíduos. Desse modo, a *janela terapêutica populacional* expressa uma faixa de concentrações, com as quais a probabilidade de eficácia é alta e a probabilidade de toxicidade é baixa (Figura 3-6). Isso não garante que o fármaco seja eficaz ou seguro. *Por essa razão, o uso da janela terapêutica populacional para ajustar a dose de um fármaco deve ser complementado pela monitoração dos marcadores clínicos e complementares apropriados ao(s) efeito(s) deste fármaco.*

Fatores que modificam as ações dos fármacos. Muitos fatores podem afetar a eficácia e a segurança terapêuticas de um fármaco em determinado paciente. Esses mesmos fatores são responsáveis pela variabilidade interindividual das doses necessárias para obter efeito terapêutico máximo com efeitos adversos mínimos. A

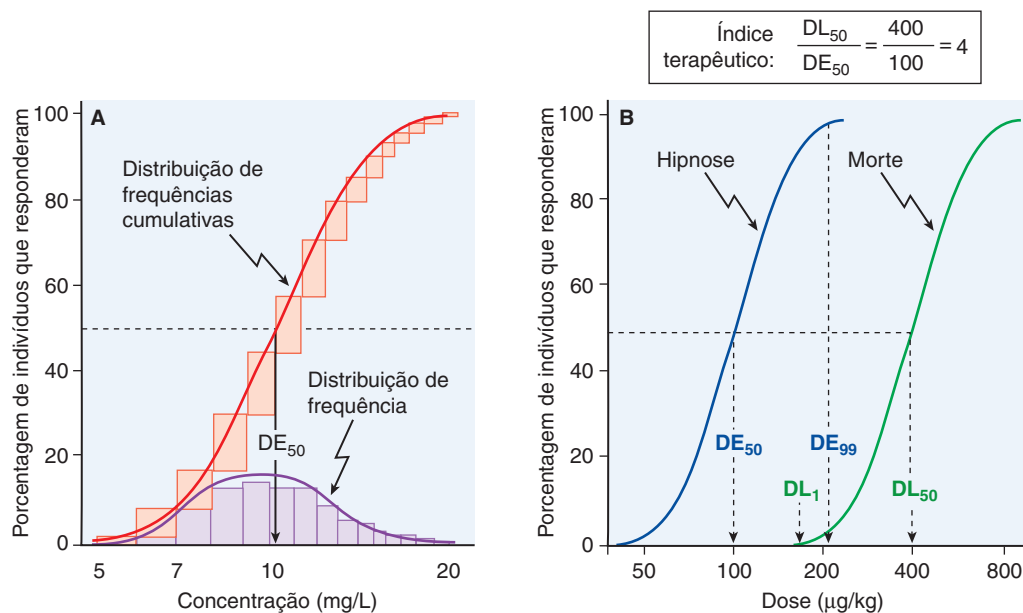


Figura 3-5 Curvas de distribuição das frequências e curvas quânticas de concentração-efeito e dose-efeito. **A.** Curvas de distribuição das frequências. Uma experiência foi realizada com 100 indivíduos e a concentração plasmática efetiva que produziu uma resposta quântica foi determinada para cada um deles. Os números de indivíduos que necessitaram de cada dose estão representados graficamente, gerando uma distribuição de frequência log-normal (barras em roxo). As barras vermelhas demonstram que a distribuição normal, quando totalizada, resulta na distribuição cumulativa das frequências — uma curva sigmoide que representa a curva quântica de concentração-efeito. **B.** Curvas quânticas de dose-efeito. Várias doses de um fármaco foram injetadas nos animais e as respostas foram avaliadas e demonstradas graficamente. O cálculo do índice terapêutico — razão entre LD_{50} e ED_{50} —, é um indicador da seletividade desse fármaco para produzir os efeitos desejados em comparação com os efeitos tóxicos. Ver explicações adicionais no texto.

Figura 3-7 ilustra alguns dos fatores que contribuem para a ampla variação entre os pacientes no que se refere à dose necessária para o tratamento ideal observado com muitos fármacos. O sucesso e a segurança terapêuticas resultam da integração das evidências de segurança e eficácia aos conhecimentos dos fatores individuais que determinam a resposta em determinado paciente. Os determinantes farmacocinéticos da variação interindividual

da resposta aos fármacos incluem alterações causadas por doenças (p. ex., reduções das depurações renal e hepática em consequência de distúrbios renais e hepáticos), falência circulatória, alteração da ligação dos fármacos às proteínas plasmáticas, redução da absorção GI e interações farmacocinéticas dos fármacos. Os efeitos desses fatores na variabilidade da farmacocinética dos fármacos estão descritos com mais detalhes nos Capítulos 2 e 5-7.

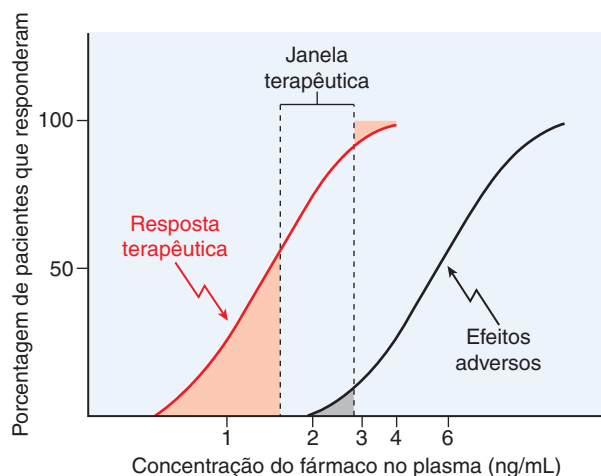


Figura 3-6 Relação entre janela terapêutica das concentrações do fármaco e efeitos adversos na população. A ordenada é linear e a abscissa é logarítmica.

Farmacogenética. O termo farmacogenética refere-se às variações genéticas e genômicas que determinam a variabilidade dos aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos do tratamento farmacológico. Esses fatores contribuem significativamente para a variabilidade interindividual da reatividade a muitos fármacos (Capítulo 7). Entre os melhores exemplos de fármacos com sensibilidade interindividual significativa em razão de fatores genéticos que afetam a farmacocinética e a farmacodinâmica está o agente anticoagulante varfarina (Capítulo 30). De modo a conseguir efeito anticoagulante máximo com efeitos adversos mínimos (*i.e.*, coagulação excessiva devida a doses muito pequenas, ou sangramento excessivo devido a superdosagem), é necessário manter-se dentro de uma faixa posológica exígua (*i.e.*, o índice terapêutico da varfarina é muito baixo). Há variação interindividual considerável dessa faixa posológica ideal (na faixa de 10 vezes ou mais) e cerca de 60% desta variabilidade devem-se à variação genética da enzima metabólica principal (CYP2C9) e do receptor da varfarina (complexo vitamina K-epóxido-redutase, subunidade 1 [VKORC1]). Os polimorfismos da CYP2C9 (principalmente homozigose do alelo *3/*3) aumentam a sensibilidade à varfarina, enquanto os polimorfismos da região codificadora do VKORC1 são responsáveis pelo fenótipo resistente ao fármaco. Em

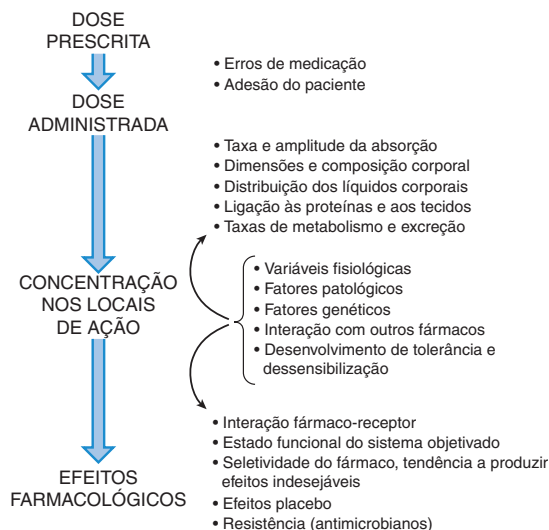


Figura 3-7 Fatores que afetam a relação entre as doses prescritas e os efeitos dos fármacos. (Modificada com autorização de Koch-Weser J. *Serum drug concentrations as therapeutic guides*. *N Engl J Med* 1972;287:227-231. Direitos autorais © da Massachusetts Medical Society. Todos os direitos reservados.)

2007, o FDA recomendou que a farmacogenética seja usada para otimizar os ajustes posológicos da varfarina, mas não definiu os protocolos específicos que deveriam ser usados. Mais tarde, estudos demonstraram que um algoritmo que incorpora dados clínicos e farmacogenéticos era significativamente melhor que os algoritmos que não levam em consideração os dados genéticos para prever a dose inicial de varfarina, que está próxima da dose de manutenção necessária. Os pacientes que mais se beneficiam com o algoritmo farmacogenético foram os 46% que necessitaram de doses altas ou baixas para conseguir efeito anticoagulante ideal (Klein e cols., 2009).

Tratamento combinado. Alterações acentuadas dos efeitos de alguns fármacos podem ser causadas pela administração simultânea de outros compostos, inclusive fármacos comercializados com ou sem prescrição e também suplementos e nutracêuticos. Essas interações podem causar efeitos tóxicos ou inibir o efeito do fármaco e anular seu benefício terapêutico. As interações farmacológicas sempre devem ser consideradas quando ocorrem respostas inesperadas aos fármacos. O entendimento dos mecanismos das interações farmacológicas constitui a base para sua prevenção. As interações farmacológicas podem ser farmacocinéticas (a liberação de um fármaco no seu local de ação é alterada por outro fármaco) ou farmacodinâmicas (a resposta do fármaco principal é modificada por outro fármaco). O Capítulo 2 descreve alguns exemplos de interações farmacocinéticas que podem aumentar ou diminuir a liberação do fármaco em seu local de ação. Nos pacientes com várias comorbidades que requerem diversos fármacos, pode ser difícil detectar os efeitos adversos atribuídos às interações farmacológicas e determinar se as interações são farmacocinéticas, farmacodinâmicas ou uma combinação destas.

As combinações de fármacos são usadas comumente para obter vantagens terapêuticas quando seus efeitos benéficos são aditivos ou sinérgicos, ou quando os efeitos terapêuticos podem ser conseguidos com menos reações adversas de cada fármaco utilizando-se doses submáximas dos compostos combinados. Em geral, o tratamento combinado é a abordagem terapêutica ideal para muitos distúrbios como insuficiência cardíaca (Capítulo 28), hipertensão

(Capítulo 27) e câncer (Capítulos 60-63). Existem muitos exemplos de interações farmacodinâmicas capazes de produzir efeitos adversos significativos. Os nitrovasodilatadores produzem relaxamento da musculatura lisa dos vasos sanguíneos (vasodilatação) por elevação dos níveis do GMP cíclico na musculatura lisa vascular por ação dependente do óxido nítrico (NO). Os efeitos farmacológicos da sildenafila, tadalafila e vardenafila resultam da inibição da nucleotídeo-fosfodiesterase tipo 5 (PDE5), que hidrolisa o GMP cíclico em 5'GMP nos vasos sanguíneos. Desse modo, a administração simultânea de um doador de NO (p. ex., nitroglicerina) e um inibidor de PDE5 pode causar hipotensão potencialmente catastrófica. O anticoagulante oral varfarina tem margem exígua entre a inibição terapêutica da formação de trombos e as complicações hemorrágicas e está sujeita a várias interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas importantes. As oscilações da ingestão de vitamina K também podem afetar significativamente a farmacodinâmica da varfarina e podem ser necessárias alterações posológicas quando a dieta do paciente sofre muitas variações. Do mesmo modo, os antibióticos que alteram a flora intestinal reduzem a síntese bacteriana da vitamina K e, por esta razão, acentuam os efeitos da varfarina. Os agentes anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) causam úlceras gástricas e duodenais (Capítulo 34) e sua administração simultânea com varfarina aumenta o risco de sangramento GI em quase 4 vezes, quando comparado com o uso isolado deste último fármaco. Com a inibição da agregação plaquetária, o ácido acetilsalicílico aumenta a incidência de sangramento nos pacientes tratados com varfarina. Um subgrupo dos AINEs, incluindo indometacina, ibuprofeno, piroxicam e inibidores da ciclo-oxigenase 2 (COX-2), pode antagonizar o tratamento anti-hipertensivo, principalmente quando se utilizam esquemas com inibidores da enzima conversora da angiotensina, antagonistas do receptor de angiotensina e antagonistas dos receptores beta-adrenérgicos. O efeito na pressão arterial pode ser inexpressivo ou grave. Já o ácido acetilsalicílico e o sulindaco produzem pouca ou nenhuma elevação da pressão arterial quando utilizados simultaneamente com os agentes anti-hipertensivos. Os antiarrítmicos como sotalol e quinidina, que bloqueiam os canais de K⁺, podem causar a taquicardia ventricular polimórfica conhecida como *torsade de pointes* (Capítulo 29). A repolarização anormal responsável por essa taquicardia ventricular polimórfica é potencializada pela hipopotassemia e diuréticos defletores de K⁺ aumentam o risco de ocorrer esta arritmia induzida por fármacos.

A maioria dos fármacos é avaliada nos adultos jovens e de meia idade e existem poucas informações sobre seu uso nas crianças e nos idosos. Nos extremos da faixa etária, a farmacocinética e a farmacodinâmica dos fármacos podem estar alteradas e isto pode exigir alterações significativas das doses ou do esquema posológico de forma a obter o efeito clínico desejado sem riscos ao paciente.

MECANISMOS DE AÇÃO DOS FÁRMACOS

Receptores que alteram as concentrações dos ligandos endógenos

Muitos fármacos atuam alterando a síntese, o armazenamento, a liberação, o transporte ou o metabolismo dos ligandos endógenos como neurotransmissores, hormônios e outros mediadores intercelulares. Por exemplo, existem muitos fármacos que atuam nas junções neuroefetoras e alteram a síntese do neurotransmissor, seu

armazenamento nas vesículas, sua liberação na fenda sináptica e sua remoção subsequente da fenda sináptica por hidrólise ou transporte ao neurônio pré-sináptico ou pós-sináptico. Os efeitos desses fármacos podem aumentar ou diminuir as ações dos neurotransmissores de modo a produzir o efeito terapêutico desejado. Por exemplo, alguns dos fármacos que atuam na neurotransmissão adrenérgica (Capítulos 8 e 12) incluem a α -metiltirosina (inibe a síntese da norepinefrina [NE]), a cocaína (bloqueia a recaptação da NE), a anfetamina (facilita a liberação da NE) e a selegelina (inibe a decomposição da NE). Existem exemplos semelhantes de outros sistemas neurotransmissores, inclusive acetilcolina (ACh; Capítulos 8 e 10), dopamina (DA) e serotonina (5HT; Capítulos 13-15). Os fármacos que alteram a síntese dos mediadores circulantes, inclusive dos peptídeos vasoativos (p. ex., inibidores da enzima conversora da angiotensina; Capítulo 26) e autacoides derivados dos lipídeos (p. ex., inibidores da ciclo-oxigenase; Capítulo 33) também são amplamente utilizados no tratamento da hipertensão, dos processos inflamatórios, da isquemia miocárdica e de outras doenças.

Receptores que regulam o equilíbrio iônico

Um número relativamente pequeno de fármacos atua alterando o equilíbrio iônico do sangue, da urina e do trato GI. Os receptores desses fármacos são bombas e transportadores iônicos, dos quais muitos estão expressos apenas nas células especializadas dos rins e do sistema GI. Os efeitos farmacológicos de muitos desses receptores podem causar alterações em todo o organismo, em consequência das alterações dos eletrólitos e do pH do sangue. Por exemplo, a maioria dos diuréticos (p. ex., furosemida, clorotiazida, amilorida) atua alterando diretamente as bombas e os transportadores iônicos das células epiteliais do néfron e isto aumenta a transferência do Na^+ para a urina, ou por alteração da expressão das bombas iônicas nestas células (p. ex., aldosterona). O Capítulo 25 apresenta uma descrição detalhada dos mecanismos de ação dos diuréticos. Outro alvo terapêuticamente importante é a H^+ , K^+ -ATPase (bomba de prótons) das células parietais do estômago. A inibição irreversível dessa bomba de prótons pelos fármacos como esomeprazol reduz a secreção ácida do estômago em 80-95% (Capítulo 45) e é fundamental ao tratamento da úlcera péptica.

Processos celulares ativados por receptores fisiológicos

Vias de transdução de sinais. Os receptores fisiológicos desempenham no mínimo duas funções principais: ligação ao ligando e propagação da mensagem (*i.e.*, sinalização). Essas funções pressupõem a existência de

no mínimo dois domínios funcionais dentro do receptor: um *domínio de ligação do ligando* e um *domínio efetor*. Em muitas famílias de receptores, as estruturas e as funções desses domínios foram deduzidas com base nas estruturas dos cristais de alta resolução das proteínas do receptor e/ou na análise do comportamento dos receptores intencionalmente alterados. Muitos fármacos utilizam como alvos o domínio extracelular de ligação do ligando dos receptores fisiológicos. Exemplos incluem os antagonistas β -adrenérgicos amplamente utilizados. Contudo, os fármacos podem afetar o receptor atuando sobre qualquer domínio, como ocorre com os agentes antineoplásicos que utilizam como alvo o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR; Capítulos 60-62). O cetuximabe é um anticorpo monoclonal que utiliza como alvo o domínio de ligação do ligando ao EGFR e inibe a sinalização efetuada pelo fator de crescimento epidérmico (EGF), enquanto as pequenas moléculas terapêuticas conhecidas como gefitinibe e erlotinibe ligam-se ao domínio efector intracelular e bloqueiam a atividade da tirosinocinase proteica do EGFR ativado.

As ações reguladoras de um receptor podem ser produzidas diretamente em seu(s) alvo(s) celular(es), *proteína(s) efetora(s)*, ou podem ser propagadas por moléculas de sinalização celular intermediária conhecidas como *transdutores*. O receptor, seu alvo celular e quaisquer moléculas intermediárias envolvidas são conhecidos como *sistema receptor-efetor*, ou *via de transdução dos sinais*. Em muitos casos, a proteína efetora celular proximal não é o alvo fisiológico final, mas sim uma enzima, um canal iônico ou uma proteína de transporte que produz, transfere ou decompõe uma molécula pequena (p. ex., um nucleotídeo cíclico, o trifosfato de inositol, ou o NO) ou um íon (p. ex., Ca^{2+}) conhecido como *segundo mensageiro*. Quando o efector é um canal ou uma bomba iônica, o efeito do acoplamento do ligando pode ser uma alteração do potencial da membrana, que altera a excitabilidade da célula. Os segundos mensageiros podem difundir-se nas proximidades do local onde são sintetizados ou liberados e propagar a informação para vários alvos, que podem integrar vários sinais. Ainda que inicialmente se pensasse que esses segundos mensageiros fossem moléculas que se difundiam livremente dentro da célula, exames de imagem demonstraram que sua difusão e suas ações intracelulares são limitadas pela compartimentalização — localização seletiva dos complexos transdutor-efetor-interrupção do sinal —, estabelecida por meio de interações proteínas-lipídeos e proteínas-proteínas (Baillie, 2009). Todas as células expressam vários tipos de proteínas destinadas a localizar as vias de sinalização por meio de interações proteínas-proteínas; estas moléculas proteicas são conhecidas como proteínas estruturais ou de ancoragem. Exemplos de moléculas estruturais incluem as AKAPs (proteínas de ancoragem A-cinase), que se ligam à subunidade reguladora da proteinocinase dependente do AMP cíclico

(PKA) nas proximidades do(s) seu(s) substrato(s) em vários compartimentos subcelulares (Carnegie e cols., 2009).

Integração e amplificação dos sinais. Os receptores e suas proteínas efetoras e transdutoras associadas também atuam como integradores de informação, na medida em que coordenam os sinais provenientes de vários ligandos entre si e com a atividade diferenciada da célula alvo. Por exemplo, os sistemas de transdução de sinais regulados pelas alterações do AMP cíclico (AMPC) e do Ca^{2+} intracelular estão integrados em muitos tecidos excitáveis. Nos miócitos cardíacos, o aumento do AMPC celular causado pela ativação dos receptores β -adrenérgicos aumenta a contratilidade cardíaca em consequência das ampliações da taxa e da quantidade de Ca^{2+} liberado ao aparelho contrátil; deste modo, o AMPC e o Ca^{2+} são sinais contráteis positivos nos miócitos cardíacos. Já o AMPC e o Ca^{2+} produzem efeitos contrários na contratilidade das células musculares lisas; contudo, como o Ca^{2+} geralmente é um sinal contrátil, a ativação dos receptores β -adrenérgicos dessas células ativa a via do AMPC-PKA, que resulta no relaxamento por fosforilação das proteínas que efetuam a sinalização do Ca^{2+} , inclusive cinase de cadeia leve da miosina e canais iônicos que hiperpolarizam a membrana celular. Desse modo, os padrões diferentes de integração dos sistemas de transdução de sinais existentes dentro das células podem produzir vários efeitos farmacodinâmicos resultantes das interações funcionais posteriores aos receptores. Essas interações funcionais podem ser sinérgicas, aditivas ou antagonistas. Outra propriedade importante dos receptores fisiológicos é sua capacidade de amplificar significativamente um sinal fisiológico. Os neurotransmissores, os hormônios e outros ligandos extracelulares frequentemente estão presentes no domínio de acoplamento do ligando de um receptor em concentrações muito baixas (níveis em nM ou μM). Contudo, o domínio efetor ou a via de transdução de sinais geralmente contém enzimas e conjuntos enzimáticos que amplificam cataliticamente o sinal pretendido. Nesse sentido, a descrição da resposta celular à ocupação do receptor da Equação 3-1 é uma simplificação exagerada. A capacidade demonstrada por quase todos os receptores de amplificar os sinais fisiológicos faz com que sejam alvos excelentes para os ligandos naturais e os fármacos. Por exemplo, quando uma única molécula agonista liga-se a um receptor, que é um canal iônico, centenas de milhares ou milhões de íons fluem pelo canal a cada segundo. Do mesmo modo, a ligação de um único fóton ao *cis*-retinal do fotorreceptor rodopsina é, por fim, amplificada em cerca de 10^6 vezes. No caso dos receptores nucleares, a ligação de uma única molécula de hormônio esteroide ao seu receptor desencadeia a transcrição de muitas cópias dos mRNAs específicos que, por sua vez, produzem várias cópias de uma única proteína.

Famílias estruturais e funcionais dos receptores fisiológicos

Os receptores das moléculas fisiológicas reguladoras podem ser classificados em famílias funcionais, cujos representantes compartilham estruturas moleculares semelhantes e mecanismos bioquímicos comuns. O Quadro 3-1 descreve as seis famílias principais de receptores com exemplos de seus ligandos fisiológicos, seus sistemas de transdução de sinais e os fármacos que atuam nestes sistemas. A estrutura básica dos seus domínios de acoplamento do ligando, dos seus domínios efetores e como a ligação dos agonistas afeta a atividade reguladora do receptor estão bem esclarecidas para cada um destes sinais de transdução de sinais. O número relativamente pequeno de mecanismos bioquímicos e formatos estruturais usados para a sinalização celular é fundamental às formas pelas quais as células alvo integram os sinais provenientes de vários receptores para produzirem respostas aditivas, sequenciais, sinérgicas ou mutuamente inibitórias.

Receptores acoplados às proteínas G (GPCRs)

Receptores e proteínas G. Os GPCRs atravessam a membrana plasmática de um lado ao outro formando feixes de sete α -hélices (Palczewski e cols., 2000) (Figura 3-8). Os seres humanos expressam mais de 800 GPCRs, que constituem a terceira maior família de genes humanos; praticamente a metade destes GPCRs está dedicada à percepção sensorial (olfato, gustação e visão). Os receptores restantes regulam um número impressionante de funções fisiológicas, inclusive atividade neural, tensão da musculatura lisa, metabolismo, frequência e força das contrações cardíacas e secreções da maioria das glândulas do corpo. Entre os ligandos dos GPCRs estão os neurotransmissores como ACh, aminas biogênicas como a NE, todos os eicosanóides e outras moléculas sinalizadoras lipídicas, hormônios peptídicos, opioides, aminoácidos como o GABA e muitos outros ligandos peptídicos e proteicos. Os GPCRs são reguladores importantes da atividade neural do SNC e são os receptores dos neurotransmissores do sistema nervoso autônomo periférico. Por exemplo, a ACh liberada pelo sistema nervoso parassimpático regula as funções das glândulas e da musculatura lisa por sua atuação nos receptores muscarínicos. A NE liberada pelo sistema nervoso simpático interage com os receptores α e β -adrenérgicos e regula a função cardíaca e o tônus da musculatura lisa dos vasos sanguíneos (Capítulos 8-12). Em virtude da sua quantidade e importância fisiológica, os GPCR são os alvos de muitos fármacos; talvez metade de todos os fármacos usados sob prescrição (exceto antibióticos) atue nestes receptores.

Subtipos de receptores. Cada família de receptores inclui vários subtipos. Estudos sobre acoplamento dos ligandos com vários compostos químicos identificaram

Quadro 3-1

Receptores fisiológicos

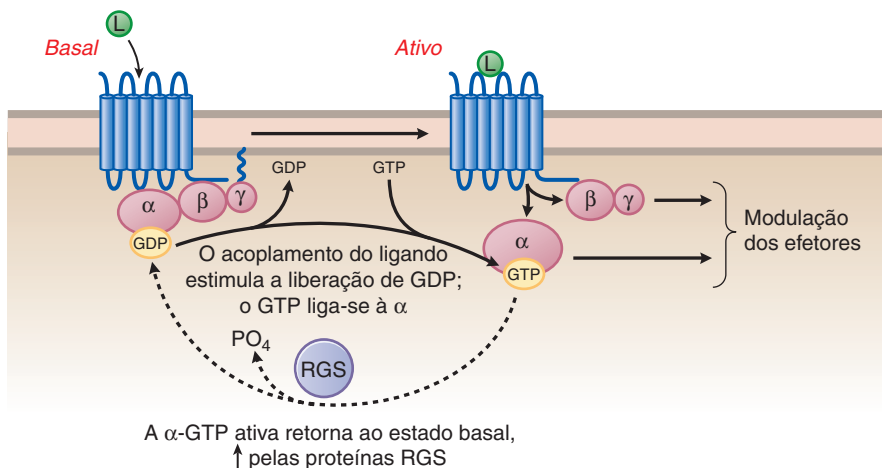
FAMÍLIA ESTRUTURAL	FAMÍLIA FUNCIONAL	LIGANDOS FISIOLÓGICOS	EFETORES E TRANSDUTORES	EXEMPLOS DE FÁRMACOS
GPCR	Receptores β -adrenérgicos	NE, Epi, DA	G_s ; AC	Dobutamina, propranolol
	Receptores colinérgicos muscarínicos	ACh	G_i e G_q ; AC, canais iônicos, PLC	Atropina
	Receptores dos eicosanóides	Prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos	Proteínas G_s , G_i e G_q	Misoprostol, montelukaste
	Receptores da trombina (PAR)	Peptídeo receptor	$G_{12/13}$, GEF_s	(em desenvolvimento)
Canais iônicos	Receptores controlados por ligandos	ACh (M_2), GABA, 5-HT	Na^+ , Ca^{2+} , K^+ , Cl^-	Nicotina, gabapentina
	Receptores controlados por voltagem	Nenhum (ativado pela despolarização da membrana)	Na^+ , Ca^{2+} , K^+ , outros íons	Lidocaína, verapamil
Enzimas transmembrana	Receptores de tirosinocinase	Insulina, PDGF, EGF, VEGF, fatores de crescimento	Domínio SH2 e proteínas que contêm PTB	Herceptina, imatinibe
	Tirosinocinases GC acopladas à membrana	Peptídeos natriuréticos	GMP cíclico	Neseritida
Não enzimas transmembrana	Receptores de citocinas	Interleucinas e outras citocinas	Jak/STAT, tirosinocinases solúveis	
	Receptores tipo <i>Toll</i>	LPS, produtos bacterianos	MyD88, IAKs, NF- κ B	
Receptores nucleares	Receptores dos esteróides	Estrogênio, testosterona	Coativadores	Estrogênios, androgênios, cortisol
	Receptores do hormônio tireóideo	Hormônio tireóideo		Hormônio tireóideo
	PPAR γ	PPAR γ		Tiazolidinedionas
Enzimas intracelulares	GC solúvel	NO, Ca^{2+}	GMP cíclico	Nitrovasodilatadores

AC, adenililciclase; GC, guanililciclase; PAR, receptor ativado por proteína; PLC, fosfolipase C; PPAR, receptor ativado pelo proliferador do peroxissomo.

inicialmente os subtipos de receptores; a clonagem molecular acelerou a descoberta e a definição de outros subtipos de receptores; e sua expressão na forma de proteínas recombinantes facilitou a descoberta de fármacos seletivos para cada subtipo. Receptores relacionados, ainda que diferentes, podem demonstrar padrões diversos de seletividade por ligandos agonistas ou antagonistas. Quando os ligandos seletivos não são conhecidos, os

receptores geralmente são descritos como isoformas em vez de subtipos. Contudo, a diferenciação entre as classes e os subtipos dos receptores geralmente é arbitrária ou histórica. Os receptores α_1 , α_2 e β -adrenérgicos diferem entre si quanto à seletividade do ligando e ao acoplamento das proteínas G (G_q , G_j e G_s , respectivamente), mas os receptores α e β são considerados como classes, enquanto os receptores α_1 e α_2 são subtipos. As isoformas

A. Ativação pelo acoplamento do ligando ao GPCR



B. Modulação dos efetores

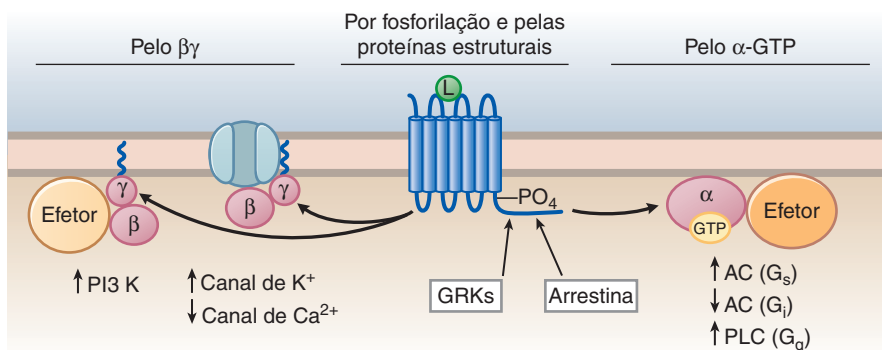


Figura 3-8 Diagrama ilustrando a estimulação de um receptor acoplado às proteínas G por seu ligando, a ativação da proteína G e a estimulação dos efetores selecionados. Diagrama esquemático dos mecanismos envolvidos no controle da função celular pelos receptores acoplados às proteínas G, pelas proteínas G e pelos efetores. Quando o ligando está ausente, o receptor e o heterotrímero de proteína G formam um complexo na membrana com a subunidade $G\alpha$ ligada ao GDP. Depois do acoplamento do ligando, o receptor e a subunidade α da proteína G sofrem uma alteração de conformação que resulta na liberação do GDP, no acoplamento do GTP e na dissociação do complexo. A subunidade $G\alpha$ ativada ligada ao GTP e o dímero $\beta\gamma$ liberado ligam-se e regulam os efetores. O sistema volta ao estado basal com a hidrólise do GTP da subunidade α e esta reação é acentuadamente potencializada pelas proteínas RGS. A estimulação prolongada do receptor pode causar hiporregulação do receptor. Esse evento é iniciado pelas cinases receptores das proteínas G (GRKs), que fosforilam a extremidade C-terminal do receptor e resultam no recrutamento das proteínas conhecidas como arrestinas; estas proteínas ligam-se ao receptor na superfície interna, deslocam as proteínas G e inibem a sinalização. As descrições detalhadas desses sistemas de sinalização aparecem ao longo de todo o texto referente às ações terapêuticas dos fármacos que atuam por estes mecanismos.

receptoras α_{1A} , α_{1B} e α_{1C} diferem ligeiramente quanto às suas propriedades bioquímicas, mas suas distribuições teciduais são diferentes. Os subtipos β_1 , β_2 e β_3 dos receptores adrenérgicos apresentam diferenças relativas à distribuição tecidual e à regulação por fosforilação pelas cinases dos receptores das proteínas G (GRKs) e PKA.

As diferenças farmacológicas entre os subtipos de receptores são exploradas terapêuticamente com o desenvolvimento e a utilização dos fármacos seletivos para cada receptor. Esses fármacos podem ser usados para produzir respostas diferentes em um único tecido quando os subtipos de receptor desencadeiam sinais intracelulares

diferentes, ou podem servir para modular diversas células ou tecidos que expressam um ou outro subtipo de receptor. Por exemplo, os agonistas β_2 -adrenérgicos como a terbutalina são usados para produzir broncodilatação no tratamento da asma, com a esperança de que atenuem os efeitos adversos cardíacos causados pela estimulação dos receptores β_1 -adrenérgicos (Capítulo 12).

Já o uso dos antagonistas β_1 -seletivos reduz as chances de ocorrer broncoconstrição nos pacientes tratados para hipertensão ou angina (Capítulos 12 e 27). A ampliação da seletividade de um fármaco quanto aos tecidos ou às respostas produzidas por um único tecido

pode determinar se os efeitos terapêuticos benéficos superam os efeitos indesejáveis.

Dimerização do receptor. Apenas as interações receptor-ligando não bastam para regular a sinalização de todos os GPCRs. Os GPCRs sofrem homo e heterodimerização e, possivelmente, oligomerização. A heterodimerização pode resultar em unidades receptoras com farmacologia alterada, em comparação com o receptor específico. Por exemplo, os receptores opioides podem existir como homodímeros dos receptores μ ou δ , ou como heterodímeros $\mu\delta$ com propriedades farmacodinâmicas nitidamente diferentes das exibidas pelo homodímero (Capítulo 18). Também se acumulam evidências de que a dimerização dos receptores possa regular a afinidade e a especificidade do complexo para a proteína G e regular a sensibilidade do receptor à fosforilação pelas cinases receptoras e à ligação da arrestina, eventos importantes para a interrupção da ação dos agonistas e remoção dos receptores da superfície celular. A dimerização também pode permitir a ligação dos receptores a outras proteínas reguladoras, entre elas os fatores de transcrição. Dessa forma, os sistemas efetores formados por receptor-proteína G são redes complexas de interações convergentes e divergentes, que envolvem o acoplamento receptor-receptor e receptor-proteína G, possibilitando o controle extremamente versátil das funções celulares. A dimerização dos receptores simples que atravessam a membrana de um lado ao outro é fundamental à sua ativação (descrita nas seções subseqüentes deste capítulo).

Proteínas G. Os GPCRs ligam-se a uma família de proteínas reguladoras heterotriméricas da ligação ao GTP conhecidas como proteínas G. Essas proteínas são transdutores de sinais, que transmitem a informação de que o agonista está ligado ao receptor de uma ou mais proteínas efetoras (Gilman, 1987). Os efetores regulados pelas proteínas G incluem enzimas como adenililciclase, fosfolipase C, fosfodiesterase do GMP cíclico (PDE6) e canais iônicos da membrana seletivos para Ca^{2+} e K^+ (Quadro 3-1 e Figura 3-8). O heterotrímero da proteína G é formado de uma subunidade α para ligação do nucleotídeo guanina, que possibilita o reconhecimento específico dos receptores e dos efetores; um dímero associado a subunidades β e γ , que ajuda a realizar a localização na membrana do heterotrímero de proteína G por fenilação da subunidade γ . No estado basal do complexo receptor-heterotrímero, a subunidade α contém o GDP ligado e o complexo α -GDP: $\beta\gamma$ está acoplado ao receptor sem o ligando (Figura 3-8). A família das proteínas G é formada de 23 subunidades α (que são produtos de 17 genes), 7 subunidades β e 12 subunidades γ . As subunidades α formam quatro famílias (G_s , G_i , G_g e $G_{12/13}$), que são responsáveis pelo acoplamento dos GPCRs aos efetores relativamente diferentes. A subunidade α da G_s sempre ativa a adenililciclase; a subunidade α da G_i pode inibir algumas isoformas da adenililciclase; a subunidade α da G_g ativa todas as formas da fosfolipase C β ; e as subunidades α da $G_{12/13}$ ligam-se aos fatores de permuta do nucleotídeo guanina (GEFs), inclusive p115RhoGEF para as pequenas proteínas de ligação do GTP como Rho e Rac. A especificidade de sinalização do grande número de combinações $\beta\gamma$ possíveis ainda não está esclarecida;

contudo, está demonstrado que os canais de K^+ , os canais de Ca^{2+} e a cinase PI-3 (PI3K) são alguns dos efetores do dímero $\beta\gamma$ livre (Figura 3-8).

Ativação das proteínas G. Quando um agonista liga-se a um GPCR, há uma alteração de conformação no receptor, que é transmitido da bolsa de acoplamento do ligando para a segunda e a terceira alças intracelulares do receptor, possibilitando o acoplamento ao heterotrímero da proteína G. Essa alteração de conformação faz com que a subunidade α troque o GDP que tem acoplado pelo GTP (Figura 3-8). A ligação do GTP ativa a subunidade α e faz com que ela libere o dímero $\beta\gamma$ e o receptor; deste modo, a subunidade ligada ao GTP e o heterodímero $\beta\gamma$ transformam-se em moléculas sinalizadoras ativas (Gilman, 1987). A interação do GPCR ligado ao agonista com a proteína G é transitória; depois da ativação de uma proteína G, o receptor é liberado com as outras proteínas G. Dependendo do tipo de subunidade α , a forma ativa ligada ao GTP liga-se e regula efetores como a adenililciclase (por meio da subunidade α da G_s) ou a fosfolipase C β (via subunidade α da G_q). A subunidade $\beta\gamma$ pode regular muitos efetores, inclusive canais iônicos e enzimas como a PI3-K (Figura 3-8). A proteína G permanece ativa até que o GTP ligado à subunidade α seja hidrolisado em GDP. A subunidade α tem taxa intrínseca lenta de hidrólise do GRP, modulada por uma família de proteínas conhecidos como *reguladores da sinalização da proteína G* (RGSs). As proteínas RGSs aceleram acentuadamente a hidrólise do GTP e são alvos farmacológicos potencialmente atraentes (Ross e Wilkie, 2000). Quando o GTP ligado à subunidade α é hidrolisado em GDP, a subunidade $\beta\gamma$ e o receptor recombina-se para formar o complexo basal inativo (receptor-heterotrímero de proteína G), que pode ser reativado por outra reação de acoplamento do ligando (Figura 3-8).

Segundos mensageiros

AMP cíclico. O AMP cíclico é sintetizado pela adenililciclase sob o controle de algumas GPCRs: a estimulação é mediada pela subunidade α da G_s e a inibição pela subunidade α da G_i . A via do AMP cíclico oferece uma base adequada para o entendimento da arquitetura e da regulação de muitos sistemas de sinalização com segundos mensageiros (ver revisão da ação dos nucleotídeos cíclicos em Beavo e Brunton, 2002).

Existem nove isoformas de adenililciclase (AC) ligadas à membrana e uma isoforma solúvel encontrada nos mamíferos (Hanoune e Defer, 2001). As ACs ligadas à membrana são glicoproteínas com cerca de 120 kDa e considerável homologia de seqüências: um pequeno domínio citoplasmático; dois domínios transmembrana hidrofóbicos, cada qual com seis hélices atravessando a membrana; e dois domínios citoplasmáticos grandes. As ACs ligadas à membrana apresentam atividade

enzimática basal, modulada pela ligação das subunidades α GTP-acopladas das proteínas G estimuladoras e inibitórias (G_s e G_i). Existem várias outras interações reguladoras possíveis e essas enzimas são catalogadas de acordo com sua homologia estrutural e sua regulação diversa pelas subunidades α e $\beta\gamma$ das proteínas G, Ca^{2+} , proteinocinasas e ações da diterpeno foscolina.

O AMP cíclico gerado pelas adenililciclases tem três alvos principais na maioria das células – proteinocinase dependente do AMP cíclico (PKA); fatores de permuta do nucleotídeo guanina regulados pelo AMP cíclico, conhecidos como EPACs (fatores de permuta ativados diretamente pelo AMPc); e via de fosforilação da PKA, um fator de transcrição conhecido como CREB (proteína de ligação do elemento de resposta do AMPc). Nas células com funções especializadas, o AMPc pode ter outros alvos como os canais iônicos controlados por nucleotídeo cíclico (Wahl-Schott e Biel, 2009), fosfodiesterases reguladas por nucleotídeo cíclico (PDEs) e vários transportadores ABC (MRP4 e MRP5) para os quais o AMPc funciona como substrato (ver Capítulo 7).

PKA. O alvo mais conhecido do AMP cíclico é a holoenzima PKA, que consiste em duas subunidades catalíticas ligadas reversivelmente a um dímero da subunidade reguladora (R) para formar um complexo heterotetramérico (R_2C_2). Com as concentrações baixas de AMPc, as subunidades R inibem as subunidades C; deste modo, a holoenzima fica inativa. Quando a AC é ativada e as concentrações do AMPc aumentam, quatro moléculas do AMP cíclico ligam-se ao complexo R_2C_2 , duas para cada subunidade R, provocando uma alteração de conformação das subunidades R, que reduz sua afinidade pelas subunidades C e causa sua ativação. As subunidades C ativas fosforilam as moléculas de serina e treonina dos substratos proteicos específicos.

Existem várias isoformas de PKA; a clonagem molecular revelou as isoformas α e β das subunidades reguladoras (RI e RII), assim como três isoformas da subunidade C ($C\alpha$, $C\beta$ e $C\gamma$). As subunidades R demonstram localização subcelular e afinidades de ligação diferentes do AMPc, dando origem às holoenzimas PKA com limiares de ativação diferentes (Taylor e cols., 2008). As subunidades R e C interagem com outras proteínas dentro da célula, principalmente as subunidades R, e estas interações podem ser específicas para cada isoforma. Por exemplo, as isoformas RII estão localizadas predominantemente nas proximidades dos seus substratos celulares por meio de interações com várias proteínas de ancoragem da cinase A (AKAPs) (Carnegie e cols., 2009; Wong e Scott, 2004).

A PKA pode fosforilar uma variedade de alvos fisiológicos, inclusive enzimas metabólicas, proteínas transportadoras e várias outras proteínas reguladoras, inclusive outras proteinocinasas, canais iônicos e fatores de transcrição. Por exemplo, a fosforilação da proteína de ligação do elemento de resposta do AMPc (CREB) na serina 133 recruta a proteína de ligação do CREB (CBP), que é uma histona-acetiltransferase que interage com a RNA-polimerase II (POLII) e aumenta a transcrição de cerca de 105 genes que contêm a molécula do elemento de resposta do AMPc (CRE) em suas regiões

promotoras (p. ex., tirosina-hidroxilase, iNOS, AhR, angiotensinogênio, insulina, receptor dos glicocorticoides, BC12 e CFTR) (ver Mayr e Montminy, 2001; Sands e Palmer, 2008).

Fatores de permuta do nucleotídeo guanina (GEFs) regulados pelo AMP cíclico. As pequenas proteínas de ligação do GTP são GTPases monoméricas, que funcionam como reguladores fundamentais da função celular. As pequenas GTPases atuam como comutadores binários, que existem nas conformações ligadas ao GTP e ao GDP. Elas integram os sinais extracelulares provenientes dos receptores da membrana com alterações do citoesqueleto e ativação de diversas vias de sinalização, regulando processos como fagocitose, progressão ao longo do ciclo celular, aderência celular, expressão genética e apoptose (Etienne-Manneville e Hall, 2002). Alguns estímulos extracelulares enviam sinais às pequenas GTPases, diretamente ou por meio de segundos mensageiros como o AMP cíclico.

Por exemplo, muitas GTPases pequenas são reguladas pelos GEFs. Os GEFs atuam ligando-se à GTPase acoplada ao GDP e catalisando a permuta do GDP pelo GTP. Os dois GEFs regulados pelo AMPc são capazes de ativar os membros da família Ras de GTPases pequenas (Rap1 e Rap2); estes GEFs são conhecidos como *proteínas de permuta ativadas pelo AMP cíclico* (EPAC-1 e EPAC-2). A via da EPAC constitui outro sistema efetor para a sinalização do AMP cíclico e a ação dos fármacos, que pode atuar independente ou cooperativamente com a PKA (Cheng e cols., 2008; Roscioni e cols., 2008).

PKG. A estimulação dos receptores que aumentam as concentrações intracelulares do GMP cíclico (Figura 3-11) resulta na ativação da proteinocinase dependente do GMP cíclico (PKG), que fosforila alguns dos mesmos substratos da PKA e outros que são específicos da PKG. Em alguns tecidos, a PKG também pode ser ativada pelo AMPc. Ao contrário da estrutura heterotetramérica (R_2C_2) da holoenzima PKA, o domínio catalítico e os domínios de ligação dos nucleotídeos cíclicos da PKG estão expressos na forma de um único polipeptídeo, que dimeriza para formar a holoenzima PKG.

A PKG existe em duas formas homólogas, PKG-I e PKG-II. A PKG-I tem um N terminal acetilado, está associada ao citoplasma e possui duas isoformas ($I\alpha$ e $I\beta$), que se originam de cortes em pontos diferentes. A PKG-II tem um N terminal miristilado, está associada à membrana e pode estar localizada pelas proteínas de ancoragem da PKG de forma semelhante à descrita para a PKA, embora os domínios de acoplamento da PKA e da PKG sejam estruturalmente muito diferentes. Os efeitos farmacologicamente importantes dos níveis elevados do GMP cíclico incluem a modulação da ativação plaquetária e o relaxamento da musculatura lisa (Rybalkin e cols., 2003).

PDEs. As fosfodiesterases dos nucleotídeos cíclicos formam outra família de proteínas sinalizadoras importantes,

cuas atividades são reguladas pela taxa de transcrição genética e também por segundos mensageiros (nucleotídeos cíclicos ou Ca^{2+}) e interações com outras proteínas sinalizadoras como a arrestina β e as proteinocinasas. As PDEs hidrolisam a ligação 3',5'-fosfodiéster cíclica do AMPc e do GMPc e, desta forma, interrompem sua ação.

Essas enzimas constituem uma superfamília com mais de 50 proteínas PDEs diferentes divididas em 11 subfamílias com base na sequência dos aminoácidos, na especificidade para os substratos, nas propriedades farmacológicas e na regulação alostérica (Conti e Beavo, 2007). As PDEs têm em comum um domínio catalítico conservado na terminação carboxílica, assim como domínios reguladores e direcionadores que localizam determina enzima em um compartimento celular específico. As especificidades de substrato das diferentes PDEs incluem as que são específicas para a hidrólise do AMPc e a hidrólise do GMPc e algumas que hidrolisam estes dois nucleotídeos cíclicos. As PDEs (principalmente as formas de PDE3) são alvos farmacológicos para o tratamento das doenças como asma; distúrbios cardiovasculares como insuficiência cardíaca, aterosclerose coronariana e doença arterial periférica; e distúrbios neurológicos. Os inibidores da PDE5 (p. ex., sildenafil) são utilizados nos tratamentos da doença pulmonar obstrutiva crônica e da disfunção erétil. Com a inibição da PDE5, esses fármacos aumentam a acumulação do GMPc celular na musculatura lisa do corpo cavernoso e, deste modo, acentuam seu relaxamento e melhoram sua capacidade de ingurgitação (Mehats e cols., 2002).

Outros segundos mensageiros

Ca^{2+} . O cálcio é um mensageiro importante em todas as células e pode regular diversas respostas, inclusive expressão de genes, contração, secreção, metabolismo e atividade elétrica. O Ca^{2+} pode entrar na célula por meio dos canais de cálcio da membrana plasmática (ver “Canais iônicos”, adiante) ou ser liberado das reservas intracelulares por hormônios ou fatores de crescimento. De forma a desempenhar seu papel como sinal, o nível basal do Ca^{2+} celular é mantido na faixa de 100 n pelas bombas de Ca^{2+} da membrana, que expulsam o íon para o espaço extracelular, e por uma Ca^{2+} -ATPase (SERCA) do retículo sarcoplasmático (RS) existente na membrana do retículo endoplasmático (RE) que acumulam o Ca^{2+} em seus compartimentos de armazenamento no RE/RS.

Hormônios e fatores de crescimento liberam o Ca^{2+} do seu compartimento de armazenamento intracelular (RE) por uma via de sinalização que começa com a ativação da fosfolipase C na membrana plasmática, da qual existem duas formas principais ($\text{PLC}\beta$ e $\text{PLC}\gamma$). Os GPCRs que se ligam à G_q ou G_i ativam a $\text{PLC}\beta$ por ativação da subunidade α da proteína G (Figura 3-8) e liberação do dímero $\beta\gamma$. Depois de ativados, a subunidade α ligada à G_q -GTP e o dímero $\beta\gamma$ podem ativar algumas isoformas da $\text{PLC}\beta$. As isoformas da $\text{PLC}\gamma$ são ativadas pela fosforilação da tirosina, inclusive a fosforilação pelo receptor e por tirosinocinasas que não fazem parte do receptor. Por exemplo, os receptores dos fatores de

crescimento como o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) são tirosinocinasas receptoras (RTKs) que se autofosforilam nos resíduos de tirosina depois da ligação ao seu fator de crescimento correspondente. A fosfotirosina formada no domínio citoplasmático da RTK é um sítio de ligação para as proteínas sinalizadoras que contém domínios SH2, inclusive a $\text{PLC}\gamma$. Depois de ser recrutada pelo domínio SH2 da RTK, a $\text{PLC}\gamma$ é fosforilada/ativada pela RTK.

As PLCs são enzimas citossólicas que se transferem à membrana plasmática depois da estimulação do receptor. Quando estão ativadas, essas enzimas hidrolisam um pequeno fosfolípido da membrana (fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato) para gerar dois sinais intracelulares: inositol-1,4,5-trifosfato (IP_3) e o lípido diacilglicerol (DAG). Essas duas moléculas desencadeiam os eventos de sinalização por ativação das famílias de proteinocinasas. O DAG ativa diretamente os membros da família das proteinocinasas C (PKCs). O IP_3 difunde-se ao RE, onde ativa o receptor do IP_3 na membrana do RE e causa liberação do cálcio armazenado nesta estrutura. A liberação do Ca^{2+} dessas reservas intracelulares aumenta em muitas vezes os níveis deste íon no citoplasma depois de alguns segundos e ativa as enzimas sensíveis à calmodulina, inclusive a PDE AMP cíclico e uma família de proteinocinasas sensíveis ao Ca^{2+} /calmodulina (p. ex., fosforilasecinase, cinase da cadeia leve da miosina e cinases CaM II e IV) (Hudmon e Schulman, 2002). Dependendo da função diferenciada das células, as cinases sensíveis ao Ca^{2+} /calmodulina e a PKC podem regular a maior parte dos eventos subsequentes que ocorrem nas células ativadas. Por exemplo, a liberação do transmissor simpático norepinefrina nas células musculares lisas dos vasos sanguíneos estimula os receptores α -adrenérgicos, que ativa a via da G_q - PLC - IP_3 , provoca a liberação do Ca^{2+} e resulta na contração por estimulação da cinase de cadeia leve de miosina sensível ao Ca^{2+} /calmodulina, de forma a fosforilar a subunidade reguladora da proteína contrátil miosina.

A liberação do Ca^{2+} do RE estimulada pelo IP_3 , sua recaptação e a recomposição das reservas de Ca^{2+} do RE são reguladas por outro grupo de canais de Ca^{2+} . O receptor do IP_3 é um canal de Ca^{2+} controlado por ligando presente em concentrações altas nas membranas do RE (Patterson e cols., 2004). Esse receptor é uma proteína grande com cerca de 2.700 aminoácidos e três domínios principais. A região N-terminal contém o sítio de ligação do IP_3 , enquanto a região intermediária contém um domínio regulador que pode ser fosforilado por algumas proteinocinasas, inclusive PKA e PKG. A região C-terminal contém seis hélices que atravessam a membrana de um lado ao outro e formam o poro de Ca^{2+} . O canal funcional é formado por quatro subunidades dispostas na forma de um tetrâmero. Além do IP_3 , que estimula acentuadamente a transferência do Ca^{2+} , o canal de IP_3 é regulado pelo Ca^{2+} e pelas atividades da PKA e da PKG. As concentrações de Ca^{2+} na faixa de 100-300 nM estimulam a liberação deste íon, mas as concentrações próximas de 1 μM liberam Ca^{2+} ; isto pode gerar os padrões oscilatórios da liberação de Ca^{2+} , que é observado em algumas células. A fosforilação do receptor do IP_3 pela PKA aumenta a liberação do Ca^{2+} , mas a fosforilação de uma proteína acessória (IRAG) pela PKG inibe a liberação deste íon. Na musculatura lisa, esse efeito da PKG representa parte do mecanismo pelo qual o GMP cíclico relaxa o tônus vascular. Nos músculos cardíaco e esquelético, a liberação do Ca^{2+} das reservas intracelulares (retículo sarcoplasmático) ocorre por um processo conhecido como liberação de Ca^{2+} autoinduzida mediado principalmente pelo receptor da rianodina (RyR). A entrada do Ca^{2+}

no miócito da musculatura cardíaca ou esquelética pelos canais de Ca^{2+} tipo L provoca alterações conformacionais do receptor de rianodina, que estimulam a liberação de grandes quantidades de Ca^{2+} dentro do sarcoplasma. A cafeína ativa o RyR, enquanto o dantroleno inibe este receptor.

O cálcio liberado no citoplasma pelo RE é removido rapidamente pelas bombas de Ca^{2+} da membrana plasmática e as reservas de Ca^{2+} do RE são repostas pelo Ca^{2+} extracelular que flui pelos canais de cálcio operados por reserva (SOC) na membrana plasmática. Essas correntes são conhecidas como correntes ativadas pela liberação de Ca^{2+} , ou I_{CRAC} . O mecanismo pelo qual a depleção das reservas do RE abre os canais operados por reserva depende de duas proteínas, o próprio canal (conhecido como Orai1) e um sensor do RE (descrito como STIM1). O canal Orai1 é uma proteína de 33 kDa com quatro hélices que atravessam a membrana de um lado ao outro e sem qualquer semelhança com os outros canais de Ca^{2+} (Prakriya, 2009). O Orai1 é altamente seletivo para o Ca^{2+} . A extremidade C-terminal do canal contém domínios espiralados que parecem interagir com o sensor STIM1. Esse sensor é uma proteína de 77 kDa que contém um domínio sensor do Ca^{2+} conhecido como mão EF. Esse domínio está localizado no N-terminal da proteína, no lado interno da membrana do RE e antes do domínio que atravessa a membrana uma única vez. Existem várias moléculas de interação proteína-proteína no segmento intermediário e na extremidade C-terminal da molécula. Especificamente, existem dois domínios espiralados no lado C-terminal do domínio transmembrana do STIM1, que podem interagir com os domínios espiralados do canal Orai1. Em condições de repouso, a proteína STIM1 distribui-se uniformemente na membrana do RE. A liberação do Ca^{2+} das reservas do RE resulta na dimerização da STIM1 e sua transferência para a membrana plasmática, onde a STIM1 e o Orai1 formam cachos, abrem o poro de Ca^{2+} do Orai1 e repõem as reservas de cálcio do RE (Fahrner e cols., 2009).

Canais iônicos

A bicamada lipídica da membrana plasmática é impermeável aos ânions e aos cátions, mas as alterações do fluxo de íons através desta membrana são essenciais aos processos reguladores das células excitáveis e não excitáveis. De forma a estabelecer e manter os gradientes eletroquímicos necessários para conservar o potencial de membrana, todas as células expressam transportadores para os íons Na^+ , K^+ , Ca^{2+} e Cl^- . Por exemplo, a bomba de Na^+ , K^+ -ATPase gasta ATP para bombear o Na^+ para fora da célula e o K^+ para dentro. Desse modo, os gradientes eletroquímicos estabelecidos são usados pelos tecidos excitáveis (p. ex., nervos e músculos) para gerar e transmitir impulsos elétricos; pelas células não excitáveis para desencadear reações bioquímicas e secretórias; e por todas as células para sustentar vários processos secundários de simporte e antiporte (Capítulo 5).

Os fluxos iônicos passivos gerados pelos gradientes eletroquímicos das células são regulados por uma família numerosa de canais iônicos localizados na membrana. Os seres humanos expressam cerca de 232 canais iônicos diferentes, de forma que possam regular precisamente os fluxos de Na^+ , K^+ , Ca^{2+} e Cl^- através da membrana celular (Jegla e cols., 2009). Em vista de suas funções como

reguladores da função celular, essas proteínas são alvos terapêuticos importantes. A família de canais iônicos diferentes pode ser dividida em subfamílias com base nos mecanismos que abrem os canais, sua arquitetura e os íons que eles conduzem. Eles também podem ser classificados como canais ativados por voltagem, por ligando, por reserva, por estiramento e por temperatura. A seguir, detalhamos alguns exemplos dos canais que são alvos terapêuticos importantes.

Canais controlados por voltagem. Os seres humanos expressam várias isoformas dos canais de Na^+ , K^+ , Ca^{2+} e Cl^- controlados por voltagem. Nas células nervosas e musculares, os canais de Na^+ controlados por voltagem são responsáveis pela geração de potenciais de ação robustos, que despolarizam a membrana do seu potencial de repouso de -70 mV para o potencial de $+20$ mV em alguns milissegundos. Esses canais de Na^+ são formados por três subunidades – uma subunidade α formadora do poro e duas subunidades β reguladoras. A subunidade α é uma proteína de 260 kDa, que contém quatro domínios que formam um poro seletivo ao íon Na^+ por sua disposição em uma configuração de pseudotetrâmero. As subunidades β são proteínas de cerca de 36 kDa, que atravessam uma vez a membrana de um lado ao outro (Figura 3-9A). Cada domínio da subunidade α contém seis hélices que atravessam a membrana (S1-S6), com uma alça extracelular entre S5 e S6, que é conhecida como alça formadora do poro ou alça P; a alça P mergulha novamente no poro e, em combinação com as moléculas fornecidas pelas alças P correspondentes de outros domínios, forma um filtro de seletividade para o íon Na^+ . Quatro outras hélices que circundam o poro (uma hélice S4 de cada domínio) contêm um conjunto de aminoácidos polares, que formam o sensor de voltagem e provocam uma alteração de conformação do poro com as voltagens mais positivas, resultando na abertura do poro e na despolarização da membrana (Purves e McNamara, 2008). Nos neurônios da dor, os canais de Na^+ ativados por voltagem são alvos dos anestésicos locais como lidocaína e tetracaína, que bloqueiam o poro, inibem a despolarização e, deste modo, suprimem a sensibilidade à dor. Esses canais também são alvos das toxinas marinhas naturais como tetrodotoxina e saxitoxina (Capítulo 20). Os canais de Na^+ ativados por voltagem também são alvos importantes para muitos fármacos usados para tratar arritmias cardíacas (Capítulo 29).

Os canais de Ca^{2+} controlados por voltagem possuem arquitetura semelhante à dos canais de Na^+ controlados por voltagem, com uma subunidade α grande (quatro domínios de 6 hélices que atravessam a membrana de um lado ao outro) e três subunidades reguladoras (subunidades β , δ e γ). Existem várias isoformas desses canais, que estão amplamente expressos nas células nervosas, cardíacas e musculares lisas. Os canais de Ca^{2+} podem ser responsáveis por iniciar um potencial de ação (com ocorre nas células marca-

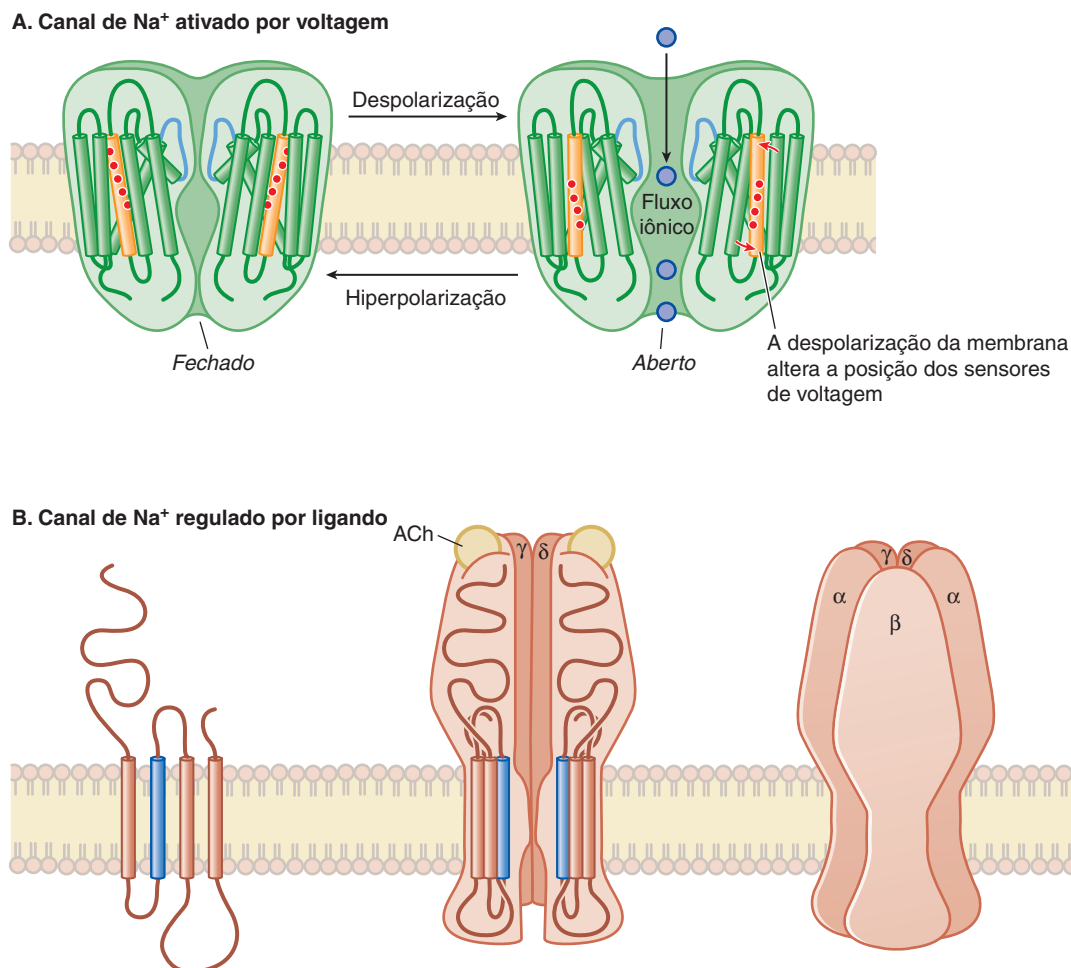


Figura 3-9 Diagrama esquemático de dois tipos de canais iônicos regulados por receptores e fármacos. **A.** Diagrama de um canal de Na⁺ ativado por voltagem com o poro nos estados aberto e fechado. As alças P estão ilustradas em azul e estão anguladas para dentro do poro para formar o filtro de seletividade. As hélices S4 que formam o sensor de voltagem estão ilustradas em laranja, com os aminoácidos carregados positivamente ilustrados por pontos vermelhos. **B.** Receptor nicotínico de acetilcolina controlado por ligando expresso na junção neuromuscular do músculo esquelético. O poro é formado por cinco subunidades, cada qual com um domínio extracelular grande e quatro hélices transmembrana (uma destas subunidades está ilustrada à esquerda do painel **B**). A hélice que reveste o poro está ilustrada em azul. O receptor é formado por duas subunidades α e subunidades β , γ e δ . Ver no texto descrição de outros canais iônicos controlados por ligando. As descrições detalhadas dos canais específicos aparecem ao longo de todo o texto relativo às ações terapêuticas dos fármacos que alteram estes canais (ver principalmente os Capítulos 11, 14 e 20). (Adaptada com autorização de Purves, D, Augustine, GJ, Fitzpatrick, D, Hall, WC, LaMantia, AS, McNamara, JO e White, LE (editores). *Neuroscience*, 4th Ed. Sinauer Associates, Inc., 2008.)

passo do coração), mas na maioria dos casos estão encarregados de modificar a configuração e a duração do potencial de ação desencadeado pelos canais de Na⁺ rápidos controlados por voltagem. (Purves e McNamara, 2008). Esses canais iniciam a entrada do Ca²⁺, que estimula a liberação dos neurotransmissores nos sistemas nervosos central, entérico e autônomo e que controla a frequência cardíaca e a condução dos impulsos nos tecidos do coração (Capítulos 8, 14 e 27). Os canais de Ca²⁺ controlados por voltagem tipo L estão sujeitos à regulação adicional via fosforilação pela PKA. Desse modo, quando o sistema nervoso simpático libera norepinefrina dentro dos receptores β -adrenérgicos do tecido cardíaco, aumentando o nível do AMPc e ativando a PKA, os canais tipo L fosforilados permitem que mais Ca²⁺ entre no citoplasma e aumentem a força da contração. Os canais de Ca²⁺ controlados por voltagem expressos na musculatura lisa regulam o tônus vascular; a concentração intracelular do Ca²⁺ é fundamental à regulação do estado de fosforilação do aparelho contrátil por meio da atividade da cinase da cadeia leve da

miosina sensível ao Ca²⁺/calmodulina. Desse modo, os antagonistas do canal de Ca²⁺ como o nifedipino, o diltiazem e o verapamil são vasodilatadores eficazes e amplamente utilizados para tratar angina, arritmias cardíacas e hipertensão.

Os canais de K⁺ controlados por voltagem são os representantes mais numerosos e estruturalmente mais diversos entre a família de canais controlados por voltagem. Os seres humanos expressam cerca de 78 canais de K⁺ diferentes e quase todos são controlados por voltagem (Jegla e cols., 2009). Os canais K_v controlados por voltagem formam canais na forma de tetrâmeros com topologia semelhante à dos canais de Na⁺ e Ca²⁺, mas em vez de possuírem quatro domínios, os primeiros são formados por quatro subunidades separadas, cada qual com seis domínios que atravessam a membrana de um lado ao outro. As subunidades do canal de K⁺ retificador interno possuem apenas dois domínios que atravessam a membrana de um lado ao outro e circundam o poro. Em todos esses casos, o canal original é um tetrâmero formado por quatro subunidades

independentes. O último grupo de canais de K^+ é formado pelos canais de “fenda” com domínio de dois poros ou poros paralelos; cada subunidade deste grupo tem quatro domínios transmembrana circundando duas alças P, que constituem os canais na forma de dímeros. Os canais retificadores internos e os canais de dois poros são insensíveis à voltagem, são regulados por proteínas G e íons H^+ e são fortemente estimulados pelos anestésicos gerais. Todos esses canais estão expressos nos nervos, nos tecidos cardíacos, nos músculos cardíaco e esquelético e também nos tecidos não excitáveis. A condutância crescente ao K^+ por esses canais torna o potencial de membrana mais negativo; deste modo, estes canais são importantes para a regulação do potencial de membrana em repouso e pelo retorno à voltagem de -70 a -90 mV na membrana depois da despolarização. Alguns tipos de epilepsia são causados por mutações naturais dos canais K_v e os fármacos como a retigabina, que estimulam a abertura destes canais, estão sendo estudados como tratamento da epilepsia (Rogawski e Bazil, 2008). O canal $KCNH2$ cardíaco, também conhecido como *hERG* (*human ether-a-go-go-related gene*), é responsável pelas síndromes hereditária e adquirida (causada por fármacos) do QT longo. Esse também é o alvo principal de muitos antiarrítmicos que prolongam a repolarização.

Canais controlados por ligando. Os canais ativados pelo acoplamento de um ligando a um ponto específico da proteína do canal têm arquitetura diferente e seus ligandos são diversos. Os principais canais controlados por ligando do sistema nervoso são os que respondem aos neurotransmissores excitatórios como a acetilcolina e o glutamato (ou agonistas como AMPA e NMDA) e aos neurotransmissores inibitórios como a glicina e o ácido γ -aminobutírico (GABA) (Purves e McNamara, 2008). A ativação desses canais é responsável pela maioria da transmissão sináptica pelos neurônios do SNC e do sistema nervoso periférico (Capítulos 8, 11 e 14). Além disso, existem vários canais iônicos mais especializados, que são ativados por pequenas moléculas intracelulares e são estruturalmente diferentes dos canais iônicos convencionais controlados por ligando. Isso inclui os canais iônicos que fazem parte da família K_v , inclusive o canal de hiperpolarização controlado pelo AMPc (HCN) expresso no coração (Wahl-Schott e Biel, 2009), que é responsável pela despolarização lenta observada na fase 4 dos potenciais de ação das células dos nodos SA e AV (Capítulo 29), bem como os canais controlados por nucleotídeos cíclicos (CNG) importantes para a visão (Capítulo 64). O grupo dos canais iônicos formados por pequenas moléculas intracelulares também inclui o canal de Ca^{2+} sensível ao IP_3 , que é responsável pela liberação do Ca^{2+} do RE e o “receptor” das sulfonilureias (SUR1) que se combina com o canal $K_{ir}6.2$ para regular o canal de K^+ dependente do ATP (K_{ATP}) nas células β do pâncreas. O canal K_{ATP} é o alvo dos hipoglicemiantes orais como as sulfonilureias e as meglitinidas, que estimulam a liberação de insulina pelas células β do pâncreas e são usados para tratar o diabetes tipo 2 (Capítulo 43). Outros canais especializados incluem o canal regulado pela 5-HT₃ expresso nos nervos vagais aferentes que estimulam o vômito. A ondansetrona é um antagonista

importante do canal controlado pela 5-HT₃ e é usado para inibir a êmese causada por fármacos ou doenças (Capítulo 46).

O receptor nicotínico da acetilcolina é um exemplo de um canal iônico controlado por ligando. As isoformas desse canal estão expressas no SNC, nos gânglios autonômicos e na junção neuromuscular (Figura 3-9B). O canal pentamérico consiste em quatro subunidades diferentes (2α , β , δ e γ) na junção neuromuscular, ou duas subunidades diferentes (2α , 3β) nos gânglios autonômicos (Purves e McNamara, 2008). Cada subunidade α tem um sítio de ligação da acetilcolina idêntico; as composições diferentes das outras três subunidades entre os receptores dos neurônios e das junções neuromusculares explicam a possibilidade de os antagonistas competitivos (p. ex., rocurônio) inibirem o receptor na junção neuromuscular, sem produzir qualquer efeito no receptor ganglionar. Essa propriedade é explorada de forma a conseguir relaxamento muscular durante intervenções cirúrgicas, com efeitos adversos autonômicos mínimos (Capítulo 11). Cada subunidade do receptor contém um domínio N-terminal extracelular grande, quatro hélices transmembrana (das quais uma reveste o poro do complexo configurado) e uma alça interna entre as hélices 3 e 4, que forma o domínio intracelular do canal. A abertura do poro do canal mede cerca de 3 nm, enquanto do diâmetro de um íon Na^+ ou K^+ é de apenas 0,3 nm ou menos. Desse modo, os canais iônicos controlados por ligando não possuem a extrema seletividade iônica demonstrada pela maioria dos canais ativados por voltagem e a ativação do receptor nicotínico da acetilcolina permite a passagem dos íons Na^+ e K^+ .

O glutamato é o principal transmissor excitatório das sinapses do SNC. Existem três tipos de receptores ionotrópicos do glutamato (AMPA, NMDA e cainato), assim denominados com base nos ligandos que os ativam seletivamente. Esses receptores têm topologia semelhante ao do receptor nicotínico da acetilcolina: o canal é formado por cinco subunidades organizadas com uma região extracelular grande, um poro e uma pequena face intracelular. A ativação desses canais pelo glutamato aumenta acentuadamente a condutância do Na^+ e do K^+ e provoca despolarização. Os receptores NMDA são menos seletivos aos íons; sua ativação aumenta a condutância do Na^+ , do K^+ e do Ca^{2+} e o sinal gerado por este último íon é usado nos processos de sinalização adicionais.

Mais de um terço das sinapses do cérebro é inibitória; os principais transmissores inibitórios são glicina e ácido γ -aminobutírico (GABA). Os receptores da glicina e os receptores ionotrópicos GABA_A têm topologia semelhante ao dos receptores do glutamato e os receptores nicotínicos da acetilcolina, com cinco subunidades (α , β , γ , δ , ρ), um domínio de acoplamento do ligando e hélices formadoras do poro. A ativação desses canais aumenta a condutância do Cl^- , que causa hiperpolarização da membrana celular e inibe a excitabilidade (Purves e McNamara, 2008). Os receptores GABA_A são alvos importantes dos agentes sedativos e hipnóticos como as benzodiazepinas e os barbitúricos e também são importantes para os mecanismos de ação do etanol e dos anestésicos gerais (Capítulos 17, 19 e 23).

Canais de TRP. Os canais de potencial receptor transitório (TRP) constituem uma superfamília de canais iônicos expressos ubiquamente, que se caracteriza por sua diversidade e estrutura de domínios (Clapham, 2003; Venkatachalam e Montell, 2007). Embora hoje os canais de TRP não sejam alvos de fármacos aprovados, há interesse significativo em desenvolver fármacos que alterem a função

destes canais iônicos, tendo em vista as funções que eles desempenham em vários fenômenos sensoriais, inclusive dor, sensibilidade térmica, osmolaridade, sensibilidade tátil, olfato, visão e audição. Como esses canais possuem vários domínios, eles podem atuar como integradores de sinais e a maioria pode ser ativada por vários mecanismos. Nos seres humanos, existem 27 genes responsáveis pela codificação dos canais de TRP, representando seis famílias diferentes. Os canais de TRP contêm seis segmentos transmembrana e os canais iônicos são formados por complexos tetraméricos. Os canais de TRP diretamente relacionados podem formar heterotetrâmeros. Os canais de TRP são canais de cátions, mas como também ocorre com outros canais iônicos heteromultiméricos, a composição das subunidades dos canais multiméricos pode determinar algumas das suas características importantes, inclusive seletividade iônica e propriedades de ativação. Os domínios intracelulares dos canais de TRP podem incluir domínios de anquirina, proteinocinases e ADP-ribose-pirofosfatase. As mutações dos canais de TRP causam vários distúrbios (inclusive hipomagnesemia e hipocalcemia) e várias doenças renais e neurodegenerativas.

Receptores transmembrana relacionados com enzimas intracelulares

As células dos mamíferos expressam um grupo diverso de receptores de membrana fisiológicos com domínios de acoplamento aos ligandos e atividade enzimática intrínseca na superfície citoplasmática da célula. Essas moléculas incluem tirosinocinases receptores (RTKs) como os receptores do fator de crescimento epidérmico (EGF) e da insulina, que contêm tirosinocinases intrínsecas no domínio citoplasmático do receptor; receptores associados às tirosinocinases sem atividade enzimática, inclusive os receptores do γ -interferona, que recruta as tirosinocinases de Janus citoplasmáticas (JAKs); cinases de serina-treonina receptoras como o receptor do TGF- β ; e receptores associados a outras atividades enzimáticas, inclusive receptores dos peptídeos natriuréticos, que possuem atividade de guanilatociclase citoplasmática que produz um segundo mensageiro solúvel, GMP cíclico (ver seção subsequente). Os receptores responsáveis pela imunidade inata, os receptores tipo *Toll* e os receptores dos fatores de necrose tumoral (TNF- α) têm muitas características em comum com os receptores JAK-STAT.

Tirosinocinases receptoras. As tirosinocinases receptoras incluem os receptores de hormônios como insulina e de vários fatores de crescimento, inclusive EGF, fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF, fator de crescimento neural (NGF), fator de crescimento fibroblástico, fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) e efrinas. Com exceção do receptor da insulina, que tem cadeias α e β (Capítulo 43), todas essas moléculas

consistem em cadeias polipeptídicas simples com grandes domínios extracelulares ricos em cisteína, domínios transmembrana curtos e uma região intracelular contendo um (ou dois, em alguns casos) domínios de tirosinocinase proteica. A ativação dos receptores dos fatores de crescimento possibilita a sobrevivência, a proliferação e a diferenciação das células. A ativação dos receptores das efrinas estimula a angiogênese neuronal, a migração axonal e o direcionamento dos axônios (Ferguson, 2008; Hubbard e Till, 2000).

No estado inativo, os receptores dos fatores de crescimento são monômeros; o acoplamento do ligando estimula a dimerização do receptor e a fosforilação cruzada dos domínios de cinase em várias moléculas de tirosina. Algumas dessas moléculas de tirosina estão localizadas na alça de ativação da cinase e sua fosforilação ativa ainda mais a cinase do receptor (Figura 3-10A). A fosforilação de outras moléculas de tirosina forma pontos de ancoragem para os domínios SH2 existentes em grande quantidade de proteínas sinalizadoras (Ferguson, 2008). No genoma humano, existem mais de 100 proteínas codificadas com domínios SH2 e, depois da ativação do receptor, formam-se grandes complexos de sinalização no receptor que, por fim, resultam na proliferação celular. As moléculas recrutadas às proteínas que contêm fosfotirosina por seus domínios SH2 incluem a PLC γ , que aumenta os níveis intracelulares do CA²⁺ e ativa a PKC, conforme foi descrito anteriormente. As isoformas α e β da fosfatidilinositol-3-cinase (PI3-K) possuem domínios SH2, acoplam ao receptor fosforilado, são ativadas e aumentam o nível do fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PIP₃), uma molécula que forma outros tipos de sítios de acoplamento na membrana plasmática para as moléculas de sinalização, inclusive proteinocinase B (PKB, também conhecida como Akt). A PKB pode regular o alvo da rapamicina dos mamíferos (mTOR) em diversas vias de sinalização e a proteína Bad, que é importante para a apoptose.

Além de recrutar enzimas, as proteínas apresentadoras de fosfotirosina podem atrair moléculas adaptadoras que contêm domínios SH, mas são inativas, inclusive Grb2 que, por sua vez, atraem fatores de permuta do nucleotídeo guanina (GEFs) como o Sos, que pode ativar a pequena proteína de ligação do GTP conhecida como Ras. As pequenas proteínas de ligação do GTP Ras e Rho pertencem a uma família numerosa de GTPases monoméricas pequenas; apenas os membros das subfamílias Ras e Rho são ativadas pelos receptores extracelulares. A família Ras inclui quatro isoformas: H-ras, K-ras, n-Ras e Rheb (ativado pelo receptor da insulina). Mutações ativadoras espontâneas da Ras são responsáveis por grande parte dos cânceres humanos; deste modo, as moléculas que inibem a Ras são de grande interesse na quimioterapia do câncer. A família Rho inclui Rho, Rac e Cdc42, que são responsáveis por liberar os sinais da membrana para o citoesqueleto. Todas essas GTPases pequenas são ativadas pelos GEFs, que são regulados por vários mecanismos e inibidos pelas proteínas ativadoras de GTPase (GAPs) (Etienne-Manneville e Hall, 2002).

Por sua vez, a ativação dos membros da família Ras resulta na ativação de uma cascata de proteinocinases conhecida como via das proteinocinases ativadas por mitógeno (cinase MAP, ou MAPK). A ativação da via da MAPK é um dos principais mecanismos usados pelos receptores dos fatores de crescimento para enviar sinais ao núcleo e estimular o crescimento celular. A primeira enzima dessa via é a Rap, que é uma cinase-cinase-cinase MAP (MKKK). A Rap fosforila e ativa uma cinase-cinase MAP (MKK) denominada MEK. A MEK fosforila uma cinase MAP conhecida como ERK. A ERK

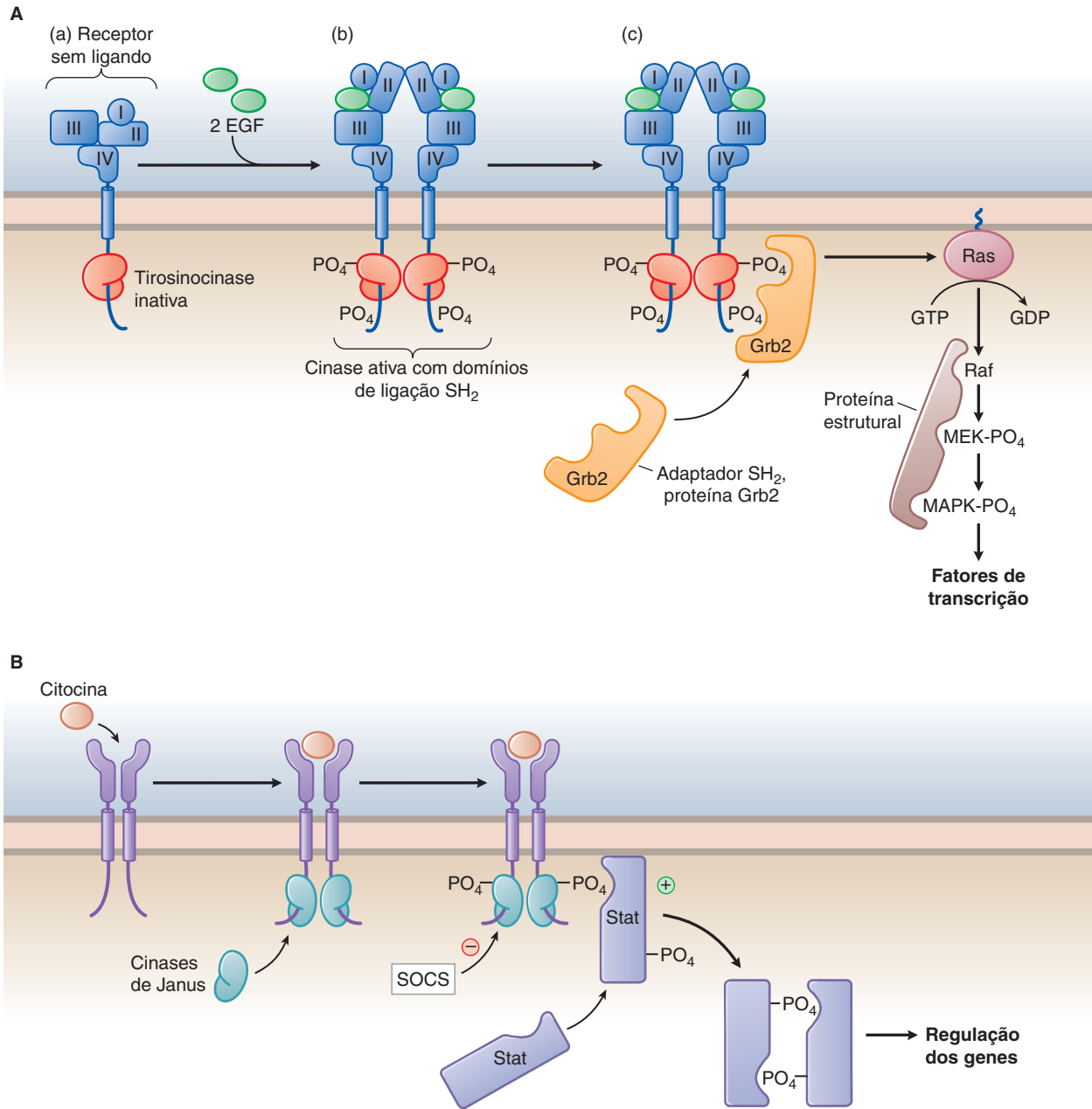


Figura 3-10 Diagrama ilustrando o mecanismo de ativação de uma tirosinocinase receptora e de um receptor de citocina. **A.** Ativação do receptor do EGF. A estrutura extracelular do receptor sem o ligando (a) contém quatro domínios (I-IV), que se rearranjam significativamente depois do acoplamento de duas moléculas do EGF (b). As alterações de conformação resultam na ativação dos domínios de tirosinocinase citoplasmáticos e na fosforilação da tirosina das regiões intracelulares para formar os sítios de ligação SH₂ (c). A molécula adaptadora Grb2 liga-se às moléculas de tirosina fosforiladas e ativa a cascata das cinases Ras-MAP. **B.** Ativação de um receptor de citocina. O acoplamento da citocina provoca dimerização do receptor e recruta as cinases de Janus (JAKs) para as extremidades citoplasmáticas do receptor. As JAKs transfosforilam e causam fosforilação dos transdutores de sinais e dos ativadores da transcrição (STATs). Os STATs fosforilados transferem-se ao núcleo e regulam a transcrição. Existem proteínas conhecidas como supressores da sinalização das citocinas (SOCS), que inibem o sistema JAK-STAT (Alexander e Hilton, 2004).

é um membro interessante da família das cinases; sua ativação é conseguida pela fosforilação das moléculas de tirosina e treonina muito próximas uma da outra na alça de ativação da cinase. A ERK fosforila alguns fatores de transcrição do núcleo, inclusive Elk-1 e CREB, de forma a regular a transcrição dos genes e estimular a proliferação celular (Manning e Davis, 2003). Os fármacos que atuam

como receptores nessa família diversa incluem a insulina usada no tratamento do diabetes melito e o imatinibe (uma pequena molécula inibidora de proteinocinase) desenvolvido para inibir tirosinocinases receptoras e não receptoras. O imatinibe é usado para tratar leucemia mieloide crônica e vários tumores sólidos que expressam tirosinocinases desreguladas.

Via do receptor JAK-STAT. As células expressam uma família de receptores para citocinas como γ -interferona e hormônios como o hormônio do crescimento e a prolactina, que enviam sinais ao núcleo por uma via mais direta que as tirosinocinasas receptoras. Esses receptores não têm atividade enzimática intrínseca, mas o domínio intracelular liga-se a uma tirosinocinase intracelular independente, conhecida como cinase de Janus (JAK). Com a dimerização induzida pelo acoplamento do ligando, as JAKs fosforilam outras proteínas conhecidas como transdutores de sinais e ativadores da transcrição (STATs), que se transferem ao núcleo e regulam a transcrição (Figura 3-10B). A via completa é conhecida como JAK-STAT (Gough e cols., 2008; Wang e cols., 2009). Nos mamíferos, existem quatro JAKs e seis STATs que, dependendo do tipo celular e do sinal, combinam-se diferentemente para ativar a transcrição dos genes. Por exemplo, a prolactina parece utilizar a JAK1, a JAK2 e a STAT5 para estimular a produção de leite.

Cinases receptoras de serina-treonina. Os ligandos proteicos como o TFG- β ativam uma família de receptores semelhantes às tirosinocinasas receptoras, exceto que possuem um domínio de cinase de serina/treonina na região citoplasmática da proteína. Existem duas isoformas da proteína receptora monomérica: tipo I (7 formas) e tipo II (5 formas). No estado basal, essas proteínas são monômeros; depois do acoplamento de um ligando agonista, estas proteínas dimerizam e resultam na fosforilação do domínio de cinase do monômero tipo I, que ativa o receptor. Em seguida, o receptor ativado fosforila uma proteína reguladora gênica conhecida como Smad. Existem várias Smads nas células; quando é fosforilada pelo receptor ativado de uma molécula de serina, a Smad dissocia-se do receptor, migra ao núcleo, combina-se com fatores de transcrição e regula os genes responsáveis pela morfogênese e transformação. Também existem Smads inibitórias (isoformas Smad6 e Smad7), que competem com as Smads fosforiladas para interromper a sinalização.

Receptores tipo Toll. A sinalização relacionada com o sistema imune inato é realizada por uma família com mais de 10 receptores transmembrana simples conhecidos como receptores tipo *Toll* (TLR), que estão expressos em grandes quantidades nas células hematopoiéticas. Em uma única cadeia polipeptídica, esses receptores contêm um grande domínio de acoplamento do ligando extracelular, um domínio transmembrana curto e uma região citoplasmática conhecida como domínio TIR, que não possui atividade enzimática intrínseca. Os ligandos do TLR são formados por inúmeros produtos originados dos patógenos, inclusive lipídeos, peptidoglicanos, lipopeptídeos e vírus. A ativação desses receptores gera uma resposta inflamatória contra os microrganismos patogênicos. Assim como ocorre com todos os receptores

transmembrana simples, a primeira etapa da ativação do TLR por ligandos é a dimerização que, por sua vez, estimula a ligação das proteínas sinalizadoras ao receptor para formar um complexo de sinalização.

A dimerização induzida pelo ligando recruta uma série de proteínas adaptadoras ao domínio TIR intracelular, inclusive a Mal e a proteína 88 de diferenciação mieloide (MyD88), que por sua vez recrutam cinases associadas às interleucinas conhecidas como IRAKs. As IRAKs se autofosforilam no complexo e, em seguida, formam um complexo mais estável com a MYD88. A reação de fosforilação também recruta o TRAF6 ao complexo, que facilita a interação com uma ligase de ubiquitina que acopla uma molécula de poliubiquitina à TRAF6. Agora, esse complexo pode interagir com a proteinocinase TAK1 e a proteína adaptadora TAB1. A TAK1 faz parte da família das cinases MAP, que ativa as cinases NF- κ B; a fosforilação dos fatores de transcrição do NF- κ B resulta na sua transferência ao núcleo e na ativação transcripcional de vários genes pró-inflamatórios (Gay e Gangloff, 2007).

Receptores do TNF- α . O mecanismo de ação da sinalização do fator de necrose tumoral α (TNF- α) aos fatores de transcrição NF- κ B é muito semelhante ao utilizado pelos receptores tipo *Toll*, porque o domínio intracelular do receptor não possui atividade enzimática. O receptor do TNF- α é outro receptor transmembrana simples com domínio extracelular de acoplamento do ligando, um domínio transmembrana e um domínio citoplasmático conhecido como *domínio da morte*.

O TNF- α liga-se a um complexo formado pelos receptores 1 e 2 do TNF. Com a trimerização, os domínios da morte ligam-se à proteína adaptadora TRADD, que recruta a proteína 1 de interação com o receptor (RIP1) para formar um complexo receptor-adaptador na membrana. A RIP1 é uma proteína poliubiquinada e resulta no recrutamento da cinase TAK1 e do complexo da cinase I κ B (IKK) para as moléculas ubiquinadas (Skaug e cols., 2009). A alça de ativação da IKK é fosforilada no complexo e, por fim, resulta na liberação da I κ B α do complexo de forma a permitir que o heterodímero p50/p65 do complexo seja transferido ao núcleo e ative a transcrição dos genes pró-inflamatórios (Ghosh e Hayden, 2008; Hayden e Ghosh, 2008; Kataoka, 2009). Embora hoje não existam fármacos capazes de interditar as regiões citoplasmáticas da via de sinalização do TNF- α , os anticorpos monoclonais humanizados contra o próprio TNF- α (inclusive infliximabe e adalimumabe) são importantes para o tratamento da artrite reumatoide e da doença de Crohn (Capítulos 35 e 47).

Receptores que estimulam a síntese do GMP cíclico

As vias de sinalização que regulam a síntese do GMP cíclico nas células incluem a regulação hormonal das guanilatociclases transmembrana como o receptor do peptídeo natriurético atrial (ANP) e a ativação das formas solúveis da guanilatociclase pelo óxido nítrico (NO). Os efeitos subsequentes do GMP cíclico são mediados por várias isoformas de PKG, canais iônicos controlados pelo GMP cíclico e fosfodiesterases moduladas pelo GMP cíclico que degradam o AMP cíclico (ver adiante).

Receptores do peptídeo natriurético. O grupo de receptores de membrana com atividade enzimática intrínseca inclui os receptores de três pequenos ligandos peptídicos liberados pelas células cardíacas e pelo sistema vascular. Esses ligandos peptídicos são o peptídeo natriurético atrial (ANP), que é liberado pelos grânulos de armazenamento atrial depois da expansão do volume intravascular ou da estimulação pelos hormônios vasopressores; o peptídeo natriurético cerebral (BNP), que (apesar do seu nome) é sintetizado e liberado em grandes quantidades pelos tecidos ventriculares em resposta à sobrecarga de volume; e o peptídeo natriurético tipo C (CNP), que é sintetizado no cérebro e nas células endoteliais. Assim como ocorre com o BNP, o CNP não é armazenado em grânulos; em vez disso, sua síntese e sua liberação são ampliadas pelos fatores de crescimento e pelo estresse de cisalhamento aplicado às células do endotélio vascular (Potter e cols., 2009). Os principais efeitos fisiológicos desses hormônios são reduzir a pressão arterial (ANP e BNP), atenuar a hipertrofia e a fibrose cardíacas (BNP) e estimular o crescimento dos ossos longos (CNP).

Os receptores transmembrana para o ANP, o BNP e o CNP são guanilatociclases ativadas por ligando. Os receptores do ANP e do BNP possuem domínios extracelulares com cerca de 450 aminoácidos que se ligam ao peptídeo, um domínio transmembrana curto com 20 aminoácidos e domínios intracelulares grandes que contêm uma região semelhante às cinases, um domínio de dimerização e um domínio de guanilatociclase C-terminal. A fosforilação das moléculas de serina do domínio da cinase é importante para sua atividade; a desfosforilação destas moléculas resulta na dessensibilização do receptor. O acoplamento do ligando aproxima as regiões justamembranares e estimula a atividade da guanilatociclase (Figura 3-11).

O receptor do ANP (NPR-A) é a molécula que responde a este peptídeo e ao BNP. Essa proteína está expressa em grandes quantidades nas células renais, pulmonares, adiposas, cardíacas e musculares lisas dos vasos sanguíneos. O ANP e o BNP desempenham um papel importante na manutenção do estado normal do sistema cardiovascular, porque os camundongos “nocaute” (com NPR-A suprimido) têm hipertensão e hipertrofia cardíaca. Um agonista sintético do BNP (nesiritida) é usado no tratamento da insuficiência cardíaca aguda descompensada (Capítulo 28). O receptor NPR-B responde ao CNP, possui estrutura física semelhante à do receptor NPR-A e também está expresso abundantemente, embora predomine nos ossos, no cérebro, nos rins, nos pulmões, no músculo cardíaco e na musculatura lisa dos vasos sanguíneos. A função do CNP nos ossos foi sugerida pela observação de que os camundongos “nocaute” (com NPR-B suprimido) desenvolvem nanismo e hipertrofia cardíaca. O receptor do peptídeo natriurético C (NPR-C) possui um domínio extracelular semelhante ao do NPR-A e do NPR-B, mas não contém os domínios de cinase intracelular ou de guanilatociclase. Esse receptor não tem atividade enzimática e parece funcionar como receptor de depuração, removendo o excesso de peptídeo natriurético da circulação (Potter e cols., 2009).

Sintetase do NO e guanilatociclase solúvel. O óxido nítrico (NO) é um sinal singular – um gás muito lábil produzido localmente nas células pela enzima sintetase do óxido nítrico (NOS); o NO resultante é capaz de estimular fortemente a forma solúvel da guanilatociclase para produzir GMP cíclico. Existem três tipos de sintetase do óxido nítrico: NOS neuronal (nNOS ou NOS1), NOS endotelial (eNOS ou NOS3) e NOS indutível (iNOS ou NOS2). Todas as três formas dessa enzima estão expressas abundantemente, mas são especialmente importantes no sistema cardiovascular, no qual estão presentes nos miócitos, nas células musculares lisas dos vasos sanguíneos, nas células endoteliais, nas células hematopoiéticas e nas plaquetas.

A NOS produz NO catalisando a oxidação do nitrogênio guânido da L-arginina com produção de L-citrulina e NO. As enzimas necessitam de cofatores como tetra-hidrobiopterina e calmodulina. As formas nNOS e a eNOS da enzima são acentuadamente ativadas pelo Ca^{2+} /calmodulina; a forma indutível é menos sensível ao cálcio, mas o nível da proteína iNOS das células pode aumentar em mais de 1.000 vezes em presença de estímulos inflamatórios, inclusive endotoxina, $\text{TNF-}\alpha$, interleucina- 1β e γ -interferona. A possibilidade de ativar a eNOS e a nNOS pelo Ca^{2+} é importante em determinadas células, nas quais os neurotransmissores que abrem os canais de Ca^{2+} ou ativam a PLC podem relaxar a musculatura lisa. Um exemplo é o relaxamento dos esfíncteres que pode ser causado pela ACh liberada pelo sistema nervoso parassimpático. A guanilatociclase solúvel é um heterodímero formado por subunidades α e β . A extremidade N-terminal da molécula possui um domínio heme de protoporfirina IX. O NO liga-se a esse domínio em concentrações nM baixas e provoca aumentos de 200-400 vezes na $V_{\text{máx}}$ da guanilatociclase, resultando na elevação acentuada do GMP cíclico da célula (Tsai e Kass, 2009).

Os efeitos celulares do GMP cíclico no sistema vascular são mediados por alguns mecanismos, mas principalmente pela PKG. Por exemplo, na musculatura lisa dos vasos sanguíneos, a ativação da PKG causa vasodilatação por:

- Inibição da liberação de Ca^{2+} das reservas intracelulares mediada pelo IP_3 .
- Fosforilação dos canais de Ca^{2+} controlados por voltagem para inibir a entrada do Ca^{2+} .
- Fosforilação do fosfolambano, um modulador da bomba de Ca^{2+} sarcoplasmática, resultando na recaptação mais rápida do Ca^{2+} para dentro das reservas intracelulares.
- Fosforilação e abertura do canal de K^+ ativado pelo Ca^{2+} , resultando na hiperpolarização da membrana celular, que abre os canais de Ca^{2+} tipo L e reduz o fluxo deste cátion para dentro da célula (Tsai e Kass, 2009).

RECEPTORES HORMONAIS NUCLEARES E FATORES DE TRANSCRIÇÃO

Nos seres humanos, os receptores hormonais nucleares constituem uma superfamília de 48 membros que respondem a um conjunto diverso de ligandos. As proteínas receptoras são fatores de transcrição capazes de regular a

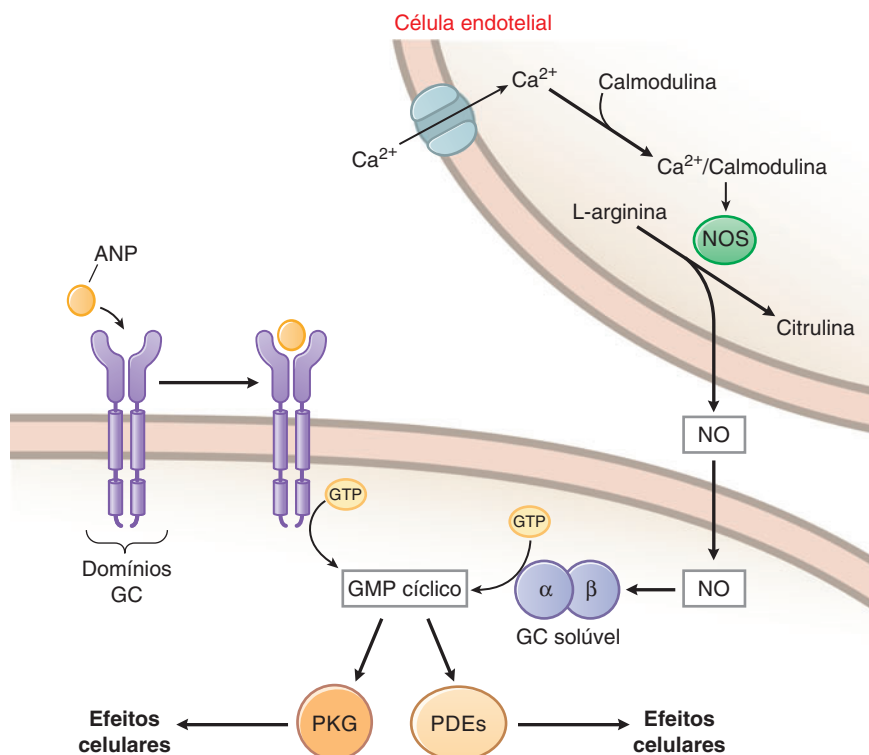


Figura 3-11 Vias de sinalização do GMP cíclico. A produção do GMP cíclico é regulada pelos receptores de superfície celular com atividade intrínseca de guanilatociclase e pelas formas solúveis da guanilatociclase (GC). Os receptores da superfície celular respondem aos peptídeos natriuréticos como o peptídeo natriurético atrial (ANP) com aumento do GMP cíclico. A guanilatociclase solúvel responde ao óxido nítrico (NO) produzido a partir da L-arginina pela sintetase do óxido nítrico (NOS). Os efeitos celulares do GMP cíclico são efetivados pela PKG e pelas fosfodiesterases (PDEs) reguladas pelo GMP cíclico. Nesse diagrama, o NO é produzido por uma NOS dependente do Ca^{2+} /calmodulina em uma célula endotelial adjacente. As descrições detalhadas desses sistemas de sinalização aparecem ao longo de todo o texto referente às ações terapêuticas dos fármacos que afetam estas vias.

expressão dos genes que controlam vários processos fisiológicos, inclusive reprodução, desenvolvimento e metabolismo. Entre os membros mais conhecidos dessa família estão os receptores dos hormônios esteroides circulantes como androgênios, estrogênios, glicocorticoides, hormônio tireóideo e vitamina D. Outros membros dessa família são os receptores para um grupo diverso de ácidos graxos, ácidos biliares, lipídeos e metabólitos lipídicos. Esse último grupo de receptores funciona como sensores do estado metabólico da célula e responde às alterações dos níveis locais das moléculas disponíveis (McEwan, 2009). Os exemplos incluem alguns receptores nucleares importantes para a indução das enzimas metabolizadoras dos fármacos, inclusive o receptor do ácido retinoico (RXR); o receptor X hepático (LXR – o ligando é o 22-OH-colesterol); o receptor X farnesoide (FXR – o ligando é o ácido quenodesoxicólico); e os receptores ativados pelo proliferador de peroxissomo (PPARs α , β e γ ; a 15-desoxiprostaglandina J2 é um dos possíveis ligandos da PPAR γ ; os fibratos redutores do colesterol ligam-se e regulam a PPAR γ). No estado inativo, os receptores para esteroides como os glicocorticoides estão localizados no citoplasma e entram no núcleo depois do acoplamento

do ligando. Outros membros dessa família como os receptores LXR e FXR estão localizados no núcleo e são ativados pelas alterações da concentração das moléculas lipídicas hidrofóbicas.

Os receptores hormonais nucleares contêm quatro domínios principais em uma única cadeia polipeptídica. O domínio N-terminal pode conter uma região de ativação (AF-1) essencial à regulação transcricional, seguida de uma região muito conservada com dois dedos de zinco que se ligam ao DNA (*domínio de ligação do DNA*). A região de ativação N-terminal (AF-1) está sujeita à regulação por fosforilação e outros mecanismos que estimulam ou inibem a capacidade global de ativação da transcrição pelo receptor nuclear. A metade C-terminal da molécula contém uma *região de articulação* (que pode participar da ligação ao DNA), o domínio responsável pelo acoplamento do hormônio ou do ligando (*domínio de acoplamento do ligando* ou LBD) e um conjunto específico de aminoácidos para o acoplamento dos coativadores e correpresores de uma segunda região de ativação (AF-2). As estruturas radiográficas dos receptores hormonais nucleares demonstram que o LBD é formado por um feixe de 12 hélices e que o acoplamento do ligando provoca uma alteração de conformação da hélice 12 (Privalsky, 2004; Tontonoz e Spiegelman, 2008). Essa alteração de conformação também afeta a ligação das proteínas correguladoras essenciais à ativação do complexo receptor-DNA (Figura 3-12).

Quando estão ligados ao DNA, a maioria dos receptores hormonais nucleares atua como dímeros, alguns são homodímeros e outros são heterodímeros. Os receptores dos hormônios esteroides (p. ex., receptor dos glicocorticoides) geralmente são homodímeros, enquanto os receptores dos lipídeos formam heterodímeros com o receptor RXR. Os dímeros dos receptores ligam-se às sequências repetitivas do DNA, sejam sequências de repetição direta ou invertida, que são conhecidas como elementos de resposta hormonal (HRE) e são específicas para cada tipo de receptor (p. ex., meios-sítios de AGGTCA orientados como uma repetição invertida com um espaçador de três bases para o receptor de estrogênio). Os elementos de resposta hormonal do DNA estão presentes em posição proximal aos genes regulados ou, em alguns casos, dentro dos próprios genes regulados. Em geral, o receptor hormonal nuclear acoplado a um agonista ativa vários genes de forma a realizar o programa de diferenciação celular ou regulação metabólica. Por exemplo, a estimulação do receptor LXR dos hepatócitos ativa 29 genes e inibe 14 outros (Kalaany e Mangelsdorf, 2006).

Uma propriedade importante desses receptores é que eles precisam ser acoplados aos seus ligandos, ao HRE apropriado e a um corregulador (pertencente a uma família com mais de 100 proteínas correguladoras) para regular seus genes-alvos. Existem coativadores como a família de coativadores do receptor de esteroide (SRC), as proteínas da família p160, CARM e CBP/p300 ou PCG-1 α e correpressores como o mediador silenciador do receptor do hormônio retinoide (SMRT) e o correpressor do receptor hormonal nuclear (NCor) (Privalsky, 2004). A atividade dos receptores hormonais nucleares em determinada célula dependem não apenas do ligando, mas também da razão entre coativadores e correpressores recrutados para o complexo. Os coativadores recrutam enzimas para o complexo de transcrição, que modificam a cromatina (p. ex., histona-acetilase, que atua desdobrando o DNA para a transcrição). Os correpressores recrutam proteínas como a histona-desacetilase, que mantém o DNA firmemente compactado e inibe a transcrição.

Dependendo da natureza química do ligando acoplado e da combinação de coativadores e correpressores recrutados ao complexo, os receptores hormonais nucleares podem regular diferentemente seus genes-alvos. Essa propriedade explica a capacidade demonstrada por alguns fármacos de atuar como moduladores seletivos do receptor e da expressão genética. Por exemplo, os compostos como o 17 β -estradiol são agonistas dos receptores estrogênicos em todos os tecidos, enquanto o tamoxifeno e o raloxifeno são moduladores seletivos dos receptores estrogênicos (SERMs).

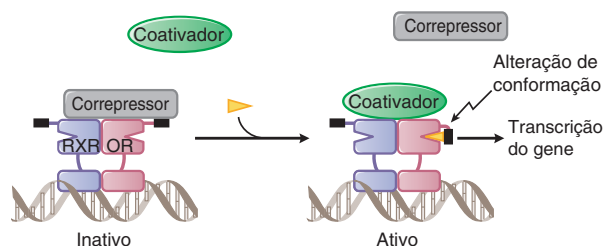


Figura 3-12 Diagrama da ativação do receptor hormonal nuclear. O receptor hormonal nuclear (OR) está ilustrado no complexo com o receptor do ácido retinoico (RXR). Quando um agonista (triângulo amarelo) e um coativador ligam-se ao complexo, há uma alteração de conformação da hélice 12 (barra preta) e a transcrição dos genes é estimulada. Quando correpressores estão presentes, a ativação não ocorre. Ver detalhes no texto e também a Figura 6-13.

Esses dois fármacos são agonistas parciais do receptor estrogênico; com sua ligação, estes fármacos provocam alterações singulares da conformação do domínio de acoplamento do ligando. Desse modo, dependendo do tecido em questão, diferentes combinações de coativadores e correpressores ficam ligadas ao complexo receptor-DNA, resultando em funções seletivas dos genes. Por exemplo, o tamoxifeno é um antagonista dos tecidos mamários porque recruta correpressores para o complexo de fatores de transcrição, mas atua como agonista no endométrio porque recruta coativadores (Riggs e Hartmann, 2003) (Capítulo 40).

APOPTOSE

A manutenção de muitos órgãos depende da renovação contínua de suas células. Exemplos incluem as células da mucosa que reveste o intestino e várias células do sistema imune, inclusive linfócitos T e neutrófilos. A renovação celular depende do equilíbrio entre sobrevivência e expansão da população celular, ou morte e renovação das células. O processo pelo qual as células estão programadas geneticamente para morrer é conhecido como *apoptose*. A apoptose é um programa altamente regulado de reações bioquímicas, que resultam no arredondamento da célula, na retração do citoplasma, na condensação do núcleo e do seu conteúdo e nas alterações da membrana celular que, por fim, resultam na exposição da fosfatidilserina na superfície exterior da célula. A fosfatidilserina é reconhecida como sinal de apoptose pelos macrófagos, que engolfam e fagocitam a célula que está morrendo. É importante salientar que, durante esse processo, a membrana da célula apoptótica permanece intacta e que a célula não libera seu citoplasma ou material nuclear. Desse modo, ao contrário da morte de células necróticas, o processo da apoptose não desencadeia uma resposta inflamatória. O entendimento dos processos que regulam a apoptose é importante porque este programa desempenha um papel fundamental nas células normais e porque as alterações dos mecanismos apoptóticos estão implicadas em várias doenças, inclusive câncer e distúrbios neurodegenerativos e autoimunes (Bremer e cols., 2006; Ghavami e cols., 2009). Desse modo, a manutenção ou a recuperação dos processos apoptóticos normais é o objetivo das tentativas de desenvolver fármacos eficazes para tratar doenças que dependem de processos apoptóticos desregulados (Fesik, 2005) e estimular seletivamente as vias apoptóticas que poderiam ser úteis à eliminação das células indesejáveis.

Dois sistemas sinalizadores principais induzem a apoptose. Esse processo pode ser iniciado por sinais externos que têm aspectos em comum com os que são usados pelos ligandos como TNF- α , ou por uma via interna ativada pelos danos ao DNA, proteínas anormalmente formadas, ou ausência dos fatores necessários à sobrevivência da célula (Figura 3-13). Independentemente do mecanismo de iniciação, o programa apoptótico é efetivado por uma família numerosa de proteases de cisteína

conhecidas como caspases. As caspases são proteases citoplasmáticas altamente específicas, que se encontram inativas nas células normais, mas são ativadas pelos sinais apoptóticos (Danial e Korsmeyer, 2004; Ghobrial e cols., 2005; Strasser e cols., 2000).

A via de sinalização externa da apoptose pode ser ativada por ligandos como TNF, FAS (outro componente da família do TNF, também conhecido como Apo-1), ou pelo ligando indutor da apoptose relacionado com o TNF (TRAIL). Os receptores do FAS e do TRAIL são receptores transmembrana sem atividade enzimática, semelhantes à organização do receptor do TNF descrito antes. Esses receptores possuem grandes domínios externos de acoplamento do ligando, domínios transmembrana curtos e um domínio de morte citoplasmático capaz de ligar-se às proteínas adaptadoras intracelulares. Depois da ligação do TNF, do ligando FAS ou do TRAIL, esses receptores formam um dímero, passam por uma alteração de conformação e recrutam proteínas adaptadoras ao domínio da morte. As proteínas adaptadoras incluem a proteína de ligação do domínio da morte associada ao TNF (TRADD), a FADD ou a TRAF2. Em seguida, essas proteínas adaptadoras recrutam a proteinocinase de interação com o receptor 9RIP1) e a caspase 8 para formar um complexo de RIP1, TRAD/FADD/TRAF2 e caspase 8,

que resulta na ativação desta última enzima. Os receptores FAS e TRAIL recrutam adaptadores diferentes conhecidos como FADD/MORT, que são capazes de atrair e depois ativar a caspase 8 por clivagem autoproteolítica. Independentemente dos complexos anteriores que ativam a caspase 8, a ativação da sua atividade proteolítica resulta na ativação da caspase 3, que inicia o programa apoptótico. As últimas etapas da apoptose são realizadas pelas caspases 6 e 7, que resultam na degradação das enzimas e das proteínas estruturais e na fragmentação do DNA, que são características da morte celular (Danial e Korsmeyer, 2004; Wilson e cols., 2009) (Figura 3-13).

A via interna de apoptose pode ser ativada por sinais como danos ao DNA resultando na transcrição aumentada do gene p53 e envolve a destruição das mitocôndrias pelos membros pró-apoptóticos das família de proteínas Bcl-2. Essa família inclui membros pró-apoptóticos como BAX, Bak e Bad, que induzem a destruição da membrana mitocondrial. Também existem membros antiapoptóticos da família Bcl-2, inclusive Bcl-2, Bcl-X e Bcl-W, que atuam impedindo a destruição das mitocôndrias e são reguladores negativos do sistema (Rong e Distelhorst, 2008). Quando há lesão do DNA, a transcrição do p53 é ativada e mantém o ciclo celular interrompido até que o dano seja reparado. Quando a lesão não pode ser reparada, a apoptose é iniciada pelos membros pró-apoptóticos da família Bcl-2, inclusive BAX. O BAX é ativado, e transferido às

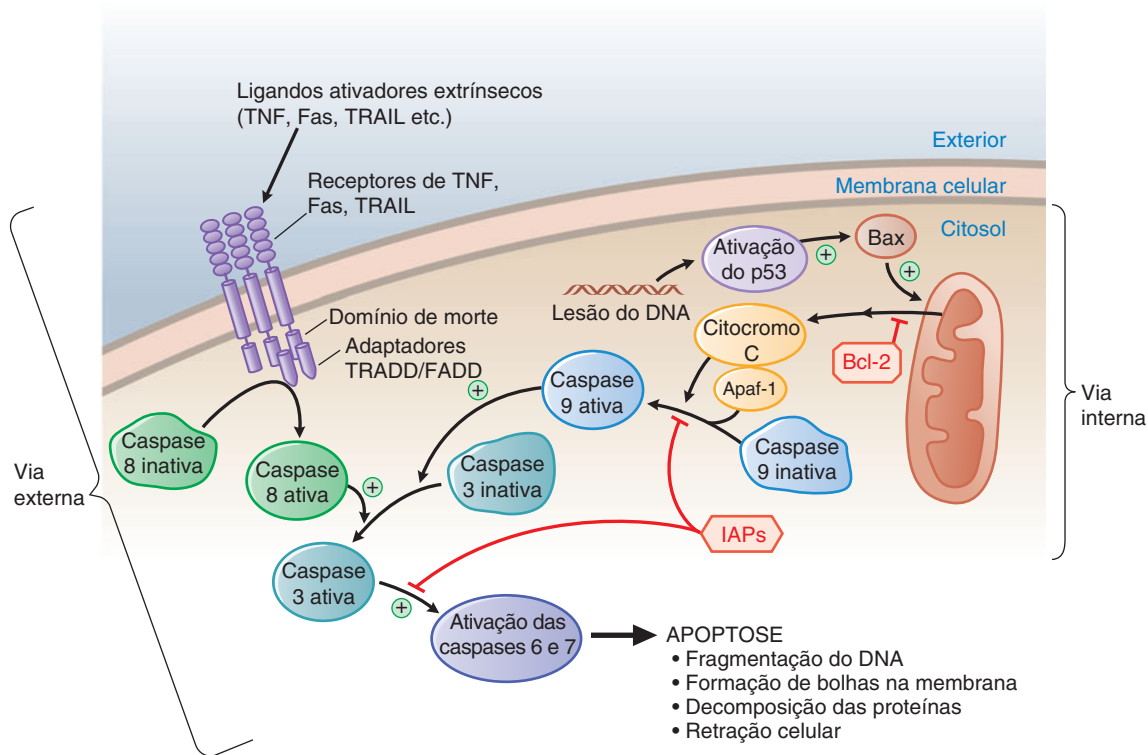


Figura 3-13 As duas vias que resultam na apoptose. A apoptose pode ser desencadeada por ligandos externos como TNF, FAS ou TRAIL nos receptores transmembrana específicos (metade esquerda da figura). A ativação provoca a trimerização do receptor e o acoplamento das moléculas adaptadoras (p. ex., TRADD) ao domínio da morte. As adaptadoras recrutam a caspase 8, ativam esta enzima e resultam na clivagem e na ativação da caspase efetora (caspase 3), que ativa o sistema das caspases e provoca a apoptose. A apoptose também pode ser iniciada por um sistema intrínseco regulado pelos membros da família Bcl-2, inclusive BAX e Bcl-2. O BAX é ativado pelos danos ao DNA ou por proteínas malformadas por meio do p53 (metade direita da figura). A ativação dessa via resulta na liberação do citocromo c pelas mitocôndrias e na formação de um complexo com a Apaf-1 e a caspase 9. Essa última enzima é ativada no complexo e inicia a apoptose por meio da ativação da caspase 3. A via intrínseca ou extrínseca pode suplantiar os inibidores das proteínas da apoptose (IAPs) que, de outro modo, impedem que haja apoptose. Ver detalhes no texto.

mitocôndrias, suprime as proteínas antiapoptóticas e induz a liberação do citocromo c e de uma proteína conhecida como “segundo ativador de caspase derivado das mitocôndrias” (SMAC). A SMAC liga-se e inativa os inibidores das proteínas apoptóticas (IAPs), que normalmente impedem a ativação da caspase. O citocromo c combina-se no citosol com outra proteína, o fator-1 de protease ativadora da apoptose (Apaf-1), e com a caspase 9. Esse complexo leva à ativação da caspase 9 e, por fim, à ativação da caspase 3 (Ghobrial e cols., 2005; Wilson e cols., 2009). Depois de ser ativada, a caspase 3 ativa os mesmos processos distais descritos antes para a via externa, resultando na clivagem das proteínas, dos elementos do citoesqueleto e das proteínas de reparo do DNA e sua condensação subsequente, com formação de bolhas na membrana que, por fim, resultam na morte celular e na fagocitose da célula pelos macrófagos (Figura 3-13).

DESSENSIBILIZAÇÃO E REGULAÇÃO DOS RECEPTORES

Os receptores não iniciam apenas a regulação das reações bioquímicas e da função fisiológica, mas também estão sujeitos a muitos controles reguladores e homeostáticos. Esses controles incluem a regulação da síntese e degradação do receptor, modificação covalente, combinação com outras proteínas reguladoras e/ou realocização dentro da célula. As proteínas transdutoras e efetoras também são reguladas de modo semelhante. Os estímulos moduladores podem provir direta ou indiretamente de outros receptores os quais quase sempre estão sujeitos à regulação por retroalimentação gerada por seus próprios estímulos sinalizadores.

A estimulação prolongada das células pelos agonistas geralmente leva a um estado de *dessensibilização* (também conhecido como *adaptação*, *refratariedade* ou *hiporregulação*), de tal forma que o efeito gerado pela exposição contínua ou subsequente à mesma concentração do fármaco fica reduzido. Esse fenômeno conhecido como *taquifilaxia* ocorre rapidamente e é importante sob o ponto de vista terapêutico; um exemplo disso é a resposta atenuada ao uso repetido dos agonistas dos receptores β -adrenérgicos, inclusive broncodilatadores para o tratamento da asma (ver Capítulos 10 e 36).

A dessensibilização pode resultar da inacessibilidade temporária do receptor ao agonista, ou do menor número de receptores sintetizados e disponíveis na superfície celular (p. ex., hiporregulação do receptor). A fosforilação dos receptores GPCR por cinases específicas (GRKs) desempenha uma função primordial na geração da dessensibilização rápida. A fosforilação pelas GRKs dos GPCRs ocupados pelo agonista facilita a ligação ao receptor das proteínas citosólicas conhecidas como *arrestinas*, resultando no desacoplamento da proteína G do seu receptor (Moore e cols., 2007). As β -arrestinas recrutam proteínas como a PDE4 (que limita a sinalização do AMP cíclico), a clatrina e β_2 -adaptina, que promovem o sequestro do receptor na membrana (interiorização) e,

deste modo, formam um arcabouço que permite etapas de sinalização adicionais.

Já a *supersensibilidade* aos agonistas também ocorre frequentemente após a redução crônica da estimulação do receptor. Por exemplo, essas condições podem ocorrer após a interrupção prolongada do bloqueio dos receptores (p. ex., administração prolongada de antagonistas dos receptores β como metoprolol) ou nos casos em que a desnervação crônica de uma fibra pré-ganglionar aumenta a liberação do neurotransmissor por pulso, indicando supersensibilidade neuronal pós-ganglionar. A supersensibilidade pode resultar da resposta dos tecidos às condições patológicas, como ocorre na isquemia cardíaca em consequência da síntese e do recrutamento de novos receptores para a superfície dos miócitos.

Parece provável que os efeitos de diversas classes de agentes ativos do SNS dependem de mudanças induzidas por agonistas e antagonistas semelhantes em sistemas receptor-efetor (Capítulos 14, 15 e 18).

Doenças resultantes da disfunção dos receptores. A alteração dos receptores e dos seus efetores sinalizadores imediatos pode causar doença. A perda de um receptor de um sistema de sinalização altamente especializado pode causar um distúrbio fenotípico relativamente limitado, embora dramático (p. ex., deficiência do receptor androgênico e síndrome da feminilização testicular; Capítulo 41). As deficiências dos sistemas de sinalização utilizados de modo mais abrangente produzem efeitos mais generalizados, como se observa na miastenia grave e em algumas formas de diabetes melito resistente à insulina, que resultam da depleção autoimune dos receptores colinérgicos nicotínicos (Capítulo 11) ou dos receptores de insulina (Capítulo 43), respectivamente. A expressão de receptores, efetores e proteínas de acoplamento constitutivamente ativos, anômalos ou ectópicos pode causar supersensibilidade, subsensibilidade ou outras respostas indesejáveis (Smith e cols., 2007). Entre os efeitos mais significativos está o aparecimento de receptores aberrantes como produtos dos oncogenes que transformam células normais sob outros aspectos em malignas. Quase todos os tipos de sistema de sinalização podem ter potencial oncogênico.

INTERAÇÕES FARMACODINÂMICAS NO CONTEXTO PLURICELULAR

É interessante examinar as interações farmacodinâmicas dos ligandos fisiológicos e dos fármacos, que podem ocorrer no contexto de uma condição fisiopatológica. Consideremos a parede vascular de uma arteríola (Figura 3-14). Vários tipos celulares interagem nessa estrutura, inclusive células musculares lisas (SMCs) vasculares, células endoteliais (ECs), plaquetas e neurônios simpáticos pós-ganglionares. Vários receptores e ligandos fisiológicos estão representados, inclusive ligandos que provocam a contração das SMCs (angiotensina II [AngII], norepinefrina [NE]) ou seu relaxamento (óxido nítrico [NO], peptídeo natriurético tipo B [BNP] e epinefrina), assim como ligandos que alteram a expressão dos

genes das SMCs (fator de crescimento derivado das plaquetas [PDGF], AngII, NE e eicosanoides). Os segundos mensageiros como Ca^{2+} , AMPc e GMPc também estão representados.

A AngII produz efeitos agudos e crônicos na SMC. A interação da AngII com os receptores AT_1 ($\text{AT}_1\text{-R}$) resulta na formação do segundo-mensageiro IP_3 por ação do $\text{AT}_1\text{-R}$ com a via da $\text{G}_q\text{-PLC-IP}_3$. O IP_3 provoca a liberação do Ca^{2+} armazenado no retículo endoplasmático; o Ca^{2+} liga-se e ativa a calmodulina e sua proteína-alvo, ou cinase da cadeia leve de miosina (MLCK). A ativação da MLCK resulta na fosforilação da miosina e causa contração da célula muscular lisa. A ativação do sistema nervoso simpático também regula o tônus da SMC por meio da secreção de NE pelos neurônios simpáticos pós-ganglionares em contato com as SMCs. A NE liga-se aos receptores α_1 -adrenérgicos, que se acoplam à via da $\text{G}_q\text{-PLC-IP}_3$ e aumentam a concentração do Ca^{2+} intracelular e, consequentemente, provocam a contração da SMC; este efeito é aditivo ao produzido pela AngII. A contração das SMCs é impedida por vários mediadores fisiológicos que estimulam o relaxamento, inclusive NO, BNP e epinefrina. O NO é produzido nas ECs por ação das duas formas da enzima sintetase do NO: eNOS e iNOS. O NO produzido nas ECs difunde para as SMCs e ativa a forma solúvel da guanilatociclase (sGC), que catalisa a formação do GMP cíclico a partir do GTP. O aumento do GMP cíclico ativa a PKG, que fosforila substratos proteicos das SMCs que reduzem as concentrações intracelulares do Ca^{2+} por vários mecanismos diferentes, inclusive redução da entrada do Ca^{2+} extracelular pelos canais de Ca^{2+} controlados por voltagem

tipo L. As concentrações intracelulares do GMP cíclico também aumentam em consequência da ativação do receptor transmembrana do BNP (BNP-R), cuja atividade de guanilatociclase é aumentada quando o BNP é acoplado. O BNP é liberado pelo músculo cardíaco em resposta às elevações das pressões de enchimento. Desse modo, o estado contrátil da arteríola é regulado com precisão por vários mediadores fisiológicos que atuam por meio de alguns sistemas de transdução de sinais. Nos pacientes hipertensos, o tônus das SMCs de uma arteríola pode estar elevado acima do normal em consequência de uma ou mais alterações dos ligandos endógenos ou das vias de sinalização. Isso inclui concentrações circulantes altas de AngII, atividade aumentada do sistema nervoso simpático e produção reduzida de NO pelas células endoteliais. O tratamento farmacológico poderia incluir a utilização de um ou mais fármacos que bloqueiam ou compensam as alterações patológicas agudas da pressão arterial, bem como evitar as alterações crônicas da estrutura da parede vascular em consequência da estimulação da proliferação das SMCs e das alterações da expressão dos seus genes.

Os fármacos utilizados comumente para tratar hipertensão incluem os antagonistas β_1 -adrenérgicos para reduzir a secreção de renina (primeira etapa limitante da síntese da AngII), um inibidor direto da renina (alisicireno) para bloquear a etapa limitante da produção da AngII, inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) (p. ex., lisinopril) para reduzir as concentrações da AngII circulante, bloqueadores do receptor AT_1 (p. ex., losartano) para bloquear a ligação da AngII aos receptores AT_1 das SMCs, bloqueadores α_1 -adrenérgicos

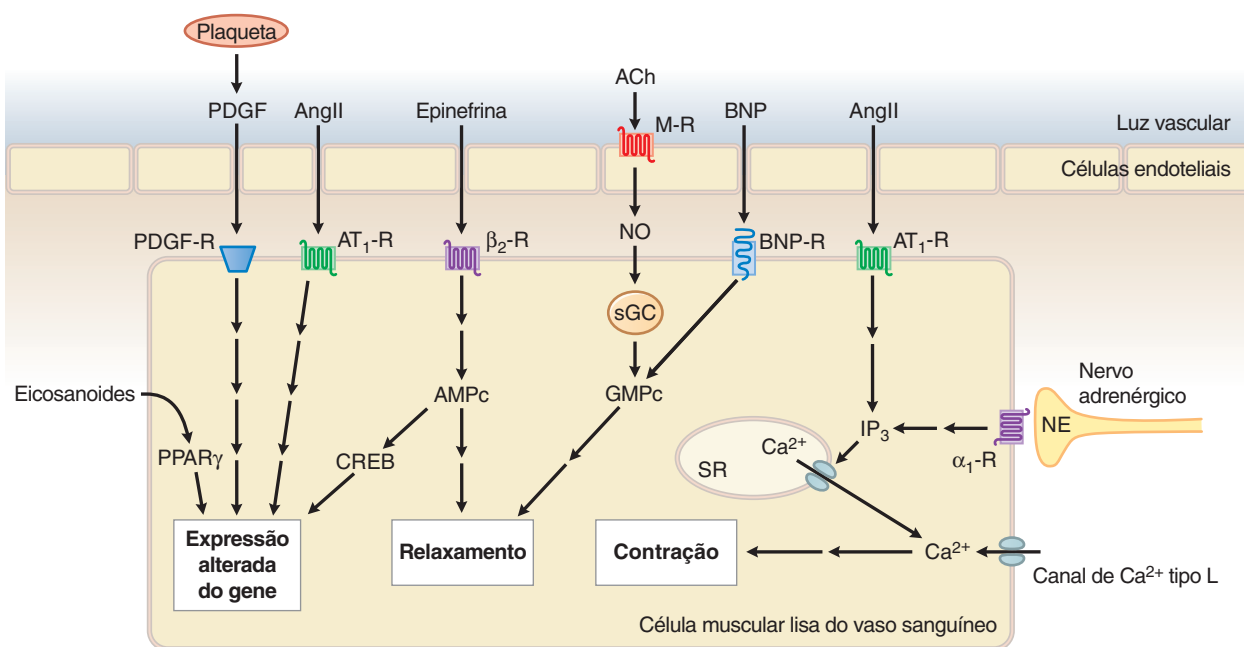


Figura 3-14 Interação dos diversos sistemas de sinalização para regular as células musculares lisas dos vasos sanguíneos. Os receptores e os canais da membrana são sensíveis aos antagonistas farmacológicos. Ver texto para explicação dos sistemas de sinalização e contração e suas abreviaturas.

para bloquear a ligação da NE às SMCs, nitroprusseto de sódio para aumentar as quantidades de NO produzido, ou um bloqueador do canal de Ca^{2+} (p. ex., nifedipino) para bloquear a entrada deste íon nas SMCs. Os antagonistas β_1 -adrenérgicos também poderiam bloquear o aumento reflexo (mediado por barorreceptores) da frequência cardíaca e da pressão arterial em consequência da redução da pressão sanguínea induzida pelo tratamento. Os inibidores da ECA também inibem a decomposição de um peptídeo vasodilatador conhecido como bradicinina (Capítulo 26). Desse modo, as escolhas e os mecanismos são complexos e o tratamento apropriado de determinado paciente depende de muitos aspectos, inclusive das causas diagnosticadas da hipertensão do paciente, possíveis efeitos adversos dos fármacos, eficácia em determinado indivíduo e custo do tratamento.

Alguns dos mediadores que causam vasoconstrição coronariana e hipertensão, inclusive AngII e NE, também podem produzir efeitos crônicos na parede vascular por mecanismos que envolvem alterações da expressão dos genes das SMCs. Esses efeitos na expressão dos genes podem alterar as propriedades bioquímicas e fisiológicas das SMCs com estimulação da hipertrofia, da proliferação e da síntese das proteínas que remodelam a matriz extracelular. As vias envolvidas na produção desses efeitos crônicos podem incluir muitos dos mesmos sistemas utilizados pelos receptores dos fatores de crescimento (p. ex., PDGF), que também podem estar envolvidos na remodelação das paredes vasculares que ocorre com a hiperplasia da neointima associada à reestenose das artérias coronárias. Um dos efeitos benéficos da utilização dos inibidores de ECA e dos bloqueadores do receptor AT_1 no tratamento da hipertensão é sua capacidade de evitar a remodelação patológica crônica da parede vascular, que resulta da ativação persistente dos receptores AT_1 pela AngII.

BIBLIOGRAFIA

- Alexander WS, Hilton DJ. The role of suppressors of cytokine signaling (socs) proteins in regulation of the immune response. *Annu Rev Immunol*, **2004**, 22:503–529.
- Ariens EJ. Affinity and intrinsic activity in the theory of competitive inhibition. I. Problems and theory. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, **1954**, 99:32–49.
- Baillie GS. Compartmentalized signalling: Spatial regulation of cAMP by the action of compartmentalized phosphodiesterases. *FEBS J*, **2009**, 276:1790–1799.
- Beavo JA, Brunton LL. Cyclic nucleotide research—still expanding after half a century. *Nat Rev Mol Cell Biol*, **2002**, 3:710–718.
- Bremer E, van Dam G, Kroesen BJ, *et al*. Targeted induction of apoptosis for cancer therapy: Current progress and prospects. *Trends Mol Med*, **2006**, 12:382–393.
- Calabrese EJ, Baldwin LA. Hormesis: The dose-response revolution. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, **2003**, 43:175–197.
- Carlson HA, McCammon JA. Accommodating protein flexibility in computational drug design. *Mol Pharmacol*, **2000**, 57:213–218.
- Carnegie GK, Means CK, Scott JD. A-kinase anchoring proteins: From protein complexes to physiology and disease. *IUBMB Life*, **2009**, 61:394–406.
- Cheng HC. The influence of cooperativity on the determination of dissociation constants: Examination of the Cheng-Prusoff equation, the Scatchard analysis, the Schild analysis and related power equations. *Pharmacol Res*, **2004**, 50:21–40.
- Cheng X, Ji Z, Tsalkova T, Mei F. Epac and PKA: A tale of two intracellular cAMP receptors. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, **2008**, 40:651–662.
- Cheng Y, Prusoff WH. Relationship between the inhibition constant (K_i) and the concentration of inhibitor which causes 50 per cent inhibition (I_{50}) of an enzymatic reaction. *Biochem Pharmacol*, **1973**, 22:3099–3108.
- Clapham DE. TRP channels as cellular sensors. *Nature*, **2003**, 426:517–524.
- Conti M, Beavo J. Biochemistry and physiology of cyclic nucleotide phosphodiesterases: Essential components in cyclic nucleotide signaling. *Annu Rev Biochem*, **2007**, 76:481–511.
- Danial NN, Korsmeyer SJ. Cell death: Critical control points. *Cell*, **2004**, 116:205–219.
- Etienne-Manneville S, Hall A. Rho GTPases in cell biology. *Nature*, **2002**, 420:629–635.
- Fahrner M, Muik M, Derler I, *et al*. Mechanistic view on domains mediating stim1-orai coupling. *Immunol Rev*, **2009**, 231:99–112.
- Ferguson KM. Structure-based view of epidermal growth factor receptor regulation. *Annu Rev Biophys*, **2008**, 37:353–373.
- Fesik SW. Promoting apoptosis as a strategy for cancer drug discovery. *Nat Rev Cancer*, **2005**, 5:876–885.
- Gaddum JH. Theories of drug antagonism. *Pharmacol Rev*, **1957**, 9:211–218.
- Gay NJ, Gangloff M. Structure and function of toll receptors and their ligands. *Annu Rev Biochem*, **2007**, 76:141–165.
- Ghavami S, Hashemi M, Ande SR, *et al*. Apoptosis and cancer: Mutations within caspase genes. *J Med Genet*, **2009**, 46:497–510.
- Ghobrial IM, Witzig TE, Adjei AA. Targeting apoptosis pathways in cancer therapy. *CA Cancer J Clin*, **2005**, 55:178–194.
- Ghosh S, Hayden MS. New regulators of NF κ B in inflammation. *Nat Rev Immunol*, **2008**, 8:837–848.
- Gilman AG. G proteins: Transducers of receptor-generated signals. *Annu Rev Biochem*, **1987**, 56:615–649.
- Gough DJ, Levy DE, Johnstone RW, Clarke CJ. IFN- γ signaling—does it mean JAK-STAT? *Cytokine Growth Factor Rev*, **2008**, 19:383–394.
- Hanoune J, Defer N. Regulation and role of adenylyl cyclase isoforms. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, **2001**, 41:145–174.
- Hayden MS, Ghosh S. Shared principles in NF κ B signaling. *Cell*, **2008**, 132:344–362.
- Hubbard SR, Till JH. Protein tyrosine kinase structure and function. *Annu Rev Biochem*, **2000**, 69:373–398.
- Hudmon A, Schulman H. Structure-function of the multifunctional Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II. *Biochem J*, **2002**, 364:593–611.
- Jain KK. Role of pharmacoproteomics in the development of personalized medicine. *Pharmacogenomics*, **2004**, 5:331–336.
- Jegla TJ, Zmasek CM, Batalov S, Nayak SK. Evolution of the human ion channel set. *Comb Chem High Throughput Screen*, **2009**, 12:2–23.
- Kalaany NY, Mangelsdorf DJ. LXRs and FXR: The yin and yang of cholesterol and fat metabolism. *Annu Rev Physiol*, **2006**, 68:159–191.
- Kataoka T. Chemical biology of inflammatory cytokine signaling. *J Antibiot (Tokyo)*, **2009**.
- Kenakin T. Efficacy as a vector: The relative prevalence and paucity of inverse agonism. *Mol Pharmacol*, **2004**, 65:2–11.

- Klein TE, Altman RB, Eriksson N, *et al.* Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med*, **2009**, 360:753–764.
- Limbird LE. *Cell Surface Receptors: A Short Course on Theory and Methods*. Springer-Verlag, **2005**.
- Manning AM, Davis RJ. Targeting JNK for therapeutic benefit: From junk to gold? *Nat Rev Drug Discov*, **2003**, 2:554–565.
- May LT, Leach K, Sexton PM, Christopoulos A. Allosteric modulation of G protein-coupled receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, **2007**, 47:1–51.
- Mayr B, Montminy M. Transcriptional regulation by the phosphorylation-dependent factor creb. *Nat Rev Mol Cell Biol*, **2001**, 2:599–609.
- McEwan IJ. Nuclear receptors: One big family. *Methods Mol Biol*, **2009**, 505:3–18.
- Mehats C, Andersen CB, Filopanti M, *et al.* Cyclic nucleotide phosphodiesterases and their role in endocrine cell signaling. *Trends Endocrinol Metab*, **2002**, 13:29–35.
- Milligan G. Constitutive activity and inverse agonists of G protein-coupled receptors: A current perspective. *Mol Pharmacol*, **2003**, 64:1271–1276.
- Moore CA, Milano SK, Benovic JL. Regulation of receptor trafficking by GRKs and arrestins. *Annu Rev Physiol*, **2007**, 69:451–482.
- Palczewski K, Kumasaka T, Hori T, *et al.* Crystal structure of rhodopsin: A G protein-coupled receptor. *Science*, **2000**, 289:739–745.
- Patterson RL, Boehning D, Snyder SH. Inositol 1,4,5-trisphosphate receptors as signal integrators. *Annu Rev Biochem*, **2004**, 73:437–465.
- Potter LR, Yoder AR, Flora DR, *et al.* Natriuretic peptides: Their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications. *Handb Exp Pharmacol*, **2009**, 341–366.
- Prakriya M. The molecular physiology of CRAC channels. *Immunol Rev*, **2009**, 231:88–98.
- Privalsky ML. The role of corepressors in transcriptional regulation by nuclear hormone receptors. *Annu Rev Physiol*, **2004**, 66:315–360.
- Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, *et al.* Channels and transporters. In, *Neuroscience*. Sinauer, Sunderland, MA, **2008**, pp. 61–84.
- Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators—mechanisms of action and application to clinical practice. *N Engl J Med*, **2003**, 348:618–629.
- Rogawski MA, Bazil CW. New molecular targets for antiepileptic drugs: $\alpha_2\delta$, SV2a, and $K_v7/KCNQ$ Potassium Channels. *Curr Neurol Neurosci Rep*, **2008**, 8:345–352.
- Rong Y, Distelhorst CW. Bcl-2 protein family members: Versatile regulators of calcium signaling in cell survival and apoptosis. *Annu Rev Physiol*, **2008**, 70:73–91.
- Roscioni SS, Elzinga CR, Schmidt M. Epac: Effectors and biological functions. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, **2008**, 377:345–357.
- Ross EM, Wilkie TM. GTPase-activating proteins for heterotrimeric G proteins: Regulators of G protein signaling (RGS) and RGS-like proteins. *Annu Rev Biochem*, **2000**, 69:795–827.
- Rybalkin SD, Yan C, Bornfeldt KE, Beavo JA. Cyclic GMP phosphodiesterases and regulation of smooth muscle function. *Circ Res*, **2003**, 93:280–291.
- Sands WA, Palmer TM. Regulating gene transcription in response to cyclic AMP elevation. *Cell Signal*, **2008**, 20:460–466.
- Schild HO. Drug antagonism and pA_2 . *Pharmacol Rev*, **1957**, 9:242–246.
- Skaug B, Jiang X, Chen ZJ. The role of ubiquitin in NF κ B regulatory pathways. *Annu Rev Biochem*, **2009**, 78: 769–796.
- Smit MJ, Vischer HF, Bakker RA, *et al.* Pharmacogenomic and structural analysis of constitutive G protein-coupled receptor activity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, **2007**, 47:53–87.
- Strasser A, O'Connor L, Dixit VM. Apoptosis signaling. *Annu Rev Biochem*, **2000**, 69:217–245.
- Taylor SS, Kim C, Cheng CY, *et al.* Signaling through cAMP and cAMP-dependent protein kinase: Diverse strategies for drug design. *Biochim Biophys Acta*, **2008**, 1784:16–26.
- Tontonoz P, Spiegelman BM. Fat and beyond: The diverse biology of PPAR γ . *Annu Rev Biochem*, **2008**, 77: 289–312.
- Tsai EJ, Kass DA. Cyclic GMP signaling in cardiovascular pathophysiology and therapeutics. *Pharmacol Ther*, **2009**, 122:216–238.
- Venkatachalam K, Montell C. TRP Channels. *Annu Rev Biochem*, **2007**, 76:387–417.
- Vo NK, Gettemy JM, Coghlan VM. Identification of cGMP-dependent protein kinase anchoring proteins (GKAPs). *Biochem Biophys Res Comm*, **1998**, 246:831–835.
- Wahl-Schott C, Biel M. HCN channels: Structure, cellular regulation and physiological function. *Cell Mol Life Sci*, **2009**, 66:470–494. Wang X, Lupardus P, Laporte SL, Garcia KC. Structural biology of shared cytokine receptors. *Annu Rev Immunol*, **2009**, 27:29–60.
- Wilson NS, Dixit V, Ashkenazi A. Death receptor signal transducers: Nodes of coordination in immune signaling networks. *Nat Immunol*, **2009**, 10:348–355.
- Wong W, Scott JD. AKAP signalling complexes: Focal points in space and time. *Nat Rev Mol Cell Biol*, **2004**, 5:959–970.

Capítulo 4

Toxicidade por fármacos e envenenamento

Kevin C. Osterhoudt
e Trevor M. Penning

A *farmacologia* trata de fármacos, suas propriedades químicas ou características, seus mecanismos de ação, suas respostas fisiológicas e os seus usos clínicos. A farmacologia intercepta a toxicologia quando a resposta fisiológica ao fármaco é um *efeito adverso*. Com frequência a toxicologia é considerada como a ciência dos venenos e envenenamentos, mas elaborar uma definição precisa para veneno é complicado. O *veneno* é qualquer substância, incluindo qualquer fármaco, que tem a capacidade de prejudicar o organismo vivo. O médico renascentista Paracelso (1493-1541) recebeu os créditos pela definição filosófica de veneno: “O que é que não é um veneno? Todas as coisas são veneno e nada é sem veneno. Somente a dose determina que algo não seja um veneno.”

Contudo, envenenamento implica inerentemente aquele efeito fisiológico prejudicial resultante da exposição a medicamentos, drogas ilícitas ou substâncias químicas. Assim, cada fármaco na farmacopeia é um veneno em potencial e fatores individuais ou relacionados com dose, situações, ambiente ou genéticos contribuem para a capacidade de um fármaco produzir seu efeito adverso potencial.

Algumas substâncias químicas podem ser venenos inerentemente, como o chumbo, o qual não tem função fisiológica necessária conhecida no organismo humano e que é conhecido pelas lesões neuronais que provoca mesmo em níveis de exposição muito baixos. A maioria dos medicamentos são venenos com limiar; nas dosagens terapêuticas o fármaco é usado com vantagens para a saúde, mas em doses mais elevadas pode produzir efeito tóxico. Por exemplo, o ferro é um nutriente essencial para a síntese do heme e numerosas funções fisiológicas de enzimas, mas dosagem excessiva de sulfato ferroso pode desencadear disfunções multiorgânicas potencialmente fatais.

DOSE-RESPOSTA

A avaliação da relação dose-resposta ou dose-efeito é extremamente importante para os toxicologistas. As relações dose-resposta são graduais nos *indivíduos* e quânticas na *população* (Capítulos 2 e 3). As doses gradativas de um fármaco administrado a determinado indivíduo

geralmente produzem respostas mais intensas à medida que são aumentadas. Na relação dose-resposta quântica, a porcentagem da população afetada aumenta à medida que as doses são elevadas; a relação é quântica porque o efeito é especificado como presente ou ausente em determinado indivíduo (Figura 4-1). Esse fenômeno dose-resposta quântica é extremamente importante em toxicologia, sendo utilizado para determinar a *dose letal média* (DL_{50}) dos fármacos e de outras substâncias químicas.

A DL_{50} de uma substância é determinada experimentalmente, em geral por meio da administração da substância a camundongos ou ratos (por vias oral ou intraperitonial) em diversas doses na faixa letal (Figura 4-1A).

Para tornar os dados lineares, a resposta (morte) pode ser convertida em unidades de *afastamento da média* ou *probitos* (*unidades de probabilidade*). O termo *probit* designa o afastamento da média; um *probit* de 5 corresponde a uma resposta de 50%, e, como cada *probit* é igual a um desvio-padrão, um *probit* de 4 equivale a 16% e um *probit* de 6 corresponde a 84%. O gráfico da porcentagem da população que responde (em unidades *probitos*) e das doses logarítmicas resulta em uma linha reta (Figura 4-1B). A DL_{50} é determinada traçando uma linha vertical a partir do ponto da linha na qual a unidade *probit* corresponde a 5 (mortalidade de 50%). O ângulo da curva de dose-efeito também é importante. A DL_{50} para os dois compostos ilustrados na Figura 4-1 é a mesma (~ 10 mg/kg). Entretanto, os ângulos das curvas de dose-resposta são muito diferentes. Com uma dose igual à metade da DL_{50} (5 mg/kg), menos de 5% dos animais expostos ao composto **B** morreriam, mas 30% dos animais expostos ao composto **A** morreriam.

A Figura 4-2 mostra a relação entre a curva dose-resposta quantal do efeito terapêutico de um fármaco para gerar a dose eficaz média (DE_{50}), a concentração de um fármaco para a qual 50% da população têm a resposta desejada e a curva dose-resposta para o efeito letal deste mesmo fármaco. As duas curvas podem ser usadas para gerar o índice terapêutico (IT) que quantifica a segurança relativa de um fármaco. Obviamente, quanto maior a relação, mais seguro é o fármaco.

$$IT = DL_{50}/DE_{50}$$

Os fármacos têm ampla faixa de IT, desde 1-2 até mais de 100. Fármacos que têm IT baixos devem ser

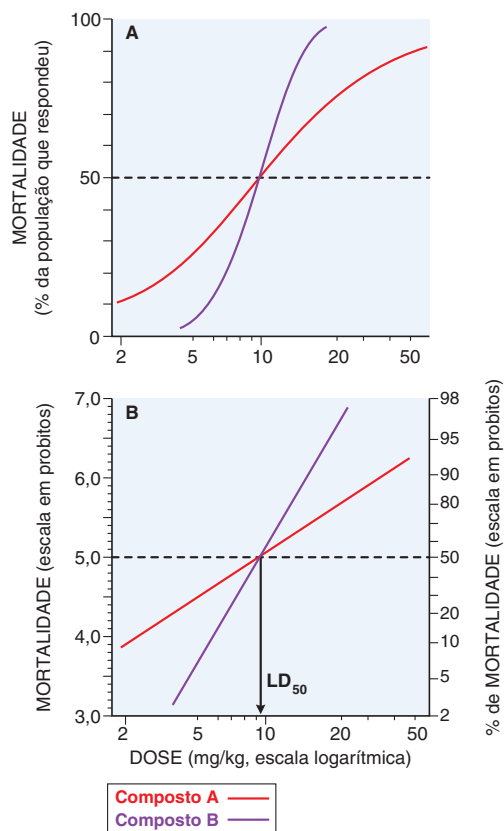


Figura 4-1 Relação dose-resposta. **A.** A resposta tóxica a uma substância química é avaliada com várias doses na faixa tóxica ou letal. O ponto médio da curva que representa a porcentagem da população que responde (neste caso, a resposta é morte) *versus* dose (escala logarítmica) representa a DL₅₀ ou concentração do fármaco que é letal para 50% da população. **B.** A transformação linear dos dados assinalados em **A** é obtida representando o logaritmo da dose administrada *versus* a porcentagem da população que morreu em unidades probitos.

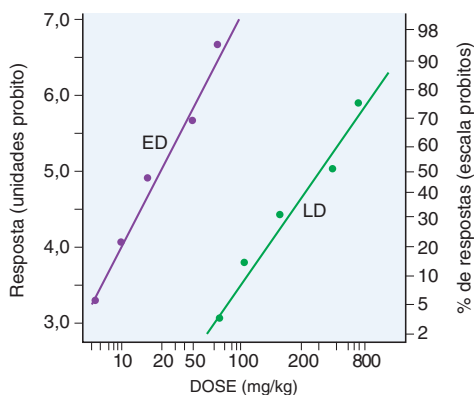


Figura 4-2 Comparação da dose eficaz (DE) e dose letal (DL). Ver o texto para a explicação sobre unidades probito. Observe que a abscissa está em unidades logarítmicas.

administrados com cautela. Caem nesta categoria o glicosídeo cardíaco digitalis e os quimioterápicos antineoplásicos. Fármacos com IT muito altos são extremamente seguros e incluem alguns antibióticos (p. ex., benzilpenicilina), a menos que ocorram respostas alérgicas.

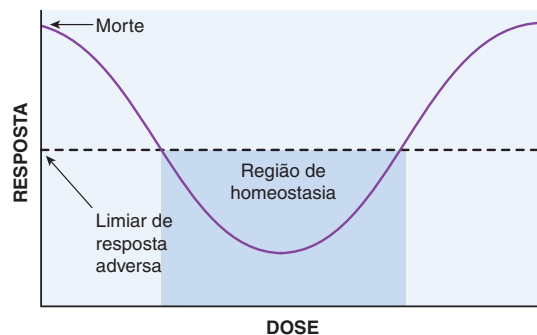


Figura 4-3 Curva dose-resposta em forma de "U" para metais essenciais e vitaminas. As vitaminas e os metais essenciais são necessários para a vida e sua falta pode causar efeitos adversos (lançado no eixo vertical), assim como pode o excesso, dando origem a curvas concentração-dependência com formato de "U".

O uso das doses média eficaz e média letal apresenta desvantagens porque as doses médias não consideram as inclinações das curvas dose-resposta dos efeitos terapêutico e letal, que podem diferir. Como alternativa podem ser comparados a DE₉₉ do efeito terapêutico com a DL₁ do efeito letal (dose tóxica), resultando na margem de segurança.

$$\text{Margem de segurança} = \text{DL}_1 / \text{DE}_{99}$$

A curva dose-resposta quantal descrita representa, assim, a linearização da curva dose-resposta sigmoide (Figura 4-1). Contudo, nem todas as curvas dose-resposta seguem este formato. Podem ser observadas curvas dose-resposta em formato de "U" para metais essenciais e vitaminas (Figura 4-3). Em doses baixas, os efeitos adversos são observados, pois existe deficiência deste nutriente para manter a homeostasia. A medida que a dose aumenta, a homeostasia é obtida e é alcançado o fundo da curva dose-resposta em "U". A medida que a dose aumenta, ultrapassando a quantidade necessária para manter a homeostasia, pode ocorrer toxicidade por dose excessiva. Portanto, os efeitos adversos são observados tanto com doses baixas quanto com altas.

FARMACOCINÉTICA VERSUS TOXICOCINÉTICA

Os princípios da farmacocinética (absorção, distribuição, metabolismo e eliminação) são descritos nos Capítulos 2, 5 e 6, e detalhes específicos são fornecidos por todo este texto. A *toxicocinética* (a farmacocinética de um fármaco sob circunstâncias que produzem toxicidade ou exposição excessiva) pode diferir significativamente após o envenenamento e estas diferenças podem alterar profundamente as decisões de tratamento e o prognóstico. Ingerir doses de um fármaco maiores do que a sua dose terapêutica pode prolongar a absorção, alterar a ligação às proteínas e o volume de distribuição aparente e alterar o destino metabólico. Confrontados com um envenenamento potencial, duas questões assolam o pensamento do clínico:

1. Quanto tempo um paciente assintomático precisa ser monitorado (absorção e dinâmica do fármaco)?
2. Quanto tempo o paciente intoxicado precisa para melhorar (eliminação e dinâmica do fármaco)?

Absorção do fármaco. A intoxicação com ácido acetilsalicílico é a causa líder de morbidade e mortalidade por dosagem excessiva registrada nos centros de controle de intoxicações dos EUA (Bronstein e cols., 2008). Em dosagem terapêutica, o ácido acetilsalicílico atinge a concentração plasmática máxima em cerca de 1 h (Capítulo 34). Entretanto com dose excessiva, vários fatores relacionados com o fármaco e a fisiologia se alteram. A dosagem excessiva de ácido acetilsalicílico pode causar espasmo da valva pilórica, retardando sua entrada no intestino delgado. O ácido acetilsalicílico, especialmente nas formas entéricas revestidas, pode coalescer em bezoares, reduzindo a superfície real de absorção. O pico da concentração plasmática da dose excessiva de ácido acetilsalicílico pode não ser alcançado antes de 4-35 h após a ingestão (Rivera e cols., 2004).

Eliminação do fármaco. Após dosagem terapêutica o ácido valproico tem uma meia-vida ($t_{1/2}$) de eliminação de cerca de 14 h (ver Apêndice II). A intoxicação com ácido valproico pode causar coma. Ao prever a duração do coma é importante considerar que, após dosagem excessiva, os processos metabólicos de primeira ordem parecem tornar-se saturados e a meia-vida de eliminação pode exceder 30-45 h (Sztajnkrzyer, 2002). Esta consideração tem consequências clínicas importantes, relativas ao prognóstico, utilização de recursos e tratamento.

A Tabela 4-1 relaciona alguns fármacos notáveis por sua característica de desenvolver os sintomas iniciais após o período típico de 4-6 h de observação nas emergências médicas de suspeita de dose excessiva de fármacos.

Tipos de toxicidade com fármacos terapêuticos

Em terapêutica, um fármaco geralmente produz vários efeitos, mas apenas um é almejado como objetivo primário do tratamento; a maioria dos outros efeitos são *efeitos indesejáveis* desse fármaco em tal indicação terapêutica

Tabela 4-1

Fármacos que comumente manifestam os sintomas iniciais depois de 4-6 h da dosagem excessiva por via oral^a

Ácido acetilsalicílico
Ácido valproico
Anticoagulantes tipo varfarina
Drogas ilícitas em embalagens de borracha ou plásticas
Fármacos em embalagens de liberação lenta
Hormônios tireóideos
Inibidores de monoaminooxidase
Paracetamol
Sulfonilureias

^a Fármacos coingeridos com substâncias que tenham atividade anticolinérgica, manifestada por diminuição da motilidade GI, também podem apresentar início de ação retardada.

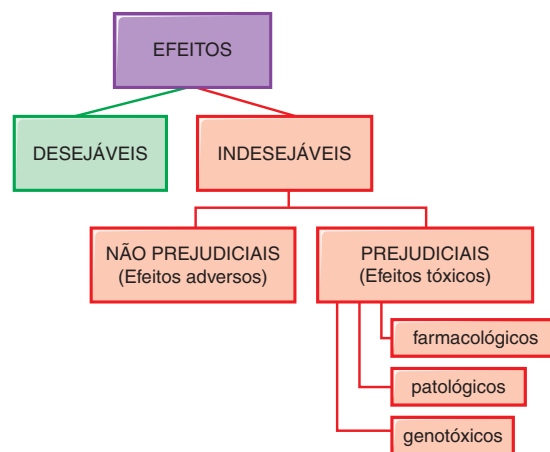


Figura 4-4 Espectro dos efeitos dos fármacos.

(Figura 4-4). Os *efeitos adversos* dos fármacos geralmente incomodam, mas não são deletérios, o que inclui os efeitos como boca seca, que ocorrem durante o tratamento com antidepressivos tricíclicos. Alguns efeitos indesejados podem ser caracterizados como efeitos *tóxicos*.

Reações dose-dependentes. Os efeitos tóxicos dos fármacos podem ser classificados como farmacológicos, patológicos ou genotóxicos. Tipicamente a incidência e a gravidade da toxicidade é proporcional à concentração do fármaco no organismo e a duração da exposição. Doses excessivas proporcionam exemplos dramáticos da toxicidade dose-dependente.

Toxicidade farmacológica. A depressão do SNC produzida pelos barbitúricos é facilmente previsível sob o aspecto da dose-dependência. A progressão dos efeitos clínicos evolui da ansiólise à sedação, da sonolência ao coma. De modo similar, a intensidade da hipotensão reduzida pela nifedipina está relacionada com a dose administrada do fármaco. A discinesia tardia (Capítulo 16), um distúrbio motor extrapiramidal associado ao uso de medicação antipsicótica, parece depender da duração da exposição. A toxicidade farmacológica também pode ocorrer quando é administrada a dosagem correta: existe fototoxicidade associada à exposição à luz solar nos pacientes tratados com tetraciclina, sulfonamidas, clorpromazina e ácido nalidíxico.

Toxicidade patológica. O paracetamol é metabolizado a conjugados glicuronídeos e sulfatos não tóxicos e a um metabólito muito reativo, N-acetil-*p*-benzoquinoneimina (NAPQI) via isoformas de CYP. O NAPQI é referido como um intermediário biologicamente reativo e tais intermediários resultam com frequência do metabolismo de fármacos. Em dosagem terapêutica o NAPQI se liga a glutatona nucleofílica, mas em doses excessivas, o esgotamento da glutatona pode levar aos achados patológicos de necrose hepática (Figura 4-5).

Efeitos genotóxicos. As radiações ionizantes e várias substâncias químicas ambientais são conhecidas por lesar o DNA e podem levar a toxicidades mutagênicas e carcinogênicas. Vários dos fármacos quimioterápicos contra o câncer (Capítulos 60 a 63) podem ser genotóxicos. A discussão sobre a genotoxicidade está nos Capítulos 6 e 7.

Reações alérgicas. A alergia é uma reação adversa que resulta da sensibilização prévia a uma determinada substância química ou a outra que é estruturalmente similar. Tais reações são mediadas pelo sistema imune. Para que uma substância química de baixo peso molecular produza reação alérgica, ela ou seu produto metabólico geralmente atuam como hapteno, combinando-se com uma proteína endógena para formar um complexo antigênico. Esses antígenos estimulam a síntese dos anticorpos, geralmente depois de um período de latência mínimo de 1-2 semanas. A exposição subsequente à substância química resulta na interação do antígeno com o anticorpo, que provoca as manifestações típicas da alergia. Em geral, as relações de dose-resposta não são evidentes na provocação das reações alérgicas. As respostas alérgicas foram divididas em quatro grupos gerais com base no mecanismo da reação imunológica envolvida.

Tipo I: reações anafiláticas. A anafilaxia é mediada pelos anticorpos IgE. A fração Fc da IgE pode ligar-se aos receptores existentes nos mastócitos e nos basófilos. Se a fração Fab da molécula do anticorpo ligar-se em seguida ao antígeno, vários mediadores (p. ex., histamina, leucotrienos e prostaglandinas) serão liberados e causarão vasodilatação, edema e resposta inflamatória. Os alvos principais desse tipo de reação são o trato gastrointestinal (alergias alimentares), a pele (urticária e dermatite atópica), as vias respiratórias (rinite e asma) e os vasos sanguíneos (choque anafilático). Tais respostas tendem a ocorrer rapidamente depois da exposição a um antígeno ao qual o indivíduo já estava sensibilizado e são conhecidas como *reações de hipersensibilidade imediata*.

Tipo II: reações citolíticas. As alergias do tipo II são mediadas pelos anticorpos IgG e IgM, sendo geralmente atribuídas à sua capacidade de ativar o sistema complemento. Os tecidos-alvos principais das reações citolíticas são as células do sistema circulatório. Exemplos de resposta alérgica do tipo II são a anemia hemolítica induzida pela *penicilina*, a púrpura trombocitopênica induzida pela *quinidina* e a granulocitopenia causada pelas sulfonamidas. Felizmente, essas reações autoimunes aos fármacos geralmente regredem alguns meses depois do afastamento do agente desencadeante.

Tipo III: reações de Arthus. As reações tipo III são mediadas predominantemente pela IgG; o mecanismo envolve a formação de complexos antígeno-anticorpo que, em seguida, fixam complemento. Os complexos são depositados no endotélio vascular, onde se desenvolve uma resposta inflamatória destrutiva conhecida como *doença do soro*. Esse fenômeno difere da reação tipo II porque a resposta inflamatória é induzida por anticorpos dirigidos contra antígenos teciduais. Os sinais e sintomas clínicos da doença do soro incluem erupções cutâneas urticariformes, artralgia ou artrite, linfadenopatia e febre. Vários fármacos incluindo os antibióticos comumente usados podem causar reações tipo doença do soro. Em geral, essas reações estendem-se por 6-12 dias e regredem em seguida, depois da eliminação do fármaco desencadeante.

Tipo IV: reações de hipersensibilidade tardia. As reações do tipo IV são mediadas pelos linfócitos T e macrófagos sensibilizados. Quando as células sensibilizadas entram em contato com o antígeno, a reação inflamatória é formada pela produção de linfocinas e pelo afluxo subsequente dos neutrófilos e macrófagos. A dermatite de contato causada pelo sumagre venenoso é um exemplo de reação de hipersensibilidade tardia ou tipo IV.

Reações idiossincráticas. *Idiossincrasia* é o estado de reatividade anormal a uma substância química, peculiar a determinado indivíduo. A resposta idiossincrática pode evidenciar-se por sensibilidade extrema às doses baixas ou por insensibilidade extrema às doses altas dos fármacos. As reações idiossincráticas podem ser atribuídas aos polimorfismos genéticos que acarretam diferenças individuais na farmacocinética dos fármacos, de fatores farmacodinâmicos como as interações fármaco-receptor (Evans e Rolling, 1999) ou da variabilidade na expressão de atividade enzimática. O uso de informação genética para explicar diferenças interindividuais nas respostas a fármacos ou para individualizar dosagem de fármacos aos pacientes com polimorfismo genético conhecido é referido como *farmacogenética* (Capítulo 7).

Um aumento da incidência de neuropatia periférica é verificado nos pacientes portadores de deficiências hereditárias da acetilação, tratados com isoniazida contra a tuberculose por exemplo, existem acetiladores rápidos e lentos devido ao polimorfismo na *N*-acetil-transferase. Vários homens negros (cerca de 10%) desenvolvem anemia hemolítica grave quando recebem primaquina como tratamento antimalárico. Esses indivíduos são portadores de uma deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase eritrocitária. A resistência geneticamente determinada à ação anticoagulante da varfarina é decorrente de uma alteração da vitamina K epóxido redutase.

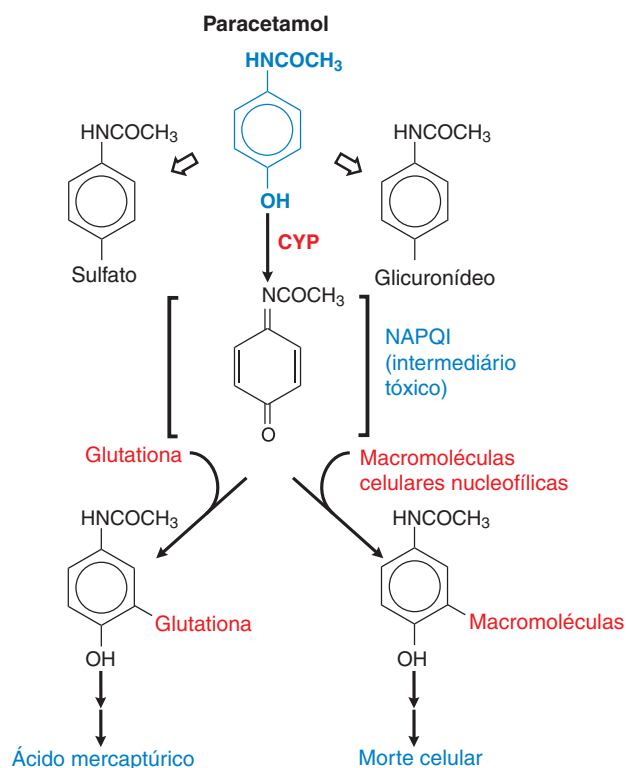


Figura 4-5 Vias do metabolismo e toxicidade do paracetamol. O intermediário tóxico NAPQI é a *N*-acetil-*p*-benzoquinoneimina.

Interações fármaco-fármaco. Os pacientes em geral são tratados com mais de um fármaco, têm escolhas dietéticas individuais e podem também estar usando medicações de venda livre, vitaminas e outros suplementos “naturais”. A natureza polifarmacêutica deste cuidado com a saúde exige a consideração de suas interações potenciais (Figura 4-6). As interações entre fármacos, de modo similar às alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas verificadas após dosagem excessiva, podem modificar a velocidade de absorção, a ligação às proteínas ou a velocidade de metabolização ou excreção de um ou dos dois fármacos que estão interagindo. A farmacodinâmica pode ser alterada pela competição nos receptores ou por interações farmacodinâmicas independentes do receptor quando dois fármacos têm ações similares através de mecanismos celulares diferentes. Indução e inibição do metabolismo de fármacos pelas CYPs (Capítulo 6) estão entre as interações mais desafiadoras clinicamente.

Interações da absorção. Os fármacos podem causar aumento ou diminuição da absorção de outro fármaco desde o lúmen intestinal. A ranitidina, um antagonista de receptores H_2 da histamina, aumenta o pH gastrointestinal e pode aumentar a absorção de fármacos básicos como o triazolam (O'Connor-Semmes e cols., 2001). Ao contrário, o sequestrador de ácidos biliares, colestiramina, causa uma redução significativa na concentração sérica do propranolol e pode diminuir seus efeitos para determinada dosagem (Hibbard e cols., 1984).

Interações de ligação às proteínas. Vários fármacos como o ácido acetilsalicílico, barbitúricos, fenitoína, sulfonamidas, ácido valproico e varfarina são extensamente ligados às proteínas plasmáticas, e é a sua fração livre (não ligada) que produz o efeito clínico. Estes fármacos têm toxicidade aumentada nas doses excessivas se os locais de ligação plasmática se tornam saturados, em estados fisiológicos que causam hipoalbuminemia ou quando são deslocados da ligação às proteínas por outros fármacos. O efeito anticoagulante da varfarina pode aumentar por causa do seu deslocamento das proteínas plasmáticas pelo uso simultâneo de ácido valproico (Guthrie cols., 1995).

Interações no metabolismo. Com frequência, um fármaco pode influenciar o metabolismo de um ou vários fármacos (Capítulo 6) e isso é especialmente notável com as CYPs hepáticas. O paracetamol é parcialmente transformado no metabólito tóxico NAPQ1 pela CYP2E1 (Figura 4-5). O consumo de etanol, um indutor potente da isoenzima 2E1 pode aumentar a suscetibilidade a intoxicação por paracetamol após dosagem excessiva (Dart e cols., 2006). De modo similar, inúmeros anti-histamínicos de segunda geração piperidínicos (terfenadina e astemizol) foram retirados do mercado quando se observou que causavam aumento do intervalo QT e taquidisritmias quando coadministrados com antibióticos macrolídeos.

Interações na ligação com receptores. A buprenorfina é um opioide com atividades agonista parcial e antagonista. Pode ser usada como analgésico, mas é usada mais comumente para tratar a dependência pelo ópio. Ela se liga aos receptores opioides com alta afinidade e pode prevenir a euforia devido ao uso concomitante de fármacos narcóticos de abuso.

Interações na ação terapêutica. O ácido acetilsalicílico é um inibidor da aglutinação de plaquetas e a heparina é um anticoagulante; administrados concomitantemente aumentam o risco de hemorragias. As sulfonilureias causam hipoglicemia estimulando a liberação de insulina pelo pâncreas, enquanto as biguanidas (metformina) diminuem a produção de glicose pelo fígado. Juntos, os dois fármacos podem controlar a hiperglicemia diabética.

A interação de fármacos é denominada de *aditiva* quando o efeito dos fármacos combinados é igual a soma dos efeitos de cada um administrado isoladamente. O efeito *sinérgico* é aquele em que o efeito combinado dos dois fármacos é maior do que a soma dos efeitos de cada um administrado isoladamente. *Potencialização* descreve a criação de um efeito tóxico de um dos fármacos pela presença de outro. *Antagonismo* é a interferência de um fármaco com a ação de outro. O antagonismo pode oferecer uma vantagem terapêutica quando um fármaco pode ser usado como antídoto contra a toxicidade de outro. *Antagonismo funcional* ou *fisiológico* ocorre quando duas substâncias químicas produzem efeitos opostos na mesma função fisiológica; esta é a base para a maioria dos cuidados de apoio oferecidos aos pacientes tratados por envenenamento por doses excessivas. *Antagonismo químico* ou *inativação* é a reação entre dois compostos visando neutralizar seus efeitos como é observado no tratamento por quelação. *Antagonismo disposicional* é a alteração da disponibilidade de um fármaco (interferindo na absorção, metabolismo,

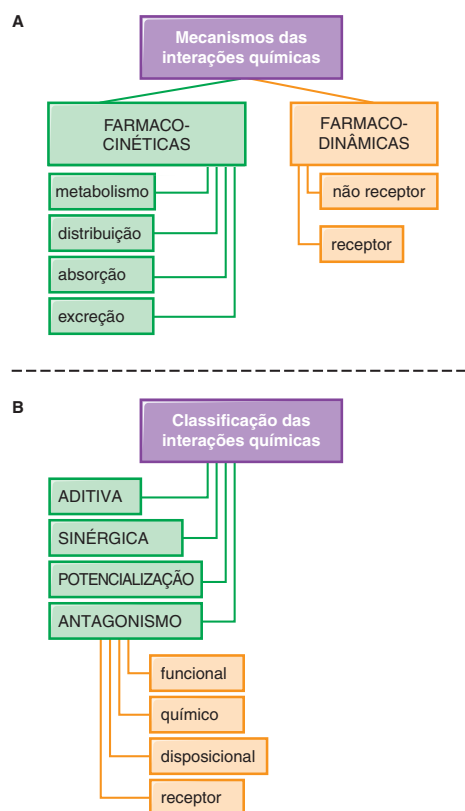


Figura 4-6 Mecanismos e classificação das interações de fármacos.

distribuição ou excreção) de modo que menos fármaco alcance o local de atuação ou sua permanência no organismo é reduzida. Antagonismo de *receptor* implica no bloqueio do efeito de um fármaco com uso de outro fármaco que compete no local receptor.

TESTES TOXICOLÓGICOS DESCRITIVOS EM ANIMAIS

Todos os testes toxicológicos descritivos realizados em animais têm como base dois princípios básicos. Primeiro, os efeitos das substâncias químicas produzidos nos animais de laboratório, quando são adequadamente qualificados, aplicam-se à toxicidade humana. Quando calculados com base na dose por unidade de superfície corporal, os efeitos tóxicos observados nos seres humanos geralmente são encontrados na mesma faixa de concentrações dos animais de laboratório. Tendo como base a massa corpórea, os seres humanos geralmente são mais suscetíveis do que os animais de laboratório. Essas informações são utilizadas para selecionar as doses para experiências clínicas com os agentes terapêuticos potenciais e para tentar estabelecer os limites de exposição permissível aos tóxicos ambientais.

Segundo, a exposição dos animais de laboratório aos agentes tóxicos em doses altas é um método necessário e válido para descobrir possíveis riscos aos seres humanos que se expõem às doses muito menores. Esse princípio baseia-se no conceito de dose-resposta quantitativa. Por motivos práticos, o número de animais utilizados nas experiências com materiais tóxicos geralmente é pequeno em comparação com a população humana potencialmente sob risco. Por exemplo, a incidência de 0,01% para um efeito tóxico grave (como câncer) representa 25.000 indivíduos em uma população de 250 milhões. Essa incidência seria inaceitavelmente alta. Contudo, para detectar de forma experimental uma incidência de 0,01%, provavelmente seriam necessários no mínimo 30.000 animais. Para estimar o risco com doses baixas, devem ser administradas doses elevadas a grupos relativamente pequenos. Evidentemente, a validade da extrapolação necessária é uma questão crucial.

Inicialmente, as substâncias químicas são testadas por estimativa da DL_{50} em duas espécies de animais e por duas vias de administração; uma delas é a via esperada de exposição dos seres humanos ao composto químico que está sendo testado. O número de animais que morrem em um período de 14 dias depois de uma única dose é anotado. Os animais também são examinados para sinais de intoxicação, letargia, modificação comportamental e morbidade.

Em seguida, a substância química é testada quanto à toxicidade por exposição repetida, geralmente ao longo de 90 dias. Esse estudo é realizado mais comumente em duas espécies e pela via provável de exposição ou utilização, com no mínimo três doses. Durante esse período, alguns parâmetros são monitorados e ao final do estudo os órgãos e tecidos são examinados por um patologista.

Ao mesmo tempo em que as experiências clínicas são realizadas, os animais de laboratório são submetidos a estudos de exposição crônica ou de longa duração. No caso dos fármacos, a duração da exposição depende, até certo ponto, da utilização clínica pretendida. Se o fármaco deveria ser utilizado normalmente por períodos curtos sob supervisão médica, como ocorre com os agentes antimicrobianos, a exposição dos animais por seis meses seria suficiente. Se deveria ser utilizado nos seres humanos por períodos mais longos, pode ser necessário estender o estudo de exposição crônica em animais por dois anos.

Os estudos de exposição crônica geralmente são realizados para determinar o potencial carcinogênico das substâncias químicas. Em geral, esses estudos são realizados em ratos e camundongos, tendo em vista a duração média de vida de tais espécies. Outros testes são planejados para avaliar a teratogenicidade (malformações congênitas), as toxicidades perinatal e pós-natal, bem como os efeitos na fertilidade. Os estudos de teratogenicidade geralmente são realizados pela administração dos fármacos às ratas e coelhas grávidas durante o período de organogênese. Como observado no Capítulo 6, métodos computacionais de sistemas de biologia química podem, em breve, contribuir nesses estudos.

TOXICOLOGIA, TESTES DE SEGURANÇA E ENSAIOS CLÍNICOS

Menos de um terço dos fármacos testados em ensaios clínicos chegam ao mercado. As leis federais nos EUA e considerações éticas exigem que o estudo de novos fármacos em humanos seja conduzido de acordo com normas rígidas. Estes estudos incluem os princípios de toxicologia mencionados anteriormente.

Se o fármaco é considerado pronto para estudos em humanos, deve ser preenchido um formulário do FDA denominado: *Notice of Claimed Investigational Exemption for a New Drug* (IND). O IND inclui: 1) informação da composição e origem do fármaco; 2) informações químicas e de fabricação; 3) todos os resultados dos estudos em animais; 4) protocolos e planos de pesquisa clínica propostos; 5) os nomes e credenciais dos médicos que conduzirão os ensaios clínicos; e 6) a compilação dos dados-chave relevantes ao estudo de fármacos no homem, disponibilizados aos pesquisadores e seus comitês institucionais de revisão (IRBs).

Com frequência são necessários 4 a 6 anos de testes clínicos para acumular e analisar todos os resultados necessários. Os testes em humanos iniciam depois de completar estudos toxicológicos agudos e subagudos suficientes em animais. Os testes de segurança crônica em animais, incluindo testes de carcinogenicidade, em geral são feitos concomitantes com os ensaios clínicos. Em cada uma das três fases formais de ensaios clínicos, os voluntários ou pacientes precisam ser informados da situação “sob investigação” do fármaco, bem como dos possíveis riscos e deve ser permitido que desistam ou que consentam em participar e receber o fármaco. Essa regulamentação é baseada em princípios éticos implementados na Declaração de Helsinque. Além da aprovação da organização patrocinadora e do FDA, um comitê de ética interdisciplinar (IRB) na instituição onde a triagem será conduzida deve revisar e aprovar os planos científicos e éticos para testar em humanos.

Na **fase I**, os efeitos do fármaco em função da dosagem são estabelecidos em um pequeno número (20-100) de voluntários saudáveis. Embora o objetivo seja determinar a dose máxima tolerada,

o estudo é planejado para evitar a toxicidade grave. Se há expectativa do fármaco ter toxicidade significativa, como seria o caso do tratamento de câncer e Aids, na fase I são usados pacientes voluntários com a doença ao invés de voluntários saudáveis. Os ensaios de fase I são planejados para determinar os limites prováveis da faixa de doses clinicamente seguras. Estes ensaios podem ser não cegos ou “abertos”, isto é, tanto os pesquisadores quanto os voluntários sabem o que está sendo oferecido. Alternativamente eles podem ser “cegos” e/ou controlados por placebo. A escolha do modelo depende do fármaco, da doença, dos objetivos dos investigadores e de questões éticas. Várias toxicidades previsíveis são detectadas nesta fase. Mensurações farmacocinéticas de absorção, meia-vida e metabolismo são conduzidas com frequência. Os estudos de fase I em geral são feitos em centros de pesquisa por farmacologistas clínicos.

Na **fase II** o fármaco é estudado em pacientes com a doença-alvo para determinar sua eficácia (“prova de conceito”) e as doses a serem usadas em um ensaio de acompanhamento. Um número modesto de pacientes 100-200 é estudado em detalhes. Pode ser usado um esquema simples-cego, com uma medicação placebo inerte e um fármaco ativo estabelecido (controle positivo), além do fármaco sob investigação. As triagens de fase II em geral são realizadas em centros clínicos especializados (p. ex., hospitais universitários). Pode ser detectada uma faixa mais ampla de toxicidades. Os ensaios de fase II tem as maiores taxas de fracasso, e apenas cerca de 25% dos fármacos candidatos passam para a fase III.

Na **fase III**, o fármaco é avaliado em número muito maior de pacientes com a doença-alvo, em geral mulheres, para estabelecer e confirmar ainda mais segurança e eficácia. Usando as informações obtidas nas fases I e II, a fase III é planejada para minimizar erros causados por efeito placebo, cursos variáveis da doença etc. Por isso, com frequência, são empregadas técnicas de duplo-cego e de trocas. O ensaio de fase III em geral é feito em instalações similares às antecipadas para o uso final do fármaco. Os estudos de fase III podem ser difíceis de planejar e executar e, em geral, são bem dispendiosos devido ao elevado número de pacientes envolvidos e a quantidade de informações que precisam ser coletadas e analisadas. O fármaco é formulado como planejado para a comercialização futura. Os pesquisadores em geral são especialistas na doença a ser tratada. Certos efeitos tóxicos, especialmente os causados por processos imunológicos, só são detectados nesta fase do ensaio.

Se os resultados da fase III alcançam as expectativas, é feito requerimento ao FDA para permitir a comercialização do novo fármaco. A aprovação da propaganda requer a submissão de um formulário *New Drug Application* (NDA) (ou para produtos biológicos: *Biological Licence Application* [BLA]) ao FDA. Observe que mesmo neste ponto do processo, a experiência com o novo fármaco é limitada às informações obtidas de poucos milhares de pacientes. Assim, a vigilância pós-comercialização, é crucial na determinação da toxicidade real do fármaco conforme vai sendo administrado para uma população muito maior na qual as reações adversas de baixa frequência vão ser observadas.

EPIDEMIOLOGIA DAS RESPOSTAS ADVERSAS DOS FÁRMACOS E INTOXICAÇÕES POR MEDICAMENTOS

As intoxicações podem ocorrer de várias formas após exposição a fármacos terapêuticos ou não terapêuticos e substâncias químicas (Tabela 4-2). A incidência de

Tabela 4-2

Possíveis cenários para a ocorrência de envenenamento

Toxicidade por fármacos terapêuticos
Exposição exploratória por crianças
Exposição ambiental
Exposição ocupacional
Abuso recreacional
Erro de medicação
Erro de prescrição
Erro de dispensação
Erro de administração
Administração proposital para autoagressão
Administração proposital para prejudicar o próximo

reações adversas graves e fatais a fármacos nos hospitais dos EUA é extremamente alta (Institute of Medicine, 1999; Lazarou e cols., 1998). Estima-se que cerca de 2 milhões de pacientes hospitalizados têm reações adversas graves a fármacos e cerca de 100.000 têm reações adversas fatais aos fármacos. O uso de boas práticas na prescrição como descrito no Apêndice I e na Tabela 4-6 pode ajudar a evitar estes resultados adversos.

Algumas toxicidades a medicamentos podem ser previstas com base no seu mecanismo farmacológico, contudo, com frequência somente no período já de comercialização é que o perfil tóxico terapêutico do fármaco se torna completamente conhecido. Nos EUA o sistema de aprovação de novos fármacos precisa somente de 500-3.000 indivíduos expostos. Este sistema identifica toxicidades que ocorrem em 1% ou mais pacientes que recebem o fármaco (Strom, 2004). O sistema de registro de efeitos adversos do FDA depende de dois sinais para detectar eventos adversos mais raros dos fármacos. *Primeiro*, o FDA exige (Regulamentação Federal, título 21, volume 5 seção 314.80) que o fabricante do fármaco realiza vigilância pós-comercialização dos fármacos prescritos. Existe regulamentação similar para os medicamentos de venda livre. *Segundo*, o FDA opera um sistema de registro voluntário (MedWatch, *on-line* em <http://www.fda.gov/Safety/Medwatch/default.htm>) disponível para os profissionais da saúde e consumidores. Os hospitais também podem ter comitês de efeitos adversos a fármacos para investigar possíveis eventos adversos e estas investigações podem ser disponibilizadas para a indústria e o governo. Infelizmente, qualquer conjunto de dados nacional subestima significativamente a morbidade e mortalidade atribuídas a eventos adversos de fármacos devido ao subregistro e porque é difícil estimar o denominador da exposição total do paciente para cada evento observado uma vez que o medicamento está disponível no mercado aberto.

Como exemplo, a vigilância pós-comercialização identificou toxicidade associada ao modulador de receptor da 5-HT, cisaprida. Este fármaco conhecido por aumentar a motilidade GI foi comercializado nos EUA como tratamento para o refluxo gastroesofágico. A vigilância pós-comercialização revelou que a cisaprida estava associada ao prolongamento do intervalo QT e a predisposição a arritmia ventricular. Ela foi retirada do mercado e estudos caso-controle subsequentes demonstraram aumento do risco de arritmias (Hennessy

e cols., 2008). Atualmente a cisaprida tem sua distribuição limitada por meio de um programa de acesso investigacional administrado pelo fabricante. Em outra situação, os inibidores seletivos de captação de serotonina (ISCSs; Capítulo 15) são aceitos como mais seguros do que os inibidores de monoaminoxidase e os antidepressivos tricíclicos, sendo prescritos popularmente para o tratamento da depressão; contudo, estudos pós-comercialização recentes procuram verificar se os ISCSs, podem predispor adolescentes e adultos jovens ao suicídio (Barbui, e cols., 2009). Assim, a determinação de toxicidade está sendo feita depois do estágio de desenvolvimento do fármaco.

A toxicidade terapêutica dos fármacos é só um aspecto do problema das intoxicações, como notado na Tabela 4-2. O mau uso e o uso abusivo de medicamentos e drogas ilícitas é um grande problema de saúde pública. A incidência de envenenamentos não intencionais e não iatrogênicos é bimodal, afetando principalmente crianças curiosas, com idades entre 1 e 5 anos e os idosos. A dosagem excessiva intencional com medicamentos é mais comum entre adolescentes e adultos. Cinquenta e um por cento dos envenenamentos informados ao Centros de Toxicologia no EUA (American Association of Poison Control Centers; AAPCC) envolve crianças com menos de 5 anos, e este grupo responde por menos de 3% das fatalidades, demonstrando que o envenenamento intencional é inerentemente mais perigoso que a exposição exploratória ou inadvertida (Bronstein e cols., 2008).

A quantificação exata dos envenenamentos não terapêuticos permanece inconclusiva. O National Institute of Drug Abuse (NIDA) comissionou a Universidade de Michigan, EUA, para realizar “Monitorizando o Futuro”, um levantamento dos estudantes do ensino secundário dos EUA com relação aos padrões de uso de fármacos (NIDA, 2009). Em 2008, 47% dos estudantes pesquisados informaram ter usado uma droga ilícita. Entre as substâncias de uso abusivo, 13% informaram ter usado narcótico que não a heroína, 10% anfetamina, 8,9% benzodiazepinas, antidepressores ou antipsicóticos e 8,5% barbitúricos. O NIDA também monitora os departamentos de emergência (DE) por meio da Abuse Warning Network (DAWN). Em 2006, cerca de 250 departamentos de emergência utilizadas por 100.000 pessoas foram relacionados com toxicidade a fármacos, e 49% destas utilizações foram relacionadas com uso não médico e uso abusivo de medicamentos. Os cinco fármacos mais envolvidos em mortes relacionadas com substâncias informados aos examinadores médicos participantes do DAWN em 2005 são apresentados na Tabela 4-3.

O AAPCC (www.aapcc.org) oferece informações toxicológicas para todo o EUA por telefone em ligação gratuita e coleciona registros voluntários de exposições potenciais a venenos há 25 anos. Tem registrado atualmente mais de 46 milhões de casos de exposição no seu banco de dados. Em 2007, cerca de 2,5 milhões de casos, incluindo 1.239 envenenamentos fatais, foram registrados voluntariamente no National Poison Data System (NPDS) da AAPCC. Oitenta e três por cento das exposições humanas registradas no NPDS foram não intencionais, 13% foram intencionais e 2,5% foram reações adversas a fármacos (Bronstein e cols., 2008). As substâncias mais frequentemente envolvidas nas exposições e fatalidades em humanos são apresentadas nas Tabelas 4-4 e 4-5.

Tabela 4-3

Os cinco primeiros fármacos envolvidos em mortes relacionadas com substâncias

Cocaína
Opioides
Benzodiazepinas
Álcool
Antidepressivos

Fonte: DHHS, EUA

Tabela 4-4

Substâncias mais frequentemente envolvidas em intoxicações em humanos

Substância	%
Analgésicos	12,5
Produtos de cuidados pessoais	9,1
Produtos de limpeza	8,7
Sedativos/hipnóticos/antipsicóticos	6,2
Corpos estranhos	5,1
Preparações tópicas	4,5
Medicamentos contra resfriado e tosse	4,5
Antidepressivos	4,0

Fonte: Dados de Bronstein e cols., 2008.

Tabela 4-5

Intoxicações associadas ao maior número de fatalidades humanas

Sedativos/hipnóticos e antipsicóticos
Paracetamol
Opioides
Antidepressivos
Fármacos cardiovasculares
Drogas “de rua” e estimulantes
Álcool

Fonte: Bronstein e cols., 2008

PREVENÇÃO DAS INTOXICAÇÕES

Redução dos erros de medicação. Durante a década passada foi dada atenção considerável a redução dos erros de medicação e aos efeitos adversos de fármacos (EAF). Os erros de medicação podem ocorrer em qualquer parte da prescrição médica ou do uso, enquanto os EAFs são lesões relacionadas ao uso ou não da medicação. Aceita-se que os erros de medicação são entre 50 e 100 vezes mais comuns do que os EAFs (Bates e cols., 1995). Alguns EAFs, como as alergias antes desconhecidas, são imprevisíveis, mas a maioria dos EAFs pode ser prevenida. Tradicionalmente os “5 Direitos/Certos” (“5 Rights”)* de

* N. de R.T. Com a tradução, perde-se o jogo de palavras, pois em inglês *right* significa direito ou certo.

administração segura de medicação são ensinados nas enfermarias do hospital:

Fármaco certo, paciente certo, dose certa, via certa e tempo certo.

Entretanto, conseguir a redução nos erros de medicação envolve a seleção de sistemas relacionados com a prescrição, documentação, transcrição, dispensação, administração e monitoração do tratamento, como apresentado no Apêndice I. O uso de boas práticas de medicação tem pontos de verificação obrigatórios e redundantes como ter um farmacêutico, um médico e uma enfermeira para revisar e confirmar que uma dosagem prescrita de medicação é apropriada para os pacientes antes da sua administração. Em tal sistema, o erro de medicação só vai acontecer se houverem várias falhas nas medidas de segurança de administração do fármaco e elas ocorrerem simultaneamente (Figura 4-7). Várias estratégias práticas foram sugeridas para reduzir os erros de medicação nos hospitais e outras instalações de saúde (Tabela 4-6) e estas estratégias são constantemente revisadas.

Prevenção das intoxicações no lar. A Tabela 4-2 mostra que há vários contextos nos quais a prevenção das intoxicações pode ser direcionada. Depressão e intenções suicidas devem ser identificadas e tratadas. A exposição a riscos no lar, ao ar livre e no trabalho deve ser reduzida a níveis moderados.

As estratégias de prevenção podem ser classificadas em *passivas*, que não requerem alterações de comportamento de parte do indivíduo ou *ativas*, que requerem adaptação continuada para terem sucesso. As estratégias passivas são mais eficazes, e vários tipos de prevenção passiva de intoxicações são descritos na Tabela 4-7.

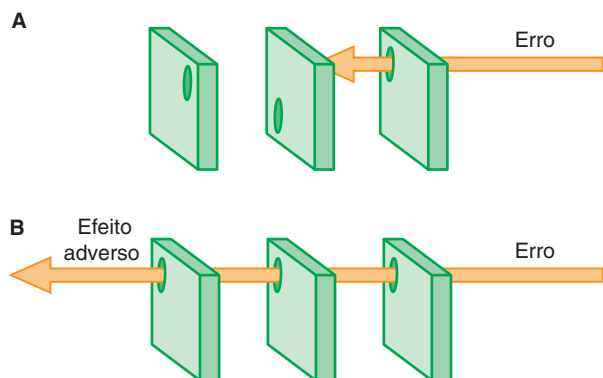


Figura 4-7 O modelo “queijo suíço” de erro de medicação. Tipicamente existem várias etapas de confirmação para identificar e prevenir um evento adverso de fármaco. O efeito adverso só acontece se os “furos” nos diversos sistemas se alinham. **A.** Um erro sistemático não leva ao efeito adverso porque ele é prevenido por outra etapa de verificação no sistema. **B.** Vários erros sistemáticos se alinham para permitir a ocorrência de um efeito adverso (Adaptada de Reason, 2000).

Tabela 4-6

Recomendações de boas práticas para reduzir os erros na administração de fármacos^a

Curto prazo

- Usar sistema unitário de distribuição de doses para medicamentos que não são de emergência
- Ter farmacêuticos para preparar as soluções intravenosas
- Retirar as medicações inerentemente perigosas (p. ex., KCl concentrado) das áreas de cuidados dos pacientes
- Desenvolver procedimentos especiais para fármacos de alto risco
- Melhorar as fontes de informações clínicas dos fármacos
- Melhorar a educação de administração de medicações para os clínicos
- Educar o paciente sobre a segurança e o uso acurado de medicamentos
- Melhorar o acesso dos clínicos que acompanham o paciente com o farmacêutico

Longo prazo

Implementar medidas de segurança com base em tecnologia:

- Entrada computadorizada das prescrições
- Confirmações de dosagem e alergias computadorizadas
- Controle de medicação computadorizada
- Uso de código de barras ou leitoras eletrônicas para a preparação e administração das medicações

^a Ver Massachusetts Hospital Association.

A incidência de envenenamentos em crianças diminuiu dramaticamente nas últimas quatro décadas. Esta tendência favorável foi decorrente principalmente da maior segurança das embalagens de fármacos, materiais de limpeza, terebintina e outros produtos químicos domésticos, melhora do treinamento e dos cuidados médicos e conscientização pública dos venenos potenciais.

Entre 1958 e 1973 a ingestão de ácido acetilsalicílico era uma causa comum de morte por intoxicação em crianças. Em 1973 passaram a ser exigidas embalagens “à prova de crianças” para os produtos com ácido acetilsalicílico, e esta alteração foi associada a uma

Tabela 4-7

Estratégias de prevenção de intoxicações passivas e exemplos

- Diminuir a fabricação e comercialização de venenos
 - Retirada da fenformina do mercado farmacêutico dos EUA*
- Reduzir a quantidade de venenos em produtos de consumo
 - Limitar o número de comprimidos em um único frasco de ácido acetilsalicílico infantil*
- Prevenir o acesso aos venenos
 - O uso de embalagens criança-resistentes*
- Alterar a formulação do produto
 - Remover o etanol dos antissépticos bucais*

redução de 34% na mortalidade infantil relacionada com este fármaco (Rodgers, 2002). Em 2007 nenhuma morte entre crianças com menos de seis anos causada por ácido acetilsalicílico foi registrada na AAPCC (Bronstein e cols., 2008). Entre 1983 e 1990 o ferro foi o medicamento monopreparado mais frequente em causar fatalidades em crianças com menos de seis anos, alcançando cerca de 1/3 das ocorrências. Em 1997 passou a ser exigido que os medicamentos com 30 mg ou mais de ferro elementar por unidade de dose fossem embalados em embalagens de dose unitária. Esta alteração foi associada a uma redução na mortalidade (relação de probabilidade de 0,07; intervalo de confiança de 95%, 0,52-0,01) (Tenenbein, 2005).

PRINCÍPIOS DE TRATAMENTO DAS INTOXICAÇÕES

A maioria das exposições a intoxicações registradas nos centros de toxicologia dos EUA é considerada como não tóxica ou minimamente tóxica (Bronstein e cols., 2008). Quando há expectativa de toxicidade ou ela efetivamente acontece, a prioridade do tratamento é manter as funções vitais até que o fármaco ou substância química seja eliminado do organismo. Devido ao início agudo e a duração finita da ação da maioria dos fármacos, o tratamento da intoxicação deve ser imediato e dirigido ao alvo. O primeiro alvo é manter as funções fisiológicas vitais. O segundo objetivo é manter a concentração do tóxico nos tecidos tão baixa quanto possível, prevenindo a absorção ou acelerando a eliminação. O terceiro objetivo é combater os efeitos tóxicos do fármaco nos locais efetadores.

Estabilização inicial do paciente intoxicado. O “ABC” mnemônico dos cuidados emergenciais é popularmente consultado e se aplica ao tratamento do envenenamento agudo (Tabela 4-8). Nos casos graves pode ser necessária e apropriada a entubação endotraqueal, assistência ventilatória, manutenção farmacológica da pressão arterial e/ou circulação extracorpórea.

Identificação do padrão clínico de toxicidade. A anamnese minuciosa permite criar uma relação dos medicamentos ou substâncias químicas possivelmente implicadas no quadro de intoxicação. A observação dos sinais físicos e os sintomas, com frequência, são somente dados adicionais para o diagnóstico. Grupos de sinais e sintomas físicos associados a síndromes específicas de intoxicação são denominados de *toxíndromes* (Erickson, 2007; Osterhoudt, 2004). A Tabela 4-9 descreve as toxíndromes comumente encontradas.

O teste toxicológico disponível mais típico, feito na urina, é o imunoensaio destinado a detectar fármacos comuns de uso abusivo como anfetaminas, barbitúricos, benzodiazepinas, maconha, cocaína e opiáceos. Envenenamentos agudos com estas substâncias em geral podem ser determinados com bases clínicas, mas os resultados destes testes raramente são disponíveis com velocidade suficiente para orientar a estabilização. Além disso, a detecção da substância ou seus metabólitos no imunoensaio urinário não significa que a

Tabela 4-8

ABCDE: Medidas de tratamento inicial nas intoxicações agudas

Vias respiratórias (<i>airway</i>)	Manter patência
Respiração (<i>breathing</i>)	Manter ventilação e oxigenação adequadas
Circulação	Manter a perfusão dos órgãos vitais
Deficiências	Avaliar as disfunções do SNC
	<i>Se for notado comprometimento considerar:</i>
	• Administração de oxigênio (avaliar oximetria de pulso)
	• Administração de glicose (avaliar a glicemia)
	• Administração de naloxona (considerar triagem empírica)
	• Tiamina (para pacientes adultos que recebem glicose)
Exposição	Avaliar “toxíndrome” (ver Tabela 4-9)

substância encontrada seja a responsável pelo quadro apresentado. Quando a ingestão de paracetamol ou ácido acetilsalicílico não pode ser excluída claramente por meio da anamnese é recomendada a quantificação destes fármacos no soro. O ECG pode ser útil na detecção de bloqueios cardíacos, bloqueio dos canais de Na⁺ ou de K⁺ associados a classes farmacológicas específicas (Tabela 4-10). Análises laboratoriais adicionais, como as usadas para determinar gasometria, bioquímica sanguínea, hemograma completo e outros testes devem ser monitorados em circunstâncias particulares.

Descontaminação do paciente intoxicado. A exposição da vítima pode ser por inalação, absorção cutânea ou pelas mucosas, por ingestão ou injeção. O primeiro passo é interromper a absorção da substância tóxica que estiver em andamento. Se necessário, olhos e pele devem ser lavados abundantemente. A descontaminação GI é o processo de prevenir ou reduzir a absorção da substância após ter sido ingerida. As estratégias primárias para a descontaminação GI incluem o esvaziamento gástrico, a adsorção da substância e a catarse. As condições mínimas para considerar a descontaminação GI incluem: 1) o veneno é potencialmente perigoso; 2) o veneno permanece não absorvido no estômago ou intestino, ou seja deve ser logo após a ingestão; e 3) o procedimento deve ser possível de modo seguro e com técnica apropriada. O esvaziamento gástrico raramente é ainda recomendado, mas a administração de carvão ativado e a realização de irrigação de todo o intestino continuam sendo opções terapêuticas.

O esvaziamento gástrico pode ser obtido induzindo o vômito ou por lavagem gástrica. Historicamente o método farmacológico de estimular o vômito inclui a administração de doses potencialmente tóxicas de sulfato de cobre ou apomorfina; mais recentemente o xarope de ipeca tomou seus lugares como fármaco favorito para induzir a êmese. O esvaziamento gástrico em estudos

Tabela 4-9

Toxíndromes comuns

CLASSE DE FÁRMACOS	EXEMPLO(S)	SITUAÇÃO MENTAL	FC	PA	FR	T	TAMANHO DA PUPILA	OUTROS
Simpaticomiméticos	Cocaína, Anfetamina	Agitação	↑	↑		↑	↑	Tremores, diaforese
Anticolinérgicos	Difenidramina, <i>Atropa belladonna</i>	Delírio	↑	↑		↑	↑	Íleo, rubor
Colinérgicos	Organofosforados	Sonolência/coma			↑		↓	SLMDCE; ^a fasciculação
Opioides	Heroína, Oxycodona	Sonolência/coma	↓		↓		↓	
Sedativo-hipnóticos	Benzodiazepinas, Barbitúricos	Sonolência/coma		↓	↓			
Salicilato	Ácido acetilsalicílico	Confusão	↑		↑	↑		Diaforese, vômitos
Bloqueador do canal de Ca ²⁺	Verapamil		↓	↓				

FC, frequência cardíaca; PA, pressão arterial; FR, frequência respiratória; T, temperatura.

^aSLMDCE – sialorreia, lacrimejamento, micção, diarreia, cólica gástrica e êmese.

voluntários mostrou que a absorção pode ser reduzida em cerca de um terço, sob condições ótimas (Tenenbein, 1987). Triagem randomizada do esvaziamento gástrico em pacientes intoxicados não mostrou incremento no resultado clínico (Pond e cols., 1995), mas a seleção dos pacientes e o momento do tratamento podem ter influenciado o resultado em direção da resposta nula. Baseando-se em evidências, a American Academy of Pediatrics não mais recomenda o xarope de ipeca como parte do programa de prevenção de lesões em crianças (AAP, 2003) e a American Academy of Clinical Toxicology desestimula o uso rotineiro do esvaziamento gástrico nos paciente intoxicados (AACT, 2004; Manoguerra e Cobaugh, 2005). O declínio do papel do xarope de ipeca no tratamento das

intoxicações é evidente pelo seu uso em menos de 0,1% dos casos informados a AAPCC em 2007, comparado com cerca de 10% em 1987 (Bronstein e cols., 2008).

Xarope de ipeca. O FDA aprovou a comercialização do xarope de ipeca sem prescrição em 1965. Os alcaloides cefelina e emetina presentes no xarope atuam como eméticos por ação irritante no trato entérico e efeito central no quimiorreceptor na zona de gatilho na área postrema do bulbo. O xarope de ipeca está disponível em recipientes com 15 e 30 mL. A ipeca é administrada por via oral em dose de 15 mL para crianças até 12 anos e 30 mL para crianças maiores e adultos. A administração é seguida, tipicamente, da ingestão de

Tabela 4-10

Diagnóstico diferencial de intoxicações (relação parcial) para manifestações eletrocardiográficas de toxicidade

BRADICARDIA/BLOQUEIO CARDÍACO	PROLONGAMENTO DO INTERVALO QRS	PROLONGAMENTO DO INTERVALO QTC
<i>Agentes colinérgicos</i> Fisostigmina Neostigmina Organofosforados, carbamatos <i>Agentes simpáticos</i> Antagonistas de receptores β Clonidina Opioides <i>Outros</i> Digoxina Bloqueadores dos canais de Ca ²⁺ Lítio	Fármacos antiarrítmicos Bupropiona Cloroquina Difenidramina Lamotrigina Fenotiazinas Propranolol Antidepressivos tricíclicos	(Ver o <i>site</i> do Arizona Center for Education and Research on Therapeutics, http://www.azcert.org/medical-pros/drug-lists/drug-list.cfm)

água e produz êmese confiável em 15-30 min. As contraindicações do uso do xarope de ipeca incluem depressão existente ou iminente no SNC, ingestão de substâncias corrosivas ou hidrocarbonadas (devido ao risco de pneumonia química) ou presença de condição médica que será agravada pelo vômito. A ipeca tem sido mal usada pelos pacientes bulímicos; no caso da síndrome de Munchausen e nos casos de abuso crônico, a ipeca pode causar desequilíbrios eletrolíticos séricos, cardiomiopatias, arritmias ventriculares e morte.

Lavagem gástrica. Os procedimentos para lavagem gástrica incluem a passagem de tubo orogástrico (diâmetro 24 French [~ 8 mm] para crianças pequenas até 40 French [~ 13 mm]) para adultos até o estômago, com o paciente em decúbito lateral esquerdo e a cabeça em nível abaixo dos pés. Preferencialmente o tubo deve ser apropriado para procedimentos de lavagem e ter consideráveis orifícios laterais. Após remover o conteúdo gástrico, 10-15 mL/kg (até 250 mL) de soro fisiológico de lavagem são administrados e retirados. Este procedimento continua até que o líquido de lavagem retorne límpido. As complicações do procedimento incluem traumatismo mecânico no estômago ou esôfago, aspiração do conteúdo gástrico e estimulação vagal.

Adsorção do tóxico se refere a sua ligação a superfície de outra substância. Um veneno adsorvido pode ser menos disponível para absorção pelo organismo. Sabe-se que o estado de repleção gástrico afeta a cinética de absorção. A terra de Fuller (floridina) é sugerida como adsorvente para paraquat, o azul da Prússia fixa tálio e cério e o poliestireno de sódio pode adsorver lítio. O adsorvente mais comum usado no tratamento de dosagem excessiva aguda é o carvão ativado.

Estudos em voluntários sugerem que o carvão ativado é mais eficaz na redução de substâncias absorvidas do que a indução do vômito ou a lavagem gástrica (Tenebein, 1987). A American Academy of Clinical Toxicology em protocolo recomenda que uma dose única de carvão ativado não deva ser administrada rotineiramente no manejo do paciente intoxicado e, mais, que só deve ser considerada se o paciente ingeriu quantidade potencialmente tóxica até uma hora antes da administração do carvão (AACT, 2005). Em 2007. O carvão foi usado em 4,3% dos casos informados aos centros de toxicologia dos EUA (Bronstein e cols., 2008). Evidências clínicas de melhora das variáveis do paciente decorrentes do tratamento com carvão ativado emergem lentamente (Buckley e cols., 1999; Isbister e cols., 2007; Page e cols., 2009), mas continuam faltando bons resultados finais em ensaios clínicos.

Carvão ativado. O carvão é obtido por meio de pirólise controlada de matéria orgânica, sendo *ativado* por meio de calor ou tratamento químico que aumentam sua estrutura interna de poros e a capacidade de adsorção superficial. A superfície do carvão ativado contém porções de carbono, como grupos carbonila e hidroxila, capazes de fixar venenos. A dose recomendada típica é de 0,5-2 g/kg de massa corpórea até o máximo tolerado de 75-100 g. Avaliação grosseira estima que 10 g de carvão ativado fixam cerca de 1 g de fármaco. A eficácia do carvão ativado em adsorver o fármaco ingerido diminui com o tempo. Alcoóis, corrosivos, hidrocarbonetos e metais não parecem ser bem adsorvidos pelo carvão.

As complicações do tratamento com carvão ativado incluem êmese, constipação, aspiração pulmonar e morte. As soluções de carvão são negras e viscosas. Em um grupo de crianças no departamento de emergências pediátricas, ao qual foi oferecido carvão, só 44% das crianças que tinham menos de seis anos aceitaram ingerir por via oral (Osterhoudt e cols., 2004a). A administração nasogástrica aumenta a incidência de êmese (Osterhoudt e cols., 2004b) e aumenta o risco de aspiração pulmonar. Não deve ser administrado carvão a pacientes com suspeita de perfuração GI ou que sejam candidatos a endoscopia.

Irrigação de todo o intestino. A irrigação de todo o intestino (ITI) envolve a administração enteral de grande volume de uma solução eletrolítica e isosmótica de polietilenoglicol de alta massa molecular com o objetivo de eliminar a substância tóxica pelo reto antes que seja absorvida. Os potenciais candidatos a ITI incluem: 1) traficantes de tóxicos (“mulas”) que ingerem cápsulas contendo as drogas ilícitas transportando-as em seus intestinos; 2) pacientes com dosagem excessiva de ferro; 3) pacientes que ingeriram produtos farmacêuticos de uso externo e 4) pacientes que ingeriram doses excessivas de fármacos de liberação prolongada ou formadoras de bezoares.

As soluções eletrolíticas de polietilenoglicol são administradas tipicamente na velocidade de 25-40 mL/kg/h até que o efluente retal seja claro e não saia mais fármaco/droga. Para obter esta elevada velocidade de administração pode ser usado um tubo nasogástrico. Volumes elevados foram administrados sem afetar de modo adverso a concentração eletrolítica sérica. A ITI é contraindicada na presença de obstrução ou perfuração intestinal e pode ser complicada por distensão abdominal ou aspiração pulmonar.

Catárticos. As duas classes mais comuns de catárticos simples são os sais de magnésio, como o citrato e o sulfato, e os carboidratos não digeríveis, como o sorbitol. O uso de catárticos simples foi abandonado como estratégia de descontaminação GI, embora o sorbitol seja administrado algumas vezes com dose simples de carvão ativado, em um esforço para acrescentar doçura e reduzir a tendência a constipação.

Incrementando a eliminação de venenos. Uma vez absorvido, os efeitos toxicodinâmicos prejudiciais de alguns fármacos podem ser reduzidos por métodos que aceleram sua eliminação do organismo. A excreção urinária de alguns fármacos pode ser aumentada pelo processo de armadilha iônica em urina alcalina. A excreção GI de alguns fármacos pode ser aumentada pelo uso de doses múltiplas de carvão ativado. Alguns fármacos podem ser removidos do organismo por técnicas extracorpóreas como diálise peritoneal, hemodiálise ou hemoperfusão.

Manipulação do pH da urina: alcalinização da urina. Fármacos sujeitos a depuração renal são excretados na urina por filtração glomerular e secreção tubular ativa (Capítulo 2); compostos não ionizados podem ser reabsorvidos mais rapidamente do que moléculas polares ionizadas. Ácidos fracos são suscetíveis

de aprisionamento iônico na urina. O ácido acetilsalicílico é um ácido fraco com $pK_a = 3,0$. Conforme o pH da urina aumenta, mais salicilato está na sua forma ionizada, no equilíbrio, e mais ácido salicílico se difunde para o lúmen tubular nos rins. Aceita-se que a alcalinização da urina também favorece a depuração do fenobarbital, clorpropamida, metotrexato e herbicidas clorfenoxi. A American Academy of Clinical Toxicology recomenda a alcalinização da urina como tratamento de primeira opção apenas em intoxicações moderadamente graves por salicilatos e que não tem indicação para hemodiálise (Proudfoot e cols., 2004). Para obter a alcalinização da urina deve-se administrar 100-150 mEq de bicarbonato de sódio em 1 litro de glicose a 5% em dobro da necessidade de reposição de líquidos e então titulado para manter o efeito. A hipopotassemia deve ser tratada, pois ela irá dificultar os esforços de alcalinizar a urina devido às trocas $H^+ - K^+$ nos rins. A alcalinização urinária é contraindicada na presença de insuficiência renal ou quando a administração de líquidos pode piorar o edema pulmonar ou a insuficiência cardíaca congestiva. A acetazolamida não é usada para alcalinizar a urina, pois ela provoca acidemia.

Doses múltiplas de carvão ativado. O carvão ativado adsorve fármacos a sua superfície e promove eliminação enteral. Doses múltiplas de carvão ativado podem acelerar a eliminação dos fármacos adsorvidos por dois mecanismos. O carvão interrompe a circulação entero-hepática dos fármacos metabolizados no fígado e excretados na bile e o carvão pode criar um gradiente de difusão através da mucosa GI e promover a movimentação dos fármacos da corrente sanguínea para o carvão no lúmen intestinal. O carvão pode ser administrado em doses múltiplas, 12,5 g/h cada 1, 2, ou 4 h (usar doses menores para crianças). As complicações do tratamento são similares às listadas para a dose simples de carvão ativado. O carvão aumenta a depuração de vários fármacos de baixa massa molecular, pequenos volumes de distribuição e meia-vida de eliminação prolongados. Na ausência de bons resultados clínicos, as doses múltiplas de carvão ativado parecem ter maior potencial de utilidade em doses excessivas de carbamazepina, dapsona, fenobarbital, quinina, teofilina e oleandro amarelo (AACT, 1999; da Silva e cols., 2003).

Remoção extracorpórea de fármacos. O fármaco ideal passível de remoção por hemodiálise tem baixa massa molecular, baixo volume de distribuição, alta solubilidade em água e mínima ligação às proteínas. A hemoperfusão envolve a passagem do sangue através de uma cápsula contendo partículas adsorventes. Os envenenamentos mais comuns para os quais a hemodiálise é usada às vezes incluem salicilatos, metanol, etilenoglicol, lítio, carbamazepina e ácido valproico. Para uma relação mais extensa de fármacos suscetíveis a hemodiálise ou hemoperfusão, ver Winchester (2002).

Terapia com antídotos. A terapia com antídotos envolve o antagonismo ou a inativação química de um veneno absorvido. A farmacodinâmica de um veneno pode ser alterada por competição com o receptor, como é o antagonismo propiciado pela naloxona nas doses excessivas de heroína. Um antídoto fisiológico pode usar diferentes mecanismos celulares para superar os efeitos de um veneno, como no uso do glucagon para estimular uma alternativa ao bloqueio do receptor β adrenérgico e aumentar o AMPc celular no caso de dosagem excessiva de propranolol. Os antivenenos e os fármacos quelantes se ligam e inativam diretamente os venenos. O metabolismo de

um fármaco também pode ser alterado por um antídoto; por exemplo, o fomepizol inibe a álcool desidrogenase e interrompe a formação de metabólitos ácidos tóxicos do etilenoglicol e do metanol.

A base do tratamento contra os envenenamentos é um bom apoio às vias aéreas, respiração, circulação e processos metabólicos vitais do paciente intoxicado até que o veneno seja eliminado do organismo; antídotos específicos raramente são necessários. Entre os antídotos específicos mais comuns estão a *N*-acetil-*L*-cisteína contra o envenenamento por paracetamol, os antagonistas opioides contra a dosagem excessiva por opioides e os fármacos quelantes contra a intoxicação por certos íons metálicos. Uma relação dos antídotos mais comumente usados é apresentada na Tabela 4-11.

FONTES IMPORTANTES PARA INFORMAÇÕES RELACIONADAS COM A TOXICIDADE DE FÁRMACOS E ENVENENAMENTOS

Os livros textos de farmacologia oferecem informações importantes pertinentes a natureza tóxica dos fármacos, mas podem não incluir informações sobre substâncias químicas industriais, de uso doméstico e as ambientais nem discutir como prevenir, identificar e tratar dosagens excessivas. As informações adicionais sobre o envenenamento com fármacos e substâncias químicas pode ser encontrada em vários livros dedicados a toxicologia (Flomenbaum, 2006; Klaassen, 2007; Olson, 2007; Shannon e cols., 2007). Um banco de dados* informatizado popular para informações sobre substâncias tóxicas é o POISINDEX (Micromedex, Inc., Denver, CO, USA).

A National Library of Medicine oferece informações sobre toxicologia e saúde ambiental (<http://sis.nlm.nih.gov/enviro.html>), incluindo um *link* para ToxNet (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>), coletânea de textos completos e banco de dados bibliográficos em toxicologia, substâncias químicas perigosas e áreas relacionadas.

Centros regionais de controle de intoxicações são fontes valiosas de informações toxicológicas e podem ser acessados de qualquer lugar nos EUA, por meio da *PoisonHelp hotline* nacional: 1-800-222-1222. Os centros de toxicologia também coletam dados epidemiológicos com relação a intoxicações, realizam vigilância de todos os riscos, proporcionam educação e trabalham cooperativamente com outras agências para prevenir intoxicações.

* N. de R.T. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) disponibiliza um telefone para informações de atendimento e esclarecimento à população. O número do Disque Intoxicação é 0800-722-6001, a ligação é gratuita e o usuário é atendido por uma das 36 unidades da Rede Nacional de Centros de Informação e Assistência Toxicológica (Renaciat), presente em 19 Estados.

Tabela 4-11

Alguns antídotos comuns e suas indicações

ANTÍDOTO	INDICAÇÃO(ÕES) EM CASO DE ENVENENAMENTO
Acetilcisteína	Paracetamol
Atropina, sulfato	Pesticidas organofosforados e carbamatos
Benzotropina	Distonia induzida por fármacos
Bicarbonato de sódio	Bloqueadores dos canais de Na ⁺
Bromocriptina	Síndrome maligna por neurolepticos
Cálcio, gliconato ou cloreto	Bloqueadores dos canais de Ca ²⁺ , fluoretos
Carnitina	Hiperamonemia por valproato
Dantroleno	Hipertermia maligna
Deferoxamina	Ferro
Difenidramina	Distonia induzida por fármacos
Dimercaprol (BAL)	Chumbo, mercúrio e arsênico
EDTA, CaNa ₂	Chumbo
Etanol	Metanol, etilenoglicol
Fisostigmina, salicilato	Síndrome anticolinérgica
Flumazenil	Benzodiazepinas
Folinato cálcico (leucovorina)	Metotrexato
Fomepizol	Metanol, etilenoglicol
Glucagon, cloridrato	Antagonistas β adrenérgicos
Hidroxibalamina, cloridrato	Cianetos
Imuno Fab Crotalídeo, polivalente	Envenenamento por serpente do gênero crotálico norte-americana
Imuno Fab digoxina	Glicosídeos cardíacos
Insulina (dose alta)	Bloqueadores dos canais de Ca ²⁺
Metiltionímio, cloreto (azul-de-metileno)	Metemoglobinemia
Naloxona, cloridrato	Opioides
Octreotida, acetato	Hipoglicemia induzida por sulfoniluréia
Oxigênio hiperbárico	Monóxido de carbono
Penicilamina	Chumbo, mercúrio e cobre
Piridoxina, cloridrato	Convulsões por isoniazida
Pralidoxima, cloreto (2-PAM)	Pesticidas organofosforados
Succímero (DMSA)	Chumbo, mercúrio e arsênico
Tiosulfato sódico	Cianetos
Vitamina K ₁ (fitonadiona)	Cumarina, indanediona

BIBLIOGRAFIA

- American Academy of Clinical Toxicology, and the European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. Position statement and practice guidelines on the use of multidose activated charcoal in the treatment of acute poisoning. *Clin Toxicol*, **1999**, 37:731–751.
- American Academy of Clinical Toxicology, and the European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. Position paper: Gastric lavage. *J Toxicol Clin Toxicol*, **2004**, 42:933–943.
- American Academy of Clinical Toxicology, and the European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. Position paper: Single-dose activated charcoal. *Clin Toxicol*, **2005**, 43:61–87.
- American Academy of Pediatrics Committee on Injury, Violence, and Poison Prevention. Poison treatment in the home. *Pediatrics*, **2003**, 112:1182–1185.
- Arizona Center for Education and Research on Therapeutics. Drugs that prolong the QT interval and/or induce torsade de pointes ventricular arrhythmia. <http://www.azcert.org/medical-pros/drug-lists/drug-lists.cfm>. Accessed January 23, 2010.
- Barbui C, Esposito E, Cipriai A. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of suicide: A systematic review of observational studies. *Can Med Assoc J*, **2009**, 180:291–297.
- Bates DW, Boyle DL, Vander Bliet MB, et al. Relationship between medication errors and adverse drug events. *J Gen Intern Med*, **1995**, 10:199–205.
- Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, et al. 2007 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 25th annual report. *Clin Toxicol*, **2008**, 46:927–1057.
- Buckley NA, Whyte IM, O'Connell DL, Dawson AH. Activated charcoal reduces the need for N-acetylcysteine treatment after acetaminophen overdose. *Clin Toxicol*, **1999**, 37:753–757.
- Dart RC, Erdman AR, Olson KR, et al. Acetaminophen poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol*, **2006**, 44:1–18.
- Erickson TE, Thompson TM, Lu JJ. The approach to the patient with an unknown overdose. *Emerg Med Clin North Am*, **2007**, 25:249–281.
- de Silva HA, Foneska MM, Pathmeswaran A, et al. Multiple-dose activated charcoal for treatment of yellow oleander poisoning: A single-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet*, **2003**, 361:1935–1938.
- Evans WE, Rolling MV. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science*, **1999**, 286:487–491.
- Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Hoffman RS, et al., eds. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*, 8th ed. McGraw-Hill, New York, **2006**.
- Guthrie SK, Stoysich AM, Bader G, Hilleman DE. Hypothesized interaction between valproic acid and warfarin. *J Clin Psychopharmacol*, **1995**, 15:138–139.
- Hennessy S, Leonard CE, Newcomb C, et al. Cisapride and ventricular arrhythmia. *Br J Clin Pharmacol*, **2008**, 66:375–385.
- Hibbard DM, Peters JR, Hunninghake DB. Effects of cholestyramine and colestipol on the plasma concentrations of propranolol. *Br J Clin Pharmacol*, **1984**, 18:337–342.
- Institute of Medicine. *To Err Is Human: Building a Safer Health System*. National Academy Press, Washington, DC, **1999**.
- Isbister GK, Friberg LE, Stokes B, et al. Activated charcoal decreases the risk of QT prolongation after citalopram overdose. *Ann Emerg Med*, **2007**, 50:593–600.

- Klaassen CD, ed. *Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons*, 7th ed. McGraw-Hill, New York, **2007**.
- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: A meta-analysis of prospective studies. *JAMA*, **1998**, 279:1200–1205.
- Manoguerra AS, Cobaugh DJ. Guidelines for the Management of Poisonings Consensus Panel. *Clin Toxicol*, **2005**, 43:1–10.
- Massachusetts Hospital Association. MHA best practice recommendations to reduce medication errors. Available at: http://macoalition.org/documents/Best_Practice_Medication_Errors.pdf. Also see: <http://www.macoalition.org/initiatives.shtml>. Accessed April 9, 2010.
- National Institute on Drug Abuse. Johnston LD, O'Malley PM, Bachman JG, Schulenberg JE. Monitoring the future: National results on adolescent drug use—overview of key findings **2008**. Available at: <http://www.monitoringthefuture.org/pubs/monographs/overview2008.pdf>. See also: <http://www.drugabuse.gov/DrugPages/MTF.html>. January 23, 2010.
- O'Connor-Semmes RL, Kersey K, Williams DH, *et al*. Effect of ranitidine on the pharmacokinetics of triazolam and alpha-hydroxytriazolam in both young and older people. *Clin Pharmacol Ther*, **2001**, 70:126–131.
- Olson KR, ed. *Poisoning & Drug Overdose*, 5th ed. McGraw-Hill, New York, **2007**.
- Osterhoudt KC. No sympathy for a boy with obtundation. *Pediatr Emerg Care*, **2004**, 20:403–406.
- Osterhoudt KC. The lexiconography of toxicology. *J Med Toxicol*, **2006**, 2:1–3.
- Osterhoudt KC, Alpern ER, Durbin D, *et al*. Activated charcoal administration in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care*, **2004a**, 20:493–498.
- Osterhoudt KC, Durbin D, Alpern ER, Henretig FM. Risk factors for emesis after therapeutic use of activated charcoal in acutely poisoned children. *Pediatrics*, **2004b**, 113:806–810.
- Page CB, Duffull SB, Whyte IM, Isbister GK. Promethazine overdose: Clinical effects, predicting delirium and the effect of charcoal. *QJ Med*, **2009**, 102:123–131.
- Pond SM, Lewis-Driver DJ, Williams GM, *et al*. Gastric emptying in acute overdose: A prospective randomized trial. *Med J Australia*, **1995**, 163:345–349.
- Proudfoot AT, Krenzelok EP, Vale JA. Position paper on urine alkalinization. *J Toxicol Clin Toxicol*, **2004**, 42:1–26.
- Reason J. Human error: Models and management. *Br Med J*, **2000**, 320:768–770.
- Rivera W, Kleinschmidt KC, Velez LI, *et al*. Delayed salicylate toxicity at 35 hours without early manifestations following a single salicylate ingestion. *Ann Pharmacother*, **2004**, 38:1186–1188.
- Rodgers GB. The effectiveness of childresistant packaging for aspirin. *Arch Pediatr Adolesc Med*, **2002**, 156:929–933.
- Shannon MW, Borron SW, Burns MJ, eds. *Haddad and Winchester's Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose*, 4th ed. Saunders/Elsevier, Philadelphia, **2007**.
- Strom BL. Potential for conflict of interest in the evaluation of suspected adverse drug reactions. *JAMA*, **2004**, 292:2643–2646.
- Sztajnkrzyer MD. Valproic acid toxicity: Overview and management. *Clin Toxicol*, **2002**, 40:789–801.
- Tenenbein M. Unit-dose packaging of iron supplements and reduction of iron poisoning in young children. *Arch Pediatr Adolesc Med*, **2005**, 159:557–560.
- Tenenbein M, Cohen S, Sitar DS. Efficacy of ipecac-induced emesis, orogastric lavage, and activated charcoal for acute drug overdose. *Ann Emerg Med*, **1987**, 16:838–841.
- U.S. Department of Health and Human Services. Drug abuse warning network. Available at: <https://dawninfo.samhsa.gov/default.asp>. Accessed April 9, 2010.
- Winchester JF. Dialysis and hemoperfusion in poisoning. *Adv Renal Replace Ther*, **2002**, 9:26–30.

5 Capítulo

Transportadores de membrana e resposta às substâncias terapêuticas

Kathleen M. Giacomini e
Yuichi Sugiyama

Os transportadores são proteínas da membrana encontradas em todos os organismos. Essas proteínas controlam o influxo de nutrientes e íons essenciais e o efluxo de produtos de degradação celular, toxinas ambientais, fármacos e outros xenobióticos. Em conformidade com suas funções críticas na homeostasia celular, cerca de 7% dos genes no genoma humano, ou seja, cerca de 2.000 genes, codificam transportadores ou proteínas relacionadas com o transporte. As funções dos transportadores de membrana podem ser facilitadas (equilibradoras, não necessitam de energia) ou ativas (exigem energia). Ao considerar o transporte de fármacos, os farmacologistas geralmente classificam os transportadores em duas grandes superfamílias: os transportadores ABC (*ATP binding cassette* [conjunto de ligação ao ATP]) e os SLC (*solute carrier* [carreador de solutos]).

As proteínas ABC, em sua maioria, pertencem à família dos transportadores ativos primários, que dependem da hidrólise do ATP para bombear ativamente os seus substratos através das membranas. Existem 49 genes conhecidos para as proteínas ABC, que podem ser reunidos em sete subclasses ou famílias (ABCA a ABCG) (Borst e Elferink, 2002). Entre os transportadores mais bem reconhecidos da superfamília ABC, destacam-se a glicoproteína P (P-gp, codificada pelo gene *ABCB1*, também denominado *MDR1*) e o regulador transmembrana da fibrose cística (CFTR, codificado pelo *ABCC7*).

A superfamília SLC inclui genes que codificam transportadores de função facilitada e transportadores ativos secundários acoplados a íons, encontrados em várias membranas celulares. Foram identificadas 48 famílias SLC com aproximadamente 300 transportadores no genoma humano (Hediger, 2004). Muitos servem de alvos para os fármacos ou atuam na absorção e processamento deles. Os transportadores SLC amplamente reconhecidos incluem os transportadores de serotonina (5-HT) e de dopamina (SERT, codificado pelo gene *SLC6A4*; DAT, codificado por *SLC6A3*).

A análise das evidências físicoquímicas sugere que a participação dos transportadores no transporte dos fármacos pelas membranas biológicas possa ser mais a regra que a exceção (Dobson e Kell, 2008). As proteínas transportadoras de fármacos atuam em vias farmacocinéticas e

farmacodinâmicas, incluindo aquelas envolvidas em efeitos tanto terapêuticos quanto adversos (Figura 5-1).

TRANSPORTADORES DE MEMBRANA NAS RESPOSTAS ÀS SUBSTÂNCIAS TERAPÊUTICAS

Farmacocinética. Em geral, os transportadores importantes em farmacocinética localizam-se nos epitélios intestinal, renal e hepático, onde atuam na absorção e na eliminação seletivas de substâncias endógenas e xenobióticos, incluindo fármacos (Ciarimboli, 2008; El-Sheikh e cols., 2008; Shitara e cols., 2005; Srimaroeng e cols., 2008). Os transportadores operam em associação a enzimas envolvidas no metabolismo de fármacos, eliminando-os e a seus metabólitos (Figura 5-2). Além disso, em vários tipos de células, os transportadores medeiam a distribuição de fármacos específica de tecidos (direcionamento dos fármacos). Já os transportadores também podem atuar como barreiras protetoras para determinados órgãos e tipos celulares. O acesso dos solutos aos vários tecidos (p. ex., cérebro e testículos) é limitado por uma barreira do endotélio capilar (p. ex., *barreira hematencefálica*) e os transportadores de efluxo destes endotélios podem limitar a penetração dos fármacos. Por exemplo, a glicoproteína P da barreira hematencefálica protege o SNC de uma variedade de fármacos estruturalmente diversos, através de seus mecanismos de efluxo. Muitos dos transportadores importantes nas respostas a substâncias terapêuticas controlam a distribuição tecidual, bem como a absorção e eliminação dos fármacos.

Farmacodinâmica: transportadores como alvos de fármacos. Os transportadores de membrana constituem os alvos de inúmeros fármacos de uso clínico. Por exemplo, os transportadores de neurotransmissores atuam como alvos de fármacos utilizados no tratamento dos distúrbios neuropsiquiátricos (Murphy e cols., 2004; Torres e Amara, 2007). O SERT (*SLC6A4*) representa um alvo de uma importante classe de antidepressivos, os inibidores seletivos

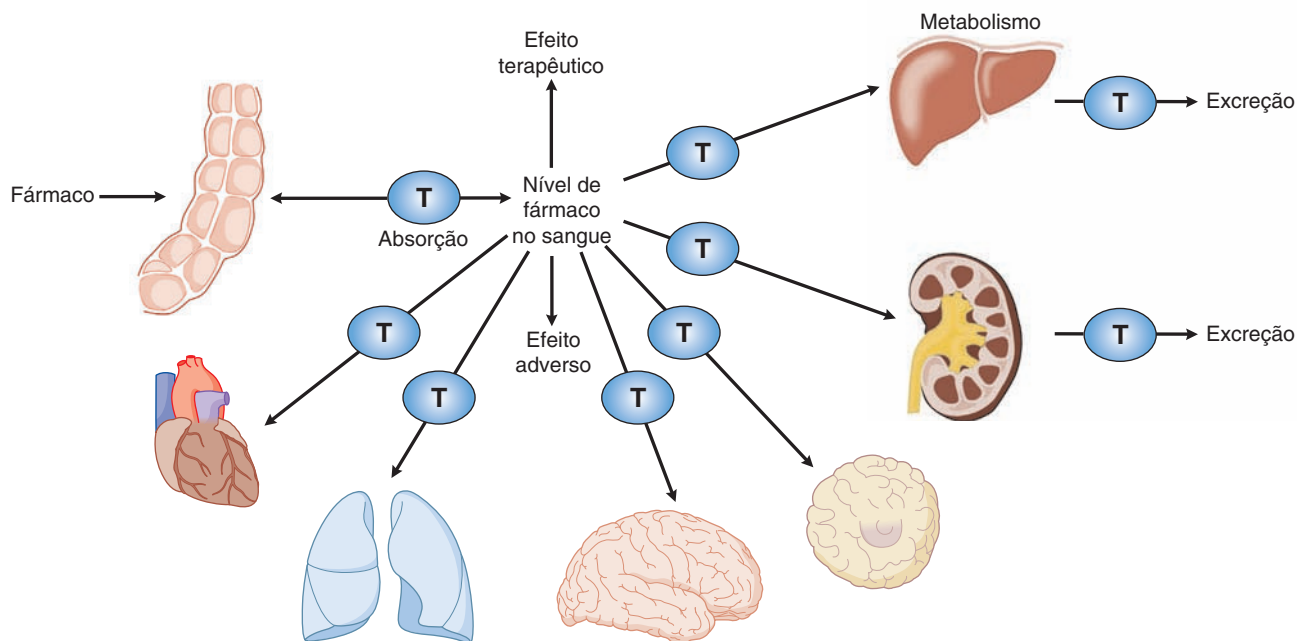


Figura 5-1 Funções dos transportadores de membrana nas vias farmacocinéticas. Os transportadores de membrana (T) desempenham várias funções nas vias farmacocinéticas (absorção, distribuição, metabolismo e excreção dos fármacos), estabelecendo, assim, os seus níveis sistêmicos. Os níveis dos fármacos frequentemente determinam os efeitos farmacológicos terapêuticos e adversos.

de recaptação de serotonina (ISRS). Outros transportadores de recaptação de neurotransmissores servem de alvos farmacológicos para os antidepressivos tricíclicos, várias anfetaminas (incluindo fármacos semelhantes à anfetamina utilizados no tratamento do transtorno de déficit de atenção em crianças) e anticonvulsivantes (Elliott e Beveridge, 2005; Torres e Amara, 2007). Esses transportadores também podem estar envolvidos na patogenia dos distúrbios neuropsiquiátricos, incluindo as doenças de Alzheimer e

Parkinson (Shigeri e cols., 2004; Sotnikova e cols., 2006). Os transportadores não neuronais também podem atuar como alvos potenciais de fármacos, como, por exemplo, os transportadores de colesterol na doença cardiovascular, os transportadores de nucleosídeos nos cânceres, os transportadores de glicose nas síndromes metabólicas e os contratransportadores de Na^+ - H^+ na hipertensão (Bobulescu e cols., 2005; Kidambi e Patel, 2008; Pascual e cols., 2004; Rader, 2006; Zhang e cols., 2007).

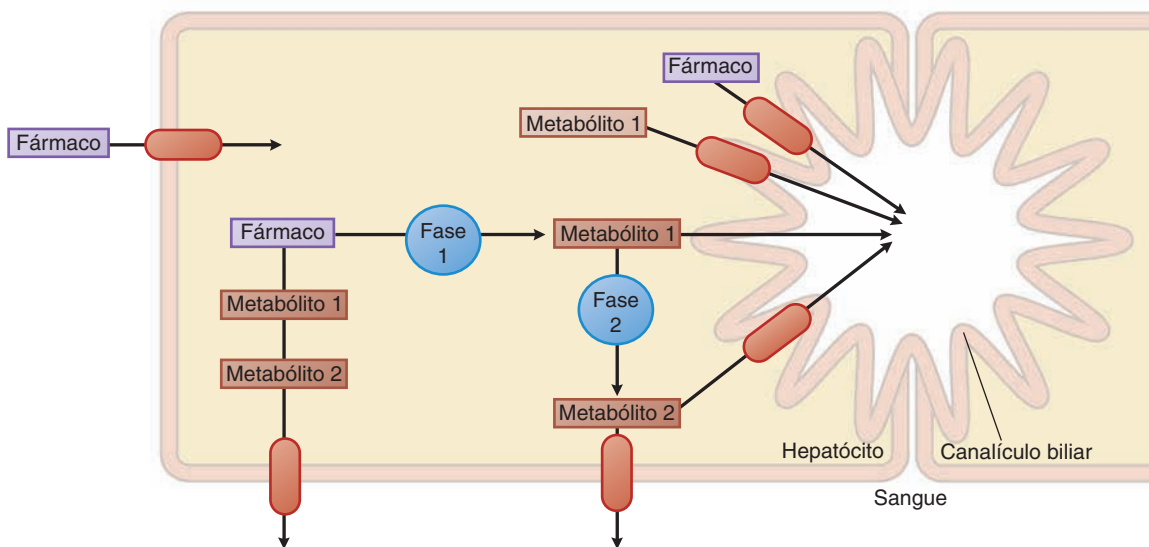


Figura 5-2 Transportadores hepáticos de fármacos. Os transportadores de membrana, indicados na forma de círculos vermelhos, atuam em conjunto com as enzimas de metabolismo de fármacos de fases 1 e 2 no hepatócito, mediando a captação e o efluxo dos fármacos e seus metabólitos.

Resistência aos fármacos. Os transportadores de membrana desempenham funções fundamentais no desenvolvimento da resistência aos antineoplásicos, antivirais e anticonvulsivantes. A resistência aos fármacos, principalmente aos agentes citotóxicos, geralmente ocorre por vários mecanismos, entre os quais dois dependem dos transportadores de membrana. A *redução da captação dos fármacos* como os antagonistas do folato, os análogos nucleosídicos e os complexos de platina é mediada pela expressão reduzida dos transportadores de entrada necessários a que estes compostos tenham acesso ao tumor. O *aumento do efluxo dos fármacos hidrofóbicos* é um dos mecanismos observados comumente com a resistência antitumoral nos ensaios celulares de resistência. Por exemplo, a glicoproteína P é expressa em níveis exagerados nas células tumorais após exposição a antineoplásicos citotóxicos (Lin e Yamazaki, 2003; Leslie e cols., 2005; Szakacs e cols., 2006). A glicoproteína P bombeia os antineoplásicos para fora das células, tornando-as resistentes aos efeitos citotóxicos desses fármacos. Outros transportadores de efluxo, incluindo a proteína de resistência do câncer de mama (BCRP) e as proteínas associadas à resistência a vários fármacos (MRPs), também foram implicados na resistência aos antineoplásicos (Clarke e cols., 2002; Toyoda e cols., 2008). A expressão exagerada da proteína 4 de resistência a múltiplos fármacos (MRP4) está associada ao desenvolvimento de resistência a análogos nucleosídeos antivirais (Imaoka e cols., 2006; Schuetz e cols., 1999).

TRANSPORTADORES DE MEMBRANA E REAÇÕES ADVERSAS AOS FÁRMACOS

Através dos mecanismos de importação e exportação, os transportadores controlam, em última análise, a exposição das células aos carcinógenos químicos, às toxinas ambientais e aos fármacos. Dessa maneira, os transportadores desempenham funções essenciais na toxicidade celular desses agentes. De modo geral, as respostas adversas aos fármacos mediadas por transportadores podem ser classificadas em categorias (Figura 5-3).

Os transportadores expressos no fígado e nos rins, bem como as enzimas metabólicas, constituem importantes determinantes da exposição aos fármacos no sangue circulante e, deste modo, influenciam a exposição e, conseqüentemente, seus efeitos tóxicos em todos os órgãos (Figura 5-3, painel superior) (Mizuno e cols., 2003). Por exemplo, depois da administração oral de um inibidor da HMG-CoA redutase (p. ex., pravastatina), a captação hepática de primeira passagem eficiente do fármaco pelo polipeptídeo transportador de ânions orgânicos OATP1B1 maximiza os efeitos destes fármacos sobre a HMG-CoA redutase hepática. A captação pelo

OATP1B1 também minimiza o escape desses fármacos na circulação sistêmica, onde podem causar respostas adversas, como miopatia do musculoesquelético.

Nos órgãos-alvo dos efeitos tóxicos ou nas barreiras destes órgãos, os transportadores afetam a exposição aos fármacos. Os transportadores expressos nos tecidos que podem atuar como alvos de toxicidade dos fármacos (p. ex., cérebro) ou nas barreiras destes tecidos (p. ex., barreira hematoencefálica [BHE]) podem controlar rigorosamente as concentrações locais de fármacos e, assim, a exposição desses tecidos a eles (Figura 5-3, painel do meio). Por exemplo, para restringir a penetração de compostos no cérebro, as células endoteliais da BHE estão firmemente unidas por junções estreitas e alguns transportadores de efluxo estão expressos no lado voltado para o sangue circulante (luminal). A importância do transportador ABC — a proteína de resistência a múltiplos fármacos (*ABCB1*, *MDR1*; glicoproteína P, P-gp) na BHE foi demonstrada em camundongos com supressão do gene *mdr1a* (Schinkel e cols., 1994). As concentrações cerebrais de muitos substratos da glicoproteína P, como a digoxina utilizada no tratamento da insuficiência cardíaca (Capítulo 28) e a ciclosporina A (Capítulo 35), que é um agente imunossupressor, estão notavelmente elevadas nos camundongos *mdr1a*(-/-), embora suas concentrações plasmáticas não se alterem significativamente.

Outro exemplo de controle da exposição aos fármacos pelos transportadores é proporcionado pelas interações da loperamida e quinidina. A primeira é um opioide periférico utilizado no tratamento da diarreia e utiliza como substrato a glicoproteína P. A administração simultânea da loperamida e da quinidina (um potente inibidor da glicoproteína P) causa depressão respiratória significativa, uma resposta adversa à loperamida (Sadeque e cols., 2000). Como as concentrações plasmáticas de loperamida não se alteram na presença da quinidina, foi sugerido que esta última iniba a glicoproteína P na BHE, resultando em maior exposição do SNC à loperamida e depressão respiratória. Por conseguinte, a inibição do efluxo mediado pela glicoproteína P na BHE provoca aumento na concentração de substratos no SNC e potencializa os efeitos adversos.

O oseltamivir (um antiviral) é outro exemplo de que a disfunção de uma barreira ativa pode causar efeitos no SNC. O comportamento anormal parece ser uma reação adversa rara desse fármaco. O oseltamivir e sua forma ativa Ro64-0802 estão sujeitos ao efluxo ativo pela BHE com a ajuda da glicoproteína P, do transportador 3 de ânions orgânicos (OAT3) e da proteína 4 associada à resistência a múltiplos fármacos (MRP4) (Ose e cols., 2009). As atividades reduzidas desses transportadores na BHE em consequência do uso simultâneo de outros fármacos, de fatores ontogenéticos ou genéticos, ou de algumas doenças, pode ampliar a exposição do SNC ao oseltamivir e ao Ro64-0802, contribuindo para seus efeitos neurológicos adversos.

A toxicidade induzida por fármacos é algumas vezes causada pela distribuição tecidual concentradora mediada por transportadores de influxo. Por exemplo, as biguanidas (p. ex., metformina e fenformina), amplamente utilizadas como hipoglicemiantes orais no tratamento do diabetes melito tipo II, podem produzir acidose lática, um efeito adverso letal. A fenformina foi retirada do mercado por essa razão. As biguanidas são substratos do transportador de cátions orgânicos OCT1, que é altamente expresso no fígado. Depois da administração oral de metformina, a distribuição do fármaco nos fígados dos camundongos *oct1*(-/-) apresenta-se acentuadamente reduzida em comparação com aquela observada em camundongos do tipo selvagem. Além disso, as concentrações plasmáticas de

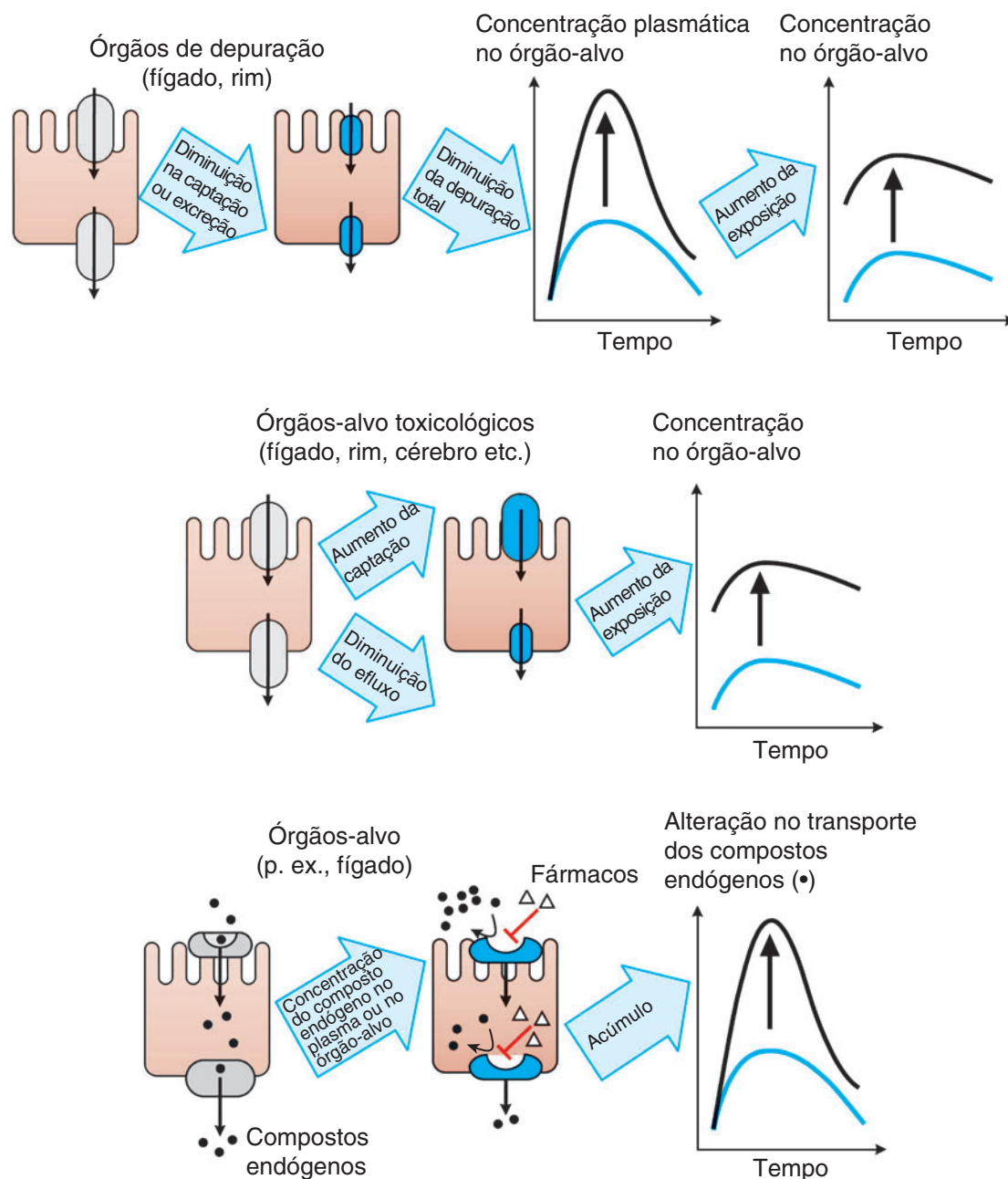


Figura 5-3 Principais mecanismos pelos quais os transportadores medeiam as respostas adversas aos fármacos. São apresentados três casos. O painel à esquerda, em cada caso, fornece uma representação do mecanismo; o painel à direita mostra o efeito resultante dos níveis do fármaco. Painel superior. Aumento das concentrações plasmáticas do fármaco, devido a uma diminuição na captação e/ou secreção em órgãos de depuração, como o fígado e rim. Painel do meio. Aumento na concentração do fármaco em órgãos-alvo toxicológicos, decorrente da maior captação ou efluxo reduzido do fármaco. Painel inferior. Aumento na concentração plasmática de um composto endógeno (p. ex., ácido biliar), devido à inibição do influxo do composto endógeno pelo fármaco no seu órgão de eliminação ou órgão-alvo. O diagrama também pode representar uma elevação na concentração do composto endógeno no órgão-alvo, decorrente da inibição do efluxo do composto endógeno pelo fármaco.

ácido lático induzidas pela metformina estão diminuídas em camundongos *oct1*(-/-), em comparação com animais do tipo selvagem, embora as concentrações plasmáticas de metformina sejam semelhantes nos camundongos com e sem supressão deste gene. Esses resultados indicam que a captação hepática das biguanidas mediada pelo OCT1 desempenhe um importante papel na acidose láctica (Wang e cols., 2003).

O transportador de ânions orgânicos 1 (OAT1) e os transportadores de cátions orgânicos (OCT1 e OCT2) também são exemplos

de efeitos tóxicos associados ao transportador. O OAT1 é expresso principalmente no fígado, onde é responsável pela secreção tubular renal de compostos aniônicos. De acordo com alguns estudos, os substratos do OAT1, inclusive cefaloridina (antibiótico β -lactâmico) e adefovir e cidofovir (antivirais), causam nefrotoxicidade. Experimentos *in vitro* sugeriram que a cefaloridina, o adefovir e o cidofovir sejam substratos do OAT1 e que as células que expressam este transportador sejam mais suscetíveis aos efeitos tóxicos destes fármacos que as células de controle (Ho e cols., 2000; Takeda e cols.,

1999). As expressões exógenas do OCT1 e do OCT2 aumentam as sensibilidades das células tumorais aos efeitos citotóxicos da oxaliplatina (no caso do OCT1) e da cisplatina e oxaliplatina (no caso do OCT2) (Zhang e cols., 2006b).

Os fármacos podem modular os transportadores de ligantes endógenos e, deste modo, produzir efeitos adversos (Figura 5-3, painel inferior). Por exemplo, os ácidos biliares são captados principalmente pelo polipeptídeo cotransportador de Na^+ -taurocolato (NTCP) (Hagenbuch e cols., 1991) e excretados na bile pela bomba de exportação de sais biliares (BSEP [*bile salt export pump*] *ABCB11*) (Gerloff e cols., 1998). A bilirrubina é captada pelo OATP1B1 e conjugada com ácido glicurônico, sendo o glicuronídeo de bilirrubina excretado pela proteína associada à resistência a múltiplos fármacos (MRP2, *ABCC2*). A inibição desses transportadores por fármacos pode causar colestase ou hiperbilirrubinemia. A troglitazona, uma tiazolidinediona sensibilizadora da insulina utilizada no tratamento do diabetes melito tipo II, foi retirada do mercado em virtude de sua hepatotoxicidade. O mecanismo da hepatotoxicidade induzida pela troglitazona não foi esclarecido. Uma das hipóteses é a de que a troglitazona e seu conjugado sulfato induzam colestase. O sulfato de troglitazona inibe poderosamente o efluxo de taurocolato ($K_i = 0,2 \mu\text{M}$) mediado pelo transportador ABC BSEP. Essas observações sugerem que o sulfato de troglitazona induza colestase ao inibir a função do BSEP. O transporte mediado pelo BSEP também é inibido por outros fármacos, inclusive ciclosporina A e antibióticos como rifamicina e rifampicina (Stieger e cols., 2000).

Por conseguinte, os transportadores de captação e de efluxo determinam as concentrações plasmáticas e teciduais de compostos endógenos e de xenobióticos e, dessa maneira, podem influenciar a toxicidade sistêmica ou de localização específica dos fármacos.

MECANISMOS BÁSICOS DE TRANSPORTE DA MEMBRANA

Transportadores versus canais. Tanto os canais quanto os transportadores facilitam a passagem de íons inorgânicos e de compostos orgânicos pelas membranas (Reuss, 2000). Em geral, os canais ocorrem em dois estados primários, aberto e fechado, que consistem em fenômenos totalmente estocásticos. Somente no estado aberto é que os canais parecem efetivamente atuar como poros para os íons selecionados, permitindo a sua passagem através da membrana plasmática. Após sua abertura, os canais retornam ao estado fechado em função do tempo. Já um transformador forma um complexo intermediário com o substrato (soluto), e, subsequentemente, uma alteração na configuração do transportador induz a translocação dos substratos para o outro lado da membrana. Por conseguinte, existe uma notável diferença nas taxas de renovação entre canais e transportadores. As constantes de taxa de renovação dos canais típicos são de 10^6 - 10^8 s^{-1} , enquanto as dos transportadores são, quando muito, de 10^1 - 10^3 s^{-1} . Como um determinado transportador forma complexos intermediários com compostos específicos

(denominados *substratos*), o transporte mediado por transportadores através das membranas caracteriza-se por saturabilidade e inibição por análogos do substrato, conforme descrito em “Cinética do transporte”.

Os mecanismos básicos envolvidos no transporte de solutos através das membranas biológicas incluem as difusões passiva e facilitada e o transporte ativo. O transporte ativo pode ser ainda subdividido em transporte ativo primário e secundário. Esses mecanismos estão ilustrados na Figura 5-4 e nas seções subsequentes.

Difusão passiva. A difusão simples de um soluto através da membrana plasmática consiste em três processos: partição da fase aquosa para a lipídica, difusão através da dupla camada lipídica e repartição na fase aquosa, no lado oposto. A difusão de qualquer soluto (incluindo fármacos) ocorre ao longo de um gradiente de potencial eletroquímico do soluto.

Essa difusão pode ser descrita pela equação:

$$\Delta\mu = zE_m F + RT \ln \left(\frac{C_i}{C_o} \right) \quad (\text{Equação 5-1})$$

onde μ é o gradiente potencial, z é a valência do soluto, E_m é a voltagem da membrana, F a constante de Faraday, R a constante dos gases, T a temperatura absoluta e C a concentração do soluto no interior (i) e fora (o) da membrana plasmática. O primeiro termo do lado direito da Equação 5-1 representa o potencial elétrico e o segundo o potencial químico.

No caso dos compostos não ionizados, o fluxo J atribuído à difusão simples pode ser calculado pela primeira lei de Fick (permeabilidade multiplicada pela diferença de concentração). No caso dos compostos ionizados, a diferença de potencial elétrico através da membrana plasmática deve ser levada em consideração. Supondo que o campo elétrico seja constante, o fluxo é calculado pela equação de Goldman-Hodgkin-Katz:

$$J = -P \frac{zE_m F}{RT} \left[\frac{C_i - C_o \exp(E_m F / RT)}{1 - \exp(E_m F / RT)} \right] \quad (\text{Equação 5-2})$$

onde P representa a permeabilidade. A lipossolubilidade e a hidrossolubilidade, o peso molecular e a forma do soluto constituem os determinantes do fluxo na difusão passiva e estão incorporados à constante de permeabilidade P . A constante de permeabilidade correlaciona-se positivamente com a lipofilicidade determinada pela partição entre a água e os solventes orgânicos, como o octanol e também está relacionada com o inverso da raiz quadrada do peso molecular do soluto. No estado de equilíbrio dinâmico, os potenciais eletroquímicos de todos os compostos tornam-se iguais através da membrana plasmática. No caso dos compostos não ionizados, as concentrações no estado de equilíbrio dinâmico são iguais através da membrana plasmática. Entretanto, para os compostos ionizados, a relação de concentração no estado de equilíbrio dinâmico atra-

Transporte ativo (transporte ascendente)

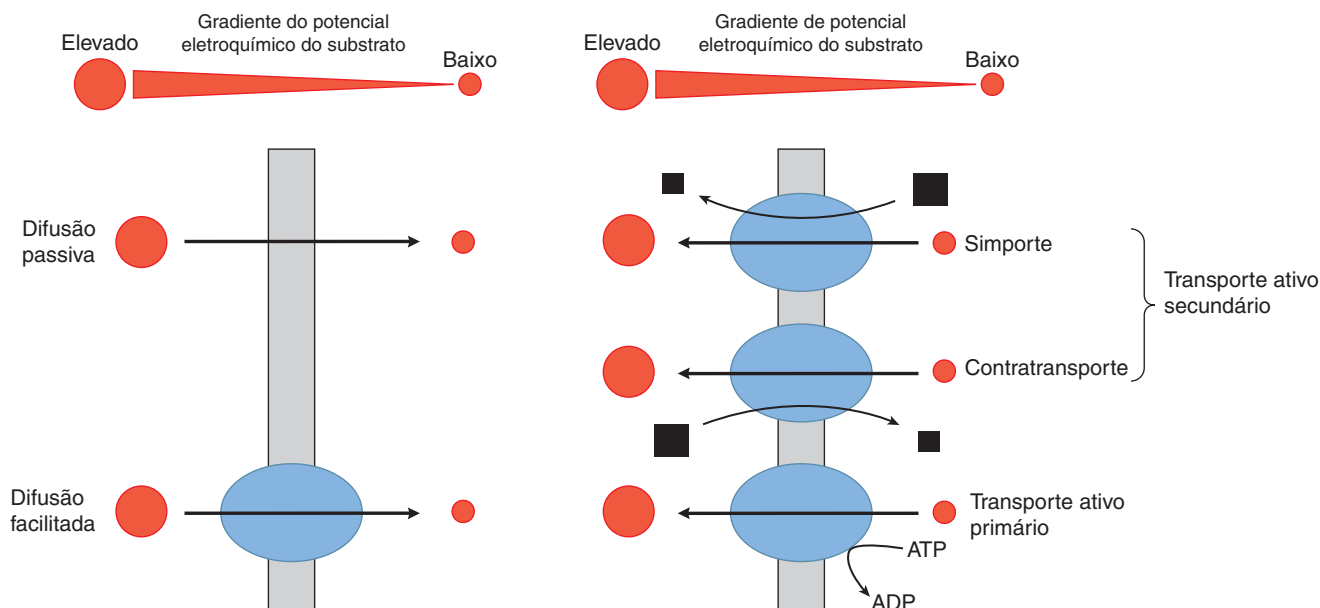


Figura 5-4 Classificação dos mecanismos de transporte da membrana. Os círculos em vermelho indicam o substrato. O diâmetro dos círculos é proporcional à concentração do substrato. As setas mostram a direção do fluxo. Os quadrados pretos representam os íons que fornecem a força propulsora para o transporte (o tamanho é proporcional à concentração do íon). Os círculos azuis representam as proteínas transportadoras.

vés da membrana plasmática é afetada pela voltagem da membrana, fornecida pela equação de Nernst.

$$\frac{C_i}{C_o} = \exp\left(\frac{-zE_m F}{RT}\right) \quad (\text{Equação 5-3})$$

A voltagem da membrana é mantida pelos gradientes iônicos através dela mesma.

Difusão facilitada. A difusão de íons e compostos orgânicos através da membrana plasmática pode ser facilitada por um transportador de membrana. A difusão facilitada é uma forma de transporte de membrana mediado por transportador, que não necessita de energia. À semelhança da difusão passiva, o transporte de compostos ionizados e não ionizados através da membrana plasmática ocorre ao longo de seu gradiente de potencial eletroquímico. Por conseguinte, o estado de equilíbrio dinâmico será alcançado quando o potencial eletroquímico do composto se tornar igual em ambos os lados da membrana.

Transporte ativo. O transporte ativo é uma forma de transporte de membrana que exige o suprimento de energia. Trata-se do transporte de solutos contra seus gradientes eletroquímicos, levando à concentração de solutos em um dos lados da membrana e à criação de energia potencial no gradiente eletroquímico formado. O transporte ativo desempenha um importante papel na captação e

no efluxo de fármacos e outros solutos. Dependendo da força propulsora, o transporte ativo pode ser subdividido em transporte ativo primário e secundário (Figura 5-4).

Transporte ativo primário. O transporte através da membrana em que ocorre acoplamento direto com a hidrólise do ATP é denominado *transporte ativo primário*. Os transportadores ABC são exemplos de transportadores ativos primários. Eles contêm um ou dois conjuntos de ligação do ATP, que são domínios altamente conservados na região da alça intracelular e demonstram atividade de ATPase. Nas células dos mamíferos, os transportadores ABC medeiam o efluxo unidirecional de solutos através das membranas biológicas. O mecanismo molecular pelo qual a hidrólise do ATP é acoplada ao transporte ativo de substratos pelos transportadores ABC constitui objeto de pesquisa.

Transporte ativo secundário. No transporte ativo secundário, o transporte de um soluto S_1 através de uma membrana biológica contra o seu gradiente de concentração é energeticamente impulsionado pelo transporte de outro soluto S_2 , de acordo com seu gradiente de concentração. Por conseguinte, a força propulsora para esse tipo de transporte está armazenada no potencial eletroquímico criado pela diferença de concentração de S_2 através da membrana plasmática. Por exemplo, a Na^+ , K^+ -ATPase cria um gradiente de concentração de Na^+ dirigido para

dentro através da membrana plasmática. Nessas condições, o movimento de Na^+ para dentro produz a energia para impulsionar o movimento de um substrato S_1 contra o seu gradiente de concentração por um transportador ativo secundário, como na troca de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$.

Dependendo da direção de transporte do soluto, os transportadores ativos secundários são classificados em simportadores ou contratransportadores. Os *simportadores*, também denominados *co-transportadores*, transportam S_2 e S_1 na mesma direção, enquanto os *contratransportadores*, também denominados *permutadores*, deslocam seus substratos em direções opostas (Figura 5-4). A energia livre produzida por um íon de sódio (Na^+) extracelular é fornecida pela diferença do potencial eletroquímico através da membrana plasmática:

$$\Delta\mu_{\text{Na}} = E_m F + RT \ln \left(\frac{C_{\text{Na}, i}}{C_{\text{Na}, o}} \right) \quad (\text{Equação 5-4})$$

O potencial eletroquímico de um composto não ionizado $\Delta\mu_S$ adquirido a partir de um Na^+ extracelular é menor do que esse valor:

$$\Delta\mu_S + \Delta\mu_{\text{Na}} = \leq 0 \quad (\text{Equação 5-5})$$

Por conseguinte, a relação de concentração do composto é fornecida pela seguinte equação:

$$\frac{S_i}{S_o} \leq \left(\frac{C_{\text{Na}, o}}{C_{\text{Na}, i}} \right) \exp \left(\frac{-E_m F}{RT} \right) \quad (\text{Equação 5-6})$$

Admitindo que a relação de concentração do Na^+ seja de 10, e que E_m seja -60 mV, em condições ideais o simporte de um composto orgânico não ionizado com um íon Na^+ pode atingir uma diferença de 100 vezes na concentração intracelular de substrato, em comparação com a concentração extracelular. Quando mais de um íon Na^+ está acoplado ao movimento do soluto, ocorre uma força propulsora sinérgica. No caso em que dois íons Na^+ estão envolvidos,

$$\frac{S_i}{S_o} \leq \left(\frac{C_{\text{Na}, o}}{C_{\text{Na}, i}} \right)^2 \exp \left(\frac{-2E_m F}{RT} \right) \quad (\text{Equação 5-7})$$

Neste caso, em condições ideais, o substrato encontra-se em concentrações intracelulares 1.000 vezes maiores em comparação com o espaço extracelular nas mesmas condições. O contratransportador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ mostra o efeito dessa dependência no quadrado da relação de concentração do Na^+ ; o Ca^{2+} é transportado do citosol ($0,1 \mu\text{M} < [\text{Ca}^{2+}] < 1 \mu\text{M}$) para o plasma, $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{livre}}$ cerca de $1,25 \text{ mM}$.

CINÉTICA DO TRANSPORTE

O fluxo de um substrato (velocidade de transporte) através de uma membrana biológica por processos mediados por transportadores é caracterizado pela saturabilidade.

A relação entre o fluxo v e a concentração de substrato C em um processo mediado por transportador é fornecida pela equação de Michaelis-Menten:

$$v = \frac{V_{\text{máx}} C}{K_m + C} \quad (\text{Equação 5-8})$$

onde $V_{\text{máx}}$ é a velocidade máxima de transporte, proporcional à densidade dos transportadores na membrana plasmática, e K_m é a constante de Michaelis, que representa a concentração de substrato em que o fluxo é a metade do valor da $V_{\text{máx}}$. K_m é uma aproximação da constante de dissociação do substrato do complexo intermediário. Quando C é pequena em comparação com o valor K_m , o fluxo encontra-se aumentado em proporção à concentração de substrato (aproximadamente linear com a concentração de substrato). Entretanto, se C for grande em comparação com o valor de K_m , o fluxo aproxima-se de um valor constante ($V_{\text{máx}}$). Os valores de K_m e $V_{\text{máx}}$ podem ser determinados ao se examinar o fluxo em diferentes concentrações de substrato. Com frequência, utiliza-se o gráfico de Eadie-Hofstee para a interpretação gráfica da cinética de saturação. A representação gráfica da depuração v/C no eixo y , e do fluxo v no eixo x , fornece uma linha reta. A interseção y representa a relação $V_{\text{máx}}/K_m$, e a inclinação da linha é o inverso do valor de K_m :

$$\frac{v}{C} = \frac{V_{\text{máx}}}{K_m} - \frac{v}{K_m} \quad (\text{Equação 5-9})$$

A participação de múltiplos transportadores com diferentes valores de K_m fornece um gráfico de Eadie-Hofstee em forma de curva. Em termos algébricos, o gráfico de Eadie-Hofstee dos dados cinéticos é equivalente ao gráfico de Scatchard dos dados de ligação em equilíbrio.

O transporte de um substrato através da membrana mediado por transportador caracteriza-se também pela inibição por outros compostos. O modo de inibição pode ser classificado em três tipos: inibição competitiva, não competitiva e sem competição.

Ocorre inibição *competitiva* quando os substratos e os inibidores compartilham um local de ligação comum no transportador, resultando em aumento do valor de K_m aparente na presença do inibidor. O fluxo de um substrato na presença de um inibidor competitivo é:

$$v = \frac{V_{\text{máx}} C}{K_m (1 + I/K_i) + C} \quad (\text{Equação 5-10})$$

onde I é a concentração do inibidor e K_i a constante de inibição.

A inibição *não competitiva* refere-se à situação em que o inibidor possui um efeito alostérico sobre o transportador, não inibe a formação de um complexo intermediário entre substrato e transportador, porém inibe o processo subsequente de translocação.

$$v = \frac{V_{\max} / (1 + I / K_i) \cdot C}{K_m + C} \quad (\text{Equação 5-11})$$

O termo *inibição não competitiva* pressupõe que o inibidor produza um efeito alostérico no transportador, não iniba a formação de um complexo intermediário com substrato e transportador, mas não iniba o processo de translocação subsequente.

$$v = \frac{V_{\max} / (1 + I / K_i) \cdot C}{K_m / (1 + I / K_i) + C} \quad (\text{Equação 5-12})$$

TRANSPORTE VETORIAL

O transporte assimétrico através de uma monocamada de células polarizadas, como as células epiteliais e endoteliais dos capilares cerebrais, é denominado *transporte vetorial* (Figura 5-5). O transporte vetorial é importante na transferência eficiente de solutos através das barreiras epiteliais ou endoteliais. Por exemplo, o transporte vetorial é importante na absorção de nutrientes e ácidos biliares no intestino. Em termos de absorção e processamento de fármacos, o transporte vetorial desempenha um importante papel na excreção hepatobiliar e urinária

de fármacos do sangue para o lúmen, bem como na absorção intestinal de fármacos. Além disso, a saída dos fármacos do cérebro *através* das células cerebrais e das células epiteliais do plexo coróide do cérebro depende do transporte vetorial. Os transportadores ABC realizam apenas o efluxo unidirecional, enquanto os transportadores SLC realizam a captação ou a expulsão dos fármacos.

No caso dos compostos lipofílicos com permeabilidade de membrana suficiente, os transportadores ABC são capazes de efetuar o transporte vetorial sem a colaboração dos transportadores de influxo (Horio e cols., 1990). Com os ânions e os cátions orgânicos relativamente hidrofílicos, são necessários transportadores de captação e de efluxo coordenados nas membranas plasmáticas polarizadas para obter um movimento vetorial de solutos através de um epitélio. Os substratos comuns dos transportadores coordenados são transferidos com eficiência através da barreira epitelial (Cui e cols., 2001; Sasaki e cols., 2002).

No fígado, diversos transportadores com especificidades distintas de substratos estão localizados na membrana sinusoidal (voltada para o sangue circulante). Esses transportadores estão envolvidos na captação de ácidos biliares, ânions orgânicos anfipáticos e cátions orgânicos hidrofílicos nos hepatócitos. De forma semelhante, os transportadores ABC da membrana canalicular (voltada para a bile) exportam esses compostos na bile. Várias combinações de transportadores de captação (OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1) e de efluxo (MDR1, MRP2 e BCRP) participam do transporte transcelular eficiente de vários compostos no fígado utilizando um sistema celular modelo conhecido como “células duplamente transfectadas”, que expressam transportadores de captação e efluxo em cada lado (Ishiguro e cols., 2008;

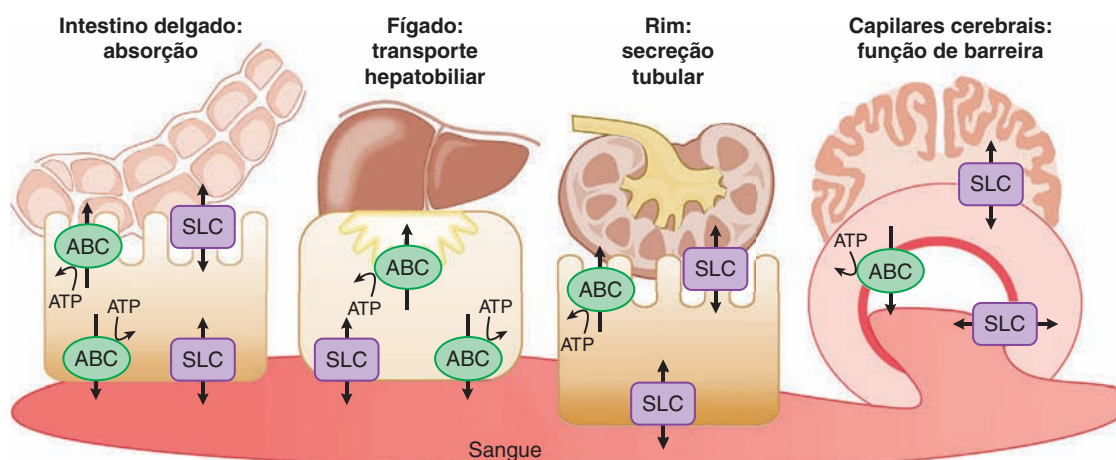


Figura 5-5 Fluxo transepitelial ou transendotelial. O fluxo transepitelial ou transendotelial dos fármacos depende da existência de transportadores ativos nas duas superfícies das barreiras epiteliais ou endoteliais. Esses transportadores estão representados esquematicamente com relação ao transporte no intestino delgado (absorção), nos rins e no fígado (eliminação) e nos capilares cerebrais que compõem a barreira hematencefálica.

Kopplow e cols., 2005; Matsushima e cols., 2005). Em muitos casos, a superposição das especificidades dos substratos entre os transportadores de captação (família OATP) e de efluxo (família MRP) pode tornar altamente eficiente o transporte vetorial dos ânions orgânicos. Também existem sistemas transportadores semelhantes no intestino, nos túbulos renais e nos capilares cerebrais (Figura 5-5).

Regulação da expressão dos transportadores. A expressão dos transportadores pode ser regulada na etapa de transcrição em resposta ao tratamento farmacológico e às condições fisiopatológicas, resultando em indução ou hiporregulação dos mRNAs dos transportadores. Estudos recentes descreveram funções importantes para os receptores nucleares tipo II, que formam heterodímeros com o receptor do ácido 9-cis-retinoico (RXR), na regulação das enzimas envolvidas no metabolismo de fármacos e transportadores (ver Quadro 6-4 e Figura 6-12) (Kullak-Ublick e cols., 2004; Wang e LeCluyse, 2003). Esses receptores incluem o receptor X do pregnano (PXR/NR1I2), o receptor constitutivo do androstano (CAR/NR1I3), o receptor X do farnesóide (FXR/NR1H4), o PPAR α (receptor α ativado pelo proliferador de peroxissomo) e o receptor do ácido retinoico (RAR). À exceção do CAR, todos são receptores nucleares ativados por ligandos que, ao formarem heterodímeros com o RXR, ligam-se a elementos específicos nas regiões intensificadoras dos genes-alvo. O CAR possui atividade transcricional constitutiva, que é antagonizada por agonistas inversos, como o androstenol e o androstanol e é induzida pelos barbitúricos. O PXR, também denominado *receptor X de esteroides* (SXR) nos seres humanos, é ativado por esteroides endógenos e sintéticos, ácidos biliares e fármacos como clotrimazol, fenobarbital, rifampicina, sulfimpirazona, ritonavir, carbamazepina, fenitoína, sulfadimidina, paclitaxel e hiperforina (um constituinte da erva-de-são-jão). O Quadro 5-1 fornece um resumo dos efeitos da ativação dos receptores nucleares tipo II pelos fármacos sobre a expressão dos transportadores. A potência dos ativadores do PXR varia entre as espécies, de modo que os roedores não proporcionam necessariamente um modelo para os efeitos em seres humanos. Existe uma superposição de substratos entre a CYP3A4 e a glicoproteína P, enquanto o PXR medeia a coindução da CYP3A4 e da glicoproteína P, confirmando seu sinergismo na detoxificação eficiente.

A metilação do DNA é um dos mecanismos responsáveis pelo controle epigenético da expressão gênica. De acordo com alguns estudos, a expressão histosseletiva dos transportadores é conseguida pela metilação do DNA (silenciadora nos tecidos que não possuem transportadores), bem como pela transativação dos tecidos que têm transportadores. Os transportadores sujeitos ao controle epigenético incluem OAT3, URAT1, OCT2, Oatp1b2, Ntcp e PEPT2 das famílias SLC; e MDR1, BCRP, BSEP e ABCG5/ABCG8 (Aoki e cols., 2008; Imai e cols., 2009; Kikuchi e cols., 2006; Turner e cols., 2006; Uchiumi e cols., 1993).

ESTRUTURAS MOLECULARES DOS TRANSPORTADORES

As previsões da estrutura secundária das proteínas de transporte da membrana com base na análise da hidropatia indicam que os transportadores de membrana das superfamílias SLC e ABC sejam proteínas que atravessam várias vezes a membrana. A Figura 5-6 mostra uma estrutura secundária prevista típica do transportador ABC MRP2 (*ABCC2*). Todavia, a compreensão da estrutura secundária de um transportador de membrana fornece poucas informações sobre o modo pelo qual ele funciona para translocar seus substratos. Para isso, é necessário obter informações sobre a estrutura terciária do transportador, juntamente com a informação molecular complementar sobre as moléculas do transportador que estão envolvidas no reconhecimento, na associação na dissociação de seus substratos. Os dados obtidos por estudos de difração dos raios X dos transportadores de membrana mais representativos ilustram algumas propriedades estruturais básicas destes transportadores.

Estruturas cristalinas dos transportadores ABC. Até hoje, quatro ABCs completos foram cristalizados: três são importadores e um é exportador semelhante aos transportadores ABC humanos (Figura 5-7). Os importadores são o transportador de vitamina B₁₂ BtuCD da *E. coli* (Locher e cols., 2002), o transportador H11470/1 tipo metal-quelato do *H. influenzae* (Pinkett e cols., 2007) e o transportador ModBC de molibdato/tungstato do *A. fungidus* (Hollenstein e cols., 2007). O exportador é o *Sav1866*, um transportador de resistência a múltiplos fármacos do *S. aureus* (Dawson e cols., 2006, 2007). Os domínios de acoplamento dos nucleotídeos (NBDs), que estão presentes no citoplasma, são considerados como domínios motores dos transportadores ABC e contêm moléculas conservadas (p. ex., molécula de Walker-A, molécula identificadora ABC) que participam da ligação e da hidrólise do ATP. As estruturas cristalinas de todos os quatro transportadores ABC apresentam dois NBDs em contato um com o outro e uma dobra conservada. Os domínios transmembrana do *Sav1866* servem como modelo adequado para a arquitetura básica dos transportadores ABC humanos. Observe como os domínios transmembrana do *Sav1866* estendem-se para dentro do citoplasma e como, na estrutura cristalina examinada, os dois feixes principais ficam visíveis na superfície extracelular. O mecanismo compartilhado por esses transportadores parece envolver o acoplamento do ATP aos NBD que, em seguida, produz uma conformação dos transportadores voltada para o exterior. A dissociação dos produtos da hidrólise do ATP parece resultar na conformação voltada para o interior. No caso da expulsão de um fármaco, quando o ATP é acoplado, os transportadores abrem-se para o exterior e liberam seus substratos no meio extracelular. Com a dissociação dos produtos da hidrólise, os transportadores voltam à conformação voltada para o interior, permitindo o acoplamento do ATP e do substrato.

Simportador de lactose-permease (LacY). A lactose-permease é um transportador bacteriano, que pertence à superfamília de facilitadores principais (MFS). Este transportador é um simportador acoplado a prótons. Foi obtida uma estrutura cristalina por raios X de alta resolução da forma protonada de um mutante da LacY (C154G) (Abramson e cols., 2003) (Figura 5-8). A LacY consiste em duas

Regulação da expressão dos transportadores por receptores nucleares

(continua)

Quadro 5-1

Regulação da expressão dos transportadores por receptores nucleares (*Continuação*)

TRANSPORTADOR	ESPÉCIE	FATOR DE TRANSCRIÇÃO	LIGANDO (DOSE)	EFEITO
MRP4	camundongo	CAR	Fenobarbital, 100 mg/kg, 3 dias)	↑ Expressão no fígado e rim
		PPAR α	TCPOBOP (3 mg/kg, 4 dias)	
			Clofibrato (500 mg/kg, 10 dias)	↑ Expressão no fígado
OATP1B1	humano	SHP1	Ácido cólico	Efeito indireto na expressão do HNF1 α
		PXR	Rifampicina	↑ Expressão nos hepatócitos humanos
OATP1B3	humano	FXR	Quenodesxicolato	↑ Expressão nas células do hepatoma
Oatpla4	rato	PXR	Pregnenolona-16 α -carbonitrila (75 mg/kg, 4 dias)	↑ Expressão no fígado
		CAR	Fenobarbital (80 mg/kg, 5 dias)	↑ Expressão no fígado
	camundongo	PXR	Pregnenolona-16 α -carbonitrila (75 mg/kg, 4 dias)	↑ Captação hepática de digoxina
		CAR	Fenobarbital (100 mg/kg, 3 dias)	↑ Expressão no fígado
			TCPOBOP (3 mg/kg, 3 dias)	↑ Expressão no fígado
BSEP	humano	FXR	Quenodesoxicolato	↑ Atividade de transcrição (ensaio de promotor)
Ntcp	rato	SHP1	Ácido cólico	↓ Transcrição mediada por RAR
OST α/β	humano	FXR	Quenodesoxicolato/GW4064	↑ Atividade de transcrição (ensaio do promotor)
		FXR	Quenodesoxicolato	↑ Expressão nas biopsias de íleo
	camundongo	FXR	GW4064 (30 mg/kg, 2 vezes/dia, 4 dias)	↑ Expressão no intestino e nos rins
MDR2	camundongo	PPAR α	Ciprofibrato (0,05% p/p na dieta)	↑ Expressão no fígado

(Ver Geick e cols., 2001; Greiner e cols., 1999; Kok e cols., 2003.)

unidades de seis hélices α que atravessam a membrana. A estrutura cristalina mostrou o substrato localizado na interface das duas unidades e no meio da membrana. Essa localização é compatível com o mecanismo de transporte de acesso alternado, em que o local de reconhecimento do substrato é acessível na superfície citosólica e, a seguir, na superfície extracelular, porém não em ambas simultaneamente (Figura 5-9). Oito hélices formam a superfície da cavidade hidrofílica e cada uma contém moléculas de prolina e glicina que resultam em dobras na cavidade. A partir da LacY, hoje sabemos que, como no caso do MsbA, seis hélices α que atravessam a membrana constituem unidades estruturais críticas para o transporte por esta enzima.

Transportador de sódio-galactose (vSGLT). O vSGLT é um transportador de sódio e galactose do *Vibrio parahaemolyticus*. O vSGLT é um membro dos simportadores de solutos de sódio (SSS). Esse transportador bacteriano mostra homologia de cerca de 30% com o SGLT1 humano, que é um transportador importante para a absorção intestinal dos açúcares. Com a resolução de cerca de 3 Å, a estrutura cristalina é semelhante à da LacY, mas o vSGLT funciona como mecanismo de transporte de acesso alternante (Faham e cols.,

2008). Contudo, o vSGLT funciona como um poro controlado em vez de um mecanismo de *rocker switch** (Figura 5-9) (Kanner, 2008; Karpowich e Wang, 2008). Os 12 domínios transmembrana consistem em duas metades simétricas (seis domínios cada). A galactose e o sódio ligam-se no centro da membrana nas duas hélices partidas, um em cada uma das metades simétricas. Essas hélices partidas parecem girar para permitir o acesso alternado aos lados extracelular e intracelular. Esse mecanismo, embora seja semelhante ao da LacY, requer menos alterações da dinâmica molecular que a LacY, que funciona como um *rocker switch*. A Figura 5-9 ilustra um modelo de acesso alternado para a SGLT (Karpowich e Wang, 2008). Nesse modelo, uma fenda de acoplamento está voltada para o lado extracelular. O substrato (glicose) está ligado a essa fenda

* N. de R.T. *Rocker switch* refere-se a um mecanismo de transporte. Além de referir-se a achados relativamente novos, o próprio termo foi tomado emprestado dos tratados de eletricidade. Não tem ainda correspondente na língua portuguesa. Uma tradução/explicação aproximada seria “comutador oscilatório ou acesso alternado ou disjuntor oscilante”.

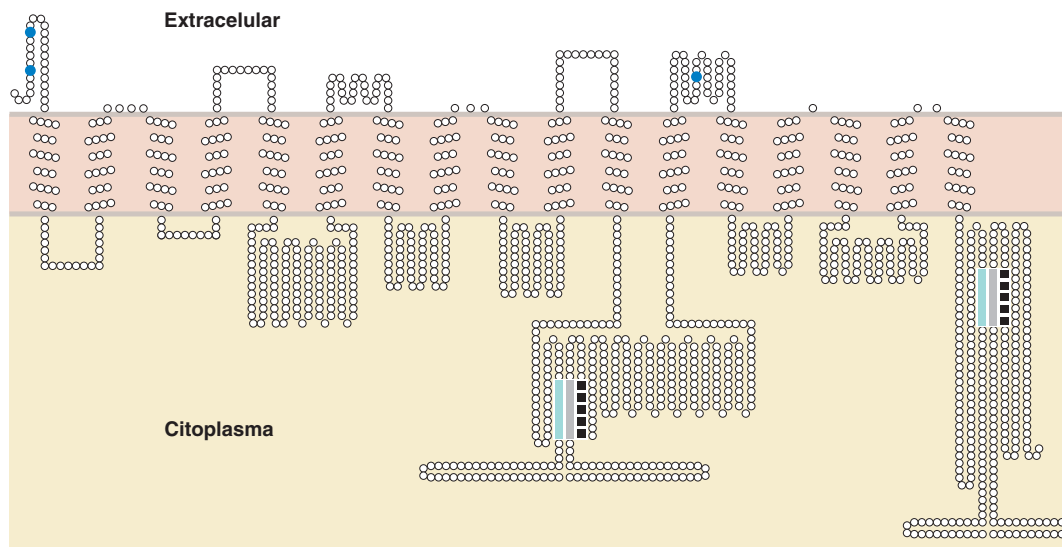


Figura 5-6 Estrutura secundária prevista da MRP2, com base na análise de hidropatia. Os círculos em azul-escuro representam os locais de glicosilação; o modelo Walker A é representado pela cor azul-claro; os quadrados pretos representam o modelo Walker B. A parte em cinza-claro é a região mediana entre os dois modelos. Os modelos Walker A interagem com α e β fosfatos de di e trinucleotídeos; os modelos Walker B ajudam a coordenar o Mg^{2+} .

de acoplamento. O movimento do feixe de hélices provocado pela glicose e pelo sódio fecha simultaneamente o acesso à fenda de acoplamento à face extracelular e abre a via de saída aos espaços intracelulares. Esse modelo depende da disposição simétrica das hélices.

SUPERFAMÍLIAS DE TRANSPORTADORES NO GENOMA HUMANO

Duas grandes superfamílias de genes desempenham um papel crítico no transporte dos fármacos através das membranas plasmáticas e outras membranas biológicas: as superfamílias SLC e ABC. Os sites que fornecem informações sobre essas famílias incluem:

<http://nutrigene.4t.com/humanabc.htm> (superfamília ABC), <http://www.bioparadigms.org/slc/intro.asp> (superfamília SLC), <http://www.pharmaconference.org/slctable.asp> (superfamília SLC), http://www.TP_Search.jp/ (transportadores de fármacos). No Capítulo 7 e nos sites <http://www.pharmgkb.org> e <http://www.pharmacogenetics.ucsf.edu>, podem ser encontradas informações sobre a farmacogenética desses transportadores.

Transportadores SLC. A superfamília de carreadores de solutos (SLC) inclui 48 famílias e representa cerca de 315 genes no genoma humano. A nomenclatura dos transportadores em cada família está relacionada na página <http://www.genenames.org/aboutHGNC.html>. O Quadro 5-2 fornece uma lista das famílias da

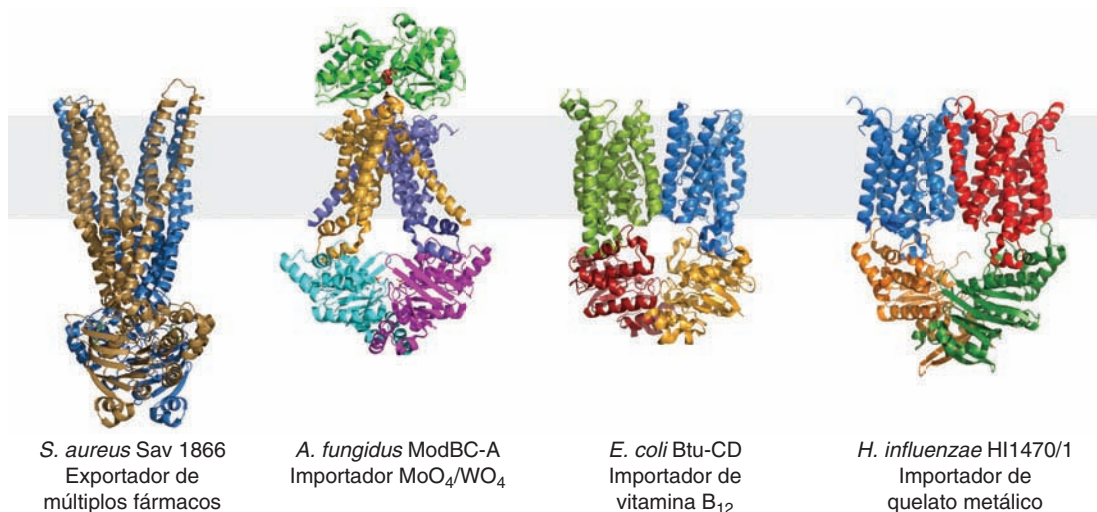


Figura 5-7 Estrutura dos quatro transportadores ABC de microrganismos. As estruturas demonstram os domínios de acoplamento dos nucleotídeos intracelulares (NBDs) e as hélices α transmembrana. As estruturas foram reconstruídas por Libusha Kelly utilizando as coordenadas depositadas no Protein Data Bank (PDB; <http://www.rcsb.org/pdb/>).

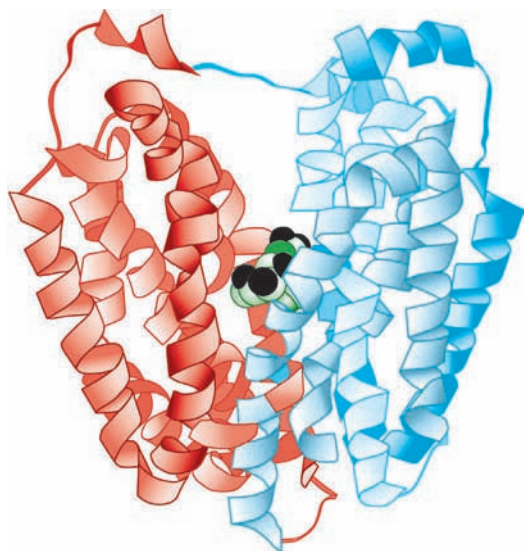


Figura 5-8 Estrutura da forma protonada de um mutante de *LacY*. Verifica-se a presença de duas unidades de α -hélices que atravessam seis vezes a membrana (representadas como fitas). O substrato (indicado por círculos verdes e pretos) liga-se a interface das duas unidades e no meio da membrana. A estrutura foi redesenhada de acordo com as coordenadas do Protein Data Bank (<http://www.rcsb.org/pdb/>).

superfamília SLC humana, juntamente com algumas das doenças genéticas associadas a membros de determinadas famílias. O nome da família fornece uma descrição da função de cada uma. Entretanto, é preciso ter certa cautela na interpretação dos nomes dessas famílias, visto que membros individuais de determinada família podem exibir especificidades ou papéis funcionais amplamente diferentes (Hediger, 2004).

Os transportadores da superfamília SLC transportam diversos compostos endógenos iônicos e não iônicos e xenobióticos. Os transportadores da superfamília SLC podem ser transportadores facilitados ou simportadores ou contratransportadores ativos secundários. O primeiro transportador da família SLC foi clonado em

1987 pela clonagem de expressão em oócitos de *Xenopus laevis* (Hediger e cols., 1987). Desde então, muitos transportadores da superfamília SLC foram clonados e caracterizados do ponto de vista funcional. Foram elaborados modelos preditivos de inúmeros transportadores SLC, definindo características importantes de ligação do substrato, bem como modelos de camundongos nocautes, definindo o papel desempenhado *in vivo* por transportadores específicos (Chang e cols., 2004; Ocheltree e cols., 2004).

Superfamília ABC. Os transportadores ABC podem ser divididos em sete grupos com base em sua homologia de sequência: ABCA (12 membros), ABCB (11 membros), ABCC (13 membros), ABCD (4 membros), ABCE (1 membro), ABCF (3 membros) e ABCG (5 membros). Os genes ABC são essenciais a muitos processos celulares e as mutações de no mínimo 13 destes genes podem causar ou contribuir para os distúrbios genéticos humanos (Quadro 5-3). Além de conferir resistência a múltiplos fármacos (Sadée e cols., 1995), um aspecto farmacológico importante desses transportadores é a exportação dos xenobióticos presentes nos tecidos normais. Em especial, estudos demonstraram que o MDR1/ABCB1, o MRP2/ABCC2 e o BCRP/ABCG2 estão envolvidos na disposição global dos fármacos (Leslie e cols., 2005). Os transportadores ABC, inclusive MDR1, BCRP e MRP4, desempenham funções essenciais nas barreiras hematotéciduais do cérebro, da placenta, dos testículos e da retina. O efluxo ativo na direção do sangue para os tecidos contra o gradiente de concentração das membranas plasmáticas que estão em contato com o sangue dificulta a penetração dos fármacos nos tecidos.

Em 1976, Juliano e Ling relataram que a expressão exagerada de uma proteína de membrana nas células ovarianas da fêmea do hamster chinês resistente à colchicina também resultava em resistência adquirida a muitos fármacos sem relação estrutural (*i.e.*, resistência a múltiplos fármacos) (Juliano e Ling, 1976). Desde a clonagem do cDNA dessa primeira proteína ABC de mamífero (glicoproteína P/MDR1/ABCB1), os conhecimentos sobre a superfamília ABC

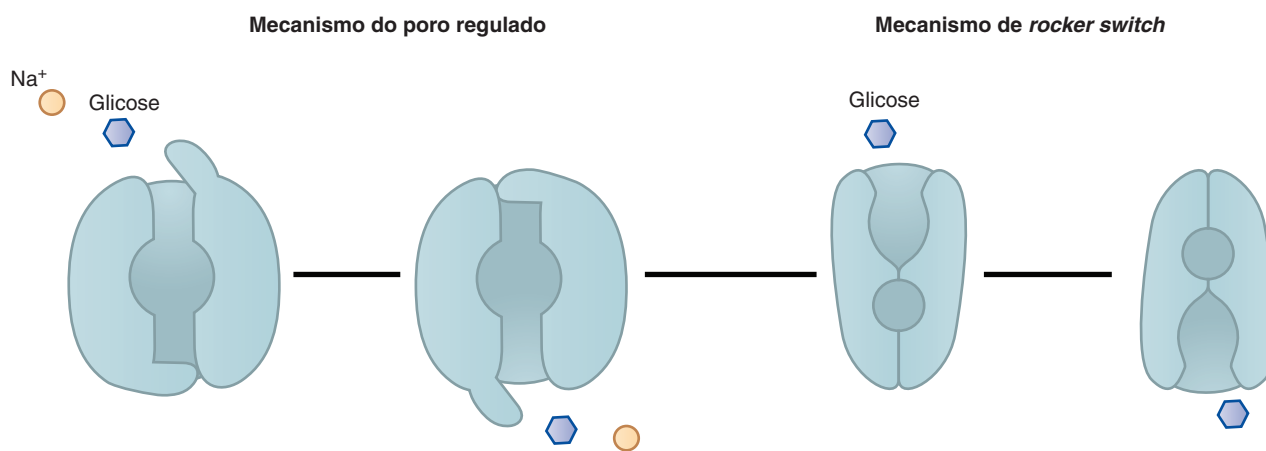


Figura 5-9 Modelos de acesso alternado na função de transporte de dois transportadores. O poro regulado representa o modelo do SGLT, no qual a rotação das duas hélices partidas facilita o acesso alternado dos substratos aos lados intracelular e extracelular da membrana plasmática. O *rocker switch* representa o modelo pelo qual funcionam as proteínas MSF, inclusive a *LacY*. Esse exemplo ilustra um transportador facilitado de glicose, o GLUT2.

Quadro 5-2

Famílias da superfamília de carreadores de solutos humanos

NOME DO GENE	NOME DA FAMÍLIA	NÚMERO DE MEMBROS DA FAMÍLIA	SUBSTRATOS FARMACOLÓGICOS SELECIONADOS	EXEMPLOS DE DOENÇAS HUMANAS ASSOCIADAS
SLC1	Transportador de alta afinidade de glutamato e de aminoácidos neutros	7		Esclerose lateral amiotrófica
SLC2	Transportador facilitador de GLUT	14		
SLC3	Subunidades pesadas dos transportadores de aminoácidos heteroméricos	2	Melfalano	Cistinúria clássica tipo I
SLC4	Transportador de bicarbonato	10		Anemia hemolítica, cegueira, comprometimento auditivo
SLC5	Cotransportador de Na ⁺ -glicose	8	Dapaglifozina	Síndrome de má absorção de glicose-galactose
SLC6	Transportador de neurotransmissores dependente de Na ⁺ e Cl ⁻	16	Paroxetina, fluoxetina	Síndrome de deficiência de creatina ligada ao X
SLC7	Transportador de aminoácidos catiônicos	14	Melfalano	Intolerância à proteína lisinúrica
SLC8	Permutador de Na ⁺ /Ca ²⁺	3	N,N-dimetilarginina	
SLC9	Permutador de Na ⁺ /H ⁺	8	Diuréticos tiazídicos	Diarreia secretora congênita
SLC10	Cotransportador de Na ⁺ -sais biliares	6	Benzodiazepinas	Má absorção primária de sais biliares
SLC11	Transportador de íons metais acoplado a H ⁺	2		Hemocromatose hereditária
SLC12	Família de cotransportadores de cátions-Cl ⁻ eletroneutros	9		Síndrome de Gitelman
SLC13	Cotransportador de Na ⁺ -sulfato/carboxilato	5	Conjugados sulfatados de cisteína	Grupo sanguíneo antigênico kidd
SLC14	Transportador de ureia	2		
SLC15	Cotransportador de H ⁺ -oligopeptídeo	4	Valaciclovir	
SLC16	Transportador de monocarboxilato	14	Ácido salicílico, atorvastatina	Fraqueza muscular
SLC17	Transportador de glutamato vesicular	8		Doença de depósito de ácido siálico
SLC18	Transportador de aminas vesicular	3	Reserpina	Síndromes miastênicas
SLC19	Transportador de folato/tiamina	3	Metotrexato	Anemia megaloblástica responsiva à tiamina
SLC20	Cotransportador de Na ⁺ -fosfato tipo III	2		
SLC21/SLCO	Transportador de ânions orgânicos	11	Pravastatina	
SLC22	Transportador de cátions orgânicos/ânions/zwitterions	18	Pravastatina, metformina	Síndrome de deficiência de carnitina sistêmica
SLC23	Transportador de ascorbato dependente de Na ⁺	4	Vitamina C	
SLC24	Permutador de Na ⁺ /(Ca ²⁺ -K ⁺)	5		
SLC25	Carreador mitocondrial	27		Síndrome de Senger
SLC26	Permutador de ânions multifuncional	10	Ácido salicílico, ciprofloxacino	Diarreia congênita perdedora de Cl ⁻

(continua)

Quadro 5-2

Famílias da superfamília de carreadores de solutos humanos (Continuação)

NOME DO GENE	NOME DA FAMÍLIA	NÚMERO DE MEMBROS DA FAMÍLIA	SUBSTRATOS FARMACOLÓGICOS SELECIONADOS	EXEMPLOS DE DOENÇAS HUMANAS ASSOCIADAS
SLC27	Proteína transportadora de ácidos graxos	6		
SLC28	Transporte de nucleosídeos acoplado ao Na ⁺	3	Gencitabina, cladribina	
SLC29	Transportador facilitador de nucleosídeos	4	Dipiridamol, gencitabina	
SLC30	Efluxo de zinco	9		
SLC31	Transportador de cobre	2	Cisplatina	
SLC32	Transportador de aminoácido inibidor vesicular	1	Vigabatrina	
SLC33	Transportador de acetil-CoA	1		
SLC34	Cotransportador de Na ⁺ -fosfato tipo II	3		Raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante
SLC35	Transportador de nucleosídeos-açúcar	17		Deficiência de adesão dos leucócitos tipo II
SLC36	Transportador de aminoácidos acoplado ao H ⁺	4	D-serina, ciclorasserina	
SLC37	Permutador de açúcar-fosfato/fosfato	4		Doença de armazenamento do glicogênio (não 1a)
SLC38	Transportador de aminoácidos neutros acoplado ao Na ⁺ , sistema A e N	6		
SLC39	Transportador de íons metais	14		Acrodermatite enteropática
SLC40	Transportador de ferro basolateral	1		Hemocromatose tipo IV
SLC41	Transportador de magnésio semelhante a MgtE	3		
SLC42	Transportador de amônio Rh	3		Regulador Rh-nulo
SLC43	Transportador de aminoácidos semelhante ao sistema L independente de Na ⁺	2		

continuaram a ser ampliados e hoje incluem 49 genes, contendo, cada um deles, uma ou duas regiões ABC conservadas (Borst e Elferink, 2002). A região ABC é um domínio catalítico central de hidrólise de ATP, que contém as sequências Walker A e B e uma sequência de assinatura C específica dos transportadores ABC (Figura 5-6). As regiões ABC dessas proteínas ligam-se ao ATP e o hidrolisam, e as proteínas utilizam a energia para o transporte ascendente de seus substratos através da membrana. Embora alguns transportadores da superfamília ABC contenham apenas um único modelo ABC, formam homodímeros (BCRP/ABCG2) ou heterodímeros (ABCG5 e ABCG8), que exibem uma função de transporte. Os transportadores ABC (p. ex., MsbA) (Figura 5-7) também são encontrados nos procariontes, onde estão envolvidos predominantemente na importação de compostos essenciais, que não podem ser obtidos por difusão passiva (açúcares, vitaminas, metais etc.). Em contrapartida, a maioria dos genes ABC nos eucariotes transporta compostos do citoplasma para fora ou para dentro de um compartimento intracelular (retículo endoplasmático, mitocôndrias, peroxissomos).

Propriedades dos transportadores ABC relacionadas com a ação farmacológica

A distribuição tecidual dos transportadores ABC relacionados com fármacos no corpo encontra-se resumida no Quadro 5-4, juntamente com informações sobre os substratos típicos.

Distribuição tecidual dos transportadores ABC relacionados aos fármacos. O MDR1 (*ABCB1*), o MRP2 (*ABCC2*) e o BCRP (*ABCG2*) estão expressos no lado apical dos epitélios intestinais, onde atuam ao bombear xenobióticos, incluindo muitos fármacos administrados por via oral. O MRP3 (*ABCC3*) está expresso no lado basal das células epiteliais.

Quadro 5-3

A superfamília do cassete de ligação de ATP (ABC) no genoma humano e doenças genéticas associadas

NOME DO GENE	NOME DA FAMÍLIA	NÚMERO DE MEMBROS DA FAMÍLIA	EXEMPLOS DE DOENÇAS HUMANAS ASSOCIADAS
ABCA	ABC A	12	Doença de Tangier (defeito do transporte do colesterol; ABCA1), síndrome de Stargardt (defeito do metabolismo do retinal; ABCA4)
ABCB	ABC B	11	Síndrome do linfócito nu tipo I (defeito na apresentação de antígenos; ABCB3 e ABCB4), colestase intra-hepática familiar progressiva tipo 3 (defeito da secreção de lipídeos biliares; MDR3/ABCB4), anemia sideroblástica com ataxia ligada ao X (possível defeito da homeostasia do ferro nas mitocôndrias; ABCB7), colestase familiar intra-hepática progressiva tipo 2 (defeito da excreção biliar de ácidos biliares; BSEP/ABCB11)
ABCC	ABC C	13	Síndrome de Dubin-Johnson (defeito da excreção biliar de glicuronídeo de bilirrubina; MRP2/ABCC2), pseudoxantoma (mecanismo desconhecido; ABCC6), fibrose cística (defeito da regulação dos canais de cloreto; ABCC7), hipoglicemia hiperinsulinêmica persistente do lactente (defeito da regulação da condutância do potássio de retificação interna nas células B do pâncreas; SUR1)
ABCD	ABC D	4	Adrenoleucodistrofia (possível defeito do transporte peroxissomal ou do catabolismo dos ácidos graxos de cadeia muito longa; ABCD1)
ABCE	ABC E	1	
ABCF	ABC F	3	
ABCG	ABC G	5	Sitosterolemia (defeito da excreção biliar e intestinal de fitosteróis; ABCG5 e ABCG8)

O rim e o fígado são os principais órgãos de eliminação sistêmica global de fármacos do organismo. O fígado também desempenha um papel na eliminação pré-sistêmica dos fármacos. Os transportadores ABC, que são fundamentais na excreção vetorial de fármacos na urina ou bile, estão expressos nos tecidos polarizados do rim e fígado: o MDR1, o MRP2, e o MRP4 (*ABCC4*) na membrana de borda em escova dos epitélios renais; o MDR1, o MRP2 e o BCRP na membrana canalicular biliar dos hepatócitos; e o MRP3 e o MRP4 na membrana sinusoidal dos hepatócitos. Alguns transportadores ABC estão expressos especificamente no lado das células endoteliais ou epiteliais voltadas para o sangue circulante, que formam barreiras à entrada livre de compostos tóxicos nos tecidos virgens: a BHE (MDR1 e MRP4 no lado luminal das células endoteliais capilares do cérebro), a barreira hematoliquórica (o MRP1 e o MRP4 no lado basolateral dos epitélios do plexo coroide), a barreira hematotesticular (MRP1 na membrana basolateral das células de Sertoli do camundongo e MDR1 em vários tipos de células testiculares humanas), e a barreira hematoplacentária (MDR1, MDR2 e BCRP no lado materno luminal e MRP1 no lado fetal luminal dos trofoblastos placentários).

Especificidade de substrato dos transportadores ABC. Os substratos do MDR1/ABCB1 tendem a compartilhar uma estrutura planar hidrofóbica, com componentes de carga positiva ou neutros (ver Quadro 5-4 e Ambudkar e cols., 1999). Isso inclui compostos sem relação estrutural ou farmacológica, muitos dos quais também substratos da CYP3A4, uma importante enzima de metabolismo de fármacos no fígado e trato GI humanos. Essa superposição de especificidade de substratos implica um papel sinérgico para o MDR1 e a

CYP3A4 na proteção do organismo ao reduzir a absorção intestinal de xenobióticos (Zhang e Benet, 2001). Após a sua captação pelos enterócitos, algumas moléculas de fármacos são metabolizadas pela CYP3A4. As moléculas do fármaco que escapam da conversão metabólica são eliminadas das células através do MDR1 e, a seguir, retornam aos enterócitos. O tempo de residência do fármaco no intestino é prolongado com o auxílio do MDR1, aumentando, assim, a probabilidade de conversão metabólica local pela CYP3A4 (ver Capítulo 6).

Família MRP/ABCC. Os substratos dos transportadores da família MRP/ABCC são, em sua maior parte, ânions orgânicos. As especificidades de substrato do MRP1 e MRP2 são semelhantes: ambos aceitam conjugados de glutatona e glicuronídeo, conjugados sulfatados de sais biliares e ânions orgânicos não conjugados de natureza anfipática (pelo menos uma carga negativa e certo grau de hidrofobicidade). Além disso, transportam antineoplásicos neutros ou catiônicos, como os alcaloides da vinca e as antraciclinas, possivelmente por meio de um mecanismo de cotransporte ou simporte com glutatona reduzida (GSH).

O MRP3 também possui especificidade de substrato, que se assemelha à do MRP2, porém com menos afinidade de transporte de conjugados de glutatona, em comparação com o MRP1 e MRP2. Os substratos mais característicos do MRP3 consistem em sais biliares monovalentes, que nunca são transportados pelo MRP1 e MRP2. Como o MRP3 é expresso no lado sinusoidal dos hepatócitos e induzido em condições colestáticas, o fluxo retrógrado de sais biliares tóxicos e de glicuronídeos de bilirrubina na circulação sanguínea é considerado a sua função fisiológica.

Quadro 5-4

Transportadores ABC envolvidos na absorção, na distribuição e na excreção de fármacos

NOME DO TRANSPORTADOR	DISTRIBUIÇÃO TECIDUAL	FUNÇÃO FISIOLÓGICA	SUBSTRATOS
MDR1 (ABCB1)	Fígado Rim Intestino BHE BHT BHP	Sistema de detoxificação natural contra xenobióticos	Características: compostos neutros ou catiônicos de estrutura volumosa Antineoplásicos: etopósido, doxorubicina, vincristina Bloqueadores dos canais de Ca^{2+}: diltiazem, verapamil Inibidores da protease do HIV: indinavir, ritonavir Antibióticos/antifúngicos: eritromicina, cetoconazol Hormônios: testosterona, progesterona Imunossupressores: ciclosporina, tacrolimo Outros: digoxina, quinidina, fexofenadina, loperamida
MRP1 (ABCC1)	Ubíqua (rim, BHL, BHT)	Secreção de leucotrienos pelos leucócitos	Características: anfífilicos com pelo menos uma carga negativa efetiva Antineoplásicos: vincristina (com GSH), metotrexato Conjugados de glutatona: leucotrieno C_4 , conjugado de glutatona do ácido etacrínico Conjugados de glicuronídeo: estradiol-17-D-glicuronídeo, mono (ou bi) glicuronídeo de bilirrubina Conjugados sulfatados: estrona-3-sulfato (com GSH) Inibidores de protease do HIV: saquinavir Antibióticos: grepafloxacino Outros: folato, GSH, glutatona oxidada
MRP2 (ABCC2)	Fígado Rim Intestino BHP	Excreção do glicuronídeo de bilirrubina e do GSH na bile	Características: anfífilicos com pelo menos uma carga negativa efetiva (semelhante a MRP1) Antineoplásicos: metotrexato, vincristina Conjugados de glutatona: leucotrieno C_4 , conjugado de GSH do ácido etacrínico Conjugados de glicuronídeo: estradiol-17-D-glicuronídeo, mono (ou bi) glicuronídeo de bilirrubina Conjugado de sulfato de sais biliares: sulfato de taurolitocolato Ânions orgânicos anfipáticos: estatinas, antagonistas do receptor II da angiotensina, temocaprilato Inibidores de protease do HIV: indinavir, ritonavir Outros: GSH, glutatona oxidada
MRP3 (ABCC3)	Fígado Rim Intestino	?	Características: anfífilicos com pelo menos uma carga negativa efetiva (os conjugados de glicuronídeos são substratos mais apropriados do que os conjugados de glutatona) Antineoplásicos: etopósido, metotrexato Conjugados de glutatona: leucotrieno C_4 , conjugado de glutatona da 15-desoxi-deltaprostaglandina J_2 Conjugados de glicuronídeo: estradiol-17-D-glicuronídeo, glicuronídeo de etopósido, morfina-3-glicuronídeo, morfina-6-glicuronídeo, glicuronídeo de paracetamol, glicuronídeo de himecromona e glicuronídeo de harmol Conjugados de sulfato de sais biliares: sulfato de taurolitocolato Sais biliares: glicocolato, taurocolato Outros: folato, folinato cálcio

(continua)

Quadro 5-4

Transportadores ABC envolvidos na absorção, na distribuição e na excreção de fármacos (Continuação)

NOME DO TRANSPORTADOR	DISTRIBUIÇÃO TECIDUAL	FUNÇÃO FISIOLÓGICA	SUBSTRATOS
MRP4 (ABCC4)	Ubíqua (rim, próstata, pulmão, músculo, pâncreas, testículo, ovário, bexiga, vesícula biliar, BHE, BHL)	?	Características: análogos nucleotídeos Antineoplásicos: 6-mercaptopurina, metotrexato Conjugados de glicuronídeo: estradiol-17-D-glicuronídeo Conjugados sulfatados: sulfato de diidroepiandrosterona Nucleotídeos cíclicos: AMPc, GMPc Diuréticos: furosemida, triclormetiazida Antivirais: adefovir, tenofovir Antibióticos: cefazolina, ceftizoxima Outros: folato, folinato cálcio, taurocolato (com GSH)
MRP5 (ABCC5)	Ubíqua	?	Características: análogos nucleotídeos Antineoplásicos: 6-mercaptopurina Nucleotídeos cíclicos: AMPc, GMPc Inibidores de protease do HIV: adefovir
MRP6 (ABCC6)	Fígado Rim	?	Antineoplásicos: doxorubicina ^a , etopósido ^a Conjugados de glutatona: leucotrieno C ₄ Outros: BQ-123 (peptídeo cíclico)
BCRP (MXR) (ABCG2)	Fígado Intestino BHE	Metabolismo/transporte normal do heme durante a maturação dos eritrócitos	Antineoplásicos: metotrexato, mitoxantrona, camptotecina SN-38, topotecana, imatinibe Conjugados de glicuronídeo: 4-metilumbeliferona glicuronídeo, estradiol-17-D-glicuronídeo Conjugados de sulfato: sulfato de diidroepiandrosterona, estrona-3-sulfato Antibióticos: nitrofurantoína, fluoroquinolonas Estatinas: pitavastatina, rosuvastatina Outros: colesterol, estradiol, dantroleno, prazosina, sulfassalazina, fitoestrogênios, PhIP, feoforbida A
MDR3 (ABCB4)	Fígado	Excreção de fosfolípidos na bile	Características: fosfolípidos
BSEP (ABCB11)	Fígado	Excreção de sais biliares na bile	Características: sais biliares
ABCG5 e ABCG8	Fígado Intestino	Excreção de fitosteróis na bile e no lúmen intestinal	Características: fitosteróis

Neste quadro estão incluídos os substratos representativos e agentes citotóxicos com resistência aumentada (^a) (a citotoxicidade com resistência aumentada é habitualmente causada por uma redução do acúmulo dos fármacos). Embora o MDR3 (ABCB4), o BSEP (ABCB11), o ABCG5 e o ABCG8 não estejam diretamente envolvidos no processamento dos fármacos, a inibição desses transportadores ABC fisiologicamente importantes pode resultar em efeitos adversos desfavoráveis.

BHE, barreira hematoencefálica; BHT, barreira hepatotesticular; BHP, barreira hematoplacentária; BHL, barreira hematólica.

O MRP4 aceita moléculas carregadas negativamente, inclusive compostos citotóxicos (p. ex., 6-mercaptopurina e metotrexato), nucleotídeos cíclicos, agentes antivirais (p. ex., adefovir e tenofovir), diuréticos (p. ex., furosemida e triclortiazida) e cefalosporinas (p. ex., ceftizoxima e cefazolina). A glutatona permite que o MRP4 aceite taurocolato e leucotrieno B₄.

O MRP5 tem especificidades mais restritas de substrato e aceita análogos nucleotídicos e fármacos clinicamente importantes contra o vírus da imunodeficiência humana (HIV). Embora alguns substratos de transporte tenham sido identificados para o MRP6, não foi reconhecido nenhum substrato endógeno fisiologicamente

importante que explicasse o mecanismo do pseudoxantoma, a doença associada ao MRP6.

BCRP/ABCG2. O BCRP aceita moléculas tanto neutras quanto de carga negativa, inclusive compostos tóxicos (p. ex., topotecana, flavopiridol e metotrexato), conjugados sulfatados de agentes terapêuticos e hormônios (p. ex., sulfato de estrogênio), antibióticos (p. ex., nitrofurantoína e fluoroquinolonas), estatinas (p. ex., pitavastatina e rosuvastatina) e compostos tóxicos encontrados em alimentos normais (fitoestrogênios, 2-amino-1-metil-6-fenilimidazol [4,5-*b*] piridina) (PhIP) e feoforbida A um catabólito da clorofila).

Funções fisiológicas dos transportadores ABC. A importância fisiológica dos transportadores ABC é ilustrada por estudos envolvendo animais com genes suprimidos (nocaute) ou pacientes com anomalias genéticas destes transportadores.

Os camundongos com deficiência funcional do MDR1 são viáveis e férteis e não exibem anormalidades fenotípicas evidentes, a não ser sua hipersensibilidade aos fármacos tóxicos, inclusive o pesticida neurotóxico ivermectina (100 vezes) e o agente citotóxico vimblastina (3 vezes) (Schinkel e cols., 1994). Os camundongos *mrl1*(-/-) também são viáveis e férteis, sem qualquer diferença óbvia no tamanho da ninhada. Todavia, esses camundongos são hipersensíveis ao antineoplásico etopósido. A disfunção é particularmente nos testículos, no rim e na mucosa orofaríngea, onde ocorre expressão do MRP1 na membrana basolateral. Além disso, esses camundongos apresentam uma redução da resposta a um estímulo inflamatório induzido pelo ácido araquidônico, que provavelmente se deve a uma diminuição da secreção de leucotrieno C4 dos mastócitos, macrófagos e granulócitos. Os ratos com deficiência de MRP2 (TR- e EHBR) e os pacientes com síndrome de Dubin-Johnson têm aspecto normal, exceto pela icterícia leve em decorrência da excreção biliar comprometida de glicuronídeo de bilirrubina (Büchler M e cols., Ito e cols., 1997; Paulusma e cols., 1996). Os camundongos *mrl4* (-/-) são hipersensíveis ao adefovir e à tiopurina. A disfunção causada pelo adefovir é particularmente grave na medula óssea, no timo, no baço e no intestino, enquanto a tiopurina afeta as células precursoras mielóides (Belinsky e cols., 2007; Krishnamurthy e cols., 2008; Takenaka e cols., 2007). O MRP4 modula a transdução de sinais por meio do efluxo ativo do AMPc e do GMPs através da membrana plasmática. Os camundongos *mrl4* (-/-) estão sujeitos à diarreia secretória mediada pelo CFTR (Li e cols., 2007) e têm limiar aumentado à dor associada à inflamação. O MRP4 também está associado à proliferação da musculatura lisa por meio da modulação dos sinais efetivados pelo AMPc/GMPc (Sassi e cols., 2008).

Os camundongos com supressão do BCRP (-/-) são viáveis, porém altamente sensíveis ao catabólito da clorofila dietético, a fenoforbida, que induz fototoxicidade (Jonker e cols., 2002). Esses camundongos também apresentam protoporfiria com acumulação de níveis 10 vezes maiores de protoporfirina IX nos eritrócitos, resultando em fotossensibilidade. Essa protoporfiria é causada pelo comprometimento da função do BCRP na medula óssea: os camundongos suprimidos submetidos ao transplante de medula óssea de camundongos normais têm seus níveis de protoporfirina eritrocitária normalizados e não desenvolvem fotossensibilidade.

A especificidade dos substratos do BSEP é mais exígua. Esse transportador aceita ácidos biliares (Gerloff e cols., 1998) e sua função fisiológica é gerar a força osmótica necessária ao fluxo da bile para a excreção biliar dos ácidos biliares por um mecanismo dependente do ATP. A anomalia funcional hereditária desse transportador resulta no desenvolvimento de colestase intra-hepática familiar progressiva (PFIC2), que é uma doença hepática fatal (Strautnieks e cols., 1998). Além disso, vários fármacos como a ciclosporina A inibem a função de transporte do BSEP em concentrações clinicamente significativas e, desta forma, causam bloqueio da produção de bile, condição geralmente conhecida como colestase farmacogênica (Stieger e cols., 2000).

Conforme descrito anteriormente, a ausência completa desses transportadores ABC relacionados com fármacos não é letal e pode passar despercebida, caso não

haja exposição exógena a alimentos, fármacos ou toxinas que desencadeiam a disfunção. Desse modo, para reduzir a incidência de efeitos adversos induzidos por fármacos, deve-se evitar a inibição dos transportadores ABC fisiologicamente importantes (sobretudo aqueles relacionados do modo direto com as doenças genéticas descritas no Quadro 5-3).

Transportadores ABC na absorção e eliminação dos fármacos. No campo da medicina clínica, o MDR1 é o mais importante dos transportadores ABC identificados até o momento e a digoxina é a mais amplamente estudada entre seus substratos. A exposição sistêmica à digoxina administrada por via oral (avaliada pela área sob a curva de concentração plasmática-tempo) é aumentada pela coadministração de rifampicina (um indutor de MDR1) e está negativamente correlacionada com a expressão da proteína MDR1 no intestino humano. O MDR1 também é expresso na membrana em borda em escova dos epitélios renais e sua função pode ser monitorada com o uso de digoxina como sonda farmacológica. A digoxina sofre pouca degradação hepática, e, nos seres humanos, a excreção renal constitui a sua principal via de eliminação (> 70%). Foram efetuados diversos estudos com sujeitos saudáveis com inibidores do MDR1 (p. ex., quinidina, verapamil, vaspodar, espironolactona, claritromicina e ritonavir) com digoxina como sonda farmacológica, e todos apresentaram acentuada redução da excreção renal de digoxina.

A absorção intestinal da ciclosporina também está relacionada principalmente com nível de MDR1, mais do que o nível de CYP3A4, embora a ciclosporina seja um substrato tanto da CYP3A4 quanto do MDR1.

A alteração da atividade do MDR1 por inibidores (interações entre fármacos) afeta a absorção oral e a depuração renal. Os fármacos com janelas terapêuticas estreitas (como o glicosídeo cardíaco digoxina e os imunossupressores ciclosporina e tacrolimo) devem ser utilizados com muita cautela se houver probabilidade de interações medicamentosas com base no MDR1.

Apesar da ampla especificidade de substrato e da localização distinta do MRP2 e BCRP nos tecidos que processam fármacos (ambos estão expressos na membrana canalicular dos hepatócitos e na membrana em borda em escova dos enterócitos), tem havido pouca integração de informações clínicas relevantes. Parte do problema reside em diferenciar entre as atividades de transporte biliar do MRP2 e BCRP e a contribuição dos transportadores de captação hepáticos da família OATP. A maioria dos substratos do MRP2 ou do BCRP também pode ser transportada por transportadores da família OATP na membrana sinusoidal. Na maioria dos casos, a captação constitui o processo que limita a velocidade na eliminação sistêmica. Nessas condições, pode ser difícil identificar o efeito de interações medicamentosas (ou variantes genéticas) nesses transportadores biliares. Apesar dessas dificuldades práticas, há uma contínua aquisição de informações acerca das variantes genéticas e dos seus efeitos sobre a expressão e atividade dos transportadores *in vitro*. Foi constatado que variantes do BCRP com altas frequências de alelos (0,184 para V12M e 0,239 para Q141K) alteram a expressão das proteínas em ensaios celulares. Uma variante está associada à ampliação da disponibilidade oral da rosuvastatina e da sulfassalazina depois da administração oral, embora as variantes da absorção intestinal e da excreção biliar não tenham sido estudadas separadamente (Yamasaki e cols., 2008; Zhang e cols., 2006c).

O MRP3 caracteriza-se por sua localização na membrana plasmática das células epiteliais em contato com o sangue (membrana basolateral das células epiteliais intestinais e membrana dos sinusóides hepáticos). No intestino, o MRP3 pode efetuar a absorção

intestinal em combinação com os transportadores de captação. O MRP3 medeia o efluxo nos sinusoides, reduz a eficácia da excreção biliar dos fármacos presentes no sangue e a excreção dos metabólitos formados dentro das células (principalmente conjugados glicuronídicos). Desse modo, a disfunção do MRP3 abrevia a meia-vida de eliminação (Kitamura e cols., 2008; Zelcer e cols., 2005).

Os substratos do MRP4 também podem ser transportados pela família dos transportadores da família OAT (OAT1 e OAT3) na membrana basolateral das células epiteliais dos rins. Esse transportador participa do transporte direcional em combinação com o OAT1 e/ou OAT3 no rim (Hasegawa e cols., 2007). O processo que limita a secreção nos túbulos renais provavelmente é a etapa de captação na superfície basolateral. A disfunção do MRP4 aumenta a concentração renal, mas tem pouco efeito na concentração sanguínea.

VARIAÇÃO GENÉTICA DOS TRANSPORTADORES DE MEMBRANA: IMPLICAÇÕES NA RESPOSTA CLÍNICA AOS FÁRMACOS

Os distúrbios hereditários do transporte de membrana são conhecidos há muitos anos e os genes associados a diversos distúrbios hereditários do transporte através das membranas foram identificados (Quadro 5-2 [SLC] e Quadro 5-3 [ABC]). Apenas recentemente surgiram relatos sobre polimorfismos dos transportadores de membrana que desempenham um papel na resposta às substâncias terapêuticas, e esse campo de estudo está crescendo rapidamente. Os estudos celulares focalizaram a variação genética de apenas alguns transportadores de fármacos, mas foram efetuados avanços na caracterização do impacto funcional das variantes desses transportadores, inclusive a descrição dos efeitos dos polimorfismos de um único nucleotídeo (SNPs) (Burman e cols., 2004; Gray e cols., 2004; Leabman e cols., 2003; Osato e cols., 2003; Shu e cols., 2003; ver também o Capítulo 7).

O impacto clínico das variantes dos transportadores de membrana nas respostas aos fármacos começou a ser estudado apenas recentemente. Estudos clínicos enfatizaram um pequeno número de transportadores e relacionaram a variação genética dos transportadores de membrana com a disposição e a resposta de alguns fármacos. Por exemplo, duas SNPs comuns do *SLCO1B1* (OATP1B1) foram associadas aos níveis plasmáticos altos de pravastatina, um fármaco amplamente utilizado no tratamento da hipercolesterolemia (Mwinyi e cols., 2004; Niemi e cols., 2004) (Capítulo 31). Estudos recentes utilizaram métodos de associação ampla ao genoma e demonstraram que as variantes genéticas do *SLCO1B1* (OATP1B1) predisõem os pacientes ao risco de vários efeitos tóxicos associados ao uso da sinvastatina (Search Collaborative Group, 2008). Outros estudos indicaram que as variantes genéticas dos transportadores da família SLC22A estejam associadas à variação da

depuração renal e das respostas a vários fármacos, inclusive o antidiabético metformina (Shu e cols., 2007; Song e cols., 2008; Wang e cols., 2008). Outras variantes genéticas do MRP2 e do MRP4 foram associadas a vários fenótipos relacionados com fármacos (Han e cols., 2007; Kiser e cols., 2008; Naesens e cols., 2006). O Capítulo 7 contém uma descrição mais detalhada dos efeitos das variantes genéticas dos transportadores de membrana na disposição e na resposta aos fármacos.

TRANSPORTADORES ENVOLVIDOS NA FARMACOCINÉTICA

Os transportadores de fármacos desempenham função importante na farmacocinética (Figura 5-1). Os transportadores hepáticos e renais são importantes para a remoção dos fármacos do sangue e, deste modo, seu metabolismo e sua excreção.

Transportadores hepáticos

A captação hepática de ânions orgânicos (p. ex., fármacos, leucotrienos e bilirrubina), cátions e sais biliares é mediada por transportadores do tipo SLC na membrana basolateral (sinusoidal) dos hepatócitos: OATP (SLCO) (Abe e cols., 1999; König e cols., 2000) e OAT (SLC22) (Sekine e cols., 1998), OCT (SLC22) (Koepsell, 1998) e NTCP (SLC10A1) (Hagenbuch e cols., 1991), respectivamente. Esses transportadores medeiam a captação por mecanismos facilitado ou ativo secundário.

Os transportadores ABC como MRP2, MDR1, BCRP, BSEP e MDR2 na membrana canalicular biliar dos hepatócitos medeiam o efluxo (excreção) de fármacos e seus metabólitos, sais biliares e fosfolípidos contra um acentuado gradiente de concentração entre o fígado e a bile. Esse transporte ativo primário é impulsionado pela hidrólise do ATP. Além disso, o transportador tipo SLC MATE1 (SLC47A1) também está localizado na membrana canalicular dos hepatócitos. Como é um contratransportador de cátions/prótons, o MATE1 atua como transportador de efluxo dos cátions orgânicos, embora sua função na excreção biliar dos fármacos não tenha sido definida até hoje.

Alguns transportadores ABC também estão presentes na membrana basolateral dos hepatócitos e podem desempenhar um papel no efluxo de fármacos de volta ao sangue circulante, embora o seu papel fisiológico ainda não tenha sido elucidado. A captação de fármacos seguida de metabolismo e excreção hepática constitui um importante determinante na depuração sistêmica de muitos fármacos. Como a depuração determina, em última análise, os níveis sanguíneos sistêmicos, os transportadores no fígado desempenham um papel essencial no estabelecimento dos níveis farmacológicos.

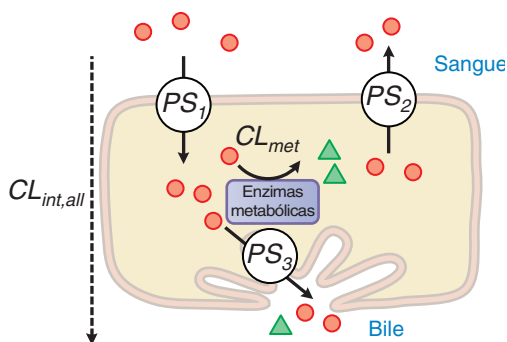


Figura 5-10 Diagrama mostrando a captação hepática, fluxo retrógrado para o sangue, metabolismo e o fluxo para a bile. Os círculos vermelhos representam os fármacos originais; os triângulos verdes representam os metabólitos dos fármacos. PS, produto da superfície de permeabilidade; CL_{met} , depuração metabólica; CL_{int} , depuração intrínseca.

O transporte vetorial de fármacos do sangue circulante para a bile, utilizando um transportador de captação (família OATP) e um transportador de efluxo (MRP2), é importante na determinação da exposição do fármaco no sangue circulante e no fígado. Além disso, existem muitos outros transportadores de captação e de efluxo hepáticos (Figuras 5-10 e 5-11). Os exemplos apresentados a seguir ilustram a importância do transporte vetorial na determinação da exposição dos fármacos no sangue circulante e no fígado.

Inibidores da HMG-CoA redutase. As estatinas são agentes redutores do colesterol, que inibem reversivelmente a HMG-CoA que catalisa uma etapa limitante da taxa de biossíntese do colesterol (ver Capítulo 31). As estatinas afetam os níveis séricos de colesterol ao inibir a sua biossíntese no fígado, que é órgão-alvo principal. Já, a exposição das células extra-hepáticas do músculo liso a esses fármacos pode causar efeitos adversos. Entre as estatinas, a pravastatina, a fluvastatina, a cerivastatina, a atorvastatina, a rosuvastatina e a pitavastatina são administradas em preparações ácidas biologicamente ativas, enquanto a sinvastatina e a lovastatina são administradas na forma de pró-fármacos inativos com anéis de lactona. As estatinas na forma ácida de anel aberto são relativamente hidrofílicas e apresentam baixa permeabilidade através das membranas. Todavia, a maioria das estatinas na forma ácida são substratos de transportadores de captação, de modo que são captadas eficientemente pelo fígado e sofrem circulação entero-hepática (Figuras 5-5 e 5-11). Nesse processo, os transportadores de captação hepáticos como o OATP1B1 e os transportadores de efluxo como o MRP2 atuam de modo cooperativo, produzindo o transporte transcelular vetorial de bissubstratos no fígado. A captação hepática de primeira passagem eficiente dessas estatinas pelo OATP1B1 após administração oral ajuda a exercer os efeitos farmacológicos e também minimiza o escape de moléculas do fármaco no sangue circulante, reduzindo, assim, a exposição a um alvo de resposta adversa, o músculo liso. Estudos recentes indicam que o polimorfismo genético do OATP1B1 também afeta a função desse transportador (Tirona e cols., 2001).

Temocapril. O temocapril é um inibidor da ECA (ver Capítulo 26). Seu metabólito ativo, o temocaprilato, é excretado na bile e na urina pelo fígado e pelos rins, respectivamente, enquanto outros inibidores da ECA são excretados principalmente pelo rim.

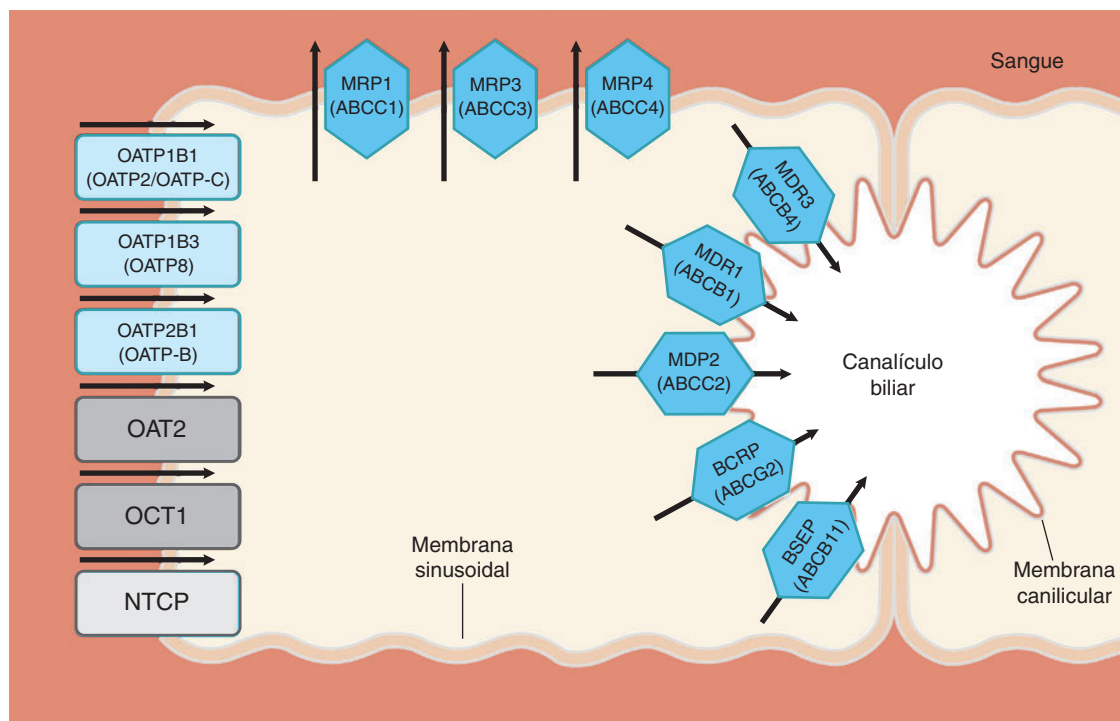


Figura 5-11 Transportadores dos hepatócitos que participam da captação e da excreção (efluxo) dos fármacos pela membrana dos sinusóides e da excreção dos fármacos pela membrana canalicular. Ver detalhes sobre os transportadores ilustrados no texto.

A característica especial do temocapril entre os inibidores da ECA reside no fato de que as concentrações plasmáticas de temocaprilato permanecem relativamente inalteradas, mesmo nos pacientes com insuficiência renal. Todavia, a área plasmática sob a curva (*ASC*) do enalaprilato e de outros inibidores da ECA está acentuadamente aumentada em pacientes com distúrbios renais. O temocaprilato é um bissubstrato da família OATP e do MRP2, enquanto outros inibidores da ECA não são bons substratos do MRP2 (embora sejam captados no fígado pela família OATP). Considerando esses achados, a afinidade pelo MRP2 pode ser o principal fator determinante da excreção biliar de qualquer grupo de inibidores da ECA. Por conseguinte, espera-se que os fármacos com mesmo grau de excreção biliar e urinária demonstrem diferenças mínimas em suas farmacocinéticas.

Irinotecana (CPT-11). O cloridrato de irinotecana (CPT-11) é um potente antineoplásico, porém com efeitos tóxicos gastrintestinais de início tardio, inclusive diarreia grave que dificulta seu uso com segurança. Depois administração intravenosa, o CPT-11 é convertido em SN-38, um metabólito ativo, pela carboxiesterase. Subsequentemente, o SN-38 é conjugado com o ácido glicurônico no fígado. O SN-38 e o glicuronídeo de SN-38 são então excretados na bile pelo MRP2. A inibição da excreção biliar do SN-38 mediada pelo MRP2 e seu glicuronídeo pela coadministração de probenecida diminui a diarreia induzida pelo fármaco, pelo menos em ratos. Ver detalhes adicionais nas Figuras 6-5 e 6-7.

Antagonistas do receptor da angiotensina II. Os antagonistas do receptor da angiotensina II são utilizados no tratamento da hipertensão e atuam nos receptores AT₁ expressos na musculatura lisa dos vasos sanguíneos, no túbulo proximal e nas células da medula suprarrenal e outros tecidos. Com a maioria desses fármacos, a captação hepática e a excreção biliar são fatores importantes para sua farmacocinética e também seus efeitos farmacológicos. O telmisartano é captado pelos hepatócitos humanos por um mecanismo saturável, principalmente por meio do OATP1B3 (Ishiguro e cols., 2006). Já os OATPs 1B1 e 1B3 são responsáveis pela captação hepática do valsartano e do olmesartano, embora as contribuições relativas destes transportadores não estejam definidas. Os estudos que usaram células duplamente transfectadas com transportadores de captação hepática e transportadores de excreção biliar demonstraram que o MRP2 desempenha o papel mais importante na excreção biliar do valsartano e da olmesartano.

Repaglinida e nateglinida. A repaglinida é um análogo do agente antidiabético meglitinida. Embora seja eliminada quase inteiramente pelo metabolismo mediado pelas CYPs 2C8 e 3A4, a captação hepática mediada por transportador é um dos determinantes da sua taxa de eliminação. Nos indivíduos com o genótipo 521CC do *SLCO1B1* (gene que codifica o OATP1B1), alguns autores demonstraram uma alteração significativa da farmacocinética da repaglinida (Niemi e cols., 2005). O polimorfismo genético do *SLCO1B1* 521T>C altera a farmacocinética da nateglinida, sugerindo que o OATP1B1 seja um dos determinantes da sua eliminação, embora depois seja metabolizada pelas CYPs 2C9, 3A4 e 2D6 (Zhang e cols., 2006a).

Fexofenadina. A fexofenadina, um antagonista do receptor H₁ da histamina, é captada no fígado pelo OATP1B1 e OATP1B3 e excretada na bile por transportadores como MRP2 e BSEP (Matsushima e cols., 2008). Os pacientes com polimorfismo genético da *SLCO1B1* 521T>C apresentam farmacocinética alterada.

Bosentana. A bosentana é um antagonista da endotelina utilizado para tratar hipertensão arterial pulmonar. Esse fármaco é captado no fígado pelo OATP1B1 e pelo OATP1B3 e, em seguida, metabolizado pela CYP2C9 e CYP3A4 (Treiber e cols., 2007). A captação hepática mediada por transportador pode ser um dos determinantes da eliminação da bosentana; além disto, a inibição da captação hepática pela ciclosporina A, pela rifampicina e pela sildenafil pode afetar sua farmacocinética.

Interações farmacológicas envolvendo a captação hepática mediada por transportadores. Como os transportadores de fármacos são determinantes das taxas de eliminação de fármacos do organismo, a captação hepática mediada por transportadores pode ser a causa das interações farmacológicas envolvendo fármacos ativamente captados no fígado e metabolizados e/ou excretados na bile.

A cerivastatina (atualmente retirada do mercado), um inibidor da HMG-CoA redutase, é captada no fígado por transportadores (particularmente OATP1B1) e depois metabolizada pelas CYPs 2C8 e 3A4. Sua concentração plasmática aumenta em 1-5 vezes quando administrada simultaneamente com a ciclosporina A. Estudos sobre o transporte utilizando hepatócitos humanos criopreservados e células que expressam OATP1B1 sugeriram que essa interação farmacológica clinicamente relevante seja produzida pela inibição da captação hepática mediada pelo OATP1B1 (Shitara e cols., 2003). Entretanto, a ciclosporina A inibe o metabolismo da cerivastatina apenas em grau limitado, sugerindo uma possibilidade reduzida de interações farmacológicas graves envolvendo a inibição do metabolismo. A ciclosporina A também aumenta as concentrações plasmáticas de outros inibidores da HMG-CoA redutase. Esse fármaco causa elevação acentuada das *AUCs* plasmáticas da pravastatina, pitavastatina e rosuvastatina, que são minimamente metabolizadas e eliminadas do organismo por mecanismos mediados por transportadores. Por conseguinte, essas interações farmacocinéticas também podem decorrer da captação hepática mediada por transportadores. Todavia, as interações da ciclosporina A com as estatinas do tipo pró-fármaco (forma lactona), como a sinvastatina e a lovastatina, são mediadas pela CYP3A4.

A genfibrozila é outro agente redutor do colesterol que atua por um mecanismo diferente e também tem interação farmacocinética grave com a cerivastatina. O glicuronídeo de genfibrozila inibe o metabolismo mediado pela CYP2C8 e a captação mediada pelo OATP1B1 da cerivastatina de forma mais potente que a genfibrozila. Dados laboratoriais mostraram que o glicuronídeo é altamente concentrado no fígado em comparação com o plasma, provavelmente devido à captação ativa mediada por transportadores e formação intracelular do conjugado. Por conseguinte, é possível que o glicuronídeo de genfibrozila, concentrado nos hepatócitos, iniba o metabolismo da cerivastatina mediado pela CYP2C8. Além disso, o glicuronídeo de genfibrozila é um inibidor da CYP2C8. Esse fármaco aumenta acentuadamente (4-5 vezes) as concentrações plasmáticas de cerivastatina, mas não produz elevação acentuada (1,3-2 vezes) das estatinas não metabolizadas como pravastatina, pitavastatina e rosuvastatina; isto também sugere que essa interação seja produzida pela inibição metabólica. *Por conseguinte, quando um inibidor das enzimas do metabolismo de fármacos é altamente concentrado nos hepatócitos por transporte ativo, pode-se observar inibição extensiva destas enzimas em decorrência da elevada concentração do inibidor nas proximidades das enzimas metabolizadoras.*

A contribuição de transportadores específicos para a captação hepática dos fármacos. A estimativa da contribuição dos transportadores para a captação hepática total é necessária para compreender sua importância na disposição dos fármacos. Essa estimativa pode ajudar a prever a intensidade com que uma interação farmacológica ou um polimorfismo genético de um transportador pode afetar as concentrações farmacológicas no plasma e no fígado. A contribuição para a captação hepática foi estimada com sucesso para o metabolismo mediado pelas CYPs através do uso de anticorpo neutralizante e inibidores químicos específicos. Infelizmente, ainda não foram identificados inibidores ou anticorpos específicos para transportadores importantes, embora alguns inibidores *relativamente específicos* tenham sido descobertos.

A contribuição dos transportadores para a captação hepática pode ser estimada a partir de estudos realizados *in vitro*. A injeção de cRNA resulta na expressão de transportadores na membrana plasmática dos oócitos de *Xenopus laevis* (Hagenbuch e cols., 1996). Sua expressão é especificamente reduzida por hibridização subsequente do cRNA com seu oligonucleotídeo *antisense*. A comparação da captação de fármacos em oócitos nos quais foi injetado cRNA com ou sem oligonucleotídeos *antisense* esclarece a contribuição de um transportador específico. Em segundo lugar, foi proposto um método utilizando compostos de referência para transportadores específicos. Os compostos de referência devem ser substratos específicos de determinado transportador. A contribuição de um transportador específico pode ser calculada a partir da captação de compostos de teste e de referência pelos hepatócitos e sistemas de expressão de transportadores (Hirano e cols., 2004):

$$\text{Contribuição} = \frac{CL_{\text{hep,ref}} / CL_{\text{exp,ref}}}{CL_{\text{hep,test}} / CL_{\text{exp,test}}} \quad (\text{Equação 5-13})$$

onde $CL_{\text{hep,ref}}$ e $CL_{\text{exp,ref}}$ representam a captação dos compostos de referência pelos hepatócitos e pelas células que expressam transportadores, respectivamente, enquanto $CL_{\text{hep,test}}$ e $CL_{\text{exp,test}}$ representam a captação dos compostos de teste nos sistemas correspondentes. Por exemplo, as contribuições do OATP1B1 e do OATP1B3 para captação hepática da pitavastatina foram estimadas utilizando estrona-3-sulfato e o octapeptídeo colecistocinina (CCK8) como compostos de referência para OATP1B1 e OATP1B3, respectivamente. Entretanto, para muitos transportadores, não existem compostos de referência específicos para o transportador. Outra abordagem usada para estimar as contribuições relativas do OATP1B1 e do OATP1B3 é usar o estrona-3-sulfato como inibidor seletivo deste primeiro transportador (Ishiguro e cols., 2006). A diferença de depuração por captação do composto de teste pelos hepatócitos humanos com e sem estrona-3-sulfato reflete a captação hepática mediada pelo OATP1B1.

Transportadores renais

Nos rins, a secreção de moléculas estruturalmente diferentes, incluindo-se inúmeros fármacos, toxinas ambientais e carcinógenos, é essencial à defesa do organismo contra substâncias estranhas. Há várias décadas, foi descrita pela primeira vez a especificidade de vias secretoras

no néfron para duas classes distintas de substratos, ânions e cátions orgânicos; estas vias foram bem caracterizadas utilizando várias técnicas fisiológicas, incluindo néfrons e rins perfundidos isolados, técnicas de micropunção, métodos de cultura celular e vesículas isoladas da membrana plasmática renal. Mais recentemente, estudos moleculares identificaram e caracterizaram os transportadores renais que desempenham funções na eliminação, na toxicidade e nas respostas aos fármacos.

Embora o enfoque farmacológico seja frequentemente direcionado para os rins, existem informações úteis sobre a distribuição tecidual desses transportadores. Estudos moleculares utilizando a mutagênese sítio-dirigida identificaram domínios de reconhecimento de substrato e outros domínios funcionais dos transportadores; além disto, foram efetuados estudos genéticos com modelos de camundongos nocaute para caracterizar as funções fisiológicas de transportadores individuais. Recentemente, os estudos identificaram e analisaram funcionalmente os polimorfismos genéticos e os haplótipos dos transportadores relevantes para os seres humanos. Em alguns casos, transportadores considerados como transportadores de ânions ou de cátions orgânicos possuem dupla especificidade para ânions e cátions. A seção seguinte fornece um resumo das pesquisas recentes sobre os transportadores dos seres humanos e outros mamíferos. Ver detalhes adicionais nas revisões recentes do transporte renal de cátions e ânions orgânicos (Ciarimboli, 2008; El-Sheikh e cols., 2008; Koepsell e cols., 2007; Srimaroeng e cols., 2008; Wright e Dantzer, 2004).

Transporte de cátions orgânicos. Cátions orgânicos estruturalmente diversos são secretados no túbulo proximal (Ciarimboli e cols., 2008; Koepsell e cols., 2007; Wright e Dantzer, 2004). Muitos cátions orgânicos secretados são compostos endógenos (p. ex., colina, *N*-metilnicotinamida e dopamina) e a secreção renal parece ser importante para eliminar as concentrações excessivas destas substâncias. Entretanto, a função principal da secreção de cátions orgânicos é livrar o corpo dos xenobióticos, incluindo muitos fármacos de carga positiva e seus metabólitos (p. ex., cimetidina, ranitidina, metformina, procainamida e *N*-acetilprocainamida), bem como das toxinas do meio ambiente (p. ex., nicotina). Os cátions orgânicos secretados pelo rim podem ser hidrofóbicos ou hidrofílicos. Em geral, os fármacos catiônicos orgânicos hidrofílicos possuem peso molecular < 400 daltons. A Figura 5-12 mostra um modelo atual de sua secreção no túbulo proximal do nefro.

Para o fluxo transepitelial de um composto (p. ex., secreção), o composto precisa atravessar sequencialmente duas membranas, a membrana basolateral voltada para o lado do sangue circulante e a membrana apical voltada para o lúmen tubular. Cada etapa do transporte é mediada por transportadores distintos em cada membrana.

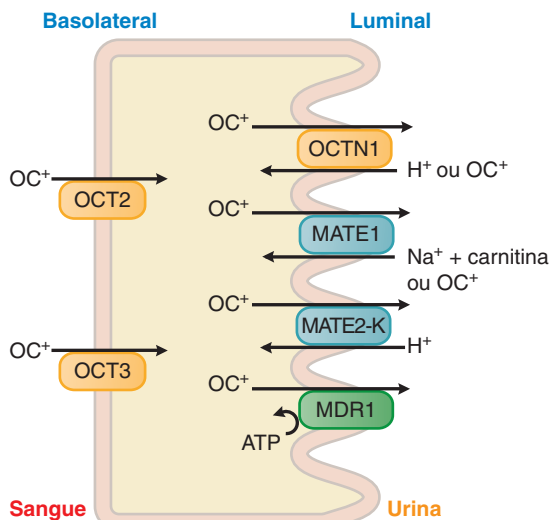


Figura 5-12 Modelo dos transportadores secretores de cátions orgânicos do túbulo proximal. OC⁺, cátion orgânico.

Os cátions orgânicos parecem atravessar a membrana do túbulo proximal humano por meio de dois transportadores SLC da família 22 (SLC22): OCT2 (*SLC22A2*) e OCT3 (*SLC22A3*). Os cátions orgânicos são transportados através dessa membrana ao longo de seu gradiente eletroquímico. Estudos anteriores de vesículas isoladas da membrana basolateral demonstraram a presença de um mecanismo sensível ao potencial para os cátions orgânicos. Os transportadores clonados OCT1, OCT2 e OCT3 são potencialmente sensíveis e coincidem, em termos de seu mecanismo, com estudos anteriores de vesículas isoladas da membrana basolateral.

O transporte de cátions orgânicos da célula para o lúmen tubular pela membrana apical ocorre por um mecanismo de troca eletroneutra de cátions orgânicos por prótons em várias espécies, incluindo os seres humanos, o cão, o coelho e o gato. A descoberta recente de uma família de transportadores novos (SLC474 — família de extrusão de múltiplos fármacos e toxinas [MATE]) — definiu as composições moleculares do mecanismo de contratransporte eletroneuro de cátions orgânicos-prótons (Otsuka e cols., 2005; Tanihara e cols., 2007). Os transportadores da família MATE, que se localizam na membrana apical do túbulo proximal, parecem desempenhar um papel fundamental no transporte dos cátions orgânicos hidrofílicos da célula tubular para o lúmen dos túbulos. Além disso, os novos transportadores de cátions orgânicos (OCTNs) localizados na membrana apical parecem contribuir para o fluxo de cátions orgânicos pelo túbulo proximal. Nos seres humanos, isso inclui o OCTN1 (*SLC22A4*) e o OCTN2 (*SLC22A5*). Esses transportadores bifuncionais estão envolvidos não apenas na secreção de cátions orgânicos, mas também na reabsorção de carnitina. No modo de recaptação, os transportadores funcionam como cotransportadores de Na⁺ recorrendo ao gradiente de Na⁺ impulsionado para dentro criado pela Na⁺, K⁺-ATase para transportar a carnitina do lúmen tubular para a célula. No modo secretor, os transportadores parecem funcionar como permutadores de prótons-cátions orgânicos. Isto é, os prótons são transferidos do lúmen tubular para o interior da célula em troca de cátions orgânicos, que passam do

citól para o lúmen tubular. O gradiente de prótons internamente dirigido (do lúmen tubular para o citól) é mantido por transportadores pertencentes à família SLC9, que são permutadores de Na⁺/H⁺ (NHEs, contratransportadores). Das duas etapas envolvidas no transporte secretor, o transporte através da membrana luminal parece ser a etapa limitante.

OCT2 (*SLC22A2*). O OCT2 (*SLC22A2*) foi clonado pela primeira vez de um banco de cDNA do rim de ratos em 1996 (Okuda e cols., 1996). Foram clonados ortólogos dos seres humanos, do coelho, do camundongo e do porco. Os ortólogos de mamíferos variam de 553-555 aminoácidos de comprimento. O OCT2 possui previsivelmente 12 domínios transmembrana, incluindo um sítio de glicosilação ligado ao N. O OCT2 localiza-se em uma posição adjacente ao OCT1 no cromossomo 6 (6q26). No rim humano, foi identificada uma variante de junção única do OCT2 humano, denominada OCT2-A, que é uma forma truncada do OCT2 que parece ter K_m mais baixa (ou maior afinidade) do que o OCT2 para substratos, embora tenha sido observada menor afinidade para alguns inibidores (Urakami e cols., 2002). Os ortólogos do OCT2 do homem, do camundongo e rato são expressos em quantidades abundantes no rim humano e, em certo grau, no tecido neuronal, como o plexo coroide. No rim, o OCT2 localiza-se no túbulo proximal, bem como nos túbulos distais e ductos coletores. No túbulo proximal, o OCT2 restringe-se à membrana basolateral. Os ortólogos do OCT2 de espécies de mamíferos têm analogia de mais de 80%, enquanto o parálogo localizado predominantemente no fígado (OCT1) tem homologia de cerca de 70% com o OCT2. O transporte mediado pelo OCT2 dos cátions orgânicos MPP⁺ e TEA é eletrogênico e o OCT2 e o OCT1 podem participar da permuta de cátions orgânicos (Koepsell e cols., 2007). Em geral, o OCT2 aceita grande variedade de cátions orgânicos monovalentes com pesos moleculares < 400 daltons (Ciarimboli, 2008; Koepsell e cols., 2007). Nos estudos comparativos diretos, as afinidades aparentes dos parálogos humanos OCT1 e OCT2 por alguns substratos de cátions orgânicos e inibidores eram diferentes. Os inibidores isoforma-específicos dos OCTs são necessários para determinar a importância relativa do OCT2 e do OCT1 na depuração renal dos compostos em roedores, nos quais as duas isoformas estão presentes nos rins. O OCT2 também está presente nos tecidos neurais; contudo, as monoaminas transmissoras têm afinidades baixas pelo OCT2. Esse transportador pode desempenhar um papel regulador nos neurônios, captando apenas as concentrações excessivas dos neurotransmissores. O OCT2 também pode participar da reciclagem dos neurotransmissores por meio da captação dos produtos da degradação que, por sua vez, voltam às vias de síntese das monoaminas.

OCT3 (*SLC22A3*). O OCT3 (*SLC22A3*) foi inicialmente clonado a partir da placenta da fêmea de rato (Kekuda e cols., 1998). Foram também clonados ortólogos de seres humanos e do camundongo. O OCT3 consiste em 551 aminoácidos, com 12 domínios transmembrana previstos, incluindo três locais de glicosilação de ligação N. O hOCT3 localiza-se em série com o OCT1 e o OCT2 no cromossomo 6. Os estudos de distribuição tecidual sugeriram que o OCT3 humano é expresso no fígado, no rim, no intestino e na placenta, embora também pareça ser expresso em quantidades consideravelmente menores do que o OCT2 no rim. À semelhança do OCT1 e do OCT2, o OCT3 parece efetuar o transporte de cátions orgânicos sensíveis ao potencial eletrogênico. Embora a especificidade do OCT3 seja semelhante àquela do OCT1 e do OCT2, parece haver diferenças quantitativas nas afinidades para muitos cátions orgânicos. Alguns estudos sugeriram que o OCT3 é o transportador de monoaminas extraneuronais, com base na sua especificidade de

substrato e potência de interação com as monoaminas neurotransmissoras. Em virtude de sua quantidade relativamente pequena no rim (na membrana basolateral do túbulo proximal [Koepsell e cols., 2007]), o OCT3 pode desempenhar apenas um papel limitado na eliminação renal de fármacos.

OCTN1 (SLC22A4). O OCTN1, originalmente clonado a partir do fígado de feto humano, é expresso no rim, traqueia e medula óssea do adulto (Tamai e cols., 1997). As características funcionais do OCTN1 sugerem que esse transportador opere como permutador de cátions orgânicos-prótons. O influxo de cátions orgânicos mediados pelo OCTN1 é intensificado em pH alcalino, enquanto o efluxo é aumentado por um gradiente de prótons internamente dirigido. O OCTN1 contém um modelo de sequência de ligação de nucleotídeos, e o transporte de seus substratos parece ser estimulado pelo ATP celular. O OCTN1 também pode funcionar como permutador de cátions orgânicos-cátions orgânicos. Embora não tenha sido demonstrada claramente a localização subcelular do OCTN1, os dados disponíveis sugerem, em seu conjunto, que o OCTN1 atue como transportador bidirecional dependente de pH e de ATP na membrana apical das células epiteliais dos túbulos renais. O OCTN1 parece transportar o antiepiléptico gabapentina nos rins (Urban e cols., 2007).

OCTN2 (SLC22A5). O OCTN2 foi clonado pela primeira vez do rim humano e constatou-se ser o transportador responsável pela deficiência de carnitina sistêmica (Tamai e cols., 1998). O mRNA do OCTN2 de rato é expresso predominantemente no córtex, com pouca expressão na medula, estando localizado na membrana apical do túbulo proximal.

O OCTN2 é um transportador bifuncional, *i.e.*, transporta a *L*-carnitina com alta afinidade através de um mecanismo dependente de Na^+ , enquanto o Na^+ não influencia o transporte de cátions orgânicos mediado pelo OCTN (inclusive TEA). Por conseguinte, acredita-se que o OCTN2 funcione tanto como transportador de carnitina dependente de Na^+ quanto como transportador de cátions orgânicos Na^+ -independente. À semelhança do OCTN1, o transporte de cátions orgânicos pelo OCTN2 é sensível ao pH, sugerindo que ele possa atuar como permutador de cátions orgânicos. O transporte da *L*-carnitina pela OCTN2 é um processo eletrogênico dependente de Na^+ e mutações deste transportador parecem causar a deficiência sistêmica primária de carnitina (Nezu e cols., 1999).

MATE1 E MATE2-K (SLC47A1 e SLC47A2). As pesquisas dos bancos de dados por ortólogos humanos dos transportadores de resistência bacteriana a múltiplos fármacos identificaram dos genes do genoma humano que codificam transportadores de membrana (Otsuka e cols., 2005). Os membros da família de extrusão de múltiplos fármacos e toxinas MATE1 (SLC47A1) e MATE2-K (SLC47A2) interagem com cátions orgânicos hidrofílicos estruturalmente diferentes, inclusive o antidiabético metformina, o antagonista H_2 cimetidina e o antineoplásico topotecana (Tanihara e cols., 2007). Além dos compostos catiônicos, os transportadores também reconhecem alguns ânions, inclusive os antivirais aciclovir e ganciclovir. Os *zwitterions* cefalexina e cefradina são substratos específicos do MATE1, mas não do MATE2-K. O herbicida paraquat (um composto de amônia biquaternária), que é nefrotóxico aos seres humanos, é um substrato potente do MATE1 (Chen e cols., 2007). O MATE1 e o MATE2-K foram localizados na membrana apical do túbulo proximal (Tanihara e cols., 2007). O MATE1, mas não o MATE2-K, também está expresso na membrana canalicular do hepatócito. Esses transportadores parecem representar os contratransportadores de cátions orgânicos há muito procurados na membrana apical do túbulo proximal, *i.e.*, um

gradiente de prótons dirigido em sentido contrário pode realizar a transferência dos cátions orgânicos por meio do MATE1 ou do MATE2-K. Os antibióticos levofloxacin e ciprofloxacina, embora sejam inibidores potentes, não são transportados pelo MATE1 ou pelo MATE2-K.

Polimorfismos dos OCTs. Foram identificados polimorfismos dos OCT em grandes projetos após a descoberta do genoma SNP humano (Kerb e cols., 2002; Leabman e cols., 2003; Shu e cols., 2003). O OCT1 é o que exibe o maior número de polimorfismos de aminoácidos, seguido do OCT2 e, a seguir, do OCT3. Além disso, as frequências alélicas das variantes de aminoácidos do OCT1 em populações humanas geralmente são maiores do que aquelas das variantes de aminoácidos do OCT2 e OCT3. Foram realizados estudos funcionais dos polimorfismos do OCT1 e do OCT2. O OCT1 exibe cinco variantes com função reduzida. Essas variantes podem ter implicações clínicas importantes em termos de processamento hepático do fármaco e alvo de substratos do OCT1. Em particular, os indivíduos com variantes do OCT1 podem exibir uma redução na captação hepática de substratos do OCT1 e, portanto, diminuição do metabolismo. Estudos recentes sugeriram que as variantes genéticas do OCT1 e do OCT2 estejam associadas às alterações da eliminação renal e da resposta ao antidiabético metformina (Shu e cols., 2007; Song e cols., 2008; Wang e cols., 2008).

Transporte de ânions orgânicos. Inúmeros ânions orgânicos estruturalmente diversos são secretados no túbulo proximal (Bueckhardt e Bueckhardt, 2003; El-Sheikh e cols., 2008; Srimarong e cols., 2008; Wright e Dantzler, 2004). A exemplo do transporte de cátions orgânicos, a principal função da secreção de ânions orgânicos parece ser a remoção de xenobióticos do corpo, incluindo muitos fármacos fracamente ácidos (p. ex., pravastatina, captopril, *p*-amino-hipurato [PAH] e penicilinas) e toxinas (p. ex., ocratoxina). Os transportadores de ânions orgânicos efetuam o transporte de ânions tanto hidrofóbicos quanto hidrofílicos, mas também podem interagir com cátions e compostos neutros.

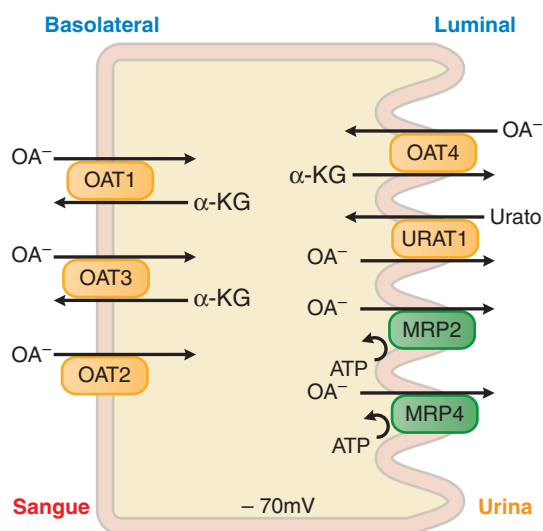


Figura 5-13 Modelo de transportadores secretores de ânions orgânicos do túbulo proximal. OA, ânion orgânico; α -KG, α -cetoglutarato.

A Figura 5-13 mostra um modelo atual do fluxo transepitelial de ânions orgânicos no túbulo proximal. O fluxo de ânions orgânicos do líquido intersticial para a célula tubular é mediado por dois transportadores primários na membrana basolateral: o OAT1 (*SLC22A6*) e o OAT3 (*SLC22A8*). Sob o ponto de vista de energia, os ânions orgânicos hidrofílicos são transportados através da membrana basolateral contra um gradiente eletroquímico em troca de α -cetoglutarato intracelular, que passa do citosol para o sangue circulante ao longo de seu gradiente de concentração. O gradiente externamente dirigido do α -cetoglutarato é mantido, pelo menos em parte, por um transportador de Na^+ -dicarboxilato (NaDC3) basolateral. O gradiente de Na^+ que impulsiona o NaDC3 é mantido pela Na^+ , K^+ -ATPase. O transporte de ânions orgânicos de pequeno peso molecular pelos transportadores clonados OAT1 e OAT3 pode ser impulsionado pelo α -cetoglutarato. Em muitos estudos realizados em vesículas isoladas da membrana basolateral, foi demonstrado o transporte acoplado do α -cetoglutarato e de ânions orgânicos de pequeno peso molecular (p. ex., *p*-amino-hipurato). Recentemente, alguns autores revisaram a farmacologia molecular e a biologia molecular os OATs (El-Sheikh e cols., 2008; Srimaroeng e cols., 2008).

O mecanismo responsável pelo transporte de ânions orgânicos através da membrana apical, do citosol da célula tubular para o lúmen tubular, permanece controverso. Alguns estudos sugeriram que o OAT4 possa atuar como transportador de ânions orgânicos através da membrana luminal. Entretanto, estudos recentes demonstraram que a transferência de substratos por esse transportador pode ser impulsionado pela troca com o α -cetoglutarato, sugerindo que o OAT4 pode funcionar mais no fluxo reabsorptivo do que no secretor dos ânions orgânicos. Outros estudos sugeriram que, no rim de suínos, o OATV1 atue como transportador facilitado eletrogênico na membrana apical (Jutabha e cols., 2003). O ortólogo humano do OATV1 é o NPT1 ou NaPi-1 , originalmente clonado como um transportador de fosfato. O NPT1 pode efetuar o transporte de baixa afinidade de ânions orgânicos hidrofílicos como o PAH. Outros transportadores que podem desempenhar um papel no transporte através da membrana apical incluem o MRP2 e MRP4, ambos transportadores de resistência a múltiplos fármacos pertencentes à família C do cassete de ligação do ATP (ABCC). Esses dois transportadores interagem com alguns ânions orgânicos e podem bombear ativamente seus substratos do citosol da célula tubular para o lúmen tubular.

OAT1 (*SLC22A6*). O OAT1 foi clonado a partir do rim de rato (Sekine e cols., 1997; Sweet e cols., 1997). Esse transportador tem homologia > 30% com os OCTs da família SLC22. Foram clonados ortólogos de camundongo, seres humanos, porco e coelho, que têm homologia de cerca de 80% com o OAT1 humano. As isoformas do OAT1 dos mamíferos variam de 545-551 aminoácidos de comprimento. O gene do OAT1 humano foi mapeado no cromossomo 11 e é encontrado em um conjunto SLC22, que inclui o OAT3 e o OAT4. Existem quatro variantes de junção nos tecidos humanos, denominadas *OAT1-1*, *OAT1-2*, *OAT1-3* e *OAT1-4*. O *OAT1-2*, que inclui uma supressão de 13 aminoácidos, transporta o PAH a uma taxa comparável à do *OAT1-1*. Essas duas variantes de junção utilizam locais alternativos de 5'-junção no éxon 9. O *OAT1-3* e o *OAT1-4*, que resultam de uma supressão de 132 pb (44 aminoácidos) próxima à extremidade carboxiterminal do OAT1, não transportam o PAH. Nos seres humanos, no rato e no camundongo, o OAT1 está expresso predominantemente nos rins, com certo grau de expressão no cérebro e no músculo esquelético.

Estudos imuno-histoquímicos sugeriram que o OAT1 esteja expresso na membrana basolateral do túbulo proximal dos seres humanos e dos ratos, com maior expressão no segmento intermediário

(S2). Com base na PCR quantitativa, o OAT1 está expresso com um terço da atividade do OAT3. O OAT1 efetua o transporte saturável de ânions orgânicos como o PAH. Esse transporte é transestimulado por outros ânions orgânicos, incluindo o α -cetoglutarato. Por conseguinte, a diferença de potencial negativo no interior impulsiona o efluxo do dicarboxilato α -cetoglutarato que, por sua vez, sustenta o influxo de monocarboxilatos, como o PAH. A regulação dos níveis de expressão do OAT1 no rim parece ser controlada pelos esteroides sexuais.

Em geral, o OAT1 transporta ânions orgânicos de pequeno peso molecular, que podem ser endógenos (p. ex., PGE_2 e urato) ou fármacos e toxinas ingeridos. Alguns compostos neutros também são transportados pelo OAT1, porém com menor afinidade (p. ex., cimetidina). As moléculas principais que contribuem para o transporte pelo OAT1 incluem os K394 e R478 conservados, que estão envolvidos no mecanismo de troca de PAH-glutarato.

OAT2 (*SLC22A7*). O OAT2 foi clonado inicialmente a partir do fígado de rato (denominado *NLT* naquela ocasião) (Sekine e cols., 1998; Simonson e cols., 1994). O OAT2 é encontrado tanto no rim quanto no fígado. No rim, o transportador localiza-se na membrana basolateral do túbulo proximal e parece funcionar como transportador de nucleotídeos, principalmente nucleotídeos de guanina como o GMP cíclico (Cropp e cols., 2008). Estudos celulares sugeriram que o OAT2 funcione no influxo e no efluxo dos nucleotídeos desse tipo. Os ânions orgânicos como o PAH e o metotrexato também são transportados com baixa afinidade pelo OAT2, que transporta a PGE_2 com grande afinidade.

OAT3 (*SLC22A8*). O OAT3 (*SLC22A8*) foi clonado originalmente do rim de rato (Kusuhara e cols., 1999). O OAT3 humano consiste em duas variantes, uma das quais transporta uma ampla variedade de ânions orgânicos, incluindo o PAH e o sulfato de estrona, bem como muitos produtos farmacêuticos (p. ex., pravastatina, cimetidina, 6-mercaptopurina e metotrexato (Srimaroeng e cols., 2008). O OAT3 mais longo dos seres humanos, uma proteína de 568 aminoácidos, não efetua o transporte. É provável que as duas variantes do OAT3 sejam variantes de junção. O OAT3 humano limita-se à membrana basolateral do túbulo proximal.

O OAT3 claramente possui especificidades superpostas com o OAT1, embora haja diferenças nos parâmetros cinéticos. Por exemplo, o sulfato de estrona é transportado tanto pelo OAT1 quanto pelo OAT3; entretanto, este último exhibe muito mais afinidade em comparação com o OAT1. A base fraca cimetidina (um antagonista dos receptores H_2) é transportada com alta afinidade pelo OAT1, enquanto o cátion TEA não é transportado.

OAT4 (*SLC22A9*). O OAT4 (*SLC22A9*) foi clonado a partir de um banco de cDNA do rim humano (Cha e cols., 2000). O OAT4 está expresso no rim e na placenta dos seres humanos; no rim, o OAT4 é encontrado na membrana luminal do túbulo proximal. A princípio, acreditou-se que o OAT4 estivesse envolvido na segunda etapa de secreção de ânions orgânicos, isto é, o transporte através da membrana apical da célula para o lúmen tubular. Entretanto, estudos demonstraram que o transporte de ânions orgânicos pelo OAT4 pode ser estimulado por transgradientes de α -cetoglutarato (Ekaratanawong e cols., 2004), sugerindo que o OAT4 possa estar envolvido na reabsorção de ânions orgânicos do lúmen tubular para o interior da célula. A especificidade do OAT4 inclui os compostos modelares como o sulfato de estrona e o PHA, bem como zidovudina, tetraciclina e metotrexato (El-Sheikh e cols., 2008; Srimaroeng e cols., 2008). Curiosamente, a afinidade pelo PAH é baixa (> 1 mM). Em seu conjunto, esses estudos sugerem que o OAT4 possa não estar envolvido no fluxo secretor de ânions orgânicos, mas sim na sua reabsorção.

Outros transportadores de ânions. O URAT1 (*SLC22A12*), clonado pela primeira vez a partir do rim humano, é um transportador específico do rim, cuja distribuição se limita à membrana apical do túbulo proximal (Enomoto e cols., 2002). Os dados disponíveis sugerem que o URAT1 seja responsável principalmente pela reabsorção de urato, mediando o transporte de urato eletroneutro, que pode ser transestimulado por gradientes de Cl^- . O ortólogo do URAT1 do camundongo está envolvido no fluxo secretor renal de ânions orgânicos, incluindo a benzilpenicilina e o urato.

O NPT1 (*SLC17A1*), originalmente clonado como transportador de fosfato no ser humano, está expresso em quantidades abundantes na membrana luminal do túbulo proximal, bem como no cérebro (Werner e cols., 1991). O NPT1 transporta o PAH, a probenecida e a penicilina G. Esse transportador parece constituir parte do sistema envolvido no efluxo de ânions orgânicos da célula tubular para o lúmen.

O MRP2 (*ABCC2*), um transportador ABC inicialmente denominado *bomba GS-X* (Ishikawa e cols., 1990; Toyoda e cols., 2008)), foi considerado como principal transportador envolvido no efluxo de muitos conjugados de fármacos (p. ex., conjugados de glutatona) através da membrana canalicular dos hepatócitos. Todavia, o MRP2 também é encontrado na membrana apical do túbulo proximal, onde se acredita que possa desempenhar um papel no efluxo de ânions orgânicos para o lúmen tubular. Sua função no rim pode consistir na secreção de conjugados de glutatona de fármacos; todavia, pode sustentar também a translocação (com a glutatona) de vários substratos não conjugados. Em geral, o MRP2 transporta compostos maiores e mais volumosos do que a maioria dos transportadores de ânions orgânicos da família SLC22.

O MRP4 (*ABCC4*) é encontrado na membrana apical do túbulo proximal e transporta uma ampla variedade de ânions conjugados, incluindo conjugados de glicuronídeo e glutatona (El-Sheikh e cols., 2008; Toyoda e cols., 2008). Entretanto, diferentemente do MRP2, o MRP4 parece interagir com vários fármacos, incluindo o metotrexato, análogos de nucleotídeos cíclicos e de nucleosídeos antivirais. Estudos recentes realizados em camundongos com nocaute do *Mrp4* sugeriram que esse transportador esteja envolvido na eliminação renal dos antivirais adefovir e tenofovir (Imaoka e cols., 2006). Foram também identificados outros transportadores de efluxo MRP no rim humano, incluindo o MRP3 e o MRP6, ambos na membrana basolateral. Suas funções no rim ainda não foram elucidadas.

Polimorfismos dos OATs. Foram identificados polimorfismos do OAT1 e do OAT3 em populações humanas etnicamente distintas (Leabman e cols., 2003; Srimaroeng e cols., 2008). Os polimorfismos de dois aminoácidos (frequências alélicas > 1%) no OAT1 foram identificados em populações afro-americanas. Os polimorfismos de três aminoácidos e sete variantes raras de aminoácidos do OAT3 foram identificados em populações norte-americanas etnicamente diversas (ver www.pharmgkb.org).

TRANSPORTADORES ENVOLVIDOS NA FARMACODINÂMICA: AÇÃO FARMACOLÓGICA NO CÉREBRO

Os neurotransmissores são acondicionados em vesículas nos neurônios pré-sinápticos, liberados na sinapse por fusão das vesículas com a membrana plasmática e, com exceção da acetilcolina, recaptados para os neurônios pré-sinápticos ou as células pós-sinápticas (ver Capítulo 8).

Os transportadores envolvidos na recaptção neuronal dos neurotransmissores e na regulação de seus níveis na fenda sináptica pertencem a duas grandes superfamílias, SLC1 e SLC6. Os transportadores pertencentes a ambas as famílias desempenham um papel na recaptção do ácido γ -aminobutírico (GABA), do glutamato e das monoaminas neurotransmissoras como norepinefrina, serotonina e dopamina. Esses transportadores podem servir de alvos farmacológicos para os fármacos neuropsiquiátricos (Gether e cols., 2006; Hog e cols., 2006; Schousboe e cols., 2004).

Os membros da família SLC6 localizados no cérebro e envolvidos na recaptção de neurotransmissores para os neurônios pré-sinápticos incluem os transportadores de norepinefrina (NET, *SLC6A2*), o transportador de dopamina (DAT, *SLC6A3*), o transportador de serotonina (SERT, *SLC6A4*) e vários transportadores de recaptção do GABA (GAT1, GAT2 e GAT3) (Chen e cols., 2004; Elliot e Beveridge, 2005; Hediger, 2004). Cada um desses transportadores parece ter 12 estruturas secundárias transmembrana e uma grande alça extracelular com sítios de glicosilação entre os domínios transmembrana 3 e 4. Tipicamente, essas proteínas têm comprimento de cerca de 600 aminoácidos. Os membros da família SLC6 dependem do gradiente de Na^+ para o transporte ativo de seus substratos para o interior das células. Além disso, é necessária a presença de Cl^- , embora isso dependa, em grau variável, do membro da família. Hoje, estão sendo identificados as moléculas e os domínios que formam as vias de reconhecimento e penetração dos substratos.

Por meio dos mecanismos de recaptção, os transportadores de neurotransmissores da família SLC6A regulam as concentrações e os tempos de permanência dos neurotransmissores na fenda sináptica; o grau de captação do transmissor também influencia o armazenamento vesicular subsequente dos transmissores. Muitos desses transportadores são encontrados em outros tecidos (p. ex., rim e plaquetas), onde podem desempenhar outras funções. Além disso, os transportadores podem atuar na direção inversa, isto é, podem exportar neurotransmissores através de um processo independente de Na^+ . As características de cada um dos transportadores da família SLC6A que desempenham um papel na recaptção das monoaminas neurotransmissora e do GABA merecem uma breve descrição.

SLC6A1 (GAT1), SLC6A11 (GAT3) e SLC6A13 (GAT2). O GAT1 (599 aminoácidos) é o transportador de GABA mais importante no cérebro, está expresso nos neurônios GABAérgicos e é encontrado predominantemente nos neurônios pré-sinápticos (Hog e cols., 2006; Schousboe e cols., 2004). O GAT1 ocorre em quantidades abundantes no neocórtex, cerebelo, gânglios basais, tronco encefálico, medula espinal, retina e bulbo olfatório. O GAT3 é encontrado apenas no cérebro, em grande parte nas células gliais. O GAT2 está presente nos tecidos periféricos, incluindo rim e fígado, bem como no SNC, no plexo coróide e nas meninges.

O GAT1, GAT2 e GAT3 têm homologia de aproximadamente 50% em suas sequências de aminoácidos. A análise funcional indica que o GAT1 transporta o GABA com estequiometria $\text{Na}^+:\text{GABA}$ — de 2:1. É necessário a presença de Cl^- . Foram identificadas as

moléculas e os domínios responsáveis pelo reconhecimento do GABA e sua translocação subsequente. Sob o ponto de vista fisiológico, o GAT1 parece ser responsável pela regulação da interação do GABA nos receptores. A presença do GAT2 no plexo coroide e sua ausência nos neurônios pré-sinápticos sugerem que esse transportador pode desempenhar um papel primário na manutenção da homeostasia do GABA no LCS. O GAT1 e o GAT3 são alvos de fármacos (Schousboe e cols., 2004). O GAT1 é o alvo do antiepiléptico tiagabina, que presumivelmente atua ao aumentar os níveis de GABA na fenda sináptica dos neurônios GABAérgicos, através da inibição da recaptação do GABA. O GAT3 constitui um alvo dos derivados do ácido nípepótico, que são anticonvulsivantes.

SLC6A2 (NET). O NET (617 aminoácidos) é encontrado nos tecidos nervosos central e periférico, bem como no tecido cromafínico das glândulas suprarrenais (Hahn e Blakely, 2007). No cérebro, o NET tem localização idêntica à dos marcadores neuronais e isto é compatível com seu papel na recaptação das monoaminas neurotransmissoras. O transportador atua na recaptação de norepinefrina e dopamina dependente de Na^+ e como canal de norepinefrina de maior capacidade. Uma importante função do NET consiste em limitar o tempo de permanência sináptica da norepinefrina e interromper suas ações, preservando a norepinefrina para condicionamento subsequente. Os camundongos nocaute do NET exibem meia-vida sináptica prolongada da norepinefrina (Xu e cols., 2000). Através de sua função de recaptação, o NET participa, em última análise, na regulação de muitas funções neurológicas, incluindo a memória e o humor. O NET atua como alvo de fármacos; o antidepressivo *desipramina* é considerado um inibidor seletivo do NET. Outros fármacos que interagem com o NET incluem outros antidepressivos tricíclicos e a cocaína. A intolerância ortostática, um distúrbio familiar raro caracterizado por respostas anormais da pressão arterial e da frequência cardíaca às mudanças de postura, foi associada a uma mutação do NET.

SLC6A3 (DAT). O DAT localiza-se principalmente nos neurônios dopaminérgicos do cérebro. Apesar de estar presente nos neurônios pré-sinápticos na junção neurossináptica, o DAT também é encontrado em quantidades abundantes ao longo dos neurônios, distante da fenda sináptica. Essa distribuição sugere que o DAT pode desempenhar um papel na depuração do excesso de dopamina na vizinhança dos neurônios. A principal função do DAT consiste na recaptação da dopamina e interrupção de suas ações, embora também exiba uma interação fraca com a norepinefrina. Do ponto de vista fisiológico, o DAT está envolvido nas várias funções atribuídas ao sistema dopaminérgico, incluindo humor, comportamento, recompensa e cognição. A meia-vida da dopamina no espaço extracelular do cérebro está consideravelmente prolongada em camundongos nocaute do DAT (Uhl, 2003), que são hiperativos e apresentam distúrbios do sono. As substâncias que interagem com o DAT incluem a cocaína e seus análogos, as anfetaminas e a neurotoxina MPTP.

SLC6A4 (SERT). O SERT localiza-se nos tecidos periféricos e no cérebro, ao longo das membranas axônicas extrassinápticas (Chen e cols., 2004; Olivier e cols., 2000). Desempenha claramente um papel na recaptação e depuração da serotonina no cérebro. A exemplo dos outros membros da família SLC6A, o SERT transporta seus substratos através de um processo que depende do Na^+ e do Cl^- e, possivelmente, do contratransporte de K^+ . Os substratos do SERT incluem a serotonina (5-HT), vários derivados da triptamina e neurotoxinas, como a 3,4-metileno-dioximetanfetamina (MDMA, *ecstasy*); e fenfluramina. O transportador de serotonina tem sido uma das proteínas mais amplamente estudadas no genoma humano. Em primeiro lugar, trata-se do alvo específico dos antidepressivos da classe dos inibidores

seletivos de recaptação de serotonina (p. ex., fluoxetina e paroxetina) e um dos vários alvos dos antidepressivos tricíclicos (p. ex., amitriptilina). Além disso, em virtude do importante papel desempenhado pela serotonina na função neurológica e no comportamento, as variantes genéticas do SERT têm sido associadas a uma série de distúrbios comportamentais e neurológicos. Em particular, uma variante da região promotora comum, que altera o comprimento da região proximal de *SLC6A4*, tem sido objeto de muitos estudos (Hahn e Blakely, 2007). A forma curta da variante resulta em diminuição da taxa de transcrição do SERT, em comparação com a forma longa. Essas diferenças nas velocidades de transcrição alteram a quantidade de mRNA e, em última análise, a expressão e a atividade do SERT. A forma curta tem sido associada a uma variedade de distúrbios neuropsiquiátricos (Lesch e cols., 1996). O mecanismo preciso pelo qual a redução da atividade do SERT, causada por uma variante genética ou por um antidepressivo, afeta em última análise o comportamento (inclusive a depressão) ainda é desconhecido.

BARREIRAS HEMATENCEFÁLICA E HEMATOLIQUÓRICA

Os fármacos que atuam no SNC precisam atravessar a BHE ou a barreira hematoliquórica. Essas duas barreiras são constituídas por células endoteliais capilares do cérebro e por células epiteliais do plexo coroide, respectivamente. Essas estruturas não são barreiras anatômicas estáticas, mas barreiras dinâmicas nas quais os transportadores de efluxo desempenham um papel (Begley e Brightman, 2003; Sun e cols., 2003). A glicoproteína P é um transportador de efluxo bem caracterizado, que expulsa seus substratos farmacológicos presentes na membrana luminal das células endoteliais dos capilares cerebrais para o sangue e, desta forma, dificulta sua penetração. Por conseguinte, o reconhecimento de uma substância pela glicoproteína P como substrato representa uma importante desvantagem para os fármacos utilizados no tratamento de doenças do SNC.

Além da glicoproteína P, há evidências crescentes quanto às funções do BCRP e do MRP4 limitando a penetração cerebral dos fármacos pela BHE (Belinsky e cols., 2007; Breedveld e cols., 2005; Enokizono e cols., 2007; Leggas e cols., 2004; Ose e cols., 2009). Além disso, em razão da superposição das especificidades por substratos da glicoproteína P e do BCRP, estes transportadores e atuam cooperativamente como barreira ativa na BHE (Enokizono e cols., 2008). Desse modo, as disfunções da glicoproteína P e do BCRP são sinérgicas e aumentam a razão entre as concentrações encefálica e plasmática dos substratos comuns, quando comparadas com a disfunção isolada da glicoproteína P ou do BCRP (Oostendorp e cols., 2009; Polli e cols., 2009).

Os transportadores envolvidos no efluxo de ânions orgânicos a partir do SNC estão sendo identificados na BHE e na barreira hematoliquórica, incluindo os membros das famílias de polipeptídeos transportadores de ânions orgânicos (OATP1A4 e OATP1A5) e transportadores de ânion orgânico (OAT3) (Kikuchi e cols., 2004; Mori e cols., 2003). Esses transportadores medeiam a captação de compostos orgânicos como antibióticos β -lactâmicos, estatinas, P-amino-hipurato, antagonistas do receptor H_2 e sais biliares na membrana plasmática voltada para o cérebro — LCS, determinando

o efluxo global pelas células endoteliais e epiteliais. Os transportadores que medeiam efluxo pelas membranas voltadas para o sangue circulante não foram totalmente definidos, tanto para a BHE quanto para a barreira hematoliquórica. Estudos demonstraram que o MRP4 medeia o efluxo luminal do transportador direcional de um composto aniônico (Ro64-0802, um forma ativa do oseltamivir) através da BHE, na qual a captação abluminal é mediada pelo OAT3 (Ose e cols. 2009). Os membros da família de polipeptídeos transportadores de ânions orgânicos também medeiam a captação a partir do sangue na membrana plasmática voltada para o sangue circulante. O esclarecimento mais pormenorizado dos transportadores de influxo e de efluxo das barreiras permitirá a administração eficiente de fármacos do SNC no cérebro, evitando, ao mesmo tempo, os efeitos adversos indesejáveis no SNC, além de ajudar a definir os mecanismos das interações medicamentosas e as diferenças individuais observadas quanto aos efeitos neurológicos centrais.

BIBLIOGRAFIA

- Abe T, Kakyo M, Tokui T, *et al.* Identification of a novel gene family encoding human liver-specific organic anion transporter LST-1. *J Biol Chem*, **1999**, 274:17159–17163.
- Abramson J, Smirnova I, Kasho V, *et al.* Structure and mechanism of the lactose permease of *Escherichia coli*. *Science*, **2003**, 301:610–615.
- Ambudkar SV, Dey S, Hrycyna CA, *et al.* Biochemical, cellular, and pharmacological aspects of the multidrug transporter. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, **1998**, 39:361–398.
- Aoki M, Terada T, Kajiwarra M, *et al.* Kidney-specific expression of human organic cation transporter 2 (OCT2/SLC22A2) is regulated by DNA methylation. *Am J Physiol*, **2008**, 295: F165–F170.
- Begley DJ, Brightman MW. Structural and functional aspects of the blood–brain barrier. *Prog Drug Res*, **2003**, 61:39–78.
- Belinsky MG, Guo P, Lee K, *et al.* Multidrug resistance protein 4 protects bone marrow, thymus, spleen, and intestine from nucleotide analogue-induced damage. *Cancer Res*, **2007**, 67:262–268.
- Bobulescu A, Di Sole F, Moe OW. Na⁺/H⁺ exchangers: physiology and link to hypertension and organ ischemia. *Mol Cell Biol Physiol Solute Transport*, **2005**, 14:485–494.
- Borst P, Elferink RO. Mammalian ABC transporters in health and disease. *Annu Rev Biochem*, **2002**, 71:537–592.
- Breedveld P, Pluim D, Cipriani G, *et al.* The effect of BCRP1 (ABCG2) on the in vivo pharmacokinetics and brain penetration of imatinib mesylate (Gleevec): implications for the use of breast cancer resistance protein and P-glycoprotein inhibitors to enable the brain penetration of imatinib in patients. *Cancer Res*, **2005**, 65:2577–2582.
- Büchler M, König J, Brom M, *et al.* cDNA cloning of the hepatocyte canalicular isoform of the multidrug resistance protein, cMRP, reveals a novel conjugate export pump deficient in hyperbilirubinemic mutant rats. *J Biol Chem*, **1996**, 271:15091–15098.
- Burckhardt BC, Burckhardt G. Transport of organic anions across the basolateral membrane of proximal tubule cells. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*, **2003**, 146:95–158.
- Burman J, Tran CH, Glatt C, *et al.* The effect of rare human sequence variants on the function of vesicular monoamine transporter 2. *Pharmacogenetics*, **2004**, 14:587–594.
- Cha SH, Sekine T, Kusuhara H, *et al.* Molecular cloning and characterization of multispecific organic anion transporter 4 expressed in the placenta. *J Biol Chem*, **2000**, 275:4507–4512.
- Chang C, Swaan PW, Ngo LY, *et al.* Molecular requirements of the human nucleoside transporters hCNT1, hCNT2, and hENT1. *Mol Pharmacol*, **2004**, 65:558–570.
- Chen NH, Reith ME, Quick MW. Synaptic uptake and beyond: the sodium- and chloride-dependent neurotransmitter transporter family SLC6. *Pflugers Arch*, **2004**, 447:519–531.
- Chen Y, Zhang S, Sorani M, Giacomini KM. Transport of paraquat by human organic cation transporters and multidrug and toxic compound extrusion family. *J Pharmacol Exp Ther*, **2007**, 322:695–700.
- Ciarimboli G. Organic cation transporters. *Xenobiotica*, **2008**, 38:936–971.
- Clarke ML, Mackey JR, Baldwin SA, *et al.* The role of membrane transporters in cellular resistance to anticancer nucleoside drugs. *Cancer Treat Res*, **2002**, 112:27–47.
- Cropp CD, Komori T, Shima JE, *et al.* Organic anion transporter 2 (SLC22A7) is a facilitative transporter of cGMP. *Mol Pharmacol*, **2008**, 73:1151–1158.
- Cui Y, König J, Keppler D. Vectorial transport by double-transfected cells expressing the human uptake transporter SLC21A8 and the apical export pump ABCC2. *Mol Pharmacol*, **2001**, 60:934–943.
- Dawson RJ, Locher KP. Structure of a bacterial multidrug ABC transporter. *Nature*, **2006**, 443:180–185.
- Dawson RJ, Locher KP. Structure of the multidrug ABC transporter Sav1866 from *Staphylococcus aureus* in complex AMP-PNP. *FEBS Lett*, **2007**, 581:935–938.
- Dobson PD, Kell DB. Carrier-mediated cellular uptake of pharmaceutical drugs: An exception or the rule? *Nature Rev*, **2008**, 7:205–220.
- Ekaratanawong S, Anzai N, Jutabha P, *et al.* Human organic anion transporter 4 is a renal apical organic anion/dicarboxylate exchanger in the proximal tubules. *J Pharmacol Sci*, **2004**, 94: 297–304.
- Elliott J, Beveridge T. Psychostimulants and monoamine transporters: Upsetting the balance. *Curr Opin Pharmacol*, **2005**, 5:94–100.
- Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, *et al.* Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature*, **2002**, 417:447–452.
- El-Sheikh AK, Masereeuw R, Russel F. Mechanisms of renal anionic drug transport. *Eur J Pharmacol*, **2008**, 585: 245–255.
- Enokizono J, Kusuhara H, Ose A, *et al.* Quantitative investigation of the role of breast cancer resistance protein (Bcrp/Abcg2) in limiting brain and testis penetration of xenobiotic compounds. *Drug Metab Dispos*, **2008**, 36:995–1002.
- Enokizono J, Kusuhara H, Sugiyama Y. Effect of breast cancer resistance protein (Bcrp/Abcg2) on the disposition of phytoestrogens. *Mol Pharmacol*, **2007**, 72:967–975.
- Faham S, Watanabe A, Besserer GM, *et al.* The crystal structure of a sodium galactose transporter reveals mechanistic insights into Na⁺/sugar symport. *Science*, **2008**, 321:810–814.
- Gether U, Anderson PH, Larsson OM, Schousboe A. Neurotransmitter transporters: molecular function of important drug targets. *Trends Pharmacol Sci*, **2006**, 27:375–383.
- Gerloff T, Stieger B, Hagenbuch B, *et al.* The sister of P-glycoprotein represents the canalicular bile salt export pump of mammalian liver. *J Biol Chem*, **1998**, 273:10046–10050.
- Gray JH, Mangravite LM, Owen RP. Functional and genetic diversity in the concentrative nucleoside transporter, CNT1, in human populations. *Mol Pharmacol*, **2004**, 65:512–519.
- Hagenbuch B, Scharschmidt BF, Meier PJ. Effect of antisense oligonucleotides on the expression of hepatocellular bile acid and organic anion uptake systems in *Xenopus laevis* oocytes. *Biochem J*, **1996**, 316:901–904.
- Hagenbuch B, Stieger B, Foguet M, *et al.* Functional expression cloning and characterization of the hepatocyte Na⁺/bile acid

- cotransport system. *Proc Natl Acad Sci USA*, **1991**, 88:10629—10633.
- Hahn MK, Blakely RD. The functional impact of SLC6 transporter genetic variation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, **2007**, 47:401–441.
- Han JY, Lim HS, Yoo YK, *et al.* Associations of *ABCB1*, *ABCC2*, and *ABCG2* polymorphisms with irinotecan—pharmacokinetics and clinical outcome in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer*, **2007**, 110:138–147.
- Hasegawa M, Kusuhara H, Adachi M, *et al.* Multidrug resistance-associated protein 4 is involved in the urinary excretion of hydrochlorothiazide and furosemide. *J Am Soc Nephrol*, **2007**, 18:37–45.
- Hediger MA (ed.). In, Special Issue: The ABCs of solute carriers: Physiological, pathological and therapeutic implications of human membrane transport proteins. *Pflügers Arch*, **2004**, 447:465–468.
- Hediger MA, Coady MJ, Ikeda TS, Wright EM. Expression cloning and cDNA sequencing of the Na⁺/glucose cotransporter. *Nature*, **1987**, 330:379–381.
- Hirano M, Maeda K, Shitara Y, Sugiyama Y. Contribution of OATP2 (OATP1B1) and OATP8 (OATP1B3) to the hepatic uptake of pitavastatin in humans. *J Pharmacol Exp Ther*, **2004**, 311:139–146.
- Ho ES, Lin DC, Mendel DB, Cihlar T. Cytotoxicity of antiviral nucleotides adefovir and cidofovir is induced by the expression of human renal organic anion transporter 1. *J Am Soc Nephrol*, **2000**, 11:383–393.
- Hog S, Greenwood JR, Madsen KB, *et al.* Structure-activity relationships of selective GABA uptake inhibitors. *Curr Top Med Chem*, **2006**, 6:1861–1882.
- Hollenstein K, Dawson R, Locher K. Structure and mechanism of ABC transporter proteins. *Curr Opin Structural Biol*, **2007**, 17:412–418.
- Horio M, Pastan I, Gottesman MM, Handler JS. Transepithelial transport of vinblastine by kidney-derived cell lines: Application of a new kinetic model to estimate *in situ* K_m of the pump. *Biochem Biophys Acta*, **1990**, 1027:116–122.
- Imai S, Kikuchi R, Kusuhara H, *et al.* Analysis of DNA methylation and histone modification profiles of liver-specific transporters. *Mol Pharmacol*, **2009**, 75:568–576.
- Imaoka T, Kusuhara H, Adachi M, *et al.* Functional involvement of multidrug resistance-associated protein 4 (MRP4/ABCC4) in the renal elimination of the antiviral drugs adefovir and tenofovir. *Mol Pharmacol*, **2006**, 71:619–627.
- Ishiguro N, Maeda K, Kishimoto W, *et al.* Predominant contribution of OATP1B3 to the hepatic uptake of telmisartan, an angiotensin II receptor antagonist, in humans. *Drug Metab Dispos*, **2006**, 34:1109–1115.
- Ishiguro, N, Maeda, K, Saito, A, *et al.*, Establishment of a set of double transfectants coexpressing organic anion transporting polypeptide 1B3 and hepatic efflux transporters for the characterization of the hepatobiliary transport of telmisartan acylglucuronide. *Drug Metab Dispos*, **2008**, 36:796–805.
- Ishikawa T, Muller M, Klunemann C, *et al.* ATP-dependent primary active transport of cysteinyl leukotrienes across liver canalicular membrane: Role of the ATP-dependent transport system for glutathione *S*-conjugates. *J Biol Chem*, **1990**, 265:19279–19286.
- Ito K, Suzuki H, Hirohashi T, *et al.* Molecular cloning of canalicular multispecific organic anion transporter defective in EHBR. *Am J Physiol*, **1997**, 272:G16–G22.
- Jonker JW, Buitelaar M, Wagenaar E, *et al.* The breast cancer resistance protein protects against a major chlorophyll-derived dietary phototoxin and protoporphyria. *Proc Natl Acad Sci USA*, **2002**, 99:15649–15654.
- Juliano RL, Ling V. A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants. *Biochem Biophys Acta*, **1976**, 455:152–162.
- Jutabha P, Kanai Y, Hosoyamada M, *et al.* Identification of a novel voltage-driven organic anion transporter present at apical membrane of renal proximal tubule. *J Biol Chem*, **2003**, 278:27930–27938.
- Kanner B. It's not all in the family. *Nature*, **2008**, 454:593–594.
- Karpowich N, Wang D. Symmetric transporters for asymmetric transport. *Science*, **2008**, 321:781–782.
- Kekuda R, Prasad PD, Wu X, *et al.* Cloning and functional characterization of a potential-sensitive polyspecific organic cation transporter (OCT3) most abundantly expressed in placenta. *J Biol Chem*, **1998**, 273:15971–15979.
- Kerb R, Brinkmann U, Chatskaia N, *et al.* Identification of genetic variations of the human organic cation transporter hOCT1 and their functional consequences. *Pharmacogenetics*, **2002**, 12:591–595.
- Kidambi S, Patel S. Cholesterol and non-cholesterol sterol transporters: ABCG5, ABCG8 and NPC1L1: A review. *Xenobiotica*, **2008**, 38:1119–1139.
- Kikuchi R, Kusuhara H, Abe T, *et al.* Involvement of multiple transporters in the efflux of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors across the blood–brain barrier. *J Pharmacol Exp Ther*, **2004**, 311:1147–1153.
- Kikuchi R, Kusuhara H, Hattori N, *et al.* Regulation of the expression of human organic anion transporter 3 by hepatocyte nuclear factor 1 α /beta and DNA methylation. *Mol Pharmacol*, **2006**, 70:887–896.
- Kiser J, Aquilante C, Anderson P, *et al.* Clinical and genetic determinants of intracellular tenofovir diphosphate concentrations in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*, **2008**, 47:298–303.
- Kitamura Y, Hirouchi M, Kusuhara H, *et al.* Increasing systemic exposure of methotrexate by active efflux mediated by multidrug resistance-associated protein 3 (MRP3/ABCC3). *J Pharmacol Exp Ther*, **2008**, 327:465–473.
- Koepsell H. Organic cation transporters in intestine, kidney, liver, and brain. *Annu Rev Physiol*, **1998**, 60:243–266.
- Koepsell H, Lips K, Volk C. Polyspecific organic cation transporters: Structure, function, physiological roles, and biopharmaceutical implications. *Pharm Res*, **2007**, 24:1227–1251.
- König J, Cui Y, Nies AT, Keppler D. Localization and genomic organization of a new hepatocellular organic anion transporting polypeptide. *J Biol Chem*, **2000**, 275:23161–23168.
- Kopplow K, Letschert K, König J, *et al.* Human hepatobiliary transport of organic anions analyzed by quadruple-transfected cells. *Mol Pharmacol*, **2005**, 68:1031–1038.
- Krishnamurthy P, Schwab M, Takenaka K, *et al.* Transporter-mediated protection against thiopurine-induced hematopoietic toxicity. *Cancer Res*, **2008**, 68:4983–4989.
- Kullak-Ublick GA, Stieger B, Meier PJ. Enterohepatic bile salt transporters in normal physiology and liver disease. *Gastroenterology*, **2004**, 126:322–342.
- Kusuhara H, Sekine T, Utsunomiya-Tate N, *et al.* Molecular cloning and characterization of a new multispecific organic anion transporter from rat brain. *J Biol Chem*, **1999**, 274:13675–13680.
- Leabman MK, Huang CC, DeYoung J, *et al.* Natural variation in human membrane transporter genes reveals evolutionary and functional constraints. *Proc Natl Acad Sci USA*, **2003**, 100:5896–5901.
- Leggas M, Adachi M, Scheffer GL, *et al.* MRP4 confers resistance to topotecan and protects the brain from chemotherapy. *Mol Cell Biol*, **2004**, 24:7612–7621.
- Lesch KP, Bengel D, Heils A, *et al.* Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*, **1996**, 274:1527–1531.
- Leslie E, Deeley R, Cole S. Multidrug resistance proteins: role of P-glycoprotein, MRP1, MRP2 and BCRP (ABCG2) in tissue defense. *Toxicol Appl Pharmacol*, **2005**, 204:216–231.
- Abe T, Kakyo M, Tokui T, *et al.* Identification of a novel gene family

- encoding human liver-specific organic anion transporter LST-1. *J Biol Chem*, **1999**, 274:17159–17163.
- Abramson J, Smirnova I, Kasho V, *et al.* Structure and mechanism of the lactose permease of *Escherichia coli*. *Science*, **2003**, 301:610–615.
- Ambudkar SV, Dey S, Hrycyna CA, *et al.* Biochemical, cellular, and pharmacological aspects of the multidrug transporter. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, **1998**, 39:361–398.
- Aoki M, Terada T, Kajiwaru M, *et al.* Kidney-specific expression of human organic cation transporter 2 (OCT2/SLC22A2) is regulated by DNA methylation. *Am J Physiol*, **2008**, 295: F165–F170.
- Begley DJ, Brightman MW. Structural and functional aspects of the blood–brain barrier. *Prog Drug Res*, **2003**, 61:39–78.
- Belinsky MG, Guo P, Lee K, *et al.* Multidrug resistance protein 4 protects bone marrow, thymus, spleen, and intestine from nucleotide analogue-induced damage. *Cancer Res*, **2007**, 67: 262–268.
- Bobulescu A, Di Sole F, Moe OW. Na⁺/H⁺ exchangers: physiology and link to hypertension and organ ischemia. *Mol Cell Biol Physiol Solute Transport*, **2005**, 14:485–494.
- Borst P, Elferink RO. Mammalian ABC transporters in health and disease. *Annu Rev Biochem*, **2002**, 71:537–592.
- Breedveld P, Pluim D, Cipriani G, *et al.* The effect of BCRP1 (ABCG2) on the in vivo pharmacokinetics and brain penetration of imatinib mesylate (Gleevec): implications for the use of breast cancer resistance protein and P-glycoprotein inhibitors to enable the brain penetration of imatinib in patients. *Cancer Res*, **2005**, 65:2577–2582.
- Büchler M, König J, Brom M, *et al.* cDNA cloning of the hepatocyte canalicular isoform of the multidrug resistance protein, cMRP, reveals a novel conjugate export pump deficient in hyperbilirubinemic mutant rats. *J Biol Chem*, **1996**, 271:15091–15098.
- Burckhardt BC, Burckhardt G. Transport of organic anions across the basolateral membrane of proximal tubule cells. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*, **2003**, 146:95–158.
- Burman J, Tran CH, Glatt C, *et al.* The effect of rare human sequence variants on the function of vesicular monoamine transporter 2. *Pharmacogenetics*, **2004**, 14:587–594.
- Cha SH, Sekine T, Kusuvara H, *et al.* Molecular cloning and characterization of multispecific organic anion transporter 4 expressed in the placenta. *J Biol Chem*, **2000**, 275:4507–4512.
- Chang C, Swaan PW, Ngo LY, *et al.* Molecular requirements of the human nucleoside transporters hCNT1, hCNT2, and hENT1. *Mol Pharmacol*, **2004**, 65:558–570.
- Chen NH, Reith ME, Quick MW. Synaptic uptake and beyond: the sodium- and chloride-dependent neurotransmitter transporter family SLC6. *Pflugers Arch*, **2004**, 447:519–531.
- Chen Y, Zhang S, Sorani M, Giacomini KM. Transport of paraquat by human organic cation transporters and multidrug and toxic compound extrusion family. *J Pharmacol Exp Ther*, **2007**, 322:695–700.
- Ciarimboli G. Organic cation transporters. *Xenobiotica*, **2008**, 38:936–971.
- Clarke ML, Mackey JR, Baldwin SA, *et al.* The role of membrane transporters in cellular resistance to anticancer nucleoside drugs. *Cancer Treat Res*, **2002**, 112:27–47.
- Cropp CD, Komori T, Shima JE, *et al.* Organic anion transporter 2 (SLC22A7) is a facilitative transporter of cGMP. *Mol Pharmacol*, **2008**, 73:1151–1158.
- Cui Y, König J, Keppler D. Vectorial transport by double-transfected cells expressing the human uptake transporter SLC21A8 and the apical export pump ABCG2. *Mol Pharmacol*, **2001**, 60:934–943.
- Dawson RJ, Locher KP. Structure of a bacterial multidrug ABC transporter. *Nature*, **2006**, 443:180–185.
- Dawson RJ, Locher KP. Structure of the multidrug ABC transporter Sav1866 from *Staphylococcus aureus* in complex AMP-PNP. *FEBS Lett*, **2007**, 581:935–938.
- Dobson PD, Kell DB. Carrier-mediated cellular uptake of pharmaceutical drugs: An exception or the rule? *Nature Rev*, **2008**, 7:205–220.
- Ekaratanawong S, Anzai N, Jutabha P, *et al.* Human organic anion transporter 4 is a renal apical organic anion/dicarboxylate exchanger in the proximal tubules. *J Pharmacol Sci*, **2004**, 94:297–304.
- Elliott J, Beveridge T. Psychostimulants and monoamine transporters: Upsetting the balance. *Curr Opin Pharmacol*, **2005**, 5:94–100.
- Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, *et al.* Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature*, **2002**, 417:447–452.
- El-Sheikh AK, Masereeuw R, Russel F. Mechanisms of renal anionic drug transport. *Eur J Pharmacol*, **2008**, 585: 245–255.
- Enokizono J, Kusuvara H, Ose A, *et al.* Quantitative investigation of the role of breast cancer resistance protein (Bcrp/ABCG2) in limiting brain and testis penetration of xenobiotic compounds. *Drug Metab Dispos*, **2008**, 36:995–1002.
- Enokizono J, Kusuvara H, Sugiyama Y. Effect of breast cancer resistance protein (Bcrp/ABCG2) on the disposition of phytoestrogens. *Mol Pharmacol*, **2007**, 72:967–975.
- Faham S, Watanabe A, Besserer GM, *et al.* The crystal structure of a sodium galactose transporter reveals mechanistic insights into Na⁺/sugar symport. *Science*, **2008**, 321:810–814.
- Gether U, Anderson PH, Larsson OM, Schousboe A. Neurotransmitter transporters: molecular function of important drug targets. *Trends Pharmacol Sci*, **2006**, 27:375–383.
- Gerloff T, Stieger B, Hagenbuch B, *et al.* The sister of P-glycoprotein represents the canalicular bile salt export pump of mammalian liver. *J Biol Chem*, **1998**, 273:10046–10050.
- Gray JH, Mangravite LM, Owen RP. Functional and genetic diversity in the concentrative nucleoside transporter, CNT1, in human populations. *Mol Pharmacol*, **2004**, 65:512–519.
- Hagenbuch B, Scharschmidt BF, Meier PJ. Effect of antisense oligonucleotides on the expression of hepatocellular bile acid and organic anion uptake systems in *Xenopus laevis* oocytes. *Biochem J*, **1996**, 316:901–904.
- Hagenbuch B, Stieger B, Foguet M, *et al.* Functional expression cloning and characterization of the hepatocyte Na⁺/bile acid cotransport system. *Proc Natl Acad Sci USA*, **1991**, 88:10629–10633.
- Hahn MK, Blakely RD. The functional impact of SLC6 transporter genetic variation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, **2007**, 47:401–441.
- Han JY, Lim HS, Yoo YK, *et al.* Associations of ABCB1, ABCG2, and ABCG2 polymorphisms with irinotecan—pharmacokinetics and clinical outcome in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer*, **2007**, 110:138–147.
- Hasegawa M, Kusuvara H, Adachi M, *et al.* Multidrug resistance-associated protein 4 is involved in the urinary excretion of hydrochlorothiazide and furosemide. *J Am Soc Nephrol*, **2007**, 18:37–45.
- Hediger MA (ed.). In, Special Issue: The ABCs of solute carriers: Physiological, pathological and therapeutic implications of human membrane transport proteins. *Pflugers Arch*, **2004**, 447:465–468.
- Hediger MA, Coady MJ, Ikeda TS, Wright EM. Expression cloning and cDNA sequencing of the Na⁺/glucose cotransporter. *Nature*, **1987**, 330:379–381.
- Hirano M, Maeda K, Shitara Y, Sugiyama Y. Contribution of OATP2 (OATP1B1) and OATP8 (OATP1B3) to the hepatic uptake of pitavastatin in humans. *J Pharmacol Exp Ther*, **2004**, 311:139–146.
- Ho ES, Lin DC, Mendel DB, Cihlar T. Cytotoxicity of antiviral nucleotides adefovir and cidofovir is induced by the expression

- of human renal organic anion transporter 1. *J Am Soc Nephrol*, **2000**, *11*:383–393.
- Hog S, Greenwood JR, Madsen KB, *et al.* Structure-activity relationships of selective GABA uptake inhibitors. *Curr Top Med Chem*, **2006**, *6*:1861–1882.
- Hollenstein K, Dawson R, Locher K. Structure and mechanism of ABC transporter proteins. *Curr Opin Structural Biol*, **2007**, *17*:412–418.
- Horio M, Pastan I, Gottesman MM, Handler JS. Transepithelial transport of vinblastine by kidney-derived cell lines: Application of a new kinetic model to estimate *in situ* K_m of the pump. *Biochem Biophys Acta*, **1990**, *1027*:116–122.
- Imai S, Kikuchi R, Kusuhara H, *et al.* Analysis of DNA methylation and histone modification profiles of liver-specific transporters. *Mol Pharmacol*, **2009**, *75*:568–576.
- Imaoka T, Kusuhara H, Adachi M, *et al.* Functional involvement of multidrug resistance-associated protein 4 (MRP4/ABCC4) in the renal elimination of the antiviral drugs adefovir and tenofovir. *Mol Pharmacol*, **2006**, *71*:619–627.
- Ishiguro N, Maeda K, Kishimoto W, *et al.* Predominant contribution of OATP1B3 to the hepatic uptake of telmisartan, an angiotensin II receptor antagonist, in humans. *Drug Metab Dispos*, **2006**, *34*:1109–1115.
- Ishiguro N, Maeda K, Saito A, *et al.* Establishment of a set of double transfectants coexpressing organic anion transporting polypeptide 1B3 and hepatic efflux transporters for the characterization of the hepatobiliary transport of telmisartan acylglucuronide. *Drug Metab Dispos*, **2008**, *36*:796–805.
- Ishikawa T, Muller M, Klunemann C, *et al.* ATP-dependent primary active transport of cysteinyl leukotrienes across liver canalicular membrane: Role of the ATP-dependent transport system for glutathione *S*-conjugates. *J Biol Chem*, **1990**, *265*:19279–19286.
- Ito K, Suzuki H, Hirohashi T, *et al.* Molecular cloning of canalicular multispecific organic anion transporter defective in EHBR. *Am J Physiol*, **1997**, *272*:G16–G22.
- Jonker JW, Buitelaar M, Wagenaar E, *et al.* The breast cancer resistance protein protects against a major chlorophyll-derived dietary phototoxin and protoporphyria. *Proc Natl Acad Sci USA*, **2002**, *99*:15649–15654.
- Juliano RL, Ling V. A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants. *Biochem Biophys Acta*, **1976**, *455*:152–162.
- Jutabha P, Kanai Y, Hosoyamada M, *et al.* Identification of a novel voltage-driven organic anion transporter present at apical membrane of renal proximal tubule. *J Biol Chem*, **2003**, *278*:27930–27938.
- Kanner B. It's not all in the family. *Nature*, **2008**, *454*:593–594.
- Karpowich N, Wang D. Symmetric transporters for asymmetric transport. *Science*, **2008**, *321*:781–782.
- Kekuda R, Prasad PD, Wu X, *et al.* Cloning and functional characterization of a potential-sensitive polyspecific organic cation transporter (OCT3) most abundantly expressed in placenta. *J Biol Chem*, **1998**, *273*:15971–15979.
- Kerb R, Brinkmann U, Chatskaia N, *et al.* Identification of genetic variations of the human organic cation transporter hOCT1 and their functional consequences. *Pharmacogenetics*, **2002**, *12*:591–595.
- Kidambi S, Patel S. Cholesterol and non-cholesterol sterol transporters: ABCG5, ABCG8 and NPC1L1: A review. *Xenobiotica*, **2008**, *38*:1119–1139.
- Kikuchi R, Kusuhara H, Abe T, *et al.* Involvement of multiple transporters in the efflux of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors across the blood-brain barrier. *J Pharmacol Exp Ther*, **2004**, *311*:1147–1153.
- Kikuchi R, Kusuhara H, Hattori N, *et al.* Regulation of the expression of human organic anion transporter 3 by hepatocyte nuclear factor 1 α /beta and DNA methylation. *Mol Pharmacol*, **2006**, *70*:887–896.
- Kiser J, Aquilante C, Anderson P, *et al.* Clinical and genetic determinants of intracellular tenofovir diphosphate concentrations in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*, **2008**, *47*:298–303.
- Kitamura Y, Hirouchi M, Kusuhara H, *et al.* Increasing systemic exposure of methotrexate by active efflux mediated by multidrug resistance-associated protein 3 (MRP3/ABCC3). *J Pharmacol Exp Ther*, **2008**, *327*:465–473.
- Koepsell H. Organic cation transporters in intestine, kidney, liver, and brain. *Annu Rev Physiol*, **1998**, *60*:243–266.
- Koepsell H, Lips K, Volk C. Polyspecific organic cation transporters: Structure, function, physiological roles, and biopharmaceutical implications. *Pharm Res*, **2007**, *24*:1227–1251.
- König J, Cui Y, Nies AT, Keppler D. Localization and genomic organization of a new hepatocellular organic anion transporting polypeptide. *J Biol Chem*, **2000**, *275*:23161–23168.
- Kopplow K, Letschert K, König J, *et al.* Human hepatobiliary transport of organic anions analyzed by quadruple-transfected cells. *Mol Pharmacol*, **2005**, *68*:1031–1038.
- Krishnamurthy P, Schwab M, Takenaka K, *et al.* Transporter-mediated protection against thiopurine-induced hematopoietic toxicity. *Cancer Res*, **2008**, *68*:4983–4989.
- Kullak-Ublick GA, Stieger B, Meier PJ. Enterohepatic bile salt transporters in normal physiology and liver disease. *Gastroenterology*, **2004**, *126*:322–342.
- Kusuhara H, Sekine T, Utsunomiya-Tate N, *et al.* Molecular cloning and characterization of a new multispecific organic anion transporter from rat brain. *J Biol Chem*, **1999**, *274*:13675–13680.
- Leabman MK, Huang CC, DeYoung J, *et al.* Natural variation in human membrane transporter genes reveals evolutionary and functional constraints. *Proc Natl Acad Sci USA*, **2003**, *100*:5896–5901.
- Legg M, Adachi M, Scheffer GL, *et al.* MRP4 confers resistance to topotecan and protects the brain from chemotherapy. *Mol Cell Biol*, **2004**, *24*:7612–7621.
- Lesch KP, Bengel D, Heils A, *et al.* Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*, **1996**, *274*:1527–1531.
- Leslie E, Deeley R, Cole S. Multidrug resistance proteins: role of P-glycoprotein, MRP1, MRP2 and BCRP (ABCG2) in tissue defense. *Toxicol Appl Pharmacol*, **2005**, *204*:216–237.
- Li C, Krishnamurthy PC, Penmatsa H, *et al.* Spatiotemporal coupling of cAMP transporter to CFTR chloride channel function in the gut epithelia. *Cell*, **2007**, *131*:940–951.
- Lin JH, Yamazaki M. Clinical relevance of P-glycoprotein in drug therapy. *Drug Metab Rev*, **2003**, *35*:417–454.
- Locher KP, Lee AT, Rees DC. The E.coli BtuCD structure: A framework for ABC transporter architecture and mechanism. *Science*, **2002**, *296*:1091–1098.
- Matsushima S, Maeda K, Ishiguro N, *et al.* Investigation of the inhibitory effects of various drugs on the hepatic uptake of fexofenadine in humans. *Drug Metab Dispos*, **2008**, *36*:663–669.
- Matsushima S, Maeda K, Kondo C, *et al.* Identification of the hepatic efflux transporters of organic anions using double-transfected Madin-Darby canine kidney II cells expressing human organic anion-transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1)/ multidrug resistance-associated protein 2, OATP1B1/multidrug resistance 1, and OATP1B1/breast cancer resistance protein. *J Pharmacol Exp Ther*, **2005**, *314*:1059–1067.
- Mizuno N, Niwa T, Yotsumoto Y, Sugiyama Y. Impact of drug transporter studies on drug discovery and development. *Pharmacol Rev*, **2003**, *55*:425–461.
- Mori S, Takanaga H, Ohtsuki S, *et al.* Rat organic anion transporter 3 (rOAT3) is responsible for brain-to-blood efflux of

- homovanillic acid at the abluminal membrane of brain capillary endothelial cells. *J Cereb Blood Flow Metab*, **2003**, 23:432–440.
- Murphy DL, Lerner A, Rudnick G, Lesch KP. Serotonin transporter: Gene, genetic disorders, and pharmacogenetics. *Mol Interv*, **2004**, 4:109–123.
- Mwinyi J, Johne A, Bauer S, *et al.* Evidence for inverse effects of OATP-C (SLC21A6) 5 and 1b haplotypes on pravastatin kinetics. *Clin Pharmacol Ther*, **2004**, 75:415–421.
- Naesens M, Kuypers DRJ, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Multidrug resistance protein 2 genetic polymorphisms influence mycophenolic acid exposure in renal allograft recipients. *Transplantation*, **2006**, 82:1074–1084.
- Nezu J, Tamai I, Oku A, *et al.* Primary systemic carnitine deficiency is caused by mutations in a gene encoding sodium ion-dependent carnitine transporter. *Nature Genet*, **1999**, 21:91–94.
- Niemi M, Backman JT, Kajosaari LI, *et al.* Polymorphic organic anion transporting polypeptide 1B1 is a major determinant of repaglinide pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther*, **2005**, 77:468–478.
- Niemi M, Schaeffeler E, Lang T, *et al.* High plasma pravastatin concentrations are associated with single nucleotide polymorphisms and haplotypes of organic anion transporting polypeptide-C (OATP-C, SLC01B1). *Pharmacogenetics*, **2004**, 14:429–440.
- Ocheltree SM, Shen H, Hu Y, *et al.* Mechanisms of cefadroxil uptake in the choroid plexus: Studies in wild-type and PEPT2 knockout mice. *J Pharmacol Exp Ther*, **2004**, 308:462–467.
- Okuda M, Saito H, Urakami Y, *et al.* cDNA cloning and functional expression of a novel rat kidney organic cation transporter, OCT2. *Biochem Biophys Res Commun*, **1996**, 224:500–507.
- Olivier B, Soudijn W, van Wijngaarden I. Serotonin, dopamine and norepinephrine transporters in the central nervous system and their inhibitors. *Prog Drug Res*, **2000**, 54:59–119.
- Oostendorp RL, Buckle T, Beijnen JH, *et al.* The effect of P-gp, BCRP and P-gp/BCRP inhibitors on the in vivo absorption, distribution, metabolism and excretion of imatinib. *Invest New Drugs*, **2008**, 27:31–40.
- Osato DH, Huang CC, Kawamoto M, *et al.* Functional characterization in yeast of genetic variants in the human equilibrative nucleoside transporter, ENT1. *Pharmacogenetics*, **2003**, 13:297–301.
- Ose A, Ito M, Kusuha H, *et al.* Limited brain distribution of [3R,4R,5S]-4-acetamido-5-amino-3-(1-ethylpropoxy)-1-cyclohexene-1-carboxylate phosphate (Ro 64-0802), a pharmacologically active form of oseltamivir, by active efflux across the blood-brain barrier mediated by organic anion transporter 3 (OAT3/SLC22A8) and multidrug resistance-associated protein 4 (MRP4/ABCC4). *Drug Metab Dispos*, **2009**, 37:315–321.
- Otsuka M, Matsumoto T, Morimoto R, *et al.* A human transporter protein that mediates the final excretion step for toxic organic cations. *Proc Natl Acad Sci USA*, **2005**, 102:17923–17928.
- Pascual JM, Wang D, Lecumberri B, *et al.* GLUT1 deficiency and other glucose transporter diseases. *Eur J Endocrinol*, **2004**, 150:627–633.
- Paulusma CC, Bosma PJ, Zaman GJ, *et al.* Congenital jaundice in rats with a mutation in a multidrug resistance-associated protein gene. *Science*, **1996**, 271:1126–1128.
- Pinkett HW, Lee AT, Lum P, *et al.* An inward-facing conformation of a putative metal-chelate-type ABC transporter. *Science*, **2006**, 315:373–377.
- Polli JW, Olson KL, Chism JP, *et al.* An unexpected synergist role of P-glycoprotein and breast cancer resistance protein on the CNS penetration of the tyrosine kinase inhibitor lapatinib (GW572016). *Drug Metab Dispos*, **2009**, 37:439–442.
- Rader, D.J. Regulation of reverse cholesterol transport and clinical implications. *Am J Cardiol*, **2003**, 92:42J–49J.
- Rader DJ. Molecular regulation of HDL metabolism and function: Implications for novel therapies. *J Clin Invest*, **2006**, 116:3090–3100.
- Reuss L. Basic mechanisms of ion transport. In: *The Kidney: Physiology and Pathophysiology* (Seldin D, Giebisch G, eds.), Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, **2000**, pp. 85–106.
- Sadee W, Drubbisch V, Amidon GL. Biology of membrane transport proteins. *Pharm Res*, **1995**, 12:1823–1837.
- Sadeque AJ, Wandel C, He H. Increased drug delivery to the brain by P-glycoprotein inhibition. *Clin Pharmacol Ther*, **2000**, 68:231–237.
- Sasaki M, Suzuki H, Ito K. Transcellular transport of organic anions across a double-transfected Madin-Darby canine kidney II cell monolayer expressing both human organic anion-transporting polypeptide (OATP2/SLC21A6) and multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2/ABCC2). *J Biol Chem*, **2002**, 277:6497–6503.
- Sassi Y, Lipskaia L, Vandecasteele G, *et al.* Multidrug resistance-associated protein 4 regulates cAMP-dependent signaling pathways and controls human and rat SMC proliferation. *J Clin Invest*, **2008**, 118:2747–2757.
- Schinkel AH, Smit JJ, van Tellingen O. Disruption of the mouse mdr1a P-glycoprotein gene leads to a deficiency in the blood—brain barrier and to increased sensitivity to drugs. *Cell*, **1994**, 77:491–502.
- Schuetz JD, Connelly MC, Sun D. MRP4: A previously unidentified factor in resistance to nucleoside-based antiviral drugs. *Nature Med*, **1999**, 5:1048–1051.
- Search Collaborative Group. SLC01B1 variants and statin-induced myopathy—a genomewide study. *N Engl J Med*, **2008**, 359:789–799.
- Sekine T, Cha SH, Tsuda M, *et al.* Identification of multispecific organic anion transporter 2 expressed predominantly in the liver. *FEBS Lett*, **1998**, 429:179–182.
- Sekine T, Watanabe N, Hosoyamada M, *et al.* Expression cloning and characterization of a novel multispecific organic anion transporter. *J Biol Chem*, **1997**, 272:18526–18529.
- Schousboe A, Sarup A, Larsson OM, White HS. GABA transporters as drug targets for modulation of GABAergic activity. *Biochem Pharmacol*, **2004**, 68:1557–1563.
- Shigeri Y, Seal RP, Shimamoto K. Molecular pharmacology of glutamate transporters, EAATs and VGLUTs. *Brain Res Rev*, **2004**, 45:250–265.
- Shitara Y, Horie T, Sugiyama Y. Transporters as a determinant of drug clearance and tissue distribution. *Eur J Pharm Sci*, **2006**, 27:425–446.
- Shitara Y, Itoh T, Sato H, *et al.* Inhibition of transporter-mediated hepatic uptake as a mechanism for drug–drug interaction between cerivastatin and cyclosporin A. *J Pharmacol Exp Ther*, **2003**, 304:610–616.
- Shitara Y, Sato H, Sugiyama Y. Evaluation of drug–drug interaction in the hepatobiliary and renal transport of drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, **2005**, 45:689–723.
- Shu Y, Leabman MK, Feng B, *et al.* Evolutionary conservation predicts function of variants of the human organic cation transporter, OCT1. *Proc Natl Acad Sci USA*, **2003**, 100: 5902–5907.
- Shu Y, Sheardown SA, Brown C, *et al.* Effect of genetic variation in the organic cation transporter 1 (OCT1) on metformin action. *J Clin Invest*, **2007**, 117:1422–1431.
- Simonson GD, Vincent AC, Roberg KJ, *et al.* Molecular cloning and characterization of a novel liver-specific transport protein. *J Cell Sci*, **1994**, 107:1065–1072.
- Song IS, Shin HJ, Shim EJ, *et al.* Genetic variants of the organic cation transporter 2 influence the disposition of metformin. *Nature Pub Group*, **2008**, 84:559–562.

- Sotnikova TD, Beaulieu JM, Gainetdinov RR, Caron MG. Molecular biology, pharmacology and functional role of the plasma membrane dopamine transporter. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, **2006**, 5:45–56.
- Srimaroeng C, Perry JL, Pritchard JB. Physiology, structure, and regulation of the cloned organic anion transporters. *Xenobiotica*, **2008**, 38:889–935.
- Stieger B, Fattinger K, Madon J, *et al.* Drug- and estrogen-induced cholestasis through inhibition of the hepatocellular bile salt export pump (BSEP) of rat liver. *Gastroenterology*, **2000**, 118:422–430.
- Strautnieks SS, Bull LN, Knisely AS, *et al.* A gene encoding a liver-specific ABC transporter is mutated in progressive familial intrahepatic cholestasis. *Nat Genet*, **1998**, 20:233–238.
- Sun H, Dai H, Shaik N, Elmquist WF. Drug efflux transporters in the CNS. *Adv Drug Deliv Rev*, **2003**, 55:83–105.
- Sweet DH, Wolff NA, Pritchard JB. Expression cloning and characterization of ROAT1: The basolateral organic anion transporter in rat kidney. *J Biol Chem*, **1997**, 272:30088–30095.
- Szakacs G, Paterson J, Ludwig J, *et al.* Targeting multidrug resistance in cancer. *Nature Rev*, **2006**, 5:219–234.
- Takeda M, Tojo A, Sekine T, *et al.* Role of organic anion transporter 1 (OAT1) in cephaloridine (CER)-induced nephrotoxicity. *Kidney Int*, **1999**, 56:2128–2136.
- Takenaka K, Morgan JA, Scheffer GL, *et al.* Substrate overlap between MRP4 and ABCG2/BCRP affects purine analogue drug cytotoxicity and tissue distribution. *Cancer Res*, **2007**, 67:6965–6972.
- Tamai I, Ohashi R, Nezu J, *et al.* Molecular and functional identification of sodium ion-dependent, high affinity human carnitine transporter OCTN2. *J Biol Chem*, **1998**, 273:20378–20382.
- Tamai I, Yabuuchi H, Nezu J, *et al.* Cloning and characterization of a novel human pH-dependent organic cation transporter, OCTN1. *FEBS Lett*, **1997**, 419:107–111.
- Tanihara Y, Masuda S, Sato T, *et al.* Substrate specificity of MATE1 and MATE2-K, human multidrug and toxin extrusions/H⁺-organic cation antiporters. *Biochem Pharmacol*, **2007**, 74:359–371.
- Tirion RG, Leake BF, Merino G, Kim RB. Polymorphisms in OATP-C: Identification of multiple allelic variants associated with altered transport activity among European- and African-Americans. *J Biol Chem*, **2001**, 276: 35669–35675.
- Torres G, Amara S. Glutamate and monoamine transporters: New visions of form and function. *Curr Opin Neurobiol*, **2007**, 17:304–312.
- Toyoda Y, Hagiya Y, Adachi T, *et al.* MRP class of human ATP binding cassette (ABC) transporters: Historical background and new research directions. *Xenobiotica*, **2008**, 38:833–862.
- Treiber A, Schneider R, Häusler S, *et al.* Bosentan is a substrate of human OATP1B1 and OATP1B3: inhibition of hepatic uptake as the common mechanism of its interactions with cyclosporin A, rifampicin, and sildenafil. *Drug Metab Dispos*, **2007**, 35:1400–1407.
- Turner JG, Gump JL, Zhang C, *et al.* ABCG2 expression, function, and promoter methylation in human multiple myeloma. *Blood*, **2006**, 108:3881–3889.
- Uchiumi T, Kohno K, Tanimura H, *et al.* Enhanced expression of the human multidrug resistance 1 gene in response to UV light irradiation. *Cell Growth Differ*, **1993**, 4:147–157.
- Uhl GR. Dopamine transporter: basic science and human variation of a key molecule for dopaminergic function, locomotion, and parkinsonism. *Mov Disord*, **2003**, 18:S71–S80.
- Urakami Y, Akazawa M, Saito H, *et al.* cDNA cloning, functional characterization, and tissue distribution of an alternatively spliced variant of organic cation transporter hOCT2 predominantly expressed in the human kidney. *J Am Soc Nephrol*, **2002**, 13:1703–1710.
- Urban TJ, Sebro R, Hurowitz EH, *et al.* Functional genomics of membrane transporters in human populations. *Genome Res*, **2006**, 16:223–230.
- Wang DS, Kusuvara H, Kato Y, *et al.* Involvement of organic cation transporter 1 in the lactic acidosis caused by metformin. *Mol Pharmacol*, **2003**, 63:844–848.
- Wang H, LeCluyse EL. Role of orphan nuclear receptors in the regulation of drug-metabolising enzymes. *Clin Pharmacokinet*, **2003**, 42:1331–1357.
- Wang ZJ, Yin OQP, Tomlinson B, Chow MSS. OCT2 polymorphisms and in-vivo renal functional consequence: studies with metformin and cimetidine. *Pharmacogenet Genom*, **2008**, 18:637–645.
- Werner A, Moore ML, Mantei N, *et al.* Cloning and expression of cDNA for a Na/P_i cotransport system of kidney cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*, **1991**, 88:9608–9612.
- Wright SH, Dantzer WH. Molecular and cellular physiology of renal organic cation and anion transport. *Physiol Rev*, **2004**, 84:987–1049.
- Xu F, Gainetdinov RR, Wetsel WC, *et al.* Mice lacking the norepinephrine transporter are supersensitive to psychostimulants. *Nature Neurosci*, **2000**, 3:465–471.
- Yamasaki Y, Ieiri I, Kusuvara H, *et al.* Pharmacogenetic characterization of sulfasalazine disposition based on NAT2 and ABCG2 (BCRP) gene polymorphisms in humans. *Clin Pharmacol Ther*, **2008**, 84:95–103.
- Zelcer N, van de Wetering K, Hillebrand M, *et al.* Mice lacking multidrug resistance protein 3 show altered morphine pharmacokinetics and morphine-6-glucuronide antinociception. *Proc Natl Acad Sci USA*, **2005**, 102:7274–7279.
- Zhang Y, Benet LZ. The gut as a barrier to drug absorption: Combined role of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein. *Clin Pharmacokinet*, **2001**, 40:159–168.
- Zhang W, He YJ, Han CT, *et al.* Effect of SLCO1B1 genetic polymorphism on the pharmacokinetics of nateglinide. *Br J Clin Pharmacol*, **2006a**, 62:567–572.
- Zhang S, Lovejoy KS, Shima JE, *et al.* Organic cation transporters are determinants of oxaliplatin cytotoxicity. *Cancer Res*, **2006b**, 66:8847–8857.
- Zhang J, Visser F, King KM, *et al.* The role of nucleoside transporters in cancer chemotherapy with nucleoside drugs. *Cancer Metastasis Rev*, **2007**, 26:85–110.
- Zhang W, Yu BN, He YJ, *et al.* Role of BCRP 421C>A polymorphism on rosuvastatin pharmacokinetics in healthy Chinese males. *Clin Chim Acta*, **2006c**, 373:99–103.

6 Capítulo

Metabolismo dos fármacos

Frank J. Gonzalez, Michael Coughtrie e
Robert H. Tukey

EXPOSIÇÃO AOS XENOBIÓTICOS

Os seres humanos entram em contato com milhares de substâncias químicas estranhas, remédios ou xenobióticos (substâncias estranhas ao organismo) por meio da exposição intencional ou acidental aos contaminantes ambientais bem como através da alimentação. Felizmente, os seres humanos desenvolveram mecanismos para eliminar rapidamente os xenobióticos, de modo que estes não se acumulem nos tecidos e causem danos. A capacidade dos seres humanos de metabolizarem e eliminarem os fármacos é um processo natural que envolve as mesmas vias enzimáticas e os mesmos sistemas de transporte utilizados no metabolismo normal dos componentes da dieta. Na verdade, os vegetais são as fontes mais comuns de xenobióticos da dieta e contribuem com muitas substâncias químicas estruturalmente diversas, das quais algumas estão associadas à produção de pigmentos e outras são toxinas propriamente ditas (conhecidas como fitoalexinas), que protegem as plantas contra os predadores. Por exemplo, os cogumelos venenosos, que produzem toxinas letais aos mamíferos, entre elas a amanitina, a giromitrina, a orelandina, a muscarina, o ácido ibotênico, o muscimol, a psilocibina e a coprina. Os animais precisam ser capazes de metabolizar e eliminar essas substâncias químicas, para que possam consumir a vegetação.

Os fármacos são considerados xenobióticos e muitos são amplamente metabolizados pelos seres humanos. Muitos fármacos são derivados de substâncias químicas encontradas nos vegetais, das quais algumas têm sido usadas na medicina fitoterápica chinesa há milhares de anos. Por essa razão, não surpreende que os seres humanos também metabolizem fármacos sintéticos por mecanismos semelhantes aos utilizados para a disposição das substâncias químicas encontradas na dieta. Embora seja benéfica na maioria dos casos, essa capacidade de metabolizar xenobióticos torna o desenvolvimento de fármacos muito demorado e dispendioso, em grande parte devido:

- Às variações individuais na capacidade dos seres humanos de metabolizarem os fármacos;
- Às interações medicamentosas;
- À ativação metabólica das substâncias químicas em derivados tóxicos e carcinogênicos;
- Às diferenças entre as espécies no que se refere à expressão das enzimas que metabolizam os fármacos e, deste modo, limitam o uso dos modelos animais para testar fármacos de modo a prever seus efeitos nos seres humanos.

Os animais desenvolveram grande número de enzimas diferentes que, aparentemente, têm como única função metabolizar substâncias químicas estranhas. Como será detalhado adiante, existem diferenças tão grandes entre as espécies no que se refere à capacidade de metabolizar xenobióticos, que os modelos animais não podem ser usados isoladamente para se prever como os seres humanos metabolizariam um fármaco. No passado, as enzimas que metabolizam xenobióticos eram conhecidas como enzimas metabolizadoras de fármacos, embora estejam envolvidas no metabolismo de muitas substâncias químicas estranhas às quais os seres humanos ficam expostos. Desse modo, um termo mais apropriado seria *enzimas metabolizadoras de xenobióticos*. As diferenças alimentares entre espécies durante o curso da evolução poderiam explicar a variação marcante na complexidade das enzimas metabolizadoras de fármacos. A diversidade adicional desses sistemas enzimáticos também é derivada da necessidade de desintoxicar inúmeros compostos químicos que, de outro modo, seriam deletérios ao organismo, inclusive bilirrubina, hormônios esteroides e catecolaminas. Muitos desses compostos são desintoxicados pelas mesmas enzimas que metabolizam xenobióticos diretamente relacionados.

Os xenobióticos aos quais os seres humanos estão expostos provêm de fontes como poluição ambiental, aditivos alimentares, produtos cosméticos, agroquímicos, alimentos processados e fármacos. Em geral, a maioria dos xenobióticos é de compostos lipofílicos que, se não fossem metabolizados, poderiam acumular-se no organismo e causar toxicidade. Com pouquíssimas exceções, os xenobióticos estão sujeitos a um ou vários processos metabólicos que constituem a *oxidação da fase I*

e a *conjugação da fase 2*. Como paradigma geral, o metabolismo atua no sentido de converter essas substâncias químicas hidrofóbicas em derivados mais hidrofílicos, que possam ser eliminados facilmente do corpo através da urina ou da bile.

Para que fiquem acessíveis às células e cheguem aos seus locais de ação, os fármacos geralmente devem ter propriedades químicas que lhes permitam ser transportados por um gradiente de concentração para dentro da célula. Muitos fármacos são hidrofóbicos, uma propriedade que lhes permite atravessar as camadas lipídicas duplas e entrar nas células, nas quais interagem com seus receptores-alvo. Para alguns compostos, a entrada na célula é facilitada por um grande número de transportadores presentes na membrana plasmática (ver Capítulo 5). Essa propriedade de hidrofobicidade torna os fármacos difíceis de eliminar desde que na ausência de metabolismo, poderiam acumular-se na gordura e nas camadas fosfolipídicas duplas das membranas celulares. As enzimas metabolizadoras dos xenobióticos convertem os fármacos e outros xenobióticos em derivados mais hidrofílicos e, conseqüentemente, podem ser facilmente eliminados por excreção nos compartimentos aquosos dos tecidos. O processo de metabolismo farmacológico que resulta na eliminação também desempenha uma função importante no sentido de diminuir a atividade biológica de um fármaco. Por exemplo, a (S)-fenitoína, um anticonvulsivante usado no tratamento da epilepsia, é praticamente insolúvel em água. O metabolismo pelos citocromos P450 (CYPs) da fase 1, seguido das reações das uridina-difosfato-glicuroniltransferases (UGTs) da fase 2, produz um metabólito altamente hidrossolúvel e facilmente eliminado pelo organismo (Figura 6-1). O metabolismo também suprime a atividade biológica do fármaco. Como os conjugados geralmente são hidrofóbicos, a eliminação pela bile e/ou pela urina depende das ações de muitos transportadores de efluxo (ver Capítulo 5).

Embora as enzimas metabolizadoras dos xenobióticos sejam responsáveis por facilitar a eliminação das substâncias químicas do organismo, paradoxalmente essas mesmas enzimas também podem converter alguns compostos químicos em metabólitos tóxicos e carcinogênicos altamente reativos. Isso ocorre quando se forma um intermediário instável, que apresenta reatividade frente a outros componentes celulares. As substâncias químicas que podem ser convertidas pelo metabolismo xenobiótico em derivados capazes de causar câncer são conhecidas como *carcinógenos*. Dependendo da estrutura do substrato químico, as enzimas metabolizadoras dos xenobióticos podem produzir metabólitos eletrofílicos que reagem com macromoléculas celulares nucleofílicas, entre as quais estão o DNA, o RNA e as proteínas. Isso pode causar morte celular e toxicidade ao organismo. Em alguns casos, a reação desses compostos eletrofílicos com o DNA pode causar câncer por meio da mutação dos genes, como os oncogenes ou os genes supressores tumorais. De modo geral, acredita-se que muitos cânceres humanos decorram da exposição a carcinógenos químicos. Durante o desenvolvimento dos fármacos, essa atividade potencialmente carcinogênica faz com que os testes do potencial de causar câncer assumam importância

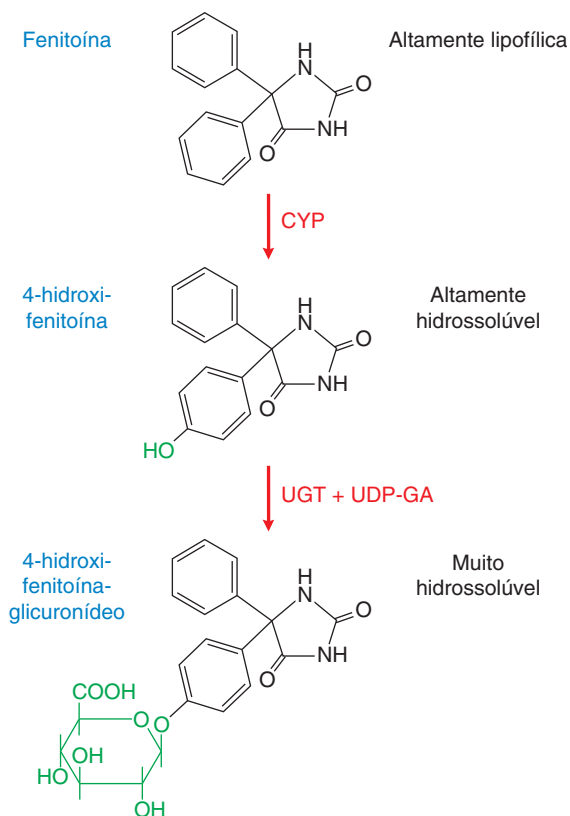


Figura 6-1 Metabolismo da fenitoína pelas enzimas do citocromo P450 (CYP) da fase 1 e pela uridina-difosfato-glicuroniltransferase (UGT) da fase 2. O CYP facilita a 4-hidroxilação da fenitoína. O grupo hidroxila funciona como substrato para a UGT, que conjuga uma molécula de ácido glicurônico (em verde) usando o UDP-ácido glicurônico (UDP-GA) como cofator. Essa reação converte uma molécula muito hidrofóbica em um derivado hidrofílico maior, eliminado na bile.

vital. Os testes do potencial carcinogênico de um fármaco são particularmente críticos para as substâncias que serão utilizadas no tratamento das doenças crônicas. Como cada espécie desenvolveu uma combinação única de enzimas metabolizadoras dos xenobióticos, os modelos de roedores (não primatas) não podem ser usados isoladamente para testar a segurança de novos fármacos em potencial voltados para o tratamento das doenças humanas. No entanto, os testes realizados em modelos animais como camundongos e ratos geralmente identificam os carcinógenos potenciais. Quando os testes de um fármaco são negativos para carcinogenicidade nos roedores, não é provável que cause câncer nos seres humanos, embora alguns carcinógenos desta espécie não estejam associados ao câncer humano. Contudo, muitos agentes antineoplásicos citotóxicos podem causar câncer; este risco em potencial é reduzido pelo tratamento antineoplásico de curta duração.

FASES DO METABOLISMO DOS FÁRMACOS

No passado, as enzimas metabolizadoras dos fármacos eram agrupadas como as que realizam as *reações da fase 1* (que inclui oxidação, redução ou reações hidrolíticas) e as *reações da fase 2* (pelas quais as enzimas

Quadro 6-1

Enzimas metabolizadoras dos xenobióticos

ENZIMAS	REAÇÕES
<i>“Oxygenases” da fase 1</i> Citocromo P450 (P450 ou CYP) Monooxigenases contendo flavina (FMO) Epóxido hidrolases (mEH, sEH) <i>“Transferases” da fase 2</i> Sulfotransferases (SULT) UDP-glicuronosiltransferases (UGT) Glutathione-S-transferase (GST) N-acetiltransferases (NAT) Metiltransferases (MT) <i>Outras enzimas</i> Alcooldehidrogenases Aldeidodesidrogenases NADPH-quinona oxidoreductase	Oxidação do C ou O, desalquilação, outras Oxidação do N, S ou P Hidrólise dos epóxidos Adição de sulfato Adição de ácido glicurônico Adição de glutathione Adição do grupo acetila Adição do grupo metila Redução dos alcoóis Redução dos aldeídos Redução das quinonas
mEH e sEH são epóxido hidrolases microsômicas e solúveis. UDP, difosfato de uridina; NADPH, fosfato dinucleotídico de adenina e nicotinamida reduzido.	

catalisam a conjugação do substrato [produto da fase 1] com uma segunda molécula (Quadro 6-1). As enzimas da fase 1 possibilitam a introdução dos grupos funcionais como $-OH$, $-COOH$, $-SH$, $-O-$ ou NH_2 . O acréscimo dos grupos funcionais aumenta muito pouco a hidrossolubilidade do fármaco, mas pode alterar profundamente suas propriedades biológicas. As reações efetuadas pelas enzimas da fase 1 geralmente resultam na inativação do fármaco. Entretanto, em alguns casos, o metabolismo (geralmente por hidrólise de uma ligação éster ou amida) resulta na bioativação do fármaco. Os fármacos inativos que são metabolizados a um composto ativo são conhecidos como *pró-fármacos*. Um exemplo é o antineoplásico ciclofosfamida, que é bioativado em um derivado eletrofílico citotóxico (ver Capítulo 61); outro exemplo é o clofibrato, que é convertido na célula de um éster a um metabólito ácido ativo. As enzimas da fase 2 facilitam a eliminação dos fármacos e a inativação dos metabólitos eletrofílicos potencialmente tóxicos produzidos pela oxidação. Enquanto muitas das reações da fase 1 levam à inativação biológica do fármaco, as reações da fase 2 produzem metabólitos mais hidrossolúveis e esta alteração facilita a eliminação do fármaco pelos tecidos, geralmente por transportadores de efluxo.

As superfamílias de enzimas e receptores relacionados evolutivamente são comuns nos genomas dos mamíferos; os sistemas enzimáticos responsáveis pelo metabolismo dos fármacos são exemplos clássicos disso. As reações de oxidação da fase 1 são realizadas pelas enzimas do CYP, pelas monooxigenases que contêm flavina (FMO) e pelo epóxido hidroxilases (EH). Os CYP e as FMO são formados por superfamílias de enzimas. Cada superfamília possui múltiplos genes. As enzimas da fase 2 incluem várias superfamílias de enzimas

conjugadoras. Entre as mais importantes estão as glutathione-S-transferases (GST), UDP-glicuronotransferases (UGT), sulfotransferases (SULT), N-acetiltransferases (NAT) e metiltransferases (MT). Em geral, essas reações de conjugação dependem de que o substrato tenha átomos de oxigênio (grupos hidroxila ou epóxido), nitrogênio e enxofre, que funcionam como locais aceptores para uma molécula hidrofílica (p. ex., glutathione, ácido glicurônico, sulfato ou grupo acetila). A Figura 6-1 mostra o exemplo do metabolismo da fenitoína pelas enzimas das fases 1 e 2. A oxidação pelas enzimas da fase 1 acrescenta ou expõe um grupo funcional, possibilitando que os produtos metabólitos dessa fase funcionem como substratos para as enzimas conjugadoras ou sintéticas da fase 2. No caso das UGTs, o ácido glicurônico é fornecido ao grupo funcional, formando um metabólito glicuronídico que é mais hidrossolúvel e está preparado para ser excretado na urina ou na bile. Quando o substrato for um fármaco, essas reações geralmente convertem a substância original em um composto que não consegue ligar-se ao seu receptor-alvo, atenuando assim a resposta biológica ao fármaco.

LOCAIS DE METABOLISMO DOS FÁRMACOS

As enzimas metabolizadoras dos xenobióticos estão presentes em muitos tecidos do corpo, embora os níveis mais altos sejam encontrados nos tecidos do trato GI (fígado e intestinos delgado e grosso). Os fármacos administrados por via oral, absorvidos pelo intestino e levados ao fígado podem ser amplamente metabolizados. O fígado é considerado a principal “usina de depuração metabólica”

dos compostos químicos endógenos (p. ex., colesterol, hormônios esteroides, ácidos graxos e proteínas) e xenobióticos. O intestino delgado desempenha papel crucial no metabolismo dos fármacos, porque os fármacos administrados por via oral são absorvidos no intestino e levados ao fígado pela veia porta. As enzimas metabolizadoras dos xenobióticos presentes nas células epiteliais do trato GI são responsáveis pelo processamento metabólico inicial de muitos fármacos administrados por via oral. Esse deve ser considerado o local inicial do metabolismo do fármaco. Em seguida, o fármaco absorvido entra na circulação porta para sua primeira passagem pelo fígado, onde o metabolismo pode ser significativo. Embora uma parte do fármaco ativo escape desse metabolismo no trato GI e no fígado, as passagens subsequentes pelo fígado resultam em mais metabolismo do composto original, até que este tenha sido totalmente eliminado. Desse modo, os fármacos que não são amplamente metabolizados permanecem no organismo por mais tempo e seus perfis farmacocinéticos mostram meias-vidas de eliminação muito mais longas do que os compostos que são rapidamente metabolizados. Outros órgãos que contêm quantidades significativas de enzimas metabolizadoras dos xenobióticos são tecidos da mucosa nasal e dos pulmões, que desempenham funções importantes no metabolismo dos fármacos administrados por aerossóis.

Esses tecidos também funcionam como primeira linha de contato com compostos químicos perigosos transportados pelo ar.

Dentro da célula, as enzimas metabolizadoras dos xenobióticos são encontradas nas membranas intracelulares e no citosol. As enzimas da fase 1 como CYP, FMO e EH e algumas enzimas de conjugação da fase 2 (principalmente as UGT) estão presentes no retículo endoplasmático da célula (Figura 6-2). O retículo endoplasmático consiste em camadas fosfolipídicas duplas organizadas em forma de tubos e lâminas dispersos por todo o citoplasma, formando uma rede que tem uma superfície interna fisicamente diferente dos demais componentes do citosol da célula e mantém conexões com a membrana plasmática e o envoltório nuclear. Essa localização na membrana é especialmente adequada para a função metabólica dessas enzimas; as moléculas hidrofóbicas entram na célula e ficam embebidas na camada lipídica dupla, onde entram em contato direto com as enzimas da fase 1. Depois da oxidação, os fármacos podem ser conjugados diretamente pelas UGTs (no lúmen do retículo endoplasmático) ou pelas transferases citosólicas como as GST e SULT. Em seguida, os metabólitos podem ser transportados para fora da célula através da membrana plasmática, quando então são transferidos para a corrente sanguínea. Os hepatócitos, que constituem > 90% das

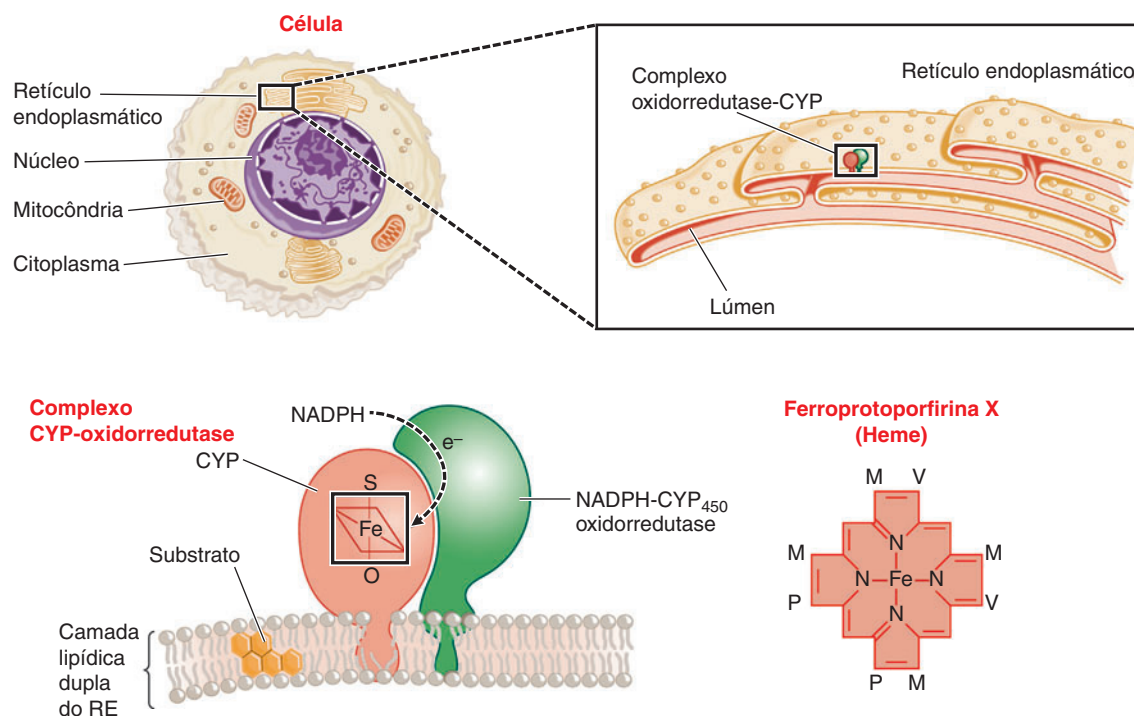


Figura 6-2 Localização do CYP na célula. Essa figura ilustra níveis de detalhamento progressivamente microscópicos, ampliando sequencialmente as áreas mostradas dentro dos quadros. As enzimas do CYP estão embebidas na camada fosfolipídica dupla do retículo endoplasmático (RE). A maior parte dessas enzimas está localizada na superfície citosólica do RE. Outra enzima, a NADPH-citocromo P450 oxidorreductase, transfere elétrons para o CYP, onde eles podem, em presença de O₂, oxidar os substratos xenobióticos dos quais muitos são hidrofóbicos e estão dissolvidos no RE. Uma única espécie de NADPH-CYP oxidorreductase transfere elétrons para todas as isoformas do CYP presentes no RE. Cada CYP contém uma molécula de ferroprotoporfirina IX, que funciona no sentido de ligar e ativar o O₂. Os substitutos do anel de porfirina são grupos metila (M), propionila (P) e vinil (V).

células hepáticas, são responsáveis pelo metabolismo da maioria dos fármacos e podem produzir substratos conjugados que também podem ser transportados pela membrana dos canalículos biliares para a bile, a partir da qual são eliminados no intestino (ver Capítulo 5).

REAÇÕES DA FASE 1

A superfamília do citocromo P-450: os CYPs

As enzimas do CYP constituem uma superfamília de enzimas, das quais todas contêm uma molécula de heme ligada não covalentemente à cadeia polipeptídica (Figura 6-2). Muitas outras enzimas que usam O_2 como substrato para suas reações também contêm grupos heme. O heme é a unidade de ligação do oxigênio presente na hemoglobina, onde participa da ligação e do transporte do oxigênio molecular dos pulmões para outros tecidos. O heme contém um átomo de ferro em uma estrutura de carboidrato, cuja função é ligar o oxigênio aos locais ativos do CYP como parte do ciclo catalítico dessas enzimas. As enzimas do CYP usam o O_2 e o H^+ derivado do fosfato dinucleotídeo de adenina e nicotinamida reduzido por cofator (NADPH) para realizar a oxidação dos substratos. O H^+ é fornecido pela enzima NADPH-citocromo P450 oxidorreductase. O metabolismo de um substrato pelo CYP consome uma molécula de oxigênio molecular e produz um substrato oxidado e uma molécula de água como subprodutos. Entretanto, com a maioria das enzimas do CYP, dependendo do tipo de substrato, a reação é “desproporcional”, consumindo mais O_2 do que o substrato metabolizado e formando o que se conhece como oxigênio ativado ou O_2^- . Em geral, o O_2^- é convertido em água pela enzima dismutase do superóxido. Os níveis altos de O_2^- , uma *espécie reativa de oxigênio* (ROS), podem aumentar o estresse oxidativo deletério à fisiologia celular e que está associado às doenças como a cirrose hepática.

Entre as diversas reações efetuadas pelas enzimas do CYP dos mamíferos estão a *N*-desalquilação, a *O*-desalquilação, a hidroxilação aromática, a *N*-oxidação, a *S*-oxidação, a desaminação e a desalogenação (Quadro 6-2). Existem mais de 50 enzimas do CYP específicas identificadas nos seres humanos. Como superfamília de enzimas, as enzimas do CYP estão envolvidas no metabolismo dos componentes dietéticos e substâncias químicas xenobióticas, assim como na síntese dos compostos endógenos (p. ex., esteroides; moléculas sinalizadoras derivadas dos ácidos graxos, inclusive ácidos epoxieicosatrienoicos). Os CYPs também participam da produção dos ácidos biliares a partir do colesterol.

Ao contrário das enzimas do CYP metabolizadoras de fármacos, as enzimas do CYP que catalisam as sínteses dos esteroides e ácidos biliares têm preferências por substratos muito específicos.

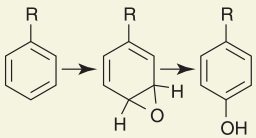
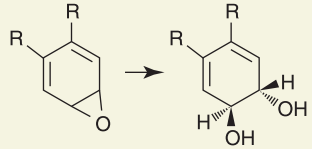
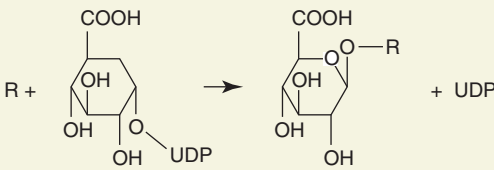
Por exemplo, a enzima do CYP que produz estrogênio a partir da testosterona (CYP19 ou aromatase) pode metabolizar apenas a testosterona ou a androstenediona e não metaboliza os xenobióticos. Os inibidores específicos da aromatase (como o *anastrozol*) foram desenvolvidos para serem usados no tratamento dos tumores dependentes de estrogênio (Capítulos 40 e 60-63). A síntese dos ácidos biliares a partir do colesterol ocorre no fígado, no qual, depois da oxidação catalisada pela enzima do CYP, os ácidos biliares são conjugados e transportados pelo ducto biliar e levados à vesícula biliar, de onde são excretados no intestino delgado. Os ácidos biliares são emulsificantes que facilitam a eliminação dos fármacos conjugados pelo fígado e a absorção dos ácidos graxos e das vitaminas da dieta. Nessa função, mais de 90% dos ácidos biliares são reabsorvidos pelo intestino e transportados de volta aos hepatócitos. À semelhança dos CYPs envolvidos na biossíntese dos esteroides, as enzimas do CYP que participam da produção dos ácidos biliares exigem substratos muito específicos e não participam do metabolismo dos fármacos ou dos xenobióticos.

As enzimas do CYP envolvidas no metabolismo dos xenobióticos têm capacidade de metabolizar diversas substâncias químicas. Isso é atribuído às suas múltiplas formas e à capacidade de uma única enzima do CYP metabolizar muitos compostos estruturalmente diferentes. Também há superposição significativa das especificidades por substratos dos CYPs; um único composto também pode ser metabolizado por diversas enzimas do CYP, embora a taxas diferentes. Além disso, as enzimas do CYP podem metabolizar o mesmo composto em diferentes posições da molécula. Ao contrário da maioria das enzimas do corpo que efetuam reações altamente específicas envolvidas na biossíntese e na degradação de constituintes celulares importantes, para as quais há um único substrato e um ou mais produtos, ou dois substratos simultâneos, as enzimas do CYP são “promíscuas” em sua capacidade de ligar e metabolizar múltiplos substratos (Quadro 6-2). Essa propriedade, decorrente dos locais de ligação amplos e flexíveis das enzimas do CYP, sacrifica as taxas de transição metabólicas; as enzimas do CYP metabolizam substratos em uma fração da taxa metabólica das enzimas mais típicas envolvidas no metabolismo intermediário e na transferência de elétrons mitocondriais. Por essa razão, os fármacos geralmente têm meias-vidas na faixa de 3 e 30 h, enquanto os compostos endógenos (p. ex., dopamina e insulina) têm meias-vidas na faixa de segundos ou minutos. Ainda que as enzimas do CYP tenham taxas catalíticas baixas, suas atividades são suficientes para metabolizar os fármacos administrados em concentrações altas no organismo. Essa característica incomum de superposição ampla das especificidades pelos substratos das enzimas do CYP é um dos fatores responsáveis pelo predomínio das interações entre os fármacos. Quando dois fármacos administrados simultaneamente são metabolizados pela mesma enzima do CYP, eles competem pela ligação ao local ativo da enzima. Isso pode levar à inibição do metabolismo de um ou dos dois fármacos, resultando em níveis plasmáticos altos. Se os fármacos tiverem índices terapêuticos restritos, os níveis séricos altos podem causar efeitos tóxicos indesejáveis. As interações farmacológicas estão entre as principais causas das reações adversas aos fármacos (RAFs.)

A denominação dos CYPs. As enzimas do CYP estão entre as enzimas metabolizadoras de xenobióticos mais amplamente estudadas, tendo em vista que são responsáveis por metabolizar a grande maioria dos fármacos terapêuticos. O sequenciamento do genoma demonstrou a existência de 102 genes potencialmente funcionais e 88 pseudogenes nos camundongos e 57 genes potencialmente funcionais e 58 pseudogenes nos seres humanos. Tomando como base a semelhança das sequências dos aminoácidos, esses genes

Quadro 6-2

Principais reações envolvidas no metabolismo dos fármacos

	REAÇÃO	EXEMPLOS
I. Reações oxidativas		
<i>N</i> -desalquilação	$\text{RNHCH}_3 \rightarrow \text{RNH}_2 + \text{CH}_2\text{O}$	Imipramina, diazepam, codeína, eritromicina, morfina, tamoxifeno, teofilina, cafeína
<i>O</i> -desalquilação	$\text{ROCH}_3 \rightarrow \text{ROH} + \text{CH}_2\text{O}$	Codeína, indometacina, dextrometorfano
Hidroxilação alifática	$\text{RCH}_2\text{CH}_3 \rightarrow \text{RCHOHCH}_3$	Tolbutamida, ibuprofeno, fenobarbital, meprobamato, ciclosporina, midazolam
Hidroxilação aromática		Fenitoína, fenobarbital, propranolol, etinilestradiol, anfetamina, varfarina
<i>N</i> -oxidação	$\text{RNH}_2 \rightarrow \text{RNHOH}$ $\begin{matrix} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{matrix} \text{NH} \rightarrow \begin{matrix} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{matrix} \text{N}-\text{OH}$	Clorfeniramina, dapsona, meperidina
<i>S</i> -oxidação	$\begin{matrix} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{matrix} \text{S} \rightarrow \begin{matrix} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{matrix} \text{S}=\text{O}$	Cimetidina, clorpromazina, tioridazina, omeprazol
Desaminação	$\begin{matrix} \text{RCHCH}_3 \\ \\ \text{NH}_2 \end{matrix} \rightarrow \begin{matrix} \text{OH} \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{NH}_2 \end{matrix} \rightarrow \begin{matrix} \text{O} \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{CH}_3 \end{matrix} + \text{NH}_3$	Diazepam, anfetamina
II. Reações hidrolíticas		
		Carbamazepina (ver Figura 6-4)
	$\begin{matrix} \text{O} \\ \\ \text{R}_1\text{COR}_2 \end{matrix} \rightarrow \text{R}_1\text{COOH} + \text{R}_2\text{OH}$ $\begin{matrix} \text{O} \\ \\ \text{R}_1\text{CNHR}_2 \end{matrix} \rightarrow \text{R}_1\text{COOH} + \text{R}_2\text{NH}_2$	Procaína, ácido acetilsalicílico, clofibrato, meperidina, enalapril, cocaína Lidocaína, procainamida, indometacina
III. Reações de conjugação		
Glicuronidação		Paracetamol, morfina, oxazepam, lorazepam
Sulfatação	$\text{PAPS} + \text{ROH} \rightarrow \text{R}-\text{O}-\text{SO}_2-\text{OH} + \text{PAP}$	Paracetamol, esteroides, metildopa
Acetilação	$\text{CoAS}-\text{CO}-\text{CH}_3 + \text{RNH}_2 \rightarrow \text{RNH}-\text{CO}-\text{CH}_3 + \text{CoA-SH}$	Sulfonamidas, isoniazida, dapsona, clonazepam
Metilação	$\text{RO}^-, \text{RS}^-, \text{RN}^- + \text{AdoMet} \rightarrow \text{RO}-\text{CH}_3 + \text{AdoHomCys}$	L-Dopa, metildopa, mercaptopurina, captopril
Glutathionização	$\text{GSH} + \text{R} \rightarrow \text{R-GSH}$	Adriamicina, fosfomicina, bussulfano

PAPS, 3'-fosfoadenosina-5'-fosfossulfato; PAP; 3'-fosfoadenosina-5'-fosfato.

são agrupados em superfamílias compostas de famílias e subfamílias com semelhança crescente entre as sequências. As enzimas do CYP são denominadas pela raiz CYP seguida de um número para designar a família, uma letra para descrever a subfamília e outro número para assinalar o tipo de CYP. Assim, pode-se dizer que a CYP3A4 pertence à família 3, à subfamília A e ao gene número 4.

Uma dúzia de CYPs é suficiente para o metabolismo da maioria dos fármacos. Embora várias famílias de CYP estejam envolvidas na síntese dos hormônios esteroides e dos ácidos biliares e também no metabolismo do ácido retinoico e dos ácidos graxos (inclusive prostaglandinas e eicosanoides), um pequeno número de CYPs pertencentes às famílias 1 e 3 está envolvido predominantemente no metabolismo dos xenobióticos. Como a mesma enzima do CYP pode metabolizar inúmeros compostos estruturalmente diferentes, essas enzimas podem, em conjunto, metabolizar inúmeras substâncias químicas encontradas na dieta e no ambiente e administradas como fármacos. Nos seres humanos são conhecidas 12 enzimas do CYP (CYP1A1, 1A2, 1B1, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 e 3A5), pelo papel importante que desempenham no metabolismo dos xenobióticos. O fígado contém as maiores quantidades de enzimas do CYP metabolizadoras de xenobióticos, assegurando dessa forma a eficiência do metabolismo de primeira passagem dos fármacos. As enzimas do CYP também estão expressas em todo o trato GI e em quantidades menores nos pulmões, nos rins e até mesmo no SNC. A expressão das diferentes enzimas do CYP pode diferir bastante, em consequência de exposições ambientais e hábitos alimentares aos indutores, ou devido às variações interindividuais resultantes das diferenças polimórficas hereditárias na estrutura dos genes; assim, os padrões de expressão específicos de cada tecido afetam o metabolismo e a depuração globais dos fármacos. As enzimas do CYP mais ativas no metabolismo dos fármacos pertencem às subfamílias CYP2C, CYP2D e CYP3A. A CYP3A4 é a enzima expressa mais abundantemente e está envolvida no metabolismo de mais de 50% dos fármacos usados na prática clínica (Figura 6-3A). As subfamílias CYP1A, CYP1B, CYP2A, CYP2B e CYP2E não têm um envolvimento significativo no metabolismo dos fármacos terapêuticos, mas catalisam a ativação metabólica de muitas protoxinas e procarcinógenos em seus metabólitos reativos finais.

Existem grandes diferenças nos níveis de expressão de cada CYP entre os indivíduos, como se pode evidenciar por estudos de farmacologia clínica e pela análise da expressão em amostras de fígado humano. Essa ampla variabilidade individual na expressão das enzimas do CYP é decorrente da existência de polimorfismos genéticos e diferenças na regulação dos genes (ver parágrafos seguintes). Vários genes das enzimas do CYP humanas apresentam polimorfismos, incluindo-se o *CYP2A6*, o *CYP2C9*, o *CYP2C19* e o *CYP2D6*. Estudos encontraram variações alélicas nos genes *CYP1B1* e *CYP3A4*, mas estas estão presentes em frequências baixas nos seres humanos e não parecem desempenhar papel significativo nos níveis interindividuais de expressão dessas enzimas. Contudo, mutações homozigotas do *CYP1B1* estão associadas ao glaucoma congênito primário.

CYPs e interações entre os fármacos. As diferenças na taxa de metabolismo de um fármaco podem ser decorrentes de interações farmacológicas. Na maioria dos casos, isso ocorre quando dois fármacos (p. ex., uma estatina e um antibiótico macrolídico ou antifúngico) são administrados simultaneamente e metabolizados pela mesma enzima. Por essa razão, é importante determinar

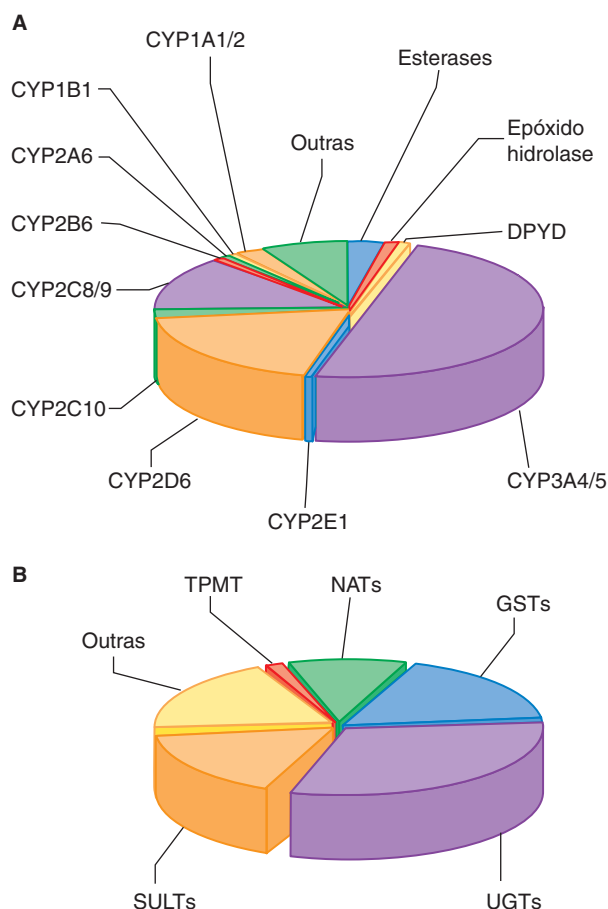


Figura 6-3 Frações de fármacos utilizados clinicamente que são metabolizados pelas principais enzimas das fases 1 e 2. O tamanho relativo de cada fatia representa a porcentagem estimada dos fármacos metabolizados pelas principais enzimas da fase 1 (gráfico A) e da fase 2 (gráfico B), tomando-se como base estudos publicados na literatura médica. Em alguns casos, várias enzimas são responsáveis pelo metabolismo de um único fármaco. CYP, citocromo P450; DPYD, desidrogenase da diidropirimidina; GST, glutathione-S-transferase; NAT, *N*-acetiltransferase; SULT, sulfotransferase; TPMT, tiopurina metiltransferase; UGT, UDP-glicuronosiltransferase.

a especificidade da enzima do CYP que metaboliza determinado fármaco e evitar a administração simultânea de outros fármacos que sejam metabolizados pela mesma enzima. Alguns fármacos também podem inibir as enzimas do CYP, independentemente de serem substratos para determinada enzima. Por exemplo, o antifúngico comum cetoconazol é um inibidor potente da CYP3A4 e de outras enzimas do CYP, e a administração simultânea desse fármaco com os inibidores de protease viral do HIV reduz a depuração do inibidor de protease e aumenta sua concentração plasmática, com risco de toxicidade. Para a maioria dos fármacos, as informações encontradas nas bulas dos produtos relacionam as enzimas do CYP que metabolizam os fármacos e determinam as interações farmacológicas potenciais. Alguns fármacos são indutores das enzimas do CYP, que podem induzir não apenas seu próprio metabolismo, como também o metabolismo

de outros fármacos administrados simultaneamente (ver adiante e Figura 6-12). Por exemplo, os hormônios esteroides e os produtos fitoterápicos como a erva-de-são-jão podem aumentar os níveis hepáticos da CYP3A4, aumentando assim o metabolismo de muitos fármacos administrados por via oral. Na verdade, a erva-de-são-jão pode induzir o metabolismo hepático dos esteroides presentes nas pílulas anticoncepcionais, tornando as doses padronizadas ineficazes para evitar gravidez. O metabolismo dos fármacos também pode ser influenciado pela dieta. Os inibidores e os indutores das enzimas do CYP são encontrados comumente nos alimentos e, em alguns casos, podem influenciar a toxicidade e a eficácia de um fármaco. Os componentes encontrados no suco de pomelo (p. ex., naringina, furanocumarínicos) são inibidores potentes da CYP3A4 e, por isso, as bulas de alguns fármacos recomendam que estes não sejam ingeridos com sucos desta fruta, porque poderiam aumentar a biodisponibilidade do fármaco.

A terfenadina, um anti-histamínico popular antigamente, foi retirada do mercado porque seu metabolismo era inibido pelos substratos da CYP3A4, entre eles a eritromicina e o suco de pomelo. Na verdade, a terfenadina era um pró-fármaco que dependia da oxidação pela CYP3A4 ao seu metabólito ativo e doses altas do composto original causavam a arritmia potencialmente fatal conhecida como *torsade de pointes*. Assim, em consequência da inibição da CYP3A4 por um fármaco administrado simultaneamente, os níveis plasmáticos do composto original poderiam ser elevados perigosamente e causar taquicardia ventricular em alguns pacientes; isto levou à sua retirada do mercado. Mais tarde, o metabólito foi desenvolvido como fármaco (fexofenadina) que conserva as propriedades terapêuticas do composto original, mas evita a etapa metabólica do CYP3A4.

Além disso, as diferenças individuais no metabolismo do fármaco eram influenciadas significativamente pelos polimorfismos das enzimas do CYP. O polimorfismo da CYP2D6 levou à retirada de vários fármacos usados na prática clínica (p. ex., debrisoquina e perexilina) e ao uso cauteloso de outros que funcionam comprovadamente como substratos dessa enzima (p. ex., encainida e flecainida [antiarrítmicos], desipramina e nortriptilina [antidepressivos] e codeína).

MONOXIGENASES QUE CONTÊM FLAVINA (FMOs)

As FMOs constituem uma outra superfamília de enzimas da fase I que estão envolvidas no metabolismo dos fármacos. Assim como ocorre com as enzimas do CYP, as FMOs estão expressas em níveis altos no fígado e ligadas ao retículo endoplasmático, local que favorece a interação e o metabolismo dos substratos farmacológicos hidrofóbicos. Existem seis famílias de FMOs, das quais a FMO3 é a mais abundante no fígado. Essa enzima é capaz de metabolizar a nicotina e também os antagonistas dos receptores H₂ (cimetidina e ranitidina), os antipsicóticos (clozapina) e os antieméticos (itoprida). Uma deficiência

genética dessa enzima causa a síndrome do odor de peixe, que é decorrente da incapacidade de metabolizar o *N*-óxido de trimetilamina (TMAO) em trimetilamina (TMA); na ausência dessa enzima, a TMAO acumula-se no corpo e causa um odor de peixe socialmente repulsivo. A TMAO é encontrada em concentrações altas (até 15% por unidade de peso) nos animais marinhos, nos quais funciona como regulador osmótico. As FMOs parecem contribuir pouco para o metabolismo dos fármacos e quase sempre produzem metabólitos benignos. Além disso, as FMOs não são induzidas por quaisquer receptores xenobióticos (ver adiante), ou não são inibidas facilmente; desse modo, ao contrário das enzimas dos CYPs, não se deve esperar que as FMOs estejam envolvidas nas interações medicamentosas. Na verdade, isso foi demonstrado por comparações das vias metabólicas de dois fármacos usados no controle da motilidade gástrica: itoprida e cisaprida. A itoprida é metabolizada pela FMO3, enquanto a cisaprida é metabolizada pela CYP3A4; por esta razão, a itoprida tem menor probabilidade de estar envolvida em interações medicamentosas do que a cisaprida. A CYP3A4 participa das interações medicamentosas por meio da indução e inibição do metabolismo, enquanto a FMO3 não é induzida ou inibida por quaisquer fármacos usados na prática clínica. As FMOs poderiam ser importantes no desenvolvimento de fármacos novos. Um fármaco potencial poderia ser formado pela introdução de um local para oxidação pela FMO, sabendo-se que o metabolismo favorável e as propriedades farmacocinéticas poderiam ser previstas.

ENZIMAS HIDROLÍTICAS

Duas formas de *epóxido hidrolase* são responsáveis pela hidrólise dos epóxidos produzidos pelas enzimas do CYP. O epóxido hidrolase solúvel (sEH) está expresso no citosol, enquanto o epóxido hidrolase microssômica (mEH) está localizado na membrana do retículo endoplasmático. Os epóxidos são compostos eletrofílicos altamente reativos, que podem ligar-se aos nucleofílicos celulares encontrados nas proteínas, no RNA e no DNA, acarretando toxicidade e transformação celulares. Desse modo, os epóxidos hidrolases participam da desativação dos metabólitos potencialmente tóxicos gerados pelas enzimas do CYP. Existem alguns exemplos da influência da mEH no metabolismo dos fármacos. O fármaco antiepiléptico carbamazepina é um pró-fármaco, que é convertido ao seu derivado farmacologicamente ativo 10,11-epóxido carbamazepina pela enzima do CYP. Esse metabólito é hidrolisado de forma eficaz a um dihidrodiol pela mEH, o que leva à inativação do fármaco (Figura 6-4). A inibição da mEH pode aumentar as concentrações plasmáticas do metabólito ativo e causar efeitos adversos. O tranquilizante valnoctamida e o anticonvulsivante ácido valproico inibem a mEH, acarretando interações farmacológicas

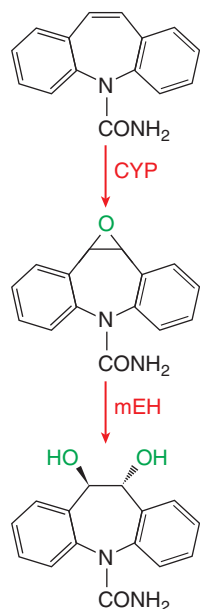


Figura 6-4 Metabolismo da carbamazepina pela CYP e epóxido hidrolase microsômica (mEH). A carbamazepina é oxidada pela CYP ao metabólito farmacologicamente ativo 10,11-epóxido carbamazepina. O epóxido é convertido em um transdiidrodíol pela mEH. Esse metabólito é biologicamente inativo e pode ser conjugado pelas enzimas da fase 2.

cl clinicamente significativas com a carbamazepina. Isso motivou esforços no sentido de desenvolver novos fármacos antiepilépticos como a gabapentina e o levetiracetam, que são metabolizados pelas enzimas do CYP e não pelas EH.

As carboxilesterases constituem uma superfamília de enzimas que catalisam a hidrólise das substâncias químicas que contenham éster e amida. Essas enzimas são encontradas no retículo endoplasmático e no citosol de muitos tipos celulares e estão envolvidas na detoxificação ou ativação metabólica de vários fármacos, tóxicos ambientais e carcinógenos. As carboxilesterases também catalisam a ativação dos pró-fármacos em seus respectivos ácidos livres. Por exemplo, o pró-fármaco e agente quimioterápico para o câncer, conhecido como irinotecana, é um análogo da camptotecina, que é bioativado pelas carboxilesterases plasmáticas e intracelulares ao SN-38 (Figura 6-5), um potente inibidor da topoisomerase 1.

ENZIMAS DE CONJUGAÇÃO (REAÇÕES DA FASE 2)

Existem muitas enzimas de conjugação da fase 2, das quais todas são consideradas de natureza sintética, pois resultam na formação de um metabólito com peso molecular maior. As reações da fase 2 também normalmente bloqueiam a atividade biológica dos fármacos, embora os compostos como a morfina e o minoxidil e os conjugados glicuronídicos e sulfatados, respectivamente,

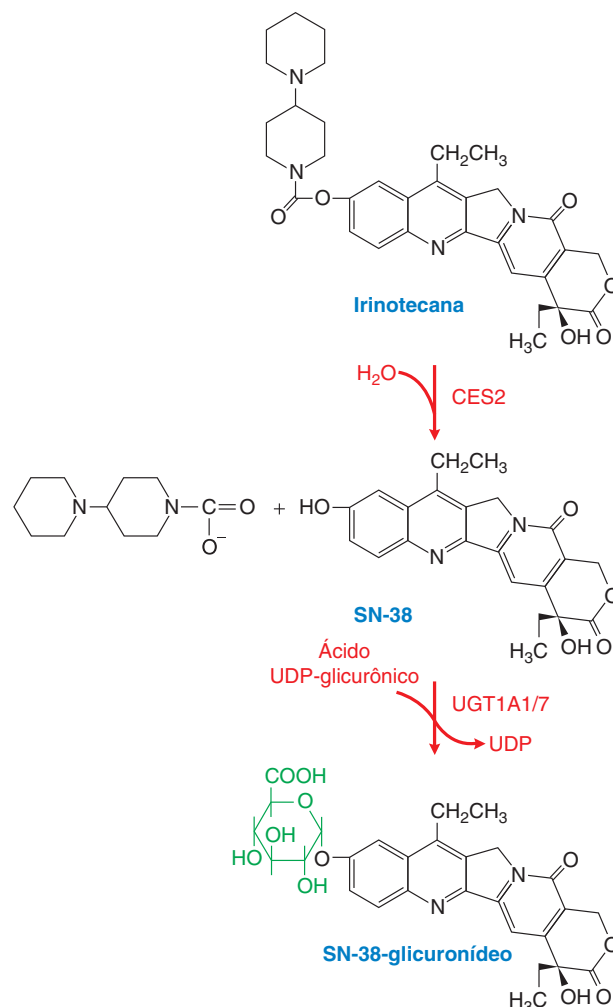


Figura 6-5 Metabolismo da irinotecana (CPT-11). O pró-fármaco CPT-11 é metabolizado inicialmente por uma esterase sérica (CES2) ao inibidor da topoisomerase SN-38, um análogo ativo da camptotecina que retarda o crescimento tumoral. Em seguida, o SN-38 sofre glicuronidação, que acarreta a perda da atividade biológica e facilita sua eliminação na bile.

sejam farmacologicamente mais ativos que os compostos originais. A Figura 6-3B ilustra as contribuições das diferentes reações da fase 2 para o metabolismo dos fármacos. Duas reações da fase 2, glicuronidação e sulfatação, resultam na formação de metabólitos com coeficientes de partição hidrolipídica significativamente mais altos, geram hidrofilicidade e facilitam a acumulação dos metabólitos nos compartimentos aquosos das células e do corpo. Embora a sulfatação e a acetilação bloqueiem a atividade biológica dos fármacos, as propriedades de solubilidade desses metabólitos são alteradas por pequenas alterações na carga global da molécula. Uma característica das reações da fase 2 é a dependência que as reações catalíticas mostram por cofatores (ou, mais propriamente, cossubstratos) como UDP-ácido glicurônico (UDP-GA) e 3'-fosfoadenosina-5'-fosfossulfato (PAPS), nos casos da UDP-glicuronosiltransferases (UGTs) e sulfotransferases (SULTs), respectivamente, que reagem com os

grupos funcionais disponíveis nos substratos. Os grupos funcionais reativos são gerados frequentemente pelas enzimas do CYP da fase 1, embora existam muitos fármacos (p. ex., paracetamol) com os quais a glicuronidação e/ou a sulfatação ocorre diretamente sem metabolismo oxidativo prévio. Todas as reações da fase 2 ocorrem no citosol da célula, com exceção da glicuronidação, que acontece na superfície intraluminal do retículo endoplasmático. As taxas catalíticas das reações da fase 2 são significativamente maiores que as taxas das enzimas do CYP. Desse modo, se for desenvolvido um fármaco para oxidação por enzimas da fase 1 (CYP), seguida da conjugação por uma enzima da fase 2, geralmente a taxa de eliminação dependerá da reação inicial de oxidação (fase 1). Como a taxa de conjugação é mais rápida e o processo resulta em aumento da hidrofiliabilidade do fármaco, geralmente se considera que as reações da fase 2 asseguram a eliminação e detoxificação eficazes da maioria dos fármacos.

Glicuronidação. Entre as reações da fase 2 mais importantes para o metabolismo dos fármacos encontra-se a reação catalisada pelas UDP-glicuroniltransferases (UGT) (Figura 6-3B). Essas enzimas catalisam a transferência do ácido glicurônico do cofator UDP-ácido glicurônico para um substrato para formar ácidos β -D-glicopiranosidurônicos (glicuronídeos), que são metabólitos sensíveis à clivagem pela β -glicuronidase. A formação dos glicuronídeos pode ocorrer a partir dos grupos hidroxila alcoólica e fenólica, carboxila, sulfúria e carbonila, assim como pelas ligações às aminas primárias, secundárias e terciárias. O Quadro 6-2 e a Figura 6-5 trazem exemplos das reações de glicuronidação. A diversidade estrutural de muitos tipos diferentes de fármacos e xenobióticos processados por glicuronidação assegura que a maioria dos agentes terapêuticos clinicamente eficazes seja excretada em forma de glicuronídeos.

Existem 19 genes humanos que codificam as proteínas UGT. Nove são codificados pelo *lôcus UGT1* e 10 são codificados pela família de genes *UGT2*. Essas duas famílias de proteínas estão envolvidas no metabolismo dos fármacos e xenobióticos, enquanto a família de proteínas *UGT2* parece ser mais específica para a glicuronidação das substâncias endógenas como os esteroides. As proteínas *UGT2* são codificadas por genes especiais do cromossomo 4 e a estrutura de cada gene inclui seis éxons. A acumulação dos genes das *UGT2* no mesmo cromossomo com uma organização comparável das regiões que codificam as estruturas de leitura abertas constitui evidência de que houve duplicação dos genes; isso representa um processo de seleção natural que resultou na multiplicação e eventual diversificação da capacidade de detoxificação de uma plethora de compostos suscetíveis à glicuronidação.

Todas as nove proteínas *UGT1* funcionais são codificadas pelo *lôcus UGT1* (Figura 6-6), que está localizado no cromossomo 2. O *lôcus UGT1* ocupa cerca de 200 kb, com mais 150 kb de uma lista aleatória de regiões exônicas de cassete e codificam cerca de 280 aminoácidos da porção aminoterminal das proteínas *UGT1A*.

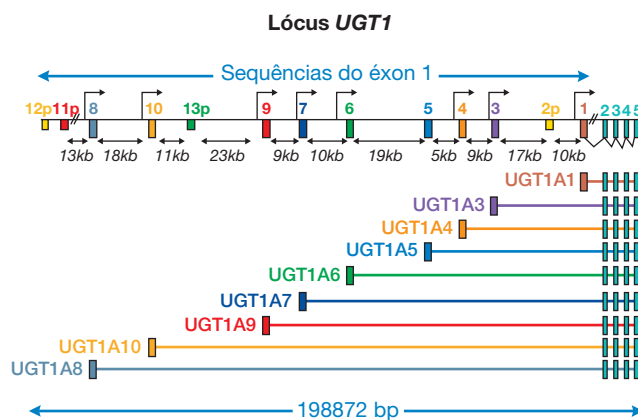


Figura 6-6 Organização do *lôcus do UGT1A*. A transcrição dos genes *UGT1A* começa com a ativação do PolII, que é controlado por reações teciduais específicas. Os éxons conservados 2 a 5 são emendados a cada sequência respectiva do éxon 1, resultando na produção das sequências específicas do *UGT1A*. O *lôcus UGT1A* codifica nove proteínas funcionais.

Quatro éxons estão localizados na extremidade 3' do *lôcus*, que codifica os 245 aminoácidos carboxílicos que se combinam com uma das listas numeradas consecutivamente dos primeiros éxons para formar cada produto dos genes *UGT1*. Como os éxons 2 a 5 codificam a mesma sequência para cada proteína *UGT1A*, a variabilidade da especificidade por substrato para cada proteína *UGT1A* resulta da divergência significativa na sequência codificada pelas regiões do éxon 1. A região lateral 5' de cada cassete do primeiro éxon contém um promotor plenamente funcional, que é capaz de iniciar a transcrição de maneira indutível e específica para cada tecido.

Do ponto de vista clínico, a expressão da *UGT1A1* assume um papel importante para o metabolismo dos fármacos, porque a glicuronidação da bilirrubina pela *UGT1A1* é a etapa da taxa limite que assegura a depuração eficaz da bilirrubina; essa taxa pode ser afetada por variações genéticas e substratos competitivos (fármacos). A bilirrubina é o produto da degradação do heme, do qual 80% originam-se da hemoglobina circulante e 20% de outras proteínas que contêm heme (inclusive as enzimas do CYP). A bilirrubina é hidrofóbica, combina-se com a albumina sérica e precisa ser metabolizada ainda mais por glicuronidação para facilitar sua eliminação. A incapacidade de metabolizar eficazmente a bilirrubina por glicuronidação aumenta seus níveis séricos e causa um sinal clínico conhecido como hiperbilirrubinemia ou icterícia. Existem mais de 50 lesões genéticas do gene *UGT1A1* que podem causar hiperbilirrubinemia não conjugada hereditária. A síndrome de Crigler-Najjar tipo I é diagnosticada pela ausência completa de glicuronidação da bilirrubina, enquanto o tipo II dessa síndrome é diferenciado pela detecção de quantidades pequenas de glicuronídeos de bilirrubina nas secreções duodenais. Os tipos I e II da síndrome de Crigler-Najjar são raros e resultam de polimorfismos genéticos nas estruturas de leitura aberta do gene *UGT1A1*,

que causam supressão ou redução acentuada dos níveis da proteína funcional.

A síndrome de Gilbert geralmente é um distúrbio benigno detectável em até 10% da população; esta síndrome é diagnosticada clinicamente por níveis circulantes de bilirrubina cerca de 60-70% mais altos do que as concentrações encontradas em indivíduos normais. O polimorfismo genético mais comumente associado à síndrome de Gilbert é uma mutação do promotor do gene *UGT1A1*, identificado como alelo *UGT1A1*8*, que resulta na redução dos níveis de expressão da *UGT1A1*. Os pacientes diagnosticados como portadores da síndrome de Gilbert podem estar predispostos a respostas farmacológicas adversas (Quadro 6-3) resultantes de sua capacidade reduzida de metabolizar fármacos por meio da *UGT1A1*. Se um fármaco estiver sujeito ao metabolismo seletivo pela *UGT1A1*, haverá competição entre seu metabolismo e a glicuronidação da bilirrubina, e isto causará hiperbilirrubinemia acentuada, além de redução da depuração do fármaco metabolizado. O tranilaste (ácido N-[3'4'-demetoxicinamol]-antranílico) é um fármaco experimental usado na profilaxia da recidiva de estenose dos pacientes submetidos a revascularização coronariana transluminal (*stents* intracoronarianos). O tratamento com tranilaste nos pacientes portadores da síndrome de Gilbert pode causar hiperbilirrubinemia e complicações hepáticas potenciais, que resultam dos níveis altos do fármaco circulante.

A síndrome de Gilbert também altera as respostas dos pacientes a irinotecana. A irinotecana, um pró-fármaco usado na quimioterapia de tumores sólidos (ver Capítulo 61), é metabolizada em seu composto ativo SN-38 pelas carboxilesterases séricas (Figura 6-5). O SN-38 é um inibidor potente das topoisomerases, que é inativado pela *UGT1A1* e excretado na bile (Figuras 6-7 e 6-8). Quando chega ao lúmen intestinal, o glicuronídeo do SN-38 sofre clivagem pela β -glicuronidase bacteriana e entra novamente na circulação por absorção intestinal. Níveis altos do SN-38 no sangue causam efeitos tóxicos na medula óssea, que se caracterizam por

leucopenia e neutropenia, além de lesão das células do epitélio intestinal (Figura 6-8) e diarreia aguda e potencialmente fatal. Os pacientes portadores de síndrome de Gilbert tratados com irinotecana são predispostos aos efeitos tóxicos hematológicos e gastrointestinais resultantes dos níveis séricos elevados do SN-38.

Embora a maioria dos fármacos metabolizados pela *UGT1A1* faça competição com a bilirrubina pela glicuronidação, os pacientes HIV-positivos com síndrome de Gilbert tratados com o inibidor de protease atazanavir têm hiperbilirrubinemia porque este fármaco inibe a função da *UGT1A1*. Ainda que o atazanavir não seja um substrato para a glicuronidação, os pacientes com essa síndrome podem ter hiperbilirrubinemia grave em razão das mutações inativadoras dos genes *UGT1A3* e *UGT1A7*. Evidentemente, os efeitos adversos dos fármacos atribuídos às enzimas UGTs podem ser preocupantes e, em alguns casos, são complicados quando também há polimorfismos inativadores de genes.

As UGTs estão expressas em um padrão tecidual específico e geralmente indutível na maioria dos tecidos humanos, com concentração mais alta das enzimas encontradas no trato GI e no fígado. Com base em suas propriedades físico-químicas, os glicuronídeos são excretados pelos rins na urina, ou por meio de processos de transporte ativo da superfície apical dos hepatócitos para dentro dos ductos biliares, de onde são transportados para o duodeno para excreção junto com os componentes da bile. A maioria dos ácidos biliares que são conjugados e reabsorvidos no intestino volta ao fígado pela “recirculação entero-hepática”; muitos dos fármacos que sofrem glicuronidação e são excretados na bile podem entrar novamente na circulação por esse mesmo processo. Os ácidos β -D-glicopiranossidurônicos são substratos para a atividade das β -glicuronidases encontradas nas cepas residentes de bactérias comuns no trato GI baixo, liberando o fármaco livre no lúmen intestinal. Como a água é reabsorvida no intestino grosso, o fármaco livre pode então ser transportado por difusão passiva ou por transportadores apicais de volta às células epiteliais intestinais, de onde o fármaco pode voltar novamente à circulação. Com o retorno do sangue venoso porta do intestino grosso ao fígado, o processo de reabsorção possibilita que o fármaco chegue novamente à circulação sistêmica (Figuras 6-7 e 6-8).

Quadro 6-3

Toxicidade dos fármacos e síndrome de Gilbert

PROBLEMA	CARACTERÍSTICA
Síndrome de Gilbert	<i>UGT1A1*28</i> (variante predominante nos caucasóides)
Reações tóxicas estabelecidas	Irinotecana Atazanavir
Substratos da <i>UGT1A1</i> (risco potencial?)	Genfibrozila ^a Ezetimiba Sinvastatina, atorvastatina, cerivastatina ^a Etinilestradiol Buprenorfina Fulvestranto Ibuprofeno, cetoprofeno

^aUma reação farmacológica grave resultante da inibição da glicuronidação (*UGT1A1*) e dos CYPs 2C8 e 2C9, quando os dois fármacos foram combinados, resultou na retirada da cerivastatina do mercado. Reproduzido com autorização de Strassburg CP. *Pharmacogenetics of Gilbert's syndrome. Pharmacogenomics* 2008; 9:703-715. Direitos autorais © 2008 da Future Medicine Ltda. Todos os direitos reservados.

Sulfatação. As sulfotransferases (SULT) são citosólicas e conjugam o sulfato derivado do 3'-fosfoadenosina-5'-fosfossulfato (PAPS) para os grupos hidroxila e, menos comumente, aos grupos amina dos compostos aromáticos e alifáticos. Assim como todas as enzimas metabolizadoras dos xenobióticos, as SULTs metabolizam grande variedade de substratos endógenos e exógenos.

Nos seres humanos foram identificadas 11 isoformas de SULT e, com base em comparações das sequências, estas enzimas foram classificadas nas famílias SULT1 (*SULT1A1*, *SULT1A2*, *SULT1A3/4*, *SULT1B1*, *SULT1C1*, *SULT1C2*, *SULT1C4*, *SULT1E1*), SULT2 (*SULT2A1*, *SULT2B1a*, *SULT2B1b*), SULT4 (*SULT4A1*) e SULT6 (*SULT6A1*). As SULTs desempenham papel importante na homeostasia humana normal. Por exemplo, a *SULT2B1b* é a forma expressa predominantemente na pele e efetua a catálise do colesterol. O sulfato de colesterol é um metabólito essencial à regulação da diferenciação dos ceratinócitos e ao desenvolvimento da pele. A *SULT2A1* está expressa em grandes quantidades na glândula suprarrenal fetal, onde produz grandes quantidades do sulfato de diidroepiandrosterona necessárias à biossíntese dos estrogênios placentários durante a segunda metade

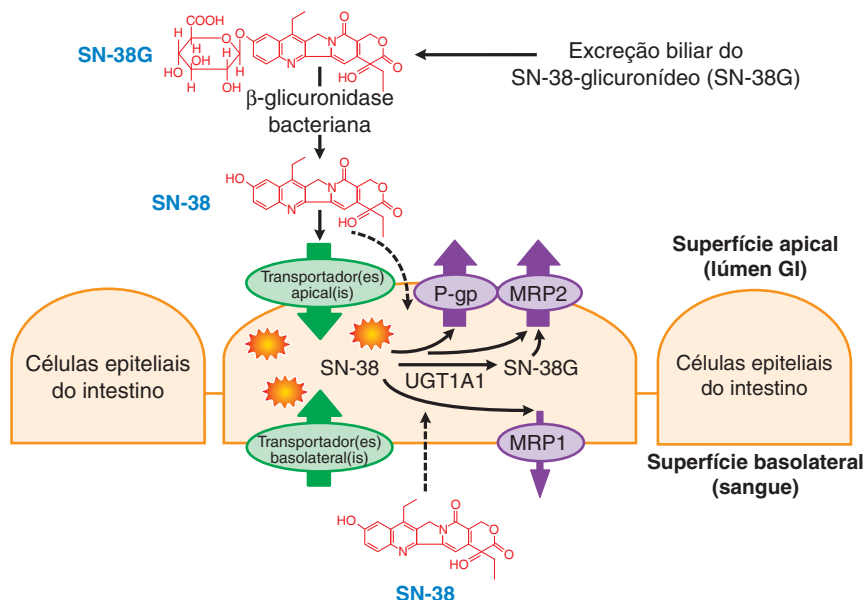


Figura 6-7 Vias de transporte e exposição do SN-38 às células epiteliais do intestino. O SN-38 é transportado para a bile depois da glucuronidação pela UGT1A1 hepática e pela UGT1A7 extra-hepática. Depois da clivagem do glicuronídeo do SN-38 (SN-38G) no lúmen intestinal pela β-glicuronidase bacteriana, a reabsorção para as células epiteliais pode ocorrer por difusão passiva (indicada pelas setas tracejadas entrando na célula) e também por transportadores apicais. O transporte para dentro das células epiteliais também pode ocorrer a partir do sangue por transportadores basolaterais. O SN-38 presente no intestino pode entrar no lúmen do órgão por meio da glicoproteína P (P-gp) e da proteína 2 de resistência múltipla aos fármacos (MRP2) e entrar no sangue via MRP1. A acumulação excessiva do SN-38 nas células epiteliais do intestino e da medula óssea, resultante da glucuronidação reduzida, pode causar lesão celular e efeitos tóxicos ilustrados na Figura 6-8. (Reproduzida com autorização de Tukey e cols. Pharmacogenetics of human UDP-glucuronosiltransferases and irinotecan toxicity. *Mol Pharmacol* 2002;62:446-450. Direitos autorais © da The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics.)

da gravidez. A SULT1A3 é altamente específica para catecolaminas, enquanto os estrogênios (principalmente 17β-estradiol) são sulfatados pela SULT1E1. Nos seres humanos, frações significativas das catecolaminas, dos estrogênios, das iodotironinas e da DHEA circulantes aparecem em forma sulfatada.

Algumas SULTs humanas mostram grande afinidade por substratos de especificidade singular; outras são extremamente “promíscuas” em suas atividades. As isoformas da família SULT1 são consideradas as principais enzimas envolvidas no metabolismo dos xenobióticos e, entre elas, a SULT1A1 é a mais

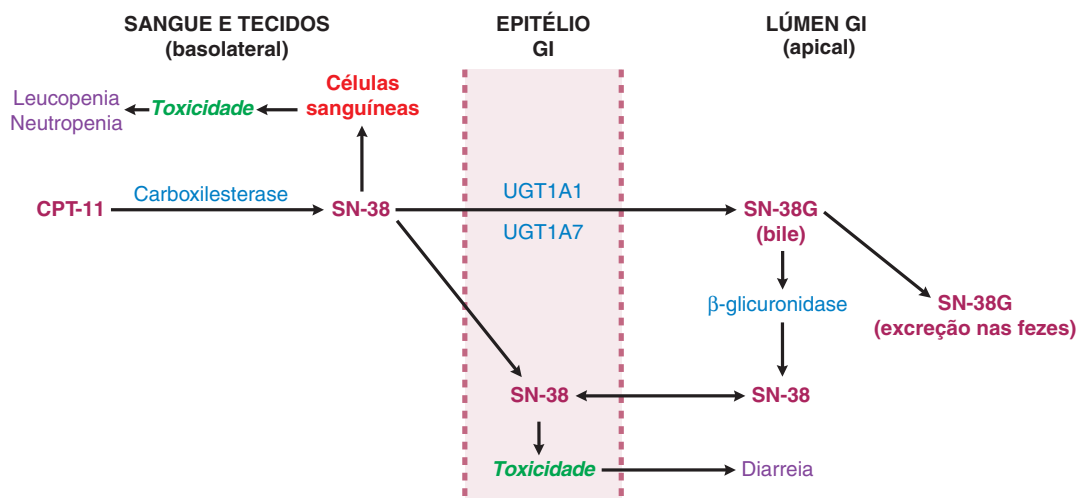


Figura 6-8 Alvos celulares do SN-38 no sangue e nos tecidos intestinais. A acumulação excessiva do SN-38 pode causar efeitos tóxicos na medula óssea, inclusive leucopenia e neutropenia, além de lesão do epitélio intestinal. Esses efeitos tóxicos são mais pronunciados nos indivíduos que apresentam redução da capacidade de formar o glicuronídeo de SN-38, entre eles os pacientes portadores da síndrome de Gilbert. Observar os compartimentos corporais e os tipos celulares diferentes envolvidos. (Reproduzida com autorização de Tukey e cols. Pharmacogenetics of human UDP-glucuronosiltransferases and irinotecan toxicity. *Mol Pharmacol* 2002;62:446-450. Direitos autorais © da The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics.)

importante qualitativa e quantitativamente no fígado. Essa enzima demonstra ampla diversidade em sua capacidade de catalisar a sulfatação de grande variedade de xenobióticos estruturalmente heterogêneos com grande afinidade. As isoformas da SULT1 têm sido descritas como SULT de fenol, porque se caracterizam por catalisar a sulfatação das moléculas fenólicas como o paracetamol, o minoxidil e o 17 α -etinilestradiol. A SULT1B1 é semelhante à SULT1A1 porque pode sulfatar grande variedade de compostos, embora seja muito mais abundante no intestino que no fígado. Embora existam três isoformas da SULT1C nos seres humanos, pouco se sabe a respeito da especificidade de substrato dos fármacos ou outros compostos. Nos roedores, as enzimas SULT1C conseguem sulfatar o carcinógeno hepático *N*-OH-2-acetilaminofluoreno e são responsáveis pela bioativação deste e de outros carcinógenos semelhantes. Sua função nesse processo que também ocorre nos seres humanos é desconhecida. As enzimas SULT1C estão expressas abundantemente nos tecidos fetais humanos, embora sua abundância diminua nos adultos. A SULT1E catalisa a sulfatação dos esteroides endógenos e exógenos, e esta enzima foi localizada no fígado e também nos tecidos sensíveis aos hormônios, entre eles os testículos, as mamas, as glândulas suprarrenais e a placenta. No trato GI alto, a SULT1A3 e a SULT1B1 são particularmente abundantes.

As conjugações de fármacos e xenobióticos são entendidas basicamente como uma etapa da detoxificação, contanto que esses agentes entrem nos compartimentos aquosos do corpo e sejam eliminados por processos dirigidos. Entretanto, o metabolismo dos fármacos por sulfatação geralmente resulta na formação de metabólitos quimicamente reativos, nos quais o sulfato está privado de elétrons e pode ser clivado heteroliticamente, acarretando a geração de um cátion eletrofílico. Muitos exemplos de geração por sulfatação de uma resposta carcinogênica ou tóxica nos ensaios de mutagenicidade animal ou laboratorial foram documentados com substâncias químicas derivadas do ambiente ou dos mutagênicos alimentares da arilamina heterocíclica formados a partir de carne mal cozida. Por essa razão, é importante determinar se é possível estabelecer relações genéticas associando os polimorfismos conhecidos das SULTs humanas com cânceres que parecem originar-se das exposições ambientais. Como a SULT1A1 é a forma mais abundante nos tecidos humanos e mostra especificidade ampla por substratos, os perfis polimórficos associados a esse gene e suas associações com vários tipos de câncer humano têm suscitado interesse significativo. Recentemente, o número de cópias de genes dos polimorfismos dos genes *SULT1A1*, *SULT1A3* e *SULT1A4* foi determinado e isto pode ajudar a explicar grande parte da variação individual na expressão e na atividade destas enzimas. O conhecimento da estrutura, das atividades, da regulação e dos polimorfismos da superfamília SULT facilitará o entendimento das correlações entre sulfatação e suscetibilidade ao câncer, reprodução e desenvolvimento. A sulfatação é um dos principais sistemas de metabolização dos xenobióticos durante o desenvolvimento humano e os níveis de muitas enzimas são mais altos no feto que no adulto.

As SULTs pertencentes às famílias SULT1 e SULT2 estavam entre as primeiras enzimas metabolizadoras dos xenobióticos a serem cristalizadas e alguns dados indicam a existência de um núcleo catalítico altamente conservado (Negishi e cols., 2001). As estruturas cristalinas das diferentes SULTs indicam que, embora a conservação da região de ligação ao PAPS seja mantida, a organização da região de ligação ao substrato difere e isto ajuda a explicar as diferenças observadas no potencial catalítico demonstrado pelas diferentes SULTs.

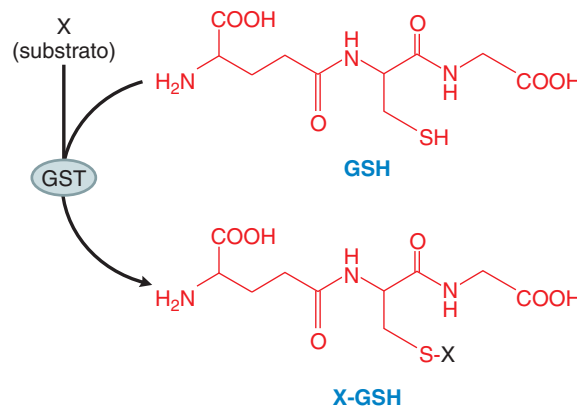


Figura 6-9 Glutationa (GSH) como substrato da conjugação de um fármaco ou xenobiótico (X) pela glutatona-S-transferase (GST).

Conjugação com a glutatona. As glutatona-S-transferases (GST) catalisam a transferência da glutatona aos eletrófilos reativos, função que serve para proteger as macromoléculas celulares da interação com eletrófilos que contenham heteroátomos eletrofílicos (–O, –N e –S) e, por sua vez, proteger o ambiente celular contra danos (Hayes e cols., 2005). O cossubstrato dessa reação é o tripeptídeo glutatona, que é sintetizado a partir do ácido γ -glutâmico, da cisteína e da glicina (Figura 6-9). A glutatona está presente na célula em sua forma oxidada (GSSG) ou reduzida (GSH) e a relação GSH:GSSG é fundamental para a manutenção do ambiente celular em estado reduzido. Além de afetar a conjugação dos xenobióticos com a GSH, a redução profunda da concentração de GSH pode predispor as células a lesão oxidativa, condição que tem sido associada a alguns distúrbios da saúde humana.

Na formação dos conjugados de glutatona, a reação gera uma ligação tioéter entre o fármaco ou xenobiótico e a molécula de cisteína do tripeptídeo. Caracteristicamente, todos os substratos da GST contêm um átomo eletrofílico e são hidrofóbicos e, por sua natureza, combinam-se com proteínas celulares. Como a concentração de glutatona nas células geralmente é muito alta (em geral, cerca de 7 μ mol/g de fígado, ou na faixa de 10 nM), muitos fármacos e xenobióticos podem reagir não enzimaticamente com a glutatona. Entretanto, estudos mostraram que as GST ocupam até 10% da concentração proteica celular total, uma propriedade que assegura a conjugação eficaz da glutatona com os eletrófilos reativos. A concentração alta das GST também proporciona às células um escoadouro de proteínas do citosol e essa propriedade facilita as interações não covalentes e, algumas vezes, covalentes com compostos que não são substratos para a conjugação da glutatona. Estudos mostraram que o reservatório citosólico das GST, antes conhecido como *ligandina*, liga-se aos esteroides, aos ácidos biliares, à bilirrubina, aos hormônios celulares e aos agentes tóxicos ambientais, além de formar complexos com outras proteínas celulares.

Existem mais de 20 GST humanas descritas, que foram divididas em duas subfamílias: as formas citosólica e microssômica. As principais diferenças de função entre as GST microssômicas e citosólicas residem na seleção dos substratos para conjugação; as formas citosólicas são mais importantes para o metabolismo dos fármacos e xenobióticos, enquanto as GST microssômicas são importantes para o metabolismo endógeno dos leucotrienos e das prostaglandinas. As GST citosólicas são subdivididas em sete classes conhecidas como alfa (GSTA1 e 2), mi (GSTM1 a 5), ômega (GSTO1), pi (GSTP1), sigma (GSTS1), teta (GSTT1 e 2) e zeta (GSTZ1). As enzimas das classes alfa e mi podem formar heterodímeros, possibilitando a geração de grande número de transferases ativas. As formas citosólicas da GST catalisam reações de conjugação, redução e isomerização.

As concentrações altas da GSH nas células e a abundância das GSTs significam que poucas moléculas reativas deixam de ser detoxificadas. Entretanto, embora aparentemente haja uma capacidade excessiva da enzima e equivalentes redutores, sempre existe a possibilidade de que alguns intermediários reativos escapem à detoxificação e, tendo em vista sua eletrofilicidade, liguem-se aos componentes celulares e causem efeitos tóxicos. A possibilidade dessa ocorrência é maior se houver depleção da GSH, ou se uma forma específica da GST for polimórfica. Embora seja difícil esgotar as reservas celulares da GSH, os agentes terapêuticos reativos que precisam ser usados em doses altas para atingir eficácia clínica têm maiores chances de reduzir os níveis celulares da GSH. O paracetamol, que normalmente é metabolizado por glicuronidação e sulfatação, também é um substrato para o metabolismo oxidativo pela CYP2E1 e CYP3A4, que forma o metabólito tóxico *N*-acetil-*p*-benzoquinona-imina (NAPQI) que, com as doses usadas normalmente, é prontamente neutralizada por conjugação com a GSH. Contudo, a *overdose* de paracetamol pode esgotar as reservas celulares da GSH e, desse modo, aumentar o potencial de a NAPQI interagir com outros componentes celulares e causar efeitos tóxicos e morte celular (ver Figura 4-5). A toxicidade do paracetamol está associada a níveis elevados de NAPQI e a necrose hepática.

Assim como ocorre com muitas das enzimas envolvidas no metabolismo dos fármacos e xenobióticos, estudos mostraram que todas as GST são polimórficas. Os genótipos mi (GSTM1*0) e teta (GSTT1*0) expressam um fenótipo nulo; desse modo, os indivíduos polimórficos para esses loci estão predispostos aos efeitos tóxicos dos agentes que são substratos seletivos para essas GST. Por exemplo, o mutante GSTM1*0 é detectado em 50% da população caucasiana e foi relacionado geneticamente com neoplasias malignas humanas dos pulmões, do intestino grosso e da bexiga. A atividade nula do gene GSTT1 foi associada aos efeitos adversos e à toxicidade da quimioterapia antineoplásica com agentes citostáticos; os efeitos tóxicos resultam da depuração inadequada dos fármacos via conjugação com GSH. A expressão do genótipo nulo pode chegar a 60% nas populações chinesas e coreanas. Os polimorfismos da GST podem afetar as eficácias e a gravidade dos efeitos adversos dos fármacos.

Embora as GSTs desempenhem papel importante na detoxificação celular, suas atividades nos tecidos cancerosos foram relacionadas com o desenvolvimento de resistência a quimioterápicos que funcionam como substratos e não substratos para as GSTs. Muitos antineoplásicos são eficazes porque promovem a morte celular ou apoptose, que está relacionada com a ativação das proteocinasas ativadas por mitógenos (MAP) como a JNK e a p38. Estudos experimentais mostraram que a expressão exagerada das GST está associada à resistência à apoptose e a inibição da atividade das cinases MAP. Em vários tumores, as GSTs estão

expressas em níveis exagerados, resultando em redução da atividade das cinases MAP e diminuição da eficácia da quimioterapia. Aproveitando a vantagem dos níveis relativamente altos das GSTs nas células tumorais, a inibição da atividade dessas enzimas tem sido explorada como estratégia terapêutica para se modular a resistência aos fármacos por meio da sensibilização dos tumores aos antineoplásicos. A TLK199, um análogo da glutatona, funciona como um pró-fármaco que é ativado pelas esterases plasmáticas em um inibidor da GST (TLK117), que potencializa a toxicidade de diversos antineoplásicos (Figura 6-10). Já a atividade aumentada das GSTs nas células cancerosas tem sido usada para desenvolver pró-fármacos que podem ser ativados pelas GSTs para formar intermediários eletrofilicos. Por exemplo, o TLK286 é um substrato da GST que passa por uma reação de β -eliminação, formando um conjugado com a glutatona e uma mostarda nitrogenada (Figura 6-11), que é capaz de alquilar os nucleófilos celulares e produzir atividade antitumoral.

N-acetilação. As N-acetiltransferases (NATs) citosólicas são responsáveis pelo metabolismo dos fármacos e agentes ambientais que contêm uma amina aromática ou um grupo hidrazina. O acréscimo do grupo acetila proveniente do cofator acetilcoenzima A geralmente resulta em um metabólito que é menos hidrossolúvel, porque a amina potencialmente ionizável é neutralizada pelo acréscimo covalente do grupo acetila. As NATs estão entre as mais polimórficas de todas as enzimas humanas metabolizadoras de fármacos e xenobióticos.

Nos seres humanos, a caracterização do fenótipo acetilador foi um dos primeiros traços hereditários identificados e foi responsável pelo desenvolvimento do campo da farmacogenética (ver Capítulo 7). Depois da

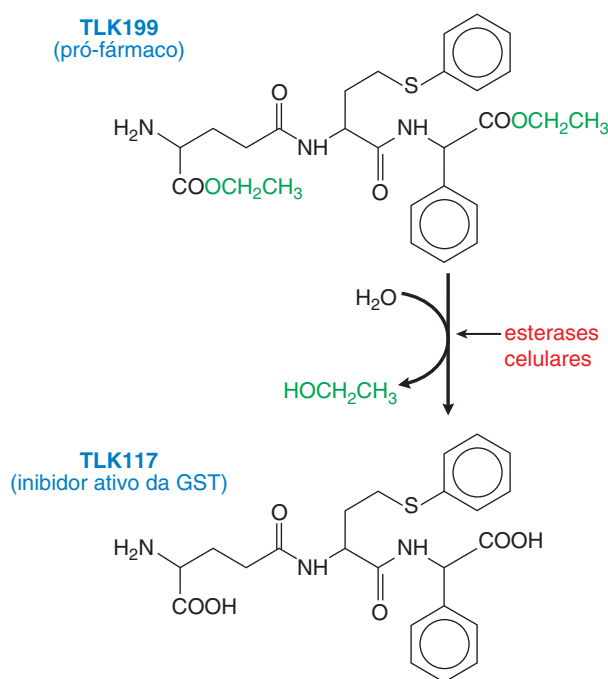


Figura 6-10 Ativação do TLK199 pelas esterases celulares ao TLK117, que é um inibidor da glutatona-S-transferase (GST). (Para informações adicionais ver Townsend e Tew, 2003.)

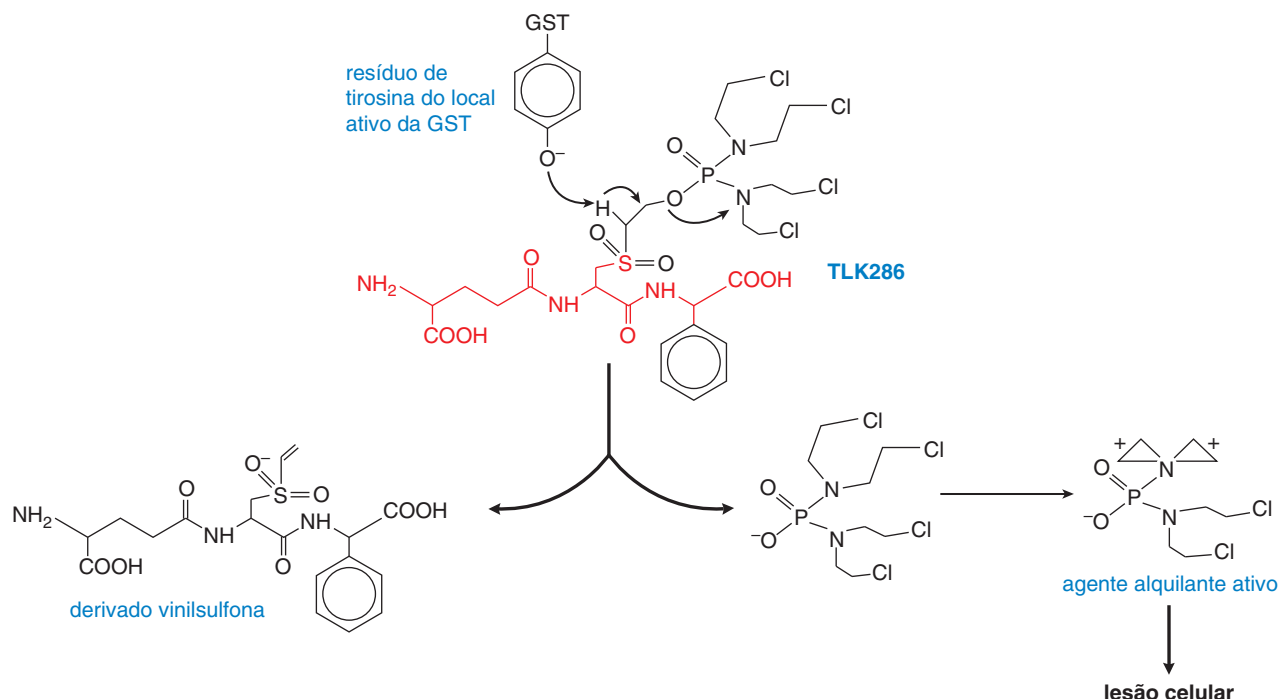


Figura 6-11 Geração do agente alquilante reativo depois da conjugação do TLK286 com a glutatona. A GST interage com o pró-fármaco e o análogo da GSH conhecido como TLK286, por meio de uma molécula de tirosina existente no local ativo da GST. A porção da GSH está ilustrada em vermelho. Essa interação promove a β-eliminação e clivagem do pró-fármaco a uma vinilsulfona e um fragmento alquilante ativo. (Ver Townsend e Tew, 2003.)

descoberta de que a hidrazida do ácido isonicotínico (isoniazida, INH) poderia ser utilizada na cura da tuberculose, uma porcentagem significativa dos pacientes (5-15%) desenvolvia efeitos tóxicos que variavam de dormência e formigamento dos dedos até lesão do SNC. Depois da demonstração de que a isoniazida era metabolizada por acetilação e excretada na urina, os pesquisadores observaram que os pacientes que desenvolviam efeitos tóxicos com esse fármaco excretavam quantidades maiores de isoniazida inalterada e quantidades menores do fármaco acetilado. Estudos farmacogenéticos levaram à classificação de acetiladores “rápidos” e “lentos”, no qual o fenótipo “lento” estava predisposto à toxicidade. A purificação e caracterização da N-acetiltransferase e a clonagem final do seu RNA possibilitaram a determinação da sequência dos genes, revelando polimorfismos que correspondiam ao fenótipo do acetilador “lento”. Nos seres humanos, existem dois genes NAT funcionais —, *NAT1* e *NAT2*. Existem caracterizadas mais de 25 variantes alélicas do *NAT1* e *NAT2* e, nos indivíduos nos quais a acetilação dos fármacos está comprometida, são necessários genótipos homozigóticos para pelo menos dois alelos variantes predispor o paciente para um metabolismo diminuído do fármaco. O polimorfismo do gene *NAT2* e sua associação com a acetilação lenta da isoniazida foi um dos primeiros genótipos completamente caracterizados que se demonstrou afetar o metabolismo dos fármacos, relacionando assim o fenótipo farmacogenético a um polimorfismo genético. Embora os números de mutações identificadas

nos genes *NAT1* e *NAT2* sejam praticamente idênticos, a frequência dos padrões de acetilação lenta é atribuída principalmente ao polimorfismo do gene *NAT2*.

O Quadro 6-4 apresenta uma lista dos fármacos que estão sujeitos à acetilação e seus efeitos tóxicos conhecidos. A importância terapêutica dos polimorfismos da NAT está em evitar os efeitos tóxicos induzidos por fármacos. No acetilador lento, a resposta adversa ao fármaco assemelha-se a uma *overdose*; deste modo, recomenda-se a redução da dose ou o aumento do intervalo entre as doses. Os grupos de amina aromática ou hidrazina estão representados em muitas classes de fármacos usados na prática clínica e, se estiver claro que determinada substância é metabolizada por acetilação, a determinação do fenótipo de um paciente pode ser importante para melhorar os resultados do tratamento subsequente. Por exemplo, a hidralazina é metabolizada pela *NAT2* e foi um anti-hipertensivo (vasodilatador) oral popular. A administração de doses terapêuticas de hidralazina a um acetilador lento pode causar hipotensão profunda e taquicardia. Vários fármacos como as sulfonamidas são alvos conhecidos da acetilação e têm sido implicados em reações de hipersensibilidade idiossincrásicas; nesses casos, a avaliação do fenótipo acetilador do paciente é particularmente importante. As sulfonamidas são transformadas em hidroxilaminas, que interagem com as proteínas celulares e formam haptenos, que podem desencadear respostas autoimunes. Os indivíduos classi-

Quadro 6-4

Indicações e efeitos adversos dos fármacos metabolizados pelas *N*-acetiltransferases

FÁRMACO	INDICAÇÃO	PRINCIPAIS EFEITOS ADVERSOS
Acebutolol	Arritmias, hipertensão	Sonolência, fraqueza, insônia
Amantadina	<i>Influenza</i> A, parkinsonismo	Perda do apetite, tontura, cefaleia, pesadelos
Ácido aminobenzoico	Distúrbios dermatológicos, filtros solares	Desconforto gástrico, sensibilização de contato
Aminoglutetimida	Carcinoma do córtex suprarrenal, câncer de mama	Perda da destreza, náuseas, tontura, agranulocitose
Ácido aminossalicílico	Colite ulcerativa	Febre alérgica, prurido, leucopenia
Amonafida	Câncer de próstata	Mielossupressão
Anrinona	Insuficiência cardíaca avançada	Trombocitopenia, arritmias
Benzocaína	Anestesia local	Dermatite, prurido, erupção, metemoglobinemia
Cafeína	Síndrome da distrição respiratória neonatal	Tontura, insônia, taquicardia
Clonazepam	Epilepsia	Ataxia, tontura, fala arrastada
Dapsona	Dermatites, hanseníase, complexo relacionado com a Aids	Náuseas, vômitos, hiperexcitabilidade, metemoglobinemia, dermatite
Dipirona, metamizol	Analgésico	Agranulocitose
Hidralazina	Hipertensão	Hipotensão, taquicardia, ruborização, cefaleia
Isoniazida	Tuberculose	Neurite periférica, hepatotoxicidade
Nitrazepam	Insônia	Tontura, sonolência
Fenelzina	Depressão	Excitação do SNC, insônia, hipotensão ortostática, hepatotoxicidade
Procainamida	Taquiarritmia ventricular	Hipotensão, lúpus eritematoso sistêmico
Sulfonamidas	Antibacterianos	Hipersensibilidade, anemia hemolítica, febre, síndromes semelhantes ao lúpus

Ver detalhes em Meisel, 2002.

ficados como acetiladores lentos estão predispostos a distúrbios autoimunes induzidos por esses fármacos.

Os padrões de expressão tecidual específicos da NAT1 e NAT2 têm impacto significativo no resultado do metabolismo dos fármacos e no potencial de desencadear um episódio tóxico. A NAT1 está amplamente expressa em quase todos os tecidos humanos, enquanto a NAT2 é encontrada predominantemente no fígado e trato GI. A NAT1 e a NAT2 podem formar metabólitos *N*-hidroxiacetilados a partir dos hidrocarbonetos aromáticos bicíclicos, em uma reação que resulta na liberação não enzimática do grupo acetila e na geração dos íons de nitrônio altamente reativos. Desse modo, a *N*-hidroxiacetilação parece ativar alguns compostos tóxicos ambientais. Já a *N*-acetilação direta das aminas aromáticas bicíclicas é estável e possibilita a detoxificação. Os indivíduos classificados como acetiladores rápidos da NAT2 são capazes de metabolizar e detoxificar eficazmente as aminas aromáticas bicíclicas, por meio da acetilação dependente do fígado. Contudo, os acetiladores lentos (deficientes de NAT2) acumulam aminas aromáticas bicíclicas que, mais tarde, transformam-se em substratos para a *N*-oxidação dependente do CYP. Esses metabólitos *N*-OH são eliminados na urina. Nos tecidos como o epitélio da bexiga, a NAT1 está expressa em níveis altos e pode catalisar eficazmente a *N*-hidroxiacetilação das aminas aromáticas bicíclicas, em um processo que leva a desacetilação e formação do íon mutagênico nitrônio, especialmente nos indivíduos deficientes de NAT2. Estudos epidemiológicos mostraram que os acetiladores lentos estão predispostos a câncer de bexiga, caso sejam expostos às aminas aromáticas bicíclicas formadas no ambiente.

Metilação. Nos seres humanos, os fármacos e xenobióticos podem sofrer O, N e S-metilação. A identificação da metiltransferase (MT) específica baseia-se no substrato e conjugado metila. Os seres humanos expressam três *N*-metiltransferases: uma catecol-O-metiltransferase (COMT), uma fenol-O-metiltransferase (POMT), uma tiopurina-S-metiltransferase (TPMT) e uma tiolmetiltransferase (TMT). Essas MTs existem como monômeros e usam a *S*-adenosilmetionina (SAM; AdoMet) como doador de metila. Com exceção de uma sequência sinalizadora que é conservada por todas as MT, há pouca conservação na sequência, indicando que cada MT tenha evoluído para desempenhar uma função catalítica única. Embora o tema comum às MT seja a formação de um produto metilado, a especificidade pelo substrato é grande e diferencia as enzimas específicas.

A nicotinamida-*N*-metiltransferase (NNMT) metila a serotonina e o triptofano, além dos compostos que contêm piridina, como a nicotinamida e a nicotina. A feniletanolamina-*N*-metiltransferase (PNMT) é responsável pela metilação do neurotransmissor norepinefrina, formando epinefrina; a histamina-*N*-metiltransferase (HNMT) metaboliza os fármacos que contêm um anel imidazol, como o que está presente na histamina. A COMT metila os grupos hidroxilas cíclicos dos neurotransmissores que contêm uma molécula catecol, entre elas a dopamina e

a norepinefrina, além dos fármacos como a metildopa e drogas ilícitas como o *ecstasy* (MDMA; 3,4-metilenedioximetanfetamina).

Do ponto de vista clínico, a MT mais importante pode ser a tiopurina-S-metiltransferase (TPMT) que catalisa a S-metilação dos compostos sulfidrílicos aromáticos e heterocíclicos, incluindo-se os fármacos tiopurínicos como azatioprina (AZA), 6-mercaptopurina (6-MP) e tioguanina. A AZA e a 6-MP são usadas no tratamento da doença intestinal inflamatória (ver Capítulo 47) e também nos distúrbios autoimunes como lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide. A tioguanina é usada no tratamento da leucemia mieloide aguda e a 6-MP é utilizada mundialmente no tratamento da leucemia linfoblástica aguda infantil (ver Capítulos 61-63). Como a TPMT é responsável pela detoxificação da 6-MP, a deficiência genética desta enzima pode causar efeitos tóxicos graves nos pacientes tratados com esses fármacos. Quando é administrada por via oral nas doses estabelecidas clinicamente, a 6-MP funciona como um pró-fármaco que é metabolizado pela hipoxantina-guaninafosforiltransferase (HGPRT) em nucleotídeos 6-tioguanina (6-TGN), que são incorporados ao DNA e ao RNA e causam o bloqueio da replicação do DNA e citotoxicidade. Os efeitos adversos tóxicos ocorrem quando a supressão da metilação da 6-MP pela TPMT resulta na acumulação do fármaco, acarretando a formação de níveis tóxicos dos 6-TGN. Hoje, a identificação dos alelos inativos da TPMT e o desenvolvimento de um teste genotípico para se identificarem os portadores homozigotos do alelo defeituoso possibilitam o reconhecimento dos indivíduos que podem ter predisposição aos efeitos colaterais tóxicos do tratamento com 6-MP. Estudos mostraram que o simples ajuste do esquema posológico dos pacientes é uma intervenção salvadora para os indivíduos que têm deficiências de TPMT.

A IMPORTÂNCIA DO METABOLISMO DOS XENOBIÓTICOS PARA O USO SEGURO E EFICAZ DOS FÁRMACOS

Todos os xenobióticos que entram no corpo precisam ser eliminados por metabolismo e excreção pela urina e/ou bile/fezes. Esse mecanismo impede que os compostos estranhos acumulem-se no organismo e causem toxicidade potencial. No caso dos fármacos, o metabolismo normalmente leva à inativação da sua eficácia terapêutica e facilita sua eliminação. A extensão do metabolismo pode determinar a eficácia e a toxicidade de um fármaco, por meio do controle da sua meia-vida biológica. Entre as considerações mais graves acerca do uso clínico dos fármacos estão as razões farmacológicas adversas (RAFTs). Se um fármaco for metabolizado muito rapidamente, a perda da sua eficácia terapêutica será rápida. Isso pode ocorrer se enzimas específicas envolvidas no metabolismo estiverem naturalmente hiperativas, ou forem induzidas por fatores dietéticos ou ambientais. Se um fármaco for metabolizado muito lentamente, pode acumular-se na corrente sanguínea; por esta razão, o parâmetro farmacocinético conhecido como AUC (área sob a curva de concentração plasmática-tempo) é aumentado e a depuração

plasmática do fármaco é reduzida. Esse aumento da AUC pode levar à estimulação ou à inibição excessiva de alguns receptores-alvos, ou à ligação indesejável a outras macromoléculas celulares. Em geral, o aumento da AUC ocorre quando as enzimas metabolizadoras específicas dos xenobióticos estão inibidas, o que pode ocorrer quando um indivíduo estiver usando uma combinação de agentes terapêuticos diferentes e um desses fármacos tiver como alvo a enzima envolvida no metabolismo dos fármacos. Por exemplo, o consumo do suco de pomelo com fármacos administrados por via oral pode inibir a CYP3A4 intestinal, bloqueando o metabolismo de alguns desses fármacos. A inibição de enzimas do CYP específicas no intestino pelo consumo do suco de pomelo altera a biodisponibilidade oral de muitas classes de fármacos, entre eles alguns anti-hipertensivos, imunossupressores, antidepressivos, anti-histamínicos e estatinas, para citar apenas alguns exemplos. Entre os componentes do suco de pomelo que inibem a CYP3A4 estão a naringina e os fucocumarínicos.

Embora os fatores ambientais possam alterar os níveis no estado de equilíbrio de enzimas específicas, ou inibir seu potencial catalítico, essas alterações fenotípicas no metabolismo dos fármacos também são observadas clinicamente em grupos de pacientes geneticamente predispostos a reações adversas aos fármacos, tendo em vista as diferenças farmacogenéticas na expressão das enzimas metabolizadoras dos xenobióticos (ver Capítulo 7). A maioria das enzimas metabolizadoras dos xenobióticos apresenta diferenças polimórficas em sua expressão, que resultam das alterações hereditárias na estrutura dos genes. Por exemplo, como já foi ressaltado, estudos mostraram que uma porcentagem significativa da população tem hiperbilirrubinemia resultante da redução da capacidade de glicuronizar a bilirrubina, devida à expressão reduzida do gene *UGT1A1* (síndrome de Gilbert). Os fármacos sujeitos à glicuronidação pela UGT1A1, entre eles o inibidor das topoisomerasas SN-38 (Figuras 6-5, 6-7 e 6-8), apresentam aumentos da AUC, porque os indivíduos que têm síndrome de Gilbert não conseguem detoxificar esses fármacos. Como muitos quimioterápicos usados no câncer têm índices terapêuticos muito pequenos, os aumentos dos níveis circulantes do composto ativo podem causar efeitos tóxicos significativos. Existem algumas diferenças genéticas nas enzimas do CYP, que podem produzir impactos significativos no tratamento farmacológico.

Quase todas as classes de agentes terapêuticos têm alguma resposta adversa farmacológica (RAFT) descrita. Nos EUA, os custos anuais das RAFTs foram estimados em mais de 100.000 mortes e US\$ 100 bilhões. Algumas estimativas indicaram que 56% dos fármacos associados às reações adversas estejam sujeitos ao metabolismo por enzimas metabolizadoras dos xenobióticos, principalmente as enzimas do CYP e as UGTs. Como muitas das enzimas do CYP estão sujeitas a indução e inibição por fármacos, fatores dietéticos e outros agentes ambientais, essas enzimas desempenham

papel importante em muitas RAF. Desse modo, antes que a utilização de um fármaco novo (UFN) seja aprovada pelo Food and Drug Administration (FDA), a via metabólica e as enzimas envolvidas em seu metabolismo devem ser conhecidas. Por essa razão, hoje é prática rotineira na indústria farmacêutica estabelecer quais enzimas estão envolvidas no metabolismo de um fármaco potencial, identificar seus metabólitos e determinar sua toxicidade potencial.

Indução do metabolismo dos fármacos

Os xenobióticos podem influenciar a extensão do metabolismo dos fármacos, por meio da ativação da transcrição e da indução da expressão dos genes que codificam as enzimas metabolizadoras.

Desse modo, um composto estranho pode induzir seu próprio metabolismo, como ocorre com alguns fármacos. Uma consequência potencial disso é a redução da concentração plasmática do fármaco ao longo do tratamento, levando à perda da eficácia, à medida que o metabolismo autoinduzido do fármaco ultrapassa a taxa à qual o novo composto entra no organismo. O Quadro 6-5 apresenta uma relação de ligandos e receptores que participam deste sistema e induzem o metabolismo dos fármacos. Um receptor específico, quando ativado por um ligando, pode induzir a transcrição de um conjunto de genes-alvo. Entre esses genes estão algumas enzimas do CYP e transportadores dos fármacos. Dessa forma, qualquer fármaco que seja um ligando para determinado receptor que induz as enzimas do CYP e os transportadores pode causar interações farmacológicas. A Figura 6-12 ilustra o mecanismo pelo qual um fármaco pode interagir com receptores nucleares para induzir seu próprio metabolismo.

O receptor aril-hidrocarbono (AHR) faz parte de uma superfamília de fatores de transcrição que desempenham diferentes funções nos mamíferos, entre elas a

função regulatória no desenvolvimento do SNC e na modulação da resposta aos estresses químico e oxidativo nos mamíferos. Essa superfamília de fatores de transcrição inclui o *Period* (Per) e o *Simpleminded* (Sim), que são dois fatores envolvidos no desenvolvimento do SNC, além da família HIF (fator indutível pela hipoxia) dos fatores de transcrição que ativam genes em resposta aos níveis baixos de O₂ celular. O AHR induz a expressão dos genes que codificam a CYP1A, a CYP1A2 e a CYP1B1, que são três enzimas capazes de ativar metabolicamente os carcinógenos químicos, incluindo-se contaminantes ambientais e carcinógenos derivados dos alimentos. Muitas dessas substâncias são inertes, a menos que sejam metabolizadas pelas enzimas do CYP. Assim, a indução dessas enzimas do CYP por um fármaco pode acarretar o aumento da toxicidade e carcinogenicidade dos prócarcinógenos. Por exemplo, o *omeprazol*, um inibidor da bomba de prótons usado para tratar úlceras gástricas e duodenais (ver Capítulo 45), funciona como um ligando para o AHR e pode induzir a CYP1A1 e a CYP1A2; isto pode ter como consequências a ativação de toxinas/carcinógenos e as interações farmacológicas em pacientes tratados com fármacos que atuam como substratos para uma dessas enzimas.

Outro mecanismo de indução importante está associado aos receptores nucleares tipo 2, que fazem parte da mesma superfamília dos receptores dos hormônios esteroides. Muitos desses receptores, identificados com base em sua semelhança estrutural com os receptores dos hormônios esteroides, foram descritos originalmente como “receptores órfãos” porque não havia ligandos endógenos conhecidos por interagirem com eles. Estudos subsequentes mostraram que alguns desses receptores são ativados pelos xenobióticos, incluindo-se fármacos. Os receptores nucleares tipo 2 mais importantes para o metabolismo dos fármacos e o tratamento farmacológico são o receptor X da pregnona (PXR), o receptor constitutivo do androstano (CAR) e o receptor ativado pelo proliferador dos peroxissomos (PPARs). O PXR, que foi descoberto por sua capacidade de ser ativado pelo esteroide sintético pregnenolona-16 α -carbonitrila, também é ativado por alguns fármacos, como antibióticos (rifampicina e troleandomicina), bloqueadores do canal de Ca²⁺ (nifedipino), estatinas (mevastatina), antidiabéticos (troglitazona), inibidores de protease do HIV (ritonavir) e antineoplásicos (paclitaxel). A hiperforina, um componente da erva-de-são-jão (erva medicinal usada sem prescrição no tratamento da depressão), também ativa o PXR. Essa ativação parece ser o mecanismo responsável pela ineficácia dos anticoncepcionais orais nas mulheres que fazem uso de erva-de-são-jão: o PXR ativado é um indutor do CYP3A4, que pode metabolizar os esteroides presentes nos anticoncepcionais orais. O PXR também induz a expressão dos genes que codificam alguns transportadores de fármacos e algumas enzimas da fase 2, incluindo-se as SULT e as UGT. Desse modo, o PXR

Quadro 6-5

Receptores nucleares que induzem o metabolismo dos fármacos

RECEPTOR	LIGANDOS
Receptor de aril-hidrocarboneto (AHR)	Omeprazol
Receptor constitutivo do androstano (CAR)	Fenobarbital
Receptor X do pregnano (PXR)	Rifampicina
Receptor X do farsenoide (FXR)	Ácidos biliares
Receptor da vitamina D	Vitamina D
Receptor ativado do proliferador de peroxissomo (PPAR)	Fibratos
Receptor do ácido retinoico (RAR)	Ácido <i>total-trans</i> -retinoico
Receptor X dos retinoides (RXR)	Ácido <i>9-cis</i> -retinoico

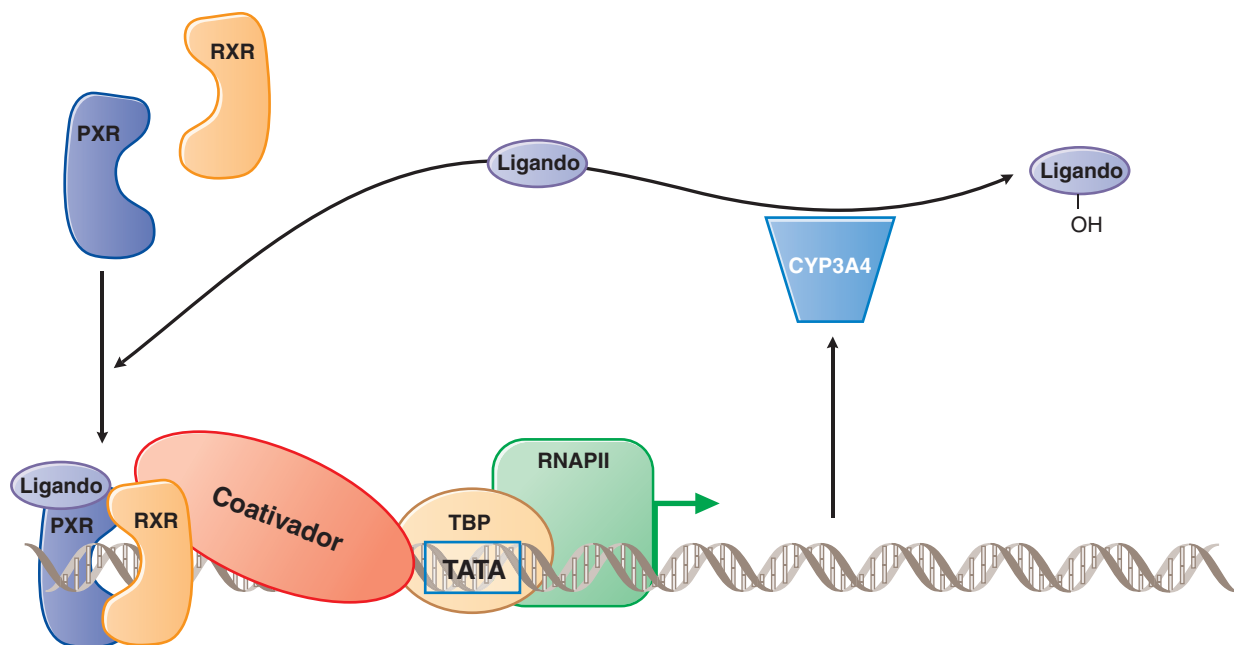


Figura 6-12 Indução do metabolismo dos fármacos pela transdução de sinais mediada pelos receptores nucleares. Quando um fármaco como a atorvastatina (ligando) entra na célula, pode ligar-se a um receptor nuclear como o receptor X do pregnano (PXR). Em seguida, o PXR forma um complexo com o receptor X dos retinoides (RXR), liga-se ao DNA contracorrente aos genes-alvo, recruta o coativador (que se liga à proteína de ligação do boxe TATA, ou TBP) e ativa a transcrição por meio da RNA-polimerase II. Entre os genes-alvo do PXR estão a CYP3A4, que pode metabolizar a atorvastatina e reduzir sua concentração celular. Dessa forma, a atorvastatina induz seu próprio metabolismo. A atorvastatina está sujeita a *orto* e *para* hidroxilação. (Ver Handschin e Meyer, 2003.)

facilita o metabolismo e a eliminação dos xenobióticos (inclusive fármacos) e isso tem consequências importantes (Figura 6-12).

O receptor nuclear CAR foi descoberto por sua capacidade de ativar genes mesmo sem um ligando. Os esteroides como o *androstanol*, o antifúngico *clotrimazol* e o antiemético meclizina são agonistas inversos que inibem a ativação dos genes pelo CAR, enquanto o pesticida 1,4-bis(2-[3,5-di cloropiridilox])benzeno, o esteroide 5 β -pregnano-3,20-diona e provavelmente outros compostos endógenos são agonistas que ativam a expressão dos genes quando se ligam ao CAR. Entre os genes induzidos pelo CAR estão os que codificam vários CYP (CYP2B6, CYP2C9 e CYP3A4), diversas enzimas da fase 2 (inclusive GST, UGT e SULT) e transportadores de fármacos e endobióticos. O CYP3A4 é induzido pelo PXR e CAR e, sendo assim, seu nível é altamente influenciado por alguns fármacos e outros xenobióticos. Além de um papel potencial na indução da degradação dos fármacos, incluindo-se o analgésico paracetamol vendido sem prescrição médica, esse receptor pode funcionar no controle da degradação da bilirrubina, que é o processo pelo qual o fígado decompõe o heme.

Evidentemente, o PXR e o CAR têm a capacidade de ligar-se a grande variedade de ligandos. Tal como ocorre com as enzimas metabolizadoras dos xenobióticos, também existem diferenças entre as espécies no que se refere às especificidades pelos ligandos

desses receptores. Por exemplo, a rifampicina ativa o PXR humano, mas não o receptor correspondente dos ratos ou camundongos, enquanto a pregnenolona-16 α -carbonitrila ativa preferencialmente os PXR dos ratos e dos camundongos. Paradoxalmente, a meclizina ativa o CAR dos camundongos, mas inibe a indução dos genes pelo CAR humano. Essas descobertas mostram que os modelos experimentais em roedores não refletem a resposta dos seres humanos aos fármacos.

Os membros de uma família de receptores nem sempre demonstram atividades semelhantes com os xenobióticos. A família do receptor ativado pelo proliferador dos peroxissomos (PPAR) é formada por três componentes, α , β e γ . O PPAR α é o alvo da classe de agentes hipolipemiantes dos fibratos, incluindo-se os fármacos amplamente prescritos genfibrozila e fenofibrato. Embora a ativação do PPAR α leve à indução dos genes-alvo que codificam as enzimas metabolizadoras dos ácidos graxos que reduzem os triglicerídeos séricos, também induz as enzimas CYP4 responsáveis pela oxidação dos ácidos graxos e fármacos com cadeias laterais contendo ácidos graxos, como os análogos dos *leucotrienos* e do *ácido araquidônico*. O PPAR γ é o alvo da classe das tiazolidinedionas usadas no tratamento do diabetes tipo 2, inclusive rosiglitazona e pioglitazona. Esse transportador não induz o metabolismo dos xenobióticos.

Os genes das UGT, principalmente o *UGT1A1*, são induzíveis por vários sistemas de ativação da transcrição, inclusive AHR, Nrf2 (fator eritroide nuclear 2 relacionado com o fator 2, um regulador da transcrição dos genes citoprotetores, que é induzido por uma resposta antioxidante), PXR, CAR e PPAR α . Como as UGTs são abundantes no trato GI e no fígado, a regulação destas enzimas pela

ativação desses receptores induzidos por fármacos poderia afetar os parâmetros farmacocinéticos de muitos compostos terapêuticos administrados por via oral.

Papel do metabolismo dos fármacos no processo de desenvolvimento dos agentes terapêuticos. Existem dois elementos-chaves associados ao desenvolvimento bem-sucedido dos fármacos: eficácia e segurança. Ambos dependem do metabolismo do fármaco. É necessário determinar quais enzimas metabolizam um novo fármaco potencial, de forma a prever se o composto causa interações medicamentosas, ou esteja sujeito a variações interindividuais marcantes no metabolismo, devidas aos polimorfismos genéticos. As abordagens metabolômicas e biológicas com sistemas químicos computacionais poderiam facilitar esse processo.

No passado, os fármacos potenciais eram administrados aos roedores em doses muito acima da faixa posológica humana, para se prever a ocorrência de toxicidade aguda. Para que os fármacos potenciais sejam usados cronicamente por seres humanos, tanto para reduzir os níveis séricos dos triglicerídeos e do colesterol quanto para o tratamento do diabetes tipo 2, é necessário realizar estudos de carcinogenicidade de longo prazo em modelos de roedores. Para a avaliação do metabolismo, o composto é submetido à análise por células hepáticas humanas ou extratos dessas células, que contêm enzimas metabolizadoras dos fármacos. Esses estudos determinam como os seres humanos irão metabolizar um fármaco específico e, até certo ponto, prevêem sua taxa de metabolismo. Se uma enzima do CYP estiver envolvida, pode-se usar um painel de CYP recombinantes para se determinar qual dessas enzimas predomina no metabolismo do fármaco. Se ficar demonstrado que uma única enzima do CYP (p. ex., a CYP3A4) é responsável pelo metabolismo de um fármaco potencial, será possível ter uma ideia da probabilidade de ocorrerem interações medicamentosas. As interações desse tipo tornam-se problemáticas quando vários fármacos são administrados simultaneamente, por exemplo, nos indivíduos idosos que diariamente tomam vários anti-inflamatórios, um ou dois agentes redutores do colesterol, várias classes de anti-hipertensivos, supressores da acidez gástrica, anticoagulantes e alguns outros fármacos vendidos sem prescrição. Em condições ideais, o melhor fármaco potencial seria metabolizado por várias enzimas do CYP, de modo que a variabilidade dos níveis de expressão de uma dessas enzimas ou as interações medicamentosas não influenciem significativamente seu metabolismo e sua farmacocinética.

Estudos semelhantes podem ser realizados com enzimas da fase 2 e transportadores de fármacos para se prever o destino metabólico do fármaco. Além do uso de enzimas humanas recombinantes metabolizadoras dos xenobióticos para se prever o metabolismo do fármaco, os sistemas baseados em receptores humanos (PXR e CAR), ou linhagens celulares que expressam estes receptores, são usados para avaliar se um fármaco potencial poderia funcionar como ligando para o PXR, o CAR ou o PPAR α . Por exemplo, um fármaco que ativa o PXR pode causar depuração rápida de outros fármacos que atuam como substratos do CYP3A4 e, deste modo, reduzir sua biodisponibilidade e eficácia.

A previsão computadorizada (*in silico*) do metabolismo de um fármaco é uma perspectiva possível em futuro próximo, assim como a modelagem estrutural da regulação da expressão das CYPs por ativação dos receptores nucleares. Hoje em dia, as abordagens biológicas com sistemas químicos estão sendo utilizadas em ampla

escala proteômica para descobrir novos fármacos originais (Kinnings e cols., 2009). A dimensão ampla dos locais ativos das enzimas do CYP, que possibilita que estas metabolizem vários compostos diferentes, também dificulta a criação de um modelo. Contudo, com o refinamento das estruturas e os *softwares* de modelagem mais potentes, o metabolismo farmacológico *in silico* pode tornar-se uma ferramenta experimental útil.

A determinação do potencial de um fármaco experimental causar efeitos tóxicos nos estudos pré-clínicos é uma etapa vital e rotineira do processo de desenvolvimento dos fármacos. Historicamente, esse processo geralmente era realizado administrando-se o fármaco experimental aos roedores em doses crescentes, geralmente acima da dose terapêutica prevista que seria utilizada nos seres humanos. Os sinais tóxicos eram monitorados e as lesões aos órgãos eram avaliadas por necropsia. Esse processo não é muito confiável e pode ser um “gargalo” no processo de desenvolvimento dos fármacos visando ao aperfeiçoamento do princípio ativo. Uma tecnologia nova de triagem *high-throughput* para os biomarcadores de toxicidade está sendo adotada para desenvolver fármacos utilizando a metabolômica. A metabolômica consiste na identificação e na quantificação sistemáticas de todos os metabólitos em determinado organismo ou amostra biológica. As plataformas analíticas como a $^1\text{H-NMR}$ e a cromatografia gasosa ou líquida combinada com a espectrometria de massa, em conjunção com as análises dos dados quimiométricos e multivariáveis, permitem a determinação e a comparação simultâneas de milhares de substâncias químicas nos líquidos biológicos como soro e urina, bem como dos constituintes químicos das células e dos tecidos. Essa tecnologia pode ser usada para monitorar a toxicidade farmacológica nos sistemas animais intactos durante o desenvolvimento pré-clínico dos fármacos e pode evitar a necessidade de realizar análises *postmortem* demoradas e dispendiosas com milhares de animais. Com a utilização da metabolômica, os animais de teste podem ser analisados quanto à presença de um ou mais metabólitos na urina, que se correlacionam com a eficácia ou a toxicidade do fármaco. Metabólitos urinários que são marcadores dos efeitos tóxicos hepáticos, renais e neurológicos centrais foram identificados utilizando substâncias químicas tóxicas. Os marcadores metabólicos de determinados compostos que estão elevados na urina podem ser usados para determinar (em estudos de escalonamento das doses) se determinado fármaco causa efeitos tóxicos e também podem ser usados nos experimentos clínicos iniciais para monitorar os possíveis efeitos tóxicos. A metabolômica pode ser usada para descobrir biomarcadores da eficácia e da toxicidade dos fármacos, que podem ser úteis nas experiências clínicas para identificar os sujeitos que respondem ou não respondem ao fármaco. O metabolismo dos fármacos pode ser estudado em sistemas de modelos animais intactos e nos seres humanos de forma a determinar os metabólitos de um composto ou indicar a existência de polimorfismos metabólicos, que poderiam sinalizar um desfecho clínico desfavorável. Por fim, os biomarcadores desenvolvidos pela metabolômica experimental poderiam ser desenvolvidos para a monitoração rotineira dos sinais de toxicidade farmacológica dos pacientes.

BIBLIOGRAFIA

- Blanchard RL, Freimuth RR, Buck J, et al. A proposed nomenclature system for the cytosolic sulfotransferase (SULT) superfamily. *Pharmacogenetics*, **2004**, 14:199–211.
- Cashman JR. The implications of polymorphisms in mammalian flavin-containing monooxygenases in drug discovery and development. *Drug Discov Today*, **2004**, 9:574–581.

- Chen C, Gonzalez FJ, Idle JR. LC-MS-based metabolomics in drug metabolism. *Drug Metab Rev*, **2007**, 39:581–597.
- Coughtrie MW. Sulfation through the looking glass—recent advances in sulfotransferase research for the curious. *Pharmacogenomics J*, **2002**, 2:297–308.
- Dutton GJ. *Glucuronidation of Drugs and other Compounds*. CRC Press, Boca Raton, **1980**.
- Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: Translating functional genomics into rational therapeutics. *Science*, **1999**, 286:487–491.
- Glatt H. Sulfotransferases in the bioactivation of xenobiotics. *Chem Biol Interact*, **2000**, 129:141–170.
- Golka K, Prior V, Blaszkewicz M, Bolt HM. The enhanced bladder cancer susceptibility of NAT2 slow acetylators towards aromatic amines: A review considering ethnic differences. *Toxicol Lett*, **2002**, 128:229–241.
- Gong QH, Cho JW, Huang T, et al. Thirteen UDP glucuronosyltransferase genes are encoded at the human UGT1 gene complex locus. *Pharmacogenetics*, **2001**, 11:357–368.
- Handschin C, Meyer UA. Induction of drug metabolism: the role of nuclear receptors. *Pharmacol Rev*, **2003**, 55:649–673.
- Hayes JD, Flanagan JU, Jowsey IR. Glutathione transferases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, **2005**, 45:51–88.
- Kadacol A, Ghosh SS, Sappal BS, et al. Genetic lesions of bilirubin uridine-diphosphoglucuronate glucuronosyltransferase (UGT1A1) causing Crigler-Najjar and Gilbert syndromes: Correlation of genotype to phenotype. *Hum Mutat*, **2000**, 16:297–306.
- Kinnings SL, Liu N, Buchmeier N, et al. Drug discovery using chemical systems biology: Repositioning the safe medicine Comtan to treat multi-drug and extensively drug resistant tuberculosis. *PLoS Comput Biol*, **2009**, 5:e100042.
- Kobayashi K, Bouscarel B, Matsuzaki Y, et al. PH-dependent uptake of irinotecan and its active metabolite, SN-38, by intestinal cells. *Int J Cancer*, **1999**, 83:491–496.
- Krynetski EY, Evans WE. Pharmacogenetics of cancer therapy: getting personal. *Am J Hum Genet*, **1998**, 63:11–16.
- Landi S. Mammalian class theta GST and differential susceptibility to carcinogens: A review. *Mut Res*, **2000**, 463:247–283.
- Lee KA, Fuda H, Lee YC, et al. Crystal structure of human cholesterol sulfotransferase (SULT2B1b) in the presence of pregnenolone and 3'-phosphoadenosine 5'-phosphate. Rationale for specificity differences between prototypical SULT2A1 and the SULT2B1 isoforms. *J Biol Chem*, **2003**, 278:44593–44599.
- Meisel P. Arylamine N-acetyltransferases and drug response. *Pharmacogenomics*, **2002**, 3:349–366.
- Negishi M, Pederson LG, Petrotchenko E, et al. Structure and function of sulfotransferases. *Arch Biochem Biophys*, **2001**, 390:149–157.
- Nelson DR, Zeldin DC, Hoffman SM, et al. Comparison of cytochrome P450 (CYP) genes from the mouse and human genomes, including nomenclature recommendations for genes, pseudogenes and alternative-splice variants. *Pharmacogenetics*, **2004**, 14:1–18.
- Nicholson JK, Connelly J, Lindon JC, Holmes E. Metabonomics: A platform for studying drug toxicity and gene function. *Nat Rev Drug Discov*, **2002**, 1:153–161.
- Pedersen LC, Petrotchenko E, Shevtsov S, Negishi M. Crystal structure of the human estrogen sulfotransferase-PAPS complex: evidence for catalytic role of Ser137 in the sulfuryl transfer reaction. *J Biol Chem*, **2002**, 277:17928–17932.
- Strassburg CP. Pharmacogenetics of Gilbert's syndrome. *Pharmacogenomics*, **2008**, 9:703–715.
- Townsend DM, Tew KD. The role of glutathione-S-transferase in anti-cancer drug resistance. *Oncogene*, **2003**, 22:7369–7375.
- Tukey RH, Strassburg CP. Human UDP-glucuronosyltransferases: metabolism, expression, and disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, **2000**, 40:581–616.
- Tukey RH, Strassburg CP, Mackenzie PI. Pharmacogenomics of human UDP-glucuronosyltransferases and irinotecan toxicity. *Mol Pharmacol*, **2002**, 62:446–450.
- Vatsis KP, Weber WW, Bell DA, et al. Nomenclature for N-acetyltransferases. *Pharmacogenetics*, **1995**, 5:1–17.
- Weinshilboum RM, Otterness DM, Szumlanski CL. Methylation pharmacogenetics: catechol O-methyltransferase, thiopurine methyltransferase, and histamine N-methyltransferase. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, **1999**, 39:19–52.
- Williams PA, Cosme J, Vinkovic DM, et al. Crystal structures of human cytochrome P450 3A4 bound to metyrapone and progesterone. *Science*, **2004**, 305:683–686.
- Yamamoto W, Verweij J, de Bruijn P, et al. Active transepithelial transport of irinotecan (CPT-11) and its metabolites by human intestinal Caco-2 cells. *Anticancer Drugs*, **2001**, 12:419–432.

7 Capítulo

Farmacogenética

Mary V. Relling e
Kathleen M. Giacomini

Farmacogenética é o estudo das bases genéticas da variação da resposta aos fármacos. Nesse sentido mais amplo, a farmacogenética engloba a farmacogenômica, que utiliza instrumentos para estudar todo o genoma e avaliar os determinantes poligênicos da resposta aos fármacos. Antes dos avanços técnicos da genômica nos últimos anos, a farmacogenética procedia usando uma abordagem genética que partia do fenótipo para chegar ao genótipo. Os indivíduos que apresentavam respostas farmacológicas diferentes eram comparados com pessoas que tinham resposta farmacológica “normal”, com o propósito de esclarecer as bases farmacológicas da resposta alterada. O componente hereditário da resposta era demonstrado por meio de estudos familiares ou inferido a partir de estudos de reprodutibilidade na mesma pessoa e entre os diferentes indivíduos. Com a explosão tecnológica da genômica, é possível usar uma abordagem genética reversa do genótipo para o fenótipo, por meio do qual os polimorfismos genômicos podem servir como ponto de partida para se avaliar se a variabilidade genômica pode ser expressa pela variabilidade fenotípica.

Os indivíduos diferem entre si a cada 300-1.000 nucleotídeos, com total estimado de 10 milhões de polimorfismos de um único nucleotídeo (PUN); as substituições de pares de bases isoladas são encontradas com frequências $\geq 1\%$ em determinada população e milhares de variações do número de cópias do genoma (International HapMap e cols., 2007; Redon e cols., 2006; Stranger e cols., 2007). A tarefa da farmacogenética moderna é definir quais dessas variantes ou combinações de variantes têm consequências funcionais no que se refere aos efeitos farmacológicos.

Contexto histórico. Na era pré-genômica, havia a teoria de que a variação genética era relativamente incomum e a demonstração dos traços hereditários de resposta aos fármacos aplicava-se a um número relativamente pequeno de agentes terapêuticos e vias metabólicas (Eichelbaum e Gross, 1990; Evans e Relling, 2004; Johnson e Lima, 2003). Historicamente, os fenótipos raros e graves induzidos por fármacos serviam como estímulos para a investigação e documentação dos fenótipos farmacogenéticos. Na primeira metade do século XX, estudos demonstraram que o bloqueio neuromuscular prolongado depois da administração das doses habituais de suxametônio, a neurotoxicidade causada pelo tratamento com isoniazida (Hughes e cols., 1954) e a metemoglobinemia associada à deficiência de glicose-6-fosfato

desidrogenase (Alving e cols., 1956) tinham bases genéticas. Nas décadas de 1970 e 1980, a hidroxilação da debrisoquina e os efeitos hipotensores exagerados desse fármaco foram relacionados com uma deficiência hereditária autossômica recessiva da isoenzima 2D6 do citocromo P450 (CYP2D6) (Evans e Relling, 2004). A partir da elucidação do polimorfismo fenotípico da CYP2D6 (Gonzalez e cols., 1988), pesquisadores demonstraram as bases moleculares de muitos outros traços farmacogenéticos monogênicos (Meyer e Zanger, 1997).

Importância da farmacogenética na variabilidade da resposta aos fármacos

A resposta aos fármacos é considerada um fenótipo determinado por genes e pelo meio ambiente. Ou seja, a resposta de um indivíduo a determinado fármaco depende da interrelação complexa entre fatores ambientais e fatores genéticos (Figura 7-1). Desse modo, a variação da resposta ao fármaco pode ser explicada pela variação dos fatores ambientais e genéticos, isoladamente ou em conjunto. Qual porcentagem da variabilidade da resposta aos fármacos provavelmente é determinada por fatores genéticos? Estudos familiares clássicos forneceram algumas informações (Weinshilboum e Wang, 2004).

Como a estimativa da fração da variabilidade fenotípica atribuível aos fatores genéticos na farmacogenética geralmente depende da administração de um fármaco a uma dupla de gêmeos ou uma trinca de membros da mesma família, os dados são até certo ponto limitados. Estudos com gêmeos demonstraram que o metabolismo dos fármacos é determinado em grande parte por fatores hereditários e, dessa maneira, os fatores genéticos explicam a maior parte da variação das taxas metabólicas de muitos fármacos (Vesell, 2000). Os resultados de um estudo com gêmeos, no qual os autores determinaram a meia-vida da fenazona, são típicos (Figura 7-2). A fenazona é um analgésico pirazolônico eliminado exclusivamente por processos metabólicos e funciona como substrato para várias CYPs. Existe concordância significativamente maior na meia-vida da fenazona entre pares de gêmeos monozigóticos (idênticos) do que entre duplas de gêmeos dizigóticos (fraternos). A comparação da variabilidade de cada gêmeo com a variabilidade de cada par de gêmeos sugere que cerca de 75-85% da variabilidade das meias-vidas farmacocinéticas dos fármacos eliminados por processos metabólicos são hereditárias (Penno e cols., 1981). Alguns estudos também sugeriram que a hereditariedade pode ser estimada comparando-se as variabilidades intrassujeito e intersujeito, no que se refere à resposta ou disposição final do fármaco em indivíduos que não apresentam



Figura 7-1 Fatores exógenos e endógenos contribuem para a variação da resposta aos fármacos. (Reproduzida com autorização de Vesell, 1991. Direitos autorais © da Elsevier.)

grau de parentesco (Kalow e cols., 1998), tendo como pressuposto que a reprodutibilidade alta intrassujeitos corresponde a um grau elevado de hereditariedade; a validade desse método aplicado aos fenótipos farmacológicos ainda não foi confirmada. Seja como for, esses estudos fornecem apenas uma estimativa da contribuição global da hereditariedade para o fenótipo; como vários produtos genéticos contribuem para a disposição da fenazona, entre os quais muitos não possuem mecanismos conhecidos que expliquem a variabilidade genética, a previsibilidade da disposição desse fármaco baseada na variabilidade genética conhecida é muito pequena.

Os irmãos das famílias “estendidas” podem ser usados para estimar a hereditariedade. Essa abordagem para estimar o grau de hereditariedade de um fenótipo farmacogenético utiliza experimentos *ex vivo* com linhagens de células derivadas de várias gerações das famílias ampliadas. A variabilidade interfamiliar *versus* intrafamiliar e as relações entre os membros de uma família são utilizadas para se estimar a hereditariedade. Por meio dessa abordagem com células linfoblastoides, estudos mostraram que a citotoxicidade

dos quimioterápicos era hereditária, pois estimativas indicaram que 20-70% da variabilidade na sensibilidade à 5-fluorouracila, à cisplatina, ao docetaxel e outros agentes antineoplásicos eram hereditárias (Hartford e Dolan, 2007; Watters e cols., 2004).

No caso dos traços fenotípicos “monogênicos” como a deficiência de G6PD, a CYP2D6 ou o metabolismo da tiopurinamiltransferase (TPMT), geralmente é possível prever o fenótipo com base no genótipo. Vários polimorfismos genéticos das enzimas que metabolizam fármacos resultam em traços monogênicos. De acordo com um estudo retrospectivo, 49% das reações adversas aos fármacos estavam associados aos fármacos que funcionavam como substratos para enzimas metabólicas polimórficas; isto representa um percentual maior do que o estimado para todos os fármacos (22%) ou para os compostos mais vendidos (7%) (Phillips e cols., 2001). As determinações prospectivas do genótipo podem possibilitar que sejam evitadas reações adversas aos fármacos.

A definição dos contribuintes poligênicos para a resposta aos fármacos é uma tarefa muito mais difícil. Para alguns fenótipos poligênicos, como é o caso da resposta aos anti-hipertensivos, o grande número de genes potenciais exigiria uma amostra grande de pacientes para se conseguir a força estatística necessária para superar o problema dos “genes múltiplos”.

BASES GENÔMICAS DA FARMACOGENÉTICA

Terminologia originada do fenótipo

Como as primeiras descobertas da farmacogenética foram impulsionadas por fenótipos variáveis e definidas por estudos com famílias e gêmeos, os termos genéticos clássicos para os traços monogênicos aplicam-se a alguns polimorfismos farmacogenéticos. Um traço (p. ex., “metabolismo fraco” pela CYP2D6) é considerado autossômico recessivo se o gene responsável estiver localizado em um autossomo (*i.e.*, não estiver ligado aos cromossomos sexuais) e um fenótipo diferente estiver

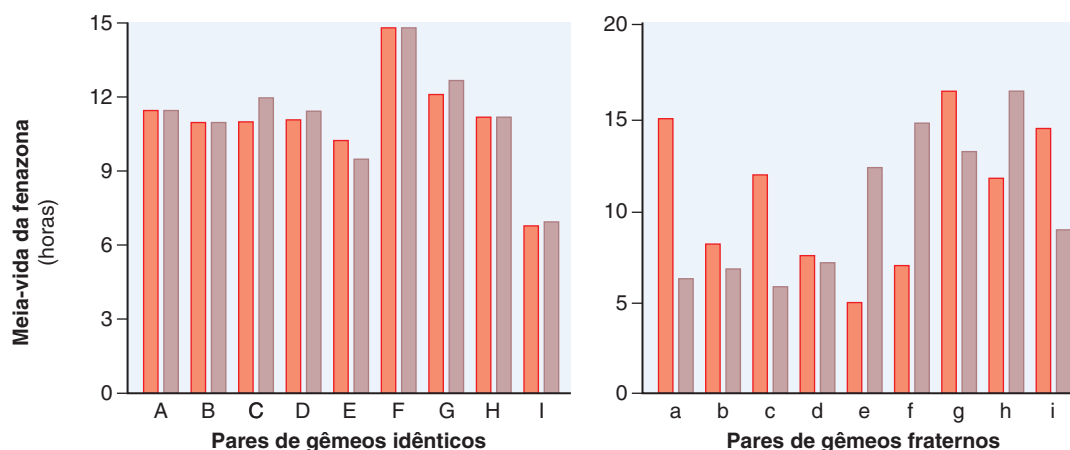


Figura 7-2 Contribuição farmacogenética aos parâmetros farmacocinéticos. A meia-vida da fenazona é mais concordante nos pares de gêmeos idênticos, quando comparada com os pares de gêmeos fraternos. As barras demonstram a meia-vida da fenazona nos pares de gêmeos idênticos (monozigóticos) e fraternos (dizigóticos). (Redesenhada a partir dos dados de Vesell e Page, 1968.)

evidente apenas com alelos não funcionais dos cromossomos maternos e paternos. Um traço autossômico recessivo não se evidencia nos heterozigóticos. Um traço é considerado dominante quando os heterozigóticos demonstram um fenótipo intermediário entre o dos homozigóticos para o alelo comum e dos homozigóticos para o alelo variante. Por exemplo, o catabolismo das tiopurinas pela TPMT demonstra três fenótipos relativamente diferentes e, desse modo, eram considerados codominantes, mesmo na era pré-molecular. Hoje, com os avanços na caracterização molecular dos polimorfismos e uma abordagem genótipo-fenótipo, sabe-se que muitos traços polimórficos (p. ex., metabolismo dos fármacos, como mefenitoína e omeprazol pela CYP2C19) apresentam algum grau de codominância. Alguns traços farmacogenéticos como a síndrome do QT longo segregam-se como traços dominantes; esta síndrome está associada às mutações heterozigóticas que levam à perda da função dos canais iônicos. O eletrocardiograma apresenta intervalos QT prolongados, seja em condições basais ou depois da administração de alguns fármacos e os pacientes com intervalos QT prolongados estão predispostos às arritmias cardíacas (ver Capítulo 29).

Na era atual da caracterização molecular detalhada, dois fatores principais complicam a designação histórica dos traços genéticos como recessivos, codominantes e dominantes. *Primeiro*, mesmo dentro de um único gene, é possível ocorrer grande variedade de polimorfismos (promotor, codificador, não codificador, totalmente inativador ou moderadamente modificador). Cada polimorfismo pode causar um efeito diferente na função do gene e, deste modo, afetar diferentemente um traço estudado. Já o efeito de um polimorfismo com efeito apenas modesto na função de uma enzima será observado apenas nos indivíduos homozigóticos para este polimorfismo. Os heterozigóticos não apresentarão quaisquer alterações detectáveis na atividade enzimática. Já o efeito de um polimorfismo que demonstra perda completa da função da enzima será expressivo e poderá ser observado fenotipicamente nos heterozigóticos. *Segundo*, a maioria dos traços (farmacogenéticos e outros) não é monogênica, mas sim poligênica. Desse modo, mesmo que as designações de recessivo, codominante e dominante sejam informativas para determinado gene, sua utilidade para descrever a variabilidade genética responsável pelas variações no fenótipo de resposta aos fármacos é reduzida, porque a maior parte da variabilidade fenotípica provavelmente é poligênica.

Tipos de variantes genéticas

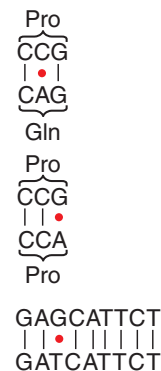
Polimorfismo é uma variação na sequência do DNA que está presente a uma frequência alélica igual ou superior a 1% em determinada população. Dois tipos principais de variação na sequência foram associados à variação do fenótipo humano: *polimorfismos de um único nucleotídeo* (PUN) e *inserções/supressões* (indels) (Figura 7-3).

PUNs

Não sinônimos codificadores
p. ex., *TPMT*3A*

Sinônimos, codificadores
p. ex., *ABCB1, C3435T*

Não codificador, (promotor, intrônico)
p. ex., *CYP3A5*3*



Indels

Inserções/supressões

p. ex., inserção de 68 pb na *CBS*; (TA)₇ TAA
p. ex., repetição de TA na *UGT1A1* (TA)₆ TAA

CNVs

Variações do número de cópias

Duplicações de genes

p. ex., *CYP2D6*, até 13 cópias



Grandes supressões

p. ex., *GSTT1* e *GSTM1* por inteiro



Figura 7-3 *Mecanismos moleculares dos polimorfismos genéticos.* As variantes genéticas mais comuns são os polimorfismos de substituições de um único nucleotídeo (PUNs). Os PUNs não sinônimos codificadores resultam em uma substituição de nucleotídeos que altera o códon dos aminoácidos (neste caso, prolina por glutamina) e poderia alterar a estrutura, a estabilidade ou as afinidades por substratos da proteína, ou introduzir um códon de parada. Os PUNs sinônimos codificadores não alteram o códon dos aminoácidos, mas podem trazer consequências funcionais (estabilidade do produto transcrito, *splicing*). Os PUNs não codificadores podem ser promotores, introns ou outras regiões reguladoras que podem afetar a ligação do fator de transcrição, promotores, estabilidade do produto transcrito ou *splicing*. O segundo tipo principal de polimorfismo são os indels (inserções/supressões). Os indels de PUN podem causar qualquer um dos mesmos efeitos das substituições do PUN: repetições curtas no promotor (que podem afetar a quantidade do produto transcrito) ou inserções/supressões que acrescentam ou removem aminoácidos. As variações do número de cópias (VNC) afetam grandes segmentos do DNA genômico e podem envolver duplicações de genes (replicação dos genes da linhagem germinativa com transmissão hereditária estável, que aumenta a expressão e a atividade das proteínas), supressões de genes resultando na supressão completa da produção de uma proteína, ou inversões dos genes que podem bloquear a função genética. Todos esses mecanismos foram implicados nos polimorfismos farmacogenéticos comuns da linhagem germinativa. TPMT, tiopurinametiltransferase; ABCB1, transportador de resistência a múltiplos fármacos (glicoproteína P); BYP, citocromo P450; CBS, cistationa-β-sintetase; UGT, UDP-glicuroniltransferase; GST, glutationa-S-transferase.

Em comparação com as substituições de pares de bases, as indels são muito menos comuns no genoma e têm frequência particularmente baixa nas regiões dos genes codificadores (Cargill e cols., 1999; Stephens e cols., 2001). As substituições de um único par de bases que ocorrem com frequências $\geq 1\%$ em determinada população são conhecidas como polimorfismos de nucleotídeos isolados (PUN) e ocorrem no genoma humano a uma frequência de cerca de 1 PUN para cada centena ou milhares de pares de bases, dependendo da região do gene (Stephens e cols., 2001).

Os PUNs localizados nas regiões codificadoras são conhecidos como *PUNc*. Esses polimorfismos também podem ser subdivididos em não sinônimos (ou *missense*) se a substituição do par de bases resultar na substituição de um aminoácido, ou sinônimos (ou *sense*) se a substituição do par de bases dentro de um códon não alterar o aminoácido codificado. Em geral, as substituições do terceiro par de bases, conhecido como *posição oscilante*, em um códon com três pares de bases (p. ex., substituição de G por A na prolina ilustrada na Figura 7-3) não altera o aminoácido codificado. As substituições dos pares de base que resultam em um códon de parada são conhecidas como mutações *nonsense*. Além disso, cerca de 10% dos PUNs podem ter mais de dois alelos possíveis (p. ex., um C pode ser substituído por A ou G), de modo que o mesmo local polimórfico pode estar associado às substituições de aminoácidos nos mesmos alelos, mas não em outros.

Em alguns casos, os polimorfismos sinônimos parecem contribuir diretamente para um traço fenotípico. Um dos exemplos mais notáveis é o polimorfismo do *ABCB1*, que codifica a glicoproteína P (uma bomba de efluxo que interage com muitos fármacos utilizados clinicamente). O polimorfismo sinônimo C3435T está associado a vários fenótipos e foi tema de inúmeros estudos (Hoffmeyer e cols., 2000; Kim e cols., 2006; Sills e cols., 2005; Turgut e cols., 2007). Esse polimorfismo sinônimo resulta em uma alteração do códon preferido para a isoleucina, que se transforma em um códon menos preferido. Possivelmente, o códon menos preferido é transcrito a uma taxa mais lenta e, aparentemente, isto altera o desdobramento da proteína, sua inserção na membrana e sua interação com os fármacos (Kimchi-Sarfaty e cols., 2007).

Os polimorfismos das regiões não codificadoras dos genes podem ocorrer nas regiões não transladas 3' e 5', nas regiões promotoras ou intensificadoras, nas regiões intrônicas, ou nas regiões amplas situadas entre os genes, conhecidas como regiões intergênicas (Figura 7-4). Os polimorfismos dos introns localizados nas proximidades dos limites entre éxon-intron geralmente são considerados

em uma categoria diferente dos outros polimorfismos intrônicos, porque podem afetar o *splicing* (remoção e junção) e, desse modo, alterar sua função. Os PUNs não codificadores localizados nos promotores ou intensificadores podem alterar os elementos de ação *cis* ou *trans*, que regulam a transcrição do gene ou a estabilidade do transcrito. Os PUNs não codificadores situados nos introns ou éxons podem gerar locais alternativos de *splicing* (remoção e junção) dos éxons e o transcrito alterado pode ter mais ou menos éxons, éxons menores ou maiores do que o transcrito tipo selvagem. A introdução ou supressão da sequência de éxons pode causar um desvio estrutural na proteína transcrita e, dessa maneira, alterar a estrutura ou função da proteína, ou resultar em um códon de parada precoce, que forma uma proteína instável ou não funcional. Como 95% do genoma são intergênicos, a maioria dos polimorfismos não tende a afetar diretamente o transcrito ou a proteína codificada. Entretanto, os polimorfismos intergênicos podem ter consequências biológicas por afetarem a estrutura terciária do DNA, a interação com a cromatina e as topoisomerasas, ou a replicação do DNA. Por essa razão, os polimorfismos intergênicos não podem ser considerados destituídos de importância farmacogenética.

Há um grau significativo de diversidade nos tipos de inserções/supressões toleradas como polimorfismos da linhagem germinativa. Um polimorfismo comum da glutatona-S-transferase M1 (*GSTM1*) é causado por uma supressão de 50 quilobases (kb) na linhagem germinativa e o alelo nulo tem frequência populacional de 0,3-0,5, dependendo da raça/etnia. Estudos bioquímicos indicaram que o fígado dos indivíduos homozigóticos para o alelo nulo tenha apenas cerca de 50% da capacidade de conjugação da glutatona, em comparação com o dos indivíduos que apresentam pelo menos uma cópia do gene *GSTM1* (Townsend e Kew, 2003). O número de repetições TA do promotor do *UGT1A1* afeta a expressão quantitativa dessa glicuronil-transferase crucial do fígado; embora existam 4-9 repetições TA nos alelos herdados na linhagem germinativa, 6 ou 7 repetições constituem os alelos mais comuns (Monaghan e cols., 1996). A cistionina β -sintetase tem um polimorfismo comum de inserção/supressão de 68 pares de bases, que foi relacionado com os níveis de folato (Kraus e cols., 1998). Alguns polimorfismos de supressão e duplicação também podem ocorrer como um caso especial de variações do número de cópias (VNCs) (Beckmann e cols., 2007; Redon e cols., 2006; Stranger e cols., 2007). A VNC é um segmento do DNA no qual se observou uma quantidade variável deste segmento em uma ou mais populações. As VNCs (pode variar de 1 kb até muitas megabases) são causadas por recombinações genômicas, inclusive duplicações, supressões e inversões. As VNCs parecem ocorrer em cerca de 10% do genoma humano e, de acordo com um estudo, eram responsáveis por cerca de 18% da variação genética detectada na expressão de cerca de 15.000 genes das linhagens de células linfoblastoides (Stranger e

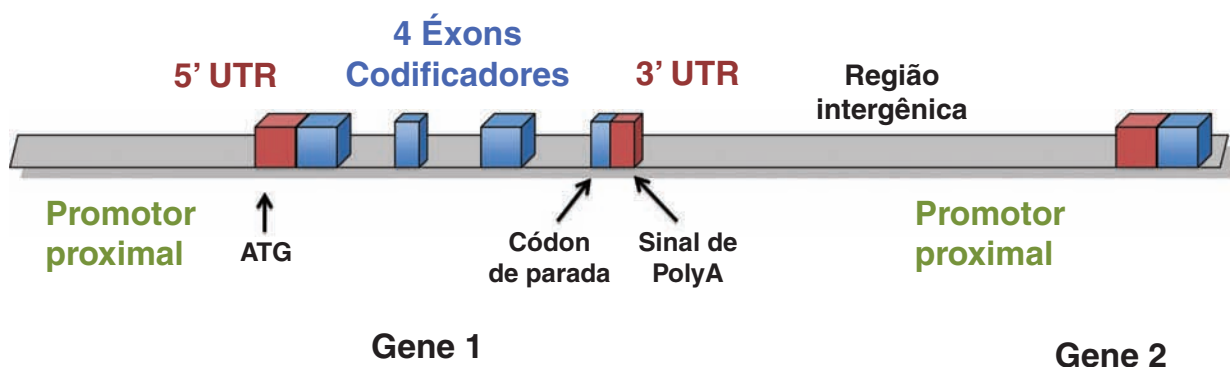


Figura 7-4 Nomenclatura das regiões genômicas.

As frequências dos polimorfismos nas populações humanas são diferentes (Burchard e cols., 2003; Rosenberg e cols., 2002; Rosenberg e cols., 2003). As frequências dos polimorfismos nas populações humanas étnica ou racialmente diversas foram investigadas nos estudos de varredura do genoma completo (Cargill e cols., 1999; Stephens e cols., 2001). Nesses estudos, os polimorfismos foram classificados como cosmopolitas ou específicos de determinadas populações (ou raciais e étnicos). Os polimorfismos cosmopolitas são encontrados em todos os grupos étnicos, embora as frequências possam variar entre os diferentes grupos étnicos. Em geral, os polimorfismos cosmopolitas são encontrados em frequências alélicas maiores, em comparação com os polimorfismos populacionais específicos. É provável que os polimorfismos cosmopolitas tenham surgido antes das migrações dos seres humanos da África e, em geral, são mais antigos do que os polimorfismos de populações específicas.

A presença dos polimorfismos específicos para grupos étnicos e raciais é compatível com o isolamento

geográfico das populações humanas (Xie e cols., 2001). Esses polimorfismos provavelmente se originaram em populações isoladas e, em seguida, atingiram determinada frequência porque eram vantajosos (seleção positiva) ou, mais provavelmente, neutros (não conferiam qualquer vantagem ou desvantagem à população). Os estudos das sequências em ampla escala em populações etnicamente diversas dos EUA demonstraram que os afro-americanos têm os números mais altos de polimorfismos populacionais específicos, em comparação com os americanos de ascendências europeia, mexicana e asiática (Leabman e cols., 2003; Stephens e cols., 2001). Os africanos são considerados a população mais antiga e, por esta razão, têm polimorfismos populacionais específicos recém-desenvolvidos e grande quantidade de polimorfismos mais antigos, que se formaram antes das migrações para fora da África.

Consideremos as variantes das regiões codificadoras em dois transportadores de membrana em 247 amostras de DNA etnicamente diversas (Figura 7-6). Essa figura ilustra os PUNs não sinônimos e sinônimos; os PUNs não sinônimos populacionais específicos

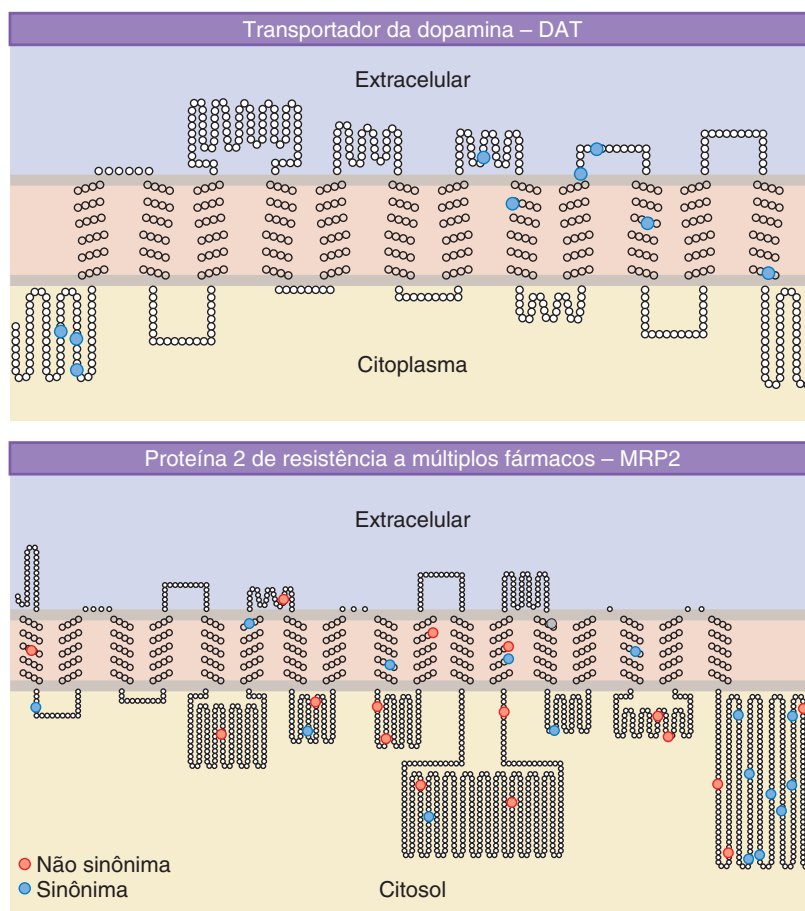


Figura 7-6 Polimorfismos da região codificadora de dois transportadores da membrana. A figura ilustra o transportador da dopamina (DAT, codificado pelo *SLC6A3*) e a proteína associada à resistência a múltiplos fármacos (MRP2, codificada pelo *ABCC2*). Variantes da região codificadora foram detectadas em 247 amostras de DNA etnicamente diferentes (100 afro-americanos, 100 americanos de origem europeia, 30 asiáticos, 10 mexicanos e 7 indivíduos das ilhas do Pacífico). Os círculos azuis representam as variantes sinônimas, enquanto os círculos vermelhos indicam as variantes não sinônimas.

também estão ilustrados. A resistência a múltiplos fármacos associada à proteína MRP2 tem grande número de cPUNs. Há menos variantes sinônimas do que não sinônimas, mas as frequências alélicas das variantes sinônimas são maiores do que as das variantes não sinônimas (Leabman e cols., 2003). Comparativamente, o transportador da dopamina (DAT) tem algumas variantes sinônimas, mas nenhuma variante não sinônima, o que sugere que as pressões seletivas podem ter evitado substituições que levassem a alterações dos aminoácidos.

Em um estudo com haplótipos das regiões codificadoras de 313 genes diferentes encontrados em 80 amostras de DNA etnicamente diversas, os autores mostraram que a maioria dos genes tinha 2-53 haplótipos, sendo 14 o número médio de haplótipos por gene (Stephens e cols., 2001). Assim como ocorre com os PUNs, os haplótipos podem ser cosmopolitas ou específicos de determinadas populações e cerca de 20% dos mais de 4.000 haplótipos identificados eram cosmopolitas (Stephens e cols., 2001). Considerando-se as frequências dos haplótipos, os haplótipos cosmopolitas na verdade representavam mais de 80% de todos os haplótipos, enquanto os haplótipos populacionais específicos constituíam apenas 8%. Do mesmo modo, estudos recentes sugeriram que as VNCs populacionais específicas e as VNCs cosmopolitas também ocorram (Redon e cols., 2006). Assim como ocorre com os PUNs e os haplótipos, as populações africanas têm quantidades maiores de VNCs.

Seleção dos polimorfismos

Em alguns casos, a variação genética que resulta nas variações biológicas penetrantes e constitutivamente evidentes causa um fenótipo de “doença”. Fibrose cística, anemia falciforme e síndrome de Crigler-Najjar são exemplos de doenças hereditárias causadas por anomalias de um único gene (Pani e cols., 2000). No caso da síndrome de Crigler-Najjar, o mesmo gene (*UGT1A1*) afetado por mutações inativadoras raras (e associado a uma doença grave) também é alvo dos polimorfismos moderados (e associados a hiperbilirrubinemia branda e a alteração da depuração dos fármacos) (Monaghan e cols., 1996). Devido à doença, há alguma seleção evolucionária contra esses polimorfismos de um único gene. Os polimorfismos de outros genes têm efeitos altamente penetrantes nas respostas aos fármacos, mas não no estado constitutivo, que são as causas dos traços farmacogenéticos monogênicos. É improvável que haja alguma pressão seletiva contra ou a favor desses polimorfismos (Evans e Relling, 2004; Meyer, 2000; Weinshilboum, 2003). A maioria dos polimorfismos genéticos tem impacto moderado nos genes afetados, faz parte de um conjunto amplo de fatores poligênicos que alteram o efeito dos fármacos, ou afeta genes cujos produtos desempenham papel desprezível na ação dos fármacos, em comparação com um efeito não genético expressivo. Por exemplo, a indução do metabolismo pelo fenobarbital pode ser um efeito “ambiental” tão irresistível, que os polimorfismos dos fatores de transcrição afetados e os genes envolvidos no metabolismo dos fármacos produzem efeitos comparativamente modestos.

CONSIDERAÇÕES RELATIVAS AO DESENHO DOS ESTUDOS FARMACOGENÉTICOS

Variáveis farmacogenéticas

Quais são os traços farmacogenéticos e como eles podem ser avaliados? *Traço farmacogenético* é qualquer traço mensurável ou discernível associado a um fármaco. De acordo com essa definição, alguns exemplos de traços farmacogenéticos são atividade enzimática; níveis do fármaco ou metabólito no plasma ou na urina; redução da pressão arterial ou dos níveis lipídicos produzida por um fármaco; e padrões de expressão genética induzida farmacologicamente. A avaliação direta de um traço (p. ex., atividade enzimática) tem a vantagem de que o efeito final das contribuições de todos os genes que influenciam esse traço está refletido na medida fenotípica. Entretanto, essa abordagem tem a desvantagem de que também reflete influências não genéticas (p. ex., dieta, interações medicamentosas, flutuações diurnas ou hormonais) e, assim, pode ser “instável”.

No caso da CYP2D6, se o paciente receber uma dose oral de dextrometorfano e a relação urinária entre o fármaco original e seu metabólito for avaliada, o fenótipo será refletido pelo genótipo dessa enzima (Meyer e Zanger, 1997). Entretanto, se o dextrometorfano for administrado com quinidina, um inibidor potente da CYP2D6, o fenótipo poderá ser compatível com um genótipo metabolizador fraco, mesmo que o indivíduo seja portador de alelos tipo selvagem dessa enzima. Nesse caso, a administração da quinidina resulta em uma haploinsuficiência induzida farmacologicamente e a atribuição de um fenótipo metabolizador fraco para a CYP2D6 poderia não ser real para esse indivíduo, caso a quinidina não tivesse sido administrada. Se uma medida fenotípica como o teste da eritromicina no ar exalado (para a CYP3A) não for estável no mesmo indivíduo, isto indica que o fenótipo pode ser altamente influenciado por fatores não genéticos e pode sugerir um efeito poligênico, ou um efeito fracamente penetrante de um traço monogênico.

Como a maioria dos traços farmacogenéticos é poligênica em vez de monogênica (Figura 7-7), pesquisadores estão envidando esforços consideráveis no sentido de identificar os genes importantes e seus polimorfismos que influenciam a variabilidade da resposta aos fármacos.

Testes genéticos. A maioria dos métodos de genotipagem usa DNA constitucional ou da linhagem germinativa, ou seja, DNA extraído de quaisquer células diploides somáticas, geralmente leucócitos ou células da mucosa oral (porque estão facilmente acessíveis). O DNA é extremamente estável, desde que seja adequadamente extraído e armazenado e, ao contrário de muitos testes laboratoriais, a genotipagem precisa ser realizada apenas uma vez, porque a sequência do DNA geralmente é invariável ao longo de toda a vida de um indivíduo. Os avanços continuam no sentido de transferir os testes de genotipagem dos laboratórios experimentais para a prática clínica. Como os testes de genotipagem são dirigidos para regiões polimórficas específicas conhecidas utilizando várias técnicas e nem todos os polimorfismos funcionais provavelmente são conhecidos para determinado gene, é essencial que a metodologia de exploração das

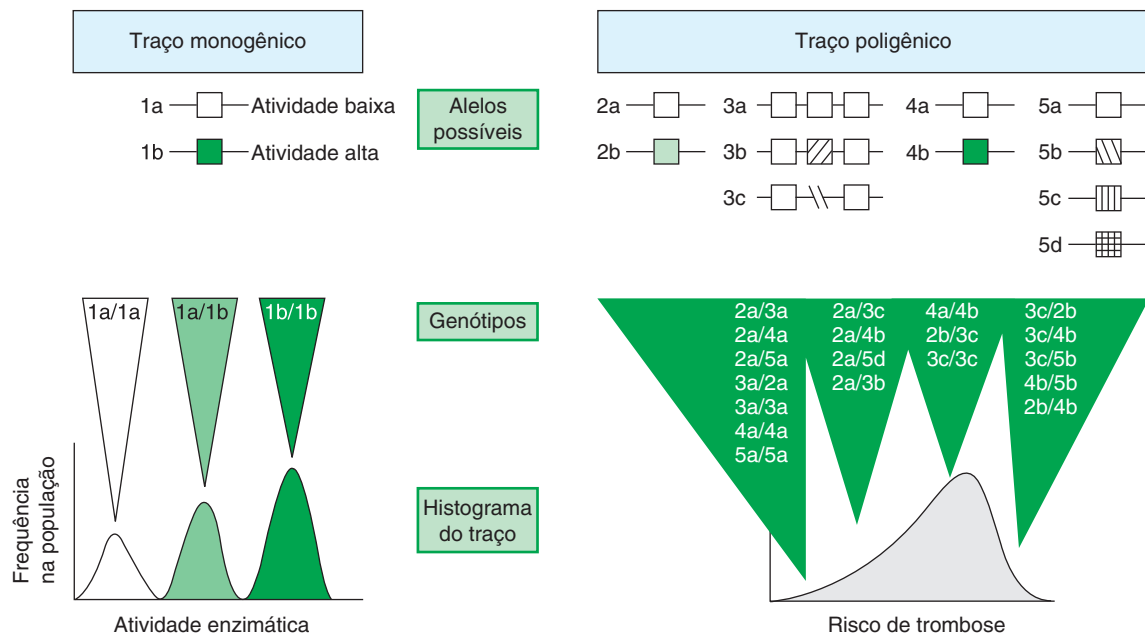


Figura 7-7 Traços farmacogenéticos monogênicos versus multigênicos. Alelos possíveis de um traço monogênico (em cima e à esquerda) no qual um único gene tem alelos com atividades baixa (1a) e alta (1b). A distribuição das frequências populacionais de um traço monogênico (embaixo e à esquerda), aqui representado por uma atividade enzimática, pode demonstrar um padrão de distribuição trimodal com separação relativamente nítida entre as atividades baixa (homozigose para 1a), intermediária (heterozigose para 1a e 1b) e alta (homozigose para 1b). Isso contrasta com os traços poligênicos (p. ex., uma atividade influenciada por até quatro genes diferentes — genes 2 a 5), cada qual com 2, 3 ou 4 alelos (a-d). O histograma populacional da atividade tem padrão unimodal, sem diferenças nítidas entre os grupos genotípicos. As combinações múltiplas dos alelos que codificam as atividades alta e baixa em vários genes podem gerar os fenótipos de baixa, média e alta afinidade.

regiões polimórficas seja conhecida, de modo que se possa estimar a probabilidade de que um teste de genotipagem tenha resultado negativo falso.

Um método para se estudar a confiabilidade da determinação de qualquer genótipo específico em um grupo de indivíduos é avaliar se os números relativos de homozigotos e heterozigotos são compatíveis com a frequência alélica global de cada local polimórfico. O *equilíbrio de Hardy-Weinberg* é mantido quando o acasalamento entre uma população for randômico e não houver qualquer efeito de seleção natural sobre a variante. Esses pressupostos são descritos matematicamente quando os percentuais da população classificada como homozigótica para o genótipo variante (q^2), homozigótica para o genótipo tipo original (p^2) e heterozigótica ($2 \cdot p \cdot q$) não forem significativamente diferentes dos que foram previstos com base nas frequências alélicas globais (p = frequência do alelo tipo selvagem; q = frequência do alelo variante) na população. As porcentagens dos três genótipos observados devem ser somadas; diferenças significativas das frequências previstas podem indicar um erro de genotipagem.

Abordagens dos genes candidatos versus genoma global

Como as reações envolvidas nas respostas aos fármacos geralmente são bem conhecidas, ou estão pelo menos em parte esclarecidas, os estudos farmacogenéticos são altamente acessíveis à abordagem por associação aos genes candidatos. Depois que os genes envolvidos nas reações de resposta aos fármacos estiverem identificados, a etapa

seguinte no planejamento de um estudo farmacogenético da associação a um gene candidato é identificar os polimorfismos genéticos que provavelmente contribuem para as respostas terapêuticas e/ou adversas ao fármaco. Existem vários bancos de dados que contêm informações sobre polimorfismos e mutações dos genes humanos (Tabela 7-1); estes bancos de dados possibilitam ao pesquisador procurar os polimorfismos descritos para cada gene. Alguns desses bancos de dados, como o Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Knowledge Base (PharmGKB), contêm informações fenotípicas e também genotípicas.

Nos estudos de associação a um gene-candidato, como os genes específicos são priorizados porque desempenham um papel na resposta ou na reação adversa a um fármaco, é importante selecionar os polimorfismos destes genes para este tipo de estudo. Com esse propósito, existem duas categorias de polimorfismos. A primeira engloba os polimorfismos que, intrínseca e diretamente, não causam alteração do nível de função ou expressão da proteína codificada (p. ex., uma enzima que metaboliza o fármaco ou seu receptor). Em vez disso, esses polimorfismos estão ligados ao alelo variante que produz a alteração funcional. Uma forma de selecionar os PUNs de cada gene é usar a abordagem do PUN marcador. Isto é, todos os PUNs de um gene, inclusive os PUNs localizados dentro e ao redor do gene (p. ex., 25 kb proximais e distais do gene), são identificados a partir dos bancos de dados de PUNs (p. ex., HapMap Database: <http://www.hapmap.org/>). Em seguida, são selecionados os PUNs com frequências de alelos iguais ou maiores que uma fre-

TABELA 7-1

Bancos de dados contendo informações sobre variações genéticas humanas

NOME DO BANCO DE DADOS	URL (ÓRGÃO)	DESCRIÇÃO DO CONTEÚDO
Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Knowledge Base (PharmGKB)	www.pharmgkb.org (NIH Sponsored Research Network and Knowledge Database)	Dados sobre genótipo e fenótipo relacionados com a resposta aos fármacos
EntrezSNP (Single Nucleotide Polymorphism) (dbSNP)	www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP (National Center for Biotechnology Information [NCBI])	PUNs e suas frequências
Human Genome Variation Database (HGVbase)	www.hgvbase2p.org	Relações entre genótipo e fenótipo
HuGE Navigator	www.hugenavigator.net	Citações da literatura de relações entre genótipo e fenótipo
On-line Mendelian Inheritance in Man	www.ncbi.nlm.nih.gov/site/entrez/?db=OMIM (NCBI)	Genes humanos e distúrbios genéticos
International HapMap Project	www.hapmap.org	Dados sobre genótipo, frequência e ligação para as variantes das populações étnicas e raciais
UCSC Genome Browser	http://genome.ucsc.edu	Sequência do genoma humano; alelos variantes
Genomics Institute of Novartis Research Foundation	http://symatlas.gnf.org/SymAtlas/	Dados sobre expressão dos genes humanos em vários tecidos e linhagens celulares
The Broad Institute Software	http://www.broad.mit.edu/science/software/software	Programas (<i>softwares</i>) para análise dos estudos genéticos

quência alélica preestabelecida. A partir desse conjunto de PUNs, os PUNs marcadores são escolhidos para servir como representantes de vários PUNs que tendem a fazer parte do desequilíbrio de ligação. Por fim, esses PUNs marcadores são genotipados pelos estudos dos genes candidatos.

O segundo tipo de polimorfismo é o polimorfismo causador, que produz diretamente o fenótipo. Por exemplo, um PUN causador pode alterar uma molécula de aminoácido em um ponto altamente conservado ao longo de toda a evolução. Essa substituição pode resultar em uma proteína não funcionante, ou que tenha função reduzida. Se as informações biológicas indicarem que determinado polimorfismo altera a função (p. ex., em ensaios celulares das variantes não sinônimas), este polimorfismo será um candidato excelente à aplicação em um estudo de associação. Quando os PUNs causadores são desconhecidos, os PUNs marcadores podem ser tipados para representar blocos importantes e relativamente comuns de variação dentro de um gene. Quando o PUN marcador está associado a um fenótipo de resposta aos fármacos, deve-se identificar a(s) variante(s) causadora(s), que pode estar ligada ao PUN marcador. Como a variante causadora pode ser desconhecida, o sequenciamento do gene pode ser necessário para identificar as possíveis variantes causadoras. Essas variantes causadoras adicionais podem ser definidas pela repetição mais detalhada do sequenciamento do gene.

Abordagens do genoma global e de larga escala alternativas. Um inconveniente potencial da abordagem dos genes candidatos é que podem ser estudados genes incorretos. As abordagens do genoma completo, que utilizam conjuntos de expressão genética, varreduras de todo o genoma ou análise proteômica, podem complementar e suprir a abordagem dos genes candidatos ao possibilitarem um estudo relativamente imparcial do genoma para se identificarem genes candidatos, que até então haviam passado despercebidos.

Por exemplo, o RNA, o DNA ou as proteínas dos pacientes que desenvolveram efeitos tóxicos inaceitáveis a um fármaco podem ser comparados com o mesmo material obtido de pacientes tratados da mesma maneira, mas que não apresentaram esta toxicidade. As diferenças de expressão gênica, os polimorfismos do DNA ou as quantidades relativas das proteínas podem ser determinados por meio de recursos de computação com o objetivo de identificar genes, regiões genômicas ou proteínas que possam ser mais bem avaliadas quanto aos polimorfismos da linhagem germinativa que determinam o fenótipo. As abordagens da expressão genética e da proteômica têm a vantagem de que a abundância de sinais pode refletir diretamente alguma variação genética importante; entretanto, esses dois tipos de expressão são altamente influenciados pela escolha do tipo de tecido, que pode não estar disponível a partir da amostra em questão; por exemplo, pode ser impossível obter biopsias de tecido cerebral para estudos da toxicidade no SNC. O DNA tem a vantagem de estar prontamente disponível e não depender do tipo de tecido, mas a maioria da variação genômica não está nos genes e o grande número de polimorfismos aumenta o risco de ocorrer um *erro tipo I* (encontrar diferenças falso-positivas nos estudos do genoma completo). Os desafios científicos atuais incluem priorizar, entre as muitas variações diferenciadoras possíveis nos estudos do genoma completo, o RNA, o DNA e a proteína de modo a focar os estudos naqueles que se mostram mais promissores quanto à utilidade farmacogenômica futura.

Estudos funcionais dos polimorfismos

Para a maioria dos polimorfismos, não existem informações funcionais. Por essa razão, para se selecionarem os polimorfismos que provavelmente são causadores, é importante prever se um polimorfismo pode causar alguma

alteração do nível de expressão de uma proteína ou uma alteração da função, da estabilidade ou da localização subcelular da proteína. Uma forma de entender os efeitos funcionais dos vários tipos de variações genômicas é estudar as mutações que foram associadas à doença mendeliana humana. O maior número de variações do DNA associadas às doenças ou aos traços mendelianos envolve mutações *missense* e *nonsense*, seguindo-se as supressões. Estudos adicionais sugeriram que, entre as substituições de aminoácidos associadas às doenças humanas, há uma representação expressiva em moléculas que foram conservadas mais cuidadosamente ao longo da evolução (Miller e Kumar, 2001; Ng e Henikoff, 2003).

Esses dados foram suplementados por uma pesquisa de grande porte sobre a variação genética dos transportadores da membrana, que são importantes para a resposta aos fármacos (Leabman e cols., 2003). Essa pesquisa mostrou que PUNs não sinônimos que alteram aminoácidos conservados ao longo da evolução estão presentes, em média, com frequências alélicas menores do que as que alteram moléculas que não foram conservadas pela espécie. Um estudo genômico funcional de quase 90 variantes dos transportadores da membrana demonstrou que as variantes que alteravam a função tendiam a alterar um aminoácido conservado evolutivamente e ocorrer com frequências alélicas baixas (Urban e cols., 2006; SEARCH Group e cols., 2008). Esses dados indicam que os PUNs que alteram moléculas evolutivamente conservadas possam ser mais deletérios. A natureza da alteração química da substituição de um aminoácido determina o efeito funcional de uma variante. As alterações mais radicais dos aminoácidos têm maior probabilidade de estar associadas a doenças do que as modificações mais conservadoras. Por exemplo, a substituição de um aminoácido polar (Arg) por um aminoácido apolar (Cis) tem maior tendência a causar alterações funcionais do que a substituição de moléculas mais semelhantes do ponto de vista químico (p. ex., Arg por Lis). Esses dados também sugerem que os PUNs raros, ao menos na região codificadora, tendam a alterar a função. Os métodos novos de sequenciamento usados para identificar os PUNs em estudos farmacogenéticos provavelmente revelarão muitos PUNs raros e novos, que podem causar variações nas respostas aos fármacos.

Entre os primeiros exemplos farmacogenéticos descobertos estava a deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), que é um traço monogênico ligado ao X que causa anemia hemolítica grave nos pacientes que ingerem feijões de fava ou vários fármacos, incluindo-se alguns antimaláricos (Alving e cols., 1956). A G6PD está presente normalmente nas hemácias e ajuda a regular os níveis de glutathione (GSH), um antioxidante. Antimaláricos como a primaquina aumentam a fragilidade das hemácias dos pacientes que têm deficiência de G6PD, causando anemia hemolítica grave. Curiosamente, a gravidade da síndrome varia entre os pacientes e está relacionada com o aminoácido alterado na G6PD. A forma grave da deficiência de G6PD está associada às moléculas que foram altamente conservadas ao longo da história evolutiva. Em média, a alteração química também é mais radical nas mutações associadas à deficiência grave de G6PD, em comparação com as mutações associadas às

formas mais brandas da síndrome. Em conjunto, os estudos dos traços mendelianos e de polimorfismos sugerem que os PUNs não sinônimos possam alterar moléculas que foram altamente conservadas pelas espécies e que os polimorfismos que resultam em alterações mais radicais na composição do aminoácido provavelmente sejam os melhores candidatos como causadores de alterações funcionais. As informações apresentadas na Tabela 7-2 (tipos de polimorfismos e probabilidade de cada um deles alterar a função) podem ser usadas para orientar a priorização dos polimorfismos em estudos da associação dos genes-candidatos.

Com o número crescente de PUNs que foram identificados nos projetos de caracterização dos polimorfismos em ampla escala, fica claro que os métodos informatizados serão necessários para se prevenir as consequências funcionais destes polimorfismos. Com essa finalidade, pesquisadores desenvolveram algoritmos preditivos para identificar as substituições potencialmente deletérias de aminoácidos. Esses métodos podem ser classificados em dois grupos. O primeiro baseia-se apenas nas comparações das sequências para se identificar e graduar as substituições de acordo com seu grau de conservação entre várias espécies; esses estudos têm utilizado diferentes matrizes de classificação (p. ex., BLOSUM62, SIFT e PolyPhen) (Henikoff e Henikoff, 1992; Ng e Henikoff, 2003; Ramensky, 2002). O segundo grupo de métodos baseia-se no mapeamento dos PUNs nas estruturas das proteínas, assim como nas comparações das sequências (Mirkovic e cols., 2004). Por exemplo, pesquisadores desenvolveram regras que classificam os PUNs em termos de seu impacto no desdobramento e na estabilidade da estrutura proteica original, bem como nos formatos dos seus locais de ligação. Essas regras dependem do contexto estrutural no qual os PUNs ocorrem (p. ex., escondidos no centro da dobra, ou expostos ao solvente; no local de ligação ou fora dele) e são inferidas por métodos de aprendizagem informatizada baseados em alguns PUNs funcionalmente descritos por proteínas de ensaio.

A atividade funcional das variantes dos aminoácidos de muitas proteínas pode ser estudada em ensaios celulares. A primeira etapa da caracterização da função de uma variante não sinônima seria isolar o gene variante ou construí-lo por meio da mutagênese sítio-dirigida, expressá-lo nas células e comparar sua atividade funcional com a forma proteica de referência ou mais comum. Análises funcionais de larga escala foram realizadas para as variantes genéticas dos transportadores de membrana e das enzimas da fase II. A Figura 7-8 mostra a função de todas as variantes não sinônimas e inserções e supressões das regiões codificadoras de dois transportadores da membrana — o transportador de cátions orgânicos OCT1 (codificado pelo *SLC22A1*) e o transportador de nucleosídeos CNT3 (codificado pelo *SLC28A3*). A maioria das variantes de ocorrência natural tem atividade funcional semelhante à dos transportadores de referência. Contudo, diversas variantes apresentam função reduzida; no caso do OCT1, também existe uma variante que aumenta sua função. Resultados como esses indicam que existe heterogeneidade na funcionalidade das variantes naturais dos aminoácidos presentes nas populações humanas saudáveis e normais.

Para muitas proteínas, inclusive enzimas, transportadores e receptores, os mecanismos pelos quais as substituições de aminoácidos alteram sua função foram caracterizados por estudos cinéticos. A Figura 7-9 ilustra curvas simuladas representando a taxa de metabolismo de um substrato por duas variantes de aminoácidos de uma enzima e da forma genética mais comum desta enzima. A cinética

Tabela 7-2

Efeito funcional e risco relativo previstos de que uma variante altere a função dos tipos de PUN do genoma humano

TIPO DE VARIANTE	LOCALIZAÇÃO	FREQUÊNCIA NO GENOMA	RISCO RELATIVO PREVISTO DO FENÓTIPO	EFEITO FUNCIONAL
<i>Nonsense</i>	Região codificadora	Muito alta	Muito alto	Códon de parada
<i>Não sinônima</i> Conservada evolutivamente	Região codificadora	Baixa	Alto	Substituição do aminoácidos de uma molécula conservada ao longo da evolução
<i>Não sinônima</i> Não conservada evolutivamente	Região codificadora	Baixa	Baixo a moderado	Substituição do aminoácidos de uma molécula não conservada ao longo da evolução
<i>Não sinônima</i> Alteração química radical	Região codificadora	Baixa	Moderado a alto	Substituição do aminoácidos de uma molécula quimicamente diferente da original
<i>Não sinônima</i> Alteração química pequena a moderada	Região codificadora	Baixa	Baixo a alto	Substituição do aminoácidos de uma molécula quimicamente semelhante à original
<i>Inserção/supressão</i>	Região codificadora/ não codificadora	Baixa	Baixo a alto	Região codificadora: pode causar <i>frameshift</i>
<i>Sinônima</i>	Região codificadora	Média	Baixo	Pode afetar a estabilidade ou o <i>splicing</i> do mRNA
<i>Região reguladora</i>	Promotor, 5' UTR, 3' UTR	Média	Baixo a alto	Pode afetar o nível do mRNA transcrito por alteração da taxa de transcrição ou estabilidade do produto transcrito
<i>Limite íntron/éxon</i>	Dentro de 8 pb do íntron	Baixa	Alto	Pode afetar o <i>splicing</i>
<i>Intrônica</i>	Profundo dentro do íntron	Média	Desconhecido	Pode afetar os níveis do mRNA transcrito por um mecanismo promotor
<i>Intergênica</i>	Região não codificadora entre os genes	Alta	Desconhecido	Pode afetar os níveis do mRNA transcrito por mecanismos promotores

Dados adaptados de Tabor e cols., 2002.

do metabolismo do substrato por uma enzima variante (Variante A) caracteriza-se por um aumento do K_m . Esse efeito ocorre se a substituição do aminoácido alterar o local de ligação da enzima, resultando na redução da sua afinidade pelo substrato. Uma variante de aminoácido também pode alterar a taxa máxima de metabolismo ($V_{máx}$) do substrato pela enzima, conforme é exemplificado pela Variante B. Em geral, os mecanismos da redução do $V_{máx}$ estão relacionados com a diminuição do nível de expressão da enzima, que pode ocorrer devido à estabilidade reduzida da proteína ou a alterações na circulação ou reciclagem da proteína (Shu e cols., 2003; Tirone e cols., 2001; Xu e cols., 2002).

Ao contrário dos estudos com PUNs das regiões codificadoras, sabemos muito menos sobre as PUNs das regiões não codificadoras. Os princípios da conservação evolucionária que foram considerados importantes para a previsão da função das variantes

não sinônimas da região codificadora precisam ser aperfeiçoados e testados como previsores da função dos PUNs das regiões não codificadoras. Métodos novos da genômica comparativa estão sendo aprimorados para identificar os elementos conservados das regiões não codificadoras dos genes, que podem ser importantes do ponto de vista funcional (Bejerano e cols., 2004; Boffelli e cols., 2004; Brudno e cols., 2003). Os PUNs identificados nos estudos de associação ao genoma global e considerados associados aos fenótipos clínicos, inclusive os fenótipos de resposta aos fármacos, enfocaram principalmente as regiões não codificadoras (intergênicas ou intrônicas) do genoma (Figura 7-10). O desafio da genética humana e da farmacogenética é entender os efeitos funcionais das variantes das regiões não codificadoras. Essas variantes podem ser regiões promotoras potenciais do genoma e podem facilitar (ou reprimir) a transcrição dos genes.

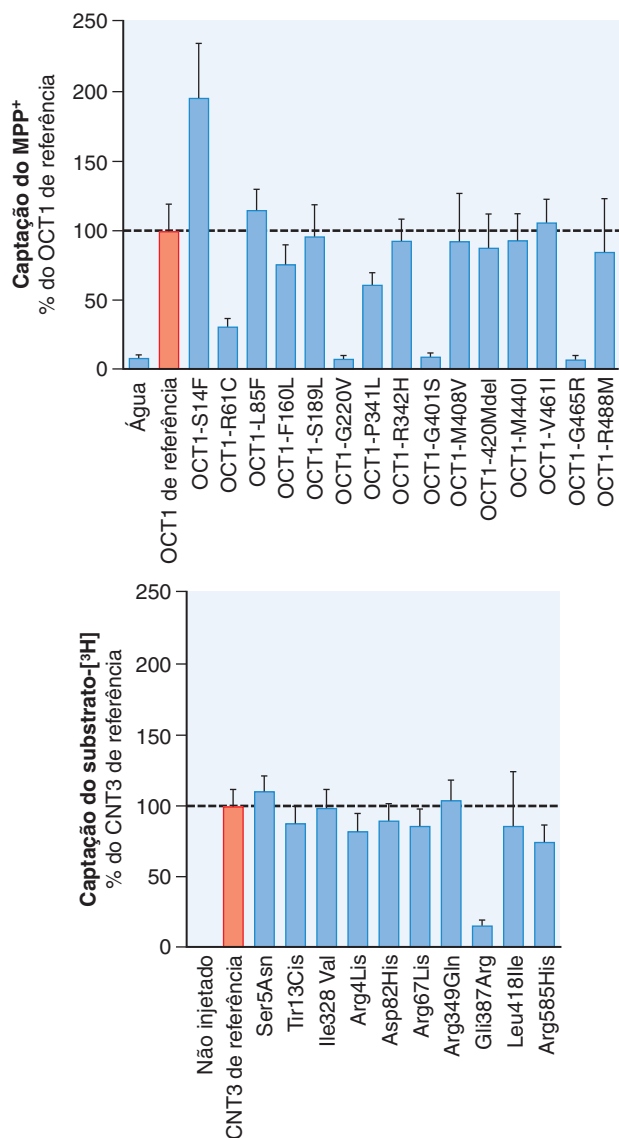


Figura 7-8 Atividade funcional das variantes naturais de dois transportadores da membrana. Dados relativos ao transportador de cátions orgânicos (OCT1, *painel superior*) e ao transportador de nucleosídeos (CNT3, *painel inferior*). As variantes identificadas nas populações etnicamente diferentes foram desenvolvidas por mutagênese sítio-dirigida e expressas nos oocitos de *Xenopus laevis*. As barras azuis representam a captação dos compostos modelos pelos transportadores variantes. As barras vermelhas representam a captação dos compostos modelos pelos transportadores de referência. MPP⁺, 1-metil-4-fenilpirídio. (Reproduzida com autorização de Shu e cols., 2003. Direitos autorais © da National Academy of Sciences, EUA.)

Um exemplo de um efeito funcional extremo num PUN não codificado é fornecido por CYP3A5; um PUN não codificador intrínico em CYP3A5 responde por uma expressão polimórfica em humanos. É um fato conhecido que somente cerca de 10% de brancos mas uma alta percentagem de negros expressam CYP3A5. O PUN que responde pela variação na proteína CYP3A5 encontra-se no intron 3, a 1.618 nucleotídeos 3' do exon 3 e 377 nucleotídeos 5' do exon 4. Este PUN cria uma alternativa do local

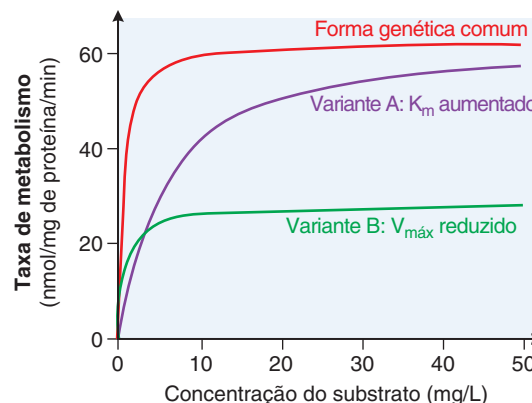


Figura 7-9 Curvas simuladas de concentração-dependência demonstrando a taxa de metabolismo de um substrato teórico pela forma genética comum de uma enzima e por duas variantes não sinônimas. A variante A tem K_m maior e provavelmente reflete uma alteração do sítio de ligação do substrato na proteína por substituição de aminoácido. A variante B demonstra uma alteração na taxa máxima de metabolismo ($V_{máx}$) do substrato. Isso pode ser atribuído ao nível reduzido de expressão da enzima.

de aplice, resultando num transcrito com um maior exon 3 mas também com a introdução de um códon de parada precoce neste exon 13 (Figura 7-11). A proteína resultante, na maioria dos brancos que são homozigotos para os 3 alelos não funcionais, é assim truncada tão precocemente que a proteína é completamente não detectável. Assim, mesmo os PUNs relativamente distantes das margens do intron/exon podem afetar profundamente o splicing e assim afetar a função da proteína (Kuehl e cols., 2011).

Fenótipos farmacogenéticos

Os genes-candidatos para as respostas terapêuticas e adversas podem ser divididos em três grupos: *farmacocinéticos*, *receptor/alvo* e *modificadores da doença*.

Farmacocinéticos. A variabilidade dos genes da linhagem germinativa que codificam os determinantes da farmacocinética de um fármaco, principalmente enzimas metabolizadoras e transportadores, afeta suas concentrações e, por isso, é um determinante importante das respostas terapêuticas e adversas ao fármaco (Tabela 7-3; Nebert e cols., 1996). Várias enzimas e transportadores podem estar envolvidos na farmacocinética de um único fármaco. Diversos polimorfismos das enzimas metabolizadoras dos fármacos foram descobertos como variações dos traços fenotípicos monogênicos e, assim, podem ser descritos por meio de suas designações fenotípicas (p. ex., acetilação lenta *versus* rápida; metabolizadores amplos *versus* restritos da debrisoquina ou esparteína), em vez de sê-lo por meio de suas designações genotípicas que se referem ao gene polimórfico (polimorfismos da NAT2 e da CYP2D6, respectivamente) (Grant e cols., 1990). Hoje, sabe-se que a CYP2D6 cataboliza

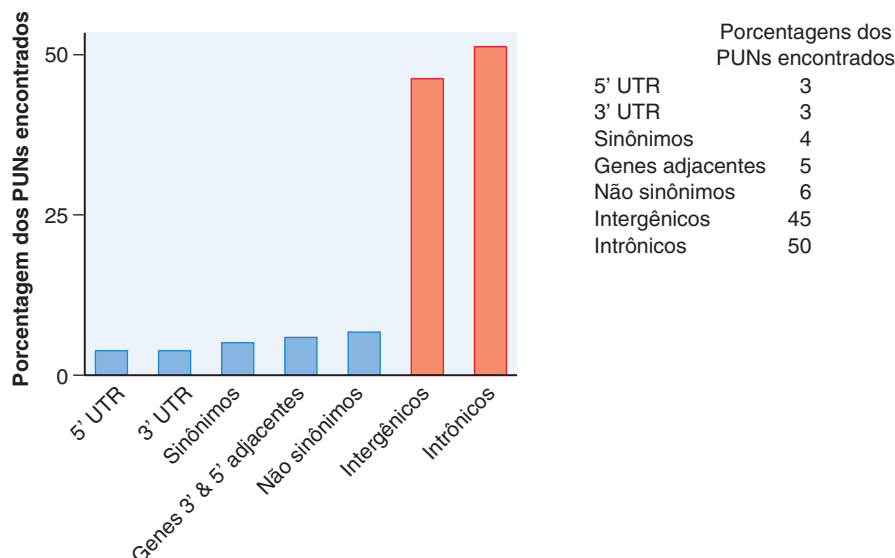


Figura 7-10 Tipos de variantes genéticas associadas significativamente aos traços e às doenças humanas complexas, segundo 208 estudos do genoma global. Cerca de 500 PUNs foram associados às doenças e aos traços complexos humanos. Os PUNs intergênicos e intrônicos representam a maior parte das variantes associadas. Ver www.genome.gov/gwastudies/.

os dois fármacos experimentais iniciais (esparteína e debrisoquina), ambos associados às respostas exageradas em 5-10% dos pacientes tratados. As respostas exageradas são um traço hereditário (Eichelbaum e cols., 1975; Mahgoub e cols., 1977). Sabe-se também que um número muito grande de fármacos (calculado em 15-25% de todos os compostos medicinais em uso) funciona como substratos para a CYP2D6 (Tabela 7-3 e Figura 6-3A). A caracterização molecular e fenotípica dos diversos grupos raciais e étnicos demonstrou que sete alelos variantes são responsáveis por mais de 90% dos alelos hipoativos (“metabolizadores restritos”) deste gene na maioria dos grupos raciais; que a frequência dos alelos variantes oscila segundo a região geográfica analisada; e que um percentual pequeno dos indivíduos é portador de duplicações estáveis da CYP2D6, entre os quais os metabolizadores “ultrarrápidos” têm até 13 cópias do gene ativo (Ingelman-Sundberg e Evans, 2001). As consequências fenotípicas do fenótipo deficiente da CYP2D6 (Tabela 7-3) incluem o risco elevado de toxicidade dos antidepressivos ou dos antipsicóticos (catabolizados pela enzima) e falta de ativação do tamoxifeno, que aumenta o risco de recidiva ou reaparecimento do câncer de mama (Borges e cols., 2006; Goetz e cols., 2008; Ingle, 2008). Já o fenótipo ultrarrápido está associado à depuração extremamente rápida e, consequentemente, à ineficácia dos antidepressivos (Kirchheiner e cols., 2001).

Uma variante da região promotora da enzima UGT1A1 (UGT1A1*28), que tem um TA adicional em comparação com a forma mais comum do gene, foi associada à redução da taxa de transcrição do *UGT1A1* e à atividade de glicuronidação reduzida por esta enzima. Essa atividade reduzida foi associada a níveis mais altos do metabólito ativo do quimioterápico irinotecana (ver

Capítulo 6). O metabólito SN38, que é eliminado por glicuronidação, está associado ao risco de toxicidade (Iyer e cols., 2002; Rosner e Panetta, 2008), mais grave nos indivíduos que apresentam atividade geneticamente reduzida da UGT1A1 (ver Figuras 6-5, 6-7 e 6-8).

O CYP2C19, que no passado era conhecido como mefenitoína hidroxilase, apresenta variabilidade farmacogenética penetrante, na qual apenas alguns PUNs são responsáveis pela maioria dos fenótipos de metabolizador deficiente ou restrito (Mallal e cols., 2002). O fenótipo deficiente é muito mais comum nas populações chinesa e japonesa. Vários inibidores da bomba de prótons, inclusive omeprazol e lansoprazol, são inativados pelo CYP2C19. Por essa razão, os pacientes que apresentam deficiência fenotípica têm exposições mais acentuadas ao fármaco original ativo, efeito farmacodinâmico mais pronunciado (pH gástrico mais alto) e maior tendência a curar úlceras do que os indivíduos heterozigóticos ou homozigóticos para o gene original (Figura 7-12).

Os polimorfismos farmacocinéticos e farmacodinâmicos afetam a posologia da varfarina. Esse anticoagulante é catabolizado pela CYP2C9 e sua ação depende em parte do nível basal da vitamina K reduzida (catalisada pela vitamina K epóxido redutase; Figuras 7-13 e 30-7). Polimorfismos inativadores do gene *CYP2C9* são comuns (Goldstein, 2001) e 2-10% da maioria das populações são homozigóticos para as variantes de atividade baixa e estão associados à depuração reduzida da varfarina, a um risco mais alto de complicações hemorrágicas e à necessidade de usar doses menores (ver Tabela 30-2 e Aithal e cols., 1999). Em combinação com a genotipagem de um polimorfismo comum do gene *VKORC1*, a variação hereditária desses dois genes é responsável por 20-60% da variabilidade das doses de varfarina necessárias para

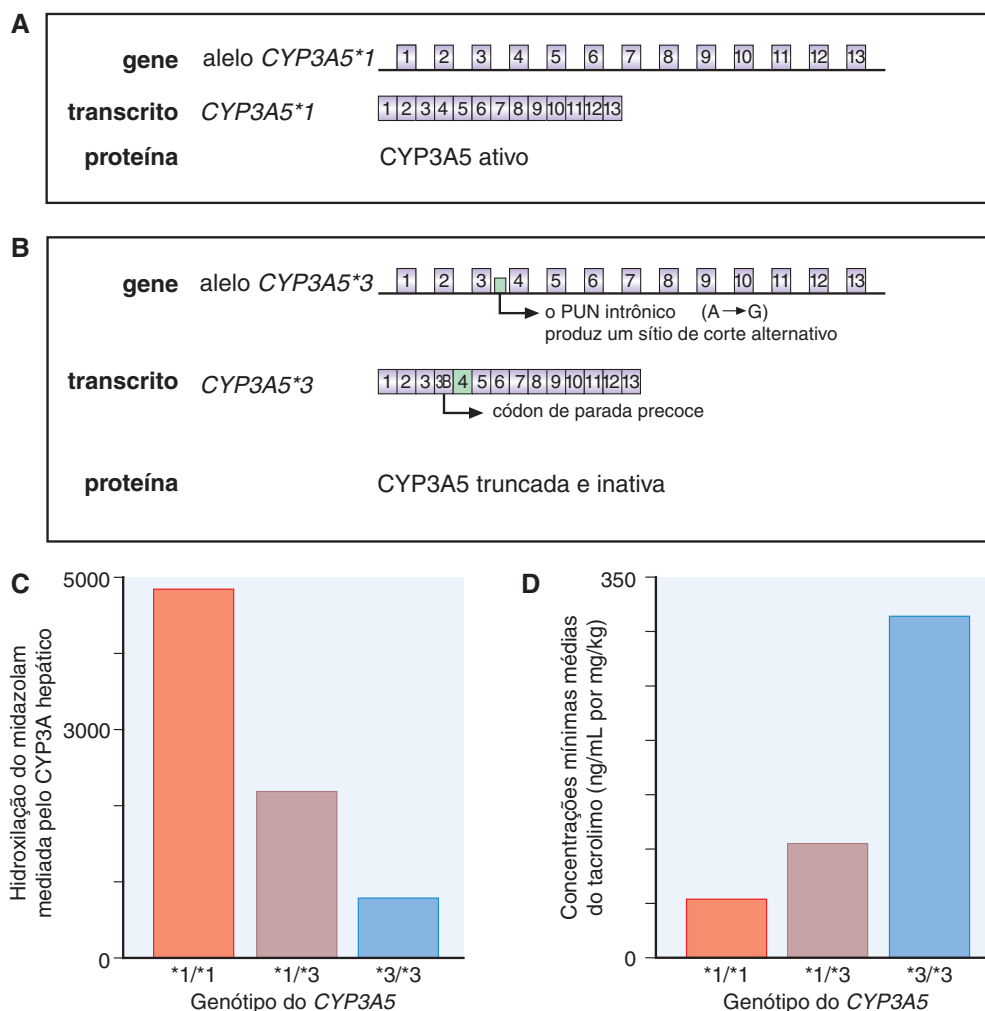


Figura 7-11 Um PUN intrônico pode afetar o splicing e explicar a expressão polimórfica do *CYP3A5*. Um polimorfismo comum (A>G) no intron 3 do *CYP3A5* define os genótipos associados ao alelo *CYP3A4*1* original, ou o alelo variante não funcional *CYP3A5*3*. Esse PUN intrônico produz um sítio de corte alternativo, que resulta na produção de um *CYP3A5* transcrito alternativo com um intron adicional 3B (painel B), um códon de parada precoce concomitante e uma proteína *CYP3A5* malformada. Embora o gene original (mais comum nas populações africanas que nas caucasóides ou asiáticas) resulte na produção da proteína *CYP3A5* ativa (painel A), enquanto a variante *3 resulta na formação da proteína *CYP3A5* truncada e inativa. Desse modo, o metabolismo dos substratos do *CYP3A5* é reduzido *in vitro* (painel C, ilustrado para o midazolam) e as concentrações sanguíneas destes fármacos são maiores *in vivo* (painel D, ilustrado para o tacrolimo) nos indivíduos com o alelo *3, quando comparados com o alelo *1. (Baseado nos dados de Haufroid e cols., 2004; Kuehl e cols., 2001; Lin e cols., 2002.)

alcançar o INR desejado; a utilização destes exames na prática clínica pode resultar na redução das complicações hemorrágicas e na diminuição do tempo de ajuste (tentativa e erro) da dose para obter o nível estável desejável do anticoagulante (Caraco e cols., 2008; Lesko, 2008; Schwarz e cols., 2008).

A tiopurina-metiltransferase (TPMT) causa metilação das tiopurinas como a mercaptopurina (um anti-leucêmico que também é um produto do metabolismo da azatioprina; Figura 47-5). Um em 300 indivíduos tem deficiência homizigótica, 10% são heterozigóticos e cerca de 90% são homizigóticos para os alelos originais do *TPMT* (Weinshilboum e Sladek, 1980). Três PUNs são responsáveis por mais de 90% dos alelos inativadores (Yates e cols., 1997). Como a metilação

da mercaptopurina compete com a ativação do fármaco aos nucleotídeos da tioguanina, a concentração dos metabólitos ativos (e também tóxicos) da tioguanina está inversamente relacionada com a atividade do *TPMT* e diretamente relacionada com a probabilidade de ocorrerem efeitos farmacológicos. Podem ser necessárias reduções da dose (em comparação com a dose “média” usada na população geral) para evitar mielossupressão em 100% dos pacientes com deficiência homizigótica, em 35% dos heterozigóticos e em apenas 7-8% dos indivíduos que apresentam atividade homizigótica do tipo original (Relling e cols., 1999). Os raros pacientes com deficiência homizigótica podem tolerar 10% ou menos das doses de mercaptopurina toleradas pelos pacientes homizigóticos para o tipo original, enquanto os

Tabela 7-3

Exemplos de polimorfismos genéticos que afetam as respostas aos fármacos

PRODUTO DO GENE (GENE)	FÁRMACOS ^a	RESPOSTAS AFETADAS
Metabolismo e transporte do fármaco		
CYP2C9	Tolbutamida, varfarina ^a , fenitoína, anti-inflamatórios não esteroides	Efeito anticoagulante da varfarina
CYP2C19	Mefenitoína, omeprazol, voriconazol ^a , hexobarbital, mefobarbital, propranolol, proguanil, fenitoína, clopidogrel	Resposta da úlcera péptica ao omeprazol; complicações cardiovasculares depois do uso do clopidogrel
CYP2D6	β-bloqueadores, antidepressivos, antipsicóticos, codeína, debrisoquina, atomoxetina ^a , dextrometorfano, guanoxano, <i>N</i> -propilajmalina, perexilina, fenacetina, fenformina, propafenona, esparteína, tamoxifeno	Discinesia tardia depois do uso de antipsicóticos; efeitos adversos dos narcóticos; eficácia da codeína; dose necessária de imipramina; efeito dos β-bloqueadores; recidiva do câncer de mama depois do tratamento com tamoxifeno
CYP3A4/3A5/3A7	Macrolídeos, ciclosporina, tacrolimo, bloqueadores do canal de Ca ²⁺ , midazolam, terfenadina, lidocaína, dapsona, quinidina, triazolam, etopósido, tenipósido, lovastatina, alfentanila, tamoxifeno, esteroides	Eficácia dos efeitos imunossupressores do tacrolimo
Diidropirimidina-desidrogenase	Fluorouracila, capecitabina ^a	Toxicidade da 5-fluorouracila
N-acetiltransferase (NAT2)	Isoniazida, hidralazina, sulfonamidas, amonafida, procainamida, dapsona, cafeína	Hipersensibilidade às sulfonamidas, efeitos tóxicos da amonafida, lúpus induzido pela hidralazina, neurotoxicidade da isoniazida
Glutationa-transferases (GSTM1, GSTT1, GSTP1)	Vários agentes antineoplásicos	Resposta reduzida do câncer de mama, mais toxicidade e resposta menos satisfatória na leucemia mieloide aguda
Tiopurina-metiltransferase (TPMT)	Mercaptopurina ^a , tioguanina ^a , azatioprina ^a	Toxicidade e eficácia da tiopurina, risco de cânceres secundários
UDP-glicuronosiltransferase (UGT1A1)	Irinotecana ^a , bilirrubina	Toxicidade da irinotecana
Glicoproteína P (ABCB1)	Antineoplásicos derivados de produtos naturais, inibidores de protease do HIV, digoxina	Resposta reduzida das células CD4 dos pacientes HIV-positivos, redução da AUC da digoxina, resistência aos agentes antiepilépticos
UGT2B7	Morfina	Níveis plasmáticos da morfina
Transportador de ânions orgânicos (SLC01B1)	Estatinas, metotrexato, inibidores da ECA	Níveis plasmáticos das estatinas, miopatia; níveis plasmáticos do metotrexato, mucosite
COMT	Levodopa	Efeito farmacológico exacerbado
Transportador de cátions orgânicos (SLC22A1, OCT1)	Metformina	Efeito farmacológico e farmacocinética
Transportador de cátions orgânicos (SLC22A2, OCT2)	Metformina	Depuração renal
Novo transportador de cátions orgânicos (SLC22A4, OCTN1)	Gabapentina	Depuração renal
CYP2B6	Ciclofosfamida	Insuficiência ovariana

(continua)

Tabela 7-3

Exemplos de polimorfismos genéticos que afetam as respostas aos fármacos (Continuação)

PRODUTO DO GENE (GENE)	FÁRMACOS ^a	RESPOSTAS AFETADAS
Alvos e receptores		
Enzima conversora de angiotensina (ECA)	Inibidores de ECA (p. ex., enalapril)	Efeitos nefroprotetores, hipotensão, redução da massa ventricular esquerda, tosse
Timidilato-sintetase	5-Fluorouracila	Resposta do câncer colorretal
Receptor 5 das quimiocinas (CCR5)	Antirretrovirais, interferona	Resposta antiviral
Receptor β_2 -adrenérgico (ADBR2)	B ₂ -antagonistas (p. ex., salbutamol, terbutalina)	Broncodilatação, suscetibilidade à dessensibilização induzida pelo agonista, efeitos cardiovasculares (p. ex., frequência cardíaca acelerada, aumento do índice cardíaco e vasodilatação periférica)
Receptor β_1 -adrenérgico (ADBR1)	B ₁ -agonistas	Pressão arterial e frequência cardíaca depois do uso dos β_1 -agonistas
5-Lipoxigenase (ALOX5)	Antagonistas dos receptores de leucotrienos	Resposta da asma
Receptores da dopamina (D ₂ , D ₃ e D ₄)	Antipsicóticos (p. ex., haloperidol, clozapina, tioridazina, nemonaprida)	Resposta aos antipsicóticos (D ₂ , D ₃ e D ₄), discinesia tardia induzida pelos antipsicóticos (D ₃) e acatisia aguda (D ₃), hiperprolactinemia nas mulheres (D ₂)
Receptor α do estrogênio	Terapia de reposição hormonal com estrogênio	Colesterol-lipoproteína de alta densidade
Transportador da serotonina (5-HTT)	Antidepressivos (p. ex., clomipramina, fluoxetina, paroxetina, fluvoxamina)	Efeitos da clozapina, neurotransmissão por 5-HT, resposta aos antidepressivos
Receptor da serotonina (5-HT _{2A})	Antipsicóticos	Resposta ao antipsicótico clozapina, discinesia tardia, resposta ao antidepressivo paroxetina, discriminação dos fármacos
HMG-CoA-redutase	Pravastatina	Redução do colesterol sérico
Vitamina K oxidoreductase (VKORC1)	Varfarina ^a	Efeito anticoagulante, risco de sangramento
Receptor do hormônio de liberação da corticotropina (CRHR1)	Glicocorticoides	Broncodilatação, osteopenia
Receptor da rianodina (RYR1)	Anestésicos gerais	Hipertermia maligna
Modificadores		
Aducina	Diuréticos	Infarto do miocárdio ou acidente vascular encefálico (AVE), pressão arterial
Apolipoproteína E	Estatinas (p. ex., sinvastatina), tacrina	Redução dos lipídeos; melhora clínica da doença de Alzheimer
Antígeno leucocitário humano	Abacavir, carbamazepina, fenitoína	Reações de hipersensibilidade

(continua)

Tabela 7-3

Exemplos de polimorfismos genéticos que afetam as respostas aos fármacos (Continuação)

PRODUTO DO GENE (GENE)	FÁRMACOS ^a	RESPOSTAS AFETADAS
Deficiência de G6PD	Rasburicase ^a , dapsona ^a	Metemoglobinemia
Proteína de transferência do éster de colesterol	Estatinas (p. ex., pravastatina)	Retardo da progressão da aterosclerose
Canais iônicos (<i>HERG</i> , <i>KvQT1</i> , <i>Mink</i> , <i>MiRP1</i>)	Eritromicina, cisaprida, claritromicina, quinidina	Risco aumentado de <i>torsade de pointes</i> induzida por fármacos, ampliação do intervalo QT (Roden, 2003; Roden, 2004)
Metilguanina metiltransferase	Agentes metiladores do DNA	Resposta do glioma à quimioterapia
Parkina	Levodopa	Resposta da doença de Parkinson
<i>MTHFR</i>	Metotrexato	Toxicidade GI (Ulrich e cols., 2001)
Protrombina, fator V	Anticoncepcionais orais	Risco de trombose venosa
Estromelisina-1	Estatinas (p. ex., pravastatina)	Redução das complicações cardiovasculares e da necessidade de repetir a angioplastia
Inosina-trifosfatase (ITPA)	Azatioprina, mercaptopurina	Mielossupressão
Receptor da vitamina D	Estrogênio	Densidade mineral óssea

^a Informações baseadas na genética sobre posologia, eventos adversos ou testes acrescentadas à bula do fármaco aprovado pelo FDA (Grossman, 2007).

indivíduos heterozigóticos geralmente toleram uma dose intermediária. Porém, os pacientes homozigóticos para o tipo original mostram menos resposta antileucêmica depois de um ciclo breve de mercaptopurina, quando comparados com os indivíduos que possuem o alelo menos inativo do *TPMT* (Stanulla e cols., 2005). A mercaptopurina tem variação terapêutica estreita e os ajustes das doses por tentativa e erro podem colocar os pacientes sob risco mais alto de desenvolver efeitos tóxicos; por

esta razão, alguns autores recomendaram ajustes antecipados das doses das tiopurina com base no genótipo do *TPMT* (Lesko e Woodcock, 2004). Efeitos tóxicos potencialmente fatais também foram descritos quando a azatioprina foi administrada aos pacientes portadores de distúrbios não malignos (inclusive doença de Crohn, artrite ou profilaxia da rejeição dos transplantes de órgãos sólidos) (Evans e Johnson, 2001; Evans e Relling, 2004; Weinshilboum, 2003).

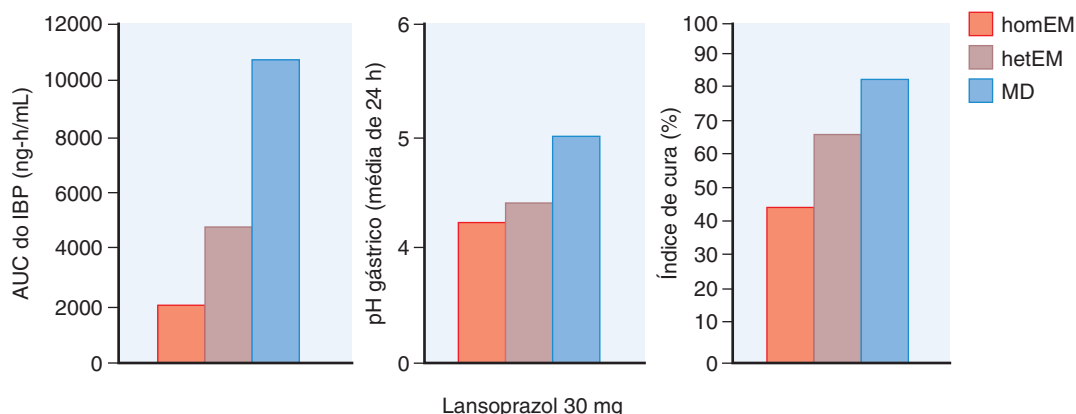


Figura 7-12 Efeito do genótipo *CYP2C19* na farmacocinética (AUC) dos inibidores da bomba de prótons (IBP), no pH gástrico e nos índices de cura das úlceras. A figura ilustra as variáveis médias para os metabolizadores extensivos homozigóticos para *CYP2C19* (homEM), os heterozigóticos (hetEM) e os metabolizadores deficientes (MD). (Reproduzida com autorização de Furuta T e cols. Pharmacogenomics of proTTON pump inhibitors. *Pharmacogenomics*, 2004, 5:181-202. Direitos autorais © 2004 da Future Medicine Ltd. Todos os direitos reservados.)

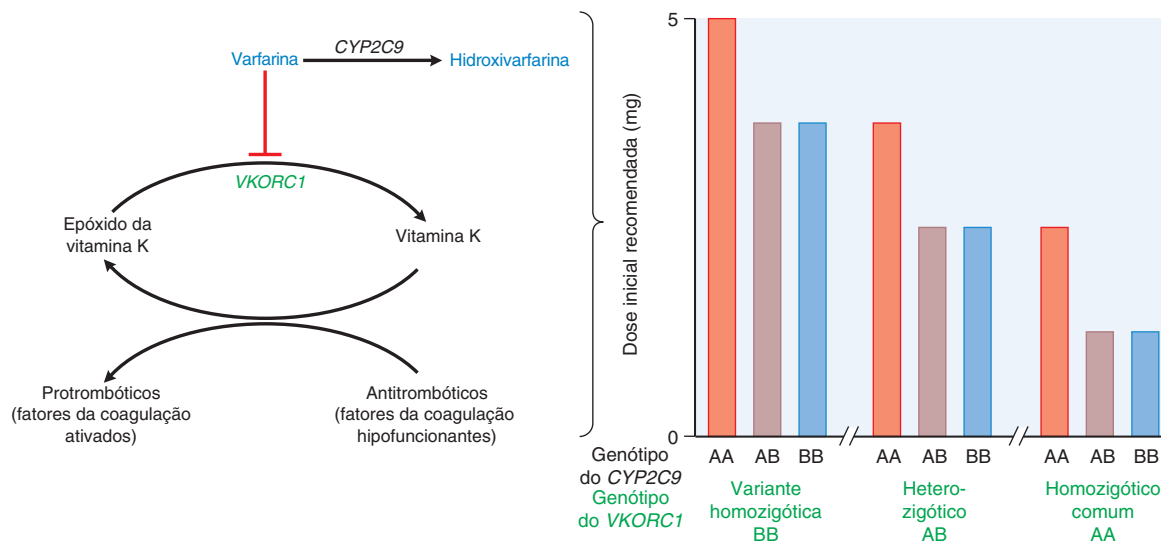


Figura 7-13 Farmacogenética da posologia da varfarina. A varfarina é metabolizada pelo CYP2C9 em metabólitos inativos e produz seu efeito anticoagulante em parte pela inibição da VKORC1 (vitamina K epóxido hidrolase), uma enzima necessária à redução da vitamina K de sua forma inativa à ativa. Polimorfismos comuns desses dois genes (CYP2C9 e VKORC1) afetam a farmacocinética e a farmacodinâmica da varfarina, respectivamente, determinando as doses terapêuticas médias populacionais necessárias para manter o nível desejado de anticoagulação (em geral, baseado no exame hematológico conhecido como razão normalizada internacional [INR]) e reduzir o risco de anticoagulação insuficiente (trombose) ou excessiva (sangramento). (Baseada nos dados de Caraco e cols., 2008; Schwarz e cols., 2008; Wen e cols., 2008.)

Farmacogenética e receptores/alvos dos fármacos. Os produtos dos genes que funcionam como alvos diretos para os fármacos têm um papel importante na farmacogenética (Johnson e Lima, 2003). Embora as variantes altamente penetrantes com consequências funcionais profundas em alguns genes possam causar fenótipos patológicos que exercem pressão seletiva negativa, as variações mais sutis dos mesmos genes podem ser conservadas na população sem causar doença; no entanto, sua ativação pode causar variações na resposta aos fármacos. Por exemplo, a inativação total da metilenotetraidrofolatorredutase (MTHFR) por mutações pontuais raras causa retardo mental grave, doença cardiovascular e redução da expectativa de vida (Goyette e cols., 1994). A MTHFR reduz o 5,10-CH₂-tetraidrofolato em 5-CH₃-tetraidrofolato e, deste modo, interage com as reações de síntese de um carbono dependentes do folato, incluindo-se o metabolismo da homocisteína/metionina e a síntese das pirimidinas/purinas (ver Capítulo 61). Essa via metabólica é o alvo de vários fármacos antifolato. Ver detalhes sobre a via metabólica do metotrexato em www.pharmGKB.org.

Embora as variantes inativadoras raras do MTHFR possam causar morte precoce, o PUN 677C→T provoca uma substituição de aminoácidos mantida na população a uma frequência alta (a frequência do alelo variante — *q* — na maioria das populações brancas = 0,4). Essa variante está associada à atividade ligeiramente mais baixa da MTHFR (cerca de 30% menor do que com o alelo 677C) e concentrações plasmáticas ligeira e significativamente elevadas de homocisteína (cerca de 25% mais altas) (Klerk e cols., 2002).

Esse polimorfismo não altera a farmacocinética dos fármacos, mas parece modular a farmacodinâmica predispondo à toxicidade gastrointestinal do agente antifolato metotrexato, quando é administrado aos receptores de transplantes de células-tronco. Depois do tratamento profilático com metotrexato para doença do enxerto versus hospedeiro, a mucosite foi três vezes mais comum nos pacientes homozigóticos para o alelo 677T do que nos homozigóticos para o alelo 677C (Ulrich e cols., 2001).

Fatores que modificam a ação do metotrexato. A via metabólica do metotrexato inclui polimorfismos do metabolismo, do transporte, do modificador do fármaco e do seu alvo de ação. O metotrexato é um substrato para transportadores e enzimas anabolizantes que afetam sua farmacocinética intracelular e que estão sujeitos a polimorfismos comuns (ver via metabólica do metotrexato em www.pharmGKB.org). Vários dos alvos diretos (diidrofolatorredutase, purina transformilases e timidilato sintetase [TYMS]) também estão sujeitos a polimorfismos comuns. Um indel polimórfico do TYMS (duas *versus* três repetições de uma repetição com 28 pares de bases no intensificador) afeta o grau de expressão da enzima nas células normais e nas células tumorais. O polimorfismo é muito comum e os alelos distribuem-se igualmente entre os alelos com duas repetições e expressão menor e os alelos com três repetições e expressão maior. O polimorfismo do TYMS pode influenciar a toxicidade e a eficácia dos antineoplásicos (p. ex., fluorouracila e metotrexato), que têm como alvo a enzima TYMS (Krajinovic e cols., 2002). Dessa maneira, a contribuição genética para as variabilidades da farmacocinética e da farmacodinâmica do metotrexato não pode ser entendida se não forem levados em consideração os genótipos de alguns locos diferentes.

Outros exemplos de polimorfismos dos alvos dos fármacos. Estudos mostraram que muitos polimorfismos dos alvos dos fármacos podem prever a capacidade de resposta dos pacientes (Tabela 7-3).

Os polimorfismos dos receptores da serotonina preveem não apenas o grau de resposta aos antidepressivos, como também o risco global de desenvolver depressão (Murphy e cols., 2003). Os polimorfismos dos receptores β -adrenérgicos foram relacionados com a reatividade asmática (grau de alteração do volume expiratório forçado em 1 segundo, depois da utilização de um β -agonista) (Tan e cols., 1997), com a função renal depois do uso dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) (Essen e cols., 1996) e com a frequência cardíaca depois do tratamento com β -bloqueadores (Taylor e Kennedy, 2001). Os polimorfismos da 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A-redutase (HMG-CoA) foram correlacionados com o grau de redução lipídica depois do uso das estatinas, que são inibidores desta enzima (ver Capítulo 31), e com a intensidade dos efeitos positivos nas lipoproteínas de alta densidade das mulheres que faziam terapia de reposição estrogênica (Herrington e cols., 2002). Os polimorfismos dos canais iônicos foram correlacionados com o risco de arritmias cardíacas, com ou sem fármacos desencadeantes (Roden, 2004).

Polimorfismos modificadores da doença e das respostas aos fármacos. Alguns genes podem estar envolvidos em uma doença coexistente que está sendo tratada, mas não interagem diretamente com o fármaco. Os polimorfismos modificadores são importantes para o risco *primário* de alguns eventos e para o risco de reações induzidas por fármacos. Por exemplo, o polimorfismo do *MTHFR* está relacionado com a homocisteinemia que, por sua vez, afeta o risco de trombose (den Heijer, 2003). O risco de trombose induzida por um fármaco depende não apenas do uso de agentes protrombóticos, mas também de fatores ambientais e da predisposição genética à trombose, que podem ser afetados pelos polimorfismos da linhagem germinativa do *MTHFR*, do fator V e da protrombina (Chanock, 2003). Esses polimorfismos não atuam diretamente na farmacocinética ou farmacodinâmica dos agentes protrombóticos (p. ex., glicocorticoides, estrogênios e asparaginase), mas podem modificar o risco do evento fenotípico (trombose) em presença do fármaco.

Do mesmo modo, os polimorfismos dos canais iônicos (p. ex., *HERG*, *KvLQT1*, *Mink* e *MiRPI*) podem afetar o risco global de arritmias cardíacas, que podem ser acentuadas na presença de um fármaco capaz de prolongar o intervalo QT em algumas circunstâncias (p. ex., antibióticos macrolídeos, anti-histamínicos) (Roden, 2003). Esses polimorfismos modificadores podem afetar o risco dos genótipos “patológicos”, mesmo na ausência do fármaco desencadeante; na presença desse fármaco, o fenótipo da “doença” pode ser manifestado.

Câncer como um caso especial. A farmacogenética do câncer tem um aspecto incomum porque os tumores apresentam mutações somaticamente adquiridas, além das variações pré-existentes na linhagem germinativa do paciente. Desse modo, a eficácia de alguns antineoplásicos depende da genética do hospedeiro e do tumor. Por exemplo, o câncer pulmonar de células não pequenas é tratado com um inibidor do receptor do fator de crescimento epidérmico (RFCE) conhecido como *gefitinibe*. Os pacientes cujos tumores têm mutações ativadoras no domínio da tirosinocinase do *EGFR* parecem

responder melhor ao gefitinibe que os pacientes que não têm estas mutações (Lynch e cols., 2004). Por esse motivo, o receptor está alterado e, ao mesmo tempo, os indivíduos que apresentam mutações ativadoras podem ser considerados portadores de um tipo diferente de câncer pulmonar de células não pequenas. As pacientes com câncer de mama que expressam o antígeno Her2 (como alteração genética adquirida) têm mais chances de melhorar depois do tratamento com o anticorpo trastuzumabe que as mulheres que não têm expressão deste antígeno; isto possibilita a individualização rotineira do tratamento antineoplásico para as pacientes com câncer de mama com base na genética do tumor. Como exemplo de um gene que afeta o tumor e o hospedeiro, podemos citar a existência de duas em vez de três cópias de um polimorfismo da repetição ampliadora do *TYMS*, que aumenta o risco de toxicidade do hospedeiro, mas também eleva as chances de que o tumor seja sensível aos inibidores da timidilato sintetase (Evans e McLeod, 2003; Relling e Dervieux, 2001; Villafranca e cols., 2001).

Farmacogenética e desenvolvimento de fármacos

A farmacogenética provavelmente terá impacto nas considerações referentes à regulamentação dos fármacos sob vários aspectos (Evans e Relling, 2004; Lesko e Woodcock, 2004; Weinshilboum e Wang, 2004). As abordagens do genoma completo são promissoras para a identificação de novos alvos farmacológicos e, consequentemente, de novos fármacos. Além disso, o entendimento da variabilidade genética/genômica interindividual pode levar ao desenvolvimento genótipo-específico de novos fármacos e esquemas posológicos. Recentemente, o FDA americano alterou as bulas de vários fármacos em uso clínico para indicar algum aspecto farmacogenético (Tabela 7-3). Com tempo e estudo, as bulas de outros produtos provavelmente também serão alteradas.

A farmacogenômica pode descobrir novos alvos farmacológicos. Por exemplo, as análises do genoma completo por meio da tecnologia de microarranjo poderiam identificar os genes, cuja expressão diferencia os processos inflamatórios; seria possível identificar um composto que altere a expressão destes genes; e, por fim, este composto poderia servir como ponto de partida para o desenvolvimento de novos anti-inflamatórios. A comprovação desse princípio foi evidenciada pela descoberta de antileucêmicos (Stegmaier e cols., 2004) e antifúngicos (Parsons e cols., 2004), entre outros.

A farmacogenética pode identificar os subgrupos de pacientes que terão probabilidade muito grande ou pequena de responder a um fármaco. Isso possibilitará a testagem do fármaco em uma população selecionada que teria maior probabilidade de responder, reduzindo-se a possibilidade de eventos adversos nos pacientes que não seriam beneficiados e definindo-se com maior precisão os parâmetros da resposta no subgrupo que apresenta maior suscetibilidade de obter benefício. As mutações somáticas do gene *EGFR* identificam claramente os pacientes

com cânceres de pulmão que provavelmente responderiam ao tratamento com o inibidor da tirosinocinase conhecido como gefitinibe (Lynch e cols., 2004); variações da 5-lipo-oxigenase (*ALOX5*) da linhagem germinativa determinam quais os pacientes asmáticos que tendem a responder aos inibidores da ALOX (Drazen e cols., 1999); e a vasodilatação em resposta aos β_2 -agonistas foi correlacionada com os polimorfismos dos receptores β_2 -adrenérgicos (Johnson e Lima, 2003).

Outra função semelhante da farmacogenômica no desenvolvimento dos fármacos é identificar os subgrupos genéticos de pacientes que apresentam risco mais alto de desenvolver um efeito adverso grave aos fármacos e evitar que eles sejam testados nessa subpopulação de pacientes (Lesko e Woodcock, 2004). Por exemplo, a identificação dos subtipos HLA associados à hipersensibilidade ao inibidor da transcriptase reversa do HIV-1 conhecido como abacavir (Mallal e cols., 2002) identifica um subgrupo de pacientes que deveriam receber tratamento antirretroviral alternativo e estudos demonstraram que isto reduz a frequência da hipersensibilidade como efeito adverso deste fármaco. Crianças que apresentam leucemia mieloide aguda e que são homozigotas para supressões na linhagem germinativa da GSH-transferase (*GSTT1*) têm probabilidade quase três vezes maior de morrer devido aos efeitos tóxicos do que os pacientes que têm pelo menos uma cópia do tipo original do *GSTT1*, depois do tratamento antileucêmico intensivo, mas não depois de usarem as doses “usuais” do tratamento antileucêmico (Davies e cols., 2001). Essa última descoberta sugere um princípio importante: os testes farmacogenéticos podem ajudar a identificar os pacientes que necessitam de alterações posológicas dos fármacos, mas não impediriam necessariamente o uso de qualquer dose desses fármacos.

Farmacogenética na prática clínica

Apesar da atividade científica significativa, a farmacogenética ainda não é amplamente aplicada na prática clínica. Existem três linhas principais de evidências, que precisariam ser acumuladas para implicar determinado polimorfismo na prática clínica (Figura 7-14):

- triagens dos tecidos obtidos de vários seres humanos para correlacionar o polimorfismo a um traço fenotípico
- estudos funcionais pré-clínicos complementares indicando que o polimorfismo provavelmente estaria relacionado com o fenótipo
- e vários estudos clínicos confirmatórios da associação fenótipo/genótipo

Tendo em vista a grande probabilidade de ocorrerem erros do tipo I nos estudos de associação genótipo/fenótipo, geralmente será necessária a reprodução dos

resultados clínicos. Embora o impacto do polimorfismo da TPMT na posologia da mercaptopurina usada no tratamento da leucemia infantil seja um bom exemplo de polimorfismo para o qual existem todos os três tipos de evidência, a individualização posológica proativa das tiopurinas baseada no genótipo não foi amplamente incorporada à prática clínica (Lesko e cols., 2004).

A maioria das posologias farmacológicas baseia-se no uso de uma dose do fármaco para a população “média”. O ajuste das doses com base nas variáveis como disfunção renal ou hepática geralmente é aceito no estabelecimento da posologia de um fármaco, mesmo nos casos em que o resultado clínico destes ajustes não tiver sido estudado. Embora existam muitos exemplos de efeitos significativos dos polimorfismos na disposição dos fármacos (p. ex., Tabela 7-3), há muito mais hesitação por parte dos médicos em ajustar as doses com base em testes genéticos do que com base em variáveis clínicas indiretas das funções renal e hepática. Ainda não está claro se essa hesitação reflete uma resistência a abandonar a abordagem de “ensio e erro” que tem definido as doses da maioria dos fármacos, a preocupação com a discriminação genética ou uma falta de familiaridade com os princípios da genética. No entanto, iniciativas públicas de amplo alcance como o Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Knowledge Base, criada pelo NIH (www.pharmGKB.org), fornecem recursos úteis para que os clínicos tenham acesso às informações sobre a farmacogenética (ver Tabela 7-1). A aprovação de leis para evitar a discriminação genética (Erwin, 2008) também pode atenuar os temores de que os dados genéticos incluídos nos prontuários médicos possam penalizar os pacientes com genótipos “desfavoráveis”.

O fato de que os polimorfismos importantes do ponto de vista funcional são muito comuns significa que a complexidade da determinação posológica provavelmente aumentará expressivamente na era pós-genômica. Mesmo que todos os fármacos tivessem apenas um polimorfismo importante a ser considerado na determinação posológica, a escala de complexidade seria enorme. Muitos pacientes tomam vários fármacos ao mesmo tempo para doenças diferentes e muitos esquemas terapêuticos para uma única doença consistem em vários fármacos. Isso implica um grande número de possíveis combinações de fármacos e dosagens. Grande parte da agitação em torno da promessa do genoma humano provém da esperança de descobrir “pílulas mágicas” individualizadas e desconsiderar a realidade da complexidade crescente dos exames adicionais e a necessidade de interpretar os resultados para tirar proveito dos ajustes posológicos individualizados. Isso está ilustrado no exemplo farmacogenético teórico apresentado na Figura 7-14. Nesse caso, uma abordagem terapêutica antineoplásica tradicional é substituída por outra que incorpore as informações farmacogenéticas ao estágio do câncer, que pode ser avaliado por vários critérios

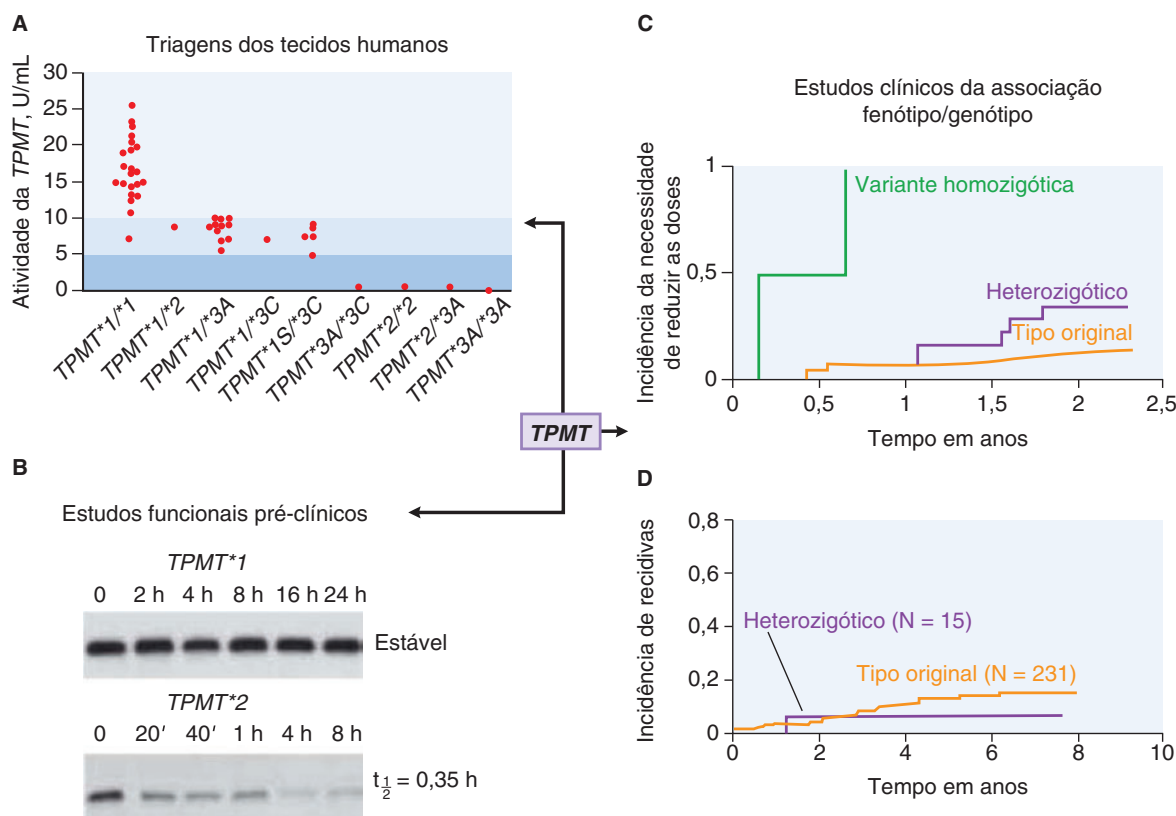


Figura 7-14 Os três tipos principais de evidências farmacogenéticas. As triagens dos tecidos humanos (**A**) correlacionam o fenótipo (atividade da tiopurina metiltransferase nos eritrócitos) com o genótipo (genótipo do *TPMT* na linhagem germinativa). Os dois alelos estão separados por uma barra (/); os alelos *1 e *1S são originais, enquanto os alelos *2, *3A e *3C não são funcionais. As áreas sombreadas indicam os níveis baixos e intermediários de atividade enzimática: os indivíduos com o genótipo homozigótico do tipo original tem atividade mais alta, os heterozigóticos para no mínimo um alelo *1 têm atividade intermediária e os homozigóticos para dois alelos inativos têm atividade de TPMT baixa ou indetectável (Yates e cols., 1997). Os estudos funcionais pré-clínicos dirigidos (**B**) podem fornecer dados bioquímicos compatíveis com os resultados das triagens *in vitro* dos tecidos humanos e podem oferecer evidências confirmatórias adicionais. Neste caso, a expressão heteróloga do *TPMT*1* do tipo original e dos alelos variantes *TPMT*2* indica que o primeiro produz uma proteína mais estável, conforme evidenciado pelo teste de *Western blot* (Tai e cols., 1997). O terceiro tipo de evidência provém dos estudos clínicos de associação do fenótipo ao genótipo (**C** e **D**). A incidência da redução necessária da dose da tiopurina para crianças com leucemia (**C**) difere de acordo com o genótipo do *TPMT*: as doses devem ser reduzidas em 100%, 35% e 7% dos pacientes com a variante homozigótica, heterozigótica ou homozigótica tipo original, respectivamente (Relling e cols., 1999). Quando as doses da tiopurina são ajustadas com base no genótipo do *TPMT* no estudo sucessor (**D**), a recidiva leucêmica não é comprometida, conforme se evidencia por índices comparáveis de recidiva entre as crianças que tinha o tipo original *versus* o genótipo heterozigótico para *TPMT*. Em conjunto, esses três tipos de evidências indicam que o polimorfismo deva ser levado em consideração no estabelecimento das doses das tiopurinas. (Reproduzida com autorização de Relling e cols., 1999. Direitos autorais © da Oxford University Press.)

patológicos padronizados. Supondo-se que haja apenas um polimorfismo genético importante para cada um dos três diferentes antineoplásicos, poderiam ser gerados facilmente 11 esquemas posológicos individualizados.

No entanto, a utilidade potencial da farmacogenética na otimização do tratamento farmacológico é ampla. Depois que os estudos adequados do genótipo/fenótipo estiverem concluídos, serão desenvolvidos exames diagnósticos moleculares e os testes genéticos possuem a vantagem de que precisam ser realizados apenas uma vez durante toda a vida do paciente. Com a incorporação crescente da farmacogenética às experiências clínicas, os genes e polimorfismos importantes serão identificados e

os dados demonstrarão se a individualização posológica poderá melhorar os resultados e reduzir os efeitos adversos a curto e longo prazos. Também serão descobertas covariáveis significativas que possibilitem o refinamento da determinação posológica no contexto das interações farmacológicas e das influências exercidas pela doença. Embora os desafios sejam expressivos, o conhecimento das bases genéticas da variabilidade da resposta aos fármacos já está sendo utilizado em decisões farmacoterapêuticas específicas e provavelmente será um componente fundamental para o diagnóstico de qualquer doença e para a seleção dos fármacos e a determinação das doses mais apropriadas.

- Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ, Daly AK. Association of polymorphisms in the cytochrome p450 cyp2c9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet*, **1999**, 353:717–719.
- Alving AS, Carson PE, Flanagan CL, Ickes CE. Enzymatic deficiency in primaquine-sensitive erythrocytes. *Science*, **1956**, 124:484–485.
- Barrett JC, Fry B, Maller J, Daly MJ. Haploview: Analysis and visualization of ld and haplotype maps. *Bioinformatics*, **2005**, 21:263–265.
- Beckmann JS, Estivill X, Antonarakis SE. Copy number variants and genetic traits: Closer to the resolution of phenotypic to genotypic variability. *Nat Rev Genet*, **2007**, 8:639–646.
- Bejerano G, Pheasant M, Makunin I, et al. Ultraconserved elements in the human genome. *Science*, **2004**, 304:1321–1325.
- Boffelli D, Nobrega MA, Rubin EM. Comparative genomics at the vertebrate extremes. *Nat Rev Genet*, **2004**, 5:456–465.
- Borges S, Desta Z, Li L, et al. Quantitative effect of CYP2D6 genotype and inhibitors on tamoxifen metabolism: Implication for optimization of breast cancer treatment. *Clin Pharmacol Ther*, **2006**, 80:61–74.
- Brudno M, Do CB, Cooper GM, et al. Lagan and multi-lagan: Efficient tools for large-scale multiple alignment of genomic DNA. *Genome Res*, **2003**, 13:721–731.
- Burchard EG, Ziv E, Coyle N, et al. The importance of race and ethnic background in biomedical research and clinical practice. *N Engl J Med*, **2003**, 348:1170–1175.
- Caraco Y, Blotnick S, Muszkat M. CYP2C9 genotype-guided warfarin prescribing enhances the efficacy and safety of anticoagulation: A prospective randomized controlled study. *Clin Pharmacol Ther*, **2008**, 83:460–470.
- Cargill M, Altshuler D, Ireland J, et al. Characterization of single-nucleotide polymorphisms in coding regions of human genes. *Nat Genet*, **1999**, 22:231–238.
- Chanock S. Genetic variation and hematology: Single-nucleotide polymorphisms, haplotypes, and complex disease. *Semin Hematol*, **2003**, 40:321–328.
- Davies SM, Robison LL, Buckley JD, et al. Glutathione S-transferase polymorphisms and outcome of chemotherapy in childhood acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*, **2001**, 19: 1279–1287.
- den Heijer HM. Hyperhomocysteinaemia as a risk factor for venous thrombosis: An update of the current evidence. *Clin Chem Lab Med*, **2003**, 41:1404–1407.
- Drazen JM, Yandava CN, Dube L, et al. Pharmacogenetic association between alox5 promoter genotype and the response to anti-asthma treatment. *Nat Genet*, **1999**, 22:168–170.
- Eichelbaum M, Gross AS. The genetic polymorphism of debrisoquine/sparteine metabolism-clinical aspects. *Pharmacol Ther*, **1990**, 46:377–394.
- Eichelbaum M, Spannbrucker N, Dengler HJ. Proceedings: N-oxidation of sparteine in man and its interindividual differences. *Nauyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, **1975**, 287 (Suppl): R94.
- Erwin C. Legal update: Living with the genetic information non-discrimination act. *Genet Med*, **2008**, 10:869–873.
- Essen GGV, Rensma PL, Zeeuw DD, et al. Association between angiotensin-converting-enzyme gene polymorphism and failure of renoprotective therapy. *Lancet*, **1996**, 347:94–95.
- Evans WE, Johnson JA. Pharmacogenomics: The inherited basis for interindividual differences in drug response. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, **2001**, 2:9–39.
- Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics—drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med*, **2003**, 348: 538–549.
- Evans WE, Relling MV. Moving towards individualized medicine with pharmacogenomics. *Nature*, **2004**, 429:464–468.
- Furuta T, Shirai N, Sugimoto M, et al. Pharmacogenomics of proton pump inhibitors. *Pharmacogenomics*, **2004**, 5:181–202.
- Goetz MP, Kamal A, Ames MM. Tamoxifen pharmacogenomics: The role of CYP2D6 as a predictor of drug response. *Clin Pharmacol Ther*, **2008**, 83:160–166.
- Goldstein JA. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily. *Br J Clin Pharmacol*, **2001**, 52:349–355.
- Gonzalez FJ, Skoda RC, Kimura S, et al. Characterization of the common genetic defect in humans deficient in debrisoquine metabolism. *Nature*, **1988**, 331:442–446.
- Goyette P, Sumner JS, Milos R, et al. Human methylenetetrahydrofolate reductase: Isolation of cDNA, mapping and mutation identification. *Nat Genet*, **1994**, 7:195–200.
- Grant DM, Morike K, Eichelbaum M, Meyer UA. Acetylation pharmacogenetics. The slow acetylator phenotype is caused by decreased or absent arylamine N-acetyltransferase in human liver. *J Clin Invest*, **1990**, 85:968–972.
- Grossman I. Routine pharmacogenetic testing in clinical practice: Dream or reality? *Pharmacogenomics*, **2007**, 8:1449–1459.
- Hartford CM, Dolan ME. Identifying genetic variants that contribute to chemotherapy-induced cytotoxicity. *Pharmacogenomics*, **2007**, 8:1159–1168.
- Haufroid V, Mourad M, Van Kerckhove V, et al. The effect of CYP3A5 and MDR1(ABCB1) polymorphisms on cyclosporine and tacrolimus dose requirements and trough blood levels in stable renal transplant patients. *Pharmacogenetics*, **2004**, 14:147–154.
- Henikoff S, Henikoff JG. Amino acid substitution matrices from protein blocks. *Proc Natl Acad Sci USA*, **1992**, 89:10915–10919.
- Herrington DM, Howard TD, Hawkins GA, et al. Estrogen-receptor polymorphisms and effects of estrogen replacement on high-density lipoprotein cholesterol in women with coronary disease. *N Engl J Med*, **2002**, 346:967–974.
- Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: Multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*, **2000**, 97:3473–3478.
- Hughes HB, Biehl JP, Jones AP, Schmidt LH. Metabolism of isoniazid in man as related to occurrence of peripheral neuritis. *Am Rev Tuberc*, **1954**, 70:266–273.
- Ingelman-Sundberg M, Evans WE. Unravelling the functional genomics of the human CYP2D6 gene locus. *Pharmacogenetics*, **2001**, 11:553–554.
- Ingle JN. Pharmacogenomics of tamoxifen and aromatase inhibitors. *Cancer*, **2008**, 112:695–699.
- International HapMap C, Frazer KA, Ballinger DG, et al. A second generation human haplotype map of over 3.1 million snps. *Nature*, **2007**, 449:851–861.
- Iyer L, Das S, Janisch L, et al. UGT1A1*28 polymorphism as a determinant of irinotecan disposition and toxicity. *Pharmacogenomics J*, **2002**, 2:43–47.
- Johnson JA, Lima JJ. Drug receptor/effector polymorphisms and pharmacogenetics: Current status and challenges. *Pharmacogenetics*, **2003**, 13:525–534.
- Kalow W, Tang BK, Endrenyi L. Hypothesis: Comparisons of inter- and intra-individual variations can substitute for twin studies in drug research. *Pharmacogenetics*, **1998**, 8: 283–289.
- Kim DW, Kim M, Lee SK, et al. Lack of association between C3435T nucleotide MDR1 genetic polymorphism and multidrug-resistant epilepsy. *Seizure*, **2006**, 15:344–347.
- Kimchi-Sarfaty C, Oh JM, Kim IW, et al. A “silent” polymorphism in the MDR1 gene changes substrate specificity1. *Science*, **2007**, 315:525–528.
- Kirchheiner J, Brosen K, Dahl ML, et al. CYP2D6 and CYP2C19 genotype-based dose recommendations for antide-

- pressants: A first step towards subpopulation-specific dosages. *Acta Psychiatr Scand*, **2001**, 104:173–192.
- Klerk M, Verhoef P, Clarke R, *et al*. MTHFR 677C→T polymorphism and risk of coronary heart disease: A meta-analysis. *JAMA*, **2002**, 288:2023–2031.
- Krajinovic M, Costea I, Chiasson S. Polymorphism of the thymidylate synthase gene and outcome of acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*, **2002**, 359:1033–1034.
- Kraus JP, Oliveriusova J, Sokolova J, *et al*. The human cystathionine beta-synthase (CBS) gene: Complete sequence, alter native splicing, and polymorphisms. *Genomics*, **1998**, 52: 312–324.
- Kuehl P, Zhang J, Lin Y, *et al*. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nat Genet*, **2001**, 27:383–391.
- Leabman MK, Huang CC, DeYoung J, *et al*. Natural variation in human membrane transporter genes reveals evolutionary and functional constraints. *Proc Natl Acad Sci USA*, **2003**, 100:5896–5901.
- Lesko LJ. The critical path of warfarin dosing: Finding an optimal dosing strategy using pharmacogenetics. *Clin Pharmacol Ther*, **2008**, 84:301–303.
- Lesko LJ, Woodcock J. Opinion: Translation of pharmacogenomics and pharmacogenetics: A regulatory perspective. *Nat Rev Drug Discov*, **2004**, 3:763–769.
- Lin YS, Dowling AL, Quigley SD, *et al*. Co-regulation of CYP3A4 and CYP3A5 and contribution to hepatic and intestinal midazolam metabolism. *Mol Pharmacol*, **2002**, 62:162–172.
- Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, *et al*. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*, **2004**, 350:2129–2139.
- Mahgoub A, Idle JR, Dring LG, *et al*. Polymorphic hydroxylation of debrisoquine in man. *Lancet*, **1977**, 2:584–586.
- Mallal S, Nolan D, Witt C, *et al*. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet*, **2002**, 359:727–732.
- Mallal S, Phillips E, Carosi G, *et al*. Hla-b*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*, **2008**, 358: 568–579.
- McDonald OG, Krynetski EY, Evans WE. Molecular haplotyping of genomic DNA for multiple single nucleotide polymorphisms located kilobases apart using long range polymerase chain reaction and intramolecular ligation. *Pharmacogenetics*, **2002**, 12:93–99.
- Meyer UA. Pharmacogenetics and adverse drug reactions. *Lancet*, **2000**, 356:1667–1671.
- Meyer UA, Zanger UM. Molecular mechanisms of genetic polymorphisms of drug metabolism. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, **1997**, 37:269–296.
- Miller MP, Kumar S. Understanding human disease mutations through the use of interspecific genetic variation. *Hum Mol Genet*, **2001**, 10:2319–2328.
- Mirkovic N, Marti-Renom MA, Weber BL, *et al*. Structure-based assessment of missense mutations in human BRCA1: Implications for breast and ovarian cancer predisposition. *Cancer Res*, **2004**, 64:3790–3797.
- Monaghan G, Ryan M, Seddon R, *et al*. Genetic variation in bilirubin up-d-glucuronosyltransferase gene promoter and gilbert's syndrome. *Lancet*, **1996**, 347:578–581.
- Murphy GM Jr, Kremer C, Rodrigues HE, Schatzberg AF. Pharmacogenetics of antidepressant medication intolerance. *Am J Psychiatry*, **2003**, 160:1830–1835.
- Nebert DW, McKinnon RA, Puga A. Human drug-metabolizing enzyme polymorphisms: Effects on risk of toxicity and cancer. *DNA Cell Biol*, **1996**, 15:273–280.
- Ng LC, Forslund O, Koh S, *et al*. The response of murine macrophages to infection with *Yersinia pestis* as revealed by DNA microarray analysis. *Adv Exp Med Biol*, **2003**, 529: 155–160.
- Pani MA, Knapp M, Donner H, *et al*. Vitamin D receptor allele combinations influence genetic susceptibility to type 1 diabetes in germans. *Diabetes*, **2000**, 49:504–507.
- Parsons AB, Brost RL, Ding H, *et al*. Integration of chemical-genetic and genetic interaction data links bioactive compounds to cellular target pathways. *Nat Biotechnol*, **2004**, 22:62–69.
- Penno MB, Dvorchik BH, Vesell ES. Genetic variation in rates of antipyrine metabolite formation: A study in uninduced twins. *Proc Natl Acad Sci USA*, **1981**, 78:5193–5196.
- Phillips KA, Veenstra DL, Oren E, *et al*. Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: A systematic review. *JAMA*, **2001**, 286:2270–2279.
- Ramensky V, Bork P, Sunyaev S. Human non-synonymous SNPs: Server and survey. *Nucleic Acids Res*, **2002**, 30: 3894–3900.
- Redon R, Ishikawa S, Fitch KR, *et al*. Global variation in copy number in the human genome. *Nature*, **2006**, 444:444–454.
- Relling MV, Dervieux T. Pharmacogenetics and cancer therapy. *Nature Rev Cancer*, **2001**, 1:99–108.
- Relling MV, Hancock ML, Rivera GK, *et al*. Mercaptopurine therapy intolerance and heterozygosity at the thiopurine Smethyltransferase gene locus. *J Natl Cancer Inst*, **1999**, 91:2001–2008.
- Roden DM. Cardiovascular pharmacogenomics. *Circulation*, **2003**, 108:3071–3074.
- Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med*, **2004**, 350:1013–1022.
- Rosenberg NA, Li LM, Ward R, Pritchard JK. Informativeness of genetic markers for inference of ancestry. *Am J Hum Genet*, **2003**, 73:1402–1422.
- Rosenberg NA, Pritchard JK, Weber JL, *et al*. Genetic structure of human populations. *Science*, **2002**, 298:2381–2385.
- Rosner GL, Panetta JC, Innocenti F, Ratain MJ. Pharmacogenetic pathway analysis of irinotecan. *Clin Pharmacol Ther*, **2008**, 84:393–402.
- Schwarz UI, Ritchie MD, Bradford Y, *et al*. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. *N Engl J Med*, **2008**, 358:999–1008.
- SEARCH Collaborative Group, Link E, Parish S, *et al*. SLCO1B1 Variants and Statin-Induced Myopathy—A Genomewide Study. *N Engl J Med*, **2008**, 359:789–799.
- Shu Y, Leabman MK, Feng B, *et al*. Evolutionary conservation predicts function of variants of the human organic cation transporter, OCT1. *Proc Natl Acad Sci USA*, **2003**, 100: 5902–5907.
- Sills GJ, Mohanraj R, Butler E, *et al*. Lack of association between the C3435T polymorphism in the human multidrug resistance (MDR1) gene and response to antiepileptic drug treatment. *Epilepsia*, **2005**, 46:643–647.
- Stanulla M, Schaeffeler E, Flohr T, *et al*. Thiopurine methyltransferase (tpmt) genotype and early treatment response to mercaptopurine in childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA*, **2005**, 293:1485–1489.
- Stegmaier K, Ross KN, Colavito SA, *et al*. Gene expression-based high-throughput screening(GE-HTS) and application to leukemia differentiation. *Na.Genet*, **2004**, 36:257–263.
- Stephens JC, Schneider JA, Tanguay DA, *et al*. Haplotype variation and linkage disequilibrium in 313 human genes. *Science*, **2001**, 293:489–493.
- Stranger BE, Forrest MS, Dunning M, *et al*. Relative impact of nucleotide and copy number variation on gene expression phenotypes. *Science*, **2007**, 315:848–853.
- Tabor HK, Risch NJ, Myers RM. Candidate-gene approaches for studying complex genetic traits: Practical considerations. *Nat Rev Genet*, **2002**, 3:391–397.
- Tai HL, Krynetski EY, Schuetz EG, *et al*. W.E. Enhanced proteolysis of thiopurine S-methyltransferase (TPMT) encoded by

- mutant alleles in humans (TPMT*3a, TPMT*2): Mechanisms for the genetic polymorphism of tpmt activity. *Proc Natl Acad Sci USA*, **1997**, 94:6444–6449.
- Tan S, Hall IP, Dewar J, *et al.* Association between beta 2-adrenoceptor polymorphism and susceptibility to bronchodilator desensitisation in moderately severe stable asthmatics. *Lancet*, **1997**, 350:995–999.
- Taylor DR, Kennedy MA. Genetic variation of the beta(2)adrenoceptor: Its functional and clinical importance in bronchial asthma. *Am J Pharmacogenom*, **2001**, 1:165–174.
- Tirona RG, Leake BF, Merino G, Kim RB. Polymorphisms in OATP-C: Identification of multiple allelic variants associated with altered transport activity among European- and African-americans. *J Biol Chem*, **2001**, 276:35669–35675.
- Townsend DM, Tew KD. The role of glutathione-S-transferase in anti-cancer drug resistance. *Oncogene*, **2003**, 22:7369–7375.
- Turgut S, Yaren A, Kursunluoglu R, Turgut G. MDR1 C3435T polymorphism in patients with breast cancer. *Arch Med Res*, **2007**, 38:539–544.
- Ulrich CM, Yasui Y, Storb R, *et al.* Pharmacogenetics of methotrexate: Toxicity among marrow transplantation patients varies with the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism. *Blood*, **2001**, 98:231–234.
- Urban TJ, Gallagher RC, Brown C, *et al.* Functional genetic diversity in the high-affinity carnitine transporter OCTN2 (SLC22A5). *Mol Pharmacol*, **2006**, 70:1602–1611.
- Vesell ES. Genetic and environmental factors causing variation in drug response. *Mutat Res*, **1991**, 247:241–257.
- Vesell ES. Advances in pharmacogenetics and pharmacogenomics. *J Clin Pharmacol*, **2000**, 40:930–938.
- Vesell ES, Page JG. Genetic control of drug levels in man: Antipyrine. *Science*, **1968**, 161:72–73.
- Villafranca E, Okruzhnov Y, Dominguez MA, *et al.* Polymorphisms of the repeated sequences in the enhancer region of the thymidylate synthase gene promoter may predict downstaging after preoperative chemoradiation in rectal cancer. *J Clin Oncol*, **2001**, 19:1779–1786.
- Watters JW, Kraja A, Meucci MA, *et al.* Genome-wide discovery of loci influencing chemotherapy cytotoxicity. *Proc Natl Acad Sci USA*, **2004**, 101:11809–11814.
- Weinshilboum R. Inheritance and drug response. *N Engl J Med*, **2003**, 348:529–537.
- Weinshilboum R, Wang, L. Pharmacogenomics: Bench to bedside. *Nat Rev Drug Discov*, **2004**, 3:739–748.
- Weinshilboum RM, Sladek SL. Mercaptopurine pharmacogenetics: Monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity. *Am J Hum Genet*, **1980**, 32:651–662.
- Wen MS, Lee M, Chen JJ, *et al.* Prospective study of warfarin dosage requirements based on CYP2C9 and VKORC1 genotypes. *Clin Pharmacol Ther*, **2008**, 84:83–89.
- Xie HG, Kim RB, Wood AJ, Stein CM. Molecular basis of ethnic differences in drug disposition and response. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, **2001**, 41:815–850.
- Xu ZH, Freimuth RR, Eckloff B, *et al.* Human 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate synthetase 2 (PAPSS2) pharmacogenetics: Gene resequencing, genetic polymorphisms and functional characterization of variant allozymes. *Pharmacogenetics*, **2002**, 12:11–21.
- Yates CR, Krynetski EY, Loennechen T, *et al.* Molecular diagnosis of thiopurine S-methyltransferase deficiency: Genetic basis for azathioprine and mercaptopurine intolerance. *Ann Intern Med*, **1997**, 126:608–614.

Seção

Neurofarmacologia

- | | |
|---------------------|--|
| Capítulo 8. | Neurotransmissão: os sistemas nervosos autônomo e somático motor / 171 |
| Capítulo 9. | Agonistas e antagonistas dos receptores muscarínicos / 219 |
| Capítulo 10. | Agentes anticolinesterásicos / 239 |
| Capítulo 11. | Fármacos que atuam na junção neuromuscular e nos gânglios autônomos / 255 |
| Capítulo 12. | Agonistas e antagonistas adrenérgicos / 277 |
| Capítulo 13. | 5-Hidroxitriptamina (serotonina) e dopamina / 335 |
| Capítulo 14. | Neurotransmissão e sistema nervoso central / 363 |
| Capítulo 15. | Tratamento farmacológico da depressão e dos transtornos de ansiedade / 397 |
| Capítulo 16. | Farmacoterapia da psicose e da mania / 417 |
| Capítulo 17. | Hipnóticos e sedativos / 457 |
| Capítulo 18. | Opioides, analgesia e tratamento da dor / 481 |
| Capítulo 19. | Anestésicos gerais e gases terapêuticos / 527 |
| Capítulo 20. | Anestésicos locais / 565 |
| Capítulo 21. | Farmacoterapia das epilepsias / 583 |
| Capítulo 22. | Tratamento dos distúrbios degenerativos do sistema nervoso central / 609 |
| Capítulo 23. | Etanol e metanol / 629 |
| Capítulo 24. | Adicção a drogas / 649 |

8 Capítulo

Neurotransmissão: os sistemas nervosos autônomo e somático motor

Thomas C. Westfall e David P. Westfall

ANATOMIA E FUNÇÕES GERAIS

O sistema nervoso autônomo (SNA), também denominado *sistema nervoso visceral*, *vegetativo* ou *involuntário*, distribui-se amplamente por todo o organismo e regula as funções autônomas que ocorrem sem controle consciente. Na periferia, ele consiste em nervos, gânglios e plexos que inervam o coração, vasos sanguíneos, glândulas e outras vísceras, e ainda os músculos lisos em vários tecidos.

Diferenças entre os nervos autônomos e somáticos. Os nervos eferentes do sistema involuntário suprem todas as estruturas inervadas do organismo, com a exceção dos músculos esqueléticos, que são servidos pelos nervos somáticos. As junções sinápticas mais distais do arco reflexo autônomo ocorrem em gânglios situados inteiramente fora do eixo cerebrospinal. Embora pequenos, esses gânglios são estruturas complexas contendo sinapses axodendríticas entre os neurônios pré e pós-ganglionares. Os nervos somáticos são desprovidos de gânglios periféricos, e as suas sinapses localizam-se, em sua totalidade, no interior do eixo cerebrospinal. Muitos nervos autônomos formam extensos plexos, mas tais redes estão ausentes nos sistemas somáticos. Enquanto os nervos motores destinados aos músculos esqueléticos são mielinizados, os autônomos pós-ganglionares geralmente não o são. Quando os nervos eferentes espinais são interrompidos, os músculos esqueléticos desnervados perdem o tônus miogênico, paralisam e atrofiam, ao passo que os músculos lisos e as glândulas geralmente retêm algum grau de atividade espontânea, independente da integridade da inervação.

Fibras aferentes viscerais. As fibras aferentes originadas das estruturas viscerais são o primeiro elo dos arcos reflexos do sistema autônomo. Afora algumas exceções, como os reflexos axoniais locais, a maior parte dos reflexos viscerais é mediada através do sistema nervoso central (SNC).

As informações sobre o *status* das vísceras são transmitidas ao SNC por meio de dois sistemas sensoriais principais: o sistema sensorial visceral dos nervos cranianos (parassimpático) e o sistema aferente visceral espinal (simpático) (Saper, 2002). O sistema sensorial visceral craniano conduz principalmente as informações mecanorreceptoras e quimiossensitivas, ao passo que os aferentes do sistema visceral espinal carregam principalmente as sensações relacionadas à temperatura e às lesões teciduais de origem mecânica, química ou térmica. As informações sensoriais viscerais cranianas entram no SNC por quatro nervos cranianos: nervos trigêmeo (V), facial (VII), glossofaríngeo (IX) e vago (X). Esses nervos transmitem informações sensoriais viscerais oriundas da parte interna do rosto e da cabeça (V); da língua (paladar, VII); do palato duro e da parte alta da orofaringe (IX); do corpo carotídeo, da parte baixa da orofaringe, da laringe, da traqueia, do esôfago e, com exceção das vísceras pélvicas, dos órgãos torácicos e abdominais (X). As vísceras pélvicas são inervadas por ramos que se originam desde o segundo até o quarto segmentos espinais sacrais.

Topograficamente, os aferentes viscerais oriundos desses quatro nervos terminam no núcleo do trato solitário (NTS) (Altschuler e cols., 1989). O local mais importante para o término das fibras provenientes do NTS é o núcleo parabraquial, que, por esse motivo, é a principal estação de envio de mensagens. O núcleo parabraquial consiste em pelo menos 13 subnúcleos separados que, por seu turno, se projetam extensamente para uma ampla variedade de locais no tronco cerebral, hipotálamo, base do cérebro anterior, tálamo e córtex cerebral. Outras projeções, diretas desde o NTS, também inervam essas estruturas cerebrais.

Os aferentes sensoriais originados dos órgãos viscerais também entram no SNC através dos nervos espinais. Aqueles concernentes à quimiossensação muscular podem atingir todos os níveis espinais, ao passo que os aferentes sensoriais viscerais simpáticos geralmente chegam aos níveis torácicos, onde se localizam os neurônios pré-ganglionares simpáticos. Os aferentes sensoriais pélvicos oriundos dos segmentos espinais S2-S4 entram nesse nível e são importantes para a regulação das eferências parassimpáticas sacrais. Em geral, os aferentes viscerais que entram pelos

nervos espinais levam informações concernentes à temperatura, bem como aferências viscerais nociceptivas relacionadas com estímulos mecânicos, químicos e térmicos. As principais vias seguem-se pelos aferentes viscerais espinais ascendentes são complexas e controversas (Saper, 2002). A maior parte delas provavelmente se une aos aferentes musculoesqueléticos e cutâneos e ascendem pelos tratos espinotalâmicos e espinoreticulares. Outras ascendem pela coluna dorsal. Um importante aspecto das vias ascendentes é que elas fornecem colaterais que se unem às vias sensoriais viscerais cranianas em quase todos os níveis (Saper, 2000). No nível do tronco cerebral, as colaterais oriundas do sistema espinal unem-se ao sistema sensorial dos nervos cranianos no NTS, na parte ventrolateral do bulbo e no núcleo parabraquial. No nível do cérebro anterior, o sistema espinal parece formar uma extensão posterolateral do tálamo e do córtex sensorial visceral dos nervos cranianos (Saper, 2000).

Os neurotransmissores que intermediam a transmissão originária das fibras sensoriais não foram caracterizados de forma inequívoca. A substância P e o peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (PRGC), presentes nas fibras sensoriais aferentes, nos gânglios das raízes posteriores e no corno posterior da medula espinal, são os principais candidatos para os neurotransmissores que comunicam os estímulos nociceptivos originados da periferia para a medula espinal e para as estruturas mais altas. Outros peptídeos neuroativos, incluindo a somatostatina, o polipeptídeo intestinal vasoativo (PIV) e a colecistocinina, também foram encontrados nos neurônios sensoriais (Hökfelt e cols., 2000), e um ou mais desses peptídeos podem ter papel na transmissão dos impulsos aferentes oriundos de estruturas autônomas. O trifosfato de adenosina (ATP) parece ser um neurotransmissor em certos neurônios sensoriais, incluindo os que inervam a bexiga. As encefalinas, presentes nos interneurônios na medula espinal dorsal (no interior de uma área denominada *substância gelatinosa*), têm efeitos antinociceptivos que parecem decorrer de ações pré-sinápticas e pós-sinápticas destinadas a inibir a liberação de substância P e diminuir a atividade das células que se projetam desde a medula espinal até os centros mais altos do SNC. Os aminoácidos excitatórios glutamato e aspartato também têm importantes papéis na transmissão das respostas sensoriais para a medula espinal.

Conexões autonômicas centrais. Provavelmente não há centros de integração puramente autônomos ou somáticos, ocorrendo entre eles uma extensa superposição. Respostas somáticas são sempre acompanhadas de respostas viscerais e vice-versa. Reflexos autônomos podem ser evocados no nível da medula espinal. Eles são claramente demonstráveis em animais de experimentação ou em seres humanos com transecção da medula espinal, manifestando-se por suores, alterações da pressão arterial, respostas vasomotoras a alterações da temperatura e esvaziamento reflexo da bexiga, reto e vesículas seminais. Existem extensas ramificações centrais do SNA acima do nível da medula espinal. É bem conhecida, por exemplo, a integração do controle da respiração no bulbo. O hipotálamo e o NTS são geralmente vistos como os principais *locus* de integração das funções do SNA, que incluem a regulação da temperatura corporal, do equilíbrio hídrico, do metabolismo dos carboidratos e gorduras, da pressão arterial, emoções, sono, respiração e reprodução. Os sinais são recebidos através das vias ascendentes espinobulbares, do sistema límbico, do neocórtex, do córtex e, em menor extensão, de outros centros cerebrais mais altos. A estimulação do NTS e do hipotálamo ativa as vias bulboespinais e o débito hormonal que medeiam as respostas autônomas e motoras (Andresen e Kunze, 1994; Capítulo 14). Os núcleos hipotalâmicos que se situam posterior e lateralmente são simpáticos em suas principais conexões, ao passo

que as funções parassimpáticas são evidentemente integradas pelos núcleos da linha média, na região do túber cinéreo, e pelos núcleos que se situam anteriormente.

O SNC pode produzir uma ampla variedade de respostas autônomas e somáticas estereotipadas, desde a ativação isolada de neurônios simpáticos e parassimpáticos até a ativação mais generalizada desses nervos, com padrões altamente integrados de resposta. Há padrões altamente diferenciados de atividade frente a uma variedade de condições fisiológicas, consistentes com a necessidade de modulação de diferentes funções orgânicas. Há evidências de uma organização organotrópica de grupos de neurônios em múltiplos níveis do SNC que gera esses vários padrões de respostas simpáticas e parassimpáticas. Os geradores de padrões nesses diferentes níveis do neuroeixo são frequentemente organizados de modo hierárquico, o que permite respostas individuais ou mais amplas, elaboradas por múltiplas unidades individuais.

Padrões de resposta altamente integrados em geral são organizados no nível hipotalâmico e envolvem componentes autônomos, endócrinos e comportamentais. Por outro lado, respostas padronizadas mais limitadas são organizadas em outros níveis da parte basal do cérebro anterior, tronco cerebral e medula espinal.

Divisões do sistema autônomo periférico. Na sua porção eferente, o SNA consiste em duas grandes divisões: (1) o efluxo simpático ou toracolombar e (2) o efluxo parassimpático ou craniosacral. Uma breve descrição desses aspectos anatômicos é necessária para a compreensão das ações dos fármacos autônomos.

O arranjo das principais partes do SNA periférico está representado esquematicamente na Figura 8-1. O neurotransmissor de todas as fibras autônomas pré-ganglionares, da maioria das fibras parassimpáticas pós-ganglionares e de umas poucas fibras simpáticas pós-ganglionares é a *acetilcolina* (ACh). Alguns nervos parassimpáticos pós-ganglionares usam NO (óxido nítrico) como neurotransmissor; nervos que liberam NO são denominados nitritérgicos (Toda e Okamura, 2003). As fibras adrenérgicas compreendem a maioria das fibras simpáticas pós-ganglionares; aqui, o transmissor primário é a *norepinefrina* (NE, *norepinefrina*, *levarterenol*). Os termos *colinérgico* e *adrenérgico* foram propostos originalmente por Dale para descrever os neurônios que liberavam ACh ou NE, respectivamente. Nem todos os transmissores das fibras aferentes primárias, como as dos mecanorreceptores e quimiorreceptores do corpo carotídeo e do arco aórtico, foram identificadas de forma conclusiva. A substância P e o glutamato são tidos como os mediadores de muitos impulsos aferentes; ambos estão presentes em altas concentrações na medula espinal dorsal.

Sistema nervoso simpático. As células que dão origem às fibras pré-ganglionares dessa divisão se localizam principalmente nas colunas intermediolaterais da medula espinal e se estendem desde o primeiro segmento torácico até o segundo ou terceiro segmento lombar. Os axônios originados nessas células são conduzidos pelas raízes nervosas anteriores (ventrais) e fazem sinapse

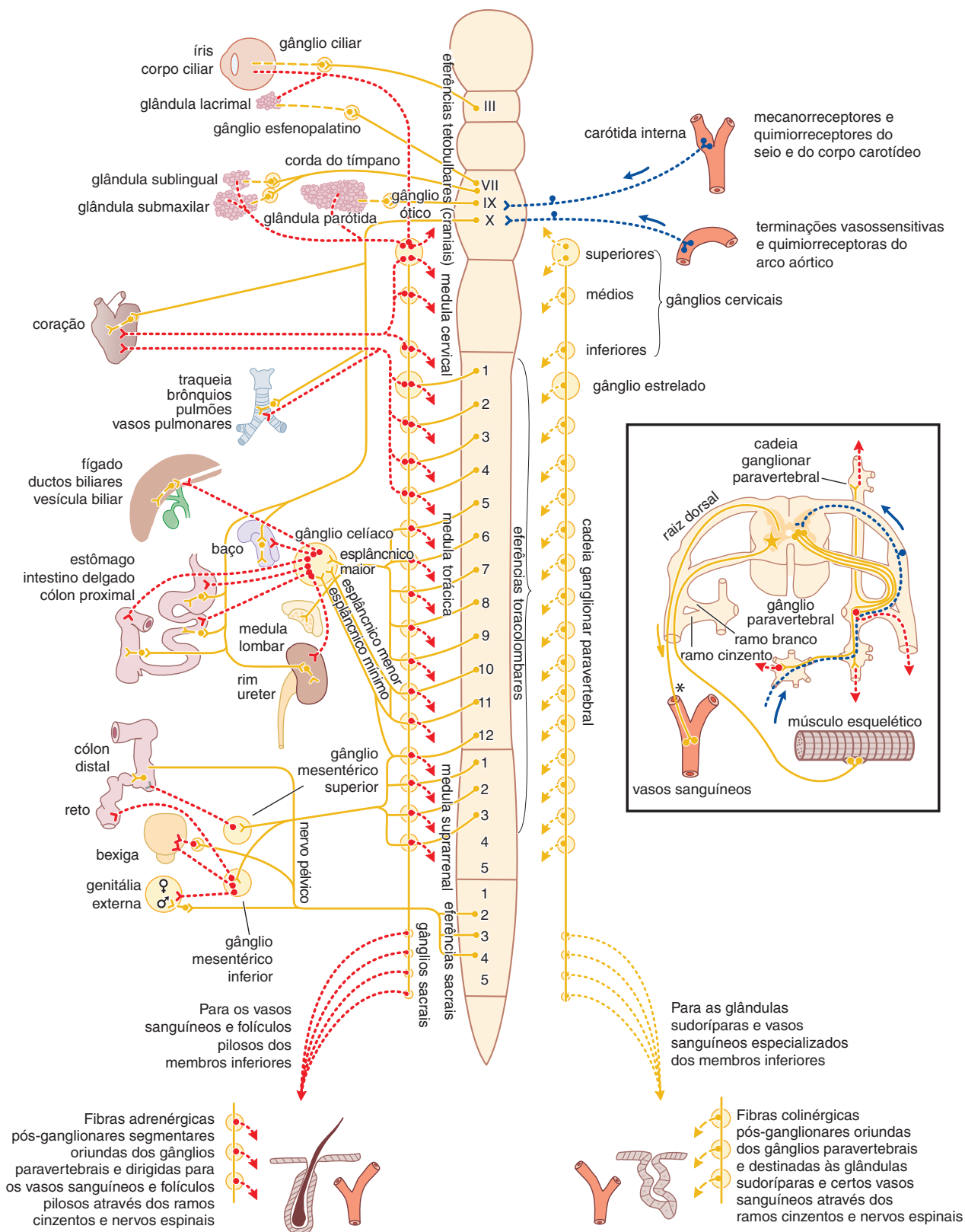


Figura 8-1 O sistema nervoso autônomo. Representação esquemática dos nervos autônômicos e dos órgãos efetores com base na mediação química dos impulsos nervosos. Amarelo, colinérgicos; vermelho, adrenérgicos; azul pontilhado, aferentes viscerais; linhas sólidas, pré-ganglionares; linhas interrompidas, pós-ganglionares. No retângulo superior, à direita, são mostrados os detalhes mais precisos das ramificações das fibras adrenérgicas em qualquer um dos segmentos da medula espinhal, o trajeto dos nervos aferentes viscerais, a natureza colinérgica dos nervos motores somáticos destinados à musculatura esquelética e a natureza presumivelmente colinérgica das fibras vasodilatadoras nas raízes dorsais dos nervos espinais. O asterisco (*) indica que não se sabe se essas fibras vasodilatadoras são motoras ou sensoriais ou onde estão situados os seus corpos celulares.

com neurônios que se situam em gânglios simpáticos fora do eixo cerebrospinal. Esses gânglios são encontrados em três localizações: paravertebral, pré-vertebral e terminal.

Os 22 pares de gânglios simpáticos paravertebrais formam as cadeias laterais de cada lado da coluna vertebral. Eles são conectados entre si por troncos nervosos e aos nervos espinais pelos *ramos comunicantes*. Os ramos brancos restringem-se aos segmentos toracolombares do efluxo simpático; eles conduzem as fibras mielinizadas pré-ganglionares que deixam a medula espinal através das raízes espinais anteriores. Os ramos cinzentos originam-se nos gânglios e levam de volta aos nervos espinais as fibras pós-ganglionares, para distribuição às glândulas sudoríparas, músculos pilomotores e vasos sanguíneos dos músculos esqueléticos e da pele. Os gânglios pré-vertebrais se localizam no abdome e na pelve, próximos à superfície ventral da coluna vertebral óssea, e consistem principalmente em celiaco (solar), mesentérico superior, aortorrenal e mesentérico inferior. Os gânglios terminais existem em pequeno número, localizam-se próximos aos órgãos que inervam e incluem aqueles conectados à bexiga e ao reto e, na região do pescoço, o gânglio cervical. Além disso, pequenos gânglios intermediários se situam exteriormente à cadeia vertebral convencional, especialmente na região toracolombar. Eles existem em número e localização variáveis, mas habitualmente estão em estreita proximidade aos ramos comunicantes e às raízes nervosas espinais anteriores.

As fibras pré-ganglionares que saem da medula espinal podem fazer sinapse com neurônios de mais de um gânglio simpático. Seus principais gânglios de destino não necessariamente correspondem ao nível original em que a fibra pré-ganglionar deixou a medula espinal. Muitas dessas fibras desde o quinto até o último segmento torácico ultrapassam os gânglios paravertebrais para formar os nervos esplâncnicos. A maior parte das fibras desses nervos não constitui sinapse até que alcançam o gânglio celiaco; outras inervam diretamente a medula suprarrenal (ver discussão que segue).

As fibras pós-ganglionares que se originam nos gânglios simpáticos inervam as estruturas viscerais do tórax, abdome, cabeça e pescoço. O tronco e os membros são supridos por fibras simpáticas nos nervos espinais, como descritas. Os gânglios pré-vertebrais contêm os corpos celulares cujos axônios inervam as glândulas e os músculos lisos das vísceras abdominais e pélvicas. Muitas das fibras simpáticas torácicas superiores oriundas dos gânglios vertebrais formam plexos terminais, como cardíaco, esofágico e pulmonar. A distribuição simpática para a cabeça e o pescoço (vasomotor, pupilodilatadora, secretória e pilomotora) é feita por meio da cadeia simpática cervical e seus três gânglios. Todas as fibras pós-ganglionares dessa cadeia surgem de corpos celulares localizados nesses três gânglios; todas as fibras pré-ganglionares surgem dos segmentos torácicos superiores da

medula espinal, não existindo, acima do primeiro nível torácico, fibras simpáticas deixando o SNC.

A medula suprarrenal e outros tecidos cromafins são embriológica e anatomicamente similares aos gânglios simpáticos; todos derivam da crista neural. Em seres humanos e em muitas outras espécies, a medula suprarrenal difere dos gânglios simpáticos pelo fato de que a sua principal catecolamina é a *epinefrina* (EPI, *adrenalina*), ao passo que as fibras simpáticas pós-ganglionares liberam NE. As células cromafins na medula suprarrenal são inervadas por fibras pré-ganglionares típicas, que liberam ACh.

Sistema nervoso parassimpático. O sistema nervoso parassimpático consiste nas fibras pré-ganglionares que se originam no SNC e de suas conexões pós-ganglionares. As regiões de origem central são o mesencéfalo, o bulbo e a parte sacral da medula espinal. O efluxo mesencefálico ou tectal consiste em fibras que se originam no núcleo de Edinger-Westphal do terceiro nervo craniano e se encaminham ao gânglio ciliar na órbita. O efluxo bulbar é composto por componentes parassimpáticos do sétimo, nono e décimo nervos cranianos. As fibras do sétimo nervo (facial) formam a corda do tímpano, que inerva os gânglios localizados nas glândulas submaxilares e sublinguais. Elas também formam o nervo petroso superficial maior, que inerva o gânglio esfenopalatino. Os componentes autônomos do nono nervo (glossofaríngeo) inervam o gânglioótico. As fibras parassimpáticas pós-ganglionares desses gânglios suprem o esfíncter da íris (o músculo constritor da pupila), o músculo ciliar, as glândulas salivares, lacrimais, bem como as mucosas do nariz, da boca e da faringe. Essas fibras também incluem os nervos vasodilatadores desses mesmos órgãos. O décimo nervo craniano (vago) surge do bulbo e contém fibras pré-ganglionares, a maior parte das quais não faz sinapse até que tenha alcançado os muitos gânglios pequenos que se situam diretamente sobre ou no interior das vísceras do tórax e do abdome. Na parede intestinal, as fibras vagais terminam em torno das células ganglionares dos plexos mioentérico e submucoso. Assim, no ramo parassimpático do SNA, as fibras pré-ganglionares são muito longas, ao passo que as pós-ganglionares são muito curtas. O nervo vago conduz também um número muito maior de fibras aferentes (mas, aparentemente, nenhuma de dor) desde as vísceras até o bulbo; os seus corpos celulares se situam principalmente no gânglio nodoso.

O efluxo sacral parassimpático consiste em axônios que têm origem em células do segundo, terceiro e quarto segmentos da medula sacra e que caminham como fibras pré-ganglionares para formar os nervos pélvicos (*os nervos eretores*). Essas fibras constituem sinapse em gânglios terminais localizados próximos ou no interior da bexiga, reto e órgãos sexuais. Os efluxos vagais e sacrais fornecem fibras motoras e secretórias para os órgãos torácicos, abdominais e pélvicos, tal como indicado na Figura 8-1.

Sistema nervoso entérico. Os processos de mistura, propulsão e absorção de nutrientes no trato GI são controlados localmente por uma parte especial do sistema nervoso periférico, chamado *sistema nervoso entérico* (SNE). O SNE está envolvido no controle sensorimotor, consistindo em neurônios aferentes sensoriais e em um número de nervos motores e interneurônios que se organizam principalmente em dois plexos nervosos: o mioentérico (de Auerbach) e o submucoso (de Meissner). O plexo mioentérico, localizado entre as camadas musculares longitudinal e circular, tem um importante papel na contração e no relaxamento do músculo liso GI (Kunze e Furness, 1999). O plexo submucoso está envolvido com as funções secretórias e absorptivas do epitélio GI, com o fluxo sanguíneo local e com atividades neuroimunes (Cooke, 1998).

Embora originalmente classificado por Langley na década de 1920 como uma terceira divisão do SNA, o SNE é constituído por componentes dos sistemas nervosos simpático e parassimpático e estabelece conexões nervosas sensoriais através dos gânglios espinais e nodoso (Capítulo 46).

Os impulsos parassimpáticos pré-ganglionares para o trato GI são feitos por meio do vago e dos nervos pélvicos. A ACh é liberada dos neurônios pré-ganglionares e ativam receptores nicotínicos da ACh (nAChRs) nos neurônios pós-ganglionares dos gânglios entéricos. Impulsos pré-ganglionares excitatórios ativam neurônios motores excitatórios e inibitórios que controlam processos como a contração muscular, as secreções e a absorção. Os nervos simpáticos pós-ganglionares também fazem sinapse com neurônios intrínsecos e em geral induzem relaxamento, inibindo a liberação de ACh. Os impulsos simpáticos também podem ser excitatórios em alguns esfíncteres musculares.

Há neurônios aferentes primários intrínsecos com corpos celulares nos gânglios entéricos e processos que se estendem para a lâmina própria da mucosa. Estes neurônios respondem a estímulos químicos luminiais, à deformação mecânica da mucosa e ao estiramento (Costa e cols., 2000). As terminações nervosas dos neurônios aferentes primários podem ser ativadas por inúmeras substâncias endógenas, das quais a mais importante é a 5-hidroxitriptamina (5-HT), que é secretada pelas células enterocromafins do interior da mucosa. As células enterocromafins constituem provavelmente o mecanismo de transdução sensorial primário que ativa os neurônios aferentes.

A informação dos impulsos neurais aferentes e pré-ganglionares aos gânglios entéricos são integrados e distribuídos por uma rede de interneurônios. Estas células constituem vias ascendentes e descendentes no interior dos plexos entéricos envolvidos na geração de reflexos GI estereotípicos, como a inibição ascendente e o relaxamento descendente (receptivos). A ACh é o neurotransmissor primário, gerando estímulos excitatórios entre interneurônios, mas outras substâncias, como ATP (via receptores P2X pós-juncionais), substância P (por meio de receptores NK₃) e 5-HT (usando receptores 5-HT₃), também são importantes na mediação de processos integradores via interneurônios.

As camadas musculares do trato GI têm inervação dual por neurônios motores excitatórios e inibitórios, com corpos celulares primariamente nos gânglios mioentéricos (Kunze e Furness, 1999). A ACh, além de ser um neurotransmissor liberado dos neurônios pré-ganglionares nos gânglios, também serve como

neurotransmissor motor excitatório primário liberado pelos neurônios pós-ganglionares. A ACh ativa receptores M₂ e M₃ nas células pós-juncionais para provocar respostas motoras. Entretanto, o bloqueio farmacológico dos receptores colinérgicos muscarínicos (mAChRs) não bloqueia toda a neurotransmissão excitatória, porque as neurocininas (neurocinina A e substância P) também são armazenadas e liberadas por neurônios motores excitatórios e contribuem para a excitação pós-juncional via receptores NK₁ e NK₂ (Costa e cols., 1996).

Os neurônios inibidores motores também são abundantes no TGI e regulam eventos de motilidade importantes, como acomodação, relaxamento de esfíncteres e relaxamento receptivo descendente. As respostas inibitórias são evocadas por pelo menos dois transmissores principais, presentes em graus variados, dependendo da região do intestino e da espécie. Um substância purínica, ATP ou β-nicotinamida adenina dinucleotídeo (β-NAD) (Mutafova-Yambolieva, 2007), provoca relaxamento por meio de receptores P2Y₁ pós-juncionais. O NO também é um importante transmissor que ativa a produção de GMP_C e deflagra a fosforilação pelo efetor ativando a PKG. Neuropeptídeos inibitórios, como o polipeptídeo intestinal vasoativo (PIV) e o peptídeo hipofisário ativador da adenililciclase (PHAAC), também podem ser liberados dos neurônios inibitórios sob condições de estimulação intensa (Kunze e Furness, 1999).

Em geral, os neurônios motores não inervam diretamente as células musculares lisas do TGI. Os terminais nervosos fazem conexões sinápticas com células intersticiais de Cajal (CIC) e estas células fazem conexões elétricas (junções estreitadas) com as células musculares lisas (Ward e cols., 2000). Assim, as CIC são os transdutores pós-juncionais que recebem os impulsos dos neurônios motores entéricos, e a perda destas células tem sido associada a condições que parecem neuropatias. As CIC tem todos os principais receptores e efetores necessários para transduzir neurotransmissores excitatórios e inibitórios em respostas pós-juncionais (Chen e cols., 2007).

Diferenças entre os nervos simpáticos, parassimpáticos e motores. O sistema simpático distribui-se a efetores em todo o organismo, ao passo que a distribuição do parassimpático é muito mais limitada. Além disso, as fibras simpáticas ramificam-se em uma extensão muito maior. Uma fibra simpática pré-ganglionar pode percorrer uma considerável distância desde a cadeia simpática e passar através de vários gânglios antes de finalmente constituir sinapse com um neurônio pós-ganglionar. Suas terminações fazem contato com um grande número de neurônios pós-ganglionares. Em alguns gânglios, a razão entre os axônios pré-ganglionares e as células ganglionares pode ser de 1:20 ou mais. Essa organização permite uma descarga difusa do sistema simpático. Além disso, a inervação sináptica se superpõe, de modo que uma célula ganglionar pode ser suprida por várias fibras pré-ganglionares.

O sistema parassimpático, em contraste, tem gânglios terminais muito próximos ou no interior dos órgãos inervados, tendo, assim, influências mais circunscritas. Em alguns órgãos, foi sugerida uma relação de 1:1 entre o número de fibras pré e pós-ganglionares, mas já se estimou que a razão entre as fibras vagais pré-ganglionares

e as células ganglionares do plexo mioentérico é de 1:8.000. Decorre daí que essa distinção entre os dois sistemas não se aplica a todos os locais.

Os corpos celulares dos neurônios motores somáticos residem no corno ventral da medula espinal; o axônio divide-se em muitos ramos, cada um dos quais inerva uma única fibra muscular, de tal modo que mais de 100 fibras musculares podem ser supridas por um único neurônio motor, para formar uma unidade motora. Nas junções neuromusculares, a extremidade do axônio perde a sua bainha de mielina e forma uma arborização terminal que fica em aposição a uma superfície especializada da membrana muscular, denominada *placa terminal motora*. Na terminação nervosa concentram-se mitocôndrias e uma coleção de vesículas sinápticas. Mediante influências tróficas dos nervos, os núcleos celulares da célula musculoesquelética multinucleada que se localizam em aposição próxima às sinapses adquirem a capacidade de ativar genes específicos que expressam as proteínas localizadas nas sinapses (Sanes e Lichtman, 1999). Diferenças entre nervos motores somáticos, simpáticos e parassimpáticos são apresentados de modo esquemático na Figura 8-2.

Detalhes da inervação. As terminações das fibras autônomas pós-ganglionares no músculo liso e nas glândulas formam um rico plexo ou retículo terminal. Esse retículo (às vezes, chamado *plexo autônomo básico*) consiste nas ramificações finais das fibras pós-ganglionares simpáticas, parassimpáticas e aferentes viscerais, as quais se encerram no interior de uma bainha frequentemente interrompida de células satélites ou de Schwann. Nessas interrupções, observam-se, em diferentes fibras, varicosidades repletas de vesículas. Tais varicosidades ocorrem repetidamente, mas a distâncias variáveis, ao longo do curso das ramificações do axônio.

Há “pontes protoplasmáticas” entre as próprias fibras do músculo liso, nos pontos de contato entre as suas membranas plasmáticas. Acredita-se que elas permitam a condução direta dos impulsos de célula à célula, sem a necessidade de transmissão química. Essas estruturas já foram denominadas *nexos* ou *junções estreitadas* e permitem às fibras do músculo liso funcionar como uma unidade sincial.

Os gânglios simpáticos são extremamente complexos em termos anatômicos e farmacológicos (ver Capítulo 11). As fibras pré-ganglionares perdem as suas bainhas de mielina e dividem-se repetidamente em um vasto número de fibras terminais, cujos diâmetros variam de 0,1-0,3 μm ; exceto nos pontos de contato sináptico, elas retêm as suas bainhas de células satélites. A maioria das sinapses é axodendrítica. Aparentemente, uma determinada terminação axônica pode constituir sinapses com um ou mais processos dendríticos.

Respostas dos órgãos efetores aos impulsos nervosos autônomos. Com base nas respostas dos vários órgãos efetores aos impulsos nervosos autônomos, e a partir do conhecimento do tônus autônomo intrínseco, podem-se prever as ações dos fármacos que mimetizam ou inibem as ações desses nervos. Na maior parte das vezes, os neurotransmissores simpáticos e parassimpáticos podem

ser vistos como antagonistas fisiológicos ou funcionais recíprocos. Se um neurotransmissor inibe certa função, o outro habitualmente amplia aquela função. A maior parte das vísceras é innervada por ambas as divisões do SNA, e o nível de sua atividade em qualquer momento representa a integração das influências dos dois componentes. A despeito do conceito convencional de antagonismo entre as duas partes desse sistema, as suas atividades sobre estruturas específicas podem ser ora isoladas e independentes, ora integradas e interdependentes. Por exemplo, os efeitos da estimulação simpática e parassimpática do coração e da íris mostram um padrão de antagonismo funcional no controle da frequência cardíaca e da abertura pupilar, respectivamente, ao passo que as suas ações sobre os órgãos sexuais masculinos são complementares e integradas para promover a função sexual. O ajuste da resistência vascular periférica deve-se principalmente, mas não exclusivamente, ao controle simpático da resistência arteriolar. Os efeitos da estimulação da inervação simpática e parassimpática de vários órgãos, estruturas viscerais e células efetoras estão resumidos no Quadro 8-1.

Funções gerais do sistema nervoso autônomo. A ação integradora do sistema nervoso autônomo (SNA) é de vital importância para o bem-estar do organismo. Em geral, esse sistema regula a atividade de estruturas que não estão sob controle voluntário e que funcionam abaixo do nível de consciência. Assim, a respiração, a circulação, a digestão, a temperatura corporal, o metabolismo, a sudorese e as secreções de certas glândulas endócrinas são reguladas, em parte ou inteiramente, pelo SNA, tornando-o, portanto, o principal regulador da constância do meio interno do organismo.

O sistema simpático e a medula suprarrenal a ele associada não são essenciais para a vida em um ambiente controlado, mas a ausência das funções simpático-adrenais torna-se muito evidente em circunstâncias de estresse. A temperatura corporal não pode ser regulada quando a temperatura ambiente varia; a concentração de glicose no sangue não sobe em resposta a uma necessidade urgente; inexistem as respostas compensatórias vasculares à hemorragia, privação de oxigênio, excitação e exercício; perde-se a resistência à fadiga; perdem-se também os componentes simpáticos das reações instintivas ao ambiente externo; e são discerníveis outras sérias deficiências das forças protetoras do organismo.

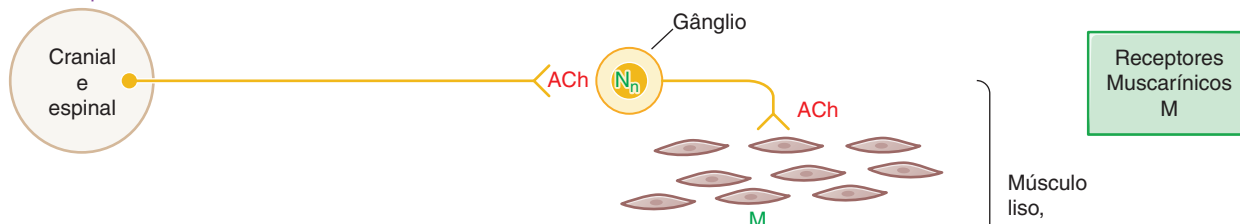
Normalmente, o sistema simpático age de forma contínua; o grau de atividade varia de momento para momento e de órgão para órgão. Desse modo, obtêm-se os ajustes a um ambiente em constante mutação. O sistema simpático-suprarrenal também pode descarregar como uma unidade. Isso ocorre particularmente durante a raiva e o medo, quando as estruturas innervadas pelo simpático em todo o organismo são simultaneamente afetadas.

SISTEMA SOMÁTICO



SISTEMA AUTÔNOMICO

Parassimpático



Simpático

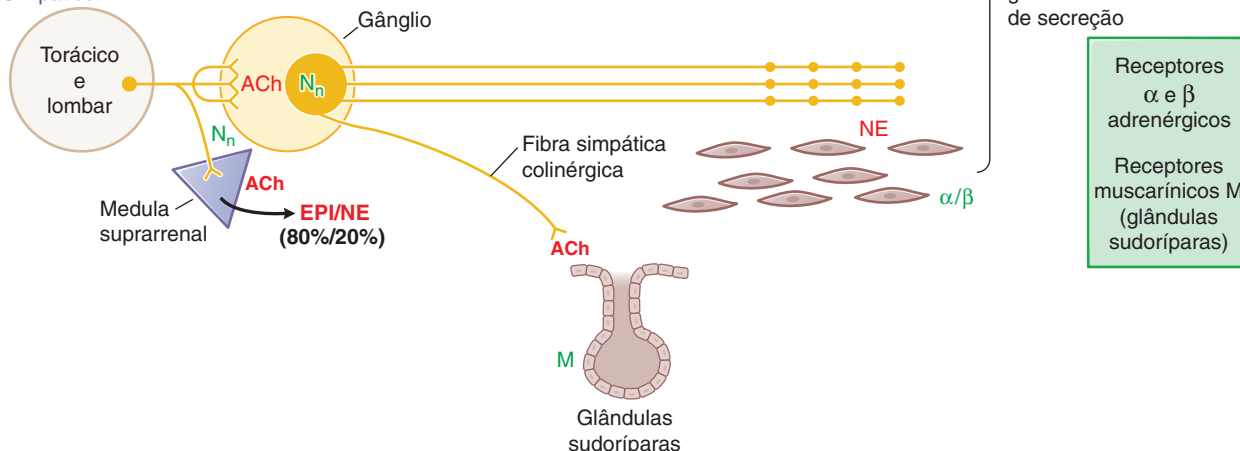


Figura 8-2 Representação esquemática dos nervos motores somáticos e os nervos eferentes do sistema nervoso autônomo. Os principais neurotransmissores, acetilcolina (ACh) e norepinefrina (NE), são mostrados em vermelho. Os receptores para estes transmissores, receptores colinérgicos nicotínicos (N) e muscarínicos (M), receptores α e β adrenérgicos são representados em verde. Os nervos somáticos inervam o músculo esquelético diretamente sem retardo ganglionar. Os nervos autonômicos inervam os músculos lisos, tecido cardíaco e as glândulas. Ambos os sistemas, simpático e parassimpático, têm gânglios onde o transmissor é a ACh da fibra pré-ganglionar; a ACh atua em receptores nicotínicos nos nervos pós-ganglionares. A ACh também é o neurotransmissor nas células da medula suprarrenal, onde atua em receptores nicotínicos para provocar a liberação da catecolamina epinefrina (EPI) e NE na circulação. A EPI representa ~80% das catecolaminas liberadas. A ACh é o neurotransmissor predominante nos nervos parassimpáticos pós-ganglionares e atua em receptores muscarínicos. A NE é o principal neurotransmissor dos nervos simpáticos pós-ganglionares, atuando em receptores α e β adrenérgicos. Observe que os nervos somáticos formam uma junção sináptica especializada, denominada placa motora terminal. Os nervos autonômicos formam um padrão mais difuso com múltiplos locais de sinapses. Os gânglios do sistema parassimpático estão próximos ou dentro dos órgãos inervados com uma relação geral de um para um entre as fibras pré e pós-ganglionares. No sistema simpático, os gânglios em geral estão longe das células efectoras (p. ex., dentro da cadeia ganglionar simpática). As fibras pré-ganglionares simpáticas podem fazer contatos com grande número de fibras pós-ganglionares.

A frequência cardíaca acelera; a pressão arterial se eleva; mais eritrócitos são despejados na circulação pelo baço (em certas espécies); o fluxo sanguíneo é desviado da pele e da região esplâncica para os músculos esqueléticos; a glicemia se eleva; os bronquíolos e as pupilas se dilatam; e o organismo é mais bem preparado para a eventualidade de “lutar ou fugir”. Muitos desses efeitos resultam primariamente ou são reforçados por ações da

epinefrina secretada pela medula suprarrenal (descrito adiante). Além disso, os centros cerebrais mais altos recebem sinais para facilitar respostas dotadas de um propósito ou para imprimir o evento na memória.

O sistema parassimpático é organizado principalmente para descargas limitadas e localizadas. Embora se relacione primariamente à conservação de energia e à manutenção da função dos órgãos durante períodos de

Quadro 8-1

Respostas dos órgãos efetores aos impulsos nervosos autonômicos

SISTEMA ORGÂNICO	EFEITO SIMPÁTICO ^a	SUBTIPO DE RECEPTOR ADRENÉRGICO ^b	EFEITO PARASSIMPÁTICO ^a	SUBTIPO DE RECEPTOR COLINÉRGICO ^b
Olho				
Músculo radial da íris	Contração (midríase) ++	α_1	Contração (miose) +++	M_3, M_2
Esfincter da íris	Relaxamento para visão distante +	β_2	Contração para visão próxima +++	M_3, M_2
Músculo ciliar	Secreção +	α	Secreção +++	M_3, M_2
Glândulas lacrimais				
Coração^c				
Nodo sinoatrial	↑ frequência cardíaca ++	$\beta_1 > \beta_2$	↓ frequência cardíaca +++	$M_2 \gg M_3$
Átrio	↑ contratilidade e da velocidade de condução ++	$\beta_1 > \beta_2$	↓ contratilidade ++ e encurta a duração do PA	$M_2 \gg M_3$
Nodo atrioventricular	↑ automatismo e da velocidade de condução ++	$\beta_1 > \beta_2$	↓ velocidade de condução; bloqueio AV +++	$M_2 \gg M_3$
Sistema de His-Purkinje	↑ automatismo e da velocidade de condução	$\beta_1 > \beta_2$	Pouco efeito	$M_2 \gg M_3$
Ventrículo	↑ contratilidade, velocidade de condução e do automatismo e frequência dos marca-passos idioventriculares +++	$\beta_1 > \beta_2$	Leve ↓ contratilidade	$M_2 \gg M_3$
Vasos sanguíneos (Artérias e arteríolas) ^d				
Coronárias	Constrição +; dilatação ^e ++	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_2$	Sem inervação ^h	—
Pele e mucosas	Constrição +++	α_1, α_2	Sem inervação ^h	—
Músculos esqueléticos	Constrição; dilatação ^{e, f} ++	$\alpha_1; \beta_2$	Dilatação ^h (?)	—
Cerebrais	Constrição (leve)	α_1	Sem inervação ^h	—
Pulmonares	Constrição +; dilatação	$\alpha_1; \beta_2$	Sem inervação ^h	—
Vísceras abdominais	Constrição +++; dilatação +	$\alpha_1; \beta_2$	Sem inervação ^h	—
Glândulas salivares	Constrição +++	α_1, α_2	Dilatação ^h ++	M_3
Renais	Constrição ++; dilatação ++	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$	Sem inervação ^h	
(Veias) ^d	Constrição; dilatação	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_2$		
Endotélio	—	—	↑ sintase de NO ^h	M_3
Pulmões				
Músculos lisos da traqueia e brônquios	Relaxamento	β_2	Contração	$M_3 = M_2$
Glândulas brônquicas	↓ secreção, ↑ secreção	α_1, β_2	Estimulação	M_2, M_3
Estômago				
Motilidade e tônus	↓ (habitualmente) ⁱ +	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$	↑ ⁱ +++	$M_2 = M_3$
Esfincteres	Contração (habitualmente) +	α_1	Relaxamento (habitualmente) +	M_3, M_2
Secreção	Inibição	α_2	Estimulação ++	M_3, M_2

(continua)

Quadro 8-1

Respostas dos órgãos efetores aos impulsos nervosos autonômicos (*Continuação*)

SISTEMA ORGÂNICO	EFEITO SIMPÁTICO ^a	SUBTIPO DE RECEPTOR ADRENÉRGICO ^b	EFEITO PARASSIMPÁTICO ^a	SUBTIPO DE RECEPTOR COLINÉRGICO ^b
Intestinos				
Motilidade e tônus	Redução ^h +	α_1 α_2 ; β_1 β_2	$\uparrow^i$ +++	M ₃ , M ₂
Esfínteres	Contração +	α_1	Relaxamento (habitualmente) +	M ₃ , M ₂
Secreção	↓	α_2	$\uparrow$ ++	M ₃ , M ₂
Vesícula e ductos biliares	Relaxamento +	β_2	Contração +	M
Rins				
Secreção de renina	↓ +; $\uparrow$ ++	α_1 ; β_1	Sem inervação	—
Bexiga urinária				
Detrusor	Relaxamento +	β_2	Contração +++	M ₃ > M ₂
Trígono e esfíncter	Contração ++	α_1	Relaxamento ++	M ₃ > M ₂
Ureter				
Motilidade e tônus	$\uparrow$	α_1	$\uparrow$ (?)	M
Útero	Grávido, contração Relaxamento Não grávido, relaxamento	α_1 β_2 β_2	Variável ^j	M
Órgãos sexuais masculinos	Ejaculação +++	α_1	Ereção +++	M ₃
Pele				
Músculos pilomotores	Contração ++	α_1	—	M ₃ , M ₂
Glândulas sudoríparas	Secreção localizada ^k ++	α_1 —	— Secreção generalizada +++	
Cápsula esplênica	Contração +++ Relaxamento +	α_1 β_2	— —	—
Medula suprarrenal	—		Secreção de epinefrina e norepinefrina	N (α_3) ₂ (β_4) ₃ ; M (secundariamente)
Músculos esqueléticos	Aumento da contratilidade; glicogenólise; captação de K ⁺	β_2	—	—
Fígado	Glicogenólise e gliconeogênese +++	α_1 β_2	—	—
Pâncreas				
Ácinos	↓ secreção +	α	Secreção ++	M ₃ , M ₂
Ilhotas (células β)	↓ secreção +++ $\uparrow$ secreção +	α_2 β_2	—	
Adipócitos^l	Lipólise +++; (termogênese) Inibição da lipólise	α_1 , β_1 , β_2 , β_3 α_2	—	—

(continua)

Quadro 8-1

Respostas dos órgãos efetores aos impulsos nervosos autonômicos (*Continuação*)

SISTEMA ORGÂNICO	EFEITO SIMPÁTICO ^a	SUBTIPO DE RECEPTOR ADRENÉRGICO ^b	EFEITO PARASSIMPÁTICO ^a	SUBTIPO DE RECEPTOR COLINÉRGICO ^b
Glândulas salivares	Secreção de água e K ⁺ +	α_1	Secreção de água e K ⁺ +++	M ₃ , M ₂
Glândulas nasofaríngeas	—		Secreção ++	M ₃ , M ₂
Glândula pineal	Síntese de melatonina	β	—	
Hipófise posterior	Secreção HAD	β_1	—	
Terminações nervosas autonômicas				
Terminações simpáticas				
Autorreceptores	Inibição da liberação de NE	$\alpha_{2A} > \alpha_{2C} (\alpha_{2B})$	Inibição da liberação de NE	M ₂ , M ₄
Heterorreceptores	—			
Terminações parassimpáticas				
Autorreceptores	—	—	Inibição da liberação de ACh	M ₂ , M ₄
Heterorreceptores	Inibição da liberação de ACh	$\alpha_{2A} > \alpha_{2C}$	—	—

^aAs respostas são graduadas de + a +++ para dar indicação aproximada da importância da atividade nervosa simpática e parassimpática no controle dos vários órgãos e funções listados.

^bReceptores adrenérgicos: α_1 , α_2 e os seus subtipos; β_1 , β_2 , β_3 . Receptores colinérgicos: nicotínicos (N); muscarínicos (M) com os subtipos 1-4. Os subtipos de receptor são descritos mais pormenorizadamente nos Capítulos 9 e 12 e nos Quadros 8-2, 8-3, 8-6 e 8-7. Quando não se informa o subtipo é porque a sua natureza não foi determinada inequivocamente. Apenas os principais tipos de receptor são mostrados. Outros transmissores, que não a ACh e a NE, também contribuem para as respostas.

^cNo coração humano, a relação entre β_1 e β_2 é de ~ 3:2 nos átrios e de 4:1 nos ventrículos. Embora os receptores M₂ predominem, os M₃ também estão presentes (Wang e cols., 2004).

^dO subtipo de receptor α_1 predominante na maior parte dos vasos sanguíneos (tanto artérias quanto veias) é o α_{1A} , embora outros subtipos de α_1 estejam presentes em determinados vasos sanguíneos. O subtipo α_{1D} predomina na aorta (Michelotti e cols., 2000).

^eA dilatação predomina *in situ* em decorrência de mecanismos metabólicos de autorregulação.

^fAo longo da faixa habitual de concentrações de epinefrina circulante liberada de modo fisiológico, a resposta do receptor β (vasodilatação) predomina nos vasos sanguíneos dos músculos esqueléticos e do fígado; a resposta do receptor β (vasoconstrição) nos vasos sanguíneos das outras vísceras abdominais. Os vasos renais e mesentéricos também contêm receptores dopaminérgicos específicos cuja ativação causa dilatação.

^gNeurônios colinérgicos simpáticos causam vasodilatação nos leitos vasculares dos músculos esqueléticos, mas essa vasodilatação não participa da maior parte das respostas fisiológicas.

^hO endotélio da maior parte dos vasos libera NO que causa vasodilatação em resposta a impulsos muscarínicos. Entretanto, diferentemente dos receptores inervados por fibras colinérgicas simpáticas nos vasos sanguíneos dos músculos esqueléticos, estes receptores muscarínicos não são inervados e respondem apenas a agonistas muscarínicos exógenos introduzidos na circulação.

ⁱEmbora as fibras adrenérgicas terminem em receptores β inibitórios nas células dos músculos lisos e em receptores β inibitórios sobre as células ganglionares excitatórias (colinérgicas) simpáticas do plexo mioentérico, a resposta inibitória primária é mediada através de neurônios entéricos por NO, receptores P2Y e por receptores de peptídeos.

^jAs respostas uterinas dependem do estágio do ciclo menstrual, da quantidade de estrogênio e progesterona circulantes e de outros fatores.

^kPalmas das mãos e alguns outros locais ("sudorese adrenérgica").

^lHá uma significativa variação entre as espécies nos tipos de receptor que medeia certas respostas metabólicas. Os três receptores β -adrenérgicos foram encontrados em adipócitos humanos. A ativação dos receptores β_3 -adrenérgicos produz uma vigorosa resposta termogênica, bem como lipólise. O significado não está claro. A ativação de receptores β -adrenérgicos também inibe a liberação de leptina a partir do tecido adiposo.

mínima atividade, a sua eliminação não é compatível com a vida. A seção do vago, por exemplo, dá logo origem a infecções pulmonares, pela incapacidade dos cílios em eliminar as substâncias irritantes do trato respiratório. O sistema parassimpático reduz a frequência cardíaca,

diminui a pressão arterial, estimula os movimentos e secreções GI, ajuda a absorção de nutrientes, protege a retina da luz excessiva e esvazia a bexiga e o reto. Muitas respostas parassimpáticas são de natureza rápida e reflexa.

NEUROTRANSMISSÃO

Os impulsos nervosos evocam, pela liberação de neurotransmissores químicos específicos, respostas nos músculos lisos, cardíacos e esqueléticos, nas glândulas exócrinas e nos neurônios pós-sinápticos. Esses processos são apresentados aqui com algum detalhe, porque o entendimento da mediação química dos impulsos nervosos fornece estrutura para o nosso conhecimento sobre o mecanismo de ação dos fármacos naqueles locais.

Aspectos históricos. A mais antiga das propostas concretas sobre um mecanismo neuro-humoral foi feita logo após a virada do século XX. Lewandowsky e Langley observaram independentemente a similaridade entre os efeitos da injeção de extratos de glândula suprarrenal e os da estimulação dos nervos simpáticos. Em 1905, T.R. Elliott, que na ocasião estudava com Langley em Cambridge, postulou que os impulsos nervosos simpáticos liberavam quantidades diminutas de uma substância semelhante à EPI, colocando-as em contato imediato com as células efetoras. Ele considerou essa substância como um elo químico no processo de transmissão. Notou também que, muito tempo depois de terem degenerado as terminações simpáticas, os órgãos efetores ainda respondiam de forma característica ao hormônio da medula suprarrenal. Langley sugeriu que as células efetoras tinham “substâncias receptivas” excitatórias e inibitórias e que a resposta à EPI dependia de qual tipo de substância estava presente. Em 1907, Dixon, impressionado pela correspondência entre os efeitos do alcaloide *muscarina* e as respostas aos estímulos vagais, propôs o conceito de que o nervo vago liberava uma substância semelhante à *muscarina*, que agia como um transmissor químico dos seus impulsos. No mesmo ano, Reid Hunt descreveu as ações da ACh e de outros ésteres da colina. Em 1914, Dale investigou as propriedades farmacológicas da ACh e de outros ésteres da colina e distinguiu as suas ações nicotínicas e muscarínicas. Intrigado com a notável fidelidade com a qual esse fármaco reproduzia as respostas aos estímulos dos nervos parassimpáticos, ele introduziu o termo *parassimpaticomimético* para caracterizar os seus efeitos. Dale também notou a breve duração da ação dessa substância química e propôs que uma esterase dos tecidos rapidamente clivava a ACh em ácido acético e colina, interrompendo, desse modo, a sua ação.

Os estudos de Loewi, iniciados em 1921, forneceram a primeira evidência direta para a mediação química de impulsos nervosos pela liberação de agentes químicos específicos. Loewi estimulou o nervo vago de um coração de rã perfundido (doador) e fez com que o líquido da perfusão entrasse em contato com um segundo coração de rã (receptor), usado como o objeto do teste. Verificou-se que o receptor respondia, após um curto período, do mesmo modo que o doador. Tornava-se evidente que uma substância liberada do primeiro órgão diminuía a frequência do segundo. Loewi referiu-se a ela como *Vagusstoff* (“substância do vago”, “parassimpatina”); subsequentemente, Loewi e Navratil apresentaram evidências para identificá-la como ACh. Loewi também descobriu que uma substância aceleradora similar à EPI e chamada *Acceleranstoff* era liberada no líquido de perfusão no verão, quando a ação das fibras simpáticas do vago, que na rã é um nervo misto, predominava sobre a das fibras inibitórias. Feldberg e Kraye demonstraram, em 1933, que também nos mamíferos a “substância do vago” cardíaca era a ACh.

Além do seu papel como um transmissor na maioria das fibras parassimpáticas pós-ganglionares e em umas poucas fibras

simpáticas pós-ganglionares, demonstrou-se que a ACh funcionava como um neurotransmissor em três classes adicionais de nervos: nas fibras pré-ganglionares dos sistemas simpático e parassimpático, nos nervos motores do músculo esquelético e em certos neurônios no interior do SNC.

No mesmo ano da descoberta de Loewi, Cannon e Uridil descreveram que a estimulação dos nervos simpáticos hepáticos resultava na liberação de uma substância semelhante à EPI, que elevava a pressão arterial e a frequência cardíaca. Experimentos subsequentes estabeleceram firmemente que essa substância é o mediador químico liberado pelos impulsos nervosos simpáticos nas junções neuroefetoras. Cannon chamou-a “simpatina”. Na maior parte de suas propriedades farmacológicas e químicas, a “simpatina” lembrava muito a EPI, mas também diferia dela em alguns aspectos importantes. Em 1910, Barger e Dale tinham notado que os efeitos da estimulação dos nervos simpáticos eram reproduzidos mais exatamente pela injeção de aminas primárias simpaticomiméticas do que pela de EPI ou de outras aminas secundárias. A possibilidade que a EPI desmetilada (a NE) pudesse ser a “simpatina” foi repetidamente proposta, mas evidências definitivas de que fosse um mediador nervoso simpático não foram obtidas até que se desenvolvessem ensaios específicos para a determinação das aminas simpaticomiméticas em extratos de tecidos e nos líquidos corporais. Em 1946, von Euler verificou que a substância simpaticomimética nos extratos altamente purificados de nervos esplênicos bovinos se assemelhava, por todos os critérios usados, à NE. Ela é a substância simpaticomimética predominante nos nervos simpáticos pós-ganglionares dos mamíferos e é o mediador adrenérgico liberado pela sua estimulação. A NE, o seu precursor imediato, a dopamina, e a EPI também são neurotransmissores no SNC (ver Capítulo 14).

Evidências da transmissão neuro-humoral

O conceito de transmissão neuro-humoral ou de neuro-transmissão química foi primariamente desenvolvido para explicar as observações relativas à transmissão dos impulsos das fibras pós-ganglionares às células efetoras. As evidências que suportam esse conceito incluem:

- a demonstração da presença de um composto fisiologicamente ativo e de suas enzimas biossintéticas nos locais apropriados
- a recuperação do composto não perfundido de uma estrutura innervada durante períodos de estimulação nervosa, mas não (ou em quantidades grandemente reduzidas) na ausência do estímulo
- a dedução de que o composto é capaz de produzir respostas idênticas àquelas da estimulação do nervo
- a prova de que as respostas à estimulação nervosa e ao composto administrado são modificadas do mesmo modo por vários fármacos, habitualmente antagonistas competitivos

Embora esses critérios sejam aplicáveis à maioria dos neurotransmissores, incluindo a NE e a ACh, há agora exceções a essas regras gerais. Verificou-se, por exemplo, que o NO é um neurotransmissor em alguns poucos nervos parassimpáticos pós-ganglionares, em

neurônios não adrenérgicos e não colinérgicos (NANC) na periferia, no SNE e no SNC. Entretanto, o NO não é armazenado nos neurônios, nem liberado por exocitose, mas é sintetizado quando necessário e rapidamente se difunde através das membranas.

A existência, nos gânglios autônomos e nas junções neuromusculares dos músculos esqueléticos, de uma transmissão química, em vez de uma transmissão eletrogênica, não teve aceitação geral por um período considerável, porque as técnicas laboratoriais eram limitadas em sua resolução temporal e química. Técnicas de registro intracelular e de aplicação microiontoforética de fármacos, bem como ensaios analíticos sensíveis contornaram essas limitações.

Acreditava-se que a neurotransmissão nos sistemas nervosos periférico e central se dava de acordo com a hipótese de que cada neurônio continha apenas uma substância transmissora. Entretanto, peptídeos como a encefalina, a substância P, o neuropeptídeo Y, PIV e a somatostatina; purinas como o ATP e a adenosina; e pequenas moléculas, como o NO, foram encontrados nas terminações nervosas. Essas substâncias podem despolarizar ou hiperpolarizar as terminações nervosas ou as células pós-sinápticas. Além disso, os resultados de estudos histoquímicos, imunocitoquímicos e autorradiográficos demonstraram a presença de uma ou mais dessas substâncias nos mesmos neurônios contendo uma das aminas biogênicas neurotransmissoras clássicas. Por exemplo, em neurônios simpáticos pós-ganglionares e células cromafins da medula suprarrenal são encontradas encefalinas. O PIV localiza-se seletivamente nos neurônios colinérgicos periféricos que inervam as glândulas exócrinas, e o neuropeptídeo Y é encontrado em terminações nervosas simpáticas. Essas observações sugerem que em muitas instâncias a transmissão sináptica pode ser mediada pela liberação de mais de um neurotransmissor (ver a próxima seção).

Estágios da neurotransmissão

A sequência de eventos envolvidos na neurotransmissão é de particular importância, porque os agentes farmacologicamente ativos modulam de forma individual cada passo.

O termo *condução* é reservado à passagem de um impulso ao longo de um axônio ou fibra muscular; *transmissão* se refere à passagem de um impulso através de uma junção sináptica ou neuroefetora. Com a exceção dos anestésicos locais, poucos fármacos modificam a condução axonal nas doses empregadas em terapêutica. Por isso, esse processo é descrito apenas brevemente.

Condução axonal. Durante o repouso, o interior de um axônio típico de mamífero é negativo em relação ao exterior em ~ 70 mV. O potencial de repouso é essencialmente um potencial de difusão, resultante principalmente

da concentração 40 vezes mais alta de K^+ no axoplasma, em comparação com a do líquido extracelular, e na permeabilidade relativamente alta da membrana axonal em repouso ao K^+ . O Na^+ e Cl^- estão presentes em concentrações mais altas no líquido extracelular do que no axoplasma, mas a membrana em repouso é consideravelmente menos permeável a esses íons, pelo que a sua contribuição para o potencial de repouso é pequena. Esses gradientes iônicos são mantidos por um mecanismo de transporte ativo dependente de energia, a Na^+K^+ -ATPase (Hille, 1992).

Em resposta à despolarização que atinge certo limiar, um potencial de ação ou impulso nervoso tem início em uma região localizada da membrana. Esse potencial consiste em duas fases. Depois que uma pequena corrente reguladora resultante da despolarização altera a conformação dos canais, abrindo-os, tem início a primeira fase, decorrente de rápido aumento da permeabilidade ao Na^+ através dos canais de Na^+ sensíveis à voltagem. O resultado é a entrada de Na^+ e a rápida despolarização a partir do potencial de repouso, que continua até produzir um excesso positivo. A segunda fase resulta da rápida inativação dos canais de Na^+ e da abertura retardada dos canais de K^+ , o que permite a saída do K^+ para pôr fim à despolarização. A inativação parece envolver uma alteração conformacional sensível à voltagem, na qual uma alça peptídica hidrofóbica oclui pelo lado citoplasmático o canal aberto. Embora isso não seja importante na condução axonal, em outros tecidos os canais de Ca^{2+} (p. ex., os do tipo L no coração) contribuem para o potencial de ação, prolongando a despolarização pela entrada de Ca^{2+} . Esse influxo de Ca^{2+} também serve como um estímulo para iniciar eventos intracelulares (Catterall, 2000; Hille, 1992) e o influxo de Ca^{2+} é importante no acoplamento excitação-exocitose (liberação do transmissor).

As correntes iônicas transmembrânicas estabelecem circuitos localizados em torno do axônio. Em consequência dessas alterações localizadas do potencial da membrana, os canais do axônio em repouso em posição próxima são ativados, ocorrendo a excitação de uma porção adjacente da membrana axonal. Isto dá origem a uma propagação sem diminuição do potencial de ação ao longo do axônio. A região que sofreu despolarização permanece momentaneamente em um estado refratário. Nas fibras mielinizadas, as alterações da permeabilidade ocorrem apenas nos nodos de Ranvier, causando, assim, um tipo de condução pulatória ou saltatória rapidamente progressiva.

O veneno do baiacu, a tetrodotoxina, e um congêner próximo, encontrado em alguns mariscos, a saxitoxina, bloqueiam seletivamente a condução axonal; eles impedem os canais de Na^+ sensíveis à voltagem e o aumento da permeabilidade ao Na^+ associado à fase de elevação do potencial de ação. Em contraste, a batraquiotoxina, um alcaloide esteroide extremamente potente secretado por um sapo sul-americano, produz paralisia pelo

aumento seletivo da permeabilidade dos canais de Na^+ , o que induz uma despolarização persistente. As toxinas de escorpião são peptídeos que também causam despolarização persistente, mas inibem o processo de inativação (Catterall, 2000). Os canais de Na^+ e de Ca^{2+} são discutidos com mais detalhes nos Capítulos 11, 14 e 20.

Transmissão juncional. A chegada do potencial de ação às terminações do axônio inicia uma série de eventos que desencadeia a transmissão de um impulso excitatório ou inibitório através da sinapse ou da junção neuroefetora. Esses eventos, diagramados na Figura 8-3, são os seguintes:

1. **Armazenamento e liberação do transmissor.** Os neurotransmissores não peptídeos (de pequenas moléculas) são em grande parte sintetizados na região das terminações axonais e aí armazenados em vesículas sinápticas. Os peptídeos (ou os seus precursores) são encontrados em grandes vesículas de cerne denso transportadas axônio abaixo desde o seu local de síntese no corpo celular. Durante o estado de repouso, há contínua e

lenta liberação de quanta isolados do transmissor; este produz respostas elétricas na membrana pós-juncional [potenciais de placa terminal motora em miniatura (*mepp*)] que estão associadas à manutenção do estado responsivo fisiológico do órgão efetor. Um baixo nível de atividade espontânea dentro das unidades motoras do músculo esquelético é particularmente importante porque esse músculo carece de tônus inerente. O potencial de ação causa a liberação sincrônica de várias centenas de quanta do neurotransmissor. A despolarização do terminal axonal desencadeia esse processo; um passo crítico na maior parte das terminações nervosas é o influxo de Ca^{2+} , que entra no citoplasma axonal e promove a fusão entre a membrana axoplasmática e a das vesículas em estreita proximidade com ela (Meir e cols., 1999). O conteúdo das vesículas, incluindo as enzimas e outras proteínas, é então descarregado para o exterior, por um processo chamado *exocitose*. As vesículas sinápticas podem sofrer completa exocitose, com a fusão total e subsequente endocitose, ou formar um poro transitório que se fecha após o escape do transmissor (Murthy e Stevens, 1998).

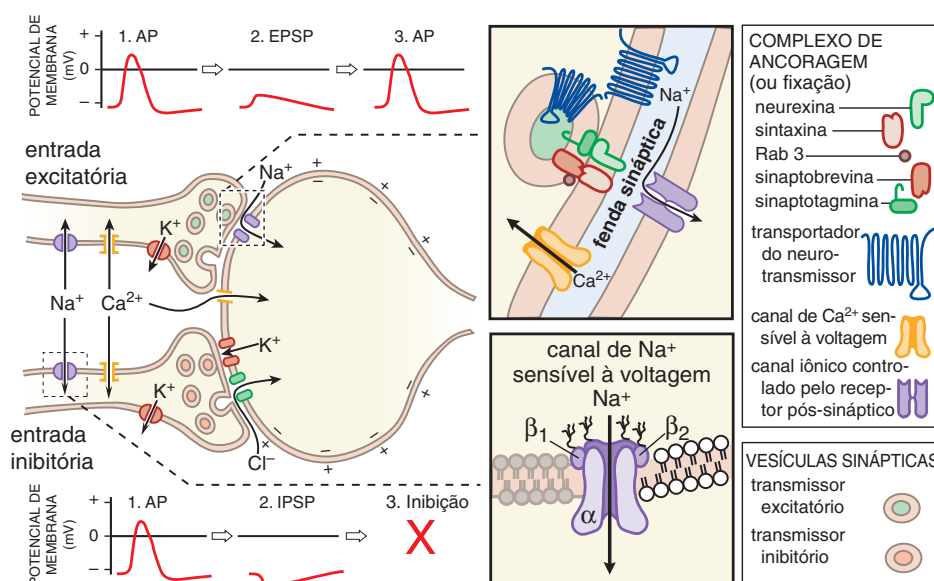


Figura 8-3 Passos da neurotransmissão excitatória e inibitória. 1. O potencial de ação (PA) do nervo consiste em uma inversão transitória autopropagada da carga na membrana axonal. (O potencial interno E_i sai do valor negativo, passa pelo potencial zero e assume um valor levemente positivo, principalmente devido a elevações da permeabilidade ao Na^+ , e retorna então aos valores de repouso pelo aumento da permeabilidade ao K^+ .) Quando atinge a terminação pré-sináptica, o PA dá início à liberação do transmissor excitatório ou inibitório. A despolarização na terminação nervosa e a entrada de Ca^{2+} iniciam a ancoragem e depois a fusão da vesícula sináptica com a membrana da terminação nervosa. A figura mostra vesículas ancoradas e fusionadas. 2. A combinação do transmissor excitatório com os receptores pós-sinápticos produz uma despolarização localizada, o potencial pós-sináptico excitatório (PPSE), por meio de um aumento da permeabilidade aos cátions, mais notavelmente o Na^+ . O transmissor inibitório causa um aumento seletivo na permeabilidade de K^+ e ao Cl^- , o que resulta em uma hiperpolarização localizada, o potencial pós-sináptico inibitório (PPSI). 3. O PPSE dá início a um PA que se propaga no neurônio pós-sináptico; entretanto, isto pode ser evitado pela hiperpolarização induzida por um PPSI concomitante. O transmissor é dissipado por destruição enzimática, pela captação para o interior da terminação pré-sináptica ou das células gliais adjacentes, ou por difusão. A despolarização da membrana pós-sináptica pode permitir a entrada de Ca^{2+} se houver canais de Ca^{2+} disparados por voltagem. (Reproduzida, com permissão, de Brunton L., Parker K., Blumenthal D., Buxton, I. (Eds). Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics. New York: McGraw-Hill, 2008, p. 94. Direitos autorais 2008 da McGraw-Hill Companies, Inc. Todos os direitos reservados.)

As vesículas sinápticas estão agrupadas em áreas delimitadas sob a membrana plasmática pré-sináptica, denominadas *zonas ativas*; as vesículas frequentemente se alinham às cristas das pregas pós-sinápticas. Há nas vesículas ~ 20-40 proteínas, que desempenham papéis diferentes como transportadoras ou de troca. O transporte do neurotransmissor para o interior da vesícula é impulsionado por um gradiente eletroquímico gerado por uma bomba de prótons vacuolar.

As proteínas vesiculares sinaptobrevinas (VAMP) unem-se à membrana plasmática SNAP-25 e syntaxina 1 para formar um complexo primordial que inicia ou dirige o processo de fusão entre as vesículas e a membrana plasmática (Jahn e cols., 2003). O desencadear da exocitose em menos de um milissegundo pela ação do Ca^{2+} parece ser mediado por uma família separada de proteínas, as sinaptotagminas. Proteínas que se ligam ao GTP, da família Rab 3, regulam o processo de fusão. Várias outras proteínas reguladoras de função menos bem definida — sinapsina, sinaptofisina e sinaptogirina — também têm papel na fusão e na exocitose do mesmo modo que outras, como RIM e neurexina, que são encontradas nas zonas ativas da membrana plasmática. Muitas das proteínas de troca são homólogas às usadas no transporte vesicular em fungos.

Uma extensa variedade de receptores foi identificada na soma, nos dendritos e nos axônios dos neurônios, onde respondem a neurotransmissores ou moduladores liberados a partir do mesmo neurônio ou de neurônios ou células adjacentes (Miller, 1998; Westfall, 2004). Os receptores somadendríticos são aqueles localizados sobre ou próximos ao corpo celular e dendritos; quando ativados, eles primariamente modificam as funções das regiões somadendríticas, como a síntese de proteínas e a geração de potenciais de ação. Presume-se que os receptores pré-sinápticos estão localizados sobre, no interior ou próximo às terminações ou varicosidades dos axônios; quando ativados, eles modificam as funções da região terminal, como a síntese e a liberação de neurotransmissores. Duas principais classes já foram identificadas na maioria dos neurônios, incluindo as terminações simpáticas e parassimpáticas. Os heterorreceptores são aqueles que respondem a neurotransmissores, neuromoduladores ou neuro-hormônios liberados por neurônios ou células adjacentes. Por exemplo, a NE pode influenciar a liberação de ACh a partir de neurônios parassimpáticos agindo sobre os receptores α_{2A} , α_{2B} e α_{2C} , ao passo que a ACh pode influenciar a liberação de NE a partir dos neurônios simpáticos agindo sobre os receptores M_2 e M_4 (descrito mais adiante neste capítulo). A outra classe de receptores pré-sinápticos consiste na dos autorreceptores, que estão localizados sobre ou próximos às terminações axonais de um neurônio, através dos quais o transmissor pode modificar a sua própria síntese e liberação por parte do neurônio. Por exemplo, a NE liberada por neurônios simpáticos pode interagir com os receptores α_{2A} e α_{2C} para inibir a liberação neural de NE. De modo similar, a ACh liberada por neurônios parassimpáticos pode interagir com os receptores M_2 e M_4 para inibir a liberação neural de ACh.

Os receptores pré-sinápticos nicotínicos intensificam a liberação do transmissor nos neurônios motores (Bowman e cols., 1990) e em uma variedade de outras sinapses centrais e periféricas (MacDermott e cols., 1999).

Já se demonstrou que a *adenosina*, a DA, o *glutamato*, o *ácido γ -aminobutírico* (GABA), as *prostaglandinas* e as *encefalinas* influenciam a liberação neuromediada de vários neurotransmissores. Os receptores para esses agentes exercem os seus efeitos modulatórios em parte pela alteração das funções dos canais iônicos pré-juncionais (Miller, 1988; Tsien e cols., 1988). Há nas terminações

pré-sinápticas um número de canais iônicos que controla diretamente a liberação do transmissor.

2. *Combinação do transmissor com os receptores pós-juncionais e produção de um potencial pós-juncional.* O transmissor difunde-se através da fenda sináptica ou juncional e combina-se com receptores especializados existentes sobre a membrana pós-juncional; isto frequentemente resulta em um aumento localizado da permeabilidade ou condutância iônica da membrana. Afora certas exceções (observadas na discussão que segue), pode ocorrer um entre três tipos de alteração da permeabilidade:

- um aumento generalizado na permeabilidade a cátions (notavelmente o Na^+ , mas de forma ocasional o Ca^{2+}), resultando em uma despolarização localizada da membrana, isto é, em um potencial pós-sináptico excitatório (PPSE)
- um aumento seletivo da permeabilidade a ânions, habitualmente o Cl^- , resultando na estabilização ou em uma verdadeira hiperpolarização da membrana, o que se constitui em um potencial pós-sináptico inibitório (PPSI)
- um aumento da permeabilidade ao K^+ . Como o gradiente de K^+ se faz em direção ao exterior da célula, ocorrem a hiperpolarização e a estabilização do potencial de membrana (um PPSI)

As alterações de potencial associadas ao PPSE e ao PPSI são na maior parte dos locais o resultado de fluxos passivos de íons em direção ao seus menores gradientes de concentração.

As alterações na permeabilidade dos canais, que causam essas modificações de potencial, são especificamente reguladas por receptores pós-juncionais especializados para o neurotransmissor que inicia a resposta (Figuras 8-4; 8-5; 11-5 e Capítulo 14). Esses receptores podem estar agrupados sobre a superfície da célula efetora, tal como se vê nas junções neuromusculares do músculo esquelético e de outras sinapses localizadas, ou distribuídos mais uniformemente, tal como se observa no músculo liso.

Usando microeletrodos que formam lacres de alta resistência, dispostos sobre a superfície das células, os eventos elétricos associados a um único canal regulado por neurotransmissor podem ser registrados (Hille, 1992). Na presença de um neurotransmissor apropriado, o canal abre-se rapidamente, assumindo um estado de alta condutância, permanece aberto por cerca de um milissegundo e então se fecha. Observa-se uma onda quadrada curta de pulso de corrente, como resultado da abertura e fechamento do canal. O somatório desses eventos microscópicos dá origem ao PPSE. A resposta graduada ao neurotransmissor relaciona-se habitualmente à frequência, e não à extensão ou à duração das aberturas. Canais iônicos de alta condutância regulados por ligando em geral permitem a passagem de Na^+ ou de Cl^- ; K^+ e Ca^{2+} estão envolvidos com menos frequência. Esses canais regulados por ligando pertencem a uma grande superfamília de proteínas receptoras ionotrópicas, que inclui os receptores nicotínicos, de glutamato e alguns de serotonina (5-HT_3) e purinas, que conduzem principalmente Na^+ , causam despolarização e são excitatórios, e os receptores de

GABA e glicina, que conduzem Cl^- , causam hiperpolarização e são inibitórios. Esses receptores nicotínicos, de GABA, de glicina e de 5-HT_3 são estreitamente relacionados, ao passo que os receptores de glutamato e purinérgicos ionotrópicos são de estruturas distintas (Karlin e Akabas, 1995). Os neurotransmissores também podem modular indiretamente a permeabilidade dos canais de K^+ e de Ca^{2+} . Nesses casos, o receptor e o canal são proteínas separadas, e a informação é conduzida entre eles por proteínas G. Outros receptores para neurotransmissores agem influenciando a síntese de segundos mensageiros intracelulares e não necessariamente causam uma alteração no potencial de membrana. Os exemplos mais amplamente documentados de regulação de receptores por meio de sistemas de segundo mensageiro são a ativação ou a inibição da adenililciclase, que modula as concentrações celulares de AMP_c , e a elevação das concentrações citosólicas de Ca^{2+} , que resulta da liberação do íon desde reservas internas pelo trifosfato de inositol (ver Capítulo 3).

3. *Iniciação da atividade pós-juncional.* Se um PPSE excede certo valor limiar, ele dá início, pela ativação de canais sensíveis à voltagem na vizinhança imediata, a um potencial de ação propagado em um neurônio pós-sináptico ou a um potencial de ação muscular nos músculos esquelético ou cardíaco. Em certos tipos de músculo liso, nos quais os impulsos propagados são mínimos, o PPSE pode aumentar a taxa de despolarização espontânea, causar a liberação de Ca^{2+} e intensificar o tônus muscular; em células glandulares, o PPSE inicia a secreção pela mobilização de Ca^{2+} . Um PPSI, que se observa em neurônios e no músculo liso, mas não no esquelético, tenderá a opor-se aos potenciais excitatórios simultaneamente iniciados por outras fontes neuronais. Se o que se segue é um impulso propagado ou outra resposta depende do somatório de todos os potenciais.
4. *Destruição ou dissipação do transmissor.* Como os impulsos podem ser transmitidos através das junções com frequências de até várias centenas por segundo deve haver um modo eficiente de eliminar o transmissor após cada impulso. Nas sinapses colinérgicas envolvidas na neurotransmissão rápida, concentrações altas e localizadas de acetilcolinesterase (AChE) estão disponíveis para esse propósito. Quando a atividade da AChE é inibida, a remoção do transmissor é feita principalmente por difusão. Nestas circunstâncias, os efeitos da ACh liberada são potencializados e prolongados (ver Capítulo 10).

A rápida remoção da NE ocorre por uma combinação de difusão simples e de captação, pelas terminações axônicas, da maior parte da NE liberada. O término da ação dos aminoácidos transmissores resulta do seu transporte ativo para o interior dos neurônios e da glia circunjacente. Os neurotransmissores peptídicos são hidrolisados por várias peptidases e dissipados por difusão; mecanismos específicos de captação não foram demonstrados para essas substâncias.

5. *Funções não eletrogênicas.* A liberação contínua de neurotransmissores em quantas insuficientes para evocar uma resposta pós-juncional é provavelmente importante no controle transjuncional da ação do neurotransmissor. A atividade e a rotatividade das enzimas envolvidas na síntese e na inativação dos neurotransmissores, a densidade dos receptores pré-sinápticos e pós-sinápticos e outras características das sinapses são provavelmente controladas por ações tróficas dos neurotransmissores ou de outros fatores liberados pelo neurônio sobre a célula alvo (Sanes e Lichtman, 1999).

Transmissão colinérgica

O ciclo vital de síntese, de armazenamento e de liberação de ACh é similar em todas as sinapses colinérgicas, incluindo as junções neuromusculares esqueléticas, as terminações pré-ganglionares simpáticas e parassimpáticas, as varicosidades parassimpáticas pós-ganglionares, as varicosidades simpáticas pós-ganglionares que inervam as glândulas sudoríparas cutâneas e as sinapses do SNC. Os eventos neuroquímicos subjacentes à neurotransmissão colinérgica estão resumidos na Figura 8-4. Duas enzimas, a colina acetiltransferase e a AChE, estão envolvidas na síntese e na degradação da ACh, respectivamente.

Colina acetiltransferase. A colina acetiltransferase catalisa o estágio final da síntese de ACh a acetilação da colina pela acetilcoenzima A (CoA) (Wu e Hersh, 1994). A estrutura primária da colina acetiltransferase é conhecida por clonagem molecular e a sua localização imunocitoquímica provou-se útil na identificação de axônios e corpos celulares de neurônios colinérgicos.

A acetil CoA necessária para essa reação deriva do piruvato pela reação em múltiplos estágios da piruvato desidrogenase ou é sintetizada pela acetato tiocinase, que catalisa a reação do acetato com o ATP para formar um aciladenilato ligado à enzima (acetil AMP). Na presença de CoA, ocorre a transacetilação e a síntese da acetil CoA.

A colina acetiltransferase, tal como outros constituintes proteicos do neurônio, é sintetizada no interior do pericário e transportada ao longo de todo o comprimento do axônio até a sua terminação. As terminações axônicas contêm um grande número de mitocôndrias, onde há síntese de acetil CoA. A colina é captada por transporte ativo a partir do líquido extracelular para o interior do axoplasma. O estágio final na síntese ocorre no citoplasma, após o que a maior parte da ACh é sequestrada no interior das vesículas sinápticas. Embora existam inibidores moderadamente potentes da colina acetiltransferase, eles não têm utilidade terapêutica, em parte porque a captação da colina é o passo limitante na biossíntese da ACh.

A colina e o seu transporte. A disponibilidade de colina é crítica para a síntese de ACh e ela deve ser oferecida pela

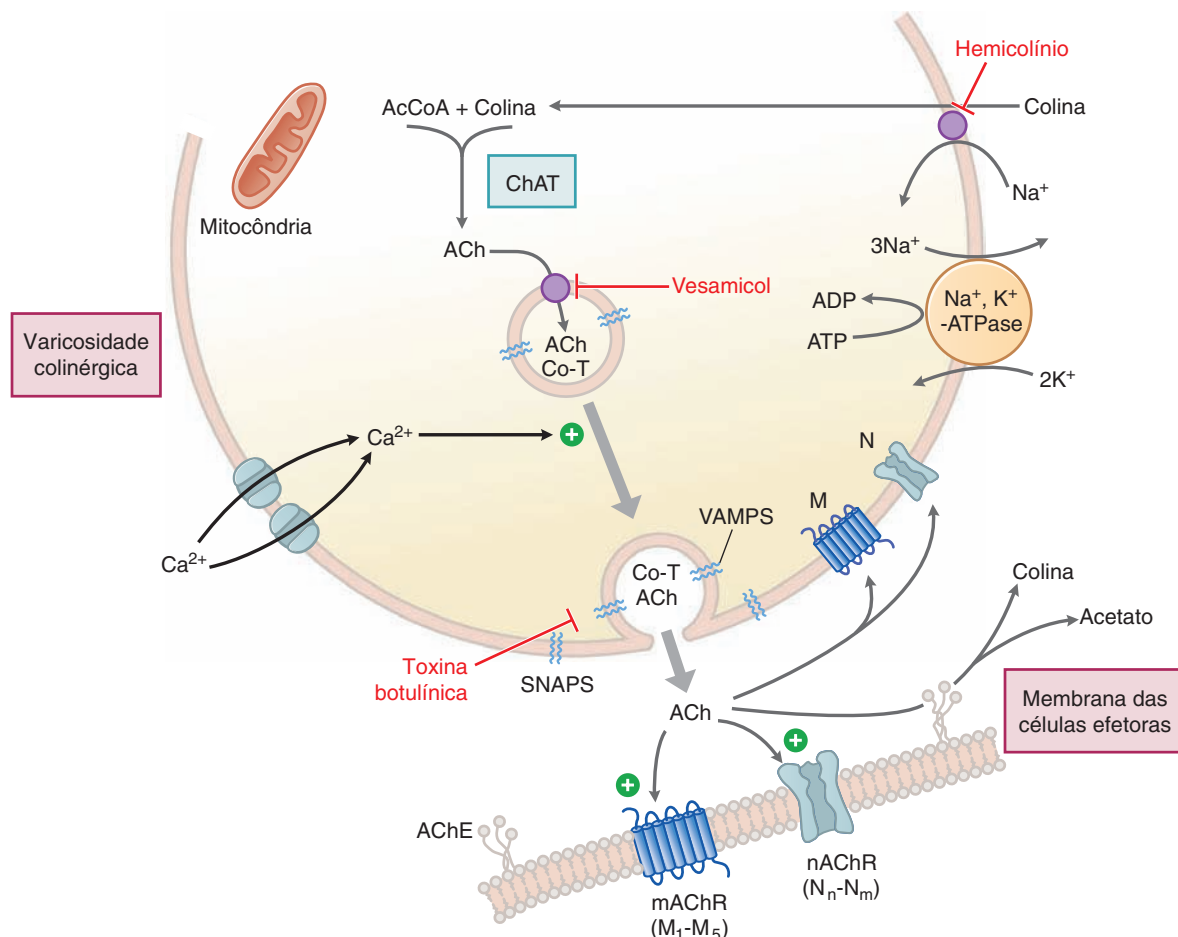


Figura 8-4 Junção neuroefetora colinérgica mostrando os aspectos da síntese, do armazenamento e da liberação da acetilcolina (ACh) e os receptores nos quais ela age. A síntese de ACh na varicosidade depende da captação de colina através de um transportador dependente de sódio. Essa captação pode ser bloqueada por hemicolinio. A colina e a molécula acetila da acetilcoenzima A oriunda da mitocôndria formam ACh, em um processo catalisado pela enzima colina acetiltransferase (ChAT). A ACh é transportada para o interior das vesículas de armazenamento por um outro transportador que pode ser inibido pelo vesamicol. Em certas junções neuroefetoras, a ACh é armazenada em vesículas juntamente com outros cotransmissores potenciais (Co-T), como o ATP e o PIV. A liberação da ACh e do Co-T ocorre mediante a despolarização da varicosidade, que permite a entrada de Ca^{2+} através dos canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem. A $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{in}}$ elevada promove a fusão das membranas vesicular e celular, ocorrendo então a exocitose do neurotransmissor. Esse processo de fusão envolve a interação de proteínas especializadas associadas à membrana vesicular (PMAV, proteínas de membrana associadas às vesículas) e à da varicosidade (PASN, proteínas associadas aos sinaptossomos). A liberação de ACh por exocitose pode ser bloqueada pela toxina botulínica. Uma vez liberada, ela pode interagir com receptores muscarínicos (RACHm), que são RAPG, ou com receptores nicotínicos (RACHn), que são canais iônicos controlados por ligando, para produzir a resposta característica do efector. Ela também age nos RACHm e nos RACHn pré-sinápticos para modificar a sua própria liberação. A sua ação é interrompida por sua degradação em colina e acetato pela acetilcolinesterase (AChE) associada às membranas sinápticas.

dieta, pois ocorre na síntese de colina nos neurônios colinérgicos. A colina também é um componente essencial para a função normal de todas as células, necessária para a integridade estrutural e funções de sinalização das membranas celulares. A colina é captada a partir do espaço extracelular por dois sistemas de transporte. Um sistema de transporte onipresente de baixa afinidade, independente de Na^+ que é inibido por hemicolinio-3 com K_i de $\sim 50\mu\text{M}$ e um sistema de alta afinidade, Na^+ e Cl^- dependente que também é sensível à inibição pelo hemicolinio-3 ($K_i = 10\text{-}100\text{ nM}$). Este segundo sistema de transporte é encontrado de modo predominante nos neurônios colinérgicos e é responsável por prover colina

para a síntese de ACh. Quando a ACh é liberada dos neurônios colinérgicos após a chegada de potenciais de ação, a ACh é hidrolisada pela acetilcolinesterase (AChE) a acetato e colina. A colina é reciclada após ser recaptada pelo terminal nervoso das células colinérgicas e reutilizada para a síntese de ACh. Sob várias circunstâncias, esta recaptação e disponibilidade de colina parece servir como etapa limitante da síntese de ACh.

O gene para o transportador de colina de alta afinidade (TCh1) de várias espécies foi clonado, incluindo humanos, e é homólogo à família de transportadores de glicose Na^+ dependente. O TCh1 se localiza na estrutura vesicular intracelular e não na membrana

plasmática terminal do nervo e se localiza com marcadores vesiculares sinápticos como a proteína-2 de membrana associada à vesícula (P2MAV) e ao transportador vesicular de ACh (TVACH). Embora os pormenores estejam incompletos, há evidências que, em resposta à cascata de eventos que culmina na liberação do transmissor, existe também trânsito de TCh1 para a membrana plasmática onde atua como captador de colina após a hidrólise de ACh. Como o transporte de colina é a etapa limitadora da síntese de ACh, o aumento da disponibilidade de colina transportada pela TCh1 favorece o aumento dos estoques de ACh capaz de manter os níveis elevados de liberação de transmissor durante a estimulação neuronal. Isso também sugere que a disponibilidade de TCh1 na superfície celular está regulada dinamicamente de modo muito similar à regulação da exocitose das vesículas sinápticas. O mecanismo preciso envolvido em manter a distribuição de TCh1 de modo predominante nas vesículas intracelulares, ao invés do superfície terminal, como outros transportadores de neurotransmissores, não está claro (Ferguson e Blakely, 2004; Chaudhry e cols., 2008).

Armazenamento da acetilcolina. Após sua síntese, que acontece no citoplasma do terminal nervoso, a ACh é transportada para o interior das vesículas sinápticas pela TVACH usando um gradiente eletroquímico de prótons para deslocar ACh para o interior da organela. O TVACH parece ser uma proteína com 12 domínios transmembrana com terminais N- e C-hidrofílicos no citoplasma. Por homologia sequencial, o TVACH parece ser membro de uma família de proteínas transportadoras que incluem dois transportadores vesiculares de monoaminas. O transporte de prótons para fora da vesícula está acoplado à captação de ACh para a vesícula e contra gradiente de concentração via antitransportador de ACh.

Parece haver dois tipos de vesículas nas terminações colinérgicas: as vesículas elétron-transparentes (40-50 nm de diâmetro) e as de cerne densos (80-150 nm). O cerne das vesículas contém ACh e ATP em uma razão estimada de 10:1, dissolvidos na fase líquida com íons metálicos (Ca^{2+} e Mg^{2+}) e um proteoglicano chamado vesiculina. A vesiculina tem carga negativa e supõe-se que sequestre o Ca^{2+} ou a ACh. Ela liga-se, no interior da vesícula, com a fração proteica que a ancora à membrana vesicular. Em algumas terminações colinérgicas, há peptídeos, como o PIV, que agem como cotransmissores em algumas junções. Os peptídeos estão habitualmente localizados nas vesículas com cerne denso. As membranas vesiculares são ricas em lipídeos, primariamente colesterol e fosfolipídeos, bem como em proteínas. As proteínas incluem a ATPase, que é sensível à ouabaina e está envolvida no bombeamento de prótons e no transporte do Ca^{2+} para o interior das vesículas. Há ainda outras proteínas, como a proteinocinase (envolvida nos mecanismos fosforilativos da captação de Ca^{2+}), calmodulina, proteína de ligação do atractilosídeo (que age como um transportador de ATP), e a sinapsina (que se supõe estar envolvida com a exocitose).

O transportador vesicular permite a captação de ACh para o interior da vesícula. Tem considerável poder de concentração, é saturável e dependente de ATPase. O processo é inibido pelo vesamicol (Figura 8-4). A inibição por vesamicol é reversível, de caráter não competitivo e não afeta a ATPase vesicular. Os genes para a colina acetiltransferase e para o transportador vesicular encontram-se no mesmo *locus*, estando o gene do transportador posicionado no primeiro íntron do gene da transferase. Assim, um promotor comum regula a expressão de ambos os genes (Eiden, 1998).

Estimativas do conteúdo de ACh das vesículas sinápticas varia de 1.000-50.000 moléculas por vesícula, e já se calculou que uma única terminação motora contém 300.000 ou mais vesículas. Além disso, uma quantidade incerta, mas possivelmente significativa de ACh, está presente no citoplasma extravesicular. O registro dos eventos elétricos associados à abertura de um único canal na placa motora terminal durante a aplicação contínua de ACh permitiu estimar a alteração de potencial induzida por uma única molécula de ACh (3×10^{-7} V); a partir de tais estimativas é evidente que mesmo a mais baixa delas sobre o conteúdo de ACh por vesícula (1.000 moléculas) já seria suficiente para responder pela magnitude dos mepp.

Liberação de acetilcolina. A liberação de ACh e dos cotransmissores (p. ex., APT e PIV ou, em alguns neurônios NO) ocorre com a despolarização do terminal do nervo e ocorre por exocitose. A despolarização dos terminais permite a entrada de Ca^{2+} através de canais de Ca^{2+} disparados por voltagem. A elevada concentração de Ca^{2+} promove a fusão da membrana vesicular com a membrana plasmática, permitindo ocorrer a exocitose.

Os mecanismos moleculares envolvidos com a liberação e a regulação da liberação não estão completamente compreendidos (Sudhof, 2004). A ACh, como outros neurotransmissores, é armazenada em vesículas localizadas em locais especiais de liberação, próximo da membrana pré-sináptica e pronta para liberação por um estímulo adequado. As vesículas inicialmente se ligam e então são espremidas para liberação. Um complexo multiproteico parece se formar e ligar a vesícula à membrana neuronal pré-sináptica, bem como outros componentes que auxiliam a mantê-los ligados. Várias proteínas sinápticas, incluindo a proteína de membrana plasmática sintaxina, a proteína sinaptossomal 25kDa (PSNA-25) e a proteína de membrana vesicular, sinaptobrevina, formam um complexo. Este complexo interage de modo ATP-dependente com a proteína de fusão solúvel N-etilmaleimida e PSNAs solúveis. A capacidade da sinaptobrevina, sintaxina e PSNA-25 de ligarem PSNAs levou a sua denominação de PSNA reguladores (RESNAs). Foi proposto que a maioria, se não todos, os eventos intracelulares de fusão são mediados por interações RESNAs. Evidências importantes que apoiam o envolvimento das proteínas RESNAs na liberação de transmissor resultam do fato que a neurotoxina botulínica e a toxina tetânica, que bloqueiam a liberação do neurotransmissor, hidrolizam estas três proteínas (Sudhof, 2004).

Parecem existir dois grupos (*pool*) de ACh. Um grupo, o *pool* de depósito ou facilmente liberável, consiste em vesículas localizadas próximas da membrana plasmática do terminal do nervo; essas vesículas contêm transmissor recém-sintetizado. A despolarização dos terminais promove a liberação de ACh dessas vesículas, rápida ou facilmente. O outro grupo, o *pool* de reserva, parece reabastecer o *pool* facilmente liberável e pode ser necessário para manter a liberação de ACh durante períodos de estimulação prolongada ou intensa.

Acetilcolinesterase (AChE). Para que a ACh sirva como neurotransmissor no sistema motor e em outras sinapses neuronais, ela deve ser removida ou inativada dentro dos limites temporais impostos pelas características

da resposta da sinapse. Na junção neuromuscular, a remoção imediata é necessária para impedir a difusão lateral e a ativação sequencial dos receptores adjacentes. Métodos biofísicos modernos revelaram que o tempo necessário para a hidrólise da ACh nessa junção é menos que um milissegundo. A K_m da AChE para a ACh é de aproximadamente 50-100 μM . A colina tem apenas 10^{-3} - 10^{-5} da potência da ACh na junção neuromuscular.

Embora a AChE seja encontrada nos neurônios colinérgicos (dendritos, pericários e axônios), ela se distribui mais amplamente que as sinapses colinérgicas. Existe em altas concentrações na placa terminal pós-sináptica da junção neuromuscular. A butirilcolinesterase (BuChE; também conhecida como pseudocolinesterase) está presente em pequena quantidade nas células gliais ou satélites, mas é quase que completamente ausente nos elementos neuronais dos sistemas nervosos central e periférico. A BuChE é sintetizada principalmente no fígado, onde é encontrada, e no plasma; sua função fisiológica, provavelmente vestigial, é a hidrólise dos ésteres ingeridos com os alimentos vegetais. A AChE e a BuChE são tipicamente diferenciadas pelas suas taxas relativas de hidrólise de ACh e de butirilcolina e pelo efeito de inibidores seletivos (Capítulo 10). Quase todos os efeitos farmacológicos dos agentes anti-ChE se devem à inibição da AChE, com o consequente acúmulo de ACh endógeno nas vizinhanças da terminação nervosa. Genes diferentes e únicos codificam a AChE e a BuChE em mamíferos; a diversidade da estrutura molecular da AChE surge do processamento alternativo do mRNA (Taylor e cols., 2000).

Vários trabalhos sugerem que a AChE tem outras funções biológicas além da sua clássica função em terminar a transmissão nas sinapses colinérgicas. As funções não clássicas da AChE podem incluir a hidrólise da ACh em contextos não sinápticos, ação como proteína de adesão envolvida no desenvolvimento e manutenção das sinapses, como matriz proteica para ossos, envolvimento no supercrescimento neurítico e aceleração da montagem de peptídeo A β em fibrilas amiloidicas (Silman e Sussman, 2005).

Características da transmissão colinérgica em vários locais. Há notáveis diferenças entre os vários locais de transmissão colinérgica, no que diz respeito à arquitetura e à estrutura fina, às distribuições de AChE e dos receptores e aos fatores temporais envolvidos na função normal. No músculo esquelético, por exemplo, os locais juncionais ocupam uma pequena e limitada porção da superfície de cada fibra e são relativamente isolados das fibras adjacentes; no gânglio cervical superior, ~ 100.000 células ganglionares concentram-se em um volume de alguns poucos milímetros cúbicos, e processos neuronais pré-sinápticos e pós-sinápticos formam juntos redes complexas.

Músculo esquelético. A estimulação de um nervo motor resulta na liberação de ACh pelo músculo perfundido; a injeção intra-arterial próxima de ACh produz contração muscular similar à provocada pela estimulação do nervo motor. A quantidade de ACh (10^{-17} mol) necessária para evocar um potencial de placa terminal (PPT) após

a sua aplicação microiontoforética à placa terminal motora de uma fibra muscular de diafragma de rato é equivalente à recuperada de cada fibra após a estimulação do nervo frênico.

A ligação de ACh com seus receptores nicotínicos na superfície externa da membrana pós-juncional induz um imediato e notável aumento da permeabilidade aos cátions. Na ativação do receptor pela ACh, o seu canal intrínseco se abre por ~ 1 ms; durante esse intervalo, ~ 50.000 íons de Na^+ atravessam o canal. O processo de abertura é a base para o PPT despolarizante que desencadeia o PA muscular, localizado no interior da placa terminal. Esse último, por sua vez, leva à contração.

Após a seção e degeneração da inervação motora de um músculo esquelético ou das fibras pós-ganglionares que inervam os efetores autônomos, há uma notável redução do limiar das doses de transmissores e de certos outros fármacos necessárias para evocar uma resposta; isto é, ocorre uma hipersensibilidade à desnervação. No músculo esquelético, essa alteração é acompanhada por uma disseminação das moléculas do receptor desde a região da placa terminal para as porções adjacentes da membrana sarcoplasmática, que envolve toda a superfície da célula muscular. O músculo embrionário também exhibe, antes da inervação, essa sensibilidade uniforme à ACh. Assim, a inervação reprime a expressão do gene do receptor pelos núcleos subjacentes às regiões extrajuncionais da fibra muscular e faz com que o núcleo subsináptico expresse as proteínas estruturais e funcionais que compõem a sinapse (Sanes e Lichtman, 1999).

Células efetoras autônomas. A estimulação ou a inibição das células efetoras autônomas ocorre mediante a ativação de receptores de acetilcolina muscarínicos (discutido adiante neste capítulo). Neste caso, o efector é acoplado com o receptor por uma proteína G (Capítulo 3). Em contraste com o músculo esquelético e com os neurônios, o músculo liso e o sistema de condução cardíaco (nódulo sinoatrial [SA], átrio, nódulo atrioventricular [AV] e o sistema de His-Purkinje) normalmente exibem atividade intrínseca, tanto elétrica quanto mecânica, que é modulada, mas não iniciada pelos impulsos nervosos.

Em condições basais, o músculo liso unitário exhibe ondas e/ou espículas de despolarização que se propagam de célula a célula em taxas consideravelmente mais lentas que o PA dos axônios ou do músculo esquelético. As espículas são aparentemente iniciadas pelas flutuações rítmicas do potencial de repouso da membrana. A aplicação de ACh (0,1-1 μM) a um músculo intestinal isolado causa um decréscimo no potencial de repouso (*i.e.*, o potencial da membrana se torna menos negativo) e um aumento na frequência da produção de espículas, acompanhado por um aumento da tensão. Uma ação primária da ACh para iniciar esses efeitos através de receptores muscarínicos é provavelmente a despolarização parcial da membrana celular, realizada por um aumento da condutância de Na^+ e, em algumas instâncias, de Ca^{2+} . A ACh também produz contração em alguns músculos lisos quando a membrana é completamente despolarizada por altas concentrações de K^+ , desde que haja a presença de Ca^{2+} . Assim, a ACh estimula os fluxos iônicos através das membranas e/ou mobiliza o Ca^{2+} intracelular para causar a contração.

No coração, as despolarizações espontâneas normalmente surgem a partir do nódulo SA. No sistema de condução cardíaco, particularmente nos nódulos SA e AV, a estimulação da inervação colinérgica ou a aplicação direta de ACh causa inibição associada à hiperpolarização da membrana e uma notável diminuição da taxa de despolarização. Esses efeitos se devem, pelo menos em parte, a um aumento seletivo da permeabilidade ao K^+ (Hille, 1992).

Gânglios autônomos. A via primária da transmissão colinérgica em gânglios autônomos é similar à da junção neuromuscular do músculo esquelético. As células ganglionares podem ser descarregadas pela injeção de quantidades muito pequenas de ACh no interior do gânglio. A despolarização inicial é o resultado da ativação dos receptores nicotínicos de ACh, que são canais de cátion regulados por ligando com propriedades similares aos encontrados na junção neuromuscular. Vários transmissores ou moduladores secundários intensificam ou diminuem a sensibilidade da célula pós-ganglionar à ACh. Essa sensibilidade parece relacionar-se com o potencial de membrana do corpo celular do neurônio pós-sináptico ou de suas ramificações dendríticas. A transmissão ganglionar é discutida com mais detalhes no Capítulo 11.

Locais pré-juncionais. Tal como descrito, as varicosidades terminais nervosas colinérgicas e adrenérgicas contêm autorreceptores e heterorreceptores igualmente. A liberação de ACh está, portanto, sujeita a uma complexa regulação por mediadores, incluindo ela própria agindo sobre os autorreceptores M_2 e M_4 , e outros transmissores (p. ex., a NE agindo sobre os receptores adrenérgicos α_{2A} e α_{2C}) (Philipp e Hein, 2004; Wess, 2004) ou substâncias produzidas localmente nos tecidos (p. ex., NO). A inibição da liberação de ACh mediada por ela própria após a ativação dos autorreceptores M_2 e M_4 é tida como representante de um controle fisiológico exercido por mecanismo de retroalimentação negativa. Em algumas junções neuroefetoras, como no plexo mioentérico do trato GI ou no nódulo SA do coração, as terminações nervosas simpáticas e parassimpáticas estão frequentemente justapostas. Os efeitos opostos da NE e da ACh, portanto, não são consequência apenas dos resultados contrários dos dois transmissores sobre as células dos músculos liso ou cardíaco, mas também da inibição da liberação de ACh pela NE, ou da NE pela ACh, em heterorreceptores das terminações parassimpáticas ou simpáticas. Os autorreceptores e os heterorreceptores muscarínicos também representam alvos para os fármacos agonistas e antagonistas. Os agonistas muscarínicos podem inibir a liberação de ACh induzida eletricamente, ao passo que os antagonistas intensificarão a liberação evocada do transmissor. As varicosidades das terminações nervosas parassimpáticas podem também conter heterorreceptores adicionais, que respondem a autocóides formados no local, a hormônios ou a fármacos administrados com a inibição ou com a intensificação da liberação de ACh. Além dos receptores adrenérgicos α_{2A} e α_{2C} , outros heterorreceptores inibitórios existentes sobre as terminações parassimpáticas incluem os receptores A_1 de adenosina, H_3 de histamina e os de opioides. Há também evidências da existência de receptores facilitatórios β_2 -adrenérgicos.

Locais extraneuronais. Um grande número de evidências indica que todos os elementos do sistema colinérgico, incluindo a enzima ChAT, a síntese de ACh, os mecanismos de liberação de ACh e os RACHm e RACHn, são expressos funcionalmente independentemente da inervação colinérgica em numerosas células não neuronais, incluindo as de humanos. Estes sistemas colinérgicos não neuronais podem modificar e controlar funções celulares fenotípicas, como proliferação, diferenciação, formação de barreiras físicas, migração e movimentos de íons e água. A largamente difundida síntese de ACh em células não neuronais pode ser afetada por condições fisiopatológicas ou secundariamente a estados de doença. Além disso, disfunções de sistemas colinérgicos não neuronais podem estar envolvidas na gênese de doenças (p. ex., processos inflamatórios) (Kalamida e cols., 2007; Wessler e Kirkpatrick, 2008).

Receptores colinérgicos e transdução de sinais

Sir Henry Dale notou que os vários ésteres de colina evocavam respostas similares às da nicotina ou da muscarina, na dependência da preparação farmacológica. Uma similaridade na resposta foi também notada entre a muscarina e a estimulação nervosa naqueles órgãos innervados pela divisão craniosacral do SNA. Assim, Dale sugeriu que a ACh ou um outro éster da colina era o neurotransmissor no SNA; ele também afirmou que o composto tinha ações duplas, uma que ele denominou de “ação de nicotina” (*nicotínica*) e outra que chamou “ação de muscarina” (*muscarínica*).

A capacidade da tubocurarina e da atropina de bloquear os efeitos nicotínicos e muscarínicos da ACh, respectivamente, forneceu um apoio adicional à proposta de dois tipos distintos de receptores colinérgicos. Embora Dale tivesse acesso apenas a alcalóides vegetais crus, de estruturas então desconhecidas, obtidos de *Amanita muscaria* e *Nicotiana tabacum*, essa classificação ainda permanece até hoje como a subdivisão primária dos receptores colinérgicos. Sua utilidade sobreviveu à descoberta de vários subtipos distintos de receptores nicotínicos e muscarínicos.

Embora a ACh e certos outros compostos estimulem ambos os receptores muscarínicos e nicotínicos, vários outros agonistas e antagonistas são seletivos para um dos dois tipos principais de receptor. A ACh é uma molécula flexível, e evidências indiretas sugerem que as conformações desse neurotransmissor são diferentes de acordo com sua ligação a receptores colinérgicos nicotínicos ou muscarínicos.

Os receptores nicotínicos são canais iônicos regulados por ligando cuja ativação sempre causa um rápido aumento (em milissegundos) da permeabilidade celular ao Na^+ e ao Ca^{2+} , despolarização e excitação. Em contraste, os muscarínicos são receptores acoplados à proteína G (RAPG). As respostas aos agonistas muscarínicos são mais lentas e podem ser ora excitatórias ora inibitórias e não necessariamente ligadas a alterações da permeabilidade aos íons.

As estruturas primárias de várias espécies de receptores nicotínicos (Changeux e Edelstein, 1998; Numa e cols., 1983) e muscarínicos (Bonner, 1989; Caulfield e Birdsall, 1998) já foram deduzidas a partir das sequências de seus respectivos genes. Não surpreende que esses dois tipos de receptores pertençam a famílias distintas de proteínas, retrospectivamente, tendo em vista as suas claras diferenças de especificidade química e de função.

Subtipos de receptores nicotínicos de acetilcolina. Os receptores de ACh nicotínicos (RACHn) são membros de uma superfamília de canais iônicos regulados por ligando. Eles existem na junção neuromuscular esquelética, nos gânglios autônomos, na medula suprarrenal e no SNC. Os RACHn são compostos de cinco subunidades homologas organizadas ao redor de um poro central (ver Capítulo 11). Em geral os RACHn são subdivididos em dois grupos:

- o tipo muscular, encontrado no músculo esquelético de vertebrados, onde eles medeiam a transmissão na junção neuromuscular (JNM)

- o tipo neuronal, encontrado principalmente por todo o sistema nervoso periférico, SNC e também em tecidos não neuronais

Ambos os RACHm e RACHn são alvos naturais da ACh, sintetizada, armazenada e liberada dos neurônios colinérgicos bem como de numerosos fármacos administrados “farmacologicamente” (agonistas e antagonistas) incluindo os alcaloides muscarina e nicotina.

Os cDNA para 17 tipos de subunidades de RACHn foram clonados em várias espécies. Eles consistem em subunidades α (α_1 - α_{10}) que compõem o principal local de ligação, subunidades β (β_1 - β_4), γ , δ e ϵ . Os RACHn foram ainda divididos em dois tipos principais com base em distintas propriedades de ligação à α bungarotoxina (α bgtx): 1) Os RACHn que se ligam à α bgtx, que podem ser homopentâmeros das subunidades α_7 , α_8 e α_9 ou heteropentâmeros (p. ex., $\alpha_2\beta\epsilon[\gamma]\delta$) e 2) RACHn que não ligam α bgtx. Estes contêm as subunidades α_2 - α_6 e β_2 - β_4 , só existem como heteropentâmeros e ligam agonistas com alta afinidade (Albuquerque e cols., 2009).

RACHn do tipo muscular. No músculo fetal, antes da inervação, em músculos de adultos após desnervação e no órgão elétrico de peixes, a subunidade RACHn esteioicometricamente é (α_1)₂ $\beta_1\gamma\delta$, ao passo que no músculo adulto a subunidade γ é substituída pela ϵ dando aesteioicometria (α_1)₂ $\beta_1\epsilon\delta$ (Quadro 8-2). As subunidades γ/ϵ e δ juntas estão envolvidas com a subunidade α_1 na formação dos locais de ligação ao ligando e na manutenção de interações cobre ativas entre as subunidades α_1 . Distintas afinidades aos dois locais de ligação são conferidas pela presença de subunidades não α diferentes. A ligação da ACh aos locais $\alpha\gamma$ e $\alpha\delta$ parece induzir alteração na conformação, predominantemente na subunidade α_1 que interage com a região transmembrana para provocar abertura do canal.

RACHn do tipo neuronal. Os RACHn estão expressos amplamente nos gânglios periféricos, na medula suprarrenal, nas inúmeras áreas do cérebro e em células não neuronais, como células epiteliais e células do sistema imune. Até o presente, nove genes de subunidades α (α_2 - α_{10}) e três β (β_2 - β_4) foram clonados. As subunidades α_7 - α_{10} são encontradas como homopentâmeros (de cinco subunidades α_7 , α_8 e α_9) ou como heteropentâmeros de α_7 , α_8 e α_9/α_{10} . Em contraste, as subunidades α_2 - α_6 e β_2 - β_4 formam heteropentâmeros geralmente com esteioicometria ($\alpha\chi$)₂($\beta\gamma$)₃. As subunidades α_5 e β_3 não parecem capazes de formar receptores funcionais quando expressas ou em combinações pareadas com subunidades α ou β , respectivamente (Kalamida e cols., 2007).

A função precisa de vários dos RACHn neuronais no cérebro não é conhecida; presumivelmente a diversidade molecular considerável das subunidades pode resultar na formação de vários RACHn com distintas propriedades fisiológicas. Há poucos exemplos de RACHn neuronais no SNC mediando propagação rápida da sinalização de modo similar ao da JNM e parece que atuam mais como moduladores sinápticos. Os RACHn neuronais estão amplamente distribuídos no SNC e são encontrados locais pré-sinápticos, perisinápticos e pós-sinápticos. Nos locais pré e perisinápticos, os RACHn parecem atuar como autorreceptores ou heterorreceptores regulando a liberação de vários neurotransmissores (ACh, DA, NE, glutamato e 5-HT) e vários e distintos locais por todo o cérebro (Exley e Cragg, 2008). A liberação sináptica de um neurotransmissor particular pode ser regulada por diferentes tipos neuronais de subtipos de RACHn nas diferentes regiões do SNC. Por exemplo, a

liberação de DA de neurônios dopaminérgicos estriatais e talâmicos pode ser controlada pelo subtipo $\alpha_4\beta_2$ ou pelos subtipos $\alpha_4\beta_2$ e $\alpha_6\beta_2\beta_3$, respectivamente. Em contraste, a neurotransmissão glutamatérgica é regulada em todos os locais pelos RACHn α_7 (Kalamida e cols., 2007).

Subtipos de receptores muscarínicos. Em mamíferos, já foram identificados cinco subtipos de receptores muscarínicos de ACh (RACHm), cada um deles produzido por um gene diferente. Tal como ocorre com as diferentes formas de receptores nicotínicos, essas variantes têm localizações anatômicas distintas na periferia e no SNC e diferentes especificidades químicas. Os RACHm são RAPG (Quadro 8-3, para as características dos RACHm, e Capítulo 9, para dados adicionais).

Diferentes abordagens experimentais, incluindo estudos de imunoistoquímica e hibridização de mRNA, demonstraram que os RACHm estão presentes em quase todos os órgãos, tecidos e tipos celulares (Quadro 8-3). Embora a maioria dos tipos celulares tenham múltiplos subtipos de RACHm, certos subtipos frequentemente predominam em locais específicos. Por exemplo, o receptor M_2 é o subtipo predominante no coração e em neurônios do SNC e tem localização predominante pré-sináptica, e o M_3 é o subtipo predominante no músculo detrusor da bexiga (Dhein e cols., 2001; Fetscher e cols., 2002) (ver Quadro 8-3). Os receptores M_1 , M_4 e M_5 são expressos ricamente no SNC, e os subtipos M_2 e M_4 são amplamente distribuídos no SNC e nos tecidos periféricos (Wess e cols., 2007). Os receptores M_3 são amplamente distribuídos na periferia e, embora também estejam amplamente distribuídos no SNC, ocorrem em níveis menores do que os outros subtipos.

Na periferia, os RACHm medeiam as ações muscarínicas clássicas da ACh em órgãos e tecidos inervados por nervos parasimpáticos, embora os receptores possam estar presentes em locais que carecem de inervação parassimpática (p. ex., a maior parte dos vasos sanguíneos). No SNC, os RACHm estão envolvidos na regulação de um grande número de funções cognitivas, comportamentais, sensoriais, motoras e autônomas. Devido à falta de agonistas e antagonistas muscarínicos específicos que demonstrem seletividade para os RACHm individuais e ao fato de que a maior parte dos órgãos e tecidos expressam múltiplos RACHm, tem sido um desafio atribuir funções farmacologicamente específicas aos diferentes RACHm. O desenvolvimento de técnicas de direcionamento genético em camundongos tem sido muito útil para definir funções específicas (Quadro 8-3) (Wess, 2004).

As funções básicas dos receptores colinérgicos muscarínicos são mediadas por interações com as proteínas G e por alterações induzidas pelas proteínas G na função de diferentes moléculas efetoras ligadas a diferentes membros da família. Assim, os subtipos M_1 , M_3 e M_5 acoplam-se através de $G_{q/11}$ insensíveis à toxina *peritussis* e responsáveis pela estimulação da atividade da fosfolipase C (FLC). O resultado imediato é a hidrólise do fosfatidilinositol 4,5-difosfato da membrana para formar polifosfatos de inositol. O trifosfato de inositol (IP_3) causa a liberação do Ca^{2+} intracelular a partir do retículo endoplasmático e a ativação de fenômenos dependentes de Ca^{2+} , como a contração do músculo liso e

Quadro 8-2

Características dos subtipos de receptores nicotínicos de acetilcolina (RACHn)

RECEPTOR (Receptor subtipo primário) ^a	PRINCIPAL LOCALIZAÇÃO SINÁPTICA	RESPOSTA DA MEMBRANA	MECANISMO MOLECULAR	AGONISTAS	ANTAGONISTAS
Músculo esquelético (N_m) (α_1) ₂ (β_1) ₃ $\epsilon\delta$ adulto (α_1) ₂ (β_1) ₃ $\gamma\delta$ fetal	Junção neuromuscular esquelética (pós-juncional)	Excitatória; despolarização da placa motora terminal; contração do músculo esquelético	Aumento da permeabilidade a cátions (Na ⁺ ; K ⁺)	ACh Nicotina Suxametônio	Atracúrio Vecurônio <i>d</i> -Tubocurarina Pancurônio α -Conotoxina α -Bungarotoxina
Neuroniais periféricos (N_n) (α_3) ₂ (β_4) ₃	Gânglios autônomos; medula suprarrenal	Excitatória; despolarização; disparo do neurônio pós-ganglionar; despolarização e secreção de catecolaminas	Aumento da permeabilidade a cátions (Na ⁺ ; K ⁺)	ACh Nicotina Epibatidina Dimetilfenilpiperazínio	Trimetafano Mecamilamina
Neuroniais centrais (SNC) (α_4) ₂ (β_4) ₃ (insensível à α -btox)	SNC; pré e pós-juncionais	Excitação pré e pós-sináptica Controle pré-juncional da liberação do transmissor	Aumento da permeabilidade a cátions (Na ⁺ ; K ⁺)	Citisina, epibatidina Anatoxina A	Mecamilamina Diidro- β -eritrodina Erisodina Lofotoxina
(α_7) ₅ (sensível à α -btox)	SNC; pré e pós-sinápticos	Excitação pré e pós-sináptica Controle pré-juncional da liberação do transmissor	Aumento da permeabilidade (Ca ²⁺)	Anatoxina A	Metilcaconitina α -Bungarotoxina α -Conotoxina Iml

^aForam identificadas e clonadas nove subunidades α (α_2 - α_{10}) e três β (β_2 - β_4) no cérebro humano, as quais combinam em várias conformações para formar os subtipos de cada receptor. A estrutura dos receptores individuais e a composição dos subtipos não são completamente compreendidas. Apenas um número limitado de formas funcionais de RACHn de ocorrência natural foi identificado. α -btox, α -bungarotoxina.

a secreção (Capítulo 3). O segundo produto da reação da FLC, o diacilglicerol, ativa a proteinocinase C (em conjunto com Ca²⁺) e a fosfatidilserina. Esse braço da via atua na fosforilação de inúmeras proteínas, produzindo várias respostas fisiológicas. A ativação dos receptores M₁, M₃ e M₅ também pode ativar a fosfolipase A₂, levando à liberação de ácido araquidônico e à consequente síntese de eicosanoides, que resulta na estimulação autócrina/parácrina da adenililciclase e em um aumento do AMP cíclico. Estes efeitos do RACHm M₁, M₃ e M₄ em geral são secundários a elevações de Ca²⁺ intracelular (Eglen, 2005).

A estimulação dos receptores colinérgicos M₂ e M₄ leva à interação com outras proteínas G (p. ex., G_i e G_o) com a resultante inibição da adenililciclase, ocasionando redução do AMP cíclico, ativação dos canais de

fluxo regenerador de K⁺ e inibição dos canais de Ca²⁺ regulados por voltagem (van Koppen e Kaiser, 2003). As consequências funcionais desses efeitos são a hiperpolarização e a inibição das membranas excitáveis. Eles são mais claros no miocárdio, onde a inibição da adenililciclase e o aumento da condutância ao K⁺ respondem pelos efeitos cronotrópicos e inotrópicos negativos da ACh. Entretanto a especificidade não é absoluta e depende do tráfico apropriado das subunidades de proteína G dentro da célula; em consequência, sistemas heterólogos podem exibir interações alternativas entre as vias RACHm e proteína G acopladas (Nathanson, 2008). Além disso, há inúmeros registros sugerindo diferentes localizações subcelulares de subtipos de RACHm específicos em vários tipos de células do sistema nervoso e em várias células não neuroniais polarizadas.

Quadro 8-3

Características dos subtipos de receptores muscarínicos de acetilcolina (RACHm)

RECEPTOR	TAMANHO; CROMOSSOMO	LOCALIZAÇÃO CELULAR E TECIDUAL ^a	RESPOSTA CELULAR ^b	RESPOSTA FUNCIONAL ^c	RELEVÂNCIA EM DOENÇAS
M₁	460 aa 11q 12-13	SNC; mais abundante no córtex cerebral, no hipocampo e no estriado Gânglios autônomos Glândulas (gástricas e salivares) Nervos entéricos	Acopla por G _{q/11} Ativação da PLC; ↑ IP ₃ e ↑ DAG → ↑ Ca ²⁺ e PKC Despolarização e excitação (↑ PPSE) Ativação de PLD ₂ , PLA ₂ ; ↑ AA	Aumento da função cognitiva (aprendizado e memória) Aumento da atividade convulsiva Redução da liberação de dopamina e da locomoção Aumento da despolarização dos gânglios autônomos Aumento das secreções	Doença de Alzheimer Disfunções cognitivas Esquizofrenia
M₂	466 aa 7q 35-36	Amplamente expresso no SNC, cérebro posterior, tálamo, córtex cerebral, hipocampo, estriado, coração, músculo liso, terminações nervosas autônomas	Acopla através de G _i /G _o (PTX-sensível) Inibição da AC, ↓ AMP _C Ativação dos canais de K ⁺ de influxo retificador Inibição dos canais de Ca ²⁺ controlados por voltagem Hiperpolarização e inibição	Coração: Nódulo SA: retarda a despolarização espontânea; hiperpolarização, ↓ FC Nódulo AV: redução da velocidade de condução Átrio: ↓ período refratário, ↓ contração Ventrículos: leve ↓ contração Músculo liso: ↑ Contração Nervos periféricos: Inibição neural através de autorreceptores e heterorreceptores ↓ Transmissão ganglionar SNC: Inibição neural ↑ Tremores; hipotermia; analgesia	Doença de Alzheimer Disfunções cognitivas Dor

(continua)

Quadro 8-3

Características dos subtipos de receptores muscarínicos de acetilcolina (RACHm) (*Continuação*)

RECEPTOR	TAMANHO; CROMOSSOMO	LOCALIZAÇÃO CELULAR E TECIDUAL ^a	RESPOSTA CELULAR ^b	RESPOSTA FUNCIONAL ^c	RELEVÂNCIA EM DOENÇAS
M₃	590 aa 1q 43-44	Amplamente expresso no SNC (< que outros RACHm), córtex cerebral, hipocampo Abundante nos músculos lisos e glândulas Coração	Acopla-se através de G _{q/11} Ativação da PLC; ↑ IP ₃ e ↑ DAG → ↑ Ca ²⁺ e PKC Despolarização e excitação (↑ PPSE) Ativação de PLD ₂ , PLA ₂ , ↑ AA	<i>Músculo liso:</i> ↑ Contração (pre- dominantemente em alguns, p. ex., bexiga) <i>Glândulas:</i> ↑ Secreção (predo- minantemente nas glândulas salivares) ↑ ingestão de alimentos, massa corporal e depósitos de gordura Inibição da liberação de dopamina Síntese de NO	Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) Incontinência urinária Síndrome do cólon irritável
M₄	479 aa 11q 12-11.2	Expresso preferencialmente no SNC, em particular no cérebro anterior, também no estriado, córtex cerebral, hipocampo	Acopla-se através de G _{q/11} (PTX sensível) Inibição da AC, ↓ AMP _C Ativação dos canais de K ⁺ de influxo retificador Inibição dos canais de Ca ²⁺ controlados por voltagem Hiperpolarização e inibição	Inibição da liberação do transmissor mediada por autorreceptor e heterorreceptor no SNC e na periferia Analgesia; atividade cataléptica Facilitação da liberação de dopamina	Doença de Parkinson Esquizofrenia Dor neuropática
M₅	532 aa 15q 26	Substância nigra Expresso em baixos níveis no SNC e na periferia O RACHm é predominante nos neurônios no VTA e na substância nigra	Acopla-se através de G _{q/11} Ativação da PLC; ↑ IP ₃ e ↑ DAG → ↑ Ca ²⁺ e PKC Despolarização e excitação (↑ PPSE) Ativação de PLD ₂ , PLA ₂ ; ↑ AA	Mediador da dilatação nas artérias cerebrais e arteríolas (?) Facilita a liberação de dopamina Intensificação do comportamento de procura e recom- pensa (dependên- cia) relacionado com as drogas (p. ex., opiáceos, cocaína)	Dependência de drogas Doença de Parkinson Esquizofrenia

^aA maioria dos órgãos, tecidos e células expressa múltiplos RACHm.

^bOs RACHm M₁, M₃ e M₅ parecem acoplar-se às mesmas proteínas G e sinalizar por meio de vias similares. Do mesmo modo, os RACHm M₂ e M₄ acoplam-se por meio de proteínas G similares e sinalizam através de vias similares.

^cApesar do fato de que coexistem em muitos tecidos, órgãos e células múltiplos subtipos de RACHm, um subtipo pode predominar na produção de uma função particular; em outros pode não haver predominância.

PLC, fosfolipase C; IP₃, inositol 1,4,5-trifosfato; DAG, diacilglicerol; PLD₂, fosfolipase D; AA, ácido araquidônico; PLA, fosfolipase A; AMP_C, AMP cíclico; nódulo SA, nódulo sinoatrial; nódulo AV, nódulo atrioventricular; FC, frequência cardíaca; PTX, toxina *pertussis*; VTA, área do tegumento ventral.

Após a ativação por agonistas clássicos ou alostéricos, os RACHm podem ser fosforilados por uma variedade de cinases de receptor e de cinases reguladas por segundos mensageiros; os subtipos fosforilados de RACHm conseguem então interagir com a β -arrestina e, possivelmente, com outras proteínas adaptadoras. Como resultado, as vias de sinalização do RACHm podem ser alteradas de forma diferencial. A ativação do RACHm por agonista também pode induzir a internalização do receptor e sua dessensibilização (van Koppen e Kaiser, 2000). Os RACH muscarínicos também podem regular outras vias de transdução de sinais que têm diversos efeitos no crescimento, na sobrevivência e na fisiologia celular, como cinase PAM, fosfoinositida-3-cinase, RhoA e Rac1 (Nathanson, 2008).

Mudanças nos níveis e nas atividades dos RACHm foram relacionadas com a fisiopatologia de numerosas e importantes doenças do SNC e no SNA (Quadro 8-3). Análise fenotípica de camundongos RACHm-mutantes, bem como o desenvolvimento de agonistas e antagonistas seletivos levaram a uma plêiade de novas informações com relação às funções físi e fisiopatológicas dos subtipos de RACHm individuais (Langmead e cols., 2008; Wess e cols., 2007).

Transmissão adrenérgica

Sob este cabeçalho geral estão a norepinefrina (NE), o principal transmissor da maioria das fibras simpáticas pós-ganglionares e de certas vias do SNC, a dopamina (DA), o transmissor predominante do sistema extrapiridal dos mamíferos e de várias vias neuronais mesocorticais e mesolímbicas, e a EPI, o principal hormônio da medula suprarrenal. Coletivamente, estas três aminas são chamadas *catecolaminas*.

Uma grande quantidade de informações acerca das catecolaminas e de compostos relacionados acumulou-se nos últimos anos, em parte por causa da importância das interações entre as catecolaminas endógenas e muitos dos fármacos usados no tratamento da hipertensão, transtornos mentais e uma variedade de outras condições. Os pormenores dessas interações e a farmacologia das aminas simpaticomiméticas em si serão apresentados nos capítulos subsequentes. Os aspectos fisiológicos, bioquímicos e farmacológicos básicos são apresentados agora.

Síntese das catecolaminas. Os passos na síntese de DA, NE (norepinefrina) e EPI (adrenalina) estão exibidos na Figura 8-5. A tirosina é sequencialmente 3-hidroxiada e descarboxilada para formar a DA. A DA é β -hidroxilada para dar origem à NE, que é N-metilada no tecido cromafim para dar origem à EPI. As enzimas envolvidas já foram identificadas, clonadas e caracterizadas (Nagatsu, 1991). O Quadro 8-4 resume algumas características importantes das quatro enzimas. Essas enzimas não são completamente específicas; por isso, outras substâncias endógenas, bem como certos fármacos são também substratos. Por exemplo, a 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina) pode ser produzida a partir do 5-hidroxi-L-triptofano pela L-aminoácidos aromáticos

descarboxilase (ou dopa descarboxilase). A dopa descarboxilase também converte a dopa em DA (Capítulo 13), e a metildopa para α -metildopamina, a qual, por seu turno, é convertida pela dopamina β -hidroxilase (DBH) em metilnorepinefrina.

A hidroxilação da tirosina pela tirosina hidroxilase (TH) é geralmente vista como um passo limitante da velocidade da biossíntese das catecolaminas (Zigmond e cols., 1989); esta enzima é ativada após estimulação dos nervos simpáticos ou da medula suprarrenal. A enzima é um substrato para as PKA, PCK e CaM cinases; a fosforilação é associada a uma maior atividade da hidroxilase. Esse é um importante mecanismo para aumentar de forma significativa a

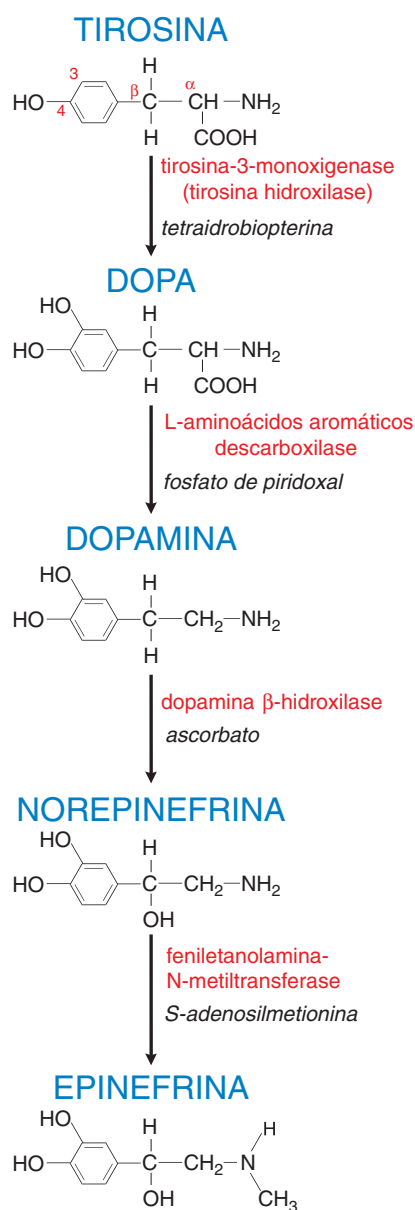


Figura 8-5 Passos da síntese enzimática da dopamina, da norepinefrina e da epinefrina. As enzimas envolvidas são mostradas em vermelho; os cofatores essenciais, em itálico. O passo final ocorre apenas na medula suprarrenal e em umas poucas vias neuronais contendo epinefrina no tronco cerebral.

Quadro 8-4

Enzimas para a síntese de catecolaminas

ENZIMA	OCORRÊNCIA	DISTRIBUIÇÃO SUBCELULAR	NECESSIDADE DE COFATORES	ESPECIFICIDADE DE SUBSTRATO	COMENTÁRIOS
Tirosina hidroxilase	Disseminada; nervos simpáticos	Citoplasmática	Tetraidrobiopterina, O_2 , Fe^{2+}	Específica para <i>L</i> -tirosina	Constitui a etapa limitante. A inibição pode esgotar a NE
<i>L</i> -aminoácidos aromáticos descarboxilase	Disseminada; nervos simpáticos	Citoplasmática	Fosfato de piridoxal	Inespecífica	A inibição não altera apreciavelmente a NE e a EPI nos tecidos
Dopamina β -hidroxilase	Disseminada; nervos simpáticos	Vesículas sinápticas	Ácido ascórbico, O_2 (contém cobre)	Inespecífica	A inibição pode reduzir os níveis de NE e EPI
Feniletanolamina <i>N</i> -metiltransferase	Em grande parte na suprarrenal	Citoplasmática	<i>S</i> -adenosilmetionina (doadora de CH_3)	Inespecífica	A inibição leva à redução de EPI/NE na suprarrenal; regulado por glicocorticoides

síntese de catecolaminas em resposta ao aumento dos estímulos nervosos. Além disso, há um aumento retardado na expressão do gene da TH após a estimulação nervosa. Esse aumento da expressão pode ocorrer em múltiplos níveis da regulação, incluindo a transcrição, o processamento do RNA, a regulação da sua estabilidade, a translação e a estabilidade da enzima (Kumer e Vrana, 1996). Esses mecanismos servem para manter o teor de catecolaminas em resposta ao aumento da liberação do transmissor. Além disso, a TH está sujeita à inibição por retroalimentação exercida por compostos do catecol, que modulam de modo alostérico a atividade da enzima.

A deficiência de TH já foi descrita em seres humanos e caracteriza-se por rigidez generalizada, hipocinesia e baixos níveis líquidos dos metabólitos de NE e DA, ácido homovanílico e 3-metoxi-4-hidroxifeniletanolglicol (Wevers e cols., 1999). O debilitamento do gene da TH é letal em camundongos já na embriogênese, presumivelmente porque a perda das catecolaminas resulta em alteração da função cardíaca. É interessante que há níveis residuais de DA nesses camundongos. Sugeriu-se que a tirosinase pode ser uma fonte alternativa de catecolaminas, embora as derivadas da tirosinase sejam claramente insuficientes para a sobrevivência (Carson e Robertson, 2002).

A deficiência de D β H caracteriza-se em seres humanos por hipotensão ortostática, ptose das pálpebras, ejaculação retrógrada e níveis plasmáticos elevados de dopamina. Em camundongos deficientes em D β H, a mortalidade embrionária é de ~ 90% (Carson e Robertson, 2002).

A compreensão sobre os locais celulares e mecanismos de síntese, armazenamento e liberação das catecolaminas deriva de estudos de órgãos de inervação simpática e da medula suprarrenal. Quase todo o teor de NE dos órgãos inervados está confinado nas fibras simpáticas pós-ganglionares; ele desaparece em poucos dias após a seção dos nervos. Na medula suprarrenal, as catecolaminas são armazenadas em grânulos cromafins (Aunis, 1998). Essas vesículas contêm concentrações extremamente altas de catecolaminas

(~ 21% da massa seca), ácido ascórbico e ATP, bem como proteínas específicas, como cromograninas, D β H e peptídeos, incluindo a encefalina e o neuropeptídeo Y. Verificou-se que a vasostatina-1, o fragmento N-terminal da cromogranina A, tem atividade antibacteriana e antifúngica (Lugardon e cols., 2000), do mesmo modo que outros fragmentos da cromogranina A, como a cromofungina, vasostatina II, procromacina e cromacinas I e II (Taupenot e cols., 2003). Há dois tipos de vesículas de armazenamento nos terminais nervosos simpáticos: grandes vesículas de corne denso correspondentes aos grânulos cromafins e pequenas vesículas de corne denso contendo NE, ATP e D β H ligada à membrana.

Os principais aspectos dos mecanismos de síntese, armazenamento e liberação das catecolaminas e da sua modificação por fármacos estão resumidos na Figura 8-6. No caso dos neurônios adrenérgicos, as enzimas que participam da formação da NE são sintetizadas nos corpos celulares dos neurônios e então transportadas ao longo dos axônios para as suas terminações. No curso da síntese (Figura 8-6), a hidroxilação da tirosina para dopa e a descarboxilação da dopa para DA têm lugar no citoplasma. A DA formada aí é ativamente transportada para o interior das vesículas de armazenamento contendo D β H, onde é convertida a NE. Nos nervos simpáticos ~ 90% da DA é convertida em NE pela D β H; o restante é metabolizado. Pela MAO a DA é convertida em um intermediário aldeído, DOPAL e então transformado principalmente em ácido 3,4-hidroxifenilacético (DOPAC) pela aldeído desidrogenase e, em menor extensão, ao 3,4-diidroxifeniletanol (DOPET) pela aldeído redutase. O DOPAC ainda é convertido em ácido homovanílico (HVA) por *O*-metilação em locais não neuronais.

A medula suprarrenal tem dois tipos distintos de células contendo catecolaminas: as que contêm NE e as que contêm, principalmente, epinefrina. Esta última população inclui a enzima feniletanolamina-*N*-metiltransferase (PNMT). Nessas células, a NE formada nos grânulos deixa essas estruturas presumivelmente por difusão e é metilada no citoplasma para epinefrina. Ela reentra então nos grânulos cromafins, onde é armazenada até ser liberada. Em adultos, ela responde por aproximadamente 80% das catecolaminas da medula suprarrenal, constituindo a NE a maior parte do restante.

Um importante fator no controle da taxa de síntese da epinefrina, e portanto do tamanho das reservas disponíveis para liberação a partir da medula suprarrenal, é o nível de glicocorticoides secretados pela córtex suprarrenal. Os vasos do sistema porta intra-suprarrenal conduzem diretamente os corticosteroides às células cromafins da medula suprarrenal, onde induzem a síntese de PNMT (Figura 8-5). Quando a secreção de glicocorticoides é estimulada, as atividades da TH e da DBH também se elevam na medula suprarrenal (Viskupic e cols., 1994). Assim, qualquer estresse que persista o suficiente para provocar um aumento da secreção de corticotropina mobiliza igualmente os hormônios apropriados do córtex (predominantemente o cortisol em seres humanos) e da medula suprarrenal (epinefrina). Essa notável relação está presente apenas em certos mamíferos, incluindo os seres humanos, nos quais as células cromafins suprarrenais estão inteiramente envolvidas por células corticais secretoras de esteroides. No cão, por exemplo, onde as células cromafins e as secretoras de esteroides têm localização independente em glândulas não contíguas, a epinefrina não se forma. Não obstante, há evidências indicando que nos mamíferos a PNMT é expressa em tecidos, como cérebro, coração e pulmão, levando à síntese extradrenal de epinefrina (Kennedy e cols., 1993).

Além da síntese de novas moléculas, as reservas de NE nas porções terminais das fibras adrenérgicas também são abastecidas por recaptação da NE após sua liberação. Pelo menos dois sistemas de transporte mediados por carreadores distintos estão envolvidos: um através da membrana axoplasmática do líquido extracelular para o citoplasma (TNE, o transportador de NE, anteriormente denominado *captação 1*) e o outro agindo do citoplasma para o interior das vesículas de armazenamento (TVMA2, transportador vesicular de monoaminas) (Chandhry e cols., 2008). Um terceiro transportador, TEN (transportador extraneuronal, também denominado *captação 2*), é responsável pela entrada facilitada das catecolaminas em células não neuronais.

Para a norepinefrina liberada pelos neurônios, a captação pelo TNE é mais importante do que a captação e o metabolismo extraneuronais da norepinefrina. Os nervos simpáticos como um todo removem através do NET aproximadamente 87% da norepinefrina liberada, em comparação com os 5% removidos pela captação extraneuronal (TEN) e com os 8% que sofrem difusão para a circulação. Em contraste, a depuração das catecolaminas circulantes se dá principalmente por mecanismos não neuronais, respondendo o fígado e o rim por ~ 60% da depuração das catecolaminas circulantes. Como o TVMA2 tem afinidade muito mais alta para norepinefrina do que a

monoaminoxidase (MAO), mais de 70% da norepinefrina recaptada é sequestrada nas vesículas de armazenamento (Eisenhofer, 2001).

Armazenamento das catecolaminas. As catecolaminas são armazenadas em vesículas, assegurando, assim, a sua liberação regulada; esse armazenamento diminui o metabolismo intraneuronal desses transmissores e o seu extravasamento da célula. O TVMA2 parece ser extensamente impelido pelo pH e por gradientes de potencial estabelecidos por uma translocase de prótons dependente de ATP. Para cada molécula de amina captada, dois íons H^+ sofrem extrusão (Brownstein e Hoffman, 1994). Os transportadores são relativamente promíscuos e transportam DA, NE, de monoaminas e 5-HT, por exemplo, bem como a meta-iodobenzilguanidina, que pode ser usada na obtenção de imagens dos tumores de células cromafins (Schuldiner, 1994). A reserpina inibe o transporte de monoaminas para o interior das vesículas de armazenamento e leva ao esgotamento da catecolamina nas terminações nervosas simpáticas e no cérebro. Vários cDNA de transportadores vesiculares já foram clonados; eles revelam estruturas abertas de leituras preditivas de proteínas com 12 domínios transmembrânicos (Capítulo 5). O controle da expressão desses vários transportadores pode ser importante na regulação da transmissão sináptica (Varoqui e Erickson, 1997).

O TNE é dependente de Na^+ e é bloqueado seletivamente por inúmeros fármacos, incluindo a cocaína e os antidepressivos tricíclicos, como a imipramina. Esse transportador tem afinidade alta pela NE e um pouco mais baixa pela epinefrina (Quadro 8-5); o agonista sintético do receptor β -drenérgico isoproterenol não é um substrato para esse sistema.

Atualmente há dois transportadores neuronais de membrana para as catecolaminas, o transportador NE (TNE), mencionado, e o transportador de DA (TDA) cujas características são apresentadas no Quadro 8-5.

O transportador NE (TNE) também está presente na medula suprarrenal, no fígado e na placenta, e o TDA está presente no estômago, no pâncreas e nos rins (Eisenhofer, 2001). O transportador NE (TNE) e o TDA são membros de uma extensa família de transportadores de aminas biogênicas e aminoácidos com funções neurotransmissoras. Os membros compartilham estruturas comuns, particularmente as prováveis 12 hélices transmembranas. Esses transportadores de membrana plasmática parecem ter maior especificidade de substrato que os vesiculares e são alvos para fármacos específicos, como a cocaína (transportadores de catecolaminas) ou a *fluoxetina* (transportador de serotonina).

Certos fármacos simpaticomiméticos (p. ex., a efedrina e a tiramina) produzem alguns dos seus efeitos indiretamente, deslocando a NE das terminações nervosas para o líquido extracelular, onde ela então age nos receptores das células efetoras. Os mecanismos pelos quais esses fármacos a liberam das terminações nervosas são complexos. Esses fármacos são substratos para o TNE.

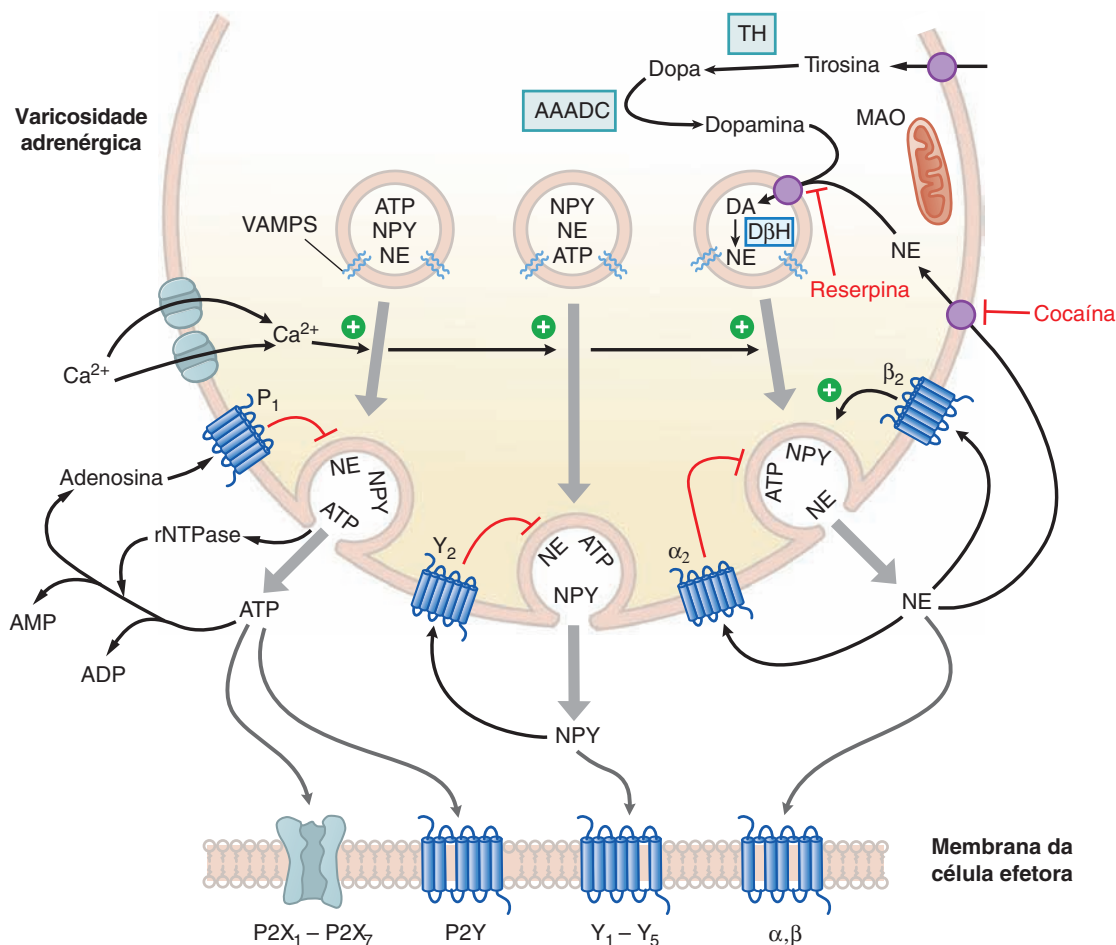


Figura 8-6 Junção neuroefetora adrenérgica mostrando as características da síntese, armazenamento, liberação e receptores da norepinefrina (NE) e dos cotransmissores neuropeptídeo Y (NPY) e ATP. A tirosina é transportada para o interior da varicosidade e convertida à DOPA pela tirosina hidroxilase (TH), e a DOPA, à dopamina, pela ação da L-aminoácidos aromáticos descarboxilase (AAADC). A dopamina é captada para o interior das vesículas da varicosidade por um transportador VMAT2 que pode ser bloqueado pela reserpina. A NE citoplasmática também pode ser captada por esse transportador. A dopamina é convertida a NE pela ação da dopamina-β-hidroxilase (DBH). A NE é armazenada em vesículas juntamente com outros cotransmissores, NPY e ATP, dependendo da junção neuroefetora. A liberação dos transmissores ocorre mediante a despolarização da varicosidade, o que permite a entrada de Ca^{2+} através dos canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem. Os níveis elevados de Ca^{2+} promovem a fusão da membrana vesicular com a membrana da varicosidade e subsequente exocitose dos transmissores. Esse processo de fusão envolve a interação de proteínas especializadas associadas à membrana vesicular (PAMV, proteínas associadas à membrana das vesículas) e à membrana da varicosidade (PASN, proteínas associadas aos sinaptossomos). Nesta representação esquemática, NE, NPY e ATP estão armazenadas nas mesmas vesículas. Entretanto, populações diferentes de vesículas podem armazenar preferencialmente diferentes proporções dos cotransmissores. Uma vez na sinapse, a NE pode interagir com os receptores adrenérgicos α e β para produzir a resposta característica do efector. Os receptores adrenérgicos são RAPG, os receptores α e β também podem estar localizados em situação pré-sináptica, onde a NE pode diminuir (α_2) ou facilitar (β) a sua própria liberação e a dos cotransmissores. O principal mecanismo pelo qual a NE é eliminada da sinapse é a captação neuronal sensível à cocaína ou metabolizada pela monoaminoxidase (MAO). Uma vez transportada para o interior do citosol, a NE pode ser rearmazenada na vesícula ou degradada pela monoaminoxidase (MAO). O NPY exerce seus efeitos pela ativação dos seus receptores, dos quais há pelo menos cinco tipos (de Y_1 - Y_5). Os receptores de NPY são RAPG. O NPY pode modificar sua própria liberação e a dos outros transmissores através de receptores pré-sinápticos do tipo Y_2 . O NPY é removido da sinapse pela degradação metabólica promovida por peptidases. O ATP produz seus efeitos pela ativação dos receptores P2X ou P2Y. Os receptores P2X são canais iônicos controlados por ligando; os receptores P2Y são RAPG. Há múltiplos subtipos de ambos os receptores, P2X e P2Y. Tal como ocorre com os outros cotransmissores, o ATP pode agir em situação pré-juncional para modificar a sua própria liberação através de receptores de ATP ou através da degradação metabólica para adenosina, que age sobre os receptores P1 (de adenosina). O ATP é eliminado da sinapse por nucleotidases liberáveis (rNTPase) e por ectonucleotidases fixadas às células.

Quadro 8-5

Características dos transportadores das catecolaminas endógenas situados na membrana plasmática

TIPO DE TRANSPORTADOR	ESPECIFICIDADE DO SUBSTRATO	TECIDO	REGIÃO/TIPO CELULAR	INIBIDORES
Neuroniais				
TNE	DA > NE > Epi	Todos os tecidos com inervação simpática Medula suprarrenal Fígado Placenta	Nervos simpáticos Células cromafins Células do endotélio capilar Sinciciotrofoblasto	Desipramina Cocaína Nisoxetina
TDA	DA > NE > Epi	Rins Estômago Pâncreas	Endotélio Células parietais e endoteliais Ducto pancreático	Cocaína Imazindol
Não neuronais				
TOC 1	DA > Epi >> NE	Fígado Intestino Rins (não o humano)	Hepatócitos Células epiteliais Túbulo distal	Isocianinas Corticosterona
TOC 2	DA >> NE > Epi	Rins Cérebro	Túbulos medulares proximais e distais Células gliais de regiões ricas em DA, alguns neurônios não adrenérgicos	Isocianinas Corticosterona
TEN (TOC 3)	Epi >> NE > DA	Fígado Cérebro Coração Vasos sanguíneos Rins Placenta Retina	Hepatócitos Células gliais e outras Miócitos Células endoteliais Córtex, túbulos proximais e distais Sinciciotrofoblasto (membrana basal) Fotorreceptores, células amácrinas ganglionares	Isocianinas Corticosterona O-metil-isoproterenol

TNE, transportador de NE, originalmente conhecido como captação 1; TDA, transportador de dopamina; TEN (TOC 3), transportador extraneuronal, originalmente conhecido como captação 2; TOC 1, TOC 2, transportadores de cátions orgânicos; Epi, epinefrina; NE, norepinefrina; DA, dopamina.

Como resultado de seu transporte através da membrana neuronal e da sua liberação no interior do axoplasma, o carreador fica disponível na superfície interna da membrana para realizar o transporte da NE para o exterior (“difusão por troca facilitada”). Além disso, essas aminas são capazes de mobilizar a NE armazenada nas vesículas, competindo com o processo de captação vesicular. A reserpina, que produz depleção das reservas vesiculares de NE, também inibe esse mecanismo de captação, mas, em contraste com as aminas simpaticomiméticas de ação indireta, entra nas terminações nervosas adrenérgicas por difusão passiva através da membrana axonal.

As ações das aminas simpaticomiméticas de ação indireta estão sujeitas à *taquifilaxia*. Por exemplo, a administração repetida de tiramina resulta na rápida redução da sua eficácia, ao passo que a de NE não só não reduz a eficácia, como, de fato, reverte a taquifilaxia à tiramina. Embora esses fenômenos não tenham sido inteiramente explicados, várias hipóteses foram propostas. Uma delas é que a reserva do neurotransmissor disponível para deslocamento por esses fármacos é pequena em relação à quantidade total armazenada na terminação nervosa simpática. Presume-se que essa reserva resida em estreita proximidade à membrana plasmática, e a NE de tais vesículas pode ser substituída pela amina menos potente após a administração repetida desta última. De qualquer modo, a liberação do neurotransmissor pelo deslocamento não se associa à de DBH

nem requer Ca^{2+} extracelular; assim, presume-se que não envolva exocitose.

Há também três transportadores extraneuronais que lidam com uma ampla variedade de substratos endógenos e exógenos. O transportador extraneuronal de aminas (TEN), originalmente denominado *captação 2* e também designado OCT3, é um transportador de cátions orgânicos. Em relação ao TNE, o TEN exibe menor afinidade pelas catecolaminas, tem preferência pela epinefrina em relação a NE ou a DA e mostra uma taxa máxima mais alta de captação de catecolaminas. O TEN não depende de Na^+ e exibe um perfil completamente diferente de inibição farmacológica. Outros membros dessa família são os transportadores de cátions orgânicos OCT1 e OCT2 (Capítulo 5). Os três podem transportar catecolaminas, além de vários outros ácidos orgânicos, incluindo 5-HT, histamina, colina, espermina, guanidina e creatinina. As características e a localização dos transportadores não neuronais estão resumidas no Quadro 8-5.

Liberação das catecolaminas. A sequência completa dos passos pelos quais o impulso nervoso efetua a liberação da NE a partir dos neurônios simpáticos não é conhecida. Na medula suprarrenal, o evento desencadeante é a liberação de ACh pelas fibras pré-ganglionares e a sua interação com os receptores nicotínicos nas células cromafins, produzindo uma despolarização localizada; um passo subsequente é a entrada de Ca^{2+} nessas células, resultando na extrusão por exocitose do conteúdo granuloso, que inclui epinefrina, ATP, alguns peptídeos neuroativos ou seus precursores, cromograninas e DβH. Nas terminações nervosas simpáticas, o influxo de Ca^{2+} tem, do mesmo modo, um papel essencial no acoplamento do impulso nervoso, da despolarização da membrana e da abertura dos canais de Ca^{2+} regulados por voltagem com a liberação de NE. O bloqueio dos canais de Ca^{2+} do tipo N leva à hipotensão, provavelmente em decorrência da inibição da liberação. A secreção desencadeada por Ca^{2+} envolve a interação entre proteínas altamente conservadas para elaborar o andaime molecular, que permite a ligação dos grânulos à membrana plasmática, levando finalmente à secreção (Aunis, 1998).

De forma semelhante à liberação de ACh nos terminais colinérgicos, várias proteínas sinápticas, incluindo a syntaxina e a proteína sinaptossômica de 25 kDa (PSNA-25), presentes na membrana plasmática, e a proteína sinaptobrevina, presente na membrana da vesícula, formam um complexo que interage de modo dependente de ATP com proteínas solúveis, como a proteína de fusão sensível à N-etilmaleimida (NSF), e as proteínas solúveis de anexação à NSF (PSNA). A capacidade que têm a sinaptobrevina, a syntaxina e a PSNA-25 de se ligarem às PSNA fez com que fossem designadas *receptores de PSNA* (RESNA). Adiantou-se a hipótese de que a maioria ou talvez a totalidade dos eventos de fusão intracelular são mediados por interações com os RESNA (Boehm e Kubista, 2002). Tal como ocorre com a transmissão colinérgica, uma evidência importante em apoio ao envolvimento das proteínas RESNA (p. ex., PSNA-25, syntaxina e sinaptobrevina) na liberação do transmissor é o fato de que as neurotoxinas do botulismo e do tétano, que bloqueiam fortemente a liberação do neurotransmissor, determinam a proteólise dessas proteínas.

A intensificação da atividade do sistema nervoso simpático é acompanhada de um aumento da concentração de DβH e de cromograninas na circulação, apoiando o argumento de que o processo de liberação após a estimulação nervosa adrenérgica também envolve exocitose.

As fibras adrenérgicas podem sustentar o débito de NE durante prolongados períodos de estimulação, sem exaurir suas reservas de suprimento, desde que a síntese e a captação do transmissor não estejam comprometidas. Para satisfazer as demandas aumentadas de NE, existem mecanismos rápidos de regulação envolvendo a ativação da TH e da DβH (descrito neste capítulo).

Regulação pré-juncional da liberação de norepinefrina

A liberação dos três cotransmissores simpáticos pode ser modulada por autorreceptores e heterorreceptores. Após sua liberação a partir das terminações simpáticas, todos os três — NE, neuropeptídeo Y (NPY) e ATP — podem exercer retroalimentação sobre receptores pré-juncionais de modo a inibir a liberação de cada um dos outros (Westfall, 2004; Westfall e cols., 2002). Os estudados de forma mais completa foram os receptores α_2 -adrenérgicos pré-juncionais. Os α_{2A} e α_{2C} são os principais receptores pré-juncionais que inibem a liberação do neurotransmissor simpático, embora os α_{2B} adrenérgicos também possam inibir a liberação do transmissor em locais específicos. Antagonistas desse receptor podem, por sua vez, intensificar a liberação eletricamente evocada do neurotransmissor simpático. O NPY, agindo nos receptores Y_2 , e a adenosina derivada do ATP, agindo sobre os P_1 , também podem inibir a liberação do neurotransmissor simpático. Inúmeros heterorreceptores presentes nas varicosidades nervosas simpáticas também inibem a liberação de neurotransmissores simpáticos; esses incluem: os receptores M_2 e M_4 muscarínicos e os de 5-HT, PGE_2 , histamina, encefalina e DA. A intensificação dessa liberação pode ser obtida com a ativação de receptores β_2 -adrenérgicos, de receptores de angiotensina AT_2 e de ACh nicotínicos. Todos esses receptores podem ser alvo de agonistas e antagonistas (Kubista e Boehm, 2006).

Término das ações das catecolaminas. As ações da NE e da EPI são interrompidas por:

- recaptação para o interior das terminações nervosas pelo TNE
- diluição por difusão para o exterior da fenda juncional e posterior captação em locais extraneuronais pelo TEN, TOC1 e TOC2

Após a captação, as catecolaminas podem ser metabolizadas (em células neuronais e extraneuronais) ou reestocadas em vesículas (nos neurônios). Duas enzimas são importantes nos passos iniciais da transformação metabólica das catecolaminas — a monoaminoxidase (MAO) e a catecol-*O*-metiltransferase

(COMT). Além disso, as catecolaminas são metabolizadas por sulfotransferases (Dooley, 1998) (Capítulo 6). Entretanto, não há no sistema nervoso adrenérgico o término da ação por uma poderosa via enzimática de degradação, como a constituída pela AChE nos locais de transmissão colinérgica. A importância da captação das catecolaminas é evidenciada pelas observações de que os inibidores desse processo (p. ex., cocaína e imipramina) potencializam os efeitos do neurotransmissor; os inibidores da MAO e da COMT têm, relativamente, pouco efeito. Entretanto, a MAO metaboliza o transmissor que é liberado no interior da terminação nervosa. A COMT, particularmente no fígado, tem um importante papel no metabolismo das catecolaminas circulantes, administradas e endógenas.

Tanto MAO quanto COMT distribuem-se amplamente por todo o organismo, incluindo o cérebro; as concentrações mais altas de cada uma delas ocorrem no fígado e no rim. Entretanto, pouca ou nenhuma COMT é encontrada nos neurônios simpáticos. No cérebro, também não há quantidades significativas de COMT nas terminações pré-sinápticas, embora ela possa ser encontrada em alguns neurônios pós-sinápticos e células gliais. No rim, a COMT localiza-se nas células epiteliais tubulares proximais, onde a DA é sintetizada e onde se supõe que exerça os seus efeitos diuréticos e natriuréticos locais. Os substratos fisiológicos para a COMT incluem a *L*-dopa, todas as três catecolaminas endógenas (DA, NA e EPI), seus metabólitos hidroxilados, catecolestrogênios, ácido ascórbico e os intermediários diidroxindólicos da melanina (Männistö e Kaakkola, 1999). Há diferenças nas localizações citológicas das duas enzimas; a MAO associa-se principalmente à superfície externa das mitocôndrias, inclusive as das terminações das fibras neuronais noradrenérgicas simpáticas ou centrais, ao passo que a COMT é, em grande parte, citoplasmática, exceto nas células cromafins da medula suprarrenal onde a COMT está presente ligada à membrana. Esses fatores são igualmente importantes para determinar as vias metabólicas primárias seguidas pelas catecolaminas em várias circunstâncias e para explicar os efeitos de certos fármacos. Duas diferentes isoenzimas da MAO (MAO-A e MAO-B) são encontradas em proporções amplamente variáveis em várias células do SNC e dos tecidos periféricos. Na periferia, a MAO-A localiza-se na camada sincitiotrofoblástica da placenta a termo e no fígado, ao passo que a MAO-B se localiza nas plaquetas, nos linfócitos e no fígado. No cérebro, a MAO-A está em todas as regiões contendo catecolaminas, sendo mais abundante na substância ferruginosa. A MAO-B, por outro lado, localiza-se primariamente nas regiões em que há síntese e armazenamento de 5-HT. Ela é mais proeminente no núcleo da rafe dorsal, mas também no hipotálamo posterior e nas células gliais das regiões onde existem terminações nervosas. A MAO-B também está presente nos osteócitos situados em torno dos vasos sanguíneos (Abell e Kwan, 2001). Existem inibidores seletivos para estas duas isoenzimas (Capítulo 15). Os antagonistas irreversíveis da MAO-A (p. ex., fenelzina, tranilcipromina e isocarboxazida) aumentam a disponibilidade da tiramina existente em muitos alimentos; a liberação de NE induzida por tiramina a partir dos neurônios simpáticos pode levar a um notável aumento da pressão arterial (crise hipertensiva). Os inibidores seletivos da MAO-B (p. ex., selegilina) ou os reversíveis da MAO-A (p. ex., moclobemida) são menos propensos a causar essa possível interação (Votz e Geiter, 1998; Woulters,

1998). Os inibidores da MAO são úteis no tratamento da doença de Parkinson e da depressão mental (Capítulos 15 e 22).

Os inibidores da MAO (p. ex., pargilina e nialamida) podem causar um aumento da concentração de NE, DA e 5-HT no cérebro e em outros tecidos, acompanhado de uma variedade de efeitos farmacológicos. Nenhuma ação farmacológica notável na periferia pode ser atribuída à inibição da COMT. Entretanto, já se verificou que seus inibidores, entacapona e tacapona, são eficazes no tratamento da doença de Parkinson (Chong e Mersfelder, 2000) (Capítulo 22).

Existe vazamento passivo contínuo de catecolaminas dos grânulos de armazenamento vesicular dos neurônios simpáticos e das células cromafins da medula suprarrenal. Como consequência, o maior metabolismo de catecolaminas ocorre na mesma célula onde as aminas são sintetizadas e armazenadas. O TVMA-2 sequestra efetivamente ~ 90% das aminas que vazam ao citoplasma de volta para as vesículas de armazenamento; ~ 10% escapam do sequestro e é metabolizado (Eisenhofer e cols., 2004).

Os nervos simpáticos contêm MAO, mas não contêm COMT. A MAO cataliza somente a primeira etapa de uma reação de duas etapas. A MAO converte a NE ou a epinefrina em um intermediário de vida curta, DOPGAL, que é metabolizado em uma segunda etapa catalizada por outro grupo de enzimas, formando um metabólito mais estável, álcool ou ácido desaminado. A aldeído desidrogenase metaboliza DOPGAL a 3,4-diidroxifenilglicol (DOPEG). Além da aldeído redutase, uma enzima relacionada, a aldose redutase, também pode reduzir a catecolamina a seu álcool correspondente. A aldose redutase está presente em neurônios simpáticos e células cromafins da suprarrenal. Sob circunstâncias normais, o DOMA é um metabólito insignificante da NE e da epinefrina, DOPEG é o principal metabólito produzido por desaminação em neurônios simpáticos e nas células cromafins da medula suprarrenal.

Logo que sai dos locais de formação (neurônios simpáticos e medula suprarrenal), o DOPEG é convertido em 3-metil, 4-hidroxifenilglicol (MOPEG) pela COMT. Por isso, a maior parte do MOPEG resulta da O-metilação extraneuronal do DOPEG produzido nos neurônios simpáticos e de onde difunde rapidamente para o líquido extracelular. O MOPEG é convertido a ácido vanilmandélico (VMA) por ação sequencial da álcool e aldeído desidrogenase. O MOPEG é convertido primeiramente ao metabólito instável, aldeído MOPGAL e então a VMA, que é o principal produto final do metabolismo da NE e da epinefrina. Outra via para formação do VMA é a conversão da NE e epinefrina em normetanefrina e metanefrina, respectivamente pela COMT seguida de desaminação a MOPGAL e finalmente a VMA. Esta é considerada uma via de menor importância, conforme indicado pela dimensão das setas na Figura 8-7.

Em contraste com os neurônios simpáticos, as células cromafins da medula suprarrenal contêm MAO e COMT. Nas células cromafins, a COMT está presente principalmente na forma ligada à membrana em contraste com a forma encontrada no citoplasma do tecido extraneuronal. Esta isoforma da COMT tem maior afinidade pelas catecolaminas do que a forma solúvel encontrada na maioria dos outros tecidos (p. ex., fígado e rins). Nas células cromafins da medula suprarrenal, o vazamento da NE e epinefrina das vesículas de armazenamento levam à produção intracelular substancial de metabólitos O-metilados: normetanefrina e metanefrina. Estima-se que em humanos mais de 90% da metanefrina e 25-40% da normetanefrina circulantes são derivadas das catecolaminas metabolizadas no interior das células cromafins adrenais.

A sequência de captação celular e metabolismo das catecolaminas nos tecidos extraneurais contribuem pouco (~ 25%)

ao metabolismo total da NE endógena produzida em neurônios simpáticos e na medula suprarrenal. Contudo, o metabolismo extraneuronal é um mecanismo importante para a depuração das catecolaminas circulantes e administradas exogenamente.

Classificação dos receptores adrenérgicos. Entender a classificação e as propriedades dos diferentes tipos de receptores adrenérgicos (ou adreno-receptores) é crucial para a compreensão dos notáveis efeitos adversos das catecolaminas e dos fármacos simpaticomiméticos a elas relacionados. A elucidação das características desses receptores e das vias bioquímicas e fisiológicas que eles regulam aumentou o nosso entendimento dos efeitos aparentemente contraditórios e variáveis das catecolaminas em vários sistemas orgânicos. Embora estruturalmente relacionados (discutido adiante), eles regulam processos fisiopatológicos distintos, controlando a síntese e a liberação de uma variedade de segundos mensageiros (Quadro 8-6).

Com base em estudos da capacidade da epinefrina, norepinefrina e outros agonistas reguladores de vários processos fisiológicos, Ahlquist propôs pela primeira vez a existência de mais de um receptor adrenérgico. Sabia-se que esses fármacos podiam causar contração ou relaxamento do músculo liso, dependendo do local, da dose e do fármaco escolhido. Por exemplo, sabia-se que a NE tinha potentes efeitos excitatórios sobre o músculo liso e uma baixa atividade como inibidor; o isoproterenol exibia um padrão oposto de atividade. A epinefrina podia tanto excitar quanto inibir o músculo liso. Assim, Ahlquist propôs as designações α e β para os receptores existentes sobre o músculo liso nos quais as catecolaminas produziam respostas excitatórias e inibitórias, respectivamente. Uma exceção era o intestino, que geralmente é relaxado por ativação de qualquer dos receptores α e β . A ordem hierárquica de potência dos agonistas é isoproterenol > epinefrina $\geq$ norepinefrina para receptores β -adrenérgicos e epinefrina $\geq$ NE $\gg$ isoproterenol para receptores α -adrenérgicos (Quadro 8-3). Essa classificação inicial foi corroborada pelo achado de que certos antagonistas produzem bloqueio seletivo dos efeitos dos impulsos nervosos adrenérgicos e de fármacos simpaticomiméticos nos receptores α (p. ex., fenoxibenzamina), ao passo que outros produzem bloqueio seletivo do receptor β (p. ex., propranolol).

Os receptores β foram mais tarde subdivididos em β_1 (p. ex., aqueles do miocárdio) e β_2 (músculo liso e muitos outros locais), porque a epinefrina e a norepinefrina são essencialmente equipotentes nos primeiros, ao passo que nos últimos a epinefrina é 10-50 vezes mais potente. Antagonistas que discriminam entre os receptores β_1 e β_2 foram desenvolvidos subsequentemente (Capítulo 12). Um gene humano que codifica um terceiro receptor β (designado β_3) já foi isolado (Emorine e cols., 1989). Como o receptor β_3 é cerca de dez vezes mais

sensível à norepinefrina do que à epinefrina e é relativamente resistente ao bloqueio por antagonistas como o propranolol, ele pode mediar respostas às catecolaminas em locais com características farmacológicas “atípicas” (p. ex., o tecido adiposo). Embora os adipócitos sejam um importante local de receptores β_3 -adrenérgicos, os três receptores β adrenérgicos estão igualmente presentes no tecido adiposo branco e no tecido adiposo marrom. Animais tratados com agonistas do receptor β_3 exibem uma vigorosa resposta termogênica, bem como lipólise (Robidoux e cols., 2004). Polimorfismos no gene do receptor β_3 podem estar relacionados com o risco de obesidade ou de diabetes tipo 2 em algumas populações (Arner e Hoffstedt, 1999). Também tem havido interesse na possibilidade de que os agonistas seletivos do receptor β_3 possam ser benéficos no tratamento desses distúrbios (Weyer e cols., 1999). Foi proposta a existência de um quarto tipo de adreno-receptor β , o β_4 . Apesar dos esforços intensos, o adreno-receptor β_4 , assim como o adreno-receptor α_{1L} não foram clonados. A ideia corrente é que o adreno-receptor β_4 representa um estado de afinidade do adreno-receptor β_1 , ao invés de um receptor discreto (Hieble, 2007).

Existe heterogeneidade também entre os receptores α -adrenérgicos. A distinção inicial baseou-se em considerações anatômicas e funcionais, ao se perceber que os receptores de NE e outros receptores α -adrenérgicos poderiam inibir profundamente a liberação de NE a partir dos neurônios (Westfall, 1977) (Figura 8-6). De fato, quando os nervos simpáticos são estimulados na presença de certos antagonistas do receptor α , a quantidade de NE liberada por impulso nervoso aumenta notavelmente. Esses efeitos de inibição por retroalimentação da NE sobre a sua própria liberação a partir dos terminais nervosos é mediado por receptores α farmacologicamente distintos dos receptores α pós-sinápticos clássicos. De acordo com isso, esses receptores adrenérgicos α pré-sinápticos foram designados α_2 , ao passo que os receptores α “excitatórios” pós-sinápticos foram designados α_1 (Langer, 1997). Compostos como a clonidina são agonistas mais potentes no receptor α_2 do que no α_1 ; em contraste, a fenilefrina e a metoxamina ativam seletivamente os receptores α_1 pós-sinápticos. Embora haja poucas evidências sugerindo que os receptores α_1 adrenérgicos funcionem em situação pré-sináptica no SNA, está agora claro que os receptores α_2 também estão presentes em locais pós-juncionais e não juncionais em vários tecidos. Por exemplo, a estimulação de receptores α_2 pós-juncionais no cérebro se associa à redução das eferências simpáticas a partir do SNC e parece ser responsável por uma parte significativa do efeito anti-hipertensivo de fármacos, como a clonidina (Capítulo 12). Assim, o conceito anatômico de receptores pré-juncionais α_2 e pós-juncionais α_1 foi abandonado em favor de uma classificação farmacológica e funcional (Quadros 8-6 e 8-7).

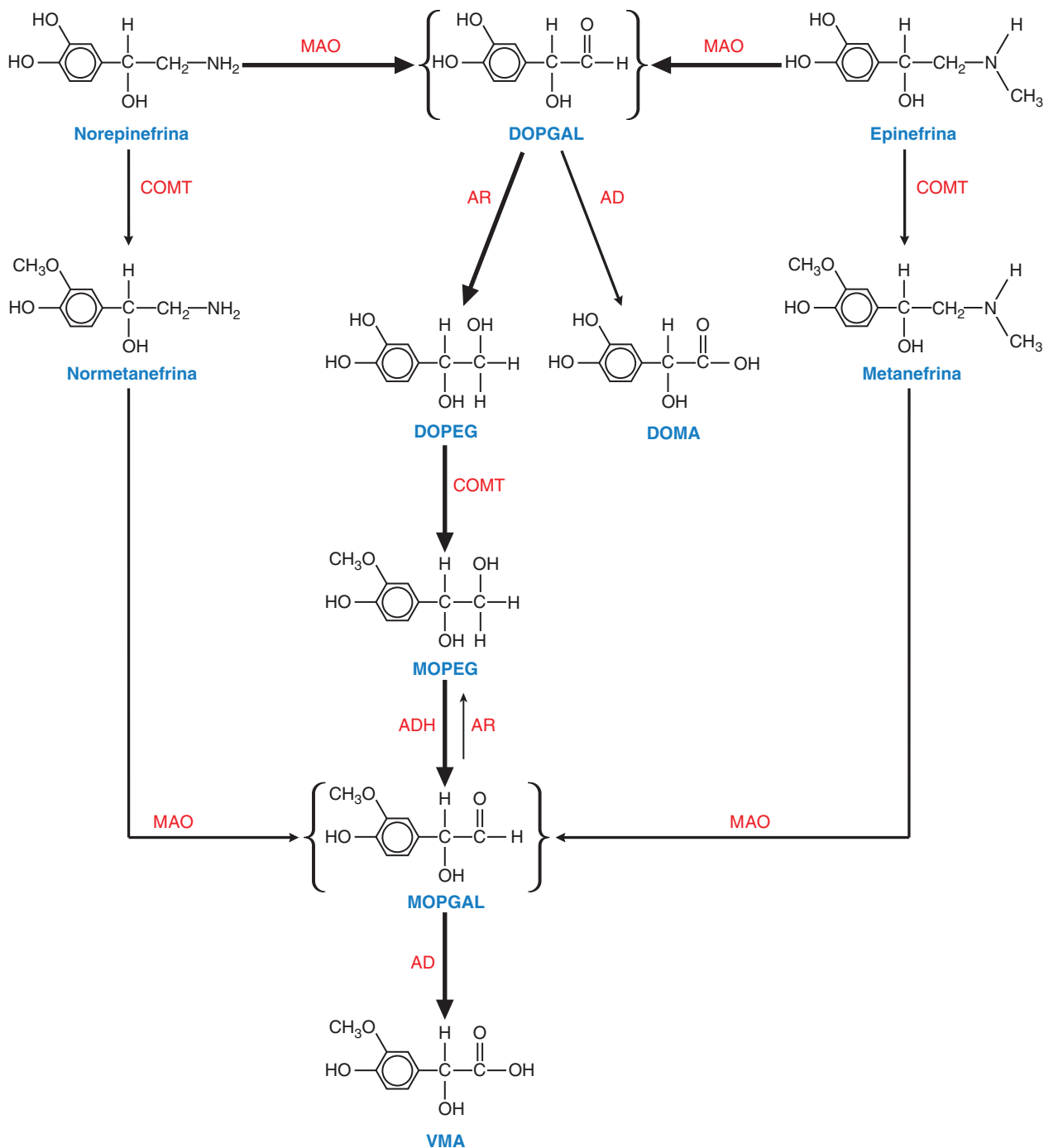


Figura 8-7 Etapas do metabolismo das catecolaminas. Primeiro norepinefrina e epinefrina são desaminadas por oxidação a um intermediário de vida breve (DOPGAL), pela ação da monoaminooxidase (MAO). O DOPGAL é desaminado em álcool ou ácido mais solúveis. A aldeído desidrogenase (AD) metaboliza o DOPGAL em ácido 3,4-diidroxi mandélico (DOMA) enquanto a aldeído redutase (AR) o metaboliza a 3,4-diidroxi fenil etil enoglicol (DOPEG). Sob condições normais, o DOMA é o metabólito menor e o DOPEG o principal metabólito produzido a partir de norepinefrina e epinefrina. Logo que o DOPEG deixa o principal local de sua formação (nervos simpáticos e medula suprarrenal), ele é convertido a 3-metoxi-4-hidroxi fenil etil enoglicol (MOPEG) pela catecol-O-metiltransferase (COMT). O MOPEG é convertido ao aldeído instável (MOPGAL) pela alcooldesidrogenase (ADH) e finalmente a ácido vanilmandélico (AVM) pela aldeído desidrogenase. O AVM é o principal produto final do metabolismo da NE e EPI. Outra via de formação do AVM é a conversão da norepinefrina ou epinefrina em normetanefrina ou metanefrina pela COMT seja na medula suprarrenal ou locais extraneuronais, com subsequente metabolismo a MOPGAL e então a AVM.

Quadro 8-6

Características dos subtipos de receptores adrenérgicos

SUBTIPO ^a	LOCALIZAÇÃO DO GENE NOS CROMOSSOMOS HUMANOS	PROTEÍNA G ACOPLADA	EFETORES	LOCALIZAÇÃO NOS TECIDOS	EFEITOS DOMINANTES DO SUBTIPO ^b
α_{1A}	8p21-p11.2	G α_q ($\alpha_{11}/\alpha_{14}/\alpha_{16}$)	↑ FLC, ↑ FLA ₂ ↑ canais de Ca ²⁺ ↑ trocador Na ⁺ /H ⁺ Modulação dos canais de K ⁺ ↑ sinalização MAPK	Coração Fígado Músculo Liso Vasos sanguíneos Pulmões Ductos deferentes Próstata Cerebelo Córtex cerebral, Hipocampo	- Principal receptor a causar contração dos músculos lisos vasculares - Promove o crescimento e a estruturação do coração - Vasoconstrição das grandes arteríolas de resistência, no músculo esquelético
α_{1B}	5q23-q32	G α_q ($\alpha_{11}/\alpha_{14}/\alpha_{16}$)	↑ FLC, ↑ FLA ₂ ↑ canais de Ca ²⁺ ↑ trocador Na ⁺ /H ⁺ Modulação dos canais de K ⁺ ↑ sinalização MAPK	Rins Baço Pulmões Vasos sanguíneos Córtex cerebral Tronco cerebral	- É o subtipo mais abundante no coração - Promove o crescimento e a estruturação do coração
α_{1D}	20p13	G α_q ($\alpha_{11}/\alpha_{14}/\alpha_{16}$)	↑ FLC, ↑ FLA ₂ ↑ canais de Ca ²⁺ ↑ trocador Na ⁺ /H ⁺ Modulação dos canais de K ⁺ ↑ sinalização MAPK	Plaquetas Próstata Aorta Artérias coronárias Córtex Hipocampo	Principal receptor a causar vasoconstrição na aorta e nas artérias coronárias
α_{2A}	10q24-q26	G α_i família G α_o família (α_{o1}/α_{o2})	Inibição de AC ↓ AMP _C ↓ atividade da FLA	Plaquetas Neurônios simpáticos Gânglios autonômicos Pâncreas Vasos coronários e do SNC Substância ferruginosa Tronco cerebral Medula espinal	- Principal receptor inibitório nos neurônios do simpático - Vasoconstrição dos pequenos vasos pré-capilares, no músculo esquelético
α_{2B}	2q12-q13	G α_i família G α_o família (α_{o1}/α_{o2})	Inibição de AC ↓ AMP _C ↓ atividade da FLA	Fígado Rins Vasos sanguíneos Vasos coronários e do SNC Diencefalo Pâncreas Plaquetas	Principal receptor a mediar a α_2-vasoconstrição
α_{2C}	4p16	G α_i família ($\alpha_{i1}/\alpha_{i2}/\alpha_{i3}$) G α_o família (α_{o1}/α_{o2})	Inibição de AC ↓ AMP _C ↓ atividade da FLA	Gânglios da base Córtex Cerebelo Hipocampo	- Receptor predominante na modulação da neurotransmissão por dopamina - Receptor predominante na inibição de liberação de hormônios da medula suprarrenal

(continua)

Quadro 8-6

Características dos subtipos de receptores adrenérgicos (Continuação)

SUBTIPO ^a	LOCALIZAÇÃO DO GENE NOS CROMOSSOMOS HUMANOS	PROTEÍNA G ACOPLADA	EFETORES	LOCALIZAÇÃO NOS TECIDOS	EFEITOS DOMINANTES DO SUBTIPO ^b
β_1	10q240q26	G α_s	Ativação de AC ↑ AMP _C ↑ atividade da FLA Ativação dos canais de Ca ²⁺ do tipo L	Coração Rins Adipócitos Músculo esquelético Núcleo olfatório Córtex Núcleos cerebelares Tronco cerebral Medula espinal	Principal receptor na produção de efeitos inotrópicos e cronotrópicos positivos no coração
β_2^c	531-q32	G α_s	Ativação de AC ↑ AMP _C ↑ atividade da FLA Ativação dos canais de Ca ²⁺	Coração Pulmões Vasos sanguíneos Músculo liso brônquico e GI Rins Músculo esquelético Bulbo olfatório Córtex piriforme Córtex Hipocampo	- Principal receptor no relaxamento no músculo liso - Hipertrofia do músculo esquelético
$\beta_3^{c,d}$	8p12-p11.2	G α_s	Ativação de AC ↑ AMP _C ↑ atividade da FLA Ativação dos canais de Ca ²⁺	Tecido adiposo TGI coração	Importante receptor adrenérgico a produzir efeitos metabólicos

^aNo mínimo três subtipos de cada um dos receptores adrenérgicos α_1 e α_2 são conhecidos, mas distinções entre seus mecanismos de ação não estão definidas de modo claro.

^bEm algumas espécies (p. ex., rato), as respostas metabólicas no fígado são mediadas por receptores α_1 -adrenérgicos, ao passo que em outras (p. ex., cão) estão envolvidos de modo predominante os receptores β_2 adrenérgicos. Os dois tipos de receptores parecem contribuir na resposta em humanos.

^cO acoplamento do receptor β à sinalização celular pode ser mais complexo. Além de acoplar-se a G_s para estimular a AC, os receptores β_2 podem ativar a sinalização pela via da arrestina-GRK/ β (Violin e Lefkowitz, 2007). Os receptores β_2 e β_3 pode se acoplar a G_s e G_i de modo que pode refletir estereoquímica do agonista (Woo e cols., 2009). Ver também o Capítulo 12.

^dAs respostas metabólicas nos adipócitos e certos outros tecidos com características farmacológicas atípicas pode ser mediada por este subtipo de receptor. A maioria dos antagonistas do receptor β -adrenérgico (incluindo o propranolol) não bloqueia estas respostas.

AC, adenililciclase; Epi, epinefrina; NE, norepinefrina; Iso, isoproterenol; GI, gastrointestinal; Gu, geniturinário; FLC, fosfolipase C; FLA, fosfolipase A; PK, fosfocinase.

A clonagem revela uma heterogeneidade adicional de ambos os receptores adrenérgicos α_1 e α_2 (Bylund, 1992). Há três receptores α_1 definidos farmacologicamente (α_{1A} , α_{1B} , α_{1D}) com sequências e distribuições teciduais distintas e três subtipos clonados de receptores α_2 (α_{2A} , α_{2B} e α_{2C}) (Quadro 8-6). Um quarto tipo de receptor α_1 , adrenoceptor α_{1L} , foi definido com base na baixa afinidade por vários antagonistas seletivos, incluindo prazosina (Hieble, 2007). Este fenótipo pode ter significado fisiológico, pois o perfil α_{1L} foi identificado em uma variedade de tecidos em inúmeras espécies, onde parece regular a contratilidade muscular lisa nos vasos e trato urinário inferior. Ele também parece (ao menos no músculo liso da próstata em camundongos) ser dependente da expressão do produto do gene adrenoceptor α_{1A} . Além disso, para a manifestação do fenótipo adrenoceptor α_{1L}

in vivo, é importante um ambiente celular intacto. Apesar dos intensos esforços, o adrenoceptor α_{12} não foi clonado e é duvidoso que o α_{1L} seja um adrenoceptor discreto (Hieble, 2007).

Devido à falta de ligandos suficientemente seletivos para os subtipos, a função fisiológica precisa e o potencial terapêutico dos subtipos de receptores adrenérgicos não foram plenamente elucidados. Já houve grandes avanços no entendimento com o uso de abordagens genéticas, empregando experimentos em camundongos com supressão de receptores ou receptores transgênicos (discutidos adiante). Esses modelos em camundongos foram usados para identificar os subtipos particulares de receptores adrenérgicos e a sua relevância fisiopatológica (Philipp e Hein, 2004; Tanoue e cols., 2002a, 2002b; Xiao e cols., 2006).

Base molecular da função dos receptores adrenérgicos. Todos os receptores adrenérgicos são RAPG que se ligam a proteínas G heterodiméricas. Cada um dos tipos principais exibe preferência por uma classe particular de proteínas G, isto é, α_1 para G_q , α_2 para G_i e β para G_s (Quadro 8-6). As respostas que se seguem à ativação de todos os tipos de receptores adrenérgicos resultam dos efeitos mediados pela proteína G sobre a geração de segundos mensageiros e sobre a atividade dos canais iônicos, como discutido no Capítulo 3. As vias se superpõem amplamente com as que foram discutidas para os receptores muscarínicos de acetilcolina e estão resumidas no Quadro 8-6 (Drake e cols., 2006; Park e cols., 2008).

Estrutura dos receptores adrenérgicos. Os receptores adrenérgicos constituem uma família de proteínas estreitamente relacionadas, tanto estrutural quanto funcionalmente, aos RAPG de uma ampla variedade de outros hormônios e neurotransmissores (ver Capítulo 3). A união com ligandos, a localização por marcação e a mutagênese revelaram que as regiões conservadas que atravessam a membrana estão envolvidas de forma crucial na ligação com o ligando (Hutchins, 1994; Strader e cols., 1994). Essas regiões parecem criar um bolso de ligação para o ligando análogo ao formado pelas regiões transmembrânicas da rodopsina para acomodar o cromóforo anexado de forma covalente, o retinal. Os modelos moleculares colocam as catecolaminas horizontalmente (Strader e cols., 1994) ou perpendicularmente (Hutchins, 1994) na bicamada. A estrutura cristalina da rodopsina confirma um número de predições acerca da estrutura dos RAPG (Palczewski e cols., 2000).

Receptores β -adrenérgicos. Os três receptores β têm ~ 60% de identidade na sequência de aminoácidos correspondente aos presumíveis domínios transmembrânicos, onde se encontra o bolso para a união com os ligandos epinefrina e norepinefrina. Com base nos resultados de ensaios de mutagênese localizada, foram identificados os aminoácidos individuais do receptor β_2 que interagem com cada um dos grupos funcionais da molécula agonista de catecolamina.

Os receptores β regulam inúmeras respostas funcionais, incluindo a frequência e a contratilidade cardíacas, o relaxamento do músculo liso e múltiplos eventos metabólicos em vários tecidos, incluindo células adiposas e hepáticas e musculoesqueléticas (Lynch e Ryall, 2008) (Quadro 8-1). Os três subtipos dos receptores β (β_1 , β_2 e β_3) acoplam-se à proteína G_s e ativam a adenililciclase (Quadro 8-7). Entretanto, resultados recentes sugerem que há diferenças nos sinais e eventos a jusante ativados pelos três receptores β (Lefkowitz, 2000; Ma e Huang, 2002). As catecolaminas promovem a regulação por retroalimentação do receptor β , isto é, a dessensibilização

e o decremento da sua regulação (Kohout e Lefkowitz, 2003). Os receptores β diferem na extensão com que sofrem tal regulação, sendo o receptor β_2 o mais suscetível. A estimulação dos receptores β -adrenérgicos leva ao acúmulo de AMP cíclico, ativação de PKA e alteração da função de inúmeras proteínas celulares, como resultado de sua fosforilação (Capítulo 3). Além disso, a G_s pode intensificar diretamente a ativação de canais de Ca^{2+} sensíveis à voltagem na membrana plasmática dos músculos cardíaco e esquelético.

Vários relatos demonstram que os receptores β_1 , β_2 e β_3 diferem em suas vias de sinalização intracelular e em suas localizações subcelulares (Brodde e cols., 2006; Violin e Lefkowitz, 2007; Woo e cols., 2009). Embora os efeitos cronotrópicos positivos da ativação do receptor β_1 sejam claramente mediados pela G_s em miócitos, ocorre o acoplamento dual dos receptores β_2 a G_s e a G_i em miócitos de camundongos recém-natos. A estimulação de receptores β_2 causa um aumento transitório na frequência cardíaca, seguido por um prolongado declínio. Após o tratamento com toxina *pertussis*, que impede a ativação de G_i , o efeito cronotrópico negativo da ativação de β_2 é abolido. Supõe-se que essas propriedades de sinalização específicas aos subtipos dos receptores β estejam ligadas à associação, seletiva para o subtipo, com proteínas-andaime e proteínas de sinalização intracelulares (Baillie e Houslay, 2005). Nas membranas dos miócitos cardíacos, os receptores β_2 estão normalmente confinados em cavéolas. A ativação da PKA pelo AMP cíclico e a importância da compartimentalização dos componentes da via do AMP cíclico são discutidas no Capítulo 3. A representação da estrutura geral dos receptores adrenérgicos é apresentada na Figura 8-8.

Receptores α -adrenérgicos. As sequências de aminoácidos deduzidas a partir dos três genes para os receptores α_1 (α_{1A} , α_{1B} e α_{1D}) e dos três genes para os receptores α_2 (α_{2A} , α_{2B} e α_{2C}) estão de acordo com o bem-estabelecido paradigma dos RAPG (Bylund, 1992; Zhong e Minneman, 1999). Os aspectos gerais da estrutura dos receptores α e da sua relação com a função de união aos ligandos e de ativação da proteína G parecem concordar com o exposto no Capítulo 3 e anteriormente neste capítulo para os receptores β . No interior dos domínios transmembrânicos, os três receptores α_1 adrenérgicos compartilham aproximadamente 75% de identidade nos resíduos de aminoácidos, tal como o fazem os três receptores α_2 , mas a similaridade entre os subtipos α_1 e α_2 não chega a ser maior que a dos subtipos α e β (~ 30-40%).

Receptores α_2 -adrenérgicos. Como mostra o Quadro 8-6, os receptores α_2 adrenérgicos acoplam-se a uma variedade de efetores (Aantaa e cols., 1995; Bylund, 1992; Tan e Limbird, 2005). A inibição da atividade da adenililciclase foi o primeiro efeito observado, mas em alguns sistemas a enzima é de fato estimulada pelos receptores α_2 -adrenérgicos, seja pelas subunidades $\beta\gamma$ de G_i , ou pela fraca estimulação direta por G_s . O significado fisiológico desses últimos processos não é claro atualmente. Os receptores α_2 ativam canais de K^+ controlados pela

Quadro 8-7

Fármacos representativos com ação nas junções neuroefetoras colinérgicas e adrenérgicas periféricas

MECANISMO DE AÇÃO	SISTEMA	FÁRMACOS	EFEITOS
1. Interferência com a síntese do transmissor	Colinérgico	Inibidores da colina acetiltransferase	Depleção mínima da ACh
	Adrenérgico	α -metiltirosina (inibição da tirosina hidroxilase)	Depleção de NE
2. Transformação metabólica pelas mesmas vias usadas pelo precursor do transmissor	Adrenérgico	Metildopa	Deslocamento da NE pela α -metil-NE, que é um agonista α_2 , de modo similar à clonidina, que reduz as eferências simpáticas do SNC
3. Bloqueio do sistema de transporte na membrana da terminação nervosa	Colinérgico	Hemicolinio	Bloqueio da captação de colina com consequente depleção de ACh
	Adrenérgico	Cocaína, imipramina	Acúmulo de NE nos receptores
4. Bloqueio do sistema de transporte nas vesículas de armazenamento	Colinérgico	Vesamicol	Bloqueio no armazenamento de ACh
	Adrenérgico	Reserpina	Destruição da NE pela MAO mitocondrial e depleção das terminações adrenérgicas
5. Promoção da exocitose ou deslocamento do transmissor da terminação axonal	Colinérgico	Latrotoxinas	Colinomimético, seguido de efeito anticolinérgico
	Adrenérgico	Anfetamina, tiramina	Simpaticomimético
6. Impedimento à liberação do transmissor	Colinérgico	Toxina botulínica	Anticolinérgico
	Adrenérgico	Bretilio, guanadrel	Antiadrenérgico
7. Mimetismo do transmissor em locais pós-juncionais	Colinérgico		
	Muscarínico ^a	Metacolina, betanecol	Colinomimético
	Nicotínico ^b	Nicotina, epibatidina, citisina	Colinomimético
	Adrenérgico		
	α_1	Fenilefrina	Agonista seletivo α_1
	α_2	Clonidina	Simpaticomimético (na periferia); redução das eferências simpáticas (no SNC)
	α_1, α_2 ,	Oximetazolina	Adrenomimético α não seletivo
	β_1	Dobutamina	Estimulação cardíaca seletiva (também ativa os receptores α_1)
	β_2	Terbutalina, salbutamol, metaproterenol	Agonista seletivo do receptor β_2 (inibição seletiva da contração do músculo liso)
	β_1, β_2	Isoproterenol	Agonista β não seletivo
8. Bloqueio do receptor pós-sináptico	Colinérgico		
	Muscarínico ^a	Atropina	Bloqueio muscarínico
	Nicotínico (N_m) ^b	<i>d</i> -tubocurarina, atracúrio	Bloqueio neuromuscular
	Nicotínico (N_n) ^b	Trimetafano	Bloqueio ganglionar

(continua)

Quadro 8-7

Fármacos representativos com ação nas junções neuroefetoras colinérgicas e adrenérgicas periféricas (Continuação)

MECANISMO DE AÇÃO	SISTEMA	FÁRMACOS	EFEITOS
	Adrenérgico		
	α_1, α_2	Fenoxibenzamina	Bloqueio não seletivo do receptor α (irreversível)
	α_1, α_2	Fentolamina	Bloqueio não seletivo do receptor α (reversível)
	α_1	Prazosina, terazosina, doxazosina	Bloqueio seletivo do receptor α_1 (reversível)
	α_2	Ioimbina	Bloqueio seletivo do receptor α_2
	β_1, β_2	Propranolol	Bloqueio não seletivo do receptor β
	β_1	Metoprolol, atenolol	Bloqueio seletivo do receptor β_1 (cardiomíocitos; células justaglomerulares renais ^c)
	β_2	—	Bloqueio seletivo do receptor β_2 (músculo liso)
9. Inibição da degradação enzimática do transmissor	Colinérgico	Inibidores da AChE edrofônio, neostigmina, piridostigmina	Colinomimético (locais muscarínicos)
	Adrenérgico	Inibidores não seletivos da MAO pargilina, nialamida	Bloqueio da despolarização (locais nicotínicos)
		Inibidor seletivo da MAO-B selegilina	Pequeno efeito direto sobre a NE ou sobre a resposta simpática; potencializa a tiramina
		Inibidor da COMT Entacapona periférica	Adjuvante na doença de Parkinson
		Inibidor da COMT Tolcapona	Adjuvante na doença de Parkinson

^aExistem pelo menos cinco subtipos de receptores muscarínicos. Os agonistas atuais mostram pouca seletividade para os subtipos, mas vários antagonistas mostram seletividade parcial para os subtipos (ver Quadro 8-3).

^bForam identificados dois subtipos de receptores nicotínicos musculares e vários subtipos de receptores neuronais (ver Quadro 8-2).

^cCélulas justaglomerulares são células secretoras no complexo justaglomerular dos rins.

ACh, acetilcolina; AChE, acetilcolinesterase; COMT, catecol-O-metiltransferase; MAO, monoaminoxidase; NE, norepinefrina.

proteína G, o que resulta na hiperpolarização da membrana. Em alguns casos (p. ex., neurônios colinérgicos no plexo mioentérico), esta ativação pode ser dependente de Ca^{2+} , ao passo que em outros (p. ex., receptores de ACh muscarínicos nos miócitos atriais) ela resulta da interação direta das subunidades $\beta\gamma$ com os canais de K^+ . Os receptores α_2 também podem inibir os canais de Ca^{2+} controlados por voltagem; esta inibição é mediada por G_o . Outros sistemas de segundo mensageiro ligados à ativação do receptor α_2 incluem a aceleração da troca Na^+/H^+ , a estimulação da atividade

da fosfolipase $\text{C}_{\beta 2}$ com mobilização do ácido araquidônico, o aumento da hidrólise dos fosfoinosítídeos e a maior disponibilidade intracelular de Ca^{2+} . Esta última está envolvida na contração do músculo liso efetuada por agonistas dos receptores α_2 -adrenérgicos. Além disso, esses receptores ativam proteinocinasas ativadas por mitógenos (MPAK), provavelmente através das subunidades $\beta\gamma$ liberadas das proteínas G sensíveis à toxina *pertussis* (Della Roca e cols., 1997; Richman e Regan, 1998). Esta e outras vias relacionadas levam à ativação de uma variedade de eventos a jusante, mediados

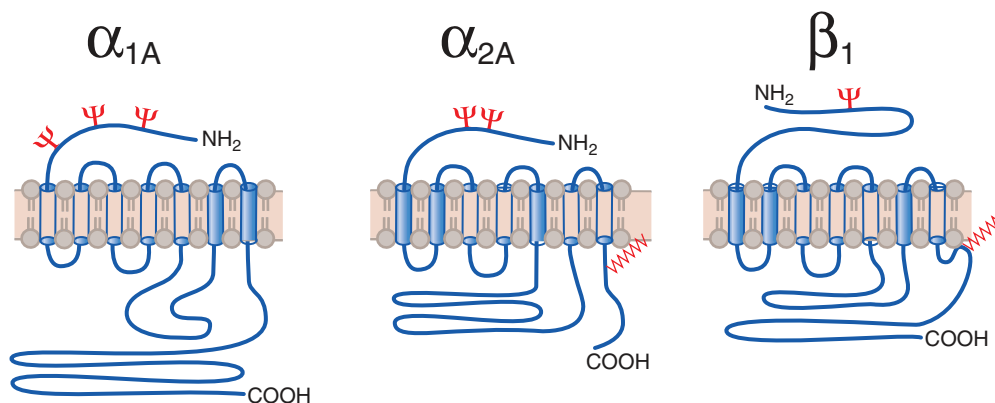


Figura 8-8 Subtipos de receptores adrenérgicos. Todos os receptores adrenérgicos são receptores acoplados à proteína G (RAPG). É mostrado um representante de cada tipo, cada qual tem três subtipos: α_{1A} , α_{1B} e α_{1D} , α_{2A} , α_{2B} e α_{2C} e β_1 , β_2 e β_3 . Os sistemas efetadores afetados pelos receptores α_1 , α_2 e β são retratados no Quadro 8-6. (Ψ) indica os locais da N-glicosilação. WWW indica o local da tio-acetilação.

por tirosinocinase. Elas lembram aquelas estimuladas pela atividade de tirosinocinase dos receptores do hormônio do crescimento. Embora os receptores α_2 possam ativar várias vias de sinalização diferentes, a contribuição exata de cada uma em muitos processos fisiológicos não é clara. Os receptores α_{2A} têm um importante papel em inibir a liberação de NE a partir das terminações nervosas simpáticas e em suprimir as eferências simpáticas desde o cérebro, levando à hipotensão (Kable e cols., 2000).

No SNC, os receptores α_{2A} , que parecem ser o receptor adrenérgico predominante, provavelmente respondem pelos efeitos antinociceptivos, pela sedação, hipotermia, hipotensão e ações comportamentais dos agonistas α_2 (Lakhlani e cols., 1997). O receptor α_{2C} ocorre nos estriados ventral e dorsal e no hipocampo. Ele parece modular a neurotransmissão de dopamina e várias respostas comportamentais. O receptor α_{2B} é o principal receptor mediando a vasoconstrição induzida por α_2 , ao passo que o receptor α_{2C} é o receptor predominante na inibição da liberação de catecolaminas desde a medula suprarrenal e na modulação da neurotransmissão de dopamina no cérebro.

Receptores α_1 -adrenérgicos. A estimulação dos receptores α_1 -adrenérgicos resulta na regulação de múltiplos sistemas efetores. Um importante modo de transdução de sinal envolve a ativação da via G_q -PLC β -IP $_3$ -Ca $^{2+}$ e de outras vias sensíveis ao Ca $^{2+}$ e calmodulina, como as CaM cinases (Capítulo 3). Por exemplo, os receptores α_1 regulam a glicogenólise hepática em algumas espécies de animais; esse efeito resulta da ativação da fosforilase-cinase pelo Ca $^{2+}$ mobilizado, auxiliada pela inibição da síntese de glicogênio causada pela fosforilação mediada por PKC. A PKC fosforila muitos substratos, incluindo proteínas de membrana que constituem canais, bombas e proteínas de troca iônica (p. ex., ATPase de transporte de

Ca $^{2+}$). Esses efeitos presumivelmente levam à regulação de várias condutâncias iônicas.

A estimulação da PLA $_2$ pelo receptor α_1 leva à liberação de araquidonato livre, que é então metabolizado pelas vias da ciclo-oxigenase e da lipo-oxigenase às prostaglandinas e aos leucotrienos bioativos, respectivamente (Capítulo 33). A estimulação da atividade da PLA $_2$ por vários agonistas (incluindo epinefrina agindo sobre os receptores α_1) é observada em muitos tecidos e linhagens celulares, sugerindo que ela é um efetor fisiologicamente importante. A PLD hidrolisa a fosfatidilcolina para obter ácido fosfatídico (AF). Embora o AF possa agir como um segundo mensageiro liberando Ca $^{2+}$ a partir das reservas intracelulares, ele também é metabolizado ao segundo mensageiro DAG. A PLD é um efetor para o fator de ADP-ribosilação (ARF), o que sugere que ela possa ter um papel nas trocas efetuadas na membrana. Finalmente, algumas evidências observadas no músculo liso vascular sugerem que os receptores α_1 são capazes de regular um canal de Ca $^{2+}$ pela proteína G.

Na maioria dos músculos lisos, o aumento da concentração intracelular de Ca $^{2+}$ acaba causando contração, em resultado da ativação de proteinocinases sensíveis a Ca $^{2+}$, como a cinase da cadeia leve da miosina dependente de calmodulina; a fosforilação dessa cadeia se associa ao desenvolvimento de tensão (ver Capítulo 3). Em contraste, o aumento da concentração intracelular de Ca $^{2+}$ que resulta da estimulação dos receptores α_1 no músculo liso GI causa hiperpolarização e relaxamento pela ativação dos canais de K $^+$ dependentes de Ca $^{2+}$ (McDonald e cols., 1994).

Tal como ocorre com os receptores α_2 , há consideráveis evidências demonstrando que os receptores α_1 ativam as MAPK e outras cinases, como a PI3 cinase, levando a importantes efeitos no crescimento e proliferação celulares (Dorn e Brown, 1999; Gutkind, 1998). Por exemplo, a estimulação prolongada dos receptores

α_1 promove o crescimento dos miócitos cardíacos e das células do músculo liso vascular. O receptor α_{1A} é o principal receptor a causar vasoconstrição em muitos leitos vasculares, incluindo as seguintes artérias: mamária, mesentérica, esplênica, hepática, omental, renal, pulmonar e coronariana epicárdica. É também o subtipo predominante na veia cava e nas veias safena e pulmonar (Michelotti e cols., 2001). Juntamente com o receptor do subtipo α_{1B} , promove o crescimento e a estruturação do coração. O receptor do subtipo α_{1B} é o subtipo mais abundante no coração, ao passo que o α_{1D} é o principal receptor a causar vasoconstrição na aorta. Há evidências em favor da ideia de que os receptores α_{1B} medeiam certos comportamentos, como a reação a novidades e a capacidade de exploração, e que estão envolvidos em sensibilizações comportamentais e na vulnerabilidade à dependência química a drogas (ver Capítulo 24).

Polimorfismo do receptor adrenérgico. Inúmeros polimorfismos e variantes de receptores adrenérgicos ainda devem ser identificados. Os receptores α_{1A} , α_{1B} e β_{1D} , β_1 e β_2 são polimórficos. Tal polimorfismo nestes receptores adrenérgicos pode resultar em alteração das respostas fisiológicas à ativação do sistema nervoso simpático, contribuir para estados doentios e alterar a resposta a agonistas e/ou antagonistas (Brodde, 2008). O conhecimento de consequências funcionais de polimorfismos específicos pode, teoricamente, resultar na individualização do tratamento farmacológico com base genética do paciente e pode explicar a marcante variabilidade interindividual na população humana.

Localização dos receptores adrenérgicos. Os receptores α_2 e β_2 de localização pré-sináptica desempenham importantes papéis na regulação da liberação do neurotransmissor a partir das terminações nervosas simpáticas. Os receptores α_2 pré-sinápticos também podem mediar a inibição da liberação de outros neurotransmissores que não a EPI nos sistemas nervosos central e periférico. Os receptores α_2 e β_2 têm localização pós-sináptica (Quadro 8-6), como ocorre, por exemplo, em muitos tipos de neurônios do cérebro. Nos tecidos periféricos, os receptores α_2 pós-sinápticos são observados em células vasculares e em outras células do músculo liso (onde medeiam a contração), em adipócitos e em muitos tipos de células epiteliais secretórias (intestinais, renais, endócrinas). Os receptores β_2 pós-sinápticos podem ser encontrados no miocárdio (onde medeiam a contração), bem como em células vasculares e outras células do músculo liso (onde medeiam o relaxamento) e músculo esquelético (onde podem mediar hipertrofia). Indubitavelmente, a maioria dos tipos celulares humanos normais expressam receptores β_2 . Os receptores α_2 e β_2 podem situar-se em locais relativamente distantes das terminações nervosas que liberam NE. Tais receptores extrajuncionais são tipicamente encontrados nas células do músculo liso vascular e em elementos figurados do sangue (plaquetas e leucócitos) e podem ser preferencialmente ativados por catecolaminas circulantes, particularmente a epinefrina.

Em contraste, os receptores α_1 e β_1 parecem localizar-se principalmente na vizinhança imediata das terminações nervosas adrenérgicas simpáticas existentes nos órgãos alvo periféricos, onde estão estrategicamente

colocados para serem ativados durante a estimulação desses nervos. Esses receptores também se distribuem amplamente no cérebro dos mamíferos (Quadro 8-6).

As distribuições celulares dos três subtipos de receptores α_1 e α_2 ainda não são completamente compreendidas. A hibridização *in situ* do mRNA do receptor e anticorpos específicos para o subtipo do receptor indicam que os receptores α_{2A} no cérebro podem ser igualmente pré e pós-sinápticos. Esses achados e outros estudos indicam que esse subtipo de receptor funciona como um autorreceptor pré-sináptico em neurônios noradrenérgicos centrais (Aantas e cols., 1995; Lakhani e cols., 1997). Empregando abordagens similares, verificou-se que o mRNA do receptor α_{1A} constitui a principal mensagem de subtipo expressa no músculo liso prostático (Walden e cols., 1997).

Refratariedade às catecolaminas. A exposição a agonistas adrenérgicos de células e tecidos sensíveis à catecolamina causa uma diminuição progressiva da sua capacidade de responder a essas substâncias. Esse fenômeno, de forma geral denominado *refratariedade*, *dessensibilização* ou *taquifilaxia*, pode limitar a eficácia terapêutica e a duração da ação das catecolaminas e de outros fármacos (Capítulo 3). Os mecanismos não são completamente entendidos. Eles foram estudados mais extensamente em células que sintetizam AMP_C em resposta a agonistas do receptor β_2 .

Múltiplos processos de funcionamento estão envolvidos na dessensibilização, incluindo eventos rápidos como a fosforilação do receptor por cinases de receptor de proteína G (GRK) ou como o seu sequestro, o desacoplamento das proteínas G e a ativação de fosfodiesterases nucleotídicas cíclicas específicas. Também se observam eventos de ocorrência mais lenta, como a sua endocitose, o que diminui o número dos receptores. O entendimento dos mecanismos envolvidos na regulação da dessensibilização dos RAPG desenvolveu-se durante os últimos anos (Kohout e Lefkowitz, 2003; Violin e Lefkowitz, 2007). Tal regulação é muito complexa e excede o modelo simplista de fosforilação dos RAPG pela GRK, seguida pela ligação com a arrestina e pelo seu desacoplamento da via de sinalização por proteína G. Sabe-se que as atividades da GRK são extensamente reguladas por inúmeras interações, e modificações, com outras proteínas. A β -arrestina, reconhecida agora como uma proteína andaime, pode interromper fisicamente a sinalização feita pelas proteínas G, bem como intensificar ainda mais a dessensibilização dos RAPG, ao causar a translocação das proteínas citosólicas para o receptor (p. ex., fosfodiesterase e c-Src). Estas, por sua vez, podem interromper a sinalização em sua origem pela degradação do AMP cíclico ou pela fosforilação da GRK2, para intensificar sua atividade sobre o receptor (DeFea, 2008; DeWire e cols., 2007; Hanyaloglu e von Zastrow, 2008).

RELACIONAMENTO ENTRE OS SISTEMAS NERVOSO E ENDÓCRINO

A teoria da transmissão neuro-humoral implica, por sua própria denominação, que há pelo menos uma superficial semelhança entre os sistemas nervoso e endócrino. Hoje está claro que as similaridades são consideravelmente mais profundas, em particular no que diz respeito ao sistema nervoso autônomo. Na regulação da homeostase, o sistema nervoso autônomo é responsável pelos ajustes rápidos às alterações do ambiente, que ele efetua, tanto em suas sinapses ganglionares quanto nas suas terminações pós-ganglionares, pela liberação de agentes químicos que atuam transitoriamente no local imediato de sua liberação. O sistema endócrino, em contrapartida, regula as adaptações mais generalizadas e mais lentas pela liberação de hormônios destinados a agir em locais distantes para o interior da circulação sistêmica, de forma difusa, durante períodos de minutos a horas ou dias. Ambos os sistemas têm importantes representações centrais no hipotálamo, onde se integram com influências subcorticais, corticais e medulares. Essa teoria neuro-humoral fornece um conceito unitário do funcionamento dos sistemas nervoso e endócrino no qual as diferenças se relacionam em grande parte às distâncias através das quais os mediadores viajam.

CONSIDERAÇÕES FARMACOLÓGICAS

As seções que se seguem contêm várias referências a ações de fármacos que são, principalmente, ferramentas para a dissecação e elucidação de mecanismos fisiológicos. Esta seção apresenta uma classificação dos fármacos que agem sobre o sistema nervoso periférico e sobre os seus órgãos efetores em algum estágio da neurotransmissão. Nos quatro capítulos subsequentes, é descrita a farmacologia sistemática de importantes membros de cada uma dessas classes.

Cada passo envolvido na neurotransmissão (Figuras 8-3, 8-4 e 8-6) representa um possível ponto de intervenção terapêutica. Isto é mostrado nos diagramas das terminações colinérgicas e adrenérgicas e dos seus locais pós-juncionais (Figuras 8-4 e 8-6). Os fármacos que afetam os processos responsáveis em cada passo da transmissão nas junções colinérgicas e adrenérgicas estão resumidos no Quadro 8-7, que lista os fármacos representativos que agem por meio dos mecanismos descritos adiante.

Interferência com a síntese ou liberação do transmissor

Colinérgicos. O hemicolinio (HC-3), um composto sintético, bloqueia o sistema de transporte pelo qual a colina se acumula nas terminações das fibras colinérgicas,

limitando assim a síntese das reservas de ACh disponíveis para liberação. O vesamicol bloqueia o transporte de ACh para o interior das suas vesículas de armazenamento, impedindo sua liberação. O local na terminação nervosa pré-sináptica em que ocorre o bloqueio da liberação de ACh pela toxina botulínica foi discutido previamente; a morte habitualmente resulta de paralisia respiratória, a menos que os pacientes com essa insuficiência recebam ventilação assistida. Injetada no local, a toxina botulínica tipo A é usada no tratamento de certas condições oftalmológicas associadas a espasmos dos músculos oculares (p. ex., estrabismo e blefarospasmo) (Capítulo 64) e para uma ampla variedade de usos para os quais não é indicada formalmente, desde o tratamento de distonias e paralisias musculares (Capítulo 11) até o apagamento cosmético das linhas e rugas da face (Capítulo 65).

Adrenérgicos. A α -metiltirosina (metirosina) bloqueia a síntese de NE pela inibição da TH, a enzima que catalisa o passo limitante na síntese da catecolamina. Ocasionalmente, este fármaco pode ser útil no tratamento de determinados pacientes com feocromocitoma. Por outro lado, o metildopa, um inibidor da *L*-aminoácidos aromáticos descarboxilase, é — como a própria dopa — sucessivamente descarboxilado e hidroxilado em sua cadeia lateral para formar o putativo “falso neurotransmissor” α -metilnorepinefrina. O uso de metildopa no tratamento da hipertensão é discutido no Capítulo 27. Bretílio, guanadrel e guanetidina agem impedindo a liberação de NE pelo impulso nervoso. Entretanto, esses agentes podem estimular transitoriamente a liberação de NE, pela sua capacidade de deslocar a amina dos seus locais de armazenamento.

Promoção da liberação do transmissor

Colinérgicos. A capacidade dos fármacos colinérgicos em promover a liberação de ACh é limitada, presumivelmente porque ela e outros colinômiméticos são aminas quaternárias e não cruzam facilmente a membrana axonal para o interior das terminações nervosas. As latrotoxinas do veneno da aranha viúva-negra e do peixe pedra são conhecidas por promover a neuroexocitose ao ligarem-se a receptores sobre a membrana neuronal.

Adrenérgicos. Vários fármacos que promovem a liberação de mediadores adrenérgicos já foram discutidos. Com base na velocidade e na duração da liberação de NE induzida pelo fármaco, a partir das terminações adrenérgicas, um de dois efeitos opostos pode predominar. Assim, a tiramina, a efedrina, a anfetamina e os fármacos a elas relacionados causam uma liberação relativamente rápida e breve do transmissor e produzem um efeito simpaticomimético. Por outro lado, a reserpina, ao bloquear a captação de aminas pelo

transportador vesicular de aminas (TVAM2), produz uma lenta e prolongada depleção do transmissor adrenérgico nas vesículas de armazenamento, que é então amplamente metabolizado pela MAO intraneuronal. A depleção resultante do transmissor produz o equivalente a um bloqueio adrenérgico. A reserpina também causa a depleção de 5-HT, DA, e possivelmente de outras aminas não identificadas em locais centrais e periféricos, e muitos de seus principais efeitos podem ser uma consequência da depleção de neurotransmissores outros que não a NE.

Tal como discutido anteriormente, a deficiência de tirosina hidroxilase em seres humanos causa um distúrbio neurológico (Carson e Robertson, 2002) que pode ser tratado pela suplementação com o precursor de DA o levodopa.

Já foi descrita uma síndrome causada pela deficiência congênita de DβH a qual se caracteriza pela ausência de NE e epinefrina, por elevadas concentrações de DA, pela integridade das fibras aferentes do barorreflexo e da inervação colinérgica e por concentrações plasmáticas indetectáveis da atividade da DβH (Carson e Robertson, 2002). Os pacientes têm grave hipotensão ortostática, ptose palpebral e ejaculação retrógrada. Já se verificou que a diidroxifenilserina (L-DOPS) melhora a hipotensão postural neste raro distúrbio. Essa conduta terapêutica inteligentemente tira vantagem da inespecificidade da L-aminoácidos aromáticos descarboxilase, que sintetiza a NE diretamente desse fármaco na ausência de DβH. (Man in't Veld e cols., 1988; Robertson e cols., 1991). Apesar de restabelecer a NE plasmática em seres humanos pela L-DOPS, os níveis de EPI não se restauram; especula-se por este motivo que a PNMT talvez requeira DβH para o seu funcionamento adequado (Carson e Robertson, 2002).

Ações agonistas e antagonistas nos receptores

Colinérgicos. Os receptores nicotínicos dos gânglios autônomos e dos músculos esqueléticos não são idênticos; eles respondem de forma desigual a certos estimulantes e bloqueadores, e suas estruturas pentaméricas contêm diferentes combinações de subunidades homólogas (Quadro 8-2). O dimetilfenilpiperazínio (DMPP) e a feniltrimetilamônio (PTMA) mostram alguma seletividade para a estimulação das células dos gânglios autônomos e das placas terminais dos músculos esqueléticos, respectivamente. O trimetafano e o hexametônio são fármacos bloqueadores ganglionares inibidores competitivos e não competitivos, respectivamente, e relativamente seletivos. Embora a tubocurarina bloqueie com igual eficácia a transmissão nas placas terminais motoras e nos gânglios autônomos, a sua ação no primeiro local predomina. O suxametônio, um fármaco despolarizante, produz bloqueio neuromuscular seletivo. A transmissão nos gânglios autônomos e na medula suprarrenal é adicionalmente complicada pela presença de receptores muscarínicos, além dos receptores nicotínicos principais (ver Capítulo 11).

Várias toxinas dos venenos de serpentes exibem um alto grau de especificidade para os receptores colinérgicos. As α -neurotoxinas da família *Elapidae* interagem com o local de ligação dos agonistas sobre o receptor nicotínico. A α -bungarotoxina é seletiva para o receptor muscular e interage apenas com certos receptores neuroniais, como aqueles contendo as subunidades de α_7 até α_9 . A bungarotoxina neuronal exibe uma faixa mais ampla de inibição dos receptores neuroniais.

Um segundo grupo de toxinas, as fasciculinas, inibem a AChE. Um terceiro grupo, as toxinas muscarínicas (MT₁ até MT₄), incluem agonistas parciais e antagonistas para os receptores muscarínicos. Venenos de serpentes da família *Viperidae* e do caracol de concha cônica contêm toxinas relativamente seletivas para os receptores nicotínicos.

Os receptores de ACh muscarínicos, que medeiam os efeitos da ACh nas células efetoras autônomas, podem agora ser divididos em cinco subclasses. A atropina bloqueia todas as respostas muscarínicas à injeção de ACh e de fármacos colinômiméticos a ela relacionados, sejam elas excitatórias, como no intestino, ou inibitórias, como no coração. Novos agonistas muscarínicos, como a pirenzepina para o M₁ e triptiramina para M₂ e darifenacina para M₃, mostram seletividade como bloqueadores muscarínicos. Vários antagonistas muscarínicos mostram suficiente seletividade no contexto clínico para minimizar os desagradáveis efeitos colaterais observados com os fármacos não seletivos em doses terapêuticas (ver Capítulo 9).

Adrenérgicos. Um vasto número de compostos sintéticos assemelhados estruturalmente às catecolaminas naturais pode interagir com os receptores adrenérgicos α e β para produzir efeitos simpaticomiméticos (ver Capítulo 12). A fenilefrina age seletivamente nos receptores α_1 , ao passo que a clonidina é um agonista α_2 -adrenérgico seletivo. O isoproterenol exibe atividade agonista em ambos os receptores β_1 e β_2 . A estimulação preferencial dos receptores β_1 cardíacos se segue à administração de dobutamina. A terbutalina é um exemplo de fármaco com ação relativamente seletiva sobre os receptores β_2 ; ela produz broncodilatação eficaz com efeitos mínimos sobre o coração. Quanto ao bloqueio adrenérgico, os seus principais aspectos já foram mencionados, incluindo a seletividade a vários fármacos bloqueadores nos receptores adrenérgicos α e β , (são considerados em detalhes no Capítulo 12). Obteve-se dissociação parcial dos efeitos nos receptores β_1 e β_2 com antagonistas subtipo seletivos, exemplificado pelos antagonistas metoprolol e atenolol, que antagonizam as ações cardíacas das catecolaminas ao mesmo tempo que causam um antagonismo um pouco menor nos brônquios. A prazosina e a ioimbina são representantes dos antagonistas dos receptores α_1 e α_2 , respectivamente, embora a prazosina tenha uma afinidade relativamente mais alta pelos subtipos α_{2B} e α_{2C} , em comparação com os receptores α_{2A} . Vários fármacos importantes que promovem a liberação de NE ou provocam a depleção do transmissor lembram, em seus efeitos, os ativadores e bloqueadores dos receptores pós-juncionais (p. ex., tiramina e reserpina, respectivamente).

Colinérgicos. Os fármacos anti-ChE (ver Capítulo 10) constituem um grupo quimicamente diverso de compostos, a sua ação primária é inibir a AChE, com o consequente acúmulo de ACh endógena. Na junção neuromuscular, esse acúmulo produz despolarização das placas terminais e paralisia flácida. Nos locais efetores muscarínicos pós-ganglionares, a resposta é a excessiva estimulação, resultando em contração e secreção, ou resposta inibitória mediada pela hiperpolarização. Nos gânglios, observam-se a despolarização e a intensificação da transmissão.

Adrenérgicos. A recaptação da NE pelas terminações nervosas adrenérgicas através do TNE é o principal mecanismo para pôr fim à sua ação como transmissor. A interferência com esse processo é a base do efeito potencializador da cocaína sobre as respostas aos impulsos adrenérgicos e às catecolaminas injetadas. Também já se sugeriu que as ações antidepressivas e alguns efeitos adversos da imipramina e de fármacos relacionados se devem a uma atuação similar nas sinapses adrenérgicas do SNC (Capítulo 15).

A entacapona e a tolcapona são inibidoras da COMT derivadas do nitrocatecol. A entacapona é um inibidor da COMT de ação periférica, ao passo que a tolcapona também inibe a atividade da COMT no cérebro. Já se demonstrou que a inibição da COMT atenua a toxicidade da levodopa sobre os neurônios de DA e intensifica a ação da DA no cérebro de pacientes com doença de Parkinson (Capítulo 22). Por outro lado, os inibidores não seletivos da MAO, como a tranilcipromina, potencializam os efeitos da tiramina e possivelmente dos neurotransmissores. Embora a maior parte dos inibidores da MAO usados como antidepressivos iniba igualmente a MAO-A e a MAO-B, já há os fármacos seletivos para cada isoenzima. A selegilina é um inibidor seletivo e irreversível da MAO-B e também foi usada como adjuvante no tratamento da doença de Parkinson.

OUTROS NEUROTRANSMISORES AUTÔNOMICOS

A maioria dos neurônios nos sistemas nervosos central e periférico contém mais de uma substância com potencial ou demonstrada atividade em locais pós-juncionais relevantes (ver Capítulo 14). Em alguns casos, especialmente nas estruturas periféricas, já foi possível demonstrar que duas ou mais de tais substâncias estão contidas no interior de terminações nervosas individuais e que são liberadas simultaneamente durante a estimulação nervosa. Embora a separação anatômica dos componentes parassimpático e simpático do SNA e das ações dos ACh e da NE (seus neurotransmissores primários) ainda forneça a base estrutural essencial para o estudo da função autônoma, uma hoste de outros mensageiros químicos, como purinas,

eicosanoides, NO e peptídeos, modulam ou medeiam as respostas que se seguem à estimulação desse sistema. Uma visão mais abrangente da neurotransmissão autônoma evoluiu de forma a incluir situações onde outras substâncias que não a ACh e a NE são liberadas e podem funcionar como cotransmissores, neuromoduladores ou até mesmo como transmissores primários. Por exemplo, alguns nervos parassimpáticos pós-ganglionares usam NO como neurotransmissor (Toda e Okamura, 2003).

As evidências de cotransmissão no sistema nervoso autônomo abrangem habitualmente as seguintes considerações:

- Parte das respostas ao estímulo dos nervos pré-ganglionares e pós-ganglionares ou à estimulação de campo das estruturas alvo persiste mesmo na presença de concentrações de antagonistas muscarínicos ou adrenérgicos que bloqueiam completamente os seus respectivos agonistas.
- A substância candidata pode ser detectada no interior das fibras nervosas que atravessam os tecidos alvo.
- A substância pode ser recuperada por microdiálise nos efluentes venosos ou de perfusão após a estimulação elétrica (tal liberação pode, com frequência, ser bloqueada por tetrodotoxina).
- Os efeitos da estimulação elétrica são mimetizados por aplicações da substância e inibidos pela presença de antagonistas específicos, anticorpos neutralizantes ou à dessensibilização seletiva produzida pela exposição prévia à substância.

Uma abordagem mais recente a esta desafiadora questão é o uso de camundongos com supressão de genes, que não expressam o possível cotransmissor.

Diversos problemas confundem a interpretação de tais evidências. É particularmente difícil estabelecer que as substâncias que preenchem todos os critérios listados se originam mesmo no interior do sistema nervoso autônomo. Em algumas situações, pode-se traçar a sua origem nas fibras sensoriais, em neurônios intrínsecos ou em ramos da inervação dos vasos sanguíneos. Pode haver também um notável sinergismo entre a substância candidata e transmissores conhecidos e desconhecidos. Em camundongos com supressão de genes, mecanismos compensatórios ou a redundância dos transmissores podem disfarçar até mesmo ações bem definidas (Hökfelt e cols., 2000). Finalmente, deve-se reconhecer que o possível cotransmissor pode ter uma função primariamente trófica na manutenção da conectividade sináptica ou na expressão de um determinado receptor.

O ATP e a ACh coexistem nas vesículas colinérgicas (Dowdall e cols., 1974) e ATP, NPY e as catecolaminas podem ser encontradas no interior dos grânulos de armazenamento nos nervos e na medula suprarrenal (ver anteriormente). O ATP é liberado juntamente com transmissores, e ele próprio, ou os seus metabólitos, tem em algumas circunstâncias, uma importante função na

transmissão sináptica (ver adiante). Recentemente, as atenções se voltaram para a crescente lista de peptídeos encontrados na medula suprarrenal, nas fibras nervosas e nos gânglios do sistema nervoso autônomo ou em estruturas inervadas por esse sistema. Essa lista inclui as encefalinas, a substância P e outras taquicininas, somatostatina, hormônio de liberação da gonadotropina, colecistocinina, o peptídeo relacionado com o gene da calcitonina, galanina, o peptídeo ativador da adenililciclase pituitária, PIV, cromograninas e NPY (Hökfelt e cols., 2000). Alguns dos RAPG órfãos descobertos no curso de projetos de sequenciamento de genomas podem representar receptores para peptídeos ainda não descobertos ou para outros cotransmissores. As evidências de uma função de transmissor amplamente disseminado no sistema nervoso autônomo são substanciais para o PIV e para o NPY, e a discussão adicional será restrita a esses peptídeos. Continua a interessar a possibilidade de que no diabetes tipo 2, por exemplo, as anormalidades na função dos neuropeptídeos cotransmissores contribuam para a patogênese da doença (Ahren, 2000).

Cotransmissão no sistema nervoso autônomo. Há evidências substanciais de que o ATP tenha um papel como cotransmissor com a NE nos nervos simpáticos (Silinsky e cols., 1998; Westfall e cols., 1991, 2002). Os ductos deferentes dos roedores, por exemplo, são supridos por uma densa inervação simpática cuja estimulação resulta em uma resposta mecânica bifásica que consiste em um repêlão inicial rápido seguido por uma prolongada contração. A primeira fase da resposta é mediada por ATP agindo sobre os receptores P2X pós-juncionais, ao passo que a segunda fase é mediada principalmente pela NE agindo sobre receptores α_1 (Sneddon e Westfall, 1984). Os cotransmissores são aparentemente liberados a partir dos mesmos tipos de nervos, porque o pré-tratamento com 6-hidroxidopamina, um fármaco que destrói especificamente os nervos adrenérgicos, abole ambas as fases da contração bifásica induzida por estímulo neurogênico. Já se estabeleceu que os nervos simpáticos armazenam ATP e NE nas mesmas vesículas sinápticas e que, portanto, ocorre a liberação conjunta dos dois cotransmissores (Stjärne, 1989). Isto nem sempre é o caso, e o ATP e a NE podem ser liberados de subconjuntos de vesículas separados e estarem sujeitos a regulações distintas (Todorov e cols., 1996).

Embora parte do metabolismo do ATP liberado para a junção neuroefetora seja feito por nucleotidases ligadas à membrana e orientadas em direção extracelular que o degradam para ADP, AMP e adenosina (Gordon, 1986), a maior parte ocorre através da ação de nucleotidases liberáveis. Há também evidências de que o ATP e seus metabólitos exercem efeitos modulatórios pré-sinápticos sobre a liberação do transmissor, através de receptores P2 e de receptores para adenosina. Além de evidências mostrando que o ATP é o cotransmissor com a NE, há também evidências de que ele possa ser um cotransmissor com a ACh em certos nervos parassimpáticos pós-ganglionares, tais como na bexiga.

A família de peptídeos do NPY distribui-se amplamente nos sistemas nervosos central e periférico e consiste em três membros: o NPY, o peptídeo pancreático e o peptídeo YY. Já se verificou que o NPY se localiza e se libera juntamente com a NE e com o ATP na maior parte dos nervos simpáticos do sistema periférico, especialmente nos que inervam os vasos sanguíneos (Westfall, 2004). Há também evidências convincentes de que o NPY exerce efeitos modulatórios pré-juncionais sobre a liberação e síntese do transmissor. Além disso, existem vários exemplos de interações pós-juncionais consistentes com um papel de cotransmissor para o NPY em várias junções neuroefetoras simpáticas. Assim, parece que ele, juntamente com a NE e o ATP, é o terceiro cotransmissor simpático. As suas funções incluem (1) efeitos contráteis pós-juncionais diretos; (2) potencialização dos efeitos contráteis de outros cotransmissores simpáticos; e (3) modulação inibitória da liberação induzida pela estimulação nervosa dos três cotransmissores simpáticos.

Estudos com antagonistas seletivos do NPY- Y_1 fornecem evidências de que o principal receptor pós-juncional é do subtipo Y_1 , embora outros receptores estejam também presentes em alguns locais e possam exercer ações fisiológicas. Estudos com antagonistas seletivos de NPY- Y_2 sugerem que o principal receptor pré-juncional é do subtipo Y_2 tanto na periferia como no SNC. Novamente, há evidências de um papel para outros receptores NPY e o esclarecimento desta questão espera o desenvolvimento adicional de antagonistas seletivos. O NPY também pode atuar na pré-sinapse inibindo a liberação de ACh, PRGC e de substância P. No SNC, o NPY existe como cotransmissor que age com catecolaminas em alguns neurônios e com peptídeos e mediadores em outros. Uma ação proeminente do NPY é a inibição pré-sináptica da liberação de vários neurotransmissores, incluindo a NE, DA, GABA, glutamato e 5-HT, bem como a inibição ou a estimulação de vários neuro-hormônios, como o hormônio de liberação de gonadotropina, a vasopressina e a ocitocina. Estimula também a liberação de NE e DA. O NPY também age sobre autorreceptores para inibir a sua própria liberação. Ele pode usar vários mecanismos para produzir seus efeitos pré-sinápticos, incluindo: a inibição dos canais de Ca^{2+} , a ativação dos canais de K^+ e, talvez, a regulação do complexo de liberação das vesículas em algum ponto a jusante da entrada do cálcio. O NPY também pode ter papel em várias condições patológicas. O desenvolvimento de novos agonistas e antagonistas seletivos para o NPY devem aumentar nosso conhecimento acerca das suas funções fisiológicas e fisiopatológicas.

Os estudos pioneiros de Hökfelt e colaboradores, que demonstraram a existência de PIV e ACh nos neurônios autônomos periféricos, despertaram interesse na possibilidade de cotransmissão peptidérgica no SNA. Trabalhos subsequentes confirmaram a associação frequente dessas duas substâncias nas fibras autônomas, incluindo as parassimpáticas que inervam os músculos lisos e as glândulas exócrinas e os neurônios simpáticos colinérgicos que inervam as glândulas sudoríparas (Hökfelt e cols., 2000).

O papel do PIV na transmissão parassimpática foi extensamente estudado na regulação da secreção salivar. As evidências de cotransmissão incluem a sua liberação após a estimulação do nervo da corda da língua e o bloqueio incompleto por atropina da vasodilatação quando se eleva a frequência da estimulação; esta última observação pode indicar a liberação independente das duas

substâncias, o que é consistente com as evidências histoquímicas de armazenamento da ACh e do PIV em populações distintas de vesículas. O sinergismo entre a ACh e o PIV na estimulação da vasodilatação e da secreção também já foi descrito. O PIV pode estar envolvido nas respostas parassimpáticas do trato GI, onde facilita o relaxamento dos esfíncteres, e na traqueia.

Transmissão não colinérgica e não adrenérgica por purinas. O músculo liso de muitos tecidos inervados pelo SNA exibe potenciais de junção inibitórios após a estimulação de campo com eletrodos. Como tais respostas frequentemente não diminuem na presença de antagonistas adrenérgicos e colinérgicos muscarínicos, essas observações foram consideradas como evidências em favor da transmissão não adrenérgica e não colinérgica (NANC) no SNA. Burnstock (1996) e colaboradores compilaram evidências convincentes para a existência de neurotransmissão purinérgica no TGI, trato geniturinário e em certos vasos sanguíneos; o ATP satisfaz todos os critérios listados antes para um neurotransmissor. Entretanto, pelo menos em algumas circunstâncias, os axônios sensoriais primários podem ser uma fonte de ATP importante (Burnstock, 2000). Embora a adenosina seja gerada por ectoenzimas e nucleotidases liberáveis a partir do ATP liberado, a sua função primária parece ser modulatória, inibindo por retroalimentação a liberação do transmissor.

A adenosina pode ser transportada desde o citoplasma celular para ativar receptores extracelulares sobre as células adjacentes. A sua captação eficiente por transportadores celulares e o metabolismo rápido, resultando em inosina ou adenina nucleotídeo, contribuem para a sua reciclagem rápida. Vários inibidores do transporte e do metabolismo de adenosina influenciam as concentrações extracelulares de adenosina e ATP (Sneddon e cols., 1999).

Os receptores purinérgicos presentes na superfície celular podem ser divididos em receptores de adenosina (P1) e receptores para o ATP (P2X e P2Y) (Fredholm e cols., 2000). Os receptores P1 e P2 têm vários subtipos. Metilxantinas, como a cafeína e a teofilina, bloqueiam preferencialmente os receptores de adenosina (Capítulo 36). Há quatro receptores de adenosina (A_1 , A_{2A} , A_{2B} e A_3) e múltiplos subtipos de receptores P2X e P2Y por todo o organismo. Os receptores de adenosina e os receptores P2Y medeiam suas respostas através das proteínas G, ao passo que os receptores P2X são uma subfamília de canais iônicos controlados por ligando (Burnstock, 2000).

Modulação das respostas vasculares por fatores derivados do endotélio; NO endotelinas. Furchgott e colaboradores demonstraram que a integridade do endotélio era necessária para obter relaxamento vascular em resposta à ACh (Furchgott, 1999). A camada celular interna do vaso sanguíneo modula os efeitos autônomos e hormonais sobre a contratilidade desses vasos. Em resposta a vários fármacos vasoativos e mesmo a estímulos físicos, as células endoteliais liberam um vasodilatador de vida curta denominado fator de relaxamento derivado do endotélio (EDRF), que hoje se sabe ser o NO. De modo menos comum são liberados um fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF) e um fator de contração derivado do endotélio (EDCF), de composições ainda indefinidas (Vanhoutte, 1996). A formação de EDCF depende da atividade da ciclo-oxigenase.

Produtos da inflamação e da aglutinação plaquetária (p. ex., 5-HT, histamina, bradicinina, purinas e trombina) exercem toda ou parte de sua ação pelo estímulo à produção de NO. Mecanismos de relaxamento dependentes das células endoteliais são importantes em uma variedade de leitos vasculares, incluindo a circulação coronariana (Hobbs e cols., 1999). A ativação de RAPG específicos sobre essas células promove a produção de NO. Este se difunde prontamente para o músculo liso subjacente e induz o relaxamento do músculo liso vascular pela ativação da forma solúvel da guanilciclase, que aumenta as concentrações de GMP_c. Fármacos nitrovasodilatadores usados para reduzir a pressão arterial ou para tratar a doença isquêmica do coração provavelmente agem pela sua conversão a NO ou pela sua liberação (Capítulos 3 e 27). Já se demonstrou também que o NO é liberado a partir de certos nervos (*nitrérgicos*) que suprem os vasos sanguíneos e os músculos lisos do TGI. O NO tem uma ação inotrópica negativa sobre o coração.

Alterações na liberação ou na ação do NO podem afetar inúmeras situações clínicas importantes, como a aterosclerose (Hobbs e cols., 1999; Ignarro e cols., 1999). Além do mais, há evidências sugerindo que a hipotensão da endotoxemia ou a que é causada por citocinas são mediadas pela indução de uma intensificação da sua liberação, consequentemente, a maior liberação pode ter significado patológico no choque séptico.

Respostas contráteis plenas das artérias cerebrais também requerem um endotélio intacto. Uma família de peptídeos, as *endotelinas*, é armazenada em células endoteliais vasculares. Sua liberação sobre o músculo liso promove a contração pela estimulação de receptores de endotelina. Estas contribuem para a manutenção da homeostase vascular, agindo, através de múltiplos receptores de endotelinas (Sokolovsky, 1995), para inverter a resposta ao NO (Rubanyi e Polokoff, 1994). Em sistemas de células isoladas, várias respostas às endotelinas mediadas por proteína G são quase irreversíveis (Hilal-Dandan e cols., 1997).

BIBLIOGRAFIA

- Aantaa R, Marjamaki A, Scheinin M. Molecular pharmacology of α_2 -adrenoceptor subtypes. *Ann Med*, **1995**, 27:439–449.
- Abell CW, Kwan SW. Molecular characterization of monoamine oxidases A and B. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol*, **2001**, 65:129–156.
- Ahren B. Autonomic regulation of islet hormone secretion: Implications for health and disease. *Diabetologia*, **2000**, 43:393–410.
- Albuquerque EX, Pereira EFR, Alkondon M, Rogers SW. Mammalian nicotinic acetylcholine receptors: From structure to function. *Physiol Rev*, **2009**, 89:73–120.
- Altschuler SM, Bao XM, Bieger D, et al. Viscerotopic representation of the upper alimentary tract in the rat: Sensory ganglia and nuclei of the solitary and spinal trigeminal tracts. *J Comp Neurol*, **1989**, 283:248–268.
- Andresen MC, Kunze DL. Nucleus tractus solitarius: Gateway to neural circulatory control. *Annu Rev Physiol*, **1994**, 56:93–116.
- Arner P, Hoffstedt J. Adrenoceptor genes in human obesity. *J Intern Med*, **1999**, 245:667–672.
- Aunis D. Exocytosis in chromaffin cells of the adrenal medulla. *Int Rev Cytol*, **1998**, 181:213–320.
- Baillie G, Houslay M. Arrestin times for compartmentalized cAMP signalling and phosphodiesterase-4 enzymes. *Curr Opin Cell Biol*, **2005**, 17:129–134.
- Boehm S, Kubista H. Fine tuning of sympathetic transmitter release via ionotropic and metabotropic presynaptic receptors. *Pharmacol Rev*, **2002**, 54:43–99.

- Bonner TI. The molecular basis of muscarinic receptor diversity. *Trends Neurosci*, **1989**, 12:148–151.
- Bowman WC, Prior C, Marshall IG. Presynaptic receptors in the neuromuscular junction. *Ann NY Acad Sci*, **1990**, 604: 69–81.
- Brodde OE. β_1 and β_2 adrenoceptor polymorphisms: Functional importance, impact on cardiovascular disease and drug responses. *Pharmacol Ther*, **2008**, 117:1–29.
- Brodde OE, Bruck H, Leineweber K. Cardiac adrenoceptors: physiological and pathophysiological relevance. *J Pharmacol Sci*, **2006**, 100:323–337.
- Burnstock G. Purinergic neurotransmission. *Semin Neurosci*, **1996**, 8:171–257.
- Burnstock G. P_{2X} receptors in sensory neurons. *Br J Anaesth*, **2000**, 84:476–488.
- Bylund DB. Subtypes of α_1 - and α_2 -adrenergic receptors. *FASEB J*, **1992**, 6:832–839.
- Carson RP, Robertson D. Genetic manipulation of noradrenergic neurons. *J Pharmacol Exp Ther*, **2002**, 301:407–410.
- Catterall WA. From ionic currents to molecular mechanisms: The structure and function of voltage-gated sodium channels. *Neuron*, **2000**, 26:13–25.
- Caulfield MP, Birdsall NJ. International Union of Pharmacology: XVII. Classification of muscarinic acetylcholine receptors. *Pharmacol Rev*, **1998**, 50:279–290. Changeux JP, Edelstein SJ. Allosteric receptors after 30 years. *Neuron*, **1998**, 21: 959–980.
- Chaudhry FA, Edwards RH, Fonnum F. Vesicular neurotransmitter transporters as targets for endogenous and exogenous toxic substances. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, **2008**, 48: 277–301.
- Chen H, Ordög T, Chen J, *et al.* Differential gene expression in functional classes of interstitial cells of Cajal in murine small intestine. *Physiol Genomics*, **2007**, 31:492–509.
- Chong BS, Mersfelder TL. Entacapone. *Ann Pharmacother*, **2000**, 34:1056–1065.
- Cooke HJ. “Enteric tears”: Chloride secretion and its neural regulation. *News Physiol Sci*, **1998**, 13:269–274.
- Costa M, Brookes SJ, Hennig GW. Anatomy and physiology of the enteric nervous system. *Gut*, **2000**, 47:15–19.
- Costa M, Brookes SJ, Steele PA, *et al.* Neurochemical classification of myenteric neurons in the guinea-pig ileum. *Neuroscience*, **1996**, 75:949–967.
- DeFea K. β -arrestins and heterotrimeric G proteins: Collaborators and competitors in signal transduction. *Br J Pharmacol*, **2008**, 153:5298–5309.
- Della Rocca GJ, van Biesen T, Daaka Y, *et al.* Ras-dependent mitogen-activated protein kinase activation by G protein-coupled receptors: Convergence of G_i - and G_q -mediated pathways on calcium/calmodulin, Pyk2, and Src kinase. *J Biol Chem*, **1997**, 272:19125–19132.
- DeWire SM, Ahn S, Lefkowitz RT, Shenoy SK. β arrestins and cell signaling. *Annu Rev Physiol*, **2007**, 69:483–510.
- Dhein S, van Koppen CJ, Brodde OE. Muscarinic receptors in the mammalian heart. *Pharmacol Res*, **2001**, 44: 161–182.
- Dooley TP. Cloning of the human phenol sulfotransferase gene family: Three genes implicated in the metabolism of catecholamine, thyroid hormones and drugs. *Chem Biol Interact*, **1998**, 109:29–41.
- Dorn GW, Brown JH. G_q signaling in cardiac adaptation and maladaptation. *Trends Cardiovasc Med*, **1999**, 9:26–34.
- Dowdall MJ, Boyne AF, Whittaker VP. Adenosine triphosphate, a constituent of cholinergic synaptic vesicles. *Biochem J*, **1974**, 140:1–12.
- Drake MT, Shenoy SK, Lefkowitz RJ. Trafficking of G-proteins coupled receptors. *Circ Res*, **2006**, 99:570–582.
- Eglen RM. Muscarinic receptor subtype. *Pharmacol Physiol Prog Med Chem*, **2005**, 43:105–136.
- Eiden LE. The cholinergic gene locus. *J Neurochem*, **1998**, 70:2227–2240.
- Eisenhofer G. The role of neuronal and extraneuronal plasma membrane transporters in the inactivation of peripheral catecholamine. *Pharmacol Ther*, **2001**, 91:35–62.
- Eisenhofer G, Kopin IJ, Goldstein DS. Catecholamine metabolism: A contemporary view with implications for physiology and medicine. *Pharmacol Rev*, **2004**, 56:331–349.
- Emorine LJ, Marullo S, Briand-Sutren MM, *et al.* Molecular characterization of the human β_3 -adrenergic receptor. *Science*, **1989**, 245:1118–1121.
- Exley R, Cragg SJ. Presynaptic nicotinic receptors: A dynamic and diverse cholinergic filter of striatal dopamine neurotransmission. *Br J Pharmacol*, **2008**, 153:5283–5297.
- Ferguson S, Blakely R. The choline transporter resurfaces: New roles for synaptic vesicles? *Mol Interv*, **2004**, 4:22–37.
- Fetscher C, Fleichman M, Schmidt M, *et al.* M_3 muscarinic receptors mediate contraction of human urinary bladder. *Br J Pharmacol*, **2002**, 136:641–643.
- Fredholm BB, Ijzerman AP, Jacobson KA, Linden J. Adenosine receptors. In: *The IUPHAR Compendium of Receptor Characterization and Classification*. **2000**, pp. 78–87.
- Furchgott RF. Endothelium-derived relaxing factor: Discovery, early studies, and identification as nitric oxide. *Biosci Rep*, **1999**, 19:235–251.
- Gordon JL. Extracellular ATP: Effects, sources and fate. *Biochem J*, **1986**, 233:309–319.
- Gutkind JS. The pathways connecting G protein-coupled receptors to the nucleus through divergent mitogen-activated protein kinase cascades. *J Biol Chem*, **1998**, 273: 1839–1842.
- Hanyaloglu A, von Zastrow M. Regulation of GPCRs by endocytic membrane trafficking and its potential implications. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, **2008**, 48:537–568.
- Hein L, Schmitt JP. α_1 -Adrenoceptors in the heart: Friend or foe? *J Mol Cell Cardiol*, **2003**, 35:1183–1185.
- Hieble J P. Subclassification and nomenclature of α - and β -adrenoceptors. *Curr Top Med Chem*, **2007**, 7:129–134.
- Hilal-Dandan R, Villegas S, Gonzalez A, Brunton L. The quasi-irreversible nature of endothelin binding and G protein-linked signaling in cardiac myocytes. *J Pharmacol Exp Ther*, **1997**, 281:267–273.
- Hille B. *Ionic Channels of Excitable Membranes*, 2d ed. Sinauer Associates, Sunderland, MA, **1992**.
- Hobbs AJ, Higgs A, Moncada S. Inhibition of nitric oxide synthase as a potential therapeutic target. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, **1999**, 39:191–220.
- Hökfelt T, Broberger C, Xu ZQ, *et al.* Neuropeptides: An overview. *Neuropharmacology*, **2000**, 39:1337–1356.
- Hutchins C. Three-dimensional models of the D_1 and D_2 dopamine receptors. *Endocr J*, **1994**, 2:7–23.
- Ignarro LJ, Cirino G, Casini A, Napoli C. Nitric oxide as a signaling molecule in the vascular system: An overview. *J Cardiovasc Pharmacol*, **1999**, 34:879–886.
- Jahn R, Lang T, Südhof T. Membrane fusion. *Cell*, **2003**, 112:519–533.
- Kable JW, Murrin LC, Bylund DB. In Vivo Gene Modification Elucidates Subtype-Specific Functions of α_2 -Adrenergic Receptors. *J Pharmacol Exp Ther*, **2000**, 293:1–7.
- Kalamida D, Poulas K, Avramopoulou V, *et al.* Muscle and neuronal nicotinic acetylcholine receptors structure function and pathogenicity. *FEBS J*, **2007**, 274:3799–3845.
- Karlin A, Akabas MH. Toward a structural basis for the function of nicotinic acetylcholine receptors and their cousins. *Neuron*, **1995**, 15:1231–1244.
- Kennedy B, Elayan H, Ziegler MG. Glucocorticoid elevation of mRNA encoding epinephrine-forming enzyme in lung. *Am J Physiol*, **1993**, 265:L117–L120.

- Kohout TA, Lefkowitz RJ. Regulation of G protein-coupled receptor kinases and arrestins during receptor desensitization. *Mol Pharmacol*, **2003**, 63:9–18.
- Kubista H, Boehm S. Molecular mechanisms underlying the modulation of exocytotic noradrenaline release via presynaptic receptors. *Pharmacol Ther*, **2006**, 112:213–242.
- Kumer SC, Vrana KE. Intricate regulation of tyrosine hydroxylase activity and gene expression. *J Neurochem*, **1996**, 67:443–462.
- Kunze WAA, Furness JB. The enteric nervous system and regulation of intestinal motility. *Annu Rev Physiol*, **1999**, 61:117–142.
- Lakhlani PP, MacMillan LB, Guo TZ, *et al*. Substitution of a mutant α_{2A} -adrenergic receptor via “hit and run” gene targeting reveals the role of this subtype in sedative, analgesic, and anesthetic-sparing responses in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*, **1997**, 94:9950–9955.
- Langmead CJ, Watson J, Reavill C. Muscarinic acetylcholine receptors as CNS drug targets. *Pharmacol Ther*, **2008**, 117:232–243.
- Lefkowitz RJ. G protein-coupled receptors: III. New roles for receptor kinases and β -arrestins in receptor signaling and desensitization. *J Biol Chem*, **1998**, 273:18677–18680.
- Lefkowitz RJ. The superfamily of heptahelical receptors. *Nature Cell Biol*, **2000**, 2:E133–E136.
- Lugardon K, Raffner R, Goumon Y, *et al*. Antibacterial and antifungal activities of vasostatin-1, the N-terminal fragment of chromogranin A. *J Biol Chem*, **2000**, 275:10745–10753.
- Lynch GS, Ryall JG. Role of β -adrenoceptor signaling in skeletal muscle: Implications for muscle wasting and disease. *Physiol Rev*, **2008**, 88:729–767.
- Ma YC, Huang XY. Novel signaling pathways through the β -adrenergic receptors. *Trends Cardiovasc Med*, **2002**, 12:46–49.
- MacDermott AB, Role LW, Siegelbaum SA. Presynaptic ionotropic receptors and the control of transmitter release. *Annu Rev Neurosci*, **1999**, 22:443–485.
- Man in't Veld A, Boomsma F, Lenders J, *et al*. Patients with congenital dopamine β -hydroxylase deficiency: A lesson in catecholamine physiology. *Am J Hypertens*, **1988**, 1: 231–238.
- Männistö PT, Kaakkola S. Catechol-O-methyltransferase (COMT): Biochemistry, molecular biology, pharmacology, and clinical efficacy of the new selective COMT inhibitors. *Pharmacol Rev*, **1999**, 51:593–628.
- Masson J, Sagne C, Hamon M, Mestikawy SE. Neurotransmitter transporters in the central nervous system. *Pharmacol Rev*, **1999**, 51:439–464.
- McDonald TF, Pelzer S, Trautwein W, Pelzer DJ. Regulation and modulation of calcium channels in cardiac, skeletal, and smooth muscle cells. *Physiol Rev*, **1994**, 74:365–507.
- Meir A, Ginsburg S, Butkevich A, *et al*. Ion channels in presynaptic nerve terminals and control of transmitter release. *Physiol Rev*, **1999**, 79:1019–1088.
- Michelotti GA, Price DT, Schwinn DA. α_1 -Adrenergic receptor regulation: Basic science and clinical implications. *Pharmacol Ther*, **2000**, 88:281–309.
- Miller RJ. Presynaptic receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, **1998**, 38:201–227.
- Moncada S, Higgs A, Furchgott R. International Union of Pharmacology nomenclature in nitric oxide research. *Pharmacol Rev*, **1997**, 49:137–142.
- Murthy VN, Stevens CF. Synaptic vesicles retain their identity through the endocytic cycle. *Nature*, **1998**, 392:497–501.
- Mutafova-Yambolieva VN, Hwang SF, Hao X, *et al*. β -nicotinamide adenine dinucleotide is an inhibitory neurotransmitter in visceral smooth muscle. *Proc Natl Acad Sci USA*, **2007**.
- Nagatsu T. Genes for human catecholamine-synthesizing enzymes. *Neurosci Res*, **1991**, 12:315–345.
- Nathanson NM. Synthesis, trafficking and localization of muscarinic acetylcholine receptors. *Pharmacol Ther*, **2008**, 119:33–43.
- Numa S, Noda M, Takahashi H, *et al*. Molecular structure of the nicotinic acetylcholine receptor. *Cold Spring Harbor Symp Quant Biol*, **1983**, 48:57–69.
- Palczewski K, Kumasaka T, Hori T, *et al*. Crystal structure of rhodopsin: A G protein-coupled receptor. *Science*, **2000**, 289:739–745.
- Park PS-H, Lodowski DT, Palczewski K. Activation of G-protein-coupled receptors: Beyond two state models and tertiary conformational changes. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, **2008**, 48:107–141.
- Philipp M, Hein L. Adrenergic receptor knockout mice: Distinct functions of 9 receptor subtypes. *Pharmacol Ther*, **2004**, 101:65–74.
- Richman JG, Regan JW. α_2 -Adrenergic receptors increase cell migration and decrease F-actin labeling in rat aortic smooth muscle cells. *Am J Physiol*, **1998**, 274:C654–C662.
- Robertson D, Haile V, Perry SE, *et al*. Dopamine β -hydroxylase deficiency: A genetic disorder of cardiovascular regulation. *Hypertension*, **1991**, 18:1–8.
- Robidoux J, Martin TL, Collins S. β -Adrenergic receptors and regulation of energy expenditure: A family affair. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, **2004**, 44:297–323.
- Rubanyi GM, Polokoff MA. Endothelins: Molecular biology, biochemistry, pharmacology, physiology, and pathophysiology. *Pharmacol Rev*, **1994**, 46:325–415.
- Sanes JR, Lichtman JW. Development of the vertebrate neuromuscular junction. *Annu Rev Neurosci*, **1999**, 22:389–442.
- Saper CB. Pain as a visceral sensation. *Prog Brain Res*, **2000**, 122:237–243.
- Saper CB. The central autonomic nervous system: Conscious visceral perception and autonomic pattern generation. *Annu Rev Neurosci*, **2002**, 25:433–469.
- Schuldiner S. A molecular glimpse of vesicular monoamine transporters. *J Neurochem*, **1994**, 62:2067–2078.
- Silinsky EM, von Kügelgen I, Smith A, Westfall DP. Functions of extracellular nucleotides in peripheral and central neuronal tissues. In: *The P₂ Nucleotide Receptors*. (Turner JT, Weisman GA, Fedan JS, eds.) Humana Press, Totowa, NJ, **1998**, pp. 259–290.
- Silman I, Sussman JL. Acetylcholinesterase: “classical and non-classical” functions and pharmacology. *Curr Opin Pharmacol*, **2005**, 5:293–302.
- Sneddon P, Westfall DP. Pharmacological evidence that adenosine triphosphate and noradrenaline are co-transmitters in the guinea-pig vas deferens. *J Physiol*, **1984**, 347:561–580.
- Sneddon P, Westfall TD, Todorov LD, *et al*. Modulation of purinergic neurotransmission. *Prog Brain Res*, **1999**, 120:11–20.
- Sokolovsky M. Endothelin receptor subtypes and their role in transmembrane signaling mechanisms. *Pharmacol Ther*, **1995**, 68:435–471.
- Strader CD, Fong TM, Tota MR, *et al*. Structure and function of G protein-coupled receptors. *Annu Rev Biochem*, **1994**, 63:101–132.
- Südhof TC. The synaptic vesicle cycle. *Annu Rev Neurosci*, **2004**, 27:509–547.
- Tan CM, Limbird LE. The α_2 -adrenergic receptors: Lessons from knockouts. Clifton, NJ Humana, **2005**, pp. 241–266.
- Tanoue A, Koshimizu TA, Tsujimoto G. Transgenic studies of α_1 -adrenergic receptor subtype function. *Life Sci*, **2002a**, 71:2207–2215.
- Tanoue A, Nasa Y, Koshimizu T, *et al*. The α_{1D} -adrenergic receptor directly regulates arterial blood pressure via vasoconstriction. *J Clin Invest*, **2002b**, 109:765–775.
- Taupenot L, Harper KL, O'Connor DT. The chromogranin-secreto-granin family. *N Engl J Med*, **2003**, 348:1134–1149.

- Taylor P, Luo ZD, Camp S. The genes encoding the cholinesterases: Structure, evolutionary relationships and regulation of their expression. In, *Cholinesterase and Cholinesterase Inhibitors*. (Giacobini E, ed.) London, Martin Dunitz, **2000**, pp. 63–80.
- Toda N, Okamura J. The pharmacology of nitric oxide in the peripheral nervous system of blood vessels. *Pharmacol Rev*, **2003**, *55*:271–324.
- Todorov LD, Mihaylova-Todorova S, Craviso GL, *et al*. Evidence for the differential release of the cotransmitters ATP and noradrenaline from sympathetic nerves of the guinea-pig vas deferens. *J Physiol*, **1996**, *496*:731–748.
- Tsien RW, Lipscombe D, Madison DV, *et al*. Multiple types of neuronal calcium channels and their selective modulation. *Trends Neurosci*, **1988**, *11*:431–438.
- Vanhoutte PM. Endothelium-dependent responses in congestive heart failure. *J Mol Cell Cardiol*, **1996**, *28*:2233–2240.
- van Koppen CJ, Kaiser B. Regulation of muscarinic acetylcholine signaling. *Pharmacol Ther*, **2003**, *98*:197–220.
- Varoqui H, Erickson JD. Vesicular neurotransmitter transporters: Potential sites for the regulation of synaptic function. *Mol Neurobiol*, **1997**, *15*:165–191.
- Violin JD, Lefkowitz RJ, β -arrestin-biased ligands at seven-transmembrane receptors. *Trends Pharmacol Sci*, **2007**, *28*:416–422.
- Viskupic E, Kvetnansky R, Sabban EL, *et al*. Increase in rat adrenal phenylethanolamine *N*-methyltransferase mRNA level caused by immobilization stress depends on intact pituitary-adrenocortical axis. *J Neurochem*, **1994**, *63*: 808–814.
- Volz HP, Gleiter CH. Monoamine oxidase inhibitors: A perspective on their use in the elderly. *Drugs Aging*, **1998**, *13*:341–355.
- von Euler. U.S. Synthesis, uptake and storage of catecholamine in adrenergic nerves: The effects of drugs. In, *Catecholamine: Handbuch der Experimentellen Pharmakologie*, vol. 33. (Blaschko H, Muscholl E, eds.) Springer-Verlag, Berlin, **1972**, pp. 186–230.
- Walden PD, Durkin MM, Lepor H, *et al*. Localization of mRNA and receptor binding sites for the α_{1A} -adrenoceptor subtype in the rat, monkey and human urinary bladder and prostate. *J Urol*, **1997**, *157*:1032–1038.
- Wang Z, Shi H, Wang H. Functional M_3 muscarinic acetylcholine receptors in mammalian hearts. *Br J Pharmacol*, **2004**, *142*:395–408.
- Ward SE, Beckett EAH, Wang XY, *et al*. Interstitial cells of cajal mediate cholinergic neurotransmission from enteric motor neurons *J Neurosci*, **2000**, *20*:1393–1403.
- Wess J. Muscarinic acetylcholine receptor knockout mice: Novel phenotypes and clinical implication. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, **2004**, *44*:423–450.
- Wess J, Eglen RM, Gantam D. Muscarinic acetylcholine receptors: mutant mice provide new insights for drug development. *Nature Rev/Drug Discov*, **2007**, *6*:721–733.
- Wessler I, Kirkpatrick CJ. Acetylcholine beyond neurons: the non-neuronal cholinergic system in humans. *Br J Pharmacol* **2008**, *154*:1558–1571.
- Westfall DP, Dalziel HH, Forsyth KM. ATP as neurotransmitter, cotransmitter and neuromodulator. In, *Adenosine and Adenine Nucleotides as Regulators of Cellular Function*. (Phillis T, ed.) CRC Press, Boca Raton, FL, **1991**, pp. 295–305.
- Westfall DP, Todorov LD, Mihaylova-Todorova ST. ATP as a cotransmitter in sympathetic nerves and its inactivation by releasable enzymes. *J Pharmacol Exp Ther*, **2002**, *303*: 439–444.
- Westfall TC. Local regulation of adrenergic neurotransmission. *Physiol Rev*, **1977**, *57*:659–728.
- Westfall TC. Prejunctional effects of neuropeptide Y and its role as a cotransmitter. *Exp Pharmacol*, **2004**, *162*:138–183.
- Wevers RA, de Rijk-van Andel JF, Brautigam C, *et al*. A review of biochemical and molecular genetic aspects of tyrosine hydroxylase deficiency including a novel mutation (291delC). *J Inherit Metab Dis*, **1999**, *22*:364–373.
- Weyer C, Gautier JF, Danforth E. Development of β_3 -adrenoceptor agonists for the treatment of obesity and diabetes: An update. *Diabetes Metab*, **1999**, *25*:11–21.
- Woo AY-H, Wang T-B, Zeng X, *et al*. Stereochemistry of an agonist determines coupling preference of β_2 -adrenoceptor to different G proteins in cardiomyocytes. *Mol Pharmacol*, **2000**, *75*:158–165.
- Wouters J. Structural aspects of monoamine oxidase and its reversible inhibition. *Curr Med Chem*, **1998**, *5*:137–162.
- Wu D, Hersh LB. Choline acetyltransferase: Celebrating its fiftieth year. *J Neurochem*, **1994**, *62*:1653–1663.
- Xiao RP, Zhu W, Zheng M, *et al*. Subtype-specific α_1 - and β -adrenoceptor signaling in the heart. *Trends Pharm Sci*, **2006**, *27*:330–337.
- Zhong H, Minneman KP. α_1 -Adrenoceptor subtypes. *Eur J Pharmacol*, **1999**, *375*:261–276.
- Zigmond RE, Schwarzschild MA, Rittenhouse AR. Acute regulation of tyrosine hydroxylase by nerve activity and by neurotransmitters via phosphorylation. *Annu Rev Neurosci*, **1989**, *12*:415–461.

9

Capítulo

Agonistas e antagonistas dos receptores muscarínicos

Joan Heller Brown e
Nora Laiken

ACETILCOLINA E SEU RECEPTOR MUSCARÍNICO ALVO

No sistema nervoso periférico, os receptores muscarínicos da acetilcolina ocorrem principalmente nas células efetoras autônomas inervadas pelos nervos parassimpáticos pós-ganglionares. Os receptores muscarínicos também estão presentes nos gânglios autonômicos e em algumas células (p. ex., células endoteliais vasculares) que, paradoxalmente, recebem pouca ou nenhuma inervação colinérgica. No sistema nervoso central (SNC), o hipocampo, córtex e tálamo têm grandes quantidades de receptores muscarínicos.

A acetilcolina (ACh) é o neurotransmissor natural para esses receptores e virtualmente não tem nenhuma aplicação terapêutica sistêmica, porque suas ações são difusas e sua hidrólise é rápida, catalisada pela acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase plasmática. Os agonistas muscarínicos reproduzem os efeitos da ACh nesses locais. Em geral, esses agonistas são congêneres da ACh ou dos alcaloides naturais com ações mais longas, alguns dos quais estimulam receptores nicotínicos, bem como os muscarínicos.

Os mecanismos de ação da ACh endógena nas membranas pós-juncionais das células efetoras e dos neurônios, que representam diferentes tipos de sinapses colinérgicas, foram analisados no Capítulo 8. Recapitulando, essas sinapses estão presentes: (1) nas áreas efetoras autonômicas inervadas pelos nervos parassimpáticos pós-ganglionares (ou, no caso das glândulas sudoríparas, pelos nervos pós-ganglionares simpáticos); (2) nas células ganglionares simpáticas e parassimpáticas e na medula suprarrenal, que é inervada por nervos autonômicos pré-ganglionares; (3) nas placas motoras terminais dos músculos esqueléticos, que são inervadas pelos nervos motores somáticos; e (4) em certas sinapses no SNC (Krnjević, 2004), onde a ACh pode ter ações pré ou pós-sinápticas. Quando a ACh é administrada sistemicamente, ela pode atuar em todos esses locais potencialmente; contudo, como composto de amônia quaternária, sua penetração no SNC é

limitada e a quantidade de ACh que alcança áreas periféricas com baixo fluxo sanguíneo é limitada devido a hidrólise pela butirilcolinesterase plasmática.

As ações da ACh, e dos outros fármacos relacionados, nos locais efetores autonômicos são conhecidas como *muscarínicas*, com base na observação de que o alcaloide muscarina atua seletivamente nesses locais e produz os mesmos efeitos qualitativos da ACh. As ações muscarínicas ou parassimpaticominéticas dos fármacos considerados nesse capítulo são praticamente equivalentes aos efeitos parassimpaticominéticos da ACh relacionados na Tabela 8-1. Os receptores muscarínicos estão presentes nos gânglios autonômicos e na medula suprarrenal com a função primeira de modular as ações nicotínicas da ACh nestes locais (Capítulo 11). No SNC os receptores muscarínicos estão distribuídos amplamente e têm a função de mediar várias respostas importantes. As diferenças entre as ações da ACh e outros agonistas muscarínicos são basicamente quantitativas, com pouca seletividade por um sistema orgânico ou outro. Todas as ações da ACh e dos seus congêneres nos receptores muscarínicos podem ser bloqueadas pela atropina.

Propriedades e subtipos dos receptores muscarínicos

Os receptores muscarínicos foram caracterizados inicialmente pela análise das respostas das células e dos sistemas orgânicos periféricos e do SNC. Por exemplo, os efeitos diferenciados de dois agonistas muscarínicos — betanecol e McN-A-343 —, no tônus do esfíncter esofágico inferior levaram à designação inicial de receptores muscarínicos como M₁ (ganglionares) e M₂ (célula efetora) (Goyal e Rattan, 1978). A clonagem dos cDNAs que codificam esses receptores muscarínicos identificou cinco produtos genéticos diferentes (Bonner e cols., 1987), que hoje são designados como receptores muscarínicos M₁ a M₅ (Capítulo 8). Todos os receptores muscarínicos conhecidos são receptores acoplados a proteína-G que, por sua vez, acopla a vários efetores celulares (Capítulo 3). Embora a seletividade não seja absoluta, a estimulação dos receptores M₁, M₃ e

M_5 causa hidrólise de polifosfoinosítídeos e a mobilização de Ca^{2+} intracelular como consequência da ativação da via PLC- G_q (Capítulo 8), resultando em uma variedade de respostas mediadas por Ca^{2+} . Em contraste, os receptores muscarínicos M_2 e M_4 inibem a adenililciclase e regulam canais iônicos específicos por meio da sua proteína G sensível à toxina *pertussis*, G_i e G_o (Capítulo 3).

O local de ligação da agonista endógena ACh, o local ortostérico (Neubig e cols., 2003) está altamente conservado entre os subtipos de receptores muscarínicos (Hulme e cols., 2003). Por analogia com a posição do retinal no local ortostérico da estrutura receptora da rodopsina de mamíferos (Palczewski e cols., 2000), o local de ligação ortostérico da ACh está localizado provavelmente nas regiões extracelulares em uma fenda formada por várias das sete hélices transmembrana do receptor. Um ácido aspártico presente na porção N-terminal da terceira hélice transmembrana de todos os cinco subtipos de receptores muscarínicos parece formar uma ligação iônica com o nitrogênio quaternário catiônico na ACh e o nitrogênio terciário ou quaternário dos antagonistas (Caulfield e Birdsall, 1998; Wess, 1996).

Os cinco subtipos de receptores muscarínicos estão amplamente distribuídos no SNC e nos tecidos periféricos; a maioria das células expressa no mínimo dois subtipos (Abrams e cols., 2006; Wess, 1996; Wess e cols., 2007). Identificar o papel de um subtipo específico na mediação de uma resposta muscarínica em particular à ACh é difícil devido a falta de agonistas e antagonistas subtipo-específicos. Mais recentemente, técnicas de alvejar genes são usadas para esclarecer a função de cada subtipo (Wess e cols., 2007). Essas técnicas permitiram a criação de camundongos mutantes com zero alelos para os genes de cada um dos subtipos de receptores muscarínicos (Gomez e cols., 1999; Hamilton e cols., 1997; Matsui e cols., 2000; Wess, 2004; Yamada e cols., 2001a, 2001b). Todos estes camundongos nocaute destituídos de receptores muscarínicos são viáveis e férteis. As alterações fenotípicas mínimas que acompanham a anulação de um simples subtipo de receptor sugerem redundância funcional entre os subtipos de receptores nos diversos tecidos. Por exemplo, a abolição da broncoconstrição colinérgica, salivação, constrição pupilar e contração vesical em geral necessitam da anulação de mais de um subtipo simples de receptores. Os estudos em tais camundongos nocaute melhoraram a compreensão dos papéis fisiológicos dos subtipos de receptores muscarínicos individualmente (Wess e cols., 2007; Tabela 8-3); vários dos resultados são consistentes com os resultados obtidos examinando a localização dos subtipos de receptores muscarínicos em tecidos humanos (Abrams e cols., 2006). Embora haja redundância funcional, os receptores M_2 são o tipo predominante no controle colinérgico do coração, enquanto o receptor M_3 é o subtipo predominante no controle colinérgico dos músculos lisos, glândulas secretoras e dos olhos. O receptor M_1 tem papel importante na modulação da transmissão colinérgica nicotínica em gânglios.

Embora tenham sido identificados antagonistas que conseguem discriminar entre vários subtipos de receptores muscarínicos, o desenvolvimento de agonistas e antagonistas seletivos, em geral, é difícil devido a alta conservação do local ortostérico entre os subtipos (Conn e cols., 2009b). Os receptores muscarínicos parecem possuir *locais de ligação alostéricos* topograficamente distintos com pelo menos um localizado na alça extracelular e no segmento mais externo de diferentes hélices transmembranas. Estes locais são menos conservados entre os subtipos de receptores do que os locais

de ligação ortostéricos e assim oferecem o potencial para maior seletividade (Birdsall e Lazareno, 2005; May e cols., 2007). Ligantes que se fixam aos locais alostéricos são denominados de moduladores alostéricos porque eles podem alterar a conformação do receptor para modular a afinidade ou a eficácia do ligante ortostérico. Tem sido feito progresso no desenvolvimento de moduladores alostéricos seletivos positivos (PAMs, na sigla em inglês) como candidatos importantes para fármacos com seletividade por subtipo de receptor muscarínico, especialmente no SNC (Conn e cols., 2009a, 2009b). Moduladores alostéricos seletivos negativos (NAMs) que atuam em locais alostéricos para diminuir a responsividade de um subtipo de receptor muscarínico específico à ACh, também podem se tornar fármacos terapêuticos importantes no futuro. Em ambos os casos, os moduladores não ativam o receptor por si mesmos, mas podem potencializar (no caso dos PAMs) ou inibir (no caso dos NAMs) a ativação do receptor pela ACh em subtipos específicos de receptores muscarínicos. Também foram identificados agonistas alostéricos que parecem mediar a ativação do receptor por meio de locais alostéricos distintos mesmo na ausência de um agonista ortostérico (Nawaratne e cols., 2008). Outro mecanismo potencial para obter seletividade é atribuído ao desenvolvimento de ligantes ortostéricos/alostéricos bitópicos e híbridos que interagem com ambos os locais ortostérico e alostérico, um mecanismo demonstrado recentemente para explicar o efeito singular do agonista seletivo do M_1 , McN-A-343 (Valant e cols., 2008).

Efeitos farmacológicos da acetilcolina (ACh)

A influência da ACh e da inervação parassimpática nos vários órgãos e tecidos foi introduzida no Capítulo 8; aqui é apresentada uma descrição mais pormenorizada dos efeitos da ACh como fundamento para entender as bases fisiológicas para o uso terapêutico dos agonistas e antagonistas dos receptores muscarínicos.

Sistema cardiovascular. A ACh tem quatro efeitos primários no sistema cardiovascular:

- vasodilatação
- diminuição da frequência cardíaca (efeito cronotrópico negativo)
- diminuição da velocidade de condução no nodo atrio-ventricular (AV) (efeito dromotrópico negativo)
- diminuição na força de contração cardíaca (efeito inotrópico negativo)

O último efeito tem menor significado nos ventrículos do que nos átrios. Algumas das respostas referidas anteriormente podem ser obscurecidas pelos reflexos barorreceptores e por outros reflexos que atenuam os efeitos diretos da ACh.

Embora a ACh raramente seja administrada por via sistêmica, suas ações cardíacas são importantes porque os efeitos cardíacos dos glicosídeos cardíacos, dos antiarrítmicos e muitos outros fármacos são, pelo menos em parte, devidos a alterações na estimulação parassimpática (vagal) do coração; além disso a estimulação aferente das

vísceras durante a intervenção cirúrgica pode aumentar reflexivamente a estimulação vagal do coração.

A injeção intravenosa de pequena dose de ACh provoca a queda transitória da pressão arterial decorrente da vasodilatação generalizada (mediada pelo NO endotelial vascular) que, em geral, é acompanhada de taquicardia reflexa. Doses significativamente maiores são necessárias para ver efeitos diretos da ACh no coração como para provocar bradicardia ou bloqueio de condução AV. A vasodilatação generalizada produzida pela ACh exógena é decorrente da estimulação dos receptores muscarínicos, primariamente do subtipo M_3 (Khurana e cols., 2004; Lamping e cols., 2004) localizados nas células endoteliais vasculares apesar da aparente falta de inervação colinérgica. A ocupação dos receptores por agonistas ativam a via G_q -PLC-IP₃ levando a ativação da NO sintetase endotelial dependente de calmodulina- Ca^{2+} e produção de NO (fator relaxante derivado do endotélio) (Moncada e Higgs, 1995), que difunde para as células musculares lisas vasculares adjacentes e causa seu relaxamento (Furchgott, 1999; Ignarro e cols., 1999) (Capítulos 3 e 8). Se o endotélio está lesado, como ocorre sob várias condições fisiopatológicas, a ACh atua predominantemente em receptores M_3 localizados nas células musculares lisas vasculares, causando vasoconstrição.

Embora a ACh endógena não tenha um papel significativo na regulação fisiológica do tônus vascular periférico, há evidências que reflexos barorreceptores ou quimiorreceptores, ou pela estimulação direta do vago podem evocar vasodilatação coronária parassimpática mediada por ACh e a consequente produção de NO pelo endotélio (Feigl, 1998). Entretanto, nem o tônus vasodilatador parassimpático e nem o vasoconstritor simpático têm função significativa na regulação da circulação coronariana, em comparação com os efeitos da tensão de oxigênio local, ativação dos canais de K_{ATP} e os fatores metabólicos autorreguladores como a adenosina (Berne e Levy, 2001).

A ACh afeta a função cardíaca por mecanismos diretos e indiretamente pela inibição da estimulação adrenérgica no coração. Os efeitos cardíacos da ACh são mediados primariamente por receptores muscarínicos M_2 (Stengel e cols., 2000) que se acoplam a G_i/G_o . Os efeitos diretos incluem um aumento da corrente de K^+ ativada por ACh (I_{K-ACh}) devido a ativação dos canais K-ACh, a diminuição da corrente de Ca^{2+} do tipo L (I_{Ca-L}) devido a inibição dos canais de Ca^{2+} do tipo L e a diminuição na corrente do marca-passo cardíaco (I_f) devido a inibição dos canais HCN (marca-passo) (DiFrancesco e Tromba, 1987). Os efeitos indiretos incluem a diminuição do AMP_C mediada por G_i que se opõe e neutraliza o aumento do AMP_C mediado por β_1 adrenérgico/ G_s e a inibição da liberação de NE dos terminais nervosos simpáticos. A inibição da liberação de NE é mediada por receptores M_2 e M_3 pré-sinápticos que são estimulados pela ACh liberada de terminais nervosos pós-ganglionares parassimpáticos adjacentes (Trendelenburg e cols., 2005). No coração do homem há, ainda, receptores M_2 pré-sinápticos que inibem a liberação de ACh dos terminais nervosos pós-ganglionares parassimpáticos.

No nodo AS, cada impulso cardíaco normal é iniciado pela despolarização espontânea das células marca-passo (Capítulo 29). Atingido um nível crítico — potencial limiar —, essa despolarização inicia um potencial de ação. A ACh diminui a frequência

cardíaca primariamente diminuindo a velocidade de despolarização diastólica espontânea (corrente do marca-passo); desse modo, o alcance do potencial limiar e os eventos subsequentes do ciclo cardíaco são retardados. Até recentemente era amplamente aceito que os efeitos colinérgicos muscarínicos e os β adrenérgicos na frequência cardíaca resultavam da regulação da corrente (I_f) do marca-passo cardíaco. Achados inesperados feitos por eliminação genética de HCN4 e inibição farmacológica do I_f geraram uma teoria alternativa, apesar de controversa, envolvendo a função de marca-passo para um “relógio” de Ca^{2+} intracelular (Lakatta e DiFrancesco, 2009) que pode mediar os efeitos da ACh na frequência cardíaca (Lyashkov e cols., 2009).

No átrio a ACh causa hiperpolarização e diminui a duração do potencial de ação aumentando I_{K-ACh} . A ACh também inibe a formação de AMP_C e a liberação de NE diminuindo a contratilidade atrial. A velocidade de condução do impulso não é afetada ou pode aumentar em resposta a ACh; o aumento provavelmente é devido a ativação de canais de Na^+ adicionais em resposta a hiperpolarização causada pela ACh. Em contraste, no nodo AV (que tem potenciais de ação dependentes de canais de Ca^{2+} ; ver Capítulo 29), a ACh diminui a condução e aumenta o período refratário inibindo o I_{Ca-L} ; a redução da condução AV é responsável pelo bloqueio cardíaco completo, que pode ser observado quando forem administradas grandes quantidades dos agonistas colinérgicos por via sistêmica. Com o aumento do tônus parassimpático (vagal) como o produzido pelos glicosídeos *digitálicos*, o prolongamento do período refratário no nodo AV pode contribuir para a redução da frequência de transmissão dos impulsos atriais aberrantes ao ventrículo e, desse modo, diminuir a frequência ventricular durante o *flutter* ou a fibrilação atrial.

A inervação colinérgica (vagal) do sistema His-Purkinje e do miocárdio ventricular é esparsa (Kent e cols., 1974; Levy e Schwartz, 1994) e os efeitos da ACh são menores do que os observados nos átrios e tecido nodal. Nos ventrículos, a ACh liberada por estimulação vagal ou aplicada diretamente produz um efeito inotrópico negativo pequeno; esta inibição é mais evidente quando houver estimulação adrenérgica ou tonus simpático subjacente (Brodde e Michel, 1999; Levy e Schwartz, 1994; Lewis e cols., 2001). A automaticidade das fibras de Purkinje é suprimida e o limiar para fibrilação ventricular aumenta (Kent e Epstein, 1976).

Trato respiratório. O sistema nervoso parassimpático tem importante papel na regulação do tônus broncomotor. O conjunto diverso de estímulos causa aumento reflexo na atividade parassimpática que contribui na broncoconstrição. Os efeitos da ACh no sistema respiratório incluem não só a broncoconstrição, mas também o aumento das secreções traqueobrônquicas e a estimulação dos quimiorreceptores dos corpos carotídeos e aórticos. Estes efeitos são mediados primariamente pelos receptores muscarínicos M_3 (Fisher e cols., 2004).

Trato urinário. A inervação parassimpática sacral promove a contração do músculo detrusor, aumenta a pressão miccional e o peristaltismo ureteral. Estas respostas são difíceis de observar com a administração de ACh porque a baixa perfusão dos órgãos viscerais e a hidrólise rápida pela butirilcolinesterase plasmática limitam o acesso da ACh administrada sistemicamente aos receptores muscarínicos viscerais. O controle da contração da bexiga aparentemente é mediado por vários subtipos

de receptores muscarínicos. Os receptores do subtipo M_2 parecem predominar na bexiga, enquanto estudos com antagonistas seletivos e camundongos nocaute para receptores M_3 sugerem que este receptor, M_3 , intermedeia a contração do músculo detrusor (Matsui e cols., 2000). O receptor M_2 pode inibir o relaxamento da bexiga mediado pelo receptor β adrenérgico e pode estar envolvido nos estágios de enchimento diminuindo a incontinência (Chapple, 2000; Hedge e eglen, 1999).

Trato GI. Embora a estimulação da atividade vagal no trato GI aumente o tônus, a amplitude das contrações e a atividade secretora do estômago e intestino, essas respostas nem sempre são detectadas com a administração de ACh pelas mesmas razões que são difíceis de observar no trato urinário. Como no trato urinário, receptores muscarínicos do subtipo M_2 são os prevalentes, mas os M_3 parecem os responsáveis primários para mediar o controle colinérgico da motilidade do TGI (Matsui e cols., 2002).

Efeitos periféricos diversos. Além dos efeitos estimulantes já mencionados nas secreções traqueobrônquicas e GI, a ACh estimula a secreção de todas as outras glândulas que recebem inervação parasimpática ou simpática colinérgica, incluindo as lacrimais, nasofaríngeas, salivares e sudoríparas. Todos estes efeitos são mediados primariamente pelos receptores muscarínicos M_3 (Caulfield e Birdsall, 1998); Os receptores M_1 também contribuem significativamente para a estimulação colinérgica da secreção salivar (Gautam e cols., 2004). Instilada nos olhos, a ACh produz miose por contração do músculo esfíncter da pupila e acomodação da visão para perto por contração do músculo ciliar (Capítulo 64); os dois efeitos são mediados primariamente pelos receptores muscarínicos M_3 , mas outros subtipos podem contribuir para os efeitos oculares da estimulação colinérgica.

Efeitos no SNC. Ainda que a ACh administrada sistemicamente tenha penetração limitada no SNC, os agonistas muscarínicos que atravessam a barreira hematoencefálica provocam excitação ou ativação cortical característica similar àquela produzida pela injeção de agentes anticolinesterásicos ou por estimulação elétrica da formação reticular do tronco cerebral. Os cinco subtipos de receptores muscarínicos são encontrados no cérebro (Volpicelli e Levey, 2004) e estudos recentes sugerem que vias reguladas pelos receptores

muscarínicos podem ter um papel importante na função cognitiva, controle motor, regulação do apetite, nocicepção e outros processos (Wess e cols., 2007).

AGONISTAS MUSCARÍNICOS

Os agonistas dos receptores colinérgicos muscarínicos podem ser divididos em dois grupos: (1) os ésteres da colina incluindo ACh e vários ésteres sintéticos e (2) alcaloides colinômiméticos naturais (principalmente pilocarpina, muscarina e arecolina) e seus congêneres sintéticos.

De várias centenas de derivados sintéticos da colina investigados, somente a metacolina, carbacol e betanecol (Figura 9-1) tiveram aplicação clínica. A metacolina (acetil- β -metilcolina), o análogo β -metil da ACh, é um éster sintético da colina que difere da ACh principalmente por sua ação mais longa e seletiva. Sua ação é mais longa porque o grupo metila aumenta sua resistência à hidrólise pelas colinesterases. Sua seletividade se reflete na predominância das ações muscarínicas, manifestas mais claramente no sistema cardiovascular, com mínima ação nicotínica (Tabela 9-1).

O carbacol e seu análogo β -metil, o betanecol, são ésteres carbamoílicos não substituídos, quase totalmente resistentes à hidrólise pelas colinesterases; portanto suas meias-vidas são longas o suficiente para que sejam distribuídos às regiões com fluxo sanguíneo escasso. O carbacol conserva atividade nicotínica substancial, principalmente nos gânglios autônomos. O betanecol produz ações predominantemente muscarínicas com efeitos proeminentes na motilidade do trato GI e da bexiga urinária.

Os principais agonistas muscarínicos alcaloides naturais — muscarina, pilocarpina e arecolina —, têm os mesmos locais de ação principais dos ésteres da colina. A muscarina atua quase exclusivamente nos receptores muscarínicos e a classificação destes receptores deriva da ação deste alcaloide. A pilocarpina tem ação predominantemente muscarínica, mas é um agonista parcial;

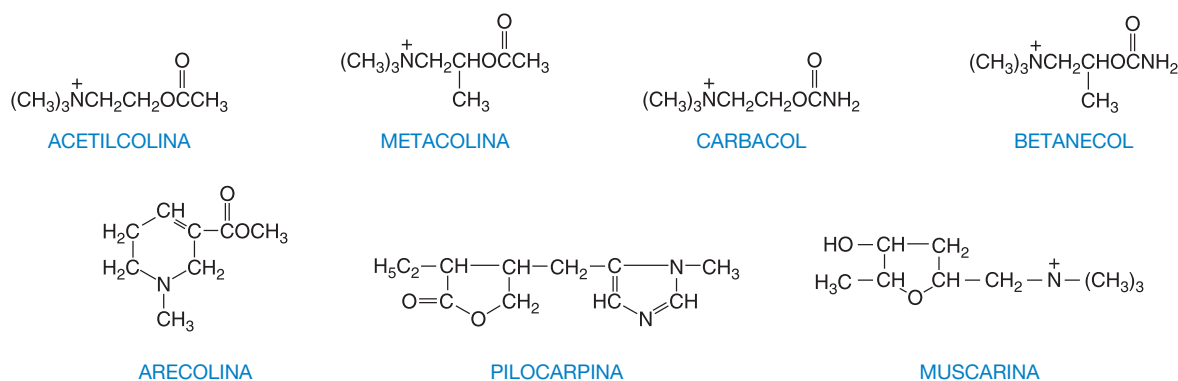


Figura 9-1 Fórmulas estruturais da acetilcolina, dos ésteres de colina e dos alcaloides naturais que estimulam os receptores muscarínicos.

Tabela 9-1

Algumas propriedades farmacológicas dos ésteres de colina e alcaloides naturais

ATIVIDADE MUSCARÍNICA							
AGONISTA MUSCARÍNICO	SUSCETIBILIDADE ÀS COLINESTERASES	Cardio-vascular	Gastrin-testinal	Bexiga	Olho (tópica)	Antagonismo pela atropina	ATIVIDADE NICOTÍNICA
Acetilcolina	+++	++	++	++	+	+++	++
Metacolina	+	+++	++	++	+	+++	+
Carbacol	—	+	+++	+++	++	+	+++
Betanecol	—	±	+++	+++	++	+++	—
Muscarina ^a	—	++	+++	+++	++	+++	—
Pilocarpina	—	+	+++	+++	++	+++	—

^aNão é usado em terapêutica.

^aNão é usado em terapêutica.

as glândulas sudoríparas são particularmente sensíveis a pilocarpina. A arecolina também atua nos receptores nicotínicos. Embora esses alcaloides naturais tenham grande utilidade como recursos farmacológicos e a muscarina significado toxicológico (discutido adiante), sua utilização clínica atual limita-se praticamente à administração da pilocarpina como agente sialogogo e miótico (Capítulo 64).

História e fontes. O alcaloide muscarina foi isolado do cogumelo *Amanita muscaria* por Schmiedeberg em 1869; sua toxicologia será discutida adiante. A pilocarpina é o principal alcaloide obtido das folhas dos arbustos do gênero *Pilocarpus* sul-americanos. Embora há muito tempo os nativos soubessem que a mastigação das folhas das plantas do gênero *Pilocarpus* provocava salivação, as primeiras experiências foram realizadas aparentemente em 1874 pelo médico brasileiro Coutinho. Esse alcaloide foi isolado em 1875 e, pouco tempo depois, Weber descreveu as ações da pilocarpina nas pupilas e glândulas sudoríparas e salivares. A arecolina é o principal alcaloide das nozes de areca ou betel, que são as sementes da *Areca catechu*. A noz avermelhada do betel é consumida como euforizante pelos nativos do subcontinente indiano e nas Índias Orientais em uma mistura mastigável conhecida como betel e composta da noz, o visgo das cascas e folhas de *Piper betle*, uma espécie de pimenta trepadeira. A metacolina foi sintetizada e estudada por Hunt e Taveau no início de 1911. O carbacol e o betanecol foram sintetizados e investigados na década de 1930.

Absorção, distribuição e eliminação

A absorção e distribuição destes fármacos podem ser previstas a partir das suas estruturas: a muscarina e os ésteres da colina são aminas quaternárias; a pilocarpina e a arecolina são aminas terciárias (Figura 9-1). Por serem aminas quaternárias, os ésteres da colina são pouco absorvidos por administração oral e têm baixa capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica. Mesmo que resistam a hidrólise, os ésteres da colina são fármacos de ação breve devido à rápida eliminação pelos rins.

A pilocarpina e a arecolina, sendo aminas terciárias, são facilmente absorvidas e podem atravessar a barreira hematoencefálica. Em contraste à muscarina, amina quaternária, é pouco absorvida. A muscarina pode contudo ser tóxica, quando ingerida e pode mesmo ter efeitos no SNC. Embora não tenham sido elucidadas vias metabólicas específicas, a depuração da pilocarpina é retardada em pacientes com insuficiência hepática, nos quais as doses devem ser reduzidas. Os alcaloides naturais são eliminados primariamente pelos rins; a excreção das aminas terciárias pode ser acelerada com a acidificação da urina.

Usos terapêuticos dos agonistas de receptores muscarínicos

Os agonistas muscarínicos são usados atualmente no tratamento de distúrbios da bexiga, na xerostomia e no diagnóstico de hiper-reatividade brônquica. Também são usados em oftalmologia como fármacos mióticos e para o tratamento de glaucoma.

Há interesse crescente do papel dos receptores muscarínicos na cognição. A utilidade potencial de agonistas M_1 no tratamento de insuficiência cognitiva associada com doença de Alzheimer é considerado a longo tempo. Outros subtipos de receptores, incluindo M_2 e M_5 também parecem envolvidos na regulação da função cognitiva, ao menos em modelos animais (Wess e cols., 2007).

A dificuldade em desenvolver subtipos seletivos de agonistas dos receptores muscarínicos, associados à falta de eficácia e aos efeitos adversos periféricos significativos dos agonistas muscarínicos disponíveis, tem promovido a pesquisa de outras estratégias de ativar seletivamente subtipos de receptores muscarínicos, como os agonistas alostéricos e moduladores alostéricos positivos (MAPs) (Conn e cols., 2009b). Ativadores seletivos de subtipos muscarínicos podem ser úteis no tratamento de outros distúrbios do SNC, incluindo

esquizofrenia, dependência de drogas e como agentes analgésicos (Conn e cols., 2009b). Por exemplo, a xanomelina, agonista muscarínico com alguma seletividade pelos subtipos M_1 e M_4 , em desenvolvimento clínico contra a doença de Alzheimer, tem um perfil antipsicótico em modelos animais e eficácia terapêutica em pacientes com esquizofrenia (Mirza e cols., 2003; Shekhar e cols., 2008).

Acetilcolina. Embora raramente usada por via sistêmica, a ACh é usada por via tópica para indução de miose durante cirurgia oftálmica; é instilada no olho em solução a 1% (Capítulo 64).

Metacolina. É administrada por inalação no diagnóstico de hiper-reatividade brônquica em pacientes que não têm asma clínica aparente (Crapo e cols., 2000). Ainda que os agonistas muscarínicos possam causar broncoconstrição e aumentar as secreções traqueobrônquiais, os pacientes asmáticos respondem com broncoconstrição intensa e redução na capacidade vital. Portanto as contraindicações ao teste com metacolina incluem limitação grave do fluxo aéreo, infarto miocárdico ou acidente vascular encefálico recentes, hipertensão descontrolada ou gestação. A resposta a metacolina também pode ser exagerada ou prolongada em pacientes que usam antagonistas β -adrenérgicos. Equipamento de ressuscitação de emergência, oxigênio e medicação para tratar broncospasmo grave (p. ex., agonistas β_2 -adrenérgicos para inalação) devem estar disponíveis durante o teste. A metacolina está disponível como pó que deve ser diluído em solução de cloreto de sódio a 0,9% e administrada por um nebulizador.

Betanecol. Atua primariamente nos tratos urinário e GI. No trato urinário o betanecol é útil no tratamento da retenção urinária e no esvaziamento inadequado da bexiga quando não há obstrução orgânica, como na retenção urinária pós-cirúrgica, neuropatia autonômica diabética e certos casos de hipotonia vesical miogênica ou neurogênica crônica (Wein, 1991). Quando usada de modo crônico, 10-50 mg são dados por via oral, 3 ou 4 vezes/dia, em um indivíduo com estômago vazio (*i.e.*, 1 h antes ou 2 h após as refeições) para minimizar náuseas e êmese.

No Trato GI o betanecol estimula o peristaltismo, aumenta a motilidade e a pressão de repouso do esfíncter esofágico inferior. Anteriormente o betanecol foi usado no tratamento da distensão abdominal pós-cirúrgica, atonia gástrica, gastroparesia, íleo adinâmico e refluxo gastroesofágico; atualmente estão disponíveis tratamentos mais eficazes para estes distúrbios (Capítulos 45 e 46).

Carbacol. É usado por via tópica em oftalmologia no tratamento do glaucoma e na indução de miose durante cirurgia; é instilado no olho em solução a 0,01-3% (Capítulo 64).

Pilocarpina. É usada no tratamento da xerostomia, que se desenvolve depois de radioterapia da cabeça e do

pescoço, ou que está associada à síndrome de Sjögren (Porter e cols., 2004; Wiseman e Faulds, 1995), um distúrbio autoimune que acomete principalmente as múlhers, que apresentam redução da secreção glandular, principalmente salivar e lacrimal (Anaya e Talal, 1999). Contanto que o parênquima das glândulas salivares conserve alguma função residual, o tratamento com esse fármaco pode aumentar a secreção salivar, facilitar a deglutição e produzir melhora subjetiva da hidratação da cavidade oral. Os efeitos adversos são típicos da estimulação colinérgica e a sudorese é a queixa mais comum. A dose usual é 5-10 mg 3 vezes/dia e deve ser reduzida em pacientes com insuficiência hepática.

A pilocarpina é usada por via tópica em oftalmologia no tratamento do glaucoma e como miótico; é instilada no olho em solução a 0,5-6% ou pode ser administrada via inserto ocular (Capítulo 64).

Cevimelina. É um derivado quinuclidina da ACh. Como agonista muscarínico tem alta afinidade pelos receptores M_3 nos epitélios das glândulas lacrimais e salivares. A cevimelina tem longa ação sialagoga e pode ter menos efeitos adversos que a pilocarpina (Anaya e Talal, 1999). A cevimelina também aumenta a secreção lacrimal na síndrome de Sjögren (Ono e cols., 2004). A dose usual é 30 mg 3 vezes/dia.

Contraindicações, precauções e efeitos adversos

A maioria das contraindicações, precauções e efeitos adversos é consequência previsível da estimulação dos receptores muscarínicos. Assim, contraindicações importantes ao uso dos agonistas muscarínicos incluem asma crônica, doença pulmonar obstrutiva, obstrução urinária ou do Trato GI, doença ácido-péptica, doença cardiovascular acompanhada de bradicardia, hipotensão e hipertireoidismo (os agonistas muscarínicos podem precipitar fibrilação atrial em pacientes hipertireóides). Os efeitos adversos comuns incluem diaforese, diarreia, cólicas intestinais, náuseas/vômitos e outros efeitos adversos GI; a sensação de aperto na bexiga; dificuldade de acomodação visual e hipotensão que pode diminuir acentuadamente o fluxo sanguíneo coronário, especialmente se já está comprometido. Estas contraindicações e efeitos adversos em geral têm pouca importância na administração tópica para uso oftálmico.

Toxicologia

As intoxicações causadas pela ingestão de plantas contendo pilocarpina, muscarina ou arecolina caracterizam-se principalmente pela exacerbação dos seus vários efeitos parassimpaticomiméticos e assemelham-se ao quadro produzido pelo consumo de cogumelos do gênero *Inocybe* (descrito na próxima seção). O tratamento consiste na administração parenteral de atropina em doses suficientes para atravessar a barreira hematoencefálica, medidas de suporte das funções respiratória e cardiovascular e intervenções para reverter o edema pulmonar.

Intoxicação por cogumelos (micetismo). Essa intoxicação é conhecida há séculos. Há relatos de que o poeta grego Eurípides (século V a.C.) perdeu esposa e três filhos por essa razão. Nos últimos anos, o número de casos de intoxicação por cogumelos tem aumentado

como consequência da popularidade atual do consumo de cogumelos silvestres. Várias espécies de cogumelos contêm muitas toxinas e espécies do mesmo gênero podem conter diferentes toxinas.

Embora a muscarina tenha sido isolada da *Amanita muscaria*, o teor desse alcaloide é tão pequeno (cerca de 0,003%) que ele não pode ser responsável pelos efeitos tóxicos principais. Concentrações muito mais altas estão presentes em várias espécies de cogumelos *Inocybe* e *Clitocybe*. Os sinais e sintomas da intoxicação atribuível à muscarina começam 30-60 min após a ingestão e incluem salivação, lacrimejamento, náuseas e vômitos, cefaleia, distúrbios visuais, cólicas abdominais, diarreia, broncospasmo, bradicardia, hipotensão e choque. O tratamento com atropina (1-2 mg IM a cada 30 min) bloqueia eficazmente esses efeitos (Goldfrank, 1998; Köppel, 1993).

A intoxicação produzida pela *A. muscaria* e outras espécies relacionadas do gênero *Amanita* é atribuível às propriedades neurológicas e alucinógenas do muscinol, ácido ibotênico e outros derivados isoxazóis. Essas substâncias estimulam os receptores de aminoácidos excitatórios e inibitórios. Os sinais e sintomas podem ser irritabilidade, agitação, ataxia, alucinações e delírio, ou sonolência e sedação. O tratamento consiste basicamente em medidas de apoio; os benzodiazepínicos estão indicados quando houver predomínio da excitação, a atropina em geral agrava o delírio.

Os cogumelos das espécies *Psilocybe* e *Panaeolus* contêm psilocibina e derivados relacionados da triptamina. Causam também alucinações prolongadas. As espécies *Gyromitra* (erva-moura falsa) causam distúrbios GI e hepatotoxicidade tardia. A substância tóxica (acetaldeído-metilformilhidrazona) é convertida em hidrazinas reativas no corpo. Embora existam relatos de casos fatais causados por insuficiências hepática e renal, eles são muito menos comuns do que os atribuídos aos cogumelos que contêm amatoxina.

A forma mais grave de micetismo é produzida pelo *Amanita phalloides*, outras espécies *Amanita*, *Galerina* e *Lepiota* (Goldfrank, 2006). Essas espécies são responsáveis por mais de 90% dos casos fatais. A ingestão de apenas 50 g do *A. phalloides* (capuz mortal) pode ser fatal. As principais toxinas são amatoxinas (α e β -amanitina), um grupo de octapeptídeos cíclicos que inibem a RNA polimerase II, bloqueando assim a síntese do mRNA. Isso provoca morte celular, que se evidencia principalmente na mucosa GI, no fígado e rim. Os sinais e sintomas iniciais, que geralmente passam despercebidos ou, quando presentes, são causados por outras toxinas, incluem diarreia e cólicas abdominais. O intervalo assintomático que se estende por até 24 h é seguido de disfunções hepática e renal. A morte ocorre 4-7 dias depois e é causada por essas disfunções (Goldfrank, 2006). O tratamento consiste basicamente em medidas de suporte; penicilina, ácido tiótico e silibina podem ser antídotos eficazes, mas as evidências baseiam-se na maior parte em estudos informais (Köppel, 1993).

Como nas intoxicações a gravidade dos efeitos tóxicos e as intervenções terapêuticas dependem da espécie ingerida, deve-se tentar identificar o cogumelo. As manifestações clínicas geralmente são tardias, o que limita a utilidade da lavagem gástrica e a administração de carvão ativado. Nos EUA, os centros regionais de controle das intoxicações mantêm informações atualizadas sobre a incidência dos envenenamentos por região e os procedimentos terapêuticos.

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES MUSCARÍNICOS

Os antagonistas dos receptores muscarínicos incluem: 1) os alcaloides naturais atropina e escopolamina; 2)

derivados semissintéticos desses alcaloides, que diferem basicamente dos compostos originais por sua disposição no organismo ou pela duração da ação; e 3) derivados sintéticos, entre os quais alguns mostram seletividade por subtipos dos receptores muscarínicos. Entre as duas últimas categorias, os fármacos dignos de nota são a homatropina e a tropicamida, que têm ações menos duradouras do que a atropina e a metescopolamina, o ipratrópio e o tiotrópio, que são compostos quaternários e não atravessam a barreira hematoencefálica ou atravessam facilmente outras membranas. Os derivados sintéticos que têm alguma seletividade por receptores incluem a pirenzepina, com seletividade pelos receptores M_1 e darifenacina e solifenacina com seletividade pelos receptores M_3 .

Os antagonistas muscarínicos evitam os efeitos da ACh por meio do bloqueio da sua ligação aos receptores muscarínicos nas células neuroefetoras em junções parassimpáticas (e simpáticas colinérgicas), nos gânglios periféricos; e no SNC. Em geral, os antagonistas muscarínicos causam pouco bloqueio nos receptores nicotínicos. Entretanto, os compostos de amônio quaternário em geral mostram graus mais acentuados de atividade bloqueadora nicotínica e, por isso, tendem a interferir mais com a transmissão ganglionar ou neuromuscular.

Ainda que vários efeitos dos antagonistas muscarínicos possam ser previstos pelo entendimento das respostas fisiológicas mediadas pelos receptores muscarínicos nas junções neuroefetoras parassimpáticas (e simpáticas colinérgicas), às vezes são obtidas respostas paradoxais. Por exemplo, receptores muscarínicos pré-sinápticos de vários subtipos estão presentes nos terminais de nervos parassimpáticos pós-ganglionares. Como o bloqueio dos receptores pré-sinápticos em geral aumenta a liberação do neurotransmissor, assim o efeito pré-sináptico dos antagonistas muscarínicos pode neutralizar seu bloqueio do receptor pós-sináptico. O bloqueio dos receptores muscarínicos moduladores nos gânglios periféricos representa um mecanismo adicional de respostas paradoxais.

Importante consideração no uso terapêutico de antagonistas muscarínicos é o fato que as funções fisiológicas dos diferentes órgãos variam quanto à sua sensibilidade ao bloqueio dos receptores muscarínicos (Tabela 9-2). Doses pequenas de atropina reduzem as secreções salivares e brônquicas e a sudorese. Com doses mais altas, as pupilas dilatam, a acomodação do cristalino à visão de perto fica inibida e os efeitos vagais no coração são bloqueados, resultando em aumento da frequência cardíaca. As doses mais altas antagonizam o controle parassimpático da bexiga e do Trato GI, inibindo a micção e reduzindo o tônus e a motilidade intestinais. Doses ainda maiores são necessárias para inibir a motilidade gástrica e principalmente a secreção do estômago. Por essa razão, as doses de atropina e da maioria dos antagonistas muscarínicos que deprimem a secreção gástrica quase sempre também afetam a secreção

salivar, a acomodação visual, a micção e a motilidade GI. Essa hierarquia de sensibilidades relativas não é decorrente das diferenças na afinidade da atropina pelos receptores muscarínicos nesses locais, porque a atropina não possui seletividade pelos diferentes subtipos desses receptores. Os determinantes mais importantes são os graus de regulação das funções dos diferentes órgãos terminais pelo tônus parassimpático, a “reserva” de receptores e mecanismos de sinalização, o envolvimento dos neurônios e reflexos intramurais e a existência de outros mecanismos regulatórios.

A maioria dos antagonistas dos receptores muscarínicos disponíveis na clínica é não seletiva e suas ações diferem pouco daquelas da atropina, o protótipo desse grupo. Nenhum antagonista subtipo-seletivo, incluindo-se a pirenzepina, é totalmente seletivo (*i.e.*, pode ser usado para definir um único subtipo de receptor com relação a todos os outros subtipos). De fato, a eficácia clínica de alguns fármacos pode originar-se de um equilíbrio nas ações antagônicas em dois ou mais subtipos de receptores.

Tabela 9-2

Efeitos da atropina com relação às doses usadas

DOSE (mg)	EFEITOS
0,5	Discreta redução da frequência cardíaca; algum ressecamento da boca; inibição da sudorese
1	Ressecamento marcante da boca; sede; aceleração da frequência cardíaca, algumas vezes precedida por desaceleração; leve dilatação das pupilas
2	Frequência cardíaca alta; palpitações; ressecamento acentuado da boca; dilatação das pupilas; alguma turvação da visão de perto
5	Acentuação de todos os sinais e sintomas descritos anteriormente; dificuldade em falar e deglutir; agitação e fadiga; cefaleia; pele seca e quente; dificuldade em urinar; redução da peristalse intestinal
≥ 10	Acentuação de todos os sinais e sintomas descritos anteriormente; pulso rápido e fraco; íris praticamente fechada; turvamento visual acentuado; pele ruborizada, quente, seca e escarlate; ataxia, agitação e excitação; alucinações e delírio; coma

O quadro clínico de uma dose alta (tóxica) de atropina pode ser lembrada por um antigo dispositivo mnemônico que resume a sintomas: *Red as a beet* (vermelho como uma beterraba), *Dry as a bone* (seco como um osso), *Blind as a bat* (cego como um morcego), *Hot as a firestone* (quente como uma pederneira) e *Mad as a hatter* (maluco como um chapeleiro).

História. Os antagonistas naturais dos receptores muscarínicos conhecidos como atropina e escopolamina são alcaloides das plantas da espécie beladona (*solanáceas*). As preparações de beladona eram conhecidas dos antigos hindus e foram muito utilizadas pelos médicos. Nos tempos do Império Romano e na Idade Média, o arbusto venenoso conhecido como dama da noite (ou erva-moura) era usado para produzir intoxicações mal-definidas e geralmente prolongadas levando Lineu a denominar esse arbusto de *Atropa belladonna*, que se origina de Átropos, a mais antiga das três Moiras (ou Parcas, que fiavam o destino humano), a que corta a linha da vida. O nome *beladona* origina-se do uso referido dessa preparação pelas mulheres italianas para dilatar a pupila; as modelos da atualidade também utilizam esse mesmo artifício como atrativo visual. A atropina (*d,l-hiosciamina*) também é encontrada na *Datura stramonium* (figueira-do-inferno ou estramônio). A escopolamina (*l-hioscina*) está presente principalmente na *Hyoscyamus niger* (meimendo negro). Na Índia, as raízes e folhas do estramônio eram queimadas e a fumaça inalada para tratar a asma. Os colonizadores ingleses observaram esse ritual e introduziram os alcaloides da beladona na medicina ocidental no início do século XIX.

O estudo detalhado da ação da beladona teve início em 1831, com o isolamento da atropina em sua forma pura por Mein. Bezold e Bloebaum (1867) mostraram que a atropina bloqueava os efeitos cardíacos da estimulação vagal e Heidenhain (1872) viu que ela evitava a secreção salivar produzida pela estimulação do nervo corda timpânica. Em seguida, muitos congêneres semissintéticos dos alcaloides da beladona e inúmeros antagonistas muscarínicos sintéticos foram produzidos, principalmente com o objetivo de alterar suas atividades GI ou vesical sem causar ressecamento da boca ou dilatação das pupilas.

Química. A atropina e a escopolamina são ésteres formados pela combinação de um ácido aromático (ácido trópico) e bases orgânicas complexas, seja tropina (tropanol) ou escopina. Essa última difere da tropina apenas por apresentar uma ponte de oxigênio entre os átomos de carbono numerados como 6 e 7 (Figura 9-2). A homatropina é um composto semissintético produzido pela combinação da base tropina com ácido mandélico. Os derivados de amônio quaternário correspondentes, modificados pelo acréscimo de um segundo grupo metila ao nitrogênio, são conhecidos como *nitrato de metilatropina*, *brometo de metilescopolamina* e *metilbrometo de homatropina*. O ipratrópio e o tiotrópio também são análogos tropínicos quaternários esterificados com ácidos aromáticos sintéticos. Um fármaco similar, brometo de oxitrópio, derivado quaternário da escopolamina N-etil substituído, é disponível na Europa.

Relações entre estrutura e atividade. A integridade do éster tropina e do ácido trópico é essencial à ação muscarínica, tendo em vista que o ácido livre ou o álcool básico não produzem atividade antimuscarínica significativa. A existência de um grupo OH livre na porção acíclica do éster também é importante para sua atividade. Quando administrados por via parenteral, os derivados de amônio quaternário da atropina e escopolamina geralmente são mais potentes do que seus compostos originais, no que se refere às suas atividades bloqueadoras dos receptores muscarínicos e ganglionares (nicotínicos). Se forem administrados por via oral, a absorção dos derivados quaternários é insatisfatória e imprevisível.

Os ácidos trópico e mandélico possuem um centro enantiomérico (C em vermelho nas fórmulas da Figura 9-2). A escopolamina é *l-hioscina* e muito mais ativa do que a *d-hioscina*. A atropina é racemizada durante a extração e consiste em *d,l-hiosciamina*,

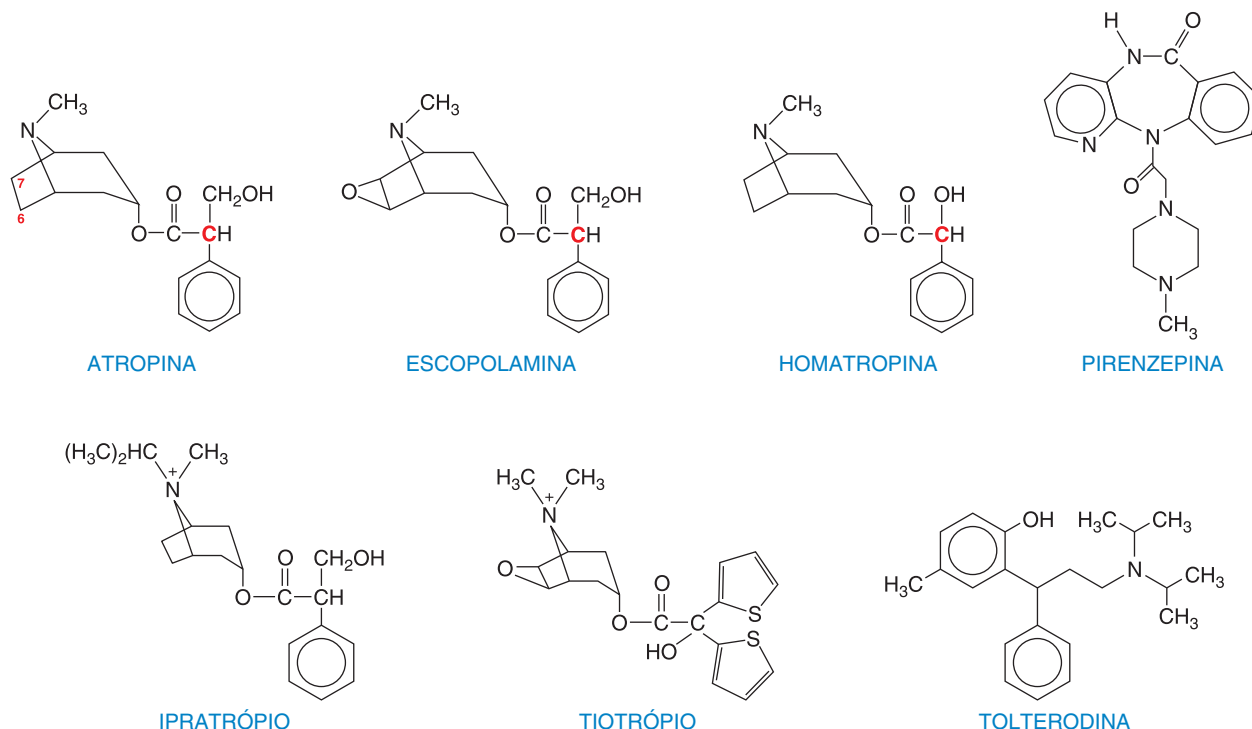


Figura 9-2 Fórmulas estruturais dos alcaloides da beladona e dos análogos semissintéticos e sintéticos. O C em vermelho identifica um átomo de carbono assimétrico.

mas a atividade antimuscarínica é atribuída quase unicamente ao *l*-isômero natural. Os derivados sintéticos mostram ampla variação estrutural, que replicam espacialmente o ácido aromático e a ponte de nitrogênio da atropina.

Mecanismo de ação. A atropina e os compostos semelhantes competem com a ACh e com outros agonistas muscarínicos por um local de ligação comum existente no receptor muscarínico. Como o antagonismo produzido pela atropina é competitivo, ele pode ser revertido se a concentração de ACh nos receptores muscarínicos do órgão efêtor aumentar a nível suficiente. Os antagonistas muscarínicos inibem de forma menos eficaz as respostas à estimulação dos nervos colinérgicos pós-ganglionares, do que aos ésteres da colina administrados por via injetável. Essa diferença pode decorrer da liberação da ACh pelas terminações nervosas colinérgicas em áreas tão próximas dos receptores que resultam em concentrações muito altas do transmissor na junção neuroefetora.

Efeitos farmacológicos dos antagonistas muscarínicos

Os efeitos farmacológicos da atropina, o antagonista muscarínico de referência, serve de base para o entendimento dos usos terapêuticos dos vários antagonistas muscarínicos. Os efeitos dos demais antagonistas muscarínicos só serão mencionados quando diferirem significativamente dos da atropina. O principal efeito farmacológico de doses crescentes de atropina, resumidas na Tabela 9-2, oferece um guia geral aos problemas associados à administração desta classe de fármacos.

Sistema cardiovascular

Coração. O principal efeito da atropina no coração é a alteração da frequência. Embora a resposta dominante seja taquicardia, não raro a frequência diminui transitoriamente com as doses clínicas médias (0,4-0,6 mg; Tabela 9-2). A diminuição é modesta (4-8 bpm) e em geral está ausente após injeção IV rápida. Não há alterações na pressão arterial ou no débito cardíaco. Este efeito inesperado é atribuído ao bloqueio de receptores muscarínicos M_1 pré-sinápticos nos terminais nervosos pós-ganglionares parassimpáticos no nodo SA, o que normalmente inibe a liberação de ACh (Wellstein e Pitschner, 1988).

Doses maiores de atropina causam taquicardia progressiva por bloqueio dos receptores M_1 nas células marca-passo SA antagonizando assim o tônus parassimpático (vagal) ao coração. A frequência cardíaca basal aumenta em 35-40 bpm em jovens tratados com 2 mg de atropina IM. A frequência cardíaca máxima (p. ex., em resposta ao exercício físico) não se altera com atropina. A influência da atropina é mais notada em adultos jovens saudáveis, nos quais o tônus vagal é considerável. Na infância e na idade avançada, mesmo doses altas de atropina podem não acelerar o coração. A atropina com frequência provoca arritmias cardíacas, mas sem sintomas cardiovasculares significativos.

A atropina pode abolir vários tipos de reflexos vagais cardíacos de redução ou assistolia, como os decorrentes de inalação

de vapores irritantes, estimulação dos seios carotídeos, pressão no globo ocular, estimulação peritoneal ou injeção de contraste corante durante cateterização cardíaca. A atropina também previne ou abole abruptamente a bradicardia ou assistolia causada por ésteres da colina, inibidores da acetilcolinesterase ou outros fármacos parasimpaticomiméticos, bem como a parada cardíaca decorrentes da estimulação elétrica do vaso.

A retirada do tônus vagal do coração, pela atropina, também pode facilitar a condução AV. A atropina diminui o período refratário funcional do nodo AV e pode aumentar a frequência ventricular em pacientes que têm fibrilação ou flutter atrial. Em certos casos de bloqueio AV de segundo grau (p. ex., bloqueio AV Wenckebach), no qual a atividade vagal é um fator etiológico (como na intoxicação por digital), a atropina pode reduzir a intensidade do bloqueio. Em alguns pacientes com bloqueio AV completo, a frequência idioventricular pode ser acelerada pela atropina; em outros ela se estabiliza. A atropina pode melhorar a condição clínica de pacientes com infarto do miocárdio na parede inferior ou posterior aliviando a grave bradicardia sinusal ou nodal ou o bloqueio AV.

Circulação. A atropina, em doses clínicas, neutraliza completamente a vasodilatação periférica e a acentuada queda de pressão arterial causada pelos ésteres da colina. Em contraste, se administrada só, seu efeito nos vasos e na pressão não é notável nem é constante. Este resultado é esperado, pois a maior parte do leito vascular carece de inervação colinérgica significativa. Em doses tóxicas e ocasionalmente em terapêuticas, a atropina pode dilatar os vasos cutâneos, especialmente os da área do rubor (rubor atropínico). Esta pode ser uma reação compensatória que permite a radiação do calor resultante do aumento da temperatura induzido pela atropina ao inibir a sudoração.

Sistema respiratório. Embora a atropina possa causar alguma broncodilatação e diminuição nas secreções traqueobrônquiais em indivíduos normais bloqueando o tônus parassimpático (vagal) aos pulmões, seus efeitos no sistema respiratório são mais significativos em pacientes com doença respiratória. A atropina pode inibir a broncoconstrição causada por histamina, bradicinina e os eicosanóides, o que presumivelmente reflete a participação de atividade reflexa parassimpática (vagal) na broncoconstrição causada por estas substâncias. A habilidade de bloquear os efeitos broncoconstritores indiretos destes mediadores fundamenta o uso dos antagonistas muscarínicos, junto com os agonistas β -adrenérgicos, no tratamento da asma (Capítulo 36). Os antagonistas muscarínicos também têm um papel importante no tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica (Capítulo 36).

A atropina inibe as secreções do nariz, boca, faringe e brônquios e assim seca as membranas mucosas do trato respiratório. Esta ação é especialmente acentuada se a secreção é excessiva e forma a base para o uso de atropina e outros antagonistas muscarínicos para evitar que anestésicos inalatórios irritantes como o éter dietílico aumentem as secreções brônquicas. Ainda que os novos anestésicos inalatórios sejam menos irritantes, os antagonistas muscarínicos são

usados de modo similar, para diminuir a rinorreia associada ao resfriado comum ou com rinites alérgicas e não alérgicas. A redução da secreção mucosa e a depuração mucociliar podem, contudo, resultar em tampões de muco, um efeito adverso potencialmente indesejável em pacientes com doença das vias respiratórias.

Olhos. Os antagonistas muscarínicos bloqueiam as respostas colinérgicas do músculo esfíncter pupilar da íris e o músculo ciliar que controla a curvatura do cristalino (Capítulo 64). Assim, eles dilatam a pupila (midríase) e paralisam a acomodação (cicloplegia). A ampla dilatação da pupila resulta em fotofobia; o cristalino é fixo para visão distante, objetos próximos parecem turvos e menores do que são. A constrição reflexa pupilar normal à luz ou à convergência é abolida. Estes efeitos ocorrem com administração local ou sistêmica dos alcaloides.

Contudo, doses sistêmicas convencionais de atropina (0,6 mg) têm poucos efeitos oculares, em contraste a dose igual de escopolamina, que causa midríase evidente e perda de acomodação. A aplicação local de atropina produz efeito ocular de duração considerável; os reflexos pupilares e a acomodação podem não se recuperar completamente por 7-12 dias. Outros antagonistas muscarínicos com durações mais breves são, por isso, preferidos como midríáticos na clínica oftalmológica (Capítulo 64). A pilocarpina e os ésteres da colina (p. ex., carbacol) em concentração suficiente podem reverter os efeitos oculares da atropina.

Os antagonistas muscarínicos administrados por via sistêmica têm pouco efeito na pressão intraocular, exceto em pacientes predispostos a glaucoma de ângulo fechado, nos quais a pressão pode ocasionalmente aumentar perigosamente. O aumento na pressão ocorre quando a câmara anterior é estreita e a íris obstrui o efluxo do humor aquoso para as trabéculas. Os antagonistas muscarínicos podem precipitar o primeiro ataque em casos não reconhecidos desta condição relativamente rara. Em pacientes com glaucoma de ângulo aberto, o aumento agudo da pressão é incomum. Fármacos tipo atropina em geral podem ser usados de forma segura nesta última condição, particularmente se o glaucoma está sendo tratado adequadamente.

Trato GI. O conhecimento das ações dos agonistas de receptores muscarínicos no estômago e nos intestinos leva ao uso dos antagonistas muscarínicos como fármacos antiespasmódicos para distúrbios GI e no tratamento da úlcera péptica. Embora a atropina neutralize completamente os efeitos da ACh (e outros fármacos parassimpaticomiméticos) na motilidade e secreções GI, ela inibe só parcialmente as respostas G_i a estimulação vagal. Esta diferença, que é particularmente impressionante nos efeitos da atropina na motilidade intestinal, pode ser atribuída ao fato de que as fibras vagais pré-ganglionares inervam o trato GI não só com fibras pós-ganglionares colinérgicas, mas também com uma rede de neurônios intramurais não colinérgicos. Estes neurônios que formam os plexos do sistema nervoso entérico utilizam inúmeros neurotransmissores ou neuromoduladores incluindo serotonina (5-HT), dopamina e peptídeos cujos efeitos não são bloqueados pela atropina. Outra razão do bloqueio

incompleto das respostas GI a atividade vagal pela atropina é que a estimulação vagal da secreção gástrica é mediada pelo peptídeo liberador de gastrina (PLG), e não ACh. As células parietais secretam ácido em resposta a três agonistas, no mínimo, gastrina, histamina e ACh; além disso, a estimulação dos receptores muscarínicos na células tipo enterocromafins causa liberação de histamina. A atropina inibe o componente da secreção ácida que resulta da estimulação muscarínica das células enterocromafins (secretoras de histamina) e células parietais (secretoras de ácido).

Secreções. A secreção salivar é particularmente sensível a inibição pelos antagonistas do receptor muscarínicos que podem abolir completamente a secreção aquosa abundante induzida pela estimulação parassimpática. A boca torna-se seca e a deglutição e fala se tornam difíceis. A secreção gástrica durante as fases cefálica e o jejum também são acentuadamente reduzidos pelos antagonistas dos receptores muscarínicos. Em contraste, a fase intestinal da secreção gástrica só diminui parcialmente. A concentração de ácido não diminui necessariamente, pois a secreção de HCO_3^- bem como de H^+ estão bloqueadas. As células gástricas que secretam mucina e enzimas proteolíticas estão sob controle vagal mais diretamente do que as células secretoras de ácido, e nelas a atropina diminui a secreção. Embora os antagonistas muscarínicos possam diminuir a secreção gástrica, as doses necessárias também afetam a secreção salivar, a acomodação ocular, a micção e a motilidade GI (Quadro 9-2). Assim, antagonistas dos receptores H_2 da histamina e, mais recentemente, os inibidores da bomba de prótons substituíram os antagonistas muscarínicos como inibidores da secreção ácida (Capítulo 45).

Contrastando com a maioria dos antagonistas muscarínicos, a pirenzepina, que mostra alguma seletividade para os receptores M_1 , inibe a secreção gástrica em doses que têm pouco efeito na salivação e frequência cardíaca. Como os receptores muscarínicos nas células parietais são principalmente receptores M_3 e não parecem ter alta afinidade pela pirenzepina, postula-se que o receptor M_1 responsável pela alteração na secreção gástrica se localize em gânglios intramurais (Eglen e cols., 1996). O bloqueio dos receptores muscarínicos ganglionares (ao invés daqueles da junção neuroefetora) pode estar subjacente a habilidade da pirenzepina de inibir o relaxamento do esfíncter esofágico inferior. Aqui, a fisiologia e farmacologia são complexas: a pirenzepina declaradamente inibe a secreção ácida estimulada por carbachol em camundongos nocaute isentos de receptores M_1 (Aihara e cols., 2005).

Motilidade. Os nervos parassimpáticos aumentam o tônus e a motilidade e relaxam os esfíncteres, facilitando assim a passagem do conteúdo intestinal. Em indivíduos normais e em pacientes com doença GI os antagonistas muscarínicos provocam efeito inibidor prolongado na atividade motora do estômago, duodeno, jejuno, íleo e cólon, caracterizado pela redução do tônus e na amplitude

e frequência das contrações peristálticas. São necessárias doses relativamente altas para obter tal inibição. Provavelmente isso pode ser explicado pela capacidade de o sistema nervoso entérico regular a motilidade independente do controle parassimpático; os nervos parassimpáticos só servem para modular os efeitos do sistema nervoso entérico (Capítulo 8).

Outros músculos lisos

Trato urinário. Os antagonistas muscarínicos diminuem o tônus normal e amplitude das contrações dos ureteres e da bexiga e, com frequência, eliminam o aumento do tônus ureteral causado por fármacos. Contudo, esta inibição não pode ser obtida na ausência de inibição da salivação, do lacrimejamento e da visão turva (Tabela 9-2).

Trato biliar. A atropina exerce leve ação antiespasmódica na vesícula biliar e nos ductos biliares em humanos. Contudo, este efeito em geral não é suficiente para superar ou prevenir o acentuado espasmo e aumento na pressão do ducto biliar induzido por opioides. Os nitratos (Capítulo 27) são mais eficazes que a atropina a este respeito.

Glândulas sudoríparas e temperatura. Pequenas doses de atropina inibem a atividade das glândulas de suor inervadas por fibras colinérgicas simpáticas. A pele torna-se quente e seca. A sudoração pode ser deprimida a ponto de elevar a temperatura corporal, mas só após grandes doses ou altas temperaturas ambientes.

Sistema nervoso central. Em doses terapêuticas, a atropina tem efeitos mínimos no SNC, embora possa ocorrer leve estimulação de centros parassimpáticos bulbares. Doses tóxicas de atropina promovem excitação mais evidente causando intranquilidade, irritabilidade, desorientação, alucinações ou delírio (ver a discussão do envenenamento por atropina, mais adiante neste capítulo). Com doses ainda maiores a estimulação dá lugar a depressão, levando a colapso circulatório e insuficiência respiratória após período de paralisia e coma.

Em contraste com atropina, a escopolamina tem efeitos centrais proeminentes em doses terapêuticas baixas; por isso a atropina é preferida ante a escopolamina em várias situações. A base para esta diferença provavelmente é a maior permeação da escopolamina através da barreira hematoencefálica. Especificamente a escopolamina em doses terapêuticas normais causa depressão do SNC manifestada por sonolência, amnésia, fadiga, sono sem sonhos com redução do sono REM. Ela também causa euforia e pode, por isso, causar abuso. No passado, os efeitos depressores e amnésicos eram valorizados quando a escopolamina era utilizada como coadjuvante aos anestésicos ou como medicação pré-anestésica. Entretanto, nos pacientes com dor intensa, as mesmas

doses da escopolamina podem causar excitação, agitação, alucinações ou delírio em alguns casos. Esses efeitos excitatórios são semelhantes aos observados com as doses tóxicas da atropina. A escopolamina também é eficaz para evitar cinetose, provavelmente bloqueando vias neurais do aparelho vestibular no ouvido interno para o centro emético no tronco cerebral.

Os antagonistas dos receptores muscarínicos têm sido utilizados há muito tempo na doença de Parkinson. Esses fármacos podem ser coadjuvantes eficazes ao tratamento com levodopa (Capítulo 22). Os antagonistas muscarínicos também são usados para tratar os sintomas extrapiramidais, que ocorrem comumente como efeitos adversos do tratamento antipsicótico convencional (Capítulo 16). Alguns antipsicóticos são antagonistas relativamente potentes dos receptores muscarínicos (Richelson, 1999; Roth e cols., 2004) e, talvez por isso, causam menos efeitos adversos extrapiramidais.

Ipratrópio e tiotrópio

Os compostos de amônio quaternário ipratrópio e tiotrópio são usados exclusivamente por seus efeitos no trato respiratório. Quando inalados suas ações limitam-se quase exclusivamente à boca e às vias respiratórias. Boca seca é o único efeito adverso relatado frequentemente, pois a absorção destes fármacos pelos pulmões ou trato GI é muito ineficiente. O grau de broncodilatação conseguido parece refletir o nível do tônus parassimpático basal, sendo suplementado pela ativação reflexa das vias colinérgicas desencadeada por vários estímulos. Nos indivíduos normais, a inalação desses fármacos pode conferir proteção praticamente total contra a broncoconstrição produzida pela inalação subsequente de compostos irritantes como dióxido de enxofre, ozônio ou fumaça de cigarro. Entretanto, essa proteção é menor nos pacientes com asma atópica ou nos indivíduos com hiper-reatividade brônquica demonstrável. Embora causem redução expressiva da sensibilidade à metacolina nos indivíduos asmáticos, observa-se uma inibição mais modesta das respostas à estimulação com histamina, bradicinina ou $\text{PGF}_{2\alpha}$ e pouca proteção contra a broncoconstrição induzida pela 5-HT ou pelos leucotrienos. Importante propriedade terapêutica do ipratrópio e tiotrópio é o efeito inibitório mínimo na depuração mucociliar, em comparação com a atropina. Por isso a escolha destes fármacos para uso em pacientes com doenças nas vias respiratórias minimiza o acúmulo de secreções nas vias respiratórias inferiores, o que ocorre com a atropina. O ipratrópio parece bloquear todos os subtipos de receptores muscarínicos e também antagoniza a inibição da liberação de ACh pelos receptores pré-sinápticos M_2 nos terminais nervosos pós-ganglionares parassimpáticos nos pulmões; o aumento resultante da liberação de ACh pode neutralizar a broncoconstrição mediada pelo seu bloqueio do receptor M_3 . Em contraste, o tiotrópio mostra alguma seletividade pelos receptores M_1 e

M_3 ; sua menor afinidade pelos receptores M_2 minimiza o efeito pré-sináptico para aumentar a liberação de ACh (Barnes, 2004; Disse e cols., 1999).

Absorção, distribuição e eliminação. Os alcaloides da beladona e os derivados sintéticos e semissintéticos terciários são absorvidos rapidamente pelo trato GI. Eles também chegam à circulação depois da aplicação tópica nas mucosas do corpo. A absorção pela pele intacta é pequena, embora alguns sejam absorvidos eficazmente pela região retroauricular (p. ex., escopolamina, possibilitando a administração por adesivo transdérmico). A absorção sistêmica dos antagonistas quaternários dos receptores muscarínicos administrados por via oral ou inalatória é limitada. Os derivados de amônio quaternário dos alcaloides da beladona também penetram mais lentamente nas conjuntivas oculares e os efeitos centrais são ausentes, porque os fármacos quaternários não atravessam a barreira hematoencefálica. A atropina tem meia-vida de cerca de 4 h; o metabolismo hepático é responsável pela eliminação de aproximadamente metade da dose e o restante é excretado sem alterações na urina.

O ipratrópio é administrado sob a forma de aerossol ou solução para inalação, enquanto o tiotrópio é aplicado sob a forma de um pó seco. Assim como ocorre com a maioria dos fármacos administrados por inalação, 90% da dose são deglutidos. A maior parte aparece nas fezes. Depois da inalação, as respostas máximas geralmente ocorrem em 30-90 min, embora o tiotrópio tenha início de ação mais lento. Os efeitos do ipratrópio duram 4-6 h, enquanto os do tiotrópio estendem-se por 24 h, podendo ser administrado 1 vez/dia (Barnes e Hansel, 2004).

Usos terapêuticos dos antagonistas dos receptores muscarínicos

Os antagonistas muscarínicos têm sido usados no tratamento de vários distúrbios clínicos, principalmente para inibir os efeitos do parassimpático nos tratos respiratório, urinário, GI, nos olhos e coração. Os seus efeitos no SNC resultaram no emprego para o tratamento da doença de Parkinson, no controle de efeitos adversos extrapiramidais dos fármacos antipsicóticos e na prevenção da cinetose. A limitação principal ao uso dos fármacos não seletivos geralmente é a impossibilidade de obter as respostas terapêuticas desejadas sem efeitos adversos associados. Apesar desses efeitos adversos em geral não serem graves, eles podem ser incômodos o suficiente a ponto de reduzir a adesão do paciente, principalmente durante o uso prolongado. No presente, a seletividade tem sido assegurada pela administração local, (p. ex., inalação pulmonar ou instilação ocular), pois poucos antagonistas muscarínicos disponíveis têm seletividade absoluta. O desenvolvimento de moduladores alostéricos que reconhecem locais únicos em subtipos de receptores é considerado atualmente uma abordagem importante no desenvolvimento de fármacos seletivos para o tratamento de condições clínicas específicas (Conn e cols., 2009b).

Trato respiratório. O ipratrópio e o tiotrópio são importantes fármacos no tratamento da doença pulmonar

obstrutiva crônica (DPOC); eles são menos eficazes na maioria dos pacientes asmáticos (Barnes, 2004; Barnes e Hansel, 2004; Gross, 2004). Estes fármacos em geral são usados com a inalação de agonistas β -adrenérgicos de longa ação, embora haja pouca evidência de sinergismo. O ipratrópio é administrado 4 vezes/dia via um inalador ou nebulizador de dosagem graduada; o tiotrópio é administrado uma única vez ao dia por meio de inalador de pó seco. Os usos terapêuticos de ipratrópio e tiotrópio são complementados no Capítulo 36. O ipratrópio também é aprovado pelo FDA para uso em inaladores nasais contra a rinorreia associada ao resfriado comum ou com rinite perene alérgica ou não alérgica. Apesar da redução das secreções nasofaríngeas pelos antagonistas muscarínicos produzir certo alívio sintomático este tratamento não afeta o curso natural da condição. É provável que a contribuição dos anti-histamínicos de primeira geração, incluídos nos remédios de venda livre, contra “resfriados” seja decorrente principalmente das suas propriedades antimuscarínicas, exceto nas condições com base alérgica (Capítulo 32). *O resfriado comum, sem complicações, em geral dura 2 semanas se tratado e 14 dias se não tratado; os remédios contra o resfriado, contudo, podem minimizar algum dos sintomas.*

Trato geniturinário. A hiperatividade vesical pode ser tratada eficazmente com antagonistas dos receptores muscarínicos. Esses fármacos podem reduzir a pressão intravesical, aumentar a capacidade e reduzir a frequência das contrações antagonizando o controle parassimpático da bexiga; eles também podem alterar a sensação da bexiga durante o enchimento (Chapple e cols., 2005). Os antagonistas muscarínicos podem ser usados para tratar a enurese das crianças, principalmente quando o objetivo for aumentar progressivamente a capacidade vesical e, além disso, para reduzir a frequência urinária e aumentar a capacidade da bexiga na paraplegia espástica (Chapple, 2000; Goessl e cols., 2000).

Os antagonistas muscarínicos indicados para a bexiga superativa são a oxibutinina, a tolterodina, o cloreto de tróspio, a darifenacina, a solifenacina e a fesoterodina; as preparações e dosagens estão resumidas na Tabela 9-3. Embora alguns ensaios comparativos tenham demonstrado pequenas, mas estatisticamente significativas, diferenças na eficácia entre estes fármacos (Chapple e cols., 2005), não está óbvio que estas diferenças tenham significado clínico. As reações adversas mais importantes são consequência do bloqueio do receptor muscarínico e incluem xerostomia, visão turva e efeitos GI como dispepsia e constipação. Os efeitos antimuscarínicos relacionados ao SNC incluem sonolência, tonturas e confusão e são particularmente problemáticos em idosos. Os efeitos no SNC são menos prováveis com tróspio, uma amina quaternária, e com darifenacina e solifenacina; estes últimos são relativamente seletivos para os receptores M_3 e por isso têm efeitos mínimos nos receptores M_1 do SNC que parecem ter papel importante na memória e cognição (Kay e cols., 2006). Os efeitos adversos limitam a

tolerabilidade destes fármacos e com o uso prolongado a aceitação dos pacientes diminui. A xerostomia é a causa mais comum para interrupção.

A oxibutinina, o mais antigo dos antimuscarínicos usado atualmente para tratar os distúrbios da bexiga superativa está associado à maior incidência de efeitos adversos antimuscarínicos, particularmente xerostomia. Na tentativa de melhorar a aceitação pelos pacientes, a oxibutinina começou a ser comercializada sob a forma de um sistema transdérmico, que está associado a menor incidência de efeitos adversos do que as preparações orais de liberação imediata ou ampliada; uma formulação tópica na forma de gel com oxibutinina também parece apresentar menos os efeitos adversos. Devido a extensa metabolização da oxibutinina usada por via oral, pelas enzimas CYP3A4 entéricas e hepáticas, são usadas doses mais altas na administração oral do que na transdermal; a dose deve ser reduzida em pacientes que usam fármacos que inibem a CYP3A4.

A tolterodina mostrou seletividade para a bexiga em animais de laboratório e estudos clínicos resultando em melhor aceitação pelos pacientes, contudo estudos com receptores isolados não demonstraram seletividade por qualquer subtipo específico (Abrams e cols., 1998; 1999; Chapple, 2000). A inibição de uma combinação especial de receptores vesicais pode explicar o sinergismo e a eficácia clínica. A tolterodina é biotransformada pela CYP2D6 em um metabólito hidroximetiltolterodina. Como esse metabólito possui atividade comparável ao fármaco original, as variações dos níveis de CYP2D6 não afetam a atividade antimuscarínica líquida nem a duração da sua ação. Contudo em pacientes que biotransformam mal a tolterodina via CYP2D6, a via CYP3A4 torna-se importante para sua eliminação. Como é difícil saber quais pacientes são maus biotransformadores as doses de tolterodina devem ser ajustadas em pacientes que fazem uso de fármacos que inibem a CYP3A4 (ajustes de doses em geral não são necessários em pacientes que usam fármacos que inibem a CYP2D6). Pacientes com insuficiência renal ou hepática significativa também devem receber doses menores do fármaco. A fesoterodina, um novo fármaco, é um pró-fármaco que é hidrolisado rapidamente ao metabólito ativo, a tolterodina.

O tróspio, uma amina quaternária, é tão eficaz quanto a oxibutinina com maior tolerabilidade. O tróspio é o único antimuscarínico usado na bexiga superativa que é eliminado primariamente pelos rins; 60% da dose absorvida de tróspio é excretada inalterada na urina e a dosagem deve ser ajustada para os pacientes com insuficiência renal.

A solifenacina é relativamente seletiva para os receptores muscarínicos do subtipo M_1 dando-lhe uma relação mais favorável entre eficácia e efeitos colaterais (Chapple e cols., 2004). A solifenacina é biotransformada significativamente pela CYP3A4; assim pacientes recebendo fármacos inibidores da CYP3A4 devem receber doses menores.

Como a solifenacina, a darifenacina é relativamente seletiva para os receptores M_3 . Ela é biotransformada por CYP2D6 e CYP3A4; como com a tolterodina, esta última via se torna mais importante em pacientes que são maus metabolizadores de fármacos pela CYP2D6. A doses de darifenacina devem ser reduzidas em pacientes que tomam fármacos que inibem alguma destas CYPs.

O cloridrato de flavoxato, um fármaco com ação espasmolítica direta nos músculos lisos, especialmente do trato urinário, é usado para alívio da disúria, urgência, noctúria e outros sintomas urinários associados a distúrbios geniturinários (p. ex., cistite, prostatite, uretrite). O flavoxato também tem fraco efeito anti-histamínico, anestésico local, analgésico e, em doses altas, antimuscarínico.

Tabela 9-3

Antagonistas de receptores muscarínicos usados no tratamento de bexiga urinária superativa

NOME GENÉRICO	MEIAS-VIDAS (HORAS)	PREPARAÇÕES ^a	DOSE DIÁRIA (Adulto)
Oxibutinina	2-5	IR ER Adesivo transdérmico Gel tópico	10-20 mg ^b 5-30 mg ^b 3,9 mg 100 mg
Tolterodina	2-9,6 ^c 6,9-18 ^c	IR ER	2-4 mg ^{b,d} 4 mg ^{b,d}
Tróspio, cloridrato	20 35	IR ER	20-40 mg ^e 60 mg ^e
Solifenacina	55	IR	5-10 mg ^b
Darifenacina	13-19	ER	7,5-15 mg ^f
Fesoterodina	7	ER	4-8 mg

^aAs preparações são designadas como segue: IR, comprimido de liberação imediata; ER, comprimido ou cápsula de liberação prolongada.

^bAs doses precisam ser reduzidas em pacientes que recebem fármacos que inibem a CYP3A4.

^cOs tempos mais longos nas faixas indicadas são observados nos maus biotransformadores.

^dAs doses devem ser reduzidas em pacientes com insuficiência hepática ou renal significativa.

^eAs doses devem ser reduzidas em pacientes com insuficiência renal significativa; o ajuste da dose também pode ser necessário em pacientes com insuficiência hepática.

^fAs doses devem ser reduzidas em pacientes que recebem fármacos inibidores das CYPs 3A4 ou 2D6.

Trato gastrointestinal. Os antagonistas dos receptores muscarínicos foram amplamente usados para o tratamento da úlcera péptica. Embora possam reduzir a motilidade e a secreção de ácido gástrico, as doses que bloqueavam a secreção causavam efeitos adversos acentuados, como ressecamento da boca, perda da acomodação visual, fotofobia e dificuldade de urinar (Tabela 9-2). Em consequência, a adesão dos pacientes ao tratamento prolongado dos sintomas da doença ácido-péptica com esses fármacos era pequena.

A pirenzepina, um fármaco tricíclico semelhante estruturalmente à imipramina, tem seletividade pelos receptores M₁, em comparação com os M₂ e M₃ (Caulfield, 1993; Caulfield e Birdsall, 1998), mas a sua afinidade pelos receptores M₁ e M₄ são semelhantes e, assim, não há seletividade total com o subtipo M₁. A telenzepina, um análogo da pirenzepina, tem potência maior e seletividade semelhante pelos receptores M₁. Esses dois fármacos são usados no tratamento da doença ácido-péptica na Europa, no Japão e no Canadá, mas não estão atualmente disponíveis nos EUA. Com as doses terapêuticas da pirenzepina, a incidência de boca seca, borramento visual e distúrbios muscarínicos centrais é relativamente baixa. Os efeitos centrais não ocorrem porque seu acesso ao SNC é muito limitado.

A maioria dos estudos indica que a pirenzepina (100-150 mg/dia) produzia praticamente o mesmo índice de cicatrização das úlceras duodenais e gástricas, em comparação com os antagonistas dos receptores H₂ cimetidina e ranitidina; esse fármaco também pode ser eficaz na profilaxia das recidivas da úlcera (Carmine e Brogden, 1985; Tryba e Cook, 1997). Os efeitos adversos impõem a suspensão do tratamento em < 1% dos pacientes. Estudos realizados

em humanos demonstraram que a pirenzepina é mais potente na inibição da secreção ácida do estômago em resposta aos estímulos neurais do que aos agonistas muscarínicos, confirmando a localização presumida dos receptores M₁ nos locais ganglionares. Apesar disso, os antagonistas dos receptores H₂ e os inibidores da bomba de prótons são considerados geralmente como fármacos de escolha para reduzir a secreção ácida do estômago (Capítulo 45).

Miríade de condições conhecidas ou presumidas que envolvem aumento do tônus (espasticidade) ou da motilidade do Trato GI são tratadas com alcaloides da beladona (p. ex., atropina, sulfato de l-hiosciamina e escopolamina) só ou em combinações com sedativos (p. ex., fenobarbital), ansiolíticos (p. ex., clordiazepóxido). Os alcaloides da beladona e seus substitutos sintéticos podem diminuir o tônus e a motilidade quando administrados nas doses máximas toleradas e pode-se esperar que sejam eficazes nas condições que envolvem simplesmente a contração excessiva da musculatura lisa, o que geralmente é questionável. Os antagonistas seletivos dos receptores M₃ poderiam assegurar maior seletividade, mas é improvável que seriam melhor tolerados pois esses receptores também exercem papel importante no controle de salivação, secreção e contração brônquica e motilidade vesical. O glicopirrolato, um antagonista muscarínico estruturalmente não relacionado com os alcaloides da beladona, também é usado para diminuir o tônus e a motilidade GI; sendo uma amina quaternária, é menos propenso a causar efeitos adversos no SNC do que a atropina, escopolamina e outras aminas terciárias. Os fármacos alternativos disponíveis para o tratamento da motilidade GI aumentada e dos sintomas associados estão descritos no Capítulo 46. A diarreia associada a irritação do intestino distal (p. ex., diverticulite e disenterias brandas) pode responder aos fármacos do tipo da atropina, um efeito que provavelmente envolve ações no transporte de água, bem como na motilidade. Contudo, os distúrbios mais graves como disenteria por *Salmonella*, colite ulcerativa e doença de Crohn respondem pouco ou nada aos antagonistas muscarínicos.

Os alcaloides da beladona e seus substitutos sintéticos são muito eficazes para reduzir a salivagem excessiva, como a induzida por fármacos e aquela associada à intoxicação por metais pesados e à doença de Parkinson.

O cloridrato de dicitelmina é um antagonista muscarínico fraco que também tem efeitos espasmolíticos diretos não específicos nos músculos lisos do trato GI. É usado, ocasionalmente para tratar a síndrome do intestino irritável com predomínio de diarreia.

Olhos. Efeitos restritos aos olhos podem ser obtidos pela administração tópica dos antagonistas dos receptores muscarínicos para produzir midríase e cicloplegia. Esse último efeito não pode ser obtido sem midríase e requer concentrações mais altas ou a aplicação mais prolongada de determinado fármaco. A midríase geralmente é necessária durante todo o exame da retina e do disco óptico e nos tratamentos da iridociclite e ceratite. Os midríáticos com beladona podem ser alternados com agentes mióticos para romper ou evitar a formação de aderências entre a íris e o cristalino. A cicloplegia total pode ser necessária ao tratamento da iridociclite e coroidite e à avaliação precisa dos erros de refração.

O brometo de homatropina, um derivado semissintético da atropina (Figura 9-2), o cloridrato de ciclopentolato e a tropicamida são fármacos usados na prática oftalmológica. Eles são preferidos à atropina ou escopolamina tópica devido a duração mais curta da sua ação. No Capítulo 64, há informações adicionais sobre as propriedades oftalmológicas e preparações desses e de outros fármacos.

Sistema cardiovascular. Os efeitos cardiovasculares dos antagonistas dos receptores muscarínicos têm limitada utilidade clínica. Em geral, eles são utilizados somente nas unidades de cuidados coronarianos em intervenções a curto prazo ou em procedimentos cirúrgicos.

A atropina pode ser considerada para o tratamento inicial dos pacientes com infarto agudo do miocárdio, nos quais o tônus vagal excessivo estiver causando bradicardia sinusal ou bloqueio AV. A bradicardia sinusal é a arritmia encontrada mais comumente no infarto agudo do miocárdio envolvendo as paredes inferior ou posterior. A atropina pode evitar deterioração clínica adicional nos casos de hipertonia vagal ou bloqueio AV, recuperando a frequência cardíaca a um nível suficiente para manter o estado hemodinâmico satisfatório e suprimir o bloqueio do nodo AV. A determinação das doses deve ser criteriosa, porque doses muito baixas podem causar bradicardia paradoxal (descrita anteriormente), enquanto doses excessivas causam taquicardia, que pode ampliar o infarto por aumentar as demandas de oxigênio.

Em alguns casos, a atropina é útil para reduzir a bradicardia grave e evitar a síncope associada à hiperatividade do reflexo dos seios carotídeos. Ela produz poucos efeitos na maioria dos ritmos ventriculares. Em alguns pacientes, a atropina pode suprimir as contrações ventriculares prematuras associadas a uma frequência atrial muito lenta. Além disso, ela pode reduzir o grau do bloqueio AV, quando a hipertonia vagal for um fator importante ao distúrbio da condução, como ocorre no bloqueio AV do segundo grau que pode ser produzido pelos digitálicos. Antagonistas seletivos dos receptores M_2 são de utilidade potencial no bloqueio da bradicardia ou

bloqueio AV mediados por ACh; contudo nenhum está disponível para uso clínico atualmente.

Sistema nervoso central. Os alcaloides da beladona estavam entre os primeiros fármacos usados na profilaxia da cinetose. A escopolamina é o fármaco profilático mais eficaz para as exposições breves (4-6 h) ao enjoo grave e, provavelmente, também para as exposições que se estendem por até alguns dias. Todos os fármacos usados para controlar a cinetose devem ser administrados profilaticamente, porque são muito menos eficazes depois que o paciente já tiver desenvolvido náuseas ou vômitos. Estudos demonstraram que uma preparação transdérmica da escopolamina é altamente eficaz quando usada antecipadamente para evitar cinetose. Ela está incorporada a uma unidade adesiva de camadas múltiplas, que é aplicada na região mastóidea retroauricular, área na qual a absorção transdérmica do fármaco é particularmente eficaz e resulta em uma entrega de cerca de 0,5 mg de escopolamina ao longo de 72 h.

A xerostomia é comum, a sonolência ocorre com alguma frequência e o turvamento visual é referido por alguns pacientes. Midríase e cicloplegia podem ocorrer com a transferência acidental do fármaco aos olhos pelos dedos usados para manusear o adesivo. Existem descrições de raros mas graves episódios de psicose. Como dito anteriormente, não é mais recomendado o uso da escopolamina para produzir tranquilidade e amnésia. Se for administrada isoladamente aos pacientes com dor ou ansiedade grave, a escopolamina pode induzir surtos de comportamento descontrolado.

Por vários anos os alcaloides da beladona e na sequência os substitutos sintéticos foram os únicos fármacos úteis no tratamento da doença de Parkinson. Atualmente, o levodopa associado a carbidopa e agonistas do receptor agonista dos receptores de dopamina são os tratamentos mais importantes, mas tratamentos alternativos ou concorrentes com antagonistas muscarínicos podem ser necessários em alguns pacientes (Capítulo 22). Os antagonistas muscarínicos de ação central são eficazes na prevenção dos efeitos adversos extrapiramidais como distonias ou sintomas de parkinsonismo em pacientes tratados com fármacos antipsicóticos (Capítulo 16). Os antagonistas muscarínicos usados contra a doença de Parkinson e sinais extrapiramidais induzidos por fármacos incluem o mesilato de bengtropina, o cloridrato de triexifenidila e o biperideno. Os três são aminas terciárias de fácil acesso ao SNC.

As evidências correntes, baseadas em estudos usando camundongos nocaute de receptores muscarínicos, fármacos seletivos para subgrupos e ensaios clínicos em estágios iniciais sugerem que o bloqueio seletivo de um subtipo de receptor muscarínico específico no SNC pode ter aplicações terapêuticas importantes. Por exemplo, antagonistas muscarínicos seletivos para M_1 e M_4 podem ser eficazes no tratamento da doença de Parkinson com menos efeitos adversos do que os antagonistas muscarínicos não seletivos, enquanto os antagonistas seletivos de M_3 podem ser úteis no tratamento da obesidade e anormalidades metabólicas associadas (Wess e cols., 2007).

Usos em anestesia. O uso de anestésicos que são relativamente não irritantes para brônquios praticamente eliminou a necessidade do uso profilático dos antagonistas dos receptores muscarínicos. A atropina é utilizada comumente para bloquear as respostas aos reflexos vagais induzidos pela manipulação cirúrgica dos órgãos viscerais. A atropina ou o glicopirrolato é usado com neostigmina para bloquear os efeitos parassimpáticos quando este último for administrado para reverter o relaxamento da musculatura esquelética no pós-operatório (Capítulo 11). Alguns pacientes desenvolvem arritmias cardíacas graves, talvez decorrentes de bradicardia inicial produzida pela atropina combinada com os efeitos colinômiméticos da neostigmina.

Intoxicação por anticolinesterásicos. O uso da atropina em doses altas no tratamento das intoxicações por inseticidas organofosforados anticolinesterásicos será analisado no Capítulo 10. Ela também pode ser usada para antagonizar os efeitos parassimpaticomiméticos da piridostigmina ou de outros anticolinesterásicos administrados no tratamento da miastenia gravis. Ela não interfere com os efeitos benéficos na junção neuromuscular esquelética. É mais útil nos estágios iniciais do tratamento, antes que o paciente desenvolva tolerância aos efeitos adversos muscarínicos dos anticolinesterásicos.

Outros usos terapêuticos dos antagonistas muscarínicos. O brometo de metilscopolamina é um derivado de amônio quaternário da escopolamina e, por isso, não produz as ações centrais do fármaco original. Embora usado anteriormente no tratamento da úlcera péptica, atualmente é usado em certas associações para o alívio temporário de sintomas da rinite alérgica, sinusite e do resfriado comum.

O metilbrometo de homatropina, o metil derivado da homatropina, é menos potente do que a atropina na atividade antimuscarínica, mas é quatro vezes mais potente como bloqueador ganglionar. Antes usado no tratamento da síndrome do intestino irritável e da úlcera péptica é usado primariamente, hoje, associado à hidrocodona como preparação antitussígena.

Contraindicações e efeitos adversos

A maioria das contraindicações, precauções e efeitos adversos são consequências previsíveis do bloqueio dos receptores muscarínicos: xerostomia, constipação, visão turva, dispepsia e prejuízos cognitivos. Contraindicações importante ao uso dos antagonistas muscarínicos incluem obstrução do trato urinário, obstrução GI e glaucoma de ângulo fechado descontrolado (ou suscetibilidade para ataques de glaucoma). Os antagonistas muscarínicos também são contraindicados (ou devem ser usados com extrema cautela) em pacientes com hiperplasia prostática benigna. Estes efeitos adversos e contraindicações em geral constituem uma preocupação menor com os antagonistas muscarínicos administrados por inalação ou usados topicamente em oftalmologia.

Toxicologia dos fármacos com propriedades antimuscarínicas

A ingestão intencional ou acidental dos alcaloides naturais da beladona é uma causa significativa das intoxicações. Muitos antagonistas dos receptores H_1 da histamina, fenotiazinas e antidepressivos tricíclicos também bloqueiam os receptores muscarínicos e, em doses suficientes, produzem síndromes que incluem manifestações típicas da intoxicação atropínica.

Entre os antidepressivos tricíclicos, a protriptilina e amitriptilina são os antagonistas dos receptores muscarínicos mais potentes, embora a afinidade por esses receptores seja cerca de um décimo menor daquela referida para a atropina. Como eles são administrados em doses terapêuticas significativamente mais altas do que a dose eficaz da atropina, os efeitos antimuscarínicos são observados comumente na prática clínica (Capítulo 15). Além disso, a dosagem excessiva (*overdose*) com intenção suicida é um risco nos usuários de antidepressivos. Felizmente, a maioria dos antidepressivos mais modernos e inibidores da captação da serotonina tem propriedades anticolinérgicas muito menores (Cusack e cols., 1994).

Como os antidepressivos tricíclicos, vários outros fármacos antipsicóticos antigos têm efeitos antimuscarínicos. Estes efeitos aparecem mais com os fármacos menos potentes, por exemplo clorpromazina e tioridazina, que precisam ser administrados em dosagens maiores. Os antipsicóticos mais modernos, que são classificados como “atípicos” e caracterizados por sua baixa propensão a causar efeitos adversos extrapiramidais, também incluem fármacos que são antagonistas potentes dos receptores muscarínicos. Em particular, a *clozapina* liga-se aos receptores muscarínicos do cérebro humano com alta afinidade (10 nM, comparado com 1-2 nM da atropina); a *olanzapina* também é um antagonista potente dos receptores muscarínicos (Richelson, 1999; Roth e cols., 2004). Por essa razão, o ressecamento da boca é um efeito adverso marcante desses fármacos. Um efeito adverso paradoxal da clozapina é o aumento da salivação e baba, possivelmente devido a propriedade de agonista parcial desse fármaco (Richelson, 1999).

Os lactentes e as crianças pequenas são particularmente suscetíveis aos efeitos tóxicos dos antagonistas muscarínicos. De fato, existem casos descritos de intoxicação em crianças que receberam gotas conjuntivais para avaliar a refração e outros efeitos oculares. A absorção sistêmica ocorre pela mucosa nasal depois que o fármaco atravessa o ducto nasolacrimal, ou pelo trato GI se a solução for deglutida. A intoxicação com difenoxilato-atropina, usado contra a diarreia, tem sido amplamente relatada na literatura pediátrica. Existem casos descritos de que as preparações transdérmicas da escopolamina, que são usadas para tratar a cinetose, causam psicose especialmente nas crianças e nos idosos. A intoxicação grave pode ocorrer nas crianças que ingerem os frutos carnosos ou as sementes contendo alcaloides da beladona. A intoxicação por ingestão e inalação das sementes do estramônio (ou figueira-do-inferno) é encontrada com alguma frequência hoje.

A Tabela 9-2 relaciona as doses orais da atropina que causam respostas indesejáveis ou sinais e sintomas de dosagem excessiva. Esses sintomas são resultados previsíveis do bloqueio da inervação parassimpática. Nos casos de intoxicação atropínica bem desenvolvidos, a síndrome pode persistir por 48 h ou mais. A injeção intravenosa do anticolinesterásico fisostigmina pode ser usada para confirmar o diagnóstico. Se a fisostigmina não causar os efeitos esperados como salivação, sudorese, bradicardia e hiperatividade intestinal, a intoxicação com atropina ou um composto semelhante será praticamente certa. Depressão e colapso circulatório são evidentes apenas nos casos de intoxicação grave; a pressão arterial diminui, o paciente pode ter convulsões, a respiração torna-se ineficaz e a morte pode ocorrer por insuficiência respiratória depois de um período de paralisia e coma.

As medidas para reduzir a absorção intestinal devem ser instituídas imediatamente, caso a substância tóxica tenha sido ingerida. Como tratamento sintomático, a injeção intravenosa lenta de fisostigmina reverte rapidamente o delírio e coma causados pelas doses grandes de atropina, mas acarreta algum risco de dosagem excessiva nas intoxicações atropínicas brandas. Como a fisostigmina

é rapidamente biotransformada, o paciente pode entrar novamente em coma em 1-2 h e pode ser necessário administrar doses repetidas (Capítulo 10). Se houver excitação extrema e não for possível administrar um tratamento mais específico, a opção mais adequada será um benzodiazepínico para produzir sedação e controlar as convulsões. As fenotiazinas ou os fármacos com atividade antimuscarínica não devem ser usados porque suas ações antimuscarínicas tendem a agravar a intoxicação. A assistência ventilatória e o controle da hipertermia podem ser medidas necessárias. Sacos de gelo e esponjas embebidas em álcool ajudam a abaixar a febre, especialmente nas crianças.

RESUMO CLÍNICO

Os fármacos que atuam nos receptores muscarínicos têm ampla variedade de usos terapêuticos. Por exemplo, os agonistas muscarínicos são usados no tratamento da retenção urinária e xerostomia; os antagonistas muscarínicos são usados no tratamento da bexiga superativa, na doença pulmonar obstrutiva crônica e na motilidade GI aumentada. Os dois grupos de fármacos têm importantes usos em oftalmologia. A clonagem de cinco subtipos diferentes de receptores muscarínicos e sua subsequente supressão genética em camundongos gerou a expectativa de melhorar a utilidade terapêutica com fármacos que interagem com receptores muscarínicos desenvolvendo agonistas e antagonistas seletivos para cada subtipo. Estimulando subtipos específicos de receptores que controlam as respostas muscarínicas em um determinado órgão terminal os efeitos adversos que tipificam estes fármacos poderiam ser evitados. Agonistas e antagonistas seletivos para subtipos de receptores muscarínicos são particularmente promissores no tratamento de doenças do SNC como a doença de Alzheimer e o doença de Parkinson. Embora a seletividade completa esteja difícil de alcançar, o desenvolvimento de moduladores alostéricos pode permitir melhorar a seletividade e obter novos usos terapêuticos no futuro.

BIBLIOGRAFIA

- Abrams P, Andersson K-E, Buccafusco JJ, *et al.* Muscarinic receptors: their distribution and function in body systems, and the implications for treating overactive bladder. *Br J Pharmacol*, **2006**, *148*:565–578.
- Abrams P, Freeman R, Anderstrom C, Mattiasson A. Tolterodine, a new antimuscarinic agent: as effective but better tolerated than oxybutynin in patients with an overactive bladder. *Br J Urol*, **1998**, *81*:801–810.
- Abrams P, Larsson G, Chapple C, Wein AJ. Factors involved in the success of antimuscarinic treatment. *BJU Int*, **1999**, *83*(suppl 2):42–47.
- Aihara T, Nakamura Y, Taketo MM, *et al.* Cholinergically stimulated gastric acid secretion is mediated by M₃ and M₂, but not M₁ muscarinic acetylcholine receptors in mice. *Am J Physiol*, **2005**, *288*:G1199–G1207.
- Anaya JM, Talal N. Sjögren's syndrome comes of age. *Semin Arthritis Rheum*, **1999**, *28*:355–359.
- Barnes PJ. The role of anticholinergics in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med*, **2004**, *117*(suppl 12A):24S–32S.
- Barnes PJ, Hansel TT. Prospects for new drugs for chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*, **2004**, *364*:985–996.
- Berne RM, Levy MN. In, *Cardiovascular Physiology*, 8th ed. Mosby, St. Louis, **2001**.
- Birdsall NJM, Lorenzo S. Allosterism at muscarinic receptors: ligands and mechanisms. *Mini Rev Med Chem*, **2005**, *5*:523–543.
- Bonner TI, Buckley NJ, Young AC, Brann MR. Identification of a family of muscarinic acetylcholine receptor genes. *Science*, **1987**, *237*:527–532.
- Brodde OE, Michel MC. Adrenergic and muscarinic receptors in the human heart. *Pharmacol Rev*, **1999**, *51*:651–690.
- Carmine AA, Brogden RN. Pirenzepine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in peptic ulcer disease and other allied diseases. *Drugs*, **1985**, *30*:85–126.
- Caulfield MP. Muscarinic receptors—characterization, coupling and function. *Pharmacol Ther*, **1993**, *58*:319–379.
- Caulfield MP, Birdsall NJ. International Union of Pharmacology, XVII. Classification of muscarinic acetylcholine receptors. *Pharmacol Rev*, **1998**, *50*:279–290.
- Chapple CR. Muscarinic receptor antagonists in the treatment of overactive bladder. *Urology*, **2000**, *55*(suppl. 5A):33–46.
- Chapple C, Khullar V, Gabriel Z, Dooley JA. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*, **2005**, *48*:5–26.
- Chapple RR, Rechberger T, Al-Shukri S, *et al.* Randomized, double-blind placebo- and tolterodine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in patients with symptomatic overactive bladder. *BJU Int*, **2004**, *93*:303–310.
- Conn PJ, Christopoulos A, Lindsley CW. Allosteric modulators of GPCRs: A novel approach for the treatment of CNS disorders. *Nature Rev Drug Discov*, **2009a**, *8*:41–54.
- Conn PJ, Jones CK, Lindsley CW. Subtype-selective allosteric modulators of muscarinic receptors for the treatment of CNS disorders. *Trends Pharmacol Sci*, **2009b**, *30*:148–155.
- Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, *et al.* Guidelines for methacholine and exercise challenge testing—1999. *Am J Respir Crit Care Med*, **2000**, *161*:309–329.
- Cusack B, Nelson A, Richelson E. Binding of antidepressants to human brain receptors: focus on newer generation compounds. *Psychopharmacology (Berl)*, **1994**, *114*:559–565.
- DiFrancesco D, Tromba C. Acetylcholine inhibits activation of the cardiac hyperpolarizing-activated current, *i_f*. *Pflugers Arch*, **1987**, *410*:139–142.
- Disse B, Speck GA, Rominger KL, *et al.* Tiotropium (Spiriva): mechanistical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. *Life Sci*, **1999**, *64*:457–464.
- Eglen RM, Hegde SS, Watson, N. Muscarinic receptor subtypes and smooth muscle function. *Pharmacol Rev*, **1996**, *48*:531–565.
- Feigl EO. Neural control of coronary blood flow. *J Vasc Res*, **1998**, *35*:85–92.
- Fisher JT, Vincent SG, Gomez, J, *et al.* Loss of vagally mediated bradycardia and bronchoconstriction in mice lacking M₂ or M₃ muscarinic acetylcholine receptors. *FASEB J*, **2004**, *18*:711–713.
- Furchgott RF. Endothelium-derived relaxing factor: Discovery, early studies, and identification as nitric oxide. *Biosci Rep*, **1999**, *19*:235–251.
- Gautam D, Heard TS, Cui Y, *et al.* Cholinergic stimulation of salivary secretion studied with M₁ and M₃ muscarinic receptor single- and double-knockout mice. *Mol Pharmacol*, **2004**, *66*:260–267.
- Goessl C, Sauter T, Michael T, *et al.* Efficacy and tolerability of tolterodine in children with detrusor hyperreflexia. *Urology*, **2000**, *55*:414–418.

- Goldfrank LR. Mushrooms. In: *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*, 8th ed. (Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Hoffman RS, et al., eds.) McGraw-Hill, New York, **2006**, pp. 1564–1576.
- Gomez J, Shannon H, Kostenis E, et al. Pronounced pharmacologic deficits in M₂ muscarinic acetylcholine receptor knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, **1999**, 96:1692–1697.
- Goyal RK, Rattan S. Neurohumoral, hormonal, and drug receptors for the lower esophageal sphincter. *Gastroenterology*, **1978**, 74:598–619.
- Gross NJ. Tiotropium bromide. *Chest*, **2004**, 126:1946–1953.
- Hamilton SE, Loose MD, Qi M, et al. Disruption of the M₁ receptor gene ablates muscarinic receptor-dependent M current regulation and seizure activity in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, **1997**, 94:13311–13316.
- Hegde SS, Eglen RM. Muscarinic receptor subtypes modulating smooth muscle contractility in the urinary bladder. *Life Sci*, **1999**, 64:419–428.
- Hulme EC, Lu ZL, Bee MS. Scanning mutagenesis studies of the M₁ muscarinic acetylcholine receptor. *Recept Chann*, **2003**, 9:215–228.
- Ignarro LJ, Cirino G, Casini A, Napoli C. Nitric oxide as a signaling molecule in the vascular system: An overview. *J Cardiovasc Pharmacol*, **1999**, 34:879–886.
- Kay G, Crook T, Rekeda L, et al. Differential effects of the anti-muscarinic agents darifenacin and oxybutynin ER on memory in older subjects. *Eur Urol*, **2006**, 50:317–326.
- Kent KM, Epstein SE. Neural basis for the genesis and control of arrhythmias associated with myocardial infarction. *Cardiology*, **1976**, 61:61–74.
- Kent KM, Epstein SE, Cooper T, Jacobowitz DM. Cholinergic innervation of the canine and human ventricular conducting system. Anatomic and electrophysiologic correlations. *Circulation*, **1974**, 50:948–955.
- Khurana S, Chacon I, Xie G, et al. Vasodilatory effects of cholinergic agonists are greatly diminished in aorta from M₃R⁻ mice. *Eur J Pharmacol*, **2004**, 493:127–132.
- Köppel C. Clinical symptomatology and management of mushroom poisoning. *Toxicon*, **1993**, 31:1513–1540.
- Krnjević K. Synaptic mechanisms modulated by acetylcholine in cerebral cortex. *Prog Brain Res*, **2004**, 145:81–93.
- Lakatta EG, DiFrancesco D. What keeps us ticking: a funny current, a calcium clock, or both? *J Mol Cell Cardiol*, **2009**, 47:157–170.
- Lamping KG, Wess J, Cui Y, et al. Muscarinic (M) receptors in coronary circulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, **2004**, 24:1253–1258.
- Levy MN, Schwartz PJ, eds. *Vagal Control of the Heart: Experimental Basis and Clinical Implications*. Futura, Armonk, NY, **1994**.
- Lewis ME, Al-Khalidi AH, Bonser RS, et al. Vagus nerve stimulation decreases left ventricular contractility in vivo in the human and pig heart. *J Physiol*, **2001**, 534:547–552.
- Lyashkov AE, Vinogradova TM, Zahanich I, et al. Cholinergic receptor signaling modulates spontaneous firing of sinoatrial nodal cells via integrated effects on PKA-dependent Ca²⁺ cycling and I_{KACH}. *Am J Physiol*, **2009**, 297:949–959.
- Matsui M, Motomura D, Fujikawa T, et al. Mice lacking M₂ and M₃ muscarinic acetylcholine receptors are devoid of cholinergic smooth muscle contractions but still viable. *J Neurosci*, **2002**, 22:10627–10632.
- Matsui M, Motomura D, Karasawa H, et al. Multiple functional defects in peripheral autonomic organs in mice lacking muscarinic acetylcholine receptor gene for the M₃ subtype. *Proc Natl Acad Sci USA*, **2000**, 97:9579–9584.
- May LT, Leach K, Sexton PM, Christopoulos A. Allosteric modulation of G protein-coupled receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, **2007**, 47:1–51.
- Mirza NR, Peters D, Sparks RG. Xanomeline and the antipsychotic potential of muscarinic receptor subtype selective agonists. *CNS Drug Rev*, **2003**, 9:159–186.
- Moncada S, Higgs EA. Molecular mechanisms and therapeutic strategies related to nitric oxide. *FASEB J*, **1995**, 9: 1319–1330.
- Nawaratne V, Leach K, Suratman N, et al. New insights into the function of M₄ muscarinic acetylcholine receptors gained using a novel allosteric modulator and a DREADD (Designer Receptor Exclusively Activated by a Designer Drug). *Mol Pharmacol*, **2008**, 74:1119–1131.
- Neubig RR, Spedding M, Kenakin T, Christopoulos A. International Union of Pharmacology Committee on Receptor Nomenclature and Drug Classification. XXXVIII. Update on terms and symbols in quantitative pharmacology. *Pharmacol Rev*, **2003**, 55:597–606.
- Oberhauser V, Schwertfeger E, Rutz T, et al. Acetylcholine release in human heart atrium: influence of muscarinic autoreceptors, diabetes, and age. *Circulation*, **2001**, 103: 1638–1643.
- Ono M, Takamura E, Shinozaki K, et al. Therapeutic effect of cevimeline on dry eye in patients with Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind clinical study. *Am J Ophthalmol*, **2004**, 138:6–17.
- Palczewski K, Kumasaka T, Hori T, et al. Crystal structure of rhodopsin: A G protein-coupled receptor. *Science*, **2000**, 289: 739–745.
- Porter SR, Scully C, Hegarty AM. An update of the etiology and management of xerostomia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, **2004**, 97:28–46.
- Richelson E. Receptor pharmacology of neuroleptics: Relation to clinical effects. *J Clin Psychiatry*, **1999**, 10 (suppl 10):5–14.
- Roth B, Sheffler DJ, Kroeze WK. Magic shotguns versus magic bullets: selectively non-selective drugs for mood disorders and schizophrenia. *Nature Rev Drug Discov*, **2004**, 3:353–359.
- Shekhar A, Potter WZ, Lightfoot J, et al. Selective muscarinic receptor agonist xanomeline as a novel treatment approach for schizophrenia. *Am J Psychiatry*, **2008**, 165:1033–1039.
- Stengel PW, Gomez J, Wess J, Cohen ML. M₂ and M₄ receptor knockout mice: muscarinic receptor function in cardiac and smooth muscle *in vitro*. *J Pharmacol Exp Ther*, **2000**, 292:877–885.
- Trendelenburg AU, Meyer A, Wess J, Starke K. Distinct mixtures of muscarinic receptor subtypes mediate inhibition of noradrenaline release in different mouse peripheral tissues, as studied with receptor knockout mice. *Br J Pharmacol*, **2005**, 145:1153–1159.
- Tryba M, Cook D. Current guidelines on stress ulcer prophylaxis. *Drugs*, **1997**, 54:581–596.
- Valant C, Gregory, KJ, Hall NE, et al. A novel mechanism of G protein-coupled receptor functional selectivity. *J Biol Chem*, **2008**, 283:29312–29321.
- Volpicelli LA, Levey AI. Muscarinic acetylcholine receptor subtypes in cerebral cortex and hippocampus. *Progr Brain Res*, **2004**, 145:59–66.
- Wein AJ. Practical uro pharmacology. *Urol Clin North Am*, **1991**, 18:269–281.
- Wellstein A, Pitschner HF. Complex dose-response curves of atropine in man explained by different functions of M₁- and M₂-cholinoceptors. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, **1988**, 338:19–27.
- Wess J. Muscarinic acetylcholine receptor knockout mice: novel phenotypes and clinical implications. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **2004**, 44: 423–450.
- Wess J, Eglen RM, Gautam D. Muscarinic acetylcholine receptors: mutant mice provide new insights for drug development. *Nature Rev Drug Discov*, **2007**, 6:721–733.

Wiseman LR, Faulds D. Oral pilocarpine: A review of its pharmacological properties and clinical potential in xerostomia. *Drugs*, **1995**, 49:143–155.

Yamada M, Lamping KG, Duttaroy A, *et al.* Cholinergic dilation of cerebral blood vessels is abolished in M₅ muscarinic

acetylcholine receptor knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, **2001a**, 98:14096–14101.

Yamada M, Miyakawa T, Duttaroy A, *et al.* Mice lacking the M₃ muscarinic acetylcholine receptor are hypophagic and lean. *Nature*, **2001b**, 410:207–212.

10

Capítulo

Agentes anticolinesterásicos

Palmer Taylor

A função da acetilcolinesterase (AChE), que consiste na interrupção da ação da acetilcolina (ACh) nas junções das várias terminações nervosas colinérgicas com seus órgãos efetores ou locais pós-sinápticos, é analisada no Capítulo 8. Os fármacos que inibem a AChE são denominados agentes anticolinesterásicos (anti-ChE). Em consequência, provocam o acúmulo de ACh nas proximidades das terminações nervosas colinérgicas e, assim, são potencialmente capazes de exercer efeitos equivalentes à estimulação excessiva dos receptores colinérgicos em todo o sistema nervoso central e no periférico. Tendo em vista a ampla distribuição dos neurônios colinérgicos através das espécies animais, não é surpreendente que os agentes anti-ChE tenham sido objeto de extensa aplicação como agentes tóxicos, na forma de inseticidas para a agricultura, pesticidas e os potentes “gases dos nervos”, na guerra química. Entretanto, vários compostos dessa classe são amplamente utilizados como agentes terapêuticos; outros, que atravessam a barreira hematoencefálica, foram aprovados ou estão em fase de estudos clínicos para o tratamento da doença de Alzheimer.

Antes da Segunda Guerra Mundial, apenas os agentes anti-ChE “reversíveis” eram geralmente conhecidos, entre os quais o protótipo fisostigmina. Pouco antes e no decorrer da guerra, uma nova classe de substâncias químicas altamente tóxicas, os organofosforados, foi desenvolvida primeiro como inseticida para agricultura e, posteriormente, como agente potencial na guerra química. Foi constatado que a extrema toxicidade desses compostos era decorrente da inativação “irreversível” da AChE, resultando em inibição prolongada da enzima. Como as ações farmacológicas dos agentes anti-ChE reversíveis e irreversíveis são qualitativamente semelhantes, serão discutidas aqui como um grupo. As interações dos anti-ChE com outros fármacos que atuam nas sinapses autônomas periféricas e na junção neuromuscular são descritas nos Capítulos 9 e 11.

História. A fisostigmina, também denominada *eserina*, é um alcaloide obtido da fava-de-calabar ou fava-de-ordálio, a semente madura seca de *Physostigma venenosum*, uma planta perene encontrada na região tropical da África ocidental. A fava-de-calabar era outrora utilizada por tribos nativas daquela região como “veneno de

ordálio” em julgamentos de bruxaria nos quais o culpado era quem morria devido ao veneno, enquanto o que sobrevivesse era considerado inocente. Um alcaloide puro foi isolado por Jobst e Hesse, em 1864, e denominado fisostigmina. A primeira aplicação terapêutica do fármaco foi em 1877 por Laqueur, no tratamento do glaucoma, que ainda hoje constitui um de seus usos clínicos. Relatos da história da fisostigmina foram apresentados por Karczmar (1970) e Holmstedt (2000).

Depois que a pesquisa básica esclareceu a base química da atividade da fisostigmina, os pesquisadores iniciaram investigações sistemáticas de uma série de ésteres aromáticos substituídos de ácidos alquil carbâmicos. A *neostigmina* foi introduzida na terapia, em 1931, por sua ação estimulante sobre o trato GI, e, subsequentemente, foi relatada a sua eficácia no tratamento sintomático da miastenia gravis.

É notável o fato de que o primeiro relato da síntese de um anti-ChE organofosforado altamente potente, o tetraetilpicrofosfato (TEPP), tenha sido publicado por Clermont, em 1854. O mais notável ainda é que o investigador sobreviveu para relatar o gosto do composto; com efeito, algumas gotas deveriam ter sido letais. As pesquisas modernas dos compostos organofosforados datam da publicação de Lange e Krueger, de 1932, sobre a síntese dos dimetil e dietilfosforofluoridatos.

Após sintetizar cerca de 2.000 compostos, Schrader definiu as exigências estruturais para a atividade inseticida e, conforme se soube depois, para a atividade anti-ChE (ver adiante) (Gallo e Lawryk, 1991). Um dos compostos dessa série inicial, o paration (um fosforotioato), tornou-se em seguida o inseticida mais amplamente utilizado dessa classe. O malation, que é extensamente utilizado hoje, também contém a ligação tionofósforo encontrada no paration. Antes e no decorrer da Segunda Guerra Mundial, os esforços do grupo de Schrader eram direcionados para o desenvolvimento de agentes para guerra química. A síntese de diversos compostos de toxicidade muito maior que a do paration, como o sarin, o soman e o tabun, foi mantida em segredo pelo governo alemão. Os pesquisadores nos países aliados também acompanhavam a trilha de Lange e Krueger na pesquisa de compostos potencialmente tóxicos; o diisopropilfosforofluoridato (diisopropilfluorofosfato; DFP), sintetizado por McCombie e Saunders, foi estudado mais extensamente por cientistas britânicos e americanos.

Na década de 1950, foi sintetizada uma série de carbamatos aromáticos, que demonstraram ter toxicidade seletiva considerável contra insetos e serem potentes agentes anti-ChE (Ecobichon, 2000).

Estrutura da acetilcolinesterase. A AChE ocorre como duas classes gerais de formas moleculares: oligômeros homoméricos

simples de subunidades catalíticas (monômeros, dímeros e tetrameros) e associações heteroméricas de subunidades catalíticas, com subunidades estruturais (Massoulié, 2000; Taylor e cols., 2000). As formas homoméricas são encontradas como espécies solúveis na célula, presumivelmente destinadas à exportação, ou associadas à membrana externa da célula, tipicamente através de um glicosfolípideo fixado. Uma forma heteromérica, encontrada em grande parte em sinapses neuronais, é um tetramero de subunidades catalíticas ligadas por dissulfeto a uma subunidade ligada a lipídeos, de 20.000 Da e localizada na superfície externa da membrana celular. A outra forma heteromérica consiste em tetrameros de subunidades catalíticas, ligadas por dissulfeto a cada um dos três filamentos de uma subunidade estrutural semelhante ao colágeno. Essa espécie molecular, cuja massa aproxima-se de 10^6 Da está associada à lâmina basal de áreas juncionais do músculo esquelético.

A clonagem molecular revelou que as AChEs dos vertebrados são codificadas por um único gene (Schumacher e cols., 1986; Taylor e cols., 2000). Entretanto, são formados múltiplos produtos gênicos a partir do processamento alternativo do mRNA, que diferem apenas nas suas terminações carboxila; a porção do gene que codifica o cerne catalítico da enzima é invariável. Por conseguinte, pode-se esperar que as espécies individuais de AChE exibam especificidades idênticas de substratos e inibidores.

Um gene separado, porém estruturalmente relacionado, codifica a butirilcolinesterase, sintetizada no fígado e encontrada

primariamente no plasma (Lockridge e cols., 1987). As colinesterases definem uma superfamília de proteínas, cujo modelo estrutural é a prega α , β -hidrolase (Cygler e cols., 1993). A família inclui diversas esterases, outras hidrolases não encontradas no sistema nervoso e, de forma surpreendente, proteínas sem atividade de hidrolase, como a tireoglobulina e membros das famílias de proteínas da tacina e neuroligina (Taylor e cols., 2000).

As estruturas tridimensionais da AChE mostram que o centro ativo é quase centrossimétrico a cada subunidade, residindo na base de uma garganta estreita de cerca de 20 Å de profundidade (Boune e cols., 1995; Sussman e cols., 1991). Na base da garganta, nos mamíferos, situam-se os resíduos da tríade catalítica: serina 203, histidina 447 e glutamato 334 (Figura 10-1). O mecanismo assemelha-se ao de outras hidrolases; o grupo serina hidroxila torna-se altamente nucleofílico por meio de um sistema de reposição de carga, que envolve o ânion carboxilato do glutamato, o imidazol da histidina e a hidroxila da serina (Figura 10-2A).

Durante o ataque enzimático da AChE, forma-se um éster com geometria trigonal, um intermediário tetraédrico entre a enzima e o substrato (Figura 10-2A), que sofre colapso em um conjugado acetilenzima, com liberação concomitante da colina. A acetilenzima é muito lábil à hidrólise, resultando na formação de acetato e enzima ativa (Froede e Wilson, 1971; Rosenberry, 1975). A AChE é uma das enzimas mais eficientes conhecidas: uma molécula de AChE tem a capacidade de hidrolisar 6×10^5 moléculas de ACh por minuto, resultando em um tempo de renovação de 100 microssegundos.

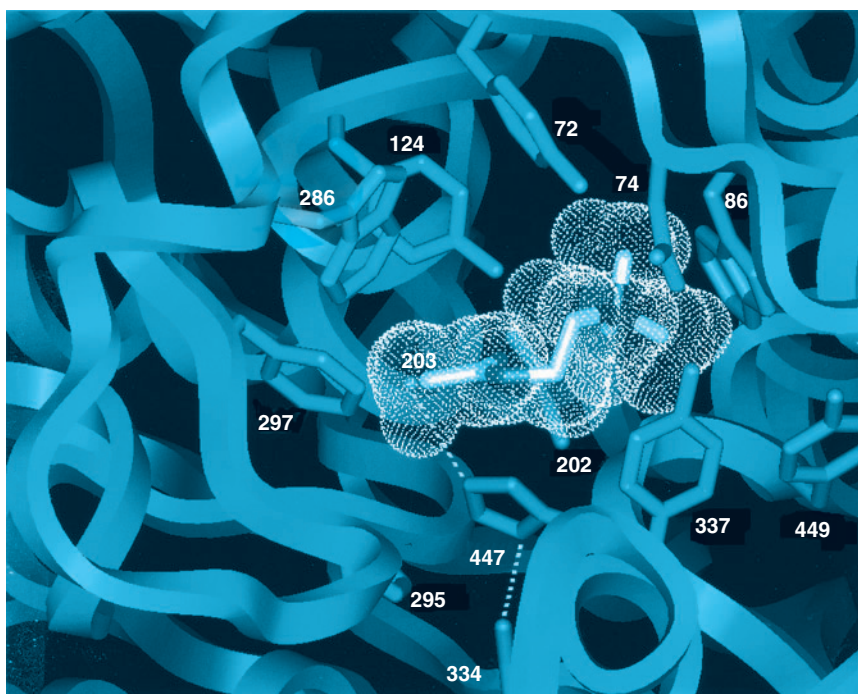


Figura 10-1 A garganta do centro ativo da acetilcolinesterase de mamíferos. A acetilcolina ligada é mostrada pela estrutura pontilhada, representando seus raios de van der Waals. A estrutura cristalina do centro ativo da colinesterase do camundongo, que é praticamente idêntica à AChE humana, é mostrada (Bourne e cols., 1995). Estão incluídas as cadeias laterais da (a) a tríade catalítica, Glu334, His447, Ser203 (as pontes de hidrogênio são representadas por linhas pontilhadas); (b) a bolsa acil, Fen295 e Fen297; (c) o subsítio colina, Trp86, Glu202 e Tir337; e (d) o local periférico: Trp286, Tir72, Tir124 e Asp74. As tirosinas 337 e 449 estão mais afastadas do centro ativo, mas provavelmente contribuem para a estabilização de determinados ligantes. A tríade catalítica, o subsítio colina e a bolsa acil localizam-se na base da garganta, enquanto o local periférico encontra-se na borda da garganta. A garganta tem 18-20 Å de profundidade, com sua base centrossimétrica para a subunidade.

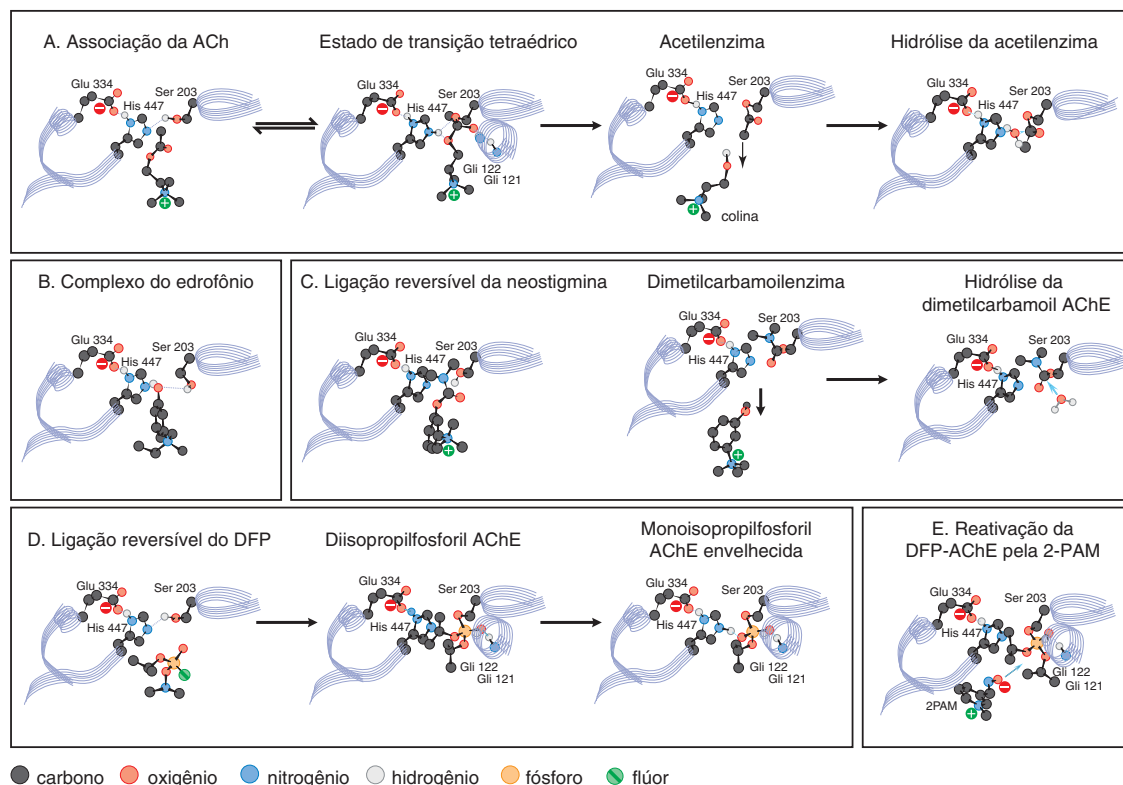


Figura 10-2 Etapas envolvidas na hidrólise da acetilcolina pela acetilcolinesterase e na inibição e reativação da enzima. Apenas os três resíduos da tríade catalítica, mostrada na Figura 10-1 estão ilustrados. As associações e reações mostradas são as seguintes: **A.** Catálise da acetilcolina (ACh): ligação da ACh, formação do estado de transição tetraédrico, formação da acetilenzima com liberação de colina, hidrólise rápida da acetilenzima, com retorno ao estado original. **B.** Complexo do edrofônio, com retorno ao estado original. **C.** Ligação reversível da neostigmina com a AChE e inibição: ligação reversível da neostigmina, formação da dimetilcarbamoilenzima, hidrólise lenta da dimetilcarbamoilenzima. **D.** Reação do diisopropilfluorofosfato (DFP) e inibição da AChE: ligação reversível do DFP, formação da diisopropilfosforilenzima, formação da monoisopropilfosforilenzima envelhecida. A hidrólise da diisopropilenzima é muito lenta e não é mostrada. A forma envelhecida da monoisopropilfosforilenzima é praticamente resistente à hidrólise e reativação. O estado de transição tetraédrico da hidrólise da ACh assemelha-se aos conjugados formados pelos inibidores de fosfato tetraédrico, sendo responsável por sua potência. Os hidrogênios de ligação amida das Gln 121 e Gln 122 estabilizam os oxigênios carbonil e fosforil. **E.** Reativação da diisopropilfosforilenzima pela pralidoxima (2-PAM). O ataque do fósforo pela 2-PAM na enzima fosforilada forma uma fosfoxima, com regeneração da enzima ativa. As etapas individuais da reação de fosforilação e reação da oxima foram caracterizadas por espectrometria de massa (Jennings e cols., 2003).

Mecanismo de ação dos inibidores da AChE. Os mecanismos de ação dos compostos que caracterizam as três classes de agentes anti-ChE são também mostrados na Figura 10-2.

A AChE possui três domínios distintos, que constituem os locais de ligação para ligantes inibitórios e formam a base para as diferenças de especificidade entre a AChE e a butirilcolinesterase: a bolsa acil do centro ativo, o subsítio colina do centro ativo e o local aniônico periférico (Reiner e Radić, 2000; Taylor e Radić, 1994). Os inibidores reversíveis, como o edrofônio e a tacrina, ligam-se ao subsítio de colina na adjacência do triptofano 86 e do glutamato 202 (Silman e Sussman, 2000) (Figura 10-2B). O edrofônio tem duração de ação breve, porque sua estrutura quaternária facilita a eliminação renal, e ela liga-se reversivelmente ao centro ativo da AChE. Outros inibidores reversíveis, como a donepezila, ligam-se com maior afinidade ao centro ativo.

Outros inibidores reversíveis, como o propídio e a toxina peptídica ofídica, fasciculina, ligam-se ao local aniônico periférico na

AChE. Esse local reside na margem da garganta e é definido pelo triptofano 286 e pelas tirosinas 72 e 124 (Figura 10-1).

Os fármacos que possuem uma ligação carbamoil éster, como a fisostigmina e a neostigmina, são hidrolisados pela AChE, porém muito mais lentamente que a ACh. A amina quaternária neostigmina e a amina terciária fisostigmina existem como cátions em pH fisiológico. Ao atuar como substratos alternativos da ACh (Figura 10-2C), o ataque pelo centro ativo da serina gera a enzima carbamoilada. O componente carbamoil reside na bolsa acil delineada pelas fenilalaninas 295 e 297. Em contraste com a acetilenzima, a metilcarbamoil AChE e a dimetilcarbamoil AChE são muito mais estáveis (a meia-vida para a hidrólise da dimetilcarbamoilenzima é de 15-30 min). O sequestro da enzima em sua forma carbamoilada impede, assim, a hidrólise da ACh catalisada pela enzima por períodos prolongados. Administrada por via sistêmica, a duração da inibição pelos agentes carbamoilantes é de 3-4 h.

Os inibidores organofosforados, como o diisopropilfluorofosfato (DFP), atuam como verdadeiros hemissubstratos, visto que o conjugado resultante com o centro ativo de serina fosforilada ou fosfonilada é extremamente estável (Figura 10-2D). Os inibidores

organofosforados exibem uma configuração tetraédrica, que se assemelha ao estado de transição formado na hidrólise dos ésteres carboxilados. À semelhança dos ésteres carboxilados, o oxigênio fosforil liga-se no interior da cavidade oxianiónica do centro ativo. Se os grupos alquil na enzima fosforilada forem etil ou metil, a regeneração espontânea da enzima ativa necessita de várias horas. Os grupos alquil secundários (como no DFP) ou terciários aumentam ainda mais a estabilidade da enzima fosforilada e, em geral, não se observa uma regeneração significativa da enzima ativa. A estabilidade da enzima fosforilada aumenta ainda mais com o “envelhecimento”, que resulta da perda de um dos grupos alquil. Portanto o retorno da atividade da AChE depende da síntese de nova enzima.

Os termos *reversível* e *irreversível*, quando aplicados aos agentes anti-ChE carbamóil éster e organofosforados, respectivamente, refletem apenas diferenças quantitativas nas taxas de descarbamóilação ou desfosforilação da enzima conjugada. Ambas as classes químicas reagem de modo covalente com a serina do centro ativo, essencialmente da mesma maneira que a ACh.

Ação nos órgãos efetores. Os efeitos farmacológicos característicos dos anti-ChE são devidos, primariamente, à prevenção da hidrólise da ACh pela AChE nos locais de transmissão colinérgica. Em consequência, ocorre acúmulo do transmissor, potencializando a resposta à ACh que é liberada por impulsos colinérgicos ou espontaneamente da terminação nervosa. Praticamente todos os efeitos agudos de doses moderadas de organofosforados são atribuíveis a essa ação. Por exemplo, a miose característica que acompanha a aplicação ocular de DFP não é observada após desnervação pós-gangliônica crônica do olho, visto que, nesse caso, não existe nenhuma fonte para a liberação de ACh endógena. As consequências do aumento de concentração de ACh nas placas terminais motoras são peculiares desses locais e discutidas adiante.

Os compostos anti-ChE de amina terciária e particularmente de amônio quaternário podem exercer ações diretas adicionais em certos receptores colinérgicos. Por exemplo, os efeitos da neostigmina sobre a medula espinal e a junção neuromuscular baseiam-se em uma combinação de sua atividade anti-ChE e estimulação colinérgica direta.

QUÍMICA E RELAÇÕES ENTRE ESTRUTURA E ATIVIDADE

As relações entre estrutura e atividade dos agentes anti-ChE foram revistas em edições anteriores deste livro. Serão considerados aqui apenas os agentes de interesse terapêutico e toxicológico geral.

Inibidores não covalentes. Apesar de interagirem por associação reversível e não covalente com o local ativo da AChE, estes agentes anti-ChE diferem quanto a sua distribuição no organismo e sua afinidade pela enzima. O edrofônio, um fármaco quaternário cuja atividade limita-se às sinapses do sistema nervoso periférico, possui afinidade moderada pela AChE. Seu volume de distribuição é

limitado, e sua eliminação renal é rápida, o que explica a sua duração curta. Em contrapartida, a tacrina e a donepezila (Figura 10-3) têm maior afinidade pela AChE, são mais hidrofóbicas e atravessam facilmente a barreira hematoencefálica, inibindo a AChE no SNC. Sua partição em lipídeos e a sua maior afinidade pela AChE são responsáveis pela sua ação de duração mais longa.

Inibidores de carbamato “reversíveis”. Os fármacos dessa classe que possuem interesse terapêutico são mostrados na Figura 10-3. Os estudos iniciais demonstraram que a porção essencial da molécula de fisostigmina é o metilcarbamato de um fenol amina-substituído. O derivado de amônio quaternário, neostigmina, é um composto de potência igual ou maior. A piridostigmina é um congênere próximo, também utilizado no tratamento da miastenia gravis.

A ligação de dois componentes de amônio quaternário pode aumentar a potência e a duração de ação dos anti-ChE. Um exemplo disso é o fármaco miótico, *demecário*, que consiste em duas moléculas de neostigmina unidas por uma série de 10 grupos metileno. O segundo grupo quaternário confere estabilidade adicional à interação, através de sua associação a uma cadeia lateral amino de carga negativa, Asn74, próximo à margem da garganta. Os inibidores carbamóilantes com elevada lipossolubilidade (p. ex., a rivastigmina), que atravessam facilmente a barreira hematoencefálica e que apresentam maior duração de ação, estão aprovados ou encontram-se em fase de estudo clínico para o tratamento da doença de Alzheimer (Cummings, 2004; Giacobini, 2000) (Capítulo 22).

Os inseticidas carbamatos, carbaril (SEVIN), propoxur (BAYGON) e aldicarb (TEMIK), que são extensamente utilizados como inseticidas em jardins, inibem a ChE de forma idêntica à de outros inibidores carbamóilantes. Os sintomas de envenenamento assemelham-se bastante aos dos organofosforados (Baron, 1991; Ecobichon, 2000). O carbaril, em particular, possui toxicidade baixa em termos de absorção dérmica. É utilizado por via tópica no controle dos piolhos da cabeça em alguns países. Nem todos os carbamatos contidos em formulações para jardins são inibidores da ChE; os ditiocarbamatos são fungicidas.

Compostos organofosforados. A fórmula geral dessa classe de inibidores da ChE é apresentada na Tabela 10-1. É possível uma grande variedade de substituintes: o R_1 e o R_2 podem consistir em grupos alquil, alcóxi, arilóxi, amido, mercaptano ou outros grupos, e o X, o grupo de partida, tipicamente uma base conjugada de um ácido fraco, é um grupo halogênio, cianeto, tiocianato, fenóxi, tiofenóxi, fosfato, tiocolina ou carboxilato. Para uma compilação dos compostos organofosforados e sua toxicidade, ver Gallo e Lawryk (1991).

O DFP provoca inativação praticamente irreversível da AChE e de outras esterases por alquilfosforilação. Sua elevada lipossolubilidade, sua baixa massa molecular e sua volatilidade facilitam a inalação, a absorção transdérmica e a penetração no SNC. Após dessulfuração, os inseticidas de uso corrente formam a dimetóxi ou dietoxifosforilenzima.

Os “gases de nervos” —, tabun, sarin e soman —, estão entre as toxinas sintéticas mais potentes conhecidas; em doses da ordem de nanogramas são letais para animais de laboratório. O emprego insidioso desses agentes já ocorreu em ações de guerra e em ataques de terrorismo (Nozaki e Aikawa, 1995).

Em virtude de sua baixa volatilidade e estabilidade em solução aquosa, o paration e o metilparation são amplamente utilizados como inseticidas. Sua toxicidade aguda e crônica limitou o seu emprego, e ambos foram amplamente substituídos por compostos potencialmente menos perigosos para uso doméstico e em jardins em todo o mundo. Esses compostos são inativos na inibição da AChE

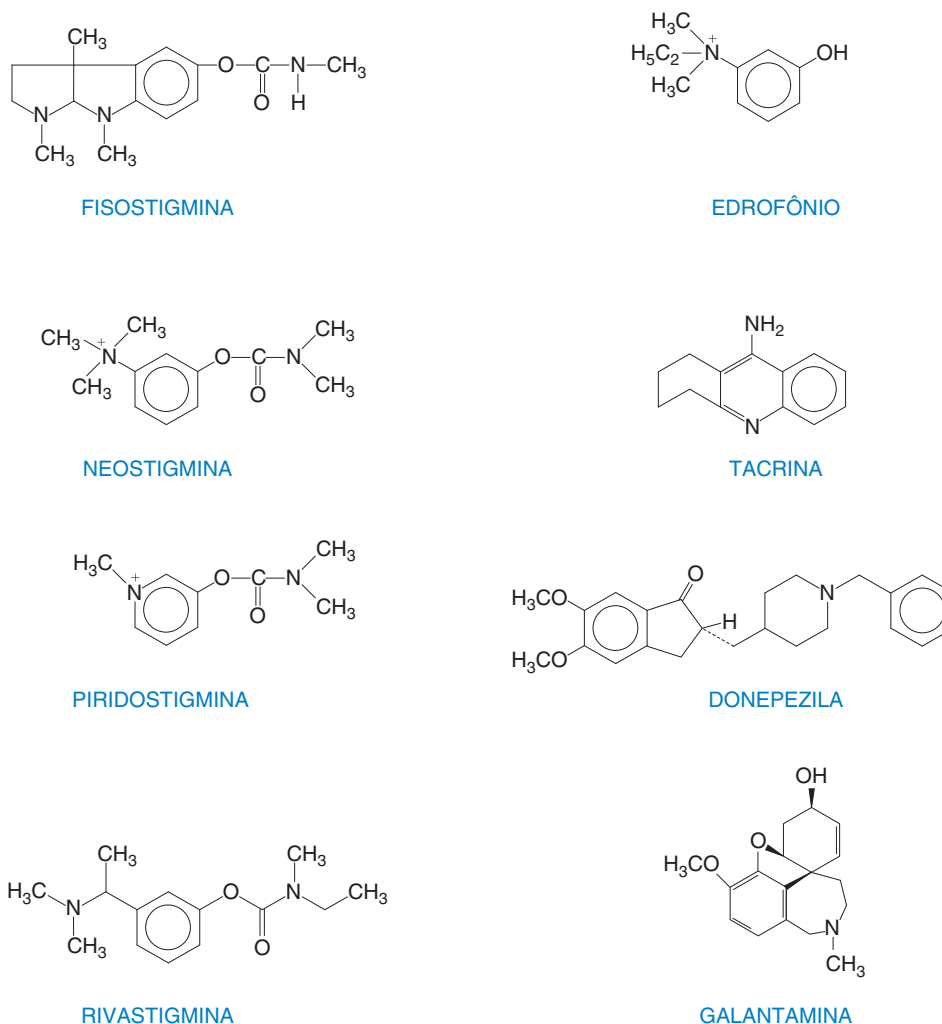


Figura 10-3 Agentes anticolinesterásicos “reversíveis” representativos empregados clinicamente.

in vitro; o paraoxon é o metabólito ativo. A substituição do enxofre por fosforil oxigênio é efetuada de forma predominante por CYP hepáticas. Essa reação também ocorre no inseto, tipicamente com mais eficiência. Outros inseticidas que possuem a estrutura fosforotioato têm sido amplamente empregados para uso em casa, em jardins e na agricultura, incluindo o diazinon (SPECTRACIDE, outros) e o clorpirifos (DURBAN, LORSBAN). Ambos tiveram seu uso restringido, devido a evidências de toxicidade crônica em animais recém-nascidos. Eles também foram proibidos para uso residencial em ambientes fechados ou externos a partir de 2005.

O malation (CHEMATHION, MALA-SPRAY) também exige a substituição de um átomo de enxofre por oxigênio *in vivo*, conferindo resistência em espécies de mamíferos. Além disso, esse inseticida pode ser destoxificado por hidrólise da ligação carboxilester por carboxilesterases plasmáticas, e essa última é que determina a resistência da espécie ao malation. A reação de destoxificação é muito mais rápida nos mamíferos e nas aves do que nos insetos (Costa e cols., 2003). Nesses últimos anos, o malation tem sido empregado na pulverização aérea de áreas relativamente populosas para controle das moscas de frutas cítricas do Mediterrâneo que destroem pomares, e dos mosquitos que abrigam e

transmitem vírus prejudiciais aos seres humanos, como o da encefalite do oeste do Nilo.

As evidências de toxicidade aguda do malation surgem apenas nas tentativas de suicídio ou nos envenenamentos deliberados. A dose letal nos mamíferos é de cerca de 1 g/kg. A exposição cutânea resulta em absorção sistêmica de uma pequena fração (< 10%). O malation é utilizado no tratamento tópico da pediculose (infestação por piolhos).

Entre os compostos organofosforados de amônio quaternário (grupo D na Tabela 10-1), apenas o ecotiofato é clinicamente útil e limita-se a administração oftálmica. Devido sua carga positiva, não é volátil e não penetra na pele com facilidade.

O metrifonato é um organofosfato de baixo peso molecular, que sofre conversão espontânea no fosforil éster ativo: o dimetil-2,2-diclorovinil fosfato (DDVP, diclorvos). Tanto o metrifonato quanto o DDVP atravessam facilmente a barreira hematoencefálica para inibir a AChE no SNC. Originalmente o metrifonato foi desenvolvido para o tratamento da esquistossomose (Capítulo 51). Sua capacidade de inibir a AChE no SNC e a baixa toxicidade relatada levaram ao estudo clínico para o tratamento da doença de Alzheimer (Cummings, 2004); entretanto, sua aceitação foi limitada por uma baixa incidência de paralisia do músculo esquelético.

Tabela 10-1

Classificação química dos compostos organofosforados representativos de interesse farmacológico ou toxicológico particular

Fórmula geral

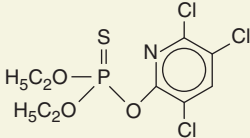
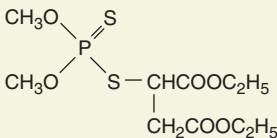
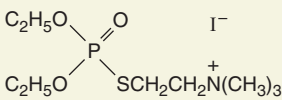
Grupo **A**, X = grupo de partida halogênio, cianeto ou tiocianato; grupo **B**, X = grupo de partida alquiltio, ariltio, alcóxi ou arilóxi; grupo **C**, compostos tionofosforados ou titionofosforados; grupo **D**, grupo de partida amônio quaternário. R₁ pode ser um grupo alquil (fosfonatos), alcóxi (fosforados) ou alquilamino (fosforamidatos).

GRUPO	FÓRMULA ESTRUTURAL	NOMES COMUNS, QUÍMICOS E OUTROS NOMES	COMENTÁRIOS
A		DFP; isofluorato; diisopropilfluorofosfato	Potente inativador irreversível
		Tabun Etil N-dimetilfosforamidocianidato	“Gás dos nervos” extremamente tóxico
		Sarin (GB) Isopropilmetilfosfonofluoridato	“Gás dos nervos” extremamente tóxico
		Soman (GD) Pinacolilmetilfosfonofluoridato	“Gás dos nervos” extremamente tóxico, elevado potencial de ação irreversível/envelhecimento rápido
B		Paraoxon (MINTACOL), E 600 <i>O,O</i> -dietil- <i>O</i> -(4-nitrofenil)-fosfato	Metabólito ativo do paration
		Malaoxon <i>O,O</i> -dimetil <i>S</i> -((1,2-dicarboxietil)-dicarboxietil)-fosforotioato	Metabólito ativo do malation
C		Paration <i>O,O</i> -dietil <i>O</i> -(4-nitrofenil)-fosforotioato	Inseticida agrícola resultando em inúmeros casos de envenenamento acidental; proibido para uso na agricultura em 2003
		Diazinon, dimpilato <i>O,O</i> -dietil <i>O</i> -(2-isopropil-6-metil-4-pirimidinil)-fosforotioato	Inseticida Uso limitado a aplicações em agricultura não residenciais

(continua)

Tabela 10-1

Classificação química dos compostos organofosforados representativos de interesse farmacológico ou toxicológico particular (Continuação)

GRUPO	FÓRMULA ESTRUTURAL	NOMES COMUNS, QUÍMICOS E OUTROS NOMES	COMENTÁRIOS
C		Clorpirifos <i>O,O</i> -dietil <i>O</i> -(3,5,6-tricloro-2-piridil) fosforotioato	Inseticida; uso limitado a instalações agrícolas não residenciais
		Malation <i>O,O</i> -dimetil <i>S</i> -(1,2-dicarbetoetil) fosforoditioato	Inseticida amplamente empregado, mais seguro do que o paration ou outros agentes, em virtude de sua rápida destoxificação por organismos superiores
D		Ecotiofato (IODETO DE FOSFOLINA), MI-217 Iodeto de dietoxifosfiniltiocolina	Derivado extremamente potente da colina; uso tópico no tratamento do glaucoma; relativamente estável em solução aquosa

PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Em geral, é possível prever as propriedades farmacológicas dos fármacos anti-ChE conhecendo os locais onde ocorre liberação fisiológica da ACh por impulsos nervosos, o grau de atividade desses impulsos e as respostas dos órgãos efetores correspondentes à ACh (ver Capítulo 8). Os anti-ChE têm a capacidade potencial de produzir os seguintes efeitos:

- estimulação das respostas dos receptores muscarínicos nos órgãos efetores autônomos
- estimulação, seguida de depressão ou paralisia, de todos os gânglios autônomos e músculo esquelético (ações nicotínicas)
- estimulação, com depressão subsequente ocasional, dos locais receptores colinérgicos no SNC

Após a administração de doses tóxicas ou letais de anti-ChE, a maioria desses efeitos é evidente (ver adiante). Entretanto, com doses menores, em particular aquelas utilizadas para fins terapêuticos, diversos fatores modificadores tornam-se significativos. Em geral, os compostos que têm um grupo amônio quaternário não atravessam facilmente as membranas celulares; por conseguinte, os fármacos anti-ChE pertencentes a essa categoria são pouco absorvidos pelo trato gastrointestinal ou pela pele e são excluídos do SNC pela barreira hematoencefálica após doses moderadas. Já esses compostos

atuam de preferência nas junções neuromusculares do músculo esquelético, exercendo sua ação tanto como agentes anti-ChE quanto como agonistas diretos. Exercem efeito comparativamente menor em locais efetores autônomos e nos gânglios. Em contrapartida, os agentes mais lipossolúveis são bem absorvidos após administração oral, exercem efeitos onipresentes em locais colinérgicos tanto periféricos quanto centrais e podem ser sequestrados em lipídeos por longos períodos. Os organofosforados lipossolúveis também são bem absorvidos pela pele e os voláteis são facilmente transferidos através da membrana alveolar (Storm e cols., 2000).

As ações dos agentes anti-ChE sobre as células efetoras autônomas e sobre locais corticais e subcorticais no SNC, onde os receptores são, em grande parte, do tipo muscarínico, são bloqueadas pela *atropina*. De forma similar, a atropina bloqueia parte das ações excitatórias dos anti-ChE sobre os gânglios autônomos, visto que os receptores tanto nicotínicos quanto muscarínicos estão envolvidos na neurotransmissão ganglionar (ver Capítulo 11).

Os locais de ação dos anti-ChE de importância terapêutica incluem o SNC, o olho, o intestino e a junção neuromuscular da musculatura esquelética; as outras ações têm consequências toxicológicas.

Olho. Quando aplicados localmente à conjuntiva, os fármacos anti-ChE causam hiperemia conjuntival e constrição do músculo esfíncter da pupila em torno da margem

pupilar da íris (miose) e do músculo ciliar (bloqueio do reflexo de acomodação, com consequente foco para visão de perto). A miose torna-se aparente em poucos minutos e pode durar de várias horas a dias. Embora a pupila possa ser do tamanho de uma “cabeça de alfinete”, ela geralmente se contrai ainda mais quando exposta à luz. O bloqueio da acomodação é mais transitório e, em geral, desaparece antes do término da miose. A pressão intraocular, quando elevada, diminui habitualmente em consequência da facilitação do fluxo de saída do humor aquoso (ver Capítulo 64).

Trato gastrointestinal. Em humanos, a neostigmina intensifica as contrações gástricas e aumenta a secreção de ácido gástrico. Após vagotomia bilateral, verifica-se uma acentuada redução dos seus efeitos sobre a motilidade gástrica. A porção inferior do esôfago é estimulada por ela; em pacientes com acalasia acentuada e dilatação do esôfago, o fármaco pode causar aumento salutar no tônus e no peristaltismo.

A neostigmina também aumenta a atividade motora dos intestinos delgado e grosso, sendo o cólon particularmente estimulado. A atonia provocada por antagonistas dos receptores muscarínicos ou antes de intervenção cirúrgica pode ser superada, a amplitude e a frequência das ondas propulsoras aumentam, e, assim, o movimento do conteúdo intestinal é favorecido. É provável que o efeito total dos agentes anti-ChE sobre a motilidade intestinal represente uma combinação de ações nas células ganglionares do plexo de Auerbach e nas fibras musculares lisas, em consequência da preservação da ACh liberada pelas fibras colinérgicas pré-ganglionares e pós-ganglionares, respectivamente (ver Capítulo 46).

Junção neuromuscular. Pode-se explicar adequadamente a maioria dos efeitos dos fármacos anti-ChE potentes sobre o músculo esquelético, com base na sua inibição da AChE nas junções neuromusculares. Entretanto, existem boas evidências de uma ação direta acessória da neostigmina e de outros anti-ChE de amônio quaternário sobre o músculo esquelético. Por exemplo, a injeção intra-arterial de neostigmina no músculo desnervado cronicamente, ou no músculo em que a AChE foi inativada por meio de administração prévia de DFP, desencadeia uma contração imediata, o que não ocorre com a fisostigmina.

Em condições normais, um único impulso nervoso em um ramo axônio motor terminal libera ACh em quantidade considerável para causar despolarização localizada (potencial de placa) de magnitude suficiente para iniciar um potencial de ação muscular propagado. A ACh liberada é rapidamente hidrolisada pela AChE, de modo que o tempo de vida da ACh livre no interior da sinapse nervo-músculo (cerca de 200 microssegundos) é mais curto que o declínio do potencial da placa terminal ou que o período refratário do músculo. Por conseguinte, cada impulso nervoso dá origem a uma única onda de despolarização. Após inibição da AChE, o tempo de permanência da ACh na sinapse aumenta, permitindo a difusão

lateral do transmissor e sua nova ligação a múltiplos receptores. A estimulação sucessiva dos receptores adjacentes ao local de liberação na placa terminal resulta em prolongamento do tempo de declínio do potencial dessa placa. Os *quanta* liberados por impulsos nervosos individuais não são mais isolados. Essa ação destrói a sincronia entre as despolarizações da placa e o desenvolvimento do potencial de ação. Em consequência, ocorre excitação assíncrona e fasciculações das fibras musculares. Quando há inibição suficiente da AChE, predomina a despolarização da placa terminal e, em seguida, ocorre bloqueio devido à despolarização (ver Capítulo 11). Quando a ACh persiste na sinapse, ela também pode despolarizar o terminal axônico, resultando em disparo antidrômico do neurônio motor; esse efeito contribui para as fasciculações que envolvem toda a unidade motora.

Os fármacos anti-ChE reverterem o antagonismo causado por bloqueadores neuromusculares competitivos. A neostigmina não é eficaz contra a paralisia do músculo esquelético causada pelo suxametônio; esse fármaco também produz bloqueio neuromuscular por despolarização, e a despolarização é intensificada pela neostigmina.

Ações em outros locais. As glândulas secretoras que são inervadas por fibras colinérgicas pós-ganglionares incluem as glândulas brônquicas, lacrimais, sudoríparas, salivares, gástricas (células G antrais e células parietais), intestinais e acinares pancreáticas. Os anti-ChE em baixas doses aumentam as respostas secretoras à estimulação nervosa, e a administração de doses mais altas provoca efetivamente um aumento na taxa de secreção em repouso.

Os anti-ChE aumentam a contração das fibras musculares lisas dos bronquíolos e dos ureteres, e estes últimos podem exibir um aumento da atividade peristáltica.

As ações cardiovasculares dos agentes anti-ChE são complexas, refletindo efeitos tanto ganglionares quanto pós-ganglionares da ACh acumulada no coração e nos vasos sanguíneos, bem como ações no SNC. O efeito predominante da ação periférica da ACh acumulada sobre o coração consiste em bradicardia, com consequente queda do débito cardíaco. A administração de doses mais altas provoca habitualmente uma queda da pressão arterial, muitas vezes em consequência dos efeitos dos anti-ChE sobre os centros vasomotores medulares do SNC.

Os anti-ChE aumentam as influências vagais sobre o coração, diminuindo o período refratário efetivo das fibras musculares atriais e aumentando esse período e o tempo de condução nos nodos SA e AV. Em nível ganglionar, o acúmulo de ACh é inicialmente excitatório sobre os receptores nicotínicos; todavia, em concentrações mais altas, ocorre bloqueio ganglionar em consequência da despolarização persistente da membrana celular. A ação excitatória sobre as células ganglionares parassimpáticas tende a reforçar a redução do débito cardíaco, enquanto a sequência oposta resulta da ação da ACh sobre as células ganglionares simpáticas. A ACh também causa excitação seguida de inibição, nos centros vasomotores medulares centrais e cardíacos. Todos esses efeitos são ainda mais complicados pela hipoxemia em decorrência das ações broncoconstritoras e secretoras da ACh aumentada sobre o sistema respiratório; por sua vez, a hipoxemia pode reforçar tanto o tônus simpático quanto a descarga de epinefrina pela medula suprarrenal induzida por ACh. Portanto não é surpresa observar um aumento da frequência cardíaca no

envenenamento grave por inibidores da ChE. A hipoxemia é, provavelmente, o principal fator na depressão do SNC que surge após grandes doses de agentes anti-ChE. Os efeitos estimulantes sobre o SNC são antagonizados por grandes dosagens de atropina, embora não tão completamente quanto os efeitos muscarínicos nos locais efetores autônomos periféricos.

Absorção, destino e excreção. A fisostigmina é rapidamente absorvida pelo trato GI, pelo tecido subcutâneo e mucosas. A instilação conjuntival de soluções do fármaco pode resultar em efeitos sistêmicos se não forem adotadas medidas (p. ex., compressão do canto interno) para impedir a absorção pela mucosa nasal. A fisostigmina administrada por via parenteral é destruída, em grande parte, em 2-3 h, principalmente por clivagem hidrolítica por esterases plasmáticas; a excreção renal só desempenha um papel mínimo na sua eliminação.

A neostigmina e a piridostigmina são pouco absorvidas após administração oral, tornando necessário ministrar doses muito maiores do que as utilizadas por via parenteral. Enquanto a dose parenteral eficaz de neostigmina é de 0,5-2 mg, a oral equivalente pode atingir 15-30 mg ou mais. A neostigmina e a piridostigmina são destruídas por esterases plasmáticas, e os alcoóis aromáticos quaternários e compostos originais são excretados na urina; a meia-vida desses fármacos é de apenas 1-2 h (Cohan e cols., 1976).

Os agentes anti-ChE organofosforados com maior risco de toxicidade são líquidos altamente lipossolúveis, muitos dos quais têm altas pressões de vapor. Os menos voláteis, comumente utilizados como inseticidas na agricultura (p. ex., diazinon, malation), geralmente são dispersos na forma de aerossóis ou pós adsorvidos em material inerte e finamente particulado. Por conseguinte, os compostos sofrem rápida absorção pela pele e mucosas após contato com umidade, pelos pulmões após inalação e pelo trato GI após ingestão. (Storm e cols., 2000).

Uma vez absorvidos, os organofosforados são, em sua maioria, excretados quase totalmente como produtos de hidrólise na urina. As esterases plasmáticas e hepáticas são responsáveis pela hidrólise aos ácidos fosfórico e fosfônico correspondentes. Todavia, as CYPs são responsáveis pela conversão dos fosforotioatos inativos contendo uma ligação fósforo-enxofre (tiono) em fosforatos, com ligação fósforo-oxigênio, resultando em sua ativação. Essas enzimas também desempenham um papel na inativação de certos agentes organofosforados e, sabe-se que diferenças alélicas afetam a velocidade de metabolização (Furlong, 2007).

Os agentes anti-ChE organofosforados são hidrolisados por duas famílias de enzimas: as carboxilesterases e as paraoxonases (esterases A). Essas enzimas, encontradas no plasma e no fígado, removem ou hidrolisam grande número de compostos organofosforados através da clivagem das ligações fosfoéster, anidrido, PF ou PCN. As paraoxonases são enzimas de baixo peso molecular, que

necessitam de Ca^{2+} para a catálise, cujo substrato natural pode ser lactonas. Algumas das isozimas estão associadas às lipoproteínas de alta densidade, e, além de sua capacidade de hidrolisar organofosforados, podem controlar a oxidação das lipoproteínas de baixa densidade, exercendo, assim, um efeito protetor na aterosclerose (Harel e cols., 2004; Mackness e cols., 2004). Foi constatada a existência de polimorfismos genéticos que determinam a especificidade de substrato dos organofosforados e uma possível suscetibilidade à aterosclerose (Costa e cols., 2003; Macknes e cols., 2004). Existem amplas variações na atividade das paraoxonases entre as espécies animais. Os animais jovens são deficientes em carboxilesterases e paraoxonases, o que pode explicar as toxicidades relacionadas à idade observadas em animais recém-nascidos e que se acredita sejam uma base para a toxicidade observada nos seres humanos (Padilla e cols., 2004).

As carboxilesterases (alisterases) plasmáticas e hepáticas e a butirilcolinesterase plasmática são inibidas de modo irreversível pelos compostos organofosforados (Lockridge e Masson, 2000); sua capacidade de eliminar os organofosforados pode proporcionar uma proteção parcial contra a inibição da AChE no sistema nervoso. As carboxilesterases também catalisam a hidrólise do malation e de outros compostos organofosforados que contêm ligações carboxil-éster, tornando-os menos ativos ou até mesmo inativos. Como as carboxilesterases são inibidas pelos organofosforados, a toxicidade em decorrência da exposição a dois inseticidas organofosforados pode ser sinérgica.

TOXICOLOGIA

Os aspectos toxicológicos dos agentes anti-ChE têm importância prática para o médico. Além dos casos de intoxicação acidental em decorrência do uso e da fabricação de compostos organofosforados, como inseticidas para a agricultura, esses agentes têm sido utilizados com frequência com propósitos homicidas e suicidas. Os organofosforados são responsáveis por até 80% das intoxicações relacionadas com os pesticidas. A Organização Mundial de Saúde reconhece a intoxicação por pesticidas como um problema global disseminado e associado a mais de 200.000 mortes por ano; a maioria dos casos de envenenamento ocorre no Sudeste Asiático (Eddleston e cols., 2008). A exposição ocupacional ocorre mais comumente pelas vias dérmica e pulmonar, enquanto a ingestão oral é mais frequente nos casos de envenenamento não ocupacional.

Nos EUA, a Environmental Protection Agency (EPA), como resultado da revisão da avaliação dos riscos e do Food Quality Protection Act de 1996, incluiu vários inseticidas organofosforados, tais como diazinon e clorpirifos, na categoria de uso restrito ou proibido em produtos de consumo para uso domiciliar e de jardinagem. A maior preocupação é com as crianças, visto que o sistema nervoso em desenvolvimento pode ser particularmente suscetível a alguns desses agentes (Eaton e cols., 2008). O Office of Pesticide Programs da EPA fornece revisões contínuas da classificação dos pesticidas organofosforados, das avaliações de sua tolerância e revisões de avaliações dos riscos através do *site* (www.epa.gov/pesticides/op/).

Intoxicação aguda. Os efeitos da intoxicação aguda por agentes anti-ChE manifestam-se por sinais e sintomas muscarínicos e nicotínicos relacionados com o SNC, com exceção dos compostos com lipossolubilidade extremamente baixa (Costa, 2006). Os efeitos sistêmicos aparecem alguns minutos após a inalação de vapores ou aerossóis. O início dos sintomas é tardio após absorção gastrointestinal e percutânea. A duração dos sintomas tóxicos é determinada, em grande parte, pelas propriedades do composto: a sua lipossolubilidade, a necessidade ou não de ser ativado para formar o oxon, a estabilidade da ligação organo-fosforado-AChE e o fato de ter ocorrido ou não o “envelhecimento” da enzima fosforilada.

Após exposição local a vapores ou aerossóis ou após a sua inalação, os efeitos oculares e respiratórios são, em geral, os primeiros a aparecer. As manifestações oculares consistem em miose acentuada, dor ocular, congestão conjuntival, diminuição da visão, espasmo ciliar e dor no supercílio. Em caso de absorção sistêmica aguda, a miose pode não ser evidente, devido à descarga simpática que ocorre em resposta à hipotensão. Além da rinorreia e da hiperemia das vias respiratórias superiores, a resposta respiratória inclui sensação de aperto no tórax e respiração sibilante, causadas pela combinação de broncoconstrição e aumento da secreção brônquica. Os sintomas gastrointestinais, que são os primeiros a ocorrer após a ingestão, são anorexia, náuseas, vômitos, cólicas abdominais e diarreia. Na absorção percutânea, em geral os primeiros sintomas são sudorese localizada e fasciculações musculares na adjacência imediata. A intoxicação grave manifesta-se por salivação extrema, defecação e micção involuntárias, sudorese, lacrimejamento, ereção peniana, bradicardia e hipotensão.

As ações nicotínicas nas junções neuromusculares da musculatura esquelética consistem em geral de cansaço e fraqueza generalizada, contrações involuntárias, fasciculações dispersas e, por fim, fraqueza intensa e paralisia. A consequência mais grave é a paralisia dos músculos respiratórios. Os camundongos nocaute, que não possuem o gene que codifica a AChE, podem sobreviver em condições de suporte acentuado e com dieta especial; todavia, exibem tremores contínuos e parada do crescimento (Xie e cols., 2000). Os camundongos que carecem seletivamente da expressão de AChE no músculo esquelético, mas têm expressão normal ou quase normal da enzima no cérebro e órgãos inervados pelo sistema nervoso autônomo podem se reproduzir, mas têm tremores contínuos e grave comprometimento de força muscular esquelética. Em contraste, camundongos que têm redução seletiva de AChE no SNC por meio da eliminação dos éxons que codificam junções alternativas ou expressões de subunidades estruturais, as quais influenciam a expressão no cérebro, não resultam em fenótipo evidente. Isto resulta da grande redução compensadora da síntese e armazenamento de ACh e das respostas dos receptores (Camp e cols., 2008; Dobberty e cols., 2009). Esses estudos demonstram que os sistemas colinérgicos no SNC podem adaptar-se em desenvolvimento a uma redução crônica na capacidade hidrolítica da AChE.

O amplo espectro de efeitos da inibição aguda da AChE sobre o SNC inclui confusão, ataxia, fala arrastada, perda dos reflexos, respiração de Cheyne-Stokes, convulsões generalizadas, coma e paralisia respiratória central. As ações sobre o centro vasomotor e outros centros cardiovasculares no bulbo resultam em hipotensão.

Após uma única exposição intensa, o tempo até a ocorrência de morte pode variar de < 5 min a quase 24 h, dependendo da dose, da via, do agente e de outros fatores. A causa primária da morte

é insuficiência respiratória em geral acompanhada de componente cardiovascular secundário. As ações muscarínicas e nicotínicas periféricas, bem como as ações centrais, contribuem para o comprometimento respiratório; os efeitos incluem laringospasmo, broncoconstrição, aumento das secreções traqueobrônquicas e salivares, comprometimento do controle voluntário do diafragma e dos músculos intercostais e depressão respiratória central. A pressão arterial pode cair para níveis alarmantemente baixos, e surgem arritmias cardíacas. Em geral, esses efeitos resultam da hipoxemia e com frequência são revertidos por ventilação pulmonar assistida.

Os sintomas tardios, que aparecem depois de 1-4 dias, e se caracterizam por níveis sanguíneos baixos persistentes de ChE e fraqueza muscular intensa, são denominados *síndrome intermediária* (Lotti, 2002). Neurotoxicidade tardia também pode ser evidente após intoxicação grave (ver adiante).

Diagnóstico e tratamento. O diagnóstico de intoxicação aguda e grave por anti-ChE é facilmente estabelecido com base na história de exposição e nos sinais e sintomas característicos. Em casos suspeitos de intoxicação aguda ou crônica mais leve, a determinação da atividade da ChE nos eritrócitos e no plasma em geral estabelece o diagnóstico (Storm e cols., 2000). Apesar de uma considerável variação desses valores na população normal, eles com frequência estão bem abaixo da faixa habitual antes do aparecimento dos sintomas.

A atropina em doses suficientes (descrito mais adiante neste capítulo) antagoniza efetivamente as ações nos locais receptores muscarínicos, incluindo aumento das secreções traqueobrônquica e salivar, broncoconstrição, bradicardia e, em grau moderado, ações centrais e ganglionares periféricas. Doses maiores são necessárias para obter concentrações apreciáveis de atropina no SNC. Ela praticamente carece de efeito contra o comprometimento neuromuscular periférico, que pode ser revertido com o uso de pralidoxima (2-PAM), um reativador da colinesterase.

Na intoxicação moderada ou grave por agente anti-ChE organofosforado, a dose recomendada de pralidoxima para adultos é de 1-2 g, na forma de infusão intravenosa durante um período não inferior a 5 min. Se a fraqueza não for aliviada, ou se houver recidiva depois de 20-60 min, deve-se repetir a dose. O tratamento precoce é muito importante para assegurar que a oxima irá alcançar a AChE fosforilada enquanto ainda pode ser reativada. Muitos dos alquilfosfatos são extremamente lipossolúveis, e, caso já tenha ocorrido uma distribuição extensa na gordura corporal, se houver necessidade de dessulfuração para a inibição da AChE, a toxicidade irá persistir, e os sintomas poderão recidivar após o tratamento inicial. Em caso de toxicidade grave por agentes lipossolúveis é necessário continuar o tratamento com atropina e pralidoxima durante uma semana ou mais.

As medidas de suporte gerais também são importantes, incluindo:

- interrupção da exposição pela remoção do paciente ou aplicação de uma máscara de gás, se a atmosfera ainda estiver contaminada, retirada e destruição das roupas

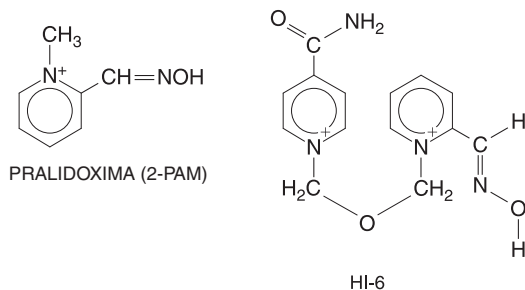
contaminadas, lavagem abundante da pele e das mucosas contaminadas com água ou lavagem gástrica

- manutenção das vias respiratórias desobstruídas, incluindo aspiração endobrônquica
- assistência respiratória, se necessário administrar oxigênio
- alívio das convulsões persistentes com diazepam (5-10 mg IV)
- tratamento de choque

A atropina deve ser administrada em doses suficientes para atravessar a barreira hematoencefálica. Após uma injeção inicial de 2-4 mg, administrada por via intravenosa, se possível, ou, de outra maneira, administrar 2 mg 5-10 min, por via intramuscular, até o desaparecimento dos sintomas muscarínicos, caso reapareçam, ou até o aparecimento de sinais de toxicidade da atropina. Podem ser necessários mais de 200 mg no primeiro dia. A seguir, deve-se manter um leve grau de bloqueio atropínico enquanto os sintomas forem evidentes. Os reativadores da AChE podem ser de grande utilidade no tratamento da intoxicação por anti-ChE (ver adiante), mas seu uso é complementar à administração de atropina.

Reativadores da colinesterase. Embora o local esterásico fosforilado da AChE sofra regeneração hidrolítica em uma velocidade lenta ou insignificante, fármacos nucleofílicos, como a hidroxilamina (NH_2OH), os ácidos hidroxâmicos (RCONH-OH) e as oximas (RCH=NOH), reativam a enzima de forma mais rápida do que a hidrólise espontânea. Pesquisadores raciocinaram que a reativação seletiva poderia ser obtida por um nucleófilo dirigido para o local, onde a interação de um nitrogênio quaternário com o subsítio negativo do centro ativo colocaria o nucleófilo em estreita aposição com o fósforo. Esse objetivo foi alcançado em grau notável com o metilcloreto de piridina-2-aldoxima (pralidoxima); a reativação com esse composto ocorre em uma velocidade um milhão de vezes maior que a obtida com a hidroxilamina. A oxima é orientada proximalmente para efetuar um ataque nucleofílico sobre o fósforo; forma-se uma fosforiloxima, regenerando a enzima.

Várias oximas bis-quaternárias são ainda mais potentes como reativadores no envenenamento por inseticidas e gases dos nervos (ver adiante); um exemplo é o HI-6, utilizado na Europa como antídoto.



A velocidade de reativação da AChE fosforilada pelas oximas depende de seu acesso à serina do centro ativo impactado (Wong e cols., 2000). Além disso, certas AChE fosforiladas podem sofrer um processo bastante rápido de “envelhecimento”, tornando-se completamente resistentes aos reativadores em alguns minutos ou horas.

O “envelhecimento” é decorrente da perda de um grupo alcóxi, gerando uma monoalquil ou monoalcóxifosforil-AChE muito mais estável (Figuras 10-2D e E). Os compostos organofosforados que contêm grupos alcóxi terciários têm mais tendência a sofrer “envelhecimento” do que os congêneres que contêm os grupos alcóxi primários ou secundários. As oximas não são eficazes para antagonizar a toxicidade dos inibidores carbamoi éster de hidrólise mais rápida; como a própria pralidoxima possui fraca atividade de anti-ChE, ela não é recomendada para o tratamento da dosagem excessiva com neostigmina ou fisostigmina ou contra o envenenamento por inseticidas carbamoi lantes, como o carbaril.

Farmacologia, toxicologia e processamento. A ação de reativação das oximas *in vivo* é mais acentuada na junção neuromuscular esquelética. Após uma dose de um composto organofosforado que resulta em bloqueio total da transmissão, a injeção intravenosa de uma oxima é capaz de restaurar a resposta à estimulação do nervo motor dentro de poucos minutos. Os efeitos do antídoto são menos notáveis nos locais efetores autônomos, e o grupo amônio quaternário limita a entrada no SNC (Eddleston e cols., 2009).

Embora as oximas em altas doses ou o seu acúmulo possam inibir a AChE e causar bloqueio neuromuscular, devem ser administradas até que se possa assegurar a eliminação do organofosfato agressor. Muitos organofosfatos distribuem-se nos lipídeos e são liberados lentamente na forma ativa. O tratamento atual com antídoto contra a exposição a organofosfatos resultante de guerra química ou terrorismo inclui atropina por via parenteral, uma oxima (2-PAM ou HI-6) e um benzodiazepínico como anti-convulsivante. A oxima e seus metabólitos são facilmente eliminados pelos rins.

A butirilcolinesterase humana administrada por via parenteral encontra-se em fase de desenvolvimento como antídoto para eliminar o inibidor da AChE no plasma antes que alcance os tecidos periférico e central (Cerasoli e cols., 2005). Como esse efeito da butirilcolinesterase é estequiométrico, mais do que catalítico, são necessárias grandes quantidades.

Neurotoxicidade tardia dos compostos organofosforados. Determinados agentes anti-ChE organofosforados contendo flúor (p. ex., DFP, mipafox) podem induzir neurotoxicidade tardia, uma propriedade que compartilham com os triarilfosfatos, dos quais o exemplo clássico é o triortocresilfosfato (TOCP). Essa síndrome passou a receber ampla atenção após a demonstração de que o TOCP, um adulterante do gengibre da Jamaica, foi responsável por um surto de milhares de casos de paralisia que ocorreram nos EUA durante a lei seca.

O quadro clínico é de polineuropatia grave, que se manifesta inicialmente por distúrbios sensoriais leves, ataxia, fraqueza, fadiga e contrações musculares, redução dos reflexos tendíneos e hipersensibilidade à palpação. Nos casos graves, a fraqueza pode progredir para paralisia flácida e emaciação muscular. A recuperação pode levar vários anos e ser incompleta.

A toxicidade dessa polineuropatia tardia induzida por organofosfatos não depende da inibição da colinesterase, mas com uma esterase distinta, denominada *esterase neurotóxica*, associada às lesões (Johnson, 1993). Essa enzima possui especificidade para ésteres hidrofóbicos, porém o seu substrato natural e a sua função permanecem desconhecidos (Glynn, 2000). Miopatias, que resultam em lesões necróticas generalizadas e alterações na citoestrutura da placa terminal também são encontradas em animais de laboratório, após exposição a longo prazo a organofosfatos (De Bleecker e cols., 1992).

O uso atual dos agentes anti-AChE limita-se a quatro condições na periferia:

- atonia do músculo liso do trato intestinal e da bexiga
- glaucoma
- miastenia gravis
- reversão da paralisia dos fármacos bloqueadores neuromusculares competitivos (ver Capítulo 11)

Os inibidores da ChE de ação longa e hidrofóbicos são os únicos com eficácia bem documentada, ainda que limitada, no tratamento dos sintomas de demência da doença de Alzheimer. A fisostigmina, cuja duração de ação é mais curta, mostra-se útil no tratamento da intoxicação por atropina e por vários fármacos com efeitos adversos anticolinérgicos (ver adiante); seu uso também está indicado para o tratamento da ataxia de Friedreich ou outras ataxias hereditárias. O edrofônio tem sido utilizado para interromper ataques de taquicardia supraventricular paroxística.

Agentes terapêuticos disponíveis. Os compostos descritos aqui são aqueles comumente utilizados como agentes anti-ChE e reativadores da ChE nos EUA. Os preparados utilizados exclusivamente para fins oftalmológicos são descritos no Capítulo 64. As dosagens convencionais e as vias de administração são fornecidas na discussão das aplicações terapêuticas (ver adiante).

O salicilato de fisostigmina está disponível na forma injetável. A pomada oftálmica de sulfato de fisostigmina e a solução oftálmica de salicilato de fisostigmina também estão disponíveis. O brometo de piridostigmina está disponível para uso oral ou parenteral. O brometo de neostigmina é apresentado para uso oral. O metilssulfato de neostigmina é comercializado para injeção parenteral. O cloreto de ambenônio está disponível para uso oral. A tacrina, a donepezila, a rivastigmina e a galantamina foram aprovadas para o tratamento da doença de Alzheimer.

O cloreto de pralidoxima é o único reativador da AChE atualmente disponível nos EUA e pode ser obtido em formulação parenteral. O HI-6 está disponível em vários países da Europa e Oriente Próximo.

Íleo paralítico e atonia da bexiga. Para o tratamento destas duas afecções, a neostigmina é geralmente preferida entre os agentes anti-ChE. Agonistas muscarínicos de ação direta (Capítulo 9) são empregados para os mesmos propósitos.

A neostigmina é utilizada para aliviar a distensão abdominal e a pseudo-obstrução colônica aguda devido a uma variedade de causas clínicas e cirúrgicas (Ponec e cols., 1999). A dose subcutânea habitual de metilssulfato de neostigmina para o íleo paralítico pós-operatório é de 0,5 mg, administrada quando necessário. A atividade peristáltica começa entre 10-30 min após a administração parenteral, enquanto para o brometo de neostigmina (15-30 mg) são

necessárias 2-4 h após a administração oral. Pode ser necessário ajudar a evacuação com pequeno enema baixo ou gás através de uma sonda retal.

Quando a neostigmina é utilizada no tratamento da atonia do músculo detrusor da bexiga, ocorre alívio da disúria pós-operatória, e o intervalo entre a cirurgia e a micção espontânea é reduzido. O fármaco é administrado em dosagem e de forma similar que no tratamento do íleo paralítico. A neostigmina não deve ser utilizada em casos de obstrução do intestino ou da bexiga, na presença de peritonite, nos casos de dúvida quanto à viabilidade do intestino ou quando a disfunção intestinal resulta de doença inflamatória nos intestinos.

Glaucoma e outras indicações oftalmológicas. O glaucoma é uma doença complexa, que se caracteriza por aumento da pressão intraocular e, quando alta o suficiente e persistente, leva à lesão do disco do nervo óptico na sua junção com a retina, podendo resultar em cegueira irreversível. Entre os três tipos de glaucoma — primário, secundário e congênito —, os agentes anti-ChE são valiosos no tratamento da categoria primária, bem como de determinadas categorias do tipo secundário (p. ex., glaucoma afásico, após extração de catarata); o glaucoma congênito raramente responde a qualquer tratamento que não o cirúrgico. O glaucoma primário é subdividido em tipos de ângulo fechado (congestivo agudo) e de ângulo aberto (simples crônico), com base na configuração do ângulo da câmara anterior onde ocorre reabsorção do humor aquoso.

O glaucoma de ângulo fechado é quase sempre uma emergência clínica, em que os fármacos são essenciais para o controle do episódio agudo, enquanto o controle a longo prazo é frequentemente cirúrgico (p. ex., iridectomia periférica ou completa). Já o glaucoma de ângulo aberto tem início insidioso e gradual e, em geral, não apresenta melhora com a cirurgia; nesse caso, o controle da pressão intraocular depende habitualmente do tratamento farmacológico contínuo.

Como os agonistas colinérgicos e os inibidores da ChE também bloqueiam a acomodação e induzem miopia, esses agentes provocam turvação transitória da visão para longe, acuidade visual limitada com pouca luz e perda da visão na margem quando instilados no olho. Com a administração prolongada dos agonistas colinérgicos e dos anti-ChE, o comprometimento da visão diminui. Todavia, outros fármacos sem esses efeitos adversos, como os antagonistas dos receptores β -adrenérgicos, análogos das prostaglandinas ou inibidores da anidrase carbônica, tornaram-se as principais formas de tratamento tópico para o glaucoma de ângulo aberto (Alward, 1998), enquanto os inibidores da AChE são reservados para as afecções crônicas, quando os pacientes tornam-se refratários aos fármacos anteriormente citados. O tratamento tópico com inibidores da ChE de ação longa, como o ecotiofato, produz sintomas característicos de inibição sistêmica da ChE. O tratamento com ecotiofato no glaucoma avançado pode estar associado à produção de cataratas (Alward, 1998).

Os agentes anti-ChE têm sido empregados localmente no tratamento de uma variedade de outras afecções oftalmológicas menos comuns, incluindo esotropia de acomodação e miastenia gravis restrita aos músculos extraoculares e das pálpebras. A síndrome de Adie (ou pupila tônica) resulta da disfunção do corpo ciliar, talvez

pela degeneração nervosa local. Foi relatado que a fisostigmina em baixas concentrações diminui a visão embaçada e a dor associada a essa afecção. Quando alternados com um fármaco miotático, como a atropina, os anti-ChE de ação curta mostraram-se úteis para ruptura de aderências entre a íris e o cristalino ou a córnea. (Para um relato completo do uso dos anti-ChE na terapia ocular, ver o Capítulo 64).

Miastenia gravis. É uma doença neuromuscular, caracterizada por fraqueza e acentuada fadigabilidade do músculo esquelético (Drachman, 1994); com frequência, ocorrem exacerbações e remissões parciais. A semelhança entre os sintomas dessa doença e do envenenamento de animais por curare sugeriu a Jolly que a fisostigmina, um fármaco então conhecido pela sua capacidade de antagonizar o curare, poderia ter valor terapêutico. Passaram-se 40 anos para que a sua sugestão se tornasse objeto de estudo clínico sistemático.

O defeito na miastenia gravis situa-se na transmissão sináptica, na junção neuromuscular. Quando um nervo motor em um indivíduo normal é estimulado com 25 Hz, as respostas elétricas e mecânicas são bem mantidas. Existe uma margem adequada de segurança para a manutenção da transmissão neuromuscular. As respostas iniciais no paciente miastênico podem ser normais, porém diminuem rapidamente, o que é consistente com a fadiga muscular rápida observada nos pacientes.

A importância relativa dos defeitos pré e pós-juncionais na miastenia gravis foi objeto de considerável polêmica até Patrick e Lindstrom constatarem que coelhos imunizados com o receptor nicotínico purificado de enguias elétricas desenvolveram lentamente fraqueza muscular e dificuldades respiratórias, que se assemelham aos sintomas da miastenia gravis. Os coelhos também apresentavam respostas decrescentes após estimulação nervosa repetida, aumento da sensibilidade ao curare e, após administração de agentes anti-AChE, melhora sintomática e eletrofisiológica da transmissão neuromuscular. Esse modelo animal estimulou uma intensa investigação sobre a possibilidade de a doença natural representar uma resposta autoimune dirigida para o receptor de ACh. São detectados anticorpos antirreceptores no soro de 90% dos pacientes com a doença, embora o estado clínico deles não exiba uma correlação precisa com os títulos de anticorpos (Drachman, 1994; Lindstrom, 2000).

O quadro que surge é o de que a miastenia gravis é causada por uma resposta autoimune primariamente contra o receptor de ACh na placa terminal pós-juncional. Esses anticorpos reduzem o número de receptores detectáveis por ensaios de ligação à α -neurotoxina de serpente (Fambrough e cols., 1973) ou por medidas eletrofisiológicas da sensibilidade a ACh (Drachman, 1994). Aparecem imunocomplexos, juntamente com anormalidades ultraestruturais pronunciadas, na fenda sináptica, e aumenta a degradação dos receptores por meio de lise na placa terminal, mediada pelo complemento. A síndrome de Lambert-Eaton é uma doença relacionada, que também compromete a transmissão neuromuscular. Nesse caso, os anticorpos são dirigidos contra canais de Ca^{2+} , necessários para a liberação pré-sináptica de ACh (Lang e cols., 1998).

Em um subgrupo de 10% de pacientes que manifestam a síndrome miastênica, a fraqueza muscular tem uma base congênita, mais do que autoimune. A caracterização das bases bioquímicas e genéticas do distúrbio congênito demonstrou a ocorrência

de mutações no receptor de acetilcolina, que afetam a ligação do transmissor e a cinética e duração da abertura dos canais (Engel e cols., 2008; Sine e Engel, 2006). Ocorrem outras mutações, como a deficiência na forma de AChE que contém a unidade de cauda semelhante ao colágeno. Conforme esperado, após a administração de agentes anti-ChE (ver a discussão seguinte), não ocorre nenhuma melhora subjetiva na maioria dos pacientes com miastenia congênita ainda que algumas das síndromes de canal citadas anteriormente possam ser amenizadas pela farmacologia.

Diagnóstico. Embora o diagnóstico de miastenia gravis autoimune possa ser habitualmente estabelecido com base na anamnese e nos sinais e sintomas, sua diferenciação de determinadas doenças neurastênicas, infecciosas, endócrinas, congênicas, neoplásicas e neuromusculares degenerativas pode constituir um desafio. Todavia, a miastenia gravis é a única afecção em que as deficiências já mencionadas podem melhorar notavelmente com a medicação anti-ChE. O teste do edrofônio para avaliação de possível miastenia gravis é efetuado pela injeção intravenosa rápida de 2 mg de cloreto de edrofônio, seguida de outra dose de 8 mg se a primeira não tiver efeito em 45 s; a resposta positiva consiste em uma breve melhora da força, não acompanhada de fasciculação lingual (que ocorre geralmente em pacientes não miastênicos).

A administração de uma dose excessiva de agente anti-ChE resulta em *crise colinérgica*. Essa crise caracteriza-se por fraqueza em consequência da despolarização generalizada da placa terminal motora; outras características resultam da estimulação excessiva dos receptores muscarínicos. A fraqueza decorrente do bloqueio de despolarização pode assemelhar-se à fraqueza miastênica, que se manifesta quando a medicação anti-ChE é insuficiente. Fazer a distinção tem importância prática óbvia, visto que a primeira é tratada pela suspensão do agente anti-ChE, e a segunda, pela sua administração. Quando o teste do edrofônio é efetuado com cautela, limitando a dose a 2 mg e com disponibilidade imediata de recursos para reanimação respiratória, a ocorrência de uma diminuição adicional da força indica uma crise colinérgica, enquanto uma melhora significa fraqueza miastênica. Caso ocorra uma reação muscarínica grave, deve-se administrar imediatamente sulfato de atropina, 0,4-0,6 mg ou mais por via intravenosa (para detalhes completos, ver Drachman, 1994; Osserman e cols., 1972). A detecção de anticorpos antirreceptores em biopsias de músculo ou no plasma é amplamente utilizada atualmente para estabelecer o diagnóstico.

Tratamento. A piridostigmina, a neostigmina e o ambenônio constituem os fármacos anti-ChE padrões utilizados no tratamento sintomático da miastenia gravis. Todos podem aumentar a resposta do músculo miastênico a impulsos nervosos repetitivos, primariamente pela preservação da ACh endógena. Após inibição da AChE, os receptores em uma área de corte transversal maior da placa terminal são presumivelmente expostos a concentrações de ACh suficientes para a abertura dos canais e a produção de um potencial de placa terminal pós-sináptico.

Uma vez estabelecido o diagnóstico de miastenia gravis, pode-se determinar empiricamente a dose oral única ideal de um agente anti-ChE. São efetuados registros em condições basais para a força de preensão da mão, capacidade vital e diversos sinais e sintomas que refletem a força de vários grupos musculares. A seguir,

o paciente recebe uma dose oral de pirodostigmina (30-60 mg), neostigmina (7,5-15 mg) ou ambenônio (2,5-5 mg). A melhora da força muscular e as alterações nos outros sinais e sintomas são observadas a intervalos frequentes, até haver um retorno ao estado basal. Depois de 1 h ou mais nesse estado, o fármaco é novamente administrado, em uma dose de uma a uma vez e meia a quantidade inicial, repetindo-se então as mesmas observações. Essa sequência é continuada, com incrementos crescentes de metade da dose inicial, até obter a resposta ideal.

Devido à duração de ação desses fármacos, o intervalo necessário entre as doses orais para manter a força muscular é em geral de 2-4 h para a neostigmina, de 3-6 h para a pirodostigmina ou de 3-8 h para o ambenônio. Entretanto, a quantidade necessária pode variar de um dia para outro; o estresse físico ou emocional, as infecções intercorrentes e a menstruação exigem quase sempre um aumento na frequência ou no tamanho da dose. Exacerbações e remissões imprevisíveis do estado miastênico podem exigir um ajuste da dose. A pirodostigmina está disponível em comprimidos de liberação prolongada, contendo um total de 180 mg, dos quais 60 mg são liberados imediatamente e 120 mg no decorrer de várias horas; esse preparado é útil para manter pacientes por períodos de 6-8 h; entretanto, deve ser reservado para uso ao deitar. Os efeitos adversos muscarínicos cardiovasculares e gastrintestinais dos fármacos anti-ChE geralmente podem ser controlados com atropina ou outros anticolinérgicos (ver Capítulo 9). Todavia, esses anticolinérgicos mascaram muitos efeitos adversos de uma dose excessiva de um agente anti-ChE. Na maioria dos pacientes, eventualmente desenvolve-se tolerância aos efeitos muscarínicos. Diversos fármacos, incluindo os curarizantes e determinados antibióticos e anestésicos gerais, interferem na transmissão neuromuscular (ver Capítulo 11); sua administração a pacientes com miastenia gravis exige o ajuste apropriado da dose de anti-ChE e outras precauções.

Outras medidas terapêuticas são essenciais no tratamento dessa doença. Os glicocorticoides promovem uma melhora clínica em uma alta porcentagem de pacientes. Todavia, quando o tratamento com esteroides é mantido por períodos prolongados, pode haver uma elevada incidência de efeitos adversos (ver Capítulo 42). A redução gradual das doses de manutenção e os esquemas de esteroides de ação curta em dias alternados são utilizados para minimizar os efeitos adversos. A instituição do tratamento com esteroides aumenta a fraqueza muscular; entretanto, à medida que o paciente melhora com a administração contínua de esteroides, é possível reduzir a quantidade de fármacos anti-ChE (Drachman, 1994). Outros imunossupressores, como a azatioprina e a ciclosporina, também têm sido benéficos em casos mais avançados (ver Capítulo 35).

A timectomia deve ser considerada na miastenia associada à timoma ou quando a doença não é adequadamente controlada por agentes anti-ChE e esteroides. Os riscos e os benefícios relativos do procedimento cirúrgico em comparação com o tratamento com agentes anti-ChE e glicocorticoides exigem uma cuidadosa avaliação. Como o timo contém células mióides com receptores nicotínicos (Schluep e cols., 1987), e um grupo predominante de pacientes apresenta anormalidades tímicas, é possível que o timo seja responsável pela patogenia inicial. O timo também constitui a fonte de células T auxiliares autorreativas.

Considerando a suposta etiologia autoimune da miastenia gravis, a plasmáfereze e a imunoterapia têm produzido resultados benéficos em pacientes que permaneceram incapacitados com os outros tratamentos (Drachman, 1994, 1996). A melhora observada na força muscular correlaciona-se com a redução do título de anticorpos dirigidos contra o receptor ACh nicotínico.

Profilaxia no envenenamento por inibidores da colinesterase.

Estudos realizados em animais de laboratório demonstraram que o tratamento prévio com pirodostigmina diminui a incapacitação e a mortalidade associadas ao envenenamento pelo “agente dos nervos”, particularmente agentes como o soman, que sofrem rápido envelhecimento. A primeira administração em larga escala de pirodostigmina em seres humanos ocorreu em 1990, antecipando um possível ataque com o agente dos nervos na primeira guerra do Golfo Pérsico. Com uma dose oral de 30 mg, a cada 8 h, a incidência de efeitos adversos foi em torno de 1%, porém menos de 0,1% dos indivíduos apresentou uma resposta suficiente para justificar a interrupção do fármaco durante a ação militar (Keeler e cols., 1991). O acompanhamento a longo prazo indica que os veteranos da guerra do Golfo Pérsico que receberam pirodostigmina apresentaram baixa incidência de uma síndrome neurológica, atualmente denominada *síndrome da Guerra do Golfo Pérsico*. Caracteriza-se por comprometimento da cognição, ataxia, confusão, mioneuropatia, adeno-patia, fraqueza e incontinência (Haley e cols., 1997; Institute of Medicine, 2003). Embora a pirodostigmina tenha sido implicada por alguns como agente causal, a ausência de neuropatias semelhantes em pacientes miastênicos tratados com ela indica com muito mais probabilidade a contribuição de uma combinação de agentes nessa síndrome persistente, incluindo organofosfatos de combustão e repelentes contra insetos, além da pirodostigmina. É difícil diferenciar também a toxicidade química residual do estresse pós-traumático sofrido após ação em combate. A pirodostigmina é aprovada pelo FDA para profilaxia contra o soman, um organofosfato que sofre rápido envelhecimento após inibição das colinesterases.

Intoxicação por anticolinérgicos. Além da atropina e de outros agentes muscarínicos, muitos outros fármacos, como as fenotiazinas, os anti-histamínicos e antidepressivos tricíclicos, exibem atividade anticolinérgica central e periférica. A fisostigmina é potencialmente útil na reversão da síndrome anticolinérgica central produzida por superdosagem ou por uma reação incomum a esses fármacos (Nilsson, 1982). A eficácia da fisostigmina na reversão dos efeitos anticolinérgicos desses fármacos foi claramente documentada. Entretanto, outros efeitos tóxicos dos antidepressivos tricíclicos e das fenotiazinas (ver Capítulos 15 e 16), como déficits de condução intraventricular e arritmias ventriculares, não são revertidos pela fisostigmina. Além disso, ela pode provocar convulsões; por conseguinte, seu benefício potencial habitualmente pequeno deve ser avaliado contra esse risco. A sua dose intravenosa ou intramuscular inicial é de 2 mg, com doses adicionais se houver necessidade. A fisostigmina, uma amina terciária, atravessa a barreira hematoencefálica, em contraste com os fármacos anti-ChE quaternários. O uso de anti-ChE para reverter os efeitos de bloqueadores neuromusculares competitivos é discutido no Capítulo 11.

Doença de Alzheimer. Em pacientes com demência progressiva do tipo Alzheimer, foi observada uma deficiência de neurônios colinérgicos intactos, particularmente daqueles que se estendem a partir das áreas subcorticais, como o núcleo basal de Meynert (Capítulo 22). Utilizando uma base racional semelhante àquela usada em outras doenças degenerativas do SNC, foi investigado um tratamento para aumentar as concentrações de neurotransmissores colinérgicos nesse sistema (Mauex e Sano, 1999).

Em 1993 o FDA aprovou o uso da tacrina (tetraidroaminoacridina) na doença de Alzheimer leve a

moderada, mas a elevada incidência de aumento da alanina-aminotransferase e de hepatotoxicidade limitou a utilidade desse fármaco. Os demais efeitos adversos foram os típicos para os inibidores de AChE.

Subsequentemente, a donepezila foi aprovada para uso clínico. Foi constatada uma melhora da cognição e da função clínica global nos intervalos estudados de 21-81 semanas (Dooley e Lamb, 2000). Em estudos a longo prazo, a donepezila retardou a progressão sintomática da doença por períodos de até 55 semanas. Os efeitos adversos são atribuíveis, em grande parte, à estimulação colinérgica excessiva, sendo relatados com mais frequência náuseas, diarreia e vômitos. O fármaco é bem tolerado em doses únicas diárias. Em geral, são administradas doses de 5 mg à noite; se for bem tolerada, pode ser aumentada para 10 mg/dia.

A rivastigmina, um inibidor carbamatoilante de ação longa, foi aprovada para uso nos EUA e na Europa. Apesar do menor número de pesquisas conduzidas a eficácia, tolerabilidade e efeitos adversos desse fármaco são similares aos da donepezila (Corey-Bloom e cols., 1998; Giacobini, 2000). A galantamina é outro inibidor da AChE recentemente aprovado pelo FDA. Possui um perfil de efeitos adversos semelhante ao da donepezila e rivastigmina.

Estes três inibidores de colinesterase, cujas características de afinidade e hidrofobicidade para atravessar a barreira hematoencefálica e ter duração de ação prolongada, juntamente com um aminoácido excitatório que mimetiza o transmissor, a memantina, constituem o tratamento atual. Estes fármacos não modificam a doença e não têm ações bem documentadas na patologia da doença de Alzheimer. Entretanto, o conjunto de evidências indica que retardam o declínio das funções cognitivas e as manifestações comportamentais por um tempo limitado (Capítulo 22). A pesquisa clínica atual é direcionada para ações sinérgicas de inibir os processos inflamatórios ou neurodegenerativos e associar a inibição da colinesterase com moduladores seletivos do receptor colinérgico.

BIBLIOGRAFIA

- Alward WLM. Medical management of glaucoma. *N Engl J Med*, **1998**, 339:1298–1307.
- Baron RL. Carbamate insecticides. In, *Handbook of Pesticide Toxicology*, vol. 3. (Hayes WJ Jr., Laws ER Jr., eds.) Academic Press, San Diego, **1991**, pp. 1125–1190.
- Bourne Y, Marchot P, Taylor P. Acetylcholinesterase inhibition by fasciculins: crystal structure of the complex. *Cell*, **1995**, 83:493–506.
- Burkhart CG. Relationship of treatment resistant head lice to the safety and efficacy of pediculicides. *Mayo Clin Proc*, **2004**, 79:661–666.
- Camp S, DeJaco A, Zhang L, et al. Acetylcholinesterase expression in muscle is specifically controlled by a promoter selective enhancer in the first intron. *J Neurosci*, **2008**, 28:2459–2470.
- Cerasoli DM, Griffiths EM, Doctor BP, et al. In vitro and in vivo characterization of recombinant human butyrylcholinesterase (Protexia) as a potential nerve agent scavenger. *Chem Biol Interactions*, **2005**, 157-158:363–365.
- Cohan SL, Pohlmann JLW, Mikszewski J, O'Doherty DS. The pharmacokinetics of pyridostigmine. *Neurology*, **1976**, 26: 536–539.
- Corey-Bloom J, Anand R, Veach J. A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tartrate), a new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Int J Psychopharmacol*, **1998**, 1:55–65.
- Costa LG. Current issues in organophosphate toxicology. *Clin Chim Acta*, **2006**, 366:1–13.
- Costa LG, Cole TB, Furlong CE. Polymorphisms of paroxonase and their significance in clinical toxicology of organophosphates. *J Toxicol Clin Toxicol*, **2003**, 41:37–45.
- Cummings JL. Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, **2004**, 351:56–67.
- Cyglar M, Schrag J, Sussman JL, et al. Relationship between sequence conservation and three dimensional structure in a large family of esterases, lipases and related proteins. *Protein Sci*, **1993**, 2:366–382.
- De Bleecker J, Willems J, De Reuck J, Santens P, Lison D. Histological and histochemical study of paraoxon myopathy in the rat. *Acta Neurol Belg*, **1991**, 91:255–70.
- Dobbertin A, Hrabouska A, Dembele K, et al. Targeting acetylcholinesterase in neurons: A dual processing function for the praline rich membrane anchor and the attachment domain of the catalytic subunit. *J Neurosci*, **2009**, 29:4519–4530.
- Dooley M, Lamb HM Donepezil: A review of its use in Alzheimer's disease. *Drugs Aging*, **2000**, 16:199–226.
- Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med*, **1994**, 330:1797–1810.
- Drachman DB. Immunotherapy in neuromuscular disorders: Current and future strategies. *Muscle Nerve*, **1996**, 19:1239–1251.
- Eaton DL, Daroff RB, Autrup H, et al. Review of the toxicology of chlorpyrifos with an emphasis on human exposure and neurodevelopment. *Clin Rev Toxicol*, **2008**, 38:1–125.
- Ecobichon DJ. Carbamates. In, *Experimental and Clinical Neurotoxicology*, 2nd ed. (Spencer, PS, Schauburg HH, eds.) Oxford University Press, New York, **2000**.
- Eddleston M, Buckley NA, Eyer P, Dawson AR. Management of acute organophosphorous pesticide poisoning. *Lancet*, **2008**, 371:597–607.
- Eddleston M, Eyer P, Worek F, Juszczak E, et al. Pralidoxime in acute organophosphorus insecticide poisoning—a randomized controlled trial. *PLoS Med*, **2009**, 6: e1000104.
- Engel AG, Shen X-M, Selcen D, Sine SM. Further observations in congenital myasthenic syndromes. *Ann NY Acad Sci*, **2008**, 1132:104–113.
- Fambrough DM, Drachman DB, Satyamurti S. Neuromuscular junction in myasthenia gravis: decreased acetylcholine receptors. *Science*, **1973**, 182:293–295.
- Froede HC, Wilson IB. Acetylcholinesterase. In, *The Enzymes*, vol. 5. (Boyer PD, ed.) Academic Press, New York, **1971**, pp. 87–114.
- Furlong CE. Genetic variability in the cytochrome P450—paraoxonase 1 pathway for detoxication of organophosphorus compounds. *J Biochem Molec Toxicol*, **2007**, 21:197–205.
- Gallo MA, Lawryk NJ. Organic phosphorus pesticides. In, *Handbook of Pesticide Toxicology*, vol. 2. (Hayes WJ Jr., Laws ER Jr., eds.) Academic Press, San Diego, CA, **1991**, pp. 917–1123.
- Giacobini E. Cholinesterase inhibitors: From the Calabar bean to Alzheimer's therapy. In, *Cholinesterases and Cholinesterase Inhibitors*. (Giacobini E, ed.) Martin Dunitz, London, **2000**, pp. 181–227.

- Glynn P. Neural development and neurodegeneration: Two faces of neuropathy target esterase. *Prog Neurobiol*, **2000**, 61:61–74.
- Haley RW, Kurt TL, Hom J. Is there a Gulf War syndrome? *JAMA*, **1997**, 277:215–222.
- Harel M, Aharoni A, Gaidukov L, *et al.* Structure and evolution of the serum paraoxonase family of detoxifying and antiatherosclerotic enzymes. *Nat Struct Mol Biol*, **2004**, 11: 412–419.
- Holmstedt B. Cholinesterase inhibitors: an introduction. In, *Cholinesterases and Cholinesterase Inhibitors*. (Giacobini E, ed.) Martin Dunitz, London, **2000**, pp. 1–8.
- Institute of Medicine (National Academy of Science–USA). *Gulf War and Health Volume 2*, National Academies Press, Washington, DC, **2003**.
- Jennings LL, Malecki M, Komives EA, Taylor P. Direct analysis of the kinetic profiles of organophosphate-acetylcholinesterase adducts by MALDI-TOF mass spectrometry. *Biochemistry*, **2003**, 42:11083–11091.
- Johnson MK. Symposium introduction: retrospect and prospects for neuropathy target esterase (NTE) and the delayed polyneuropathy (OPIDP) induced by some organophosphorus esters. *Chem Biol Interact*, **1993**, 87:339–346.
- Karczmar AG. History of the research with anticholinesterase agents. In, *Anticholinesterase Agents*, vol. 1, *International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics*, section 13. (Karczmar AG, ed.) Pergamon Press, Oxford, **1970**, pp. 1–44.
- Keeler JR, Hurst CG, Dunn MA. Pyridostigmine used as a nerve agent pretreatment under wartime conditions. *JAMA*, **1991**, 266:693–695.
- Lang B, Waterman S, Pinto A, *et al.* The role of autoantibodies in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Ann NY Acad Sci*, **1998**, 841:596–605.
- Lindstrom JM. Acetylcholine receptors and myasthenia. *Muscle Nerve*, **2000**, 23:453–477.
- Lindstrom JM. Myasthenia gravis and the tops and bottoms of AChRs-antigenic structure of the MIR and specific immunosuppression of EAMG using AChR cytoplasmic domains. *Ann NY Acad Sci*, **2008**, 1132:29–41.
- Lockridge O, Bartels CF, Vaughan TA, *et al.* Complete amino acid sequence of human serum cholinesterase. *J Biol Chem*, **1987**, 262:549–557.
- Lockridge O, Masson P. Pesticides and susceptible populations: People with butyrylcholinesterase genetic variants may be at risk. *Neurotoxicology*, **2000**, 21:113–126.
- Lotti M. Low-level exposures to organophosphorus esters and peripheral nerve function. *Muscle Nerve*, **2002**, 25:492–504.
- Lu PH, Edland SD, Teng E, *et al.* Donepezil delays progression of A.D. in MCI subjects with depressive symptoms. *Neurology*, **2009**, 72:2115–2212.
- Mackness M, Durrington P, Mackness B. Paraoxonase 1 activity, concentration and genotype in cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol*, **2004**, 15:399–404.
- Markesbery WR (ed.). *Neuropathology of Dementing Disorders*. Arnold, London, **1998**.
- Massoulié J. Molecular forms and anchoring of acetylcholinesterase. In, *Cholinesterases and Cholinesterase Inhibitors*. (Giacobini E, ed.) Martin Dunitz, London, **2000**, pp. 81–103.
- Nilsson E. Physostigmine treatment in various drug-induced intoxications. *Ann Clin Res*, **1982**, 14:165–172.
- Nozaki H, Aikawa N. Sarin poisoning in Tokyo subway. *Lancet*, **1995**, 346:1446–1447.
- Osserman KE, Foldes FF, Jenkins G. Myasthenia gravis. In, *Neuromuscular Blocking and Stimulating Agents*, vol. 11, *International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics*, section 14. (Cheymol J, ed.) Pergamon Press, Oxford, **1972**, pp. 561–618.
- Padilla S, Sung HJ, Moser VC. Further assessment of an in vitro screen that may help identify organophosphate insecticides that are more acutely toxic to the young. *J Toxicol Environ Health*, **2004**, 67:1477–1489.
- Patrick J, Lindstrom J. Autoimmune response to acetylcholine receptor. *Science*, **1973**, 180:871–872.
- Ponec RJ, Saunders MD, Kimmey MB. Neostigmine for the treatment of acute colonic pseudo-obstruction. *N Engl J Med*, **1999**, 341:137–141.
- Reiner E, Radic' Z. Mechanism of action of cholinesterase inhibitors. In, *Cholinesterases and Cholinesterase Inhibitors*. (Giacobini E, ed.) Martin Dunitz, London, **2000**, pp. 103–120.
- Rosenberry TL. Acetylcholinesterase. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol*, **1975**, 43:103–218.
- Schluep M, Wilcox N, Vincent A, *et al.* Acetylcholine receptors in human thymic myoid cells in situ: An immunohistological study. *Ann Neurol*, **1987**, 22:212–222.
- Schumacher M, Camp S, Maulet Y, *et al.* Primary structure of *Torpedo californica* acetylcholinesterase deduced from its cDNA sequence. *Nature*, **1986**, 319:407–409.
- Silman I, Sussman JL. Structural studies on acetylcholinesterase. In, *Cholinesterases and Cholinesterase Inhibitors*. (Giacobini E, ed.) Martin Dunitz, London, **2000**, pp. 9–26.
- Sine SM, Engel AG. Recent advances in Cys-loop receptor structure and function. *Nature (London)* **2006**, 440:448–455.
- Storm JE, Rozman KK, Doull J. Occupational exposure limits for 30 organophosphate pesticides based on inhibition of red blood cell acetylcholinesterase. *Toxicology*, **2000**, 150:1–29.
- Sussman JL, Harel M, Frolov F, *et al.* Atomic structure of acetylcholinesterase from *Torpedo californica*: A prototypic acetylcholine-binding protein. *Science*, **1991**, 253:872–879.
- Taylor P, Luo ZD, Camp S. The genes encoding the cholinesterases: structure, evolutionary relationships and regulation of their expression. In, *Cholinesterases and Cholinesterase Inhibitors*. (Giacobini E, ed.) Martin Dunitz, London, **2000**, pp. 63–80.
- Taylor P, Radic' Z. The cholinesterases: from genes to proteins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, **1994**, 34:281–320.
- Wong L, Radic' Z, Bruggemann RJ, *et al.* Mechanism of oxime reactivation of acetylcholinesterase analyzed by chirality and mutagenesis. *Biochemistry*, **2000**, 39:5750–5757.
- Xie W, Stribley JA, Chatonnet A, *et al.* Postnatal development delay and supersensitivity to organophosphate in gene-targeted mice lacking acetylcholinesterase. *J Pharmacol Exp Ther*, **2000**, 293:892–902.

11

Capítulo

Fármacos que atuam na junção neuromuscular e nos gânglios autônomos

Ryan E. Hibbs e
Alexander C. Zambon

O receptor nicotínico da acetilcolina (ACh) medeia a neurotransmissão pós-sináptica na junção neuromuscular e nos gânglios autônomos periféricos; no SNC, esse receptor controla em grande parte a liberação dos neurotransmissores pelas estruturas pré-sinápticas. O receptor é denominado de *receptor nicotínico da acetilcolina* porque pode ser estimulado pelo alcaloide *nicotina* e pelo neurotransmissor ACh. Na junção neuromuscular e nos gânglios, existem diferentes subtipos de receptores nicotínicos, e vários fármacos que atuam nesses receptores conseguem diferenciá-los.

RECEPTOR NICOTÍNICO DA ACETILCOLINA

A ligação da ACh ao receptor nicotínico inicia o potencial da placa terminal (PPT) nos músculos ou o potencial pós-sináptico excitatório (PPSE) nos gânglios periféricos, como foi apresentado no Capítulo 8. Estudos clássicos das ações do curare e da nicotina realizados há mais de um século fizeram desse receptor o protótipo dos receptores farmacológicos. Tirando proveito das estruturas especializadas que se desenvolveram evolutivamente para mediar a neurotransmissão colinérgica e das toxinas naturais que bloqueiam a atividade motora, pesquisadores isolaram e caracterizaram os receptores nicotínicos periféricos e depois os centrais. Essas descobertas representam marcos fundamentais no desenvolvimento da farmacologia molecular.

História. Os órgãos elétricos das espécies aquáticas *Electrophorus* e *Torpedo* fornecem grandes quantidades de receptores nicotínicos. Embriologicamente, os órgãos elétricos originam-se do tecido mioide; contudo, ao contrário dos músculos esqueléticos de vertebrados, nos quais a placa motora terminal ocupa 0,1% ou menos da superfície celular, até 40% da superfície da membrana dos órgãos elétricos são excitáveis e contêm receptores colinérgicos. A descoberta do antagonismo aparentemente irreversível da transmissão neuromuscular por toxinas α retiradas dos venenos da serpente venenosa *Bungarus multicinctus* ou de algumas variedades de najas (*Naja naja*) forneceu marcadores apropriados para a identificação do receptor. As toxinas α são peptídeos com cerca de 7 kDa. Em 1970, foram usadas

toxinas marcadas com radioisótopos para estudar o receptor colinérgico isolado *in vitro* (Changeux e Edelstein, 1998). As toxinas α têm afinidades extremamente altas e taxas lentas de dissociação do receptor, ainda que a interação seja não covalente. *In situ* e *in vitro*, o comportamento dessas toxinas é semelhante ao esperado para um antagonista de alta afinidade. Como a neurotransmissão colinérgica medeia a atividade motora dos vertebrados marinhos e mamíferos, ao longo da evolução surgiram várias toxinas peptídicas, terpinoides e alcaloides que bloqueiam os receptores nicotínicos cuja função é facilitar a predação ou proteger as espécies animais e vegetais dos agentes predadores (Taylor e cols., 2007).

Por fim, a purificação do receptor obtido das espécies *Torpedo* possibilitou o isolamento dos DNA complementares (cDNA) para cada uma das subunidades. Por sua vez, esses cDNAs possibilitaram a clonagem dos genes que codificam as várias subunidades dos receptores obtidos dos neurônios e músculos de mamíferos (Numa e cols., 1993). Com a expressão simultânea de várias permutações dos genes que codificam cada subunidade individual nos sistemas celulares e então medindo a ligação e os eventos eletrofisiológicos resultantes da ativação pelos agonistas, pesquisadores conseguiram correlacionar as propriedades funcionais com as estruturas primárias dos subtipos de receptores (Changeaux e Edelstein, 2005; Karlin, 2002; Sine e cols., 2008).

Estrutura do receptor nicotínico. O receptor nicotínico do órgão elétrico e do músculo esquelético dos vertebrados é um pentâmero composto de quatro subunidades diferentes (α , β , γ e δ) na relação estequiométrica de 2:1:1:1, respectivamente. Nas placas terminais dos músculos inervados dos adultos, a subunidade γ foi substituída pela subunidade ϵ , que é bastante semelhante à anterior. As subunidades individuais se originam de um único gene primordial e têm homologia de cerca de 40% em suas sequências de aminoácidos.

O receptor nicotínico tornou-se o protótipo de outros canais iônicos pentaméricos ativados por ligandos, que incluem os receptores para os aminoácidos inibitórios (ácido γ -aminobutírico e glicina; Capítulo 14) e alguns receptores da serotonina (5-HT₃; Capítulo 13). Cada subunidade do receptor pentamérico tem massa molecular entre 40 e 60 kDa. Em cada subunidade os cerca de 210 resíduos aminoterminais constituem o grande domínio extracelular. Em seguida, há quatro domínios transmembrana (TM); a região entre o TM3 e o TM4 forma a maior parte do componente citoplasmático (Figura 11-1).

As cinco subunidades estão dispostas ao redor de um pseudoeixo de simetria para circunscrever um canal (Changeux e Edelstein, 1998; Karlin, 2002; Unwin, 2005). O receptor resultante é uma molécula assimétrica (16 $\times$ 8 nm) de 290 kDa, na qual a maior parte do domínio que não atravessa a membrana encontra-se na

superfície extracelular. O receptor está presente em altas densidades ($10.000/\mu\text{m}^2$) nas áreas juncionais (*i.e.*, placa motora terminal do músculo esquelético e superfície ventral do órgão elétrico). A sequência ordenada de condicionamento dos receptores nessas membranas facilitou a reconstrução da estrutura molecular em imagens de microscopia eletrônica (Figura 11-2).

Os locais de ligação dos agonistas estão presentes nas interfaces das subunidades; nos músculos apenas duas das cinco interfaces de subunidades — $\alpha\gamma$ e $\alpha\delta$ — evoluíram para receber ligantes (Figura 11-2D). Ambas as subunidades que formam a interface da subunidade contribuem para a especificidade do ligante. A ligação dos agonistas e dos antagonistas competitivos reversíveis envolve a sobreposição das superfícies no receptor e se excluem mutuamente. A mensuração das condutâncias da membrana mostrou que a velocidade de transporte iônico é suficientemente rápida (5×10^7 íons por segundo) dependendo da transferência de íons por um canal aberto, em vez de um transportador giratório. Além disso, as alterações da permeabilidade iônica mediadas pelos agonistas (em geral um movimento de entrada de Na^+ e secundariamente de Ca^{2+}) ocorrem por um canal catiônico intrínseco à estrutura do receptor. A região TM2 de cada uma das cinco subunidades forma o perímetro interno do canal. O local de ligação do agonista está estreitamente relacionado com um canal iônico; no receptor muscular, a ligação simultânea de duas moléculas do agonista resulta em uma alteração rápida de conformação, que abre o canal iônico. A ligação e a resposta de controle mostram cooperação positiva. Os detalhes da cinética da abertura dos canais resultaram das técnicas eletrofisiológicas de placa-grampo (*patch-clamp*), que diferenciam eventos de abertura e fechamento individuais de um único receptor (Sakmann, 1992).

Uma proteína ligadora de ACh que é homóloga somente com o domínio extracelular do receptor nicotínico foi identificada em caracóis de água doce ou salgada e caracterizada estrutural e

farmacologicamente (Brejc e cols., 2001). Esta proteína se apresenta como um pentâmero homomérico e fixa ligandos do receptor nicotínico com seletividade similar aos receptores nicotínicos neuronais; sua estrutura cristalina revela uma organização atômica esperada para o receptor nicotínico. Além disso, a fusão da proteína ligadora de ACh com os componentes transmembrana do receptor resulta em uma proteína funcional que contém o canal disparador e modifica seu estado como esperado para o receptor (Bouzat e cols., 2004). Esta proteína ligadora serve como substituta estrutural e funcional do receptor e propiciou a compreensão pormenorizada dos determinantes que governam a especificidade do ligando.

Composição do receptor nicotínico neuronal. A clonagem por homologia das sequências identificou os genes que codificam o receptor nicotínico dos vertebrados. Os receptores nicotínicos neuronais presentes nos gânglios e no SNC também existem como pentâmeros de um, dois ou mais tipos de subunidades. Uma subunidade simples da sequência tipo α (descrita como α_1) é encontrada abundantemente no músculo junto com as subunidades β , δ e γ ou ϵ . Em pelo menos oito subtipos de α (α_2 a α_9) e três do tipo não α (designados como β_2 e β_4) estão presentes nos tecidos neuronais (Figura 11-2). Estudos da abundância e das associações das subunidades dos receptores neuronais do cérebro e dos tecidos periféricos possibilitaram aos pesquisadores identificar as combinações de subunidades que conferem funcionalidade. Embora nem todas as permutações de subunidades α e β resultem em receptores funcionais, a diversidade da composição em subunidades é ampla e excede a capacidade do ligando em distinguir subtipos com base na sua seletividade. Por exemplo, os subtipos α_3/β_4 e α_3/β_2 são comuns nos gânglios periféricos, enquanto o subtipo α_4/β_2 é mais frequente no cérebro. Os subtipos α_2 a α_6 e β_2 a β_4 combinam-se como pentâmeros heteroméricos formados por dois ou três subtipos diferentes, enquanto os subtipos α_7 a α_9 geralmente são encontrados em combinações

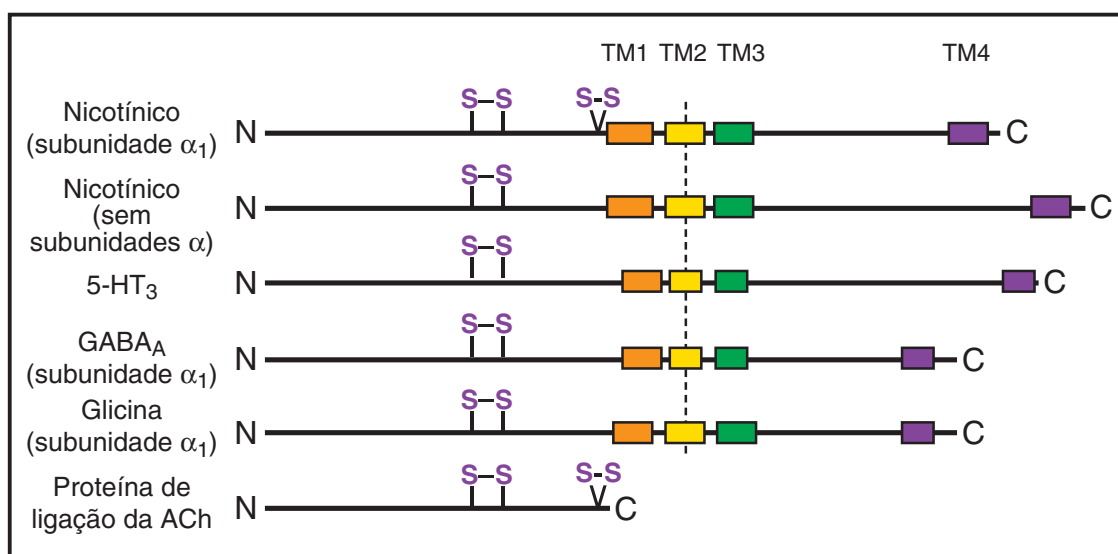


Figura 11-1 Organização das subunidades dos pentâmeros dos canais iônicos regulados por ligandos e da proteína de ligação da ACh. Para cada receptor, a região aminoterminal com cerca de 210 aminoácidos está presente na superfície extracelular. Em seguida, há quatro regiões hidrofóbicas que atravessam a membrana (TM1-TM4), deixando a terminação carboxílica pequena na superfície extracelular. A região TM2 é uma hélice α , enquanto as regiões TM2 de cada subunidade do receptor pentamérico revestem o poro interno do receptor. Duas pontes dissulfídicas nas posições 128-142 e 192-193 estão presentes na subunidade α do receptor nicotínico. A molécula 128-142 é conservada pelas duas famílias de receptores, enquanto as cisteínas adjacentes nas posições 192 e 193 diferenciam as subunidades α da proteína de ligação da acetilcolina e as subunidades β , γ , δ e ϵ do receptor nicotínico.

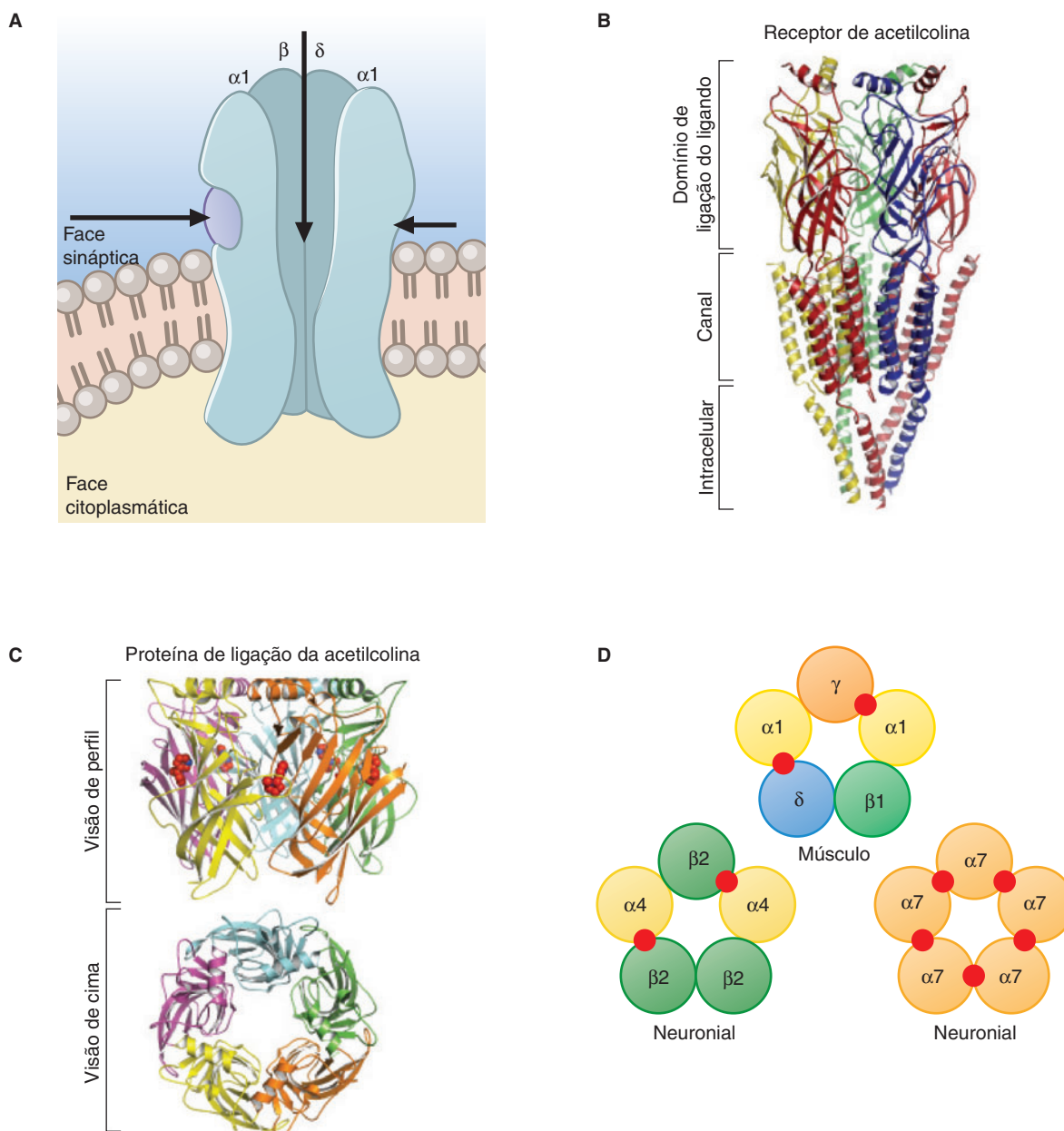


Figura 11-2 Arranjo da subunidade e estrutura molecular do receptor nicotínico da acetilcolina. **A.** Visão longitudinal esquemática com a subunidade γ retirada. As subunidades restantes — duas cópias de α , uma de β e uma de δ — estão ilustradas circundando um canal interno com um vestíbulo externo e sua constrição localizada nos planos profundos da região bilaminar da membrana. As envergaduras das hélices α com estruturas ligeiramente arqueadas formam o perímetro do canal e provêm da região TM2 da sequência linear (Figura 11-1). Os locais de ligação da acetilcolina (ACh) indicados pelas setas estão presentes nas interfaces $\alpha\gamma$ e $\alpha\delta$ (não ilustradas). **B.** Visão longitudinal do receptor do *Torpedo* mostrando a estrutura secundária e a topologia da membrana de dados de micrografia eletrônica de 4 Å (Unwin, 2005). A proteína de ligação da ACh (painel **C**) é homóloga ao domínio extracelular do receptor nicotínico (Figura 11-1). Essa proteína é um homopentâmero que se liga aos ligandos do receptor nicotínico com a seletividade esperada e, quando se combina com as partes TM do receptor, forma um canal funcional regulado por ligando. A estrutura das subunidades da proteína de ligação da ACh é evidenciada na visão em perfil (painel **C**, superior) e de cima (painel **C**, inferior). O agonista nicotina é representado ligado a proteína ligadora de ACh com seus átomos modelados como esferas em **C**. A organização da subunidade do receptor nicotínico é mostrada em **D**, com exemplos da montagem da subunidade e localização do local ligador de agonista (círculos vermelhos pequenos) nas interfaces que contêm a subunidade α nos receptores nicotínicos. Foram observados um total de 17 isoformas de receptores funcionais *in vivo*, com diferentes especificidades para ligantes, permeabilidades $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^{+}$ relativas e funções fisiológicas conforme determinado pela composição da subunidade. A única isoforma encontrada na junção neuromuscular (e no órgão elétrico do *Torpedo*) é a mostrada. As 16 isoformas de receptores neuronais, encontradas em gânglios autônômicos e no sistema nervoso central, formam receptores nicotínicos homo e heteropentaméricos compostos de subunidades $\alpha 2$ - $\alpha 10$ e $\beta 2$ - $\beta 4$.

homoméricas. As seletividades diferentes dos subtipos de receptor pelo Na^+ e Ca^{2+} sugerem que alguns subtipos podem ter outras funções, além da sinalização transináptica rápida.

AGENTES BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES

O bloqueador neuromuscular clássico, curare, foi a ferramenta que Claude Bernard usou em meados do século XIX para demonstrar o local de ação do fármaco na junção neuromuscular ou próximo dela. Os bloqueadores neuromusculares atuais caem em duas classes em geral, despolarizantes e competitivos não despolarizantes. No presente um único fármaco despolarizante, suxametônio, tem uso clínico geral enquanto estão disponíveis múltiplos fármacos competitivos/não despolarizantes (Figura 11-3).

História, fontes e química. Curare é um termo genérico usado para descrever vários venenos de flechas usadas na América do Sul. Esse fármaco tem sido usado há séculos pelos índios que vivem às margens dos rios Amazonas e Orinoco para imobilizar e paralisar animais selvagens utilizados como alimento; a morte resulta da paralisia dos músculos esqueléticos. Durante muito tempo, a preparação do curare esteve envolta em mistério e era confiada apenas aos curandeiros feiticeiros das tribos. Pouco depois da descoberta do continente americano, exploradores europeus e botânicos ficaram interessados pelo curare e, no final do século XVI, amostras das preparações nativas foram enviadas à Europa. Depois do estudo pioneiro do cientista/explorador von Humboldt em 1805, as fontes botânicas do curare tornaram-se objeto de muitas pesquisas de campo. Os curares encontrados na Amazônia oriental provêm das espécies *Strychnos*; essas e outras espécies sul-americanas da *Strychnos* contêm principalmente alcaloides bloqueadores neuromusculares quaternários. As espécies asiáticas, africanas e australianas contêm, quase todas, alcaloides terciários semelhantes à estricnina.

Aparentemente, o uso clínico moderno do curare teve início em 1932, quando West aplicou preparações altamente purificadas em pacientes portadores de tétano e distúrbios espásticos. As pesquisas com curare foram aceleradas pelo trabalho de Gill que, depois do estudo prolongado e detalhado dos métodos nativos de preparação do curare, trouxe aos EUA uma quantidade suficiente do fármaco autêntico para possibilitar a realização de estudos químicos e farmacológicos. Em 1942, Griffith e Johnson publicaram o primeiro ensaio com curare para produzir relaxamento muscular em anestesia geral. Os detalhes da história fascinante do curare e a identificação química dos alcaloides derivados podem ser encontrados nas edições anteriores deste livro.

King estabeleceu a estrutura essencial da *tubocurarina* em 1935 (Figura 11-3). A *metocurarina* (conhecida anteriormente como *dimetil-tubocurarina*), um derivado sintético, contém três grupos metila adicionais e, em humanos, esse composto tem potências 2 a 3 vezes maiores do que a da tubocurarina. Os alcaloides mais potentes do curare são as toxiferinas obtidas da planta *Strychnos toxifera*. Um derivado sintético conhecido como cloreto de alcurônio (dicloreto de *N,N'*-dialilnortoxiferínio) foi muito utilizado clinicamente na Europa e em outros países. As sementes das árvores e dos arbustos do gênero *Erythrina*, que se distribuem amplamente nas

regiões tropicais e subtropicais, contêm eritroidinas que apresentam atividade semelhante à do curare. A *galamina* é um de uma série de substitutos sintéticos do curare descritos por Bovet e colaboradores em 1949.

Os primeiros estudos da relação estrutura-atividade levaram ao desenvolvimento da série de *bis*-trimetilamônios de polimetileno (classificados como *compostos de metônio*). Entre estes, o fármaco mais potente na junção neuromuscular foi o composto cuja cadeia continha 10 átomos de carbono entre os nitrogênios quaternários: decametônio (C10) (Figura 11-3). O composto com 6 átomos de carbono na cadeia — hexametônio (C6) — é praticamente destituído de atividade bloqueadora neuromuscular, mas é particularmente eficaz como agente bloqueador ganglionar (ver adiante).

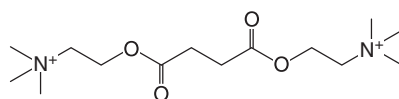
Relações entre estrutura e atividade. Vários aspectos estruturais diferenciam os agentes bloqueadores neuromusculares competitivos dos despolarizantes. Os fármacos competitivos (p. ex., tubocurarina, benzilisoquinolinas, esteroides de amônio e os clorofumaratos ônio-mistos assimétricos) são moléculas relativamente volumosas e rígidas, enquanto os fármacos despolarizantes (p. ex., decametônio [não é mais comercializado nos EUA] e cloreto de suxametônio) em geral têm estruturas mais flexíveis que possibilitam rotações das ligações livres (Figura 11-3). Embora a distância entre os grupos quaternários dos agentes despolarizantes flexíveis possa variar até o limite da distância máxima das ligações (1,45 nm para o decametônio), a distância para os bloqueadores competitivos rígidos geralmente é de $1,0 \pm 0,1$ nm. A L-tubocurarina é significativamente menos potente do que a D-tubocurarina, talvez porque o D-isômero tenha todos os grupos hidrofílicos localizados unicamente em uma superfície.

Propriedades farmacológicas

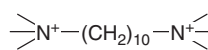
Ações nos sistemas orgânicos

Músculo esquelético. Claude Bernard descreveu pela primeira vez a ação paralisante localizada do curare em 1850. O local de ação da D-tubocurarina e dos outros agentes bloqueadores competitivos na placa motora terminal (uma região espessada da membrana pós-juncional) foi identificado por fluorescência e microscopia eletrônica, aplicação microiontoforética dos fármacos, análise dos canais isolados por técnicas de placa-grampo e registros intracelulares. Os antagonistas competitivos ligam-se ao receptor nicotínico da ACh na placa terminal e, desse modo, bloqueiam competitivamente a ligação da ACh. Quando o fármaco é aplicado diretamente na placa terminal de uma única fibra muscular isolada, a célula muscular torna-se insensível aos impulsos nervosos motores e à ACh aplicada diretamente; entretanto, a região da placa terminal e as demais áreas da membrana da fibra muscular conservam sua sensibilidade normal à despolarização mediada pelo K^+ e à estimulação elétrica direta.

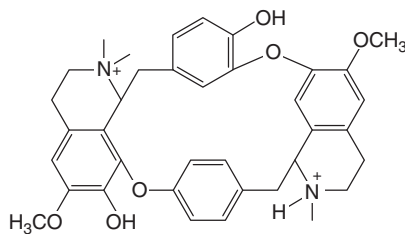
As etapas envolvidas na liberação desse neurotransmissor pelo potencial de ação nervoso, a geração dos potenciais miniaturas da placa terminal (PMPT), sua soma para produzir um potencial pós-juncional na placa terminal (PPT), o desencadeamento do potencial de ação muscular e a contração do músculo são descritos no

Bloqueadores neuromusculares despolarizantes

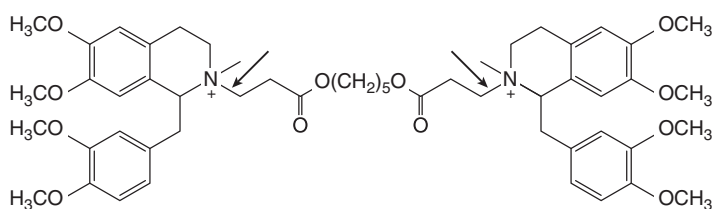
SUXAMETÔNIO



DECAMETÔNIO

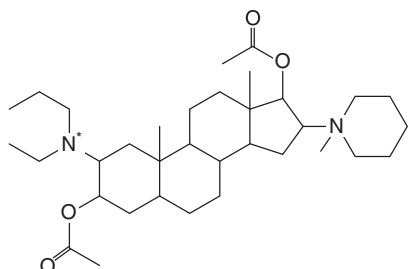
Bloqueadores neuromusculares competitivos benzilisoquinólicos

TUBOCURARINA

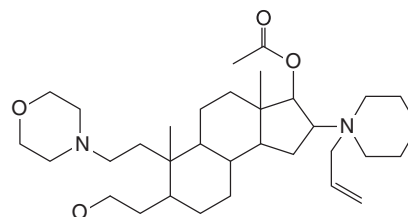


ATRACÚRIO/CISATRACÚRIO

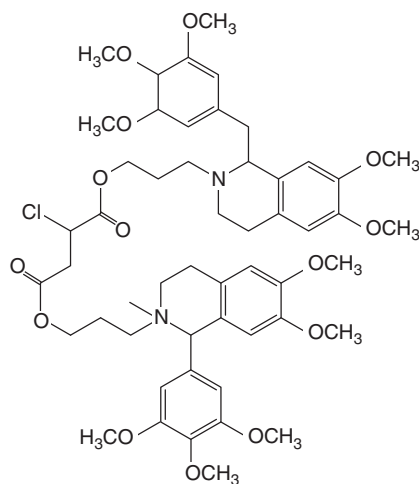
Setas: locais de ruptura para eliminação de Hofmann

Bloqueadores neuromusculares competitivos aminoesteroides

VECURÔNIO

PANCURÔNIO: contém um CH₃ no N⁺

ROCURÔNIO

Bloqueadores neuromusculares competitivos clorofumarato ônio-mistos

GANTACÚRIO

Figura 11-3 Fórmulas estruturais dos principais agentes bloqueadores neuromusculares.

Capítulo 8. Estudos biofísicos com eletrodos de placa demonstraram que os eventos fundamentais desencadeados pela ACh ou por outros agonistas é a abertura “tudo ou nada” dos canais de cada receptor, que dá origem a um pulso de onda quadrada com condutância média do canal aberto de 20-30 picosiemens (pS) e duração distribuída exponencialmente em torno de 1 ms. A duração da abertura do canal depende muito mais do tipo de agonista do que da magnitude da condutância do canal aberto (Sakmann, 1992).

As concentrações crescentes do antagonista competitivo tubocurarina diminuem progressivamente a amplitude do PPT pós-juncional excitatório. A amplitude desse potencial pode cair para menos de 70% do seu valor inicial, antes que ele seja insuficiente para iniciar o potencial de ação muscular propagado; isto constitui um mecanismo de segurança para a transmissão neuromuscular. A análise do antagonismo produzido pela tubocurarina nos eventos de um único canal mostra que, conforme seria de se esperar para um antagonista competitivo, a tubocurarina reduz a frequência dos eventos de abertura dos canais, mas não afeta a condutância ou duração da abertura de um único canal (Katz e Miledi, 1978). Em concentrações mais altas, o curare e outros antagonistas competitivos bloqueiam diretamente os canais por um mecanismo não competitivo com os agonistas e que depende do potencial da membrana (Colquhoun e cols., 1979).

O tempo de decréscimo do PMPT é similar ao intervalo médio de abertura dos canais (1-2 ms). Os PMPTs são decorrentes da liberação espontânea de um ou mais quanta de ACh (cerca de 10^5 moléculas); cada molécula de ACh na sinapse tem uma única oportunidade transitória de ativar o receptor e não volta a ligar-se sucessivamente aos receptores para ativar vários canais antes de ser hidrolisada pela acetilcolinesterase (AChE). A concentração da ACh liberada pelo nervo e que está livre na sinapse diminui mais rapidamente do que o decréscimo do PPT (ou corrente).

Na presença de fármacos anticolinesterásicos, o PPT será prolongado até 25-30 ms, o que é indicativo de religação do transmissor aos receptores adjacentes antes da sua hidrólise pela AChE ou de difusão para fora da sinapse.

Para a ativação é necessária a ligação simultânea de duas moléculas do agonista às interfaces das respectivas subunidades $\alpha\gamma$ e $\alpha\delta$ do receptor. A ativação demonstra cooperação positiva e, desse modo, ocorre com uma faixa estreita de concentrações (Changeux e Edelstein, 1998; Sine e Claudio, 1991). Embora duas moléculas do antagonista competitivo ou da α -toxina das serpentes possam ligar-se a cada molécula do receptor nos locais agonistas, a ligação de uma molécula do antagonista a cada receptor é suficiente para bloquear sua função (Taylor e cols., 1983).

Agentes despolarizantes, como o suxametônio, atuam por um mecanismo diferente. A ação inicial desses fármacos é despolarizar a membrana abrindo os canais da mesma maneira que acontece com a ACh. Entretanto, eles persistem por mais tempo na junção neuromuscular, principalmente porque são resistentes à AChE. Desse modo, a despolarização é mais prolongada, resultando em um período breve de excitação repetitiva que pode provocar excitação muscular transitória e repetitiva (fasciculações). Essa despolarização inicial é seguida do bloqueio da transmissão neuromuscular e da paralisia flácida (denominado de *bloqueio de fase I*). O bloqueio aparece, após uma abertura inicial, porque os canais de sódio perijuncionais se fecham e não reabrem enquanto a placa

terminal não se repolariza. Neste momento, a liberação neuronal de ACh resulta em ligação da ACh aos receptores da placa terminal que já está despolarizada. Estes canais perijuncionais fechados mantêm o sinal de despolarização afetando os canais de repolarização e isolam o restante do músculo da atividade na placa motora. Nos humanos, os fármacos despolarizantes produzem uma sequência de excitação repetitiva seguida de bloqueio da transmissão e de paralisia neuromuscular; contudo, essa sequência é influenciada por fatores como o anestésico usado simultaneamente, o tipo de músculo e a velocidade de administração do fármaco. A Tabela 11-3 descreve as características da despolarização em comparação com o bloqueio competitivo.

Em outras espécies animais e às vezes nos humanos, os fármacos despolarizantes produzem um bloqueio com características especiais, das quais algumas combinam as ações dos agentes despolarizantes e competitivos; esse tipo de ação é conhecido como *mecanismo dual*. Nesses casos, o fármaco despolarizante produz inicialmente fasciculações características e a potencialização dos abalos máximos, seguidas de início rápido do bloqueio neuromuscular. Este bloqueio de fase I é potencializado pelos fármacos anticolinesterásicos (p. ex., ambenônio, edrofônio, neostigmina, piridostigmina, donepezila, galantamina, rivastigmina e tacrina): a inibição da degradação da ACh resulta em fármaco despolarizante adicional, neste caso ACh endógena, na junção neuromuscular. Depois do início do bloqueio, há uma resposta pouco sustentada à estimulação tetânica do nervo motor, intensificação do bloqueio pela tubocurarina e supressão da potencialização pelos agentes anti-ChE. A ação dupla dos agentes bloqueadores despolarizantes também é observada nos registros intracelulares do potencial da membrana; quando o agonista é aplicado continuamente, a despolarização inicial é seguida de uma repolarização gradativa que, sob vários aspectos, assemelha-se à dessensibilização dos receptores.

Em condições clínicas, com o aumento progressivo das concentrações do suxametônio e com o decorrer do tempo, o bloqueio pode converter-se lentamente do tipo despolarizante *fase I* para o tipo não despolarizante, *fase II* (Durant e Katz, 1982). O padrão do bloqueio neuromuscular produzido pelos fármacos despolarizantes em pacientes anestesiados parece depender, em parte, do anestésico; os hidrocarbonetos fluoretados podem mostrar maior tendência à predisposição da placa motora terminal ao bloqueio não despolarizante, depois da administração prolongada do suxametônio (Fogdall e Miller, 1975). Embora a resposta a estimulação periférica durante o bloqueio *fase II* pareça com o de fármacos competitivos, a reversão do bloqueio de *fase II* com administração de anticolinesterásicos (p. ex., com neostigmina) é de difícil previsão e deve ser realizado com extrema cautela. A Tabela 11-1 descreve as características dos bloqueios das fases I e II.

Embora as fasciculações observadas também possam ser causadas pela estimulação da terminação nervosa pré-juncional pelo fármaco despolarizante, provocando a estimulação da unidade motora em sentido antidrômico, o local de ação primária dos bloqueadores competitivos e despolarizantes é a membrana pós-juncional. As ações pré-sinápticas dos agentes competitivos podem tornar-se significativas com a estimulação repetitiva em alta frequência, porque os receptores nicotínicos pré-juncionais podem ser envolvidos na mobilização da ACh a ser liberada pela terminação nervosa (Bowman e cols., 1990; Van der Kloot e Molgo, 1994).

Tabela 11-1

Respostas clínicas e monitoração dos bloqueios neuromusculares das fases I e II por infusão de suxametônio

RESPOSTA	FASE I	FASE II
Potencial de membrana da placa terminal	Despolarizada a -55 mV	Repolarização até -80 mV
Início	Imediato	Transição lenta
Dependente da dose	Menor	Geralmente maior ou após a infusão prolongada
Recuperação	Rápida	Mais prolongada
Série de 4 e estimulação tetânica	Nenhuma atenuação	Atenuação ^a
Inibição pela acetilcolinesterase	Acentua	Reverte ou antagoniza
Resposta muscular	Fasciculações → paralisia flácida	Paralisia flácida

^a A potencialização pós-tetânica segue-se ao enfraquecimento.

Muitos fármacos e toxinas bloqueiam a transmissão neuromuscular por outros mecanismos, entre eles a interferência na síntese ou liberação da ACh (Capítulo 8), mas a maioria deles não é utilizada clinicamente com esse propósito. Uma exceção é a toxina botulínica, que tem sido aplicada localmente nos músculos orbitais como tratamento do blefarospasmo ocular e do estrabismo, bem como também tem sido utilizada para controlar outros espasmos musculares e facilitar o relaxamento da musculatura facial (Capítulos 8 e 64). Essa toxina também tem sido injetada no esfíncter esofágico inferior para tratar acalasia (Capítulo 47). A Figura 11-4 ilustra os locais de ação e a inter-relação dos vários fármacos.

Sequência e características da paralisia. Quando a dose apropriada de um fármaco bloqueador competitivo é injetada por via intravenosa em humanos, a fraqueza motora progride para paralisia flácida total. Os músculos pequenos que se contraem rapidamente (p. ex., músculos dos olhos, do maxilar e da laringe) relaxam antes dos músculos dos membros e do tronco. Em seguida, há paralisia dos músculos intercostais e, por fim, o diafragma é paralisado e a respiração cessa. Em geral, a recuperação dos músculos ocorre em ordem inversa à da paralisia e, desse modo, o diafragma geralmente é o primeiro músculo a recuperar sua função (Feldman e Fauvel, 1994; Viby-Mogensen, 2005).

Depois de uma dose intravenosa única de 10-30 mg de suxametônio, as fasciculações musculares ocorrem rapidamente e concentram-se no tórax e abdome; em seguida, o relaxamento começa em 1 min, atinge intensidade máxima em 2 min e geralmente regride em 5 min. Em geral, a apneia transitória coincide com o efeito máximo. Relaxamento muscular prolongado é obtido com infusão intravenosa contínua. Ao interromper a infusão, os efeitos do fármaco em geral regredem rapidamente, devido a eficiente hidrólise pelas butirilcolinesterases plasmática e hepática. Pode ocorrer dor muscular depois da administração do suxametônio. Pequenas doses de bloqueadores competitivos administrados previamente têm sido usadas para minimizar as fasciculações e a dor muscular causadas pelo suxametônio, mas esse procedimento é controverso, porque aumenta a dose necessária do fármaco despolarizante.

Durante a despolarização prolongada, as células musculares podem perder quantidades significativas de K^+ e acumular Na^+ , Cl^- e Ca^{2+} . Nos pacientes com extensas lesões dos tecidos moles, a saída do K^+ depois da administração prolongada de suxametônio pode ser fatal. As complicações potencialmente fatais da hiperpotassemia

induzida por esse fármaco serão analisadas adiante, mas é importante ressaltar que existem muitas condições nas quais a administração do suxametônio está contraindicada ou deve ser realizada com muito cuidado. A alteração do tipo de bloqueio produzido por esse fármaco (da fase I para a fase II) também gera outras complicações com infusões prolongadas.

Sistema nervoso central. A tubocurarina e outros agentes bloqueadores neuromusculares quaternários são praticamente destituídos de efeitos centrais após a administração das doses habituais, devido a sua incapacidade de atravessar a barreira hematoencefálica. A experiência mais conclusiva realizada para determinar se o curare afeta significativamente as funções centrais na variação posológica utilizada clinicamente foi conduzida por Smith e colaboradores (1947). Smith (um anesthesiologista) permitiu que lhe infundissem por via intravenosa uma quantidade de tubocurarina duas vezes e meia maior do que a necessária para produzir paralisia de todos os músculos esqueléticos. A troca gasosa adequada foi assegurada por respiração mecânica. Em momento algum houve qualquer evidência de lapso de consciência, obnubilação sensorial, analgesia ou distúrbios dos sentidos especiais. Apesar da respiração controlada mecanicamente, Smith teve “falta de ar” e sensação de asfixia causada pelo acúmulo de saliva não deglutida na faringe. A experiência foi decididamente desagradável, mas os resultados foram claros: a tubocurarina administrada por via intravenosa, mesmo que em doses grandes, não causa quaisquer efeitos estimulador ou depressor central ou analgesia.

Gânglios autônomos e receptores muscarínicos. Os agentes bloqueadores neuromusculares mostram potências variáveis na produção de bloqueio ganglionar. Assim como ocorre na placa motora terminal, o bloqueio ganglionar pela tubocurarina e por outros agentes estabilizadores é revertido ou antagonizado pelos fármacos anti-ChE.

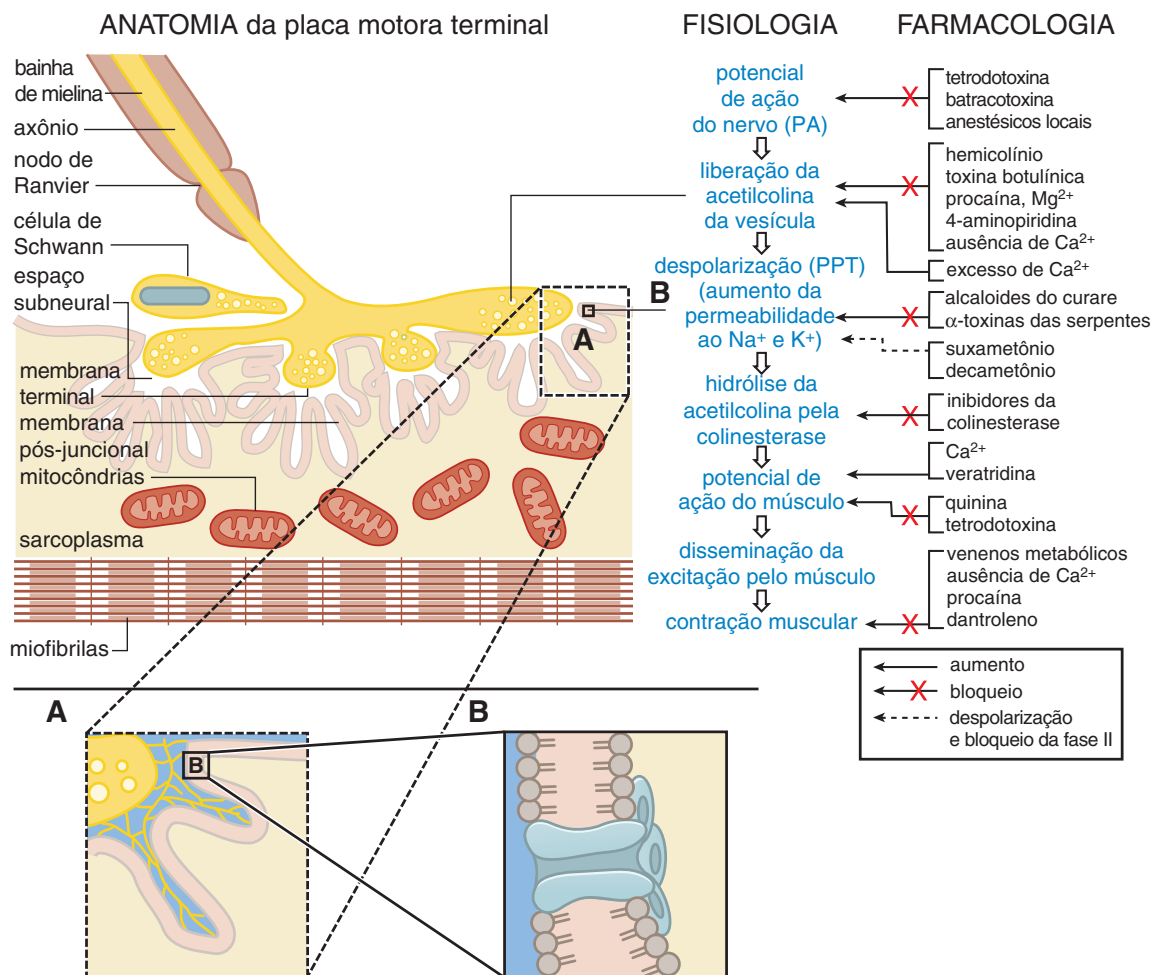


Figura 11-4 Locais de ação dos fármacos na junção neuromuscular e nas estruturas adjacentes. A anatomia da placa motora terminal ilustrada à esquerda e a sequência dos eventos que começam com a liberação da acetilcolina (ACh) pelo potencial de ação nervoso (PA), terminando com a contração da fibra muscular ilustrada pela coluna do meio foram descritas no Capítulo 8. A modificação desses processos por vários fármacos está demonstrada à direita; as setas marcadas com um X indicam inibição ou bloqueio; as setas livres indicam aumento ou ativação. Os inserts são ampliações das estruturas indicadas. A ampliação maior representa o receptor na dupla camada da membrana pós-sináptica. Na Figura 11-2 há uma ilustração mais detalhada do receptor.

Com as doses de tubocurarina utilizadas clinicamente no passado, provavelmente é produzido bloqueio parcial nos gânglios autônomos e na medula suprarrenal, o que acarreta queda da pressão arterial e taquicardia. O pancurônio causa menos bloqueio ganglionar nas doses clínicas habituais. Atracúrio, vecurônio, doxacúrio, pipecurônio, mivacúrio e rocurônio são ainda mais seletivos (Nagib e Leim 2005; Pollard, 1994). Em geral, a preservação das respostas reflexas cardiovasculares é desejável durante a anestesia. O pancurônio tem ação vagolítica com taquicardia subsequente, provavelmente decorrente do bloqueio dos receptores muscarínicos.

Entre os fármacos despolarizantes, o suxametônio raramente causa efeitos atribuíveis a bloqueio ganglionar em doses que produzem relaxamento neuromuscular. Entretanto, efeitos cardiovasculares são observados em alguns casos, provavelmente causados pela estimulação sucessiva dos gânglios vagais (evidenciada por

bradicardia) e simpáticos (refletida por hipertensão e taquicardia).

Mastócitos e liberação de histamina. A tubocurarina produz pápulas urticariformes (histamínicas) típicas quando é injetada por via intramuscular ou intra-arterial em humanos e algumas das respostas clínicas aos fármacos bloqueadores neuromusculares (p. ex., broncospasmo, hipotensão, secreções brônquicas e salivares excessivas) parecem ser causadas pela liberação de histamina. Suxametônio, mivacúrio e atracúrio também causam liberação desse mediador, mas em menor grau, a menos que sejam administrados rapidamente. Os esteroides de amônio, pancurônio, vecurônio, pipecurônio e rocurônio têm menor tendência a causar liberação de histamina após a injeção intradérmica ou sistêmica (Basta, 1992; Watkins, 1994). Em geral, a liberação de histamina é uma ação direta do relaxante muscular nos

mastócitos, e não uma reação anafilática mediada por IgE (Watkins, 1994).

Liberação de K⁺ celular. Os fármacos despolarizantes podem rapidamente liberar K⁺ de locais intracelulares; isto pode ser um fator de vários efeitos tóxicos destes fármacos. Toxicologia (ver adiante neste capítulo).

Absorção, distribuição e eliminação

Os fármacos bloqueadores musculares de amônio quaternário são pouco absorvidos do trato gastrointestinal, fato bem conhecido dos índios sul-americanos, que comiam impunemente a carne da caça morta com setas envenenadas com curare. A absorção por aplicação intramuscular é adequada. Início rápido da ação é obtido com a administração intravenosa. Evidentemente, os fármacos mais potentes devem ser administrados em concentrações mais baixas, e os obstáculos à difusão retardam a velocidade com que se inicia sua ação.

Quando são administrados bloqueadores competitivos de ação prolongada (p. ex., D-tubocurarina e pancurônio), o bloqueio pode diminuir 30 min depois em virtude da redistribuição do fármaco, embora persistam o bloqueio residual e os níveis plasmáticos do fármaco. As doses subsequentes são redistribuídas mais lentamente. Os fármacos de ação prolongada podem acumular-se depois da administração de doses repetidas.

Os esteroides de amônio contêm grupos éster que são hidrolisados no fígado. Em geral, os metabólitos têm cerca de metade da atividade do composto original e contribuem para o perfil de relaxamento total. Os esteroides com duração de ação intermediária como o vecurônio e o rocurônio (Tabela 11-2) são eliminados mais rapidamente pelo fígado do que o pancurônio. O decréscimo mais rápido do bloqueio neuromuscular pelos compostos de duração intermediária favorece a administração de doses repetidas desses fármacos, em vez da aplicação de uma única dose de um bloqueador neuromuscular de ação prolongada. Existe uma γ -ciclodextrina modificada disponível para investigação, como fármaco quelante, específico para o rocurônio e o vecurônio (ver “Reversão dos Efeitos com Quelação”, mais adiante neste capítulo).

O atracúrio é convertido em metabólitos menos ativos pelas esterases plasmáticas e por degradação espontânea de Hofmann (Figura 11-3). O cisatracúrio também está sujeito a esta degradação espontânea. Devido a essas vias metabólicas alternativas, atracúrio e cisatracúrio não têm meias-vidas mais longas nos pacientes cuja função renal esteja reduzida e, por esse motivo, são boas escolhas nessa situação (Hunter, 1994; Naguib e Lien, 2005).

A duração extremamente curta da ação do suxametônio também resulta em grande parte, da sua hidrólise rápida pelas butirilcolinesterases sintetizadas no fígado e encontradas no plasma. Entre os pacientes ocasionais que apresentam apneia prolongada após a administração de suxametônio ou mivacúrio, a maioria tem colinesterase atípica ou uma deficiência dessa enzima causada por variações alélicas (Pantuck, 1993; Primo-Parro e cols., 1996), doença hepática ou renal, ou um distúrbio nutricional; contudo, em alguns casos, a atividade enzimática do plasma apresenta-se normal (Whitaker, 1986).

O gantacúrio é degradado por dois mecanismos químicos: adução rápida de cisteína e hidrólise lenta da ligação éster adjacente

ao cloro. Os dois processos são puramente químicos e não dependem, portanto, de atividade enzimática. O processo de adução tem meia-vida de 1-2 min e provavelmente é a base para a duração ultracurta do gantacúrio. A administração de cisteína exógena, que pode ter efeito adverso excitotóxico, pode acelerar o antagonismo do bloqueio neuromuscular induzido por gantacúrio (Naguib e Brull, 2009).

Farmacologia clínica

A escolha do fármaco

A seleção do fármaco bloqueador neuromuscular deve basear-se na obtenção de um perfil farmacocinético consistente com a duração da intervenção e minimizando o comprometimento cardiovascular e outros efeitos adversos, com atenção às formas específicas de eliminação do fármaco em pacientes com insuficiência renal ou hepática (Tabela 11-2).

Duas características são úteis na diferenciação dos efeitos adversos e do comportamento farmacocinético dos bloqueadores neuromusculares. A primeira se relaciona com a duração da ação: os fármacos são divididos em ação longa, intermediária e curta. A persistência e a dificuldade em reverter o bloqueio completamente após a cirurgia com D-tubocurarina, metocurina, doxacúrio e pancurônio levaram ao desenvolvimento do vecurônio e atracúrio, fármacos de duração intermediária; o cisatracúrio é um dos dez isômeros do atracúrio com o triplo da potência. Seguiu-se o desenvolvimento de um agente de ação curta, o mivacúrio (não disponível nos EUA). Em geral os bloqueadores de ação longa são mais potentes e requerem concentrações baixas (Tabela 11-3). A necessidade de administrar bloqueadores potentes em baixas concentrações retarda o início do efeito. O rocurônio é um fármaco de duração intermediária, mas de rápido início de ação e baixa potência. O início rápido permite seu emprego como alternativa para o suxametônio na indução rápida da anestesia e relaxamento dos músculos mandibulares e laringeos para facilitar a intubação (Bevan, 1994; Naguib e Lien, 2005). O gantacúrio, um clorofumarato ônio-misto, completou recentemente a segunda fase do ensaio clínico e é o primeiro de uma nova classe de bloqueadores competitivos de ação ultracurta destinado a substituir o suxametônio na indução rápida da anestesia (Naguib e Brull, 2009; Savarese, 2006).

A segunda classificação útil é derivada da natureza química do fármaco bloqueador e inclui os alcaloides naturais ou seus congêneres, os esteroides amônio, as benzilisoquinolinas e os clorofumaratos ônio-mistos assimétricos (Tabela 11-2, Figura 11-3). O alcaloide natural D-tubocurarina e o alcaloide semissintético alcurônio não estão aprovados para uso nos EUA. Além da duração de ação mais curta, os novos fármacos têm menor incidência de efeitos adversos, sendo os principais: bloqueio ganglionar, bloqueio das respostas vagais e liberação de histamina. O esteroide de amônio protótipo, pancurônio, praticamente não libera histamina, contudo bloqueia receptores muscarínicos e este antagonismo se manifesta com bloqueio vagal e taquicardia. A taquicardia foi eliminada com os novos esteroides de amônio, vecurônio e rocurônio.

As benzilisoquinolinas parecem isentas de ações vagolítica e bloqueadora ganglionar, mas têm leve tendência a liberar histamina. A metabolização incomum do composto protótipo atracúrio e seu congêneres mivacúrio confere indicações especiais para estes fármacos. Por exemplo, a eliminação do atracúrio depende da hidrólise pelas esterases plasmáticas e da degradação espontânea de Hofmann (ruptura da porção N-alquila da benzoilquinolina).

Tabela 11-2

Classificação dos agentes bloqueadores neuromusculares

FÁRMACO	GRUPO QUÍMICO	PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS	INÍCIO DA AÇÃO (MIN) ^a	DURAÇÃO DA AÇÃO CLÍNICA (MIN) ^a	VIA DE ELIMINAÇÃO
Suxametônio	Éster dicolínico	Duração ultracurta; despolarizante	0,8-1,4	6-11	Hidrólise pelas colinesterases plasmáticas
D-Tubocurarina ^b	Alcaloide natural (benzilisoquinolina cíclica)	Duração longa; competitivo	6	80	Eliminação renal e hepática
Metocurina ^b	Benzilisoquinolina	Duração longa; competitivo	4	110	Eliminação renal
Atracúrio	Benzilisoquinolina	Duração intermediária; competitivo	3	45	Degradação de Hofmann; hidrólise pelas esterases plasmáticas; eliminação renal
Cisatracúrio	Benzilisoquinolina	Duração intermediária; competitivo	2-8	45-90	Degradação de Hofmann e eliminação renal
Doxacúrio ^b	Benzilisoquinolina	Duração longa; competitivo	4-8	120	Eliminação renal
Mivacúrio	Benzilisoquinolina	Duração curta; competitivo	2-3	15-21	Hidrólise pelas colinesterases plasmáticas
Pancurônio	Esteróide de amônio	Duração longa; competitivo	3-4	85-100	Eliminação renal e hepática
Pipecurônio ^b	Esteróide de amônio	Duração longa; competitivo	3-6	30-90	Eliminação renal; metabolização e depuração hepática
Rocurônio	Esteróide de amônio	Duração intermediária; competitivo	0,9-1,7	36-73	Eliminação hepática
Vecurônio	Esteróide de amônio	Duração intermediária; competitivo	2-3	40-45	Eliminação renal e hepática
Gantacúrio ^c	Clorofumarato ônio-misto assimétrico	Duração ultracurta; competitivo	1-2	5-10	Adução de cisteína e hidrólise do éster

^a Tempo de início e duração clínica obtidos com dosagem da Tabela 11-3.

^b D-tubocurarina, doxacúrio, metocurina e pipecurônio não estão mais disponíveis nos EUA.

^c O gantacúrio está em estágio de pesquisa.

As duas vias estão disponíveis e permanecem funcionais na insuficiência renal. O mivacúrio é extremamente sensível à catálise pelas colinesterases e outras hidrolases do plasma, responsáveis pela sua curta duração de ação.

Os efeitos adversos não estão completamente caracterizados para o gantacúrio, mas efeitos cardiovasculares transitórios, sugestivos de liberação de histamina foram observados com doses três vezes a DE₉₅.

Usos terapêuticos

Relaxamento muscular. O principal uso clínico dos fármacos bloqueadores neuromusculares é como adjuvante da anestesia cirúrgica para produzir relaxamento dos músculos esqueléticos, principalmente da parede abdominal e facilitar as manipulações cirúrgicas. Considerando-se que o relaxamento muscular não é mais dependente da

Tabela 11-3

Dosagens dos fármacos bloqueadores neuromusculares

FÁRMACO	DOSAGEM DE MANUTENÇÃO		
	DOSAGEM INICIAL (mg/kg)	INJEÇÃO INTERMITENTE (mg/kg)	INFUSÃO CONTÍNUA (µg/kg/min)
Suxametônio	0,5-1	0,04-0,07	—
D-Tubocurarina ^a	0,6	0,25-0,5	2-3
Metocurina ^a	0,4	0,5-1	—
Atracúrio	0,5	0,08-0,1	5-10
Cisatracúrio	0,1-0,4	0,03	1-3
Mivacúrio	0,15-0,25	0,1	9-10
Doxacúrio ^a	0,03-0,06	0,005-0,01	—
Pancurônio	0,08-0,1	0,01-0,015	1
Rocurônio	0,6-1,2	0,1-0,2	10-12
Vecurônio	0,1	0,01-0,015	0,8-1
Gantacúrio ^{a*}	0,2-0,5	—	—

^a Não disponível no comércio, nos EUA.

* N. de R.T. O gantacúrio também não é disponível comercialmente no Brasil, assim como não o são a D-tubocurarina, metocurina, mivacúrio e doxacúrio.

profundidade da anestesia geral, um nível muito mais superficial de anestesia é suficiente. Assim, o risco de depressão respiratória e cardiovascular é reduzido, e a recuperação pós-anestésica é abreviada. Apesar dessas considerações, os bloqueadores neuromusculares não podem ser usados como substitutos de uma anestesia de profundidade inadequada. Caso contrário, o paciente pode desenvolver respostas reflexas aos estímulos dolorosos e recuperar a consciência.

O relaxamento muscular também é útil em vários procedimentos ortopédicos, como a correção de luxações e o alinhamento de fraturas. Em geral se utilizam bloqueadores neuromusculares de ação curta para facilitar a intubação endotraqueal e a laringoscopia, broncoscopia e esofagoscopia em associação com um anestésico geral.

Os fármacos bloqueadores neuromusculares são administrados por via parenteral, quase sempre intravenosos. Por serem fármacos potencialmente perigosos, devem ser administrados aos pacientes apenas por anestesiológicos e outros médicos que tenham recebido treinamento extensivo com seu uso e em instalações nas quais se disponha imediatamente dos recursos necessários para reanimação respiratória e cardiovascular. Os livros-texto de anestesiologia apresentam informações sobre posologia e monitoração do grau de relaxamento muscular (Naguib e Lien, 2005; Pollard, 1994).

Avaliação do bloqueio neuromuscular em humanos. Em geral, a avaliação do bloqueio neuromuscular é realizada pela estimulação do nervo ulnar. As respostas são monitoradas com base nos potenciais de ação compostos ou na tensão muscular desenvolvida no músculo adutor do polegar. As respostas aos estímulos repetitivos ou tetânicos são mais úteis para avaliação do bloqueio da

transmissão, porque as medições isoladas da tensão da contração precisam ser relacionadas com valores de controle obtidos antes da administração do fármaco. Desse modo, os procedimentos preferidos são esquemas de estimulação como a “série de quatro” e o “ciclo duplo”, ou as respostas à estimulação tetânica (Drenck e cols., 1989; Waud e Waud, 1972). As velocidades de início do bloqueio e da recuperação são mais rápidas na musculatura das vias respiratórias (maxilar, laringe e diafragma) do que no polegar. Por esse motivo, a intubação traqueal pode ser realizada antes do início do bloqueio completo do adutor do polegar, enquanto a recuperação parcial da função desse músculo indica recuperação da respiração suficiente para extubação (Naguib e Lien, 2005). As diferenças nas velocidades de início e recuperação do bloqueio e na sensibilidade intrínseca entre o músculo estimulado e os músculos da laringe, do abdome e do diafragma devem ser levadas em consideração.

Prevenção de traumatismo durante tratamento com eletrochoque. A terapia eletroconvulsiva (TEC) dos distúrbios psiquiátricos é complicada ocasionalmente por traumatismo do paciente; as convulsões induzidas podem causar luxações ou fraturas. Na medida em que o componente muscular da convulsão não é essencial para o efeito benéfico do procedimento, bloqueadores neuromusculares, em geral *suxametônio*, e um barbitúrico de curta duração, por exemplo metoexital ou tiopental, são utilizados. A combinação do bloqueador e do fármaco anestésico com a depressão pós-ictal geralmente causa depressão respiratória ou apneia temporária. Por essa razão, deve-se dispor sempre de tubo endotraqueal e oxigênio. A via respiratória orofaríngea deve ser introduzida logo após o relaxamento dos músculos mandibulares (depois da convulsão) e devem-se tomar medidas para evitar aspiração de muco e saliva. Pode-se aplicar um manguito em uma das extremidades para evitar os efeitos do fármaco nesse membro; a evidência de que o eletrochoque foi eficaz é fornecida pela contração dos grupos musculares isolados. Após o procedimento, a ventilação com oxigênio por meio de máscara deve ser continuada até que a respiração volte a ser adequada (Stensrud, 2005). Esses fármacos também são usados na pena de morte por

eletrocussão. Embora a resposta convulsiva seja bloqueada, alguns especialistas fizeram questionamentos éticos, porque toda a função motora é bloqueada.

Controle de espasmos musculares e rigidez. A toxina botulínica e o dantroleno atuam periféricamente reduzindo a contração muscular; vários outros fármacos atuam centralmente para diminuir tônus e espasmos do músculo esquelético.

A bactéria anaeróbia *Clostridium botulinum* produz um grupo de toxinas dirigidas às proteínas pré-sinápticas, que bloqueiam a liberação da ACh (Capítulo 8). A onobotulina toxina A, abobotulina toxina A e rimabotulina toxina B ao bloquearem a liberação de ACh, produzem paralisia flácida dos músculos esqueléticos e redução das atividades das sinapses colinérgicas simpáticas e parassimpáticas. A inibição dura de algumas semanas até 3-4 meses, e a recuperação funcional depende da proliferação das terminações nervosas. Imunoresistência é incomum, mas pode se desenvolver com o uso prolongado (Davis e Barnes, 2000). Aprovada inicialmente para tratamento de distúrbios oculares como estrabismo e blefarospasmo e de espasmos hemifaciais, a toxina botulínica tem sido usada para tratar espasmos e distonias, como disfonia espasmódica adutora, distonia oromandibular, distonia cervical e espasmos associados às fissuras do esfíncter esofágico inferior e do ânus. As aplicações dermatológicas são os tratamentos de hiperidrose das palmas e das axilas resistente a fármacos iontoforéticos tópicos e a remoção de rugas faciais associadas à estimulação nervosa e à atividade muscular excessivas. O tratamento inclui injeções intradérmicas ou intramusculares locais (Boni e cols., 2000; Flynn, 2006). O tratamento com a toxina botulínica A também se tornou um procedimento estético comum para pacientes que desejam ter a face sem rugas. Como a juventude, a redução das rugas é temporária; ao contrário da juventude, o efeito da toxina botulínica pode ser renovado com nova aplicação. O FDA emitiu alertas, advertindo para o risco de paralisia respiratória devido a difusão inesperada da toxina do local da injeção (Capítulo 65).

O dantroleno inibe a liberação de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático dos músculos esqueléticos limitando a capacidade do Ca^{2+} e calmodulina em ativar o RYR-1 (Fruen e cols., 1997). O RYR-1 e os canais de Ca^{2+} do tipo L estão justapostos ou associados à junção triádica formada entre o túbulo-T e o retículo sarcoplasmático. O canal do tipo L com sua locação tubular-T serve de sensor de voltagem recebendo o sinal de ativação despolarizante. O acoplamento íntimo das duas proteínas na tríade, juntamente com as proteínas moduladoras nas duas organelas e o citoplasma circundante, regulam a liberação e a resposta ao Ca^{2+} (Lehmann-Horn e Jurkat-Rott, 1999). Devido sua eficácia no tratamento de episódios agudos de hipertermia maligna, descrita sob “Toxicologia”, o dantroleno tem sido usado experimentalmente no tratamento da rigidez muscular e hipertermia na Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM). SNM é uma complicação, com risco de letalidade, do tratamento com fármacos antipsicóticos atípicos (Capítulo 16) caracterizada por febre, rigidez muscular grave, alteração do estado mental e disautonomia. A administração de 1-2,5 mg/kg de dantroleno nos casos de SNM graves junto com a suspensão imediata do tratamento antipsicótico, em geral resulta na rápida reversão da hipertermia e rigidez (Strawn e cols., 2007). O dantroleno também é usado no tratamento da espasticidade e hiper-reflexia. Com sua ação periférica, esse fármaco causa fraqueza generalizada. Assim, o uso do dantroleno deve ser reservado aos pacientes não ambulatoriais que

apresentam espasticidade grave. Existem relatos de hepatotoxicidade com o uso prolongado, e a função hepática deve ser monitorada (Kita e Goodkin, 2000).

Vários fármacos, muitos de eficácia limitada, são usados no tratamento da espasticidade envolvendo o neurônio α -motor com objetivo de aumentar a capacidade funcional e aliviar o desconforto. Os fármacos que atuam no SNC, seja em centros superiores ou na medula espinal para bloquear os espasmos, são considerados no Capítulo 22 e incluem o baclofeno, os benzodiazepínicos, tizanidina e ciclobenzaprina. Inúmeros outros fármacos usados como relaxantes musculares parecem depender de propriedades sedativas e bloqueio de vias nociceptivas; este grupo inclui carisoprodo (que é biotransformado em meprobamato); metaxalona; metocarbamol e orfenadrina. A tetrabenazina é disponível para o tratamento da coreia associada à doença de Huntington; este fármaco é um inibidor VMAT2 que esgota os estoques vesiculares de DA no SNC (Capítulos 8 e 22).

Sinergismos e antagonismos. As interações entre os bloqueadores neuromusculares despolarizantes e competitivos já foi considerada (Tabela 11-4). Do ponto de vista clínico, importantes interações farmacológicas destes fármacos ocorrem com certos anestésicos gerais, antibióticos, bloqueadores de canais de Ca^{2+} e anticolíneros.

Como os anti-ChE neostigmina, piridostigmina e edrofônio preservam a ACh endógena e também atuam diretamente na junção neuromuscular, têm sido usados no tratamento de dosagens excessivas com fármacos bloqueadores competitivos. De modo similar, ao terminar o procedimento cirúrgico, vários anestesiólogos usam neostigmina ou edrofônio para reverter ou diminuir a duração do bloqueio neuromuscular competitivo. Um antagonista muscarínico (atropina ou glicopirrolato) deve ser usado simultaneamente para prevenir a estimulação dos receptores muscarínicos, evitando a bradicardia. Como os fármacos anticolíneros não reverterem o bloqueio neuromuscular despolarizante e, de fato, podem aumentá-lo, a diferenciação entre os bloqueadores neuromusculares competitivos e depolarizantes deve ser comunicada claramente nas instalações hospitalares para evitar potenciais resultados clínicos adversos.

Vários anestésicos inalatórios exercem efeito estabilizante na membrana pós-juncional e desta forma potencializam a atividade dos fármacos bloqueadores competitivos. Em consequência quando tais bloqueadores são usados para o relaxamento muscular associados a estes anestésicos, sua dose deve ser reduzida. A ordem de potenciação é: desflurano > sevoflurano > isoflurano > halotano > óxido nítrico-barbitúricos-opioides ou propofol (Naugb e Lien, 2005).

Os antibióticos aminoglicosídeos produzem bloqueio neuromuscular inibindo a liberação de ACh do terminal pré-ganglionar (por competição com o Ca^{2+}) e em menor extensão por bloqueio não competitivo do receptor. O bloqueio é antagonizado com sais de Ca^{2+} , mas só de forma inconsistente com os fármacos anti-ChE (Capítulo 54). As tetraciclina também produzem bloqueio neuromuscular, possivelmente por quelação do Ca^{2+} . Outros antibióticos

Tabela 11-4

Comparação entre agentes bloqueadores competitivos (D-tubocurarina) e despolarizantes (decametônio)

	D-TUBOCURARINA	DECAMETÔNIO
Efeito da D-tubocurarina administrada previamente	Aditivo	Antagônico
Efeito do decametônio administrado previamente	Nenhum efeito ou antagonismo	Alguma taquifilaxia; mas pode ser aditivo
Efeito dos agentes anticolinesterásicos no bloqueio	Reversão do bloqueio	Nenhuma reversão
Efeito na placa motora terminal	Elevação do limiar de resposta à acetilcolina; nenhuma despolarização	Despolarização parcial persistente
Efeito excitatório inicial no músculo estriado	Nenhum	Fasciculações transitórias
Tipo de resposta muscular à estimulação tetânica indireta durante o bloqueio <i>parcial</i>	Contração mal sustentada	Contração bem-sustentada

que tem ação bloqueadora neuromuscular, por ação tanto pré quanto pós-sináptica incluem polimixina B, colistina, clindamicina e lincomicina (Pollard, 1994). Os bloqueadores de canais de Ca^{2+} aumentam o bloqueio neuromuscular produzido tanto pelos antagonistas competitivos e despolarizantes. Não está claro se isso é resultado da diminuição da liberação de neurotransmissor Ca^{2+} dependente do terminal nervoso ou é uma ação pós-sináptica. Quando os bloqueadores neuromusculares são administrados a pacientes que recebem estes fármacos, a dosagem deve ser ajustada; se a recuperação da respiração espontânea é retardada, os sais de Ca^{2+} podem facilitar a recuperação.

Outros fármacos que podem ter interação significativa com os bloqueadores musculares competitivos ou despolarizantes incluem o trimetafano (não é mais comercializado nos EUA), lítio, opioides, analgésicos, procaina, lidocaína, quinidina, fenelzina, carbamazepina, fenitoína, propranolol, dantroleno, azatioprina, tamoxifeno, sais de magnésio, corticosteroides, glicosídeos digitálicos, cloroquina, catecolaminas e diuréticos (Naguib e Lien, 2005; Pollard, 1994).

Toxicologia

As respostas indesejadas importantes dos bloqueadores neuromusculares incluem apneia prolongada, colapso cardiovascular, as resultantes da liberação de histamina e, raramente, anafilaxia. A falha na respiração adequada no período pós-operatório nem sempre resulta diretamente da paralisia muscular excessiva. Também podem estar implicados a obstrução das vias respiratórias, a redução na PCO_2 arterial secundária à hiperventilação durante a cirurgia ou o efeito depressor neuromuscular devido a dosagem excessiva de neostigmina usada para reverter a ação dos fármacos bloqueadores competitivos. Fatores relacionados diretamente podem incluir alterações na temperatura corporal, desequilíbrio eletrolítico, particularmente do K^+ (ver o parágrafo seguinte); níveis plasmáticos de butirilcolinesterase baixos, resultando em

redução da velocidade de destruição do suxametônio; a presença de mistenia gravis latente ou doenças malignas como carcinoma pulmonar de células pequenas com Síndrome Miastênica de Eaton-Lambert; redução do fluxo sanguíneo aos músculos esqueléticos retardando a remoção dos fármacos bloqueadores e baixa eliminação dos relaxantes musculares secundários a disfunção hepática (cisatracúrio, rocurônio e vecurônio) ou função renal diminuída (pancurônio). Deve-se ter muito cuidado ao administrar bloqueadores neuromusculares a pacientes desidratados ou gravemente doentes.

Os fármacos despolarizantes podem liberar K^+ rapidamente do meio intracelular o que pode ser um fator na produção de apneia prolongada em pacientes com desequilíbrio eletrolítico que recebem estes fármacos. A hiperpotassemia causada pelo suxametônio é uma complicação potencialmente fatal (Yentis, 1990). Por exemplo, esta alteração na distribuição do K^+ é de consideração particular em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva que estão sob tratamento com digoxina ou diuréticos. Pela mesma razão, deve-se ter cautela ou evitar o uso de bloqueadores despolarizantes em pacientes com extensos traumatismos em tecidos moles ou queimaduras. Em geral, dosagens mais altas de bloqueadores competitivos são indicadas nestes pacientes. Além disso, o uso de suxametônio é contraindicado ou deve ser empregado com grande cautela em pacientes com rabdomiólise não traumática, lacerações oculares, lesões na medula espinal com paraplegia ou quadriplegia ou distrofias musculares. O suxametônio não é mais indicado para crianças com até 8 anos, a menos que seja necessária intubação de emergência ou para assegurar uma via respiratória. Foram relatados hiperpotassemia, rabdomiólise e parada cardíaca. Distrofia subclínica frequentemente está associada a estas respostas adversas. Os recém-nascidos também podem ter maior sensibilidade aos fármacos bloqueadores neuromusculares competitivos.

Hipertermia maligna. A hipertermia maligna é um evento potencialmente letal deflagrado pela administração de certos anestésicos e bloqueadores neuromusculares. Os sinais clínicos incluem

contraturas, rigidez e produção de calor pela musculatura esquelética resultando em grave hipertermia (aumentos de até 1°C/5min), aceleração do metabolismo muscular, acidose metabólica e taquicardia. A liberação descontrolada do Ca^{2+} pelo retículo sarcoplasmático dos músculos esqueléticos é o evento inicial. Embora tenha sido observado que os anestésicos hidrocarbonetos halogenados (p.ex., halotano, isoflurano e sevoflurano) e o suxametônio isolados possam iniciar a resposta, a maioria dos incidentes resulta da associação de fármacos bloqueadores despolarizantes com anestésicos. A suscetibilidade a hipertermia maligna, um traço autossômico dominante, está associada a certas miopatias congênitas como a *doença do núcleo central*. Na maioria dos casos, contudo, não há sinais clínicos visíveis na ausência da intervenção anestésica.

A determinação da suscetibilidade é feita com um teste de contratura *in vitro* em uma biópsia recente de músculo esquelético, onde são mensuradas as contraturas na presença de halotano e cafeína. Em mais de 50% das famílias afetadas encontra-se uma ligação entre o fenótipo como mensurado pelo teste de contratura e uma mutação no gene que codifica o receptor de rianodina (RYR-1) no músculo esquelético. Mais de 30 mutações em uma região do gene que codifica a face citoplasmática do receptor foram descritas. Outros loci foram identificados no canal de Ca^{2+} tipo L (receptor diidropiridina disparado por voltagem) e em outra proteína associada ou subunidade de canal. O elevado número de mutações no gene RYR-1, associado à heterogeneidade genética e metabólica da condição, impedem a determinação genotípica de suscetibilidade à hipertermia maligna (Rosenberg e cols., 2007).

O tratamento inclui administração intravenosa de dantroleno, que bloqueia a liberação de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático do músculo liso (ver “Controle de Espasmos Musculares e Rigidez”, anteriormente). O rápido resfriamento, inalação de O_2 a 100% e o controle da acidose devem ser considerados tratamentos auxiliares na hipertermia maligna. A redução das taxas de fatalidade da hipertermia maligna se relaciona com a conscientização dos anestesistas desta condição e da eficácia do dantroleno.

Pacientes com doença do núcleo central, assim denominada pela presença de núcleos miofibrilares observados na biópsia de fibras musculares lentas, têm fraqueza muscular na infância e desenvolvimento motor retardado. Estes indivíduos são altamente suscetíveis a hipertermia maligna na associação de um anestésico e um bloqueador neuromuscular despolarizante. A doença do núcleo central tem cinco variantes alélicas de RYR-1 em comum com a hipertermia maligna. Pacientes com outras síndromes ou distonias musculares também apresentam maior frequência de contratura e hipertermia durante a anestesia. O suxametônio, nos indivíduos suscetíveis, também induz o espasmo trismo do masseter, um aumento no tônus do músculo mandibular que pode complicar a inserção do tubo endotraqueal e o manejo das vias respiratórias (van der Spek e cols., 1990). Esta condição está correlacionada com uma mutação no gene que codifica a subunidade α do canal de Na^+ voltagem dependente (Vita e cols., 1995). Este aumento no tônus do músculo mandibular pode ser um sinal precoce da hipertermia maligna e quando observado junto com a rigidez de outros músculos, é um sinal que a anestesia deve ser interrompida e iniciado o tratamento da hipertermia maligna (Gronet e cols., 2005).

Paralisia respiratória. O tratamento da paralisia respiratória originada de reação adversa ou dosagem excessiva de bloqueador neuromuscular deve ser a respiração assistida com pressão positiva de oxigênio e a manutenção da patência das vias respiratórias até obter a recuperação da respiração normal. Com os fármacos

bloqueadores competitivos isto pode ser acelerado com a administração de metilsulfato de neostigmina (0,5-2 mg IV) ou edrofônio (10 mg IV, repetido conforme necessário até o total de 40 mg) (Watkins, 1994).

Estratégias de intervenções para outros efeitos tóxicos. A neostigmina antagoniza com eficácia somente a ação bloqueadora muscular esquelética dos fármacos bloqueadores competitivos e pode agravar efeitos adversos como hipotensão ou causar broncospasmo. Nestas circunstâncias podem ser administradas aminas simpaticomiméticas para manter a pressão sanguínea. Atropina ou glicopirrolato é administrado para neutralizar a estimulação muscarínica. Os anti-histamínicos são eficazes para neutralizar a resposta que seguem à liberação de histamina, particularmente quando administrados antes do bloqueador neuromuscular.

Reversão dos efeitos por tratamento quelante. Encontra-se sob investigação um fármaco quelante específico para rocurônio e vecurônio, o sugamadex, uma ciclodextrina- γ modificada. A administração de sugamadex em dosagens > 2 mg/kg é capaz de reverter o bloqueio neuromuscular do rocurônio em 3 min. A maior parte do sugamadex e seu complexo com o rocurônio é eliminado com a urina. Em pacientes com insuficiência renal, a depuração do sugamadex diminui acentuadamente e seu uso deve ser evitado. Teoricamente o bloqueio neuromuscular pode recorrer se rocurônio e vecurônio se deslocam do complexo sugamadex, necessitando monitoração cuidadosa e se necessário, repetir a dose. O sugamadex está aprovado para uso clínico na Europa, mas não nos EUA até o presente (Naguib e Brull, 2009). Os efeitos adversos incluem disgeusia e rara hipersensibilidade autolimitante.

NEUROTRANSMISSÃO GANGLIONAR

A neurotransmissão nos gânglios autônomos é um processo complexo envolvendo múltiplos sistemas neurotransmissor-receptores. A resposta inicial inclui liberação de ACh e despolarização rápida das membranas pós-sinápticas pela ativação de receptores nicotínicos neuronais (N_N) pela ACh. Registros intracelulares de neurônios pós-ganglionares indicam que no mínimo quatro distintas alterações no potencial de membrana pós-sináptico podem ser provocadas pela estimulação do nervo pré-ganglionar (Figura 11-5):

1. Um potencial pós-sináptico excitatório (PPSE) inicial via receptores nicotínicos que pode resultar em potencial de ação
2. Um potencial pós-sináptico inibitório (PPSI) mediado por receptores muscarínicos
3. Um PPSE lento secundário, mediado por receptores muscarínicos M_1
4. Um PPSE lento tardio mediado por miríade de peptídeos

Há múltiplas subunidades dos receptores nicotínicos nos gânglios (p. ex., $\alpha 3$, $\alpha 5$, $\alpha 7$, $\beta 2$ e $\beta 4$), sendo as subunidades $\alpha 3$ e $\beta 2$ as mais abundantes. Os receptores

ACh nicotínicos ganglionares são sensíveis aos fármacos bloqueadores clássicos, como hexametônio e trimetafano.

O neurônio pós-ganglionar gera um potencial de ação quando o PPSE inicial alcança uma amplitude crítica. Nos gânglios simpáticos dos mamíferos *in vivo*, é comum a ativação de várias sinapses antes que a transmissão seja eficaz. Diferentes da junção neuromuscular, nos gânglios não existem placas terminais bem definidas, com localização focal dos receptores; pelo contrário, os dendritos e os corpos celulares dos neurônios têm os receptores.

A aplicação iontoforética de ACh no gânglio resulta em uma despolarização com latência < 1 ms; este valor diminui ao longo de 10-50 ms (Ascher e cols., 1979). As medições das condutâncias de canais isolados indicaram que as características dos canais dos receptores nicotínicos dos gânglios e das junções neuromusculares são muito semelhantes.

Os eventos secundários que se seguem à despolarização inicial (PPSI; PPSE lento; PPSE tardio e lento) são insensíveis ao hexametônio ou a outros antagonistas N_n . O PPSI não é afetado pelos fármacos bloqueadores clássicos dos receptores nicotínicos. Evidências eletrofisiológicas e neuroquímicas sugerem que as catecolaminas participam da geração do PPSI. A dopamina e a norepinefrina causam hiperpolarização dos gânglios, contudo em alguns gânglios os PPSIs são mediados por receptores muscarínicos M_2 (Capítulo 9). Como na maioria dos sistemas o PPSI é sensível ao bloqueio produzido pela atropina e pelos antagonistas dos receptores α -adrenérgicos, a ACh liberada na terminação pré-ganglionar pode atuar em interneurônios que contêm catecolaminas para estimular a liberação de dopamina ou norepinefrina; por sua vez, a catecolamina produz hiperpolarização (um PPSI) das células ganglionares. Estudos histoquímicos indicaram que existem células pequenas,

intensamente fluorescentes (PIF) que contêm dopamina ou norepinefrina e terminações nervosas adrenérgicas presentes nos gânglios. Os detalhes da ligação funcional entre as células SIF e o mecanismo eletrogênico do PPSI ainda não foram esclarecidos (Prud'homme e cols., 1999; Slavikova e cols., 2003).

O PPSE lento é gerado pela ativação de receptores muscarínicos M_1 (acoplado a G_q) pela ACh e é bloqueado por atropina ou antagonistas que são seletivos para receptores M_1 (Capítulo 9). O PPSE lento tem maior latência e duração mais longa (10-30 s) do que o PPSE inicial. O PPSE lento resulta da diminuição da condutância ao K^+ , a *corrente M* que regula a sensibilidade da célula aos eventos despolarizantes rápidos e repetitivos (Adams e cols., 1982). Em contraste, o PPSE tardio e lento perdura por vários minutos e é mediado por peptídeos liberados das terminações nervosas pré-sinápticas ou interneurônios em gânglios específicos, como será discutido na próxima seção. Os peptídeos e a ACh podem ser coliberados do terminal pré-sináptico; a estabilidade relativa dos peptídeos nos gânglios expande sua área de influência ao locais pós-sinápticos além da imediata proximidade da terminação nervosa.

Os eventos sinápticos secundários modulam o PPSE inicial. A importância relativa das vias secundárias e a natureza dos transmissores moduladores parecem diferir entre os diferentes gânglios e entre os gânglios simpáticos e parassimpáticos. Vários peptídeos — incluindo o hormônio de liberação das gonadotropinas, a substância P, a angiotensina, o peptídeo relacionado com o gene da calcitonina, o polipeptídeo intestinal vasoativo, o neuropeptídeo Y e encefalinas —, foram identificados nos gânglios por imunofluorescência. Esses peptídeos parecem estar localizados em corpos celulares específicos, nas fibras nervosas ou nas células PIF; são liberados depois da estimulação nervosa; e aparentemente medeia o PPSE lento tardio (Elfvin e cols., 1993). Outras substâncias neurotransmissoras, como a 5-hidroxitriptamina e o ácido

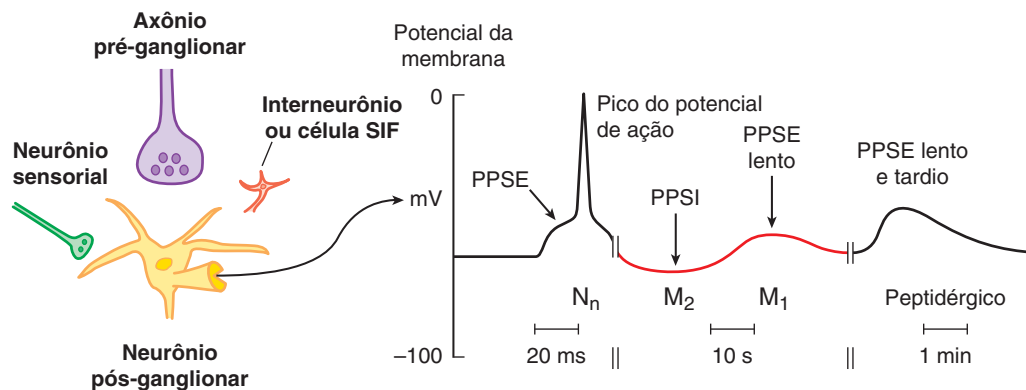


Figura 11-5 Potenciais pós-sinápticos registrados no corpo celular de um nervo pós-ganglionar, após a estimulação da fibra do nervo pré-ganglionar. O nervo pré-ganglionar libera ACh nas células pós-ganglionares. O PPSE inicial resulta da corrente de entrada do Na^+ (e talvez da corrente de Ca^{2+}) através do canal do receptor nicotínico. Se o PPSE é de magnitude suficiente, ele desencadeia um pico de potencial de ação, seguido de um PPSI lento, um PPSE lento e um PPSE lento e tardio. O PPSI e o PPSE lentos não são detectados em todos os gânglios. Os eventos elétricos subsequentes ao PPSE inicial parecem modular a probabilidade de um PPSE subsequente atingir o limiar necessário à geração de um pico. Outros interneurônios, como as células pequenas que contêm catecolaminas e são intensamente fluorescentes (SIF), e os axônios terminais provenientes dos neurônios sensoriais aferentes também liberam transmissores e podem influenciar os potenciais lentos do neurônio pós-ganglionar. Alguns receptores colinérgicos, peptidérgicos, adrenérgicos e aminoacidérgicos estão presentes nos dendritos e nos corpos celulares do neurônio pós-ganglionar e dos interneurônios. A terminação pré-ganglionar libera acetilcolina e peptídeos; os interneurônios armazenam e liberam catecolaminas, aminoácidos e peptídeos; e as terminações dos nervos aferentes sensoriais liberam peptídeos. O PPSE inicial é mediado pelos receptores nicotínicos (N_n), os PPSI e os PPSE lentos são mediados pelos receptores muscarínicos M_2 e M_1 , e o PPSE lento tardio é mediado por vários tipos de receptores peptidérgicos.

γ -aminobutírico, são conhecidas por sua capacidade de modificar a transmissão ganglionar. Os detalhes exatos das suas ações moduladoras são desconhecidos, mas elas parecem estar relacionadas mais diretamente com o PPSE lento tardio e com a inibição da corrente M em vários gânglios. Os fármacos bloqueadores ganglionares convencionais podem inibir totalmente a transmissão ganglionar; o mesmo não se pode dizer dos antagonistas muscarínicos ou dos agonistas α -adrenérgicos (Volle, 1980).

FÁRMACOS ESTIMULANTES GANGLIONARES

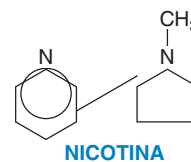
Os fármacos que estimulam os locais receptores colinérgicos dos gânglios autonômicos foram essenciais no estudo do mecanismo da função ganglionar; contudo estes agonistas ganglionares têm uso terapêutico muito limitado. Eles podem ser agrupados em duas categorias. O primeiro grupo consiste nos fármacos que têm especificidade nicotínica, incluindo a própria nicotina que milhares de fumantes ingerem diariamente. Os efeitos excitatórios da nicotina nos gânglios iniciam rápidos são bloqueados pelos antagonistas nicotínicos ganglionares e imitam o PPSE. O segundo grupo consiste em agonistas muscarínicos como muscarina, McN-A-343 e metacolina (Capítulo 9); seus efeitos excitatórios ganglionares têm início tardio, são bloqueados por fármacos semelhantes à atropina e reproduzem o PPSE lento.

História. Dois alcaloides naturais — nicotina e lobelina —, exercem ações periféricas estimulando os gânglios autônomos. A nicotina (Figura 11-6) foi isolada inicialmente das folhas de tabaco (*Nicotiana tabacum*) por Posselt e Reiman em 1828; Orfila iniciou os primeiros estudos farmacológicos com esse alcaloide em 1843. Langley e Dickinson pintaram os gânglios cervicais superiores de coelhos com nicotina e demonstraram que seu local de ação era no gânglio, em vez de na fibra nervosa pré-ganglionar ou pós-ganglionar. A lobelina (*Lobelia inflata*) produz muitas das mesmas ações da nicotina, mas é menos potente.

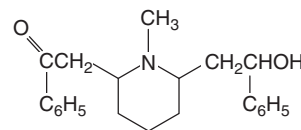
Outros estimulantes ganglionares incluem o tetrametilamônio (TMA) e o iodeto de 1,1-dimetil-4-fenilpiperazínio (DMPP) (Figura 11-6). A estimulação dos gânglios pelo TMA ou DMPP difere da produzida pela nicotina, pois a estimulação inicial não é seguida de ação bloqueadora dominante. O DMPP é cerca de três vezes mais potente e ligeiramente mais seletivo para os gânglios que a nicotina. Embora os fármacos parassimpaticomiméticos estimulem os gânglios, seus efeitos em geral são obscurecidos pela estimulação em outros locais neuroefetores. O McN-A-343 representa uma exceção: em certos tecidos sua ação primária parece resultar de receptores muscarínicos M1 ganglionares.

Nicotina

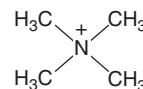
A nicotina tem importância clínica significativa devido a seus efeitos tóxicos, sua presença no tabaco e tendência a causar dependência nos usuários. Os efeitos crônicos da nicotina e as reações adversas ao uso crônico do tabaco serão analisados no Capítulo 24. A nicotina é um dos



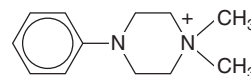
NICOTINA



LOBELINA



TETRAMETILAMÔNIO (TMA)



1,1-DIMETIL-4-FENILPIPERAZÍNIO (DMPP)

Figura 11-6 Estimulantes ganglionares.

poucos alcaloides naturais líquidos. É uma base volátil incolor ($pK_a = 8,5$), que, exposta ao ar, adquire coloração marrom e emite o odor do tabaco.

Ações farmacológicas. As alterações complexas e geralmente imprevisíveis que ocorrem no organismo após a administração de nicotina são decorrentes não apenas das ações da nicotina em vários locais neuroefetores e quimiossensíveis, como também ao fato de que esse alcaloide pode tanto estimular quanto dessensibilizar receptores. A resposta final em qualquer sistema representa o somatório dos efeitos estimulantes e inibitórios da nicotina. Por exemplo, esse fármaco pode aumentar a frequência cardíaca pela estimulação dos gânglios simpáticos ou por inibição dos gânglios parassimpáticos cardíacos, mas também pode reduzir a frequência cardíaca por inibição dos gânglios cardíacos simpáticos ou estimulação dos gânglios cardíacos parassimpáticos. Além disso, os efeitos da nicotina nos quimiorreceptores dos corpos carotídeos e aórticos e em regiões do SNC podem influenciar a frequência cardíaca, assim como os reflexos barorreceptores compensatórios resultantes das alterações da pressão arterial provocadas pela nicotina. Por fim, a nicotina desencadeia uma descarga de epinefrina da medula suprarrenal, que acelera a frequência cardíaca e aumenta a pressão arterial.

Sistema nervoso periférico. A principal ação da nicotina consiste inicialmente na estimulação transitória e, em seguida, na depressão mais prolongada de todos os gânglios autônomos. Doses pequenas de nicotina estimulam diretamente as células ganglionares e podem

facilitar a transmissão dos impulsos nervosos. Quando são administradas doses maiores, a estimulação inicial é seguida muito rapidamente de bloqueio da transmissão. Enquanto a estimulação das células ganglionares coincide com sua despolarização, a depressão da transmissão pelas doses adequadas de nicotina ocorre tanto durante a despolarização quanto depois da sua regressão. A nicotina também produz ação bifásica na medula suprarrenal: doses pequenas provocam descarga de catecolaminas; doses maiores impedem a liberação desses neurotransmissores em resposta à estimulação do nervo esplâncnico.

Os efeitos de altas doses de nicotina na junção neuromuscular são semelhantes aos observados nos gânglios. Entretanto, com exceção dos músculos das aves e dos mamíferos desnervados, a fase de estimulação é obscurecida em grande parte pela paralisia que se desenvolve rapidamente. Nesse último estágio, a nicotina também produz bloqueio neuromuscular por dessensibilização dos receptores. Em concentrações mais baixas, como as alcançadas tipicamente pelo uso recreativo do tabaco (cerca de 200 nM), o efeito da nicotina reflete sua maior afinidade pelos receptores nicotínicos neuronais ($\alpha 4\beta 2$) do que pelos receptores da junção neuromuscular ($\alpha 1\beta 1\gamma\delta$) como explicado em pormenores moleculares por Xiu e colaboradores (2009). Esta maior afinidade, associada à capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica permite à nicotina ativar seletivamente receptores neuronais sem causar contrações intoleráveis ou paralisias nos músculos esqueléticos.

A nicotina, como a ACh, estimula alguns receptores sensoriais. Isso inclui os mecanorreceptores que respondem ao estiramento ou à pressão e estão localizados na pele, no mesentério, na língua, nos pulmões e no estômago; os quimiorreceptores dos corpos carotídeos; os receptores térmicos da pele e língua; e os receptores da dor. A administração prévia de hexametônio impede a estimulação dos receptores sensoriais pela nicotina, mas tem pouco ou nenhum efeito na ativação dos receptores sensoriais pelos estímulos fisiológicos.

Sistema nervoso central. A nicotina estimula significativamente o SNC. Doses baixas produzem analgesia suave, enquanto doses mais altas causam tremores levando a convulsões com doses tóxicas. A excitação da respiração é uma ação marcante da nicotina; embora doses grandes atuem diretamente no bulbo, as doses menores estimulam reflexamente a respiração por meio da excitação dos quimiorreceptores dos corpos carotídeos e aórticos. A estimulação do SNC com doses elevadas é seguida de depressão e a morte resulta de insuficiência respiratória causada por paralisia central e bloqueio periférico do diafragma e músculos intercostais que facilitam a respiração.

A nicotina causa vômitos por ações periféricas e centrais. O componente central da resposta emética é decorrente da estimulação da zona desencadeante dos quimiorreceptores do vômito, que está localizada na área postrema do bulbo. Além disso, a nicotina ativa os nervos aferentes vagais e espinais que geram os estímulos sensoriais das vias reflexas envolvidas na ação de vomitar. Estudos realizados nos centros superiores do cérebro e da medula espinal mostraram que os locais primários da ação da nicotina no SNC são pré-juncionais, resultando na liberação de outros neurotransmissores. Desse modo, as ações estimulantes e geradoras de prazer da nicotina parecem ser decorrentes da liberação de aminoácidos excitatórios, dopamina e outras aminas biogênicas por vários centros do SNC (MacDermott e cols., 1999). A liberação dos aminoácidos excitatórios pode explicar em grande parte a ação estimulante da nicotina.

A exposição crônica à nicotina em vários sistemas causa um aumento acentuado da densidade ou do número de receptores nicotínicos o que contribui possivelmente para a tolerância e dependência.

A nicotina atua como um acompanhante molecular intracelular promovendo a montagem de subunidades receptoras, assim induz uma conformação ativa na subunidade nascente que se monta com maior eficiência. A exposição crônica a baixas doses de nicotina também aumenta significativamente a meia-vida dos receptores na superfície celular (Kuryatov e cols., 2005; Lester e cols., 2009).

Sistema cardiovascular. Quando é administrada por via intravenosa em cães, a nicotina produz aumentos característicos na frequência cardíaca e pressão arterial. Em geral, essa última alteração é mais persistente. As respostas cardiovasculares à nicotina geralmente são decorrentes da estimulação dos gânglios simpáticos e da medula suprarrenal, combinada com a liberação das catecolaminas pelas terminações nervosas simpáticas. Outra ação que contribui para a resposta simpaticomimética à nicotina é a ativação dos quimiorreceptores dos corpos carotídeos e aórticos, que causa vasoconstrição, taquicardia e hipertensão arterial por mecanismos reflexos.

Trato GI. A ativação simultânea dos gânglios parassimpáticos e das terminações nervosas colinérgicas pela nicotina aumenta o tônus e a atividade motora do trato intestinal. Em indivíduos que não foram expostos anteriormente à nicotina, a absorção sistêmica dessa substância causa náuseas, vômitos e diarreia em alguns casos.

Glândulas exócrinas. A nicotina provoca estimulação inicial das secreções salivares e brônquicas, que é seguida de inibição dessa função.

Absorção, distribuição e eliminação. A nicotina é prontamente absorvida pelo trato respiratório, mucosas orais e pele. Existem casos de intoxicação grave após a absorção percutânea. Por ser uma base relativamente forte, a absorção pelo estômago é pequena. A absorção intestinal é muito mais eficiente. A nicotina do fumo de mascar, como é absorvida mais lentamente do que a nicotina inalada, produz efeito mais prolongado. O cigarro comum contém 6-11 mg de nicotina e oferta cerca de 1-3 mg na corrente sanguínea do fumante; a biodisponibilidade pode aumentar em até três vezes com a intensidade da tragada e a técnica do fumante (Benowitz, 1998).

Cerca de 80-90% da nicotina são transformadas no organismo, principalmente no fígado, mas também nos rins e pulmões. A cotinina é o principal metabólito, enquanto a nicotina-1'-N-óxido e 3-hidroxicotinina e os metabólitos conjugados são encontrados em menores quantidades (Benowitz, 1998). O perfil dos metabólitos e a velocidade de metabolização parecem ser semelhantes em fumantes e nos indivíduos que não fumam. A meia-vida da nicotina após a inalação ou administração parenteral é de cerca de 2 h. A nicotina e seus metabólitos são eliminados rapidamente pelos rins. A taxa de excreção urinária da nicotina diminui quando a urina estiver alcalina. Além disso, a nicotina é excretada no leite de mulheres fumantes que estejam amamentando; o leite de mulheres que fumam muito pode conter 0,5 mg/L.

Intoxicação aguda por nicotina. A intoxicação por nicotina pode ocorrer por ingestão acidental de aerossóis inseticidas que contenham esta substância, ou em crianças, após a ingestão de produtos do tabaco. Em adultos, a dose fatal de nicotina com administração aguda é, provavelmente, 60 mg. Em geral, o tabaco dos cigarros contém 1-2% de nicotina. Aparentemente, a absorção gástrica da nicotina presente no tabaco mastigado é mais lenta porque o esvaziamento gástrico é retardado; por esse motivo, os vômitos provocados pelo efeito central da fração absorvida inicialmente podem eliminar grande parte do tabaco restante no trato GI.

O início dos sintomas de intoxicação aguda e grave por nicotina é rápido e inclui náuseas, salivação, dor abdominal, vômitos, diarreia, sudorese fria, cefaleia, tontura, distúrbios visuais e auditivos, confusão mental e fraqueza extrema. Em seguida, o paciente tem desmaios e prostração; a pressão arterial diminui; a respiração fica dificultada; o pulso apresenta-se rápido, fraco e irregular; e pode haver colapso seguido de convulsões terminais. O óbito pode ocorrer após alguns minutos de insuficiência respiratória.

Tratamento. Pode-se induzir o vômito ou realizar lavagem gástrica. Devem-se evitar soluções alcalinas. Em seguida, a pasta de carvão ativado é introduzida por um tubo e deixada no estômago. Alguns pacientes necessitam de suporte respiratório e tratamento para reverter o choque.

Parar de fumar. Os dois objetivos da farmacoterapia para parar de fumar são diminuir a compulsão pela nicotina e inibir o seu efeito reforçador. Miríades de abordagens e regimes de fármacos são usadas, incluindo a reposição de nicotina, bupropiona (Capítulo 15) e agonistas de receptor nicotínico (Capítulos 15 e 24 e a revisão de Frishman, 2009). A dependência da nicotina é mediada, pelo menos em parte, por subtipos de receptores da ACh nicotínicos neuroniais (N_n). O subtipo $\alpha 4\beta 2$ do N_n mesolímbico e a liberação de dopamina estimulada por $\alpha 4\beta 2$ parecem ter os papéis principais na dependência da nicotina. Assim, um dos objetivos do desenvolvimento de fármacos nesta área é a descoberta de um fármaco que estimule a liberação de DA mediada por $\alpha 4\beta 2$ suficiente para diminuir a compulsão durante os períodos de abstinência do hábito de fumar, ocupando os receptores $N_n \alpha 4\beta 2$ suficientemente para inibir o reforço pela nicotina durante o fumar (Rollema e cols., 2007).

A vareniclina foi introduzida recentemente como um auxiliar para parar de fumar. Este fármaco interage com receptores nicotínicos da ACh. Em modelos, a vareniclina é um agonista parcial dos receptores $\alpha 4\beta 2$ e o agonista total no subtipo $\alpha 7$, com baixa atividade contra os receptores que contém $\alpha 3\beta 2$ e $\alpha 6$ (Mihalak e cols., 2006). O fármaco é clinicamente eficaz, contudo não é benigno. Baseado em estudos pós-comercialização, o FDA emitiu advertência sobre as alterações de humor e comportamentais associadas a seu uso (Frishman, 2009).

A própria nicotina está disponível em várias formas para auxiliar na obtenção de abstinência ao uso de tabaco. A eficácia resulta primariamente da prevenção da síndrome de retirada ou abstinência.

A nicotina é comercializada em venda livre na forma de goma ou pastilha, adesivo transdérmico, nebulizador nasal ou vapor de inalação. A goma e os sistemas transdérmicos são usados mais largamente e o objetivo é obter uma concentração plasmática de nicotina sustentada menor do que as concentrações no sangue venoso após fumar. A concentração no sangue arterial imediatamente após a inalação pode ser até 10 vezes maior do que a concentração venosa. A eficácia destas formas farmacêuticas em produzir abstinência ao fumo aumenta quando associada a aconselhamento e tratamento motivacional (Benowitz, 1999; Fant e cols., 1999; Frishman, 2009).

FÁRMACOS BLOQUEADORES GANGLIONARES

Há duas classes de fármacos que bloqueiam os receptores nicotínicos ganglionares*. O protótipo do primeiro

* N. de R.T. Com a exceção da nicotina, nenhum outro bloqueador ganglionar é disponível comercialmente no Brasil.

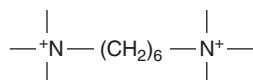
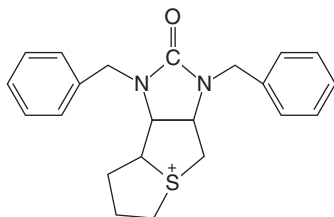
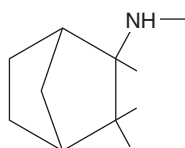
grupo, nicotina, inicialmente estimula o gânglio por uma ação tipo ACh e então o bloqueia causando despolarização persistente (Volle, 1980). Os fármacos na segunda classe (p. ex., trimetafano e hexametônio) impedem a transmissão ou por competir com a ACh pelo receptor nicotínico ganglionar ou bloqueando o canal iônico. O trimetafano atua por competição com a ACh, análogo ao mecanismo de ação do curare na junção neuromuscular. O hexametônio parece bloquear o canal após sua abertura; esta ação encurta a duração da corrente de fluxo porque o canal aberto se oclui ou fecha (Gurney e Rang, 1984). Independentemente do mecanismo, o PPSE inicial é bloqueado e a transmissão ganglionar é inibida. A Figura 11-7 mostra a diversidade química dos compostos que bloqueiam os gânglios autônomos sem causar estimulação prévia.

Bloqueadores ganglionares como a mecamilamina e trimetafano constituíram o primeiro tratamento eficaz contra a hipertensão e foram extensamente usados nas décadas de 1950 e 1960, o que é descrito em edições anteriores deste livro. Contudo, devido ao papel da transmissão ganglionar tanto na neurotransmissão simpática quanto parassimpática, a ação anti-hipertensiva dos bloqueadores ganglionares é acompanhada de inúmeros efeitos adversos.

História e relações entre estrutura e atividade. Embora Marshall tenha descrito pela primeira vez a ação “paralisante nicotínica” do tetraetilamônio (TEA) nos gânglios em 1913, esse composto ficou praticamente esquecido até que os efeitos do íon no sistema cardiovascular e nos gânglios autônomos foram analisados. O protótipo dos fármacos bloqueadores ganglionares desse grupo — hexametônio (C6) — tem uma ponte de seis grupos metileno entre os dois átomos de nitrogênio quaternário (Figura 11-7). Esse fármaco tem atividades bloqueadoras neuromusculares e muscarínicas mínimas. Trietilsulfônios (p. ex., trimetafano), como os íons amônio quaternário e bis-quaternário têm ação bloqueadora ganglionar (Figura 11-7). A mecamilamina, uma amina secundária, é licenciada como um fármaco órfão para a síndrome de Tourette.

Propriedades farmacológicas. Quase todas as alterações fisiológicas observadas depois da administração dos fármacos bloqueadores ganglionares podem ser previstas com precisão razoável por meio de análise cuidadosa da Figura 8-1 e da Tabela 8-1 e pelo conhecimento de qual divisão do sistema nervoso autônomo exerce controle dominante nos diversos órgãos (Tabela 11-5). Por exemplo, o bloqueio dos gânglios simpáticos suprime o controle adrenérgico das arteríolas e causa vasodilatação, aumento da irrigação sanguínea de alguns leitos vasculares periféricos e redução da pressão arterial. O bloqueio ganglionar generalizado também pode causar atonia da bexiga e do trato GI, cicloplegia, xerostomia, redução da transpiração e hipotensão postural (por supressão das vias reflexas circulatórias). Essas alterações estão associadas ao bloqueio ganglionar que geralmente é indesejável e limitam profundamente a eficácia terapêutica dos agentes bloqueadores ganglionares.

Sistema cardiovascular. O tônus simpático vigente é fundamental para a determinação do grau a que a pressão arterial diminui depois do bloqueio ganglionar; desse modo, a pressão arterial pode ter redução apenas mínima nos indivíduos normotensos deitados,

**HEXAMETÔNIO (C6)****TRIMETAFAÑO****MECAMILAMINA****Figura 11-7** Fármacos bloqueadores ganglionares.

mas pode cair acentuadamente nos indivíduos de pé ou sentados. A hipotensão postural era uma limitação significativa nos pacientes ambulatoriais tratados com agentes bloqueadores ganglionares.

As alterações da frequência cardíaca que se seguem ao bloqueio ganglionar dependem basicamente do tônus vagal vigente. Nos seres humanos, a taquicardia branda geralmente é acompanhada de hipotensão, sinal que indica bloqueio ganglionar praticamente total. Entretanto, se a frequência cardíaca estiver inicialmente alta, ela pode ser reduzida.

O débito cardíaco geralmente é reduzido pelos agentes bloqueadores ganglionares nos pacientes que têm função cardíaca

normal, em consequência do retorno venoso reduzido pela dilatação venosa e acumulação de sangue nos leitos periféricos. Nos pacientes que têm insuficiência cardíaca, o bloqueio ganglionar geralmente aumenta o débito cardíaco porque a resistência periférica diminui. Nos indivíduos hipertensos, há reduções do débito cardíaco, do volume ejetado e do trabalho ventricular esquerdo.

Embora a resistência vascular sistêmica total diminua nos pacientes tratados com agentes bloqueadores ganglionares, as alterações da irrigação sanguínea e da resistência vascular de cada leito vascular específico variam. A redução do fluxo sanguíneo cerebral é pequena, a menos que a pressão arterial sistêmica média caia abaixo de 50-60 mmHg. A irrigação sanguínea dos músculos esqueléticos não se altera, mas o fluxo sanguíneo esplâncnico e o renal diminuem após a administração de um agente bloqueador ganglionar.

Absorção, distribuição e eliminação. A absorção dos compostos de amônio quaternário e sulfônio pelo trato entérico é parcial e imprevisível. Isso é atribuído à capacidade reduzida das substâncias ionizadas de penetrarem nas membranas celulares e à depressão dos movimentos propulsores do intestino delgado e do prolongamento do esvaziamento gástrico. Embora a absorção da mecamilamina seja menos errática, existe o risco de redução da atividade intestinal resultando em íleo paralítico clássico.

Depois da absorção, os agentes bloqueadores de amônio quaternário e sulfônio ficam confinados principalmente no espaço extracelular e a maior parte da dose é excretada sem alterações pelos rins. A mecamilamina concentra-se no fígado e nos rins e é excretada lentamente em forma de um composto inalterado.

Efeitos adversos e reações graves. Entre as respostas adversas mais brandas observadas estão distúrbios visuais, boca seca, congestão conjuntival, tenesmo urinário, redução da potência sexual, calafrios subjetivos, constipação moderada, diarreia esporádica, desconforto abdominal, anorexia, pirose, náuseas, eructações, gosto amargo, e sinais e sintomas de síncope causada por hipotensão postural. As reações mais graves são hipotensão profunda, constipação, síncope, íleo paralítico, retenção urinária e cicloplegia.

Tabela 11-5

Predomínio habitual do tônus simpático ou parassimpático nos vários locais efetores e consequências do bloqueio ganglionar autônomo

LOCAL	TÔNUS PREDOMINANTE	EFEITO DO BLOQUEIO GANGLIONAR
Arteríolas	Simpático (adrenérgico)	Vasodilatação; aumento do fluxo sanguíneo periférico; hipotensão
Veias	Simpático (adrenérgico)	Dilatação: acumulação periférica do sangue; redução do retorno venoso; diminuição do débito cardíaco
Coração	Parassimpático (colinérgico)	Taquicardia
Íris	Parassimpático (colinérgico)	Midríase
Músculo ciliar	Parassimpático (colinérgico)	Cicloplegia — focada na visão a distância
Trato gastrointestinal	Parassimpático (colinérgico)	Reduções do tônus e da motilidade; constipação; redução das secreções gástricas e pancreáticas
Bexiga	Parassimpático (colinérgico)	Retenção urinária
Glândulas salivares	Parassimpático (colinérgico)	Xerostomia
Glândulas sudoríparas	Simpático (colinérgico)	Anidrose
Órgãos genitais	Simpático e parassimpático	Redução da estimulação

Os fármacos bloqueadores ganglionares paralisam a musculatura esquelética bloqueando a neurotransmissão em receptores ACh nicotínicos na junção neuromuscular. Eles não têm propriedades sedativas, amnésicas ou analgésicas e são usados principalmente em associação com narcóticos ou anestésicos voláteis para relaxar a musculatura esquelética e facilitar procedimentos cirúrgicos. Os fármacos bloqueadores neuromusculares despolarizantes causam despolarização inicial da placa motora tornando-a refratária a estimulações posteriores. Os bloqueadores competitivos ou não despolarizantes competem diretamente com a ACh pelo seu receptor na placa motora. Os bloqueadores neuromusculares são administrados preferencialmente em injeções intravenosas únicas ou intermitentes. A profundidade do bloqueio é monitorada por estimulação dos nervos periféricos. Os fármacos competitivos podem ser revertidos com administração de fármacos anticolinesterásicos.

O suxametônio, o bloqueador neuromuscular despolarizante mais comum, é usada para facilitar a intubação endotraqueal durante a rápida sequência de indução anestésica devido seu rápido início e curta duração de ação. Os inúmeros fármacos bloqueadores neuromusculares não despolarizantes oferecem um espectro de perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos: vecurônio e pancurônio são usados com frequência. Devido a diferenças na metabolização e eliminação, certos fármacos não despolarizantes são apropriados para pacientes com comprometimento da função renal, hepática ou cardiovascular. Vecurônio ou rocurônio são apropriados para pacientes com doença cardiovascular, atracúrio para pacientes com insuficiência hepática ou renal e pancurônio para pacientes com funções hepática e renal normais. Gantacúrio, atualmente em ensaio clínico, representa uma nova classe de fármaco competitivo com duração de ação ultracurta, comparável suxametônio, mas com menos efeitos adversos.

Os bloqueadores ganglionares foram suplantados por fármacos mais adequados ao tratamento da hipertensão crônica (Capítulo 28). Também existem fármacos alternativos para o tratamento de crises hipertensivas agudas e para produzir hipotensão controlada (p. ex., redução da pressão arterial durante uma cirurgia para diminuir a hemorragia no campo operatório, diminuir o sangramento em vários procedimentos ortopédicos e facilitar as cirurgias vasculares.)

BIBLIOGRAFIA

- Adams PR, Brown DA, Constanti A. Pharmacological inhibition of the M-current. *J Physiol*, **1982**, 332:223–262.
- Ascher P, Large WA, Rang HP. Studies on the mechanism of action of acetylcholine antagonists on rat parasympathetic ganglion cells. *J Physiol*, **1979**, 295:139–170.
- Basta SJ. Modulation of histamine release by neuromolecular blocking drugs. *Curr Opin Anaesthesiol*, **1992**, 5:512–566.
- Benowitz NL. In, *Nicotine Safety and Toxicity*. (Benowitz NL, ed.) Oxford University Press, New York, **1998**, pp. 3–28.
- Benowitz NL. Nicotine addiction. *Primary Care*, **1999**, 26:611–653.
- Bevan DR. Newer neuromuscular blocking agents. *Pharmacol Toxicol*, **1994**, 74:3–9.
- Boni R, Kryden OP, Burg G. Revival of the use of botulinum toxin: Application in dermatology. *Dermatology*, **2000**, 200:287–291.
- Bouzat C, Gumilar F, Spitzmaul G, et al. Coupling of agonist binding to channel gating in an ACh-binding protein linked to an ion channel. *Nature*, **2004**, 430:896–900.
- Bowman WC, Prior C, Marshall IG. Presynaptic receptors in the neuromuscular junction. *Ann NY Acad Sci*, **1990**, 604:69–81.
- Brejč K, van Dijk WJ, Klaassen RV, et al. Crystal structure of an ACh-binding protein reveals the ligand-binding domain of nicotinic receptors. *Nature*, **2001**, 411:269–276.
- Changeux JP, Edelstein SJ. Allosteric receptors after 30 years. *Neuron*, **1998**, 21:959–980.
- Changeux JP, Edelstein SJ. *Nicotinic Acetylcholine Receptors*, Odile Jacob, New York, **2005**.
- Colquhoun D, Dreyer F, Sheridan RE. The actions of tubocurarine at the frog neuromuscular junction. *J Physiol*, **1979**, 293:247–284.
- Davis E, Barnes MP. Botulinum toxin and spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **2000**, 68:141–147.
- Drenck NE, Ueda N, Olsen NV, et al. Manual evaluation of residual curarization using double-burst stimulation: A comparison with train-of-four. *Anesthesiology*, **1989**, 70: 578–581.
- Durant NN, Katz RL. Suxamethonium. *Br J Anaesth*, **1982**, 54:195–208.
- Elfvin LG, Lindh B, Hokfelt T. The chemical neuroanatomy of sympathetic ganglia. *Annu Rev Neurosci*, **1993**, 16:471–507.
- Fant RV, Owen LL, Henningfield JE. Nicotine replacement therapy. *Primary Care*, **1999**, 26:633–652.
- Feldman SA, Fauvel N. Onset of neuromuscular block. In, *Applied Neuromuscular Pharmacology*. (Pollard BJ, ed.) Oxford University Press, Oxford, England, **1994**, pp. 69–84.
- Flynn TC. Update on botulinum toxin. *Semin Cutan Med Surg*, **2006**, 25:115–121.
- Fogdall RP, Miller RD. Neuromuscular effects of enflurane, alone and combined with D-tubocurarine, pancuronium, and succinylcholine, in man. *Anesthesiology*, **1975**, 42:173–178.
- Frishman WH. Smoking cessation pharmacotherapy. *Ther Adv Cardiovasc Dis*, **2009**, 3:287–308.
- Fruen BR, Mickelson JR, Louis CF. Dantrolene inhibition of sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ release by direct and specific action at skeletal muscle ryanodine receptors. *J Biol Chem*, **1997**, 272:26965–26971.
- Fukusaki M, Miyako M, Hara T, et al. Effects of controlled hypotension with sevoflurane anesthesia on hepatic function of surgical patients. *Eur J Anaesthesiol*, **1999**, 16:111–116.
- Gronert GA, Pessah IN, Muldoon SM, et al. Malignant Hyperthermia. In, *Miller's Anesthesia*, 6th ed. (Miller RD, ed.) Churchill-Livingstone, Philadelphia, **2005**, pp. 1169–1190.
- Gurney AM, Rang HP. The channel-blocking action of methonium compounds on rat submandibular ganglion cells. *Br J Pharmacol*, **1984**, 82:623–642.
- Hunter JM. Muscle relaxants in renal disease. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl*, **1994**, 102:2–5.
- Karlin A. Emerging structures of nicotinic acetylcholine receptors. *Nature Rev Neurosci*, **2002**, 3:102–114.
- Katz B, Miledi R. A re-examination of curare action at the motor end plate. *Proc R Soc Lond [Biol]*, **1978**, 203:119–133.
- Kita M, Goodkin DE. Drugs used to treat spasticity. *Drugs*, **2000**, 59:487–495.

- Kuryatov A, Luo J, Cooper J, *et al.* Nicotine acts as a pharmacological chaperone to up-regulate human $\alpha 4\beta 2$ acetylcholine receptors. *Mol Pharm*, **2005**, 68: 1839–1851.
- Lehmann-Horn F, Jurkat-Rott K. Voltage-gated ion channels and hereditary disease. *Physiol Rev*, **1999**, 79:1317–1372.
- Lester HA, Xiao C, Srinivasan R, *et al.* Nicotine is a selective pharmacological chaperone of acetylcholine receptor number and stoichiometry. Implications for drug discovery. *AAPS J*, **2009**, 11:167–177.
- MacDermott AB, Role LW, Siegelbaum SA. Presynaptic ionotropic receptors and the control of transmitter release. *Annu Rev Neurosci*, **1999**, 22:443–485.
- Mihalak KB, Carroll FI, Luetje CW. Varenicline is a partial agonist at $\alpha 4\beta 2$ and a full agonist at $\alpha 7$ neuronal nicotinic receptors. *Mol Pharmacol*, **2006**, 70: 801–805.
- Naguib M, Brull SJ. Update on neuromuscular pharmacology. *Curr Opin Anaesthesiol*, **2009**, 22:483–490.
- Naguib M, Lien CA. Pharmacology of Muscle Relaxants and Their Antagonists. In, *Miller's Anesthesia*, 6th ed. (Miller RD, ed.) Churchill-Livingstone, Philadelphia, **2005**, pp. 481–572.
- Numa S, Noda M, Takahashi H, *et al.* Molecular structure of the nicotinic acetylcholine receptor. *Cold Spring Harbor Symp Quant Biol*, **1983**, 48:57–69.
- Pantuck EJ. Plasma cholinesterase: gene and variations. *Anesth Analg*, **1993**, 77:380–386.
- Pollard BJ. Interactions involving relaxants. In, *Applied Neuromuscular Pharmacology*. (Pollard BJ, ed.) Oxford University Press, Oxford, England, **1994**, pp. 202–248.
- Primo-Parmo SL, Bartels CF, Wiersema B, *et al.* Characterization of 12 silent alleles of the human butyrylcholinesterase (BCHE) gene. *Am J Hum Genet*, **1996**, 58:52–64.
- Prud'homme M, Houdeau E, Serghini R, *et al.* Small intensely fluorescent cells of the rat paracervical ganglion. *Brain Res*, **1999**, 821:141–149.
- Rollema H, Coe JW, Chambers LK, *et al.* Rationale, pharmacology and clinical efficacy of partial agonists of $\alpha 4\beta 2$ nACh receptors for smoking cessation. *Trends Pharmacol Sci*, **2007**, 28:316–325.
- Rosenberg H, Davis M, James D, *et al.* Malignant Hyperthermia. *Orphanet J Rare Dis*, **2007**, 2:21–35.
- Sakmann B. Elementary steps in synaptic transmission revealed by currents through single ion channels. *Science*, **1992**, 256:503–512.
- Savarese JJ. Upcoming Improvements in Relaxation & Reversal. In, *Clinical Anesthesiology*, 4th ed. (Morgan GE Jr., Mikhail MS, Murray MJ, eds.) McGraw-Hill, New York, **2006**, pp. 216–217.
- Sine SM, Claudio T. γ - and δ -subunits regulate the affinity and cooperativity of ligand binding to the acetylcholine receptor. *J Biol Chem*, **1991**, 266:19369–19377.
- Sine SM, Gao F, Lee WY, *et al.* Recent structural and mechanistic insights into endplate acetylcholine receptors. *Ann NY Acad Sci*, **2008**, 1132:53–60.
- Slavikova J, Kuncova J, Reischig J, *et al.* Catecholaminergic neurons in the rat intrinsic cardiac nervous system. *Neurochem Res*, **2003**, 28:593–598.
- Smith S, Brown H, Toman J, Goodman L. The lack of cerebral effects of D-tubocurarine. *Anesthesiology*, **1947**, 8:1–14.
- Stensrud PE. Anesthesia at Remote Locations. In, *Miller's Anesthesia*, 6th ed. (Miller RD, ed.) Churchill-Livingstone, Philadelphia, **2005**, pp. 2637–2664.
- Strawn JR, Keck PE Jr, Caroff SN. Neuroleptic Malignant Syndrome. *Am J Psychiatry*, **2007**, 164:870–876.
- Taylor P, Brown RD, Johnson DA. The linkage between ligand occupation and response of the nicotinic acetylcholine receptor. In, *Current Topics in Membranes and Transport*, vol. 18. (Kleinzeller A, Martin BR, eds.) Academic Press, New York, **1983**, pp. 407–444.
- Taylor P, Talley TT, Radic Z, *et al.* Structure-guided drug design: Conferring selectivity among neuronal nicotinic receptor and acetylcholine-binding protein subtypes. *Biochem Pharmacol*, **2007**, 74:1164–1171.
- Unwin N. Nicotinic acetylcholine receptor at 9 Å resolution. *J Mol Biol*, **1993**, 229:1101–1124.
- Unwin N. Refined structure of the nicotinic acetylcholine receptor at 4 Å resolution. *J Mol Biol*, **2005**, 346:967–989.
- Van der Kloot W, Molgo J. Quantal acetylcholine release at the vertebrate neuromuscular junction. *Physiol Rev*, **1994**, 74:899–991.
- van der Spek AF, Reynolds PI, Fang WB, *et al.* Changes in resistance to mouth opening induced by depolarizing and non-depolarizing neuromuscular relaxants. *Br J Anaesth*, **1990**, 64:21–27.
- Viby-Mogensen J. Neuromuscular Monitoring. In, *Miller's Anesthesia*, 6th ed. (Miller RD, ed.) Churchill-Livingstone, Philadelphia, **2005**, pp. 1551–1569.
- Vita GM, Olckers A, Jedlicka AE, *et al.* Masseter muscle rigidity associated with glycine 1306-to-alanine mutation in the adult muscle sodium channel α -subunit gene. *Anesthesiology*, **1995**, 82:1097–1103.
- Volle RL. Nicotinic ganglion-stimulating agents. In, *Pharmacology of Ganglionic Transmission*. (Kharkevich DA, ed.) Springer-Verlag, Berlin, **1980**, pp. 281–312.
- Watkins J. Adverse reaction to neuromuscular blockers: Frequency, investigation, and epidemiology. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl*, **1994**, 102:6–10.
- Waud BE, Waud DR. The relation between the response to “train-of-four” stimulation and receptor occlusion during competitive neuromuscular block. *Anesthesiology*, **1972**, 37:413–416.
- Whittaker M. Cholinesterase. In, *Monographs in Human Genetics*, vol. 11. (Beckman L, ed.) S. Karger, Basel, **1986**, p. 231.
- Xiu X, Paskar NL, Shanata JAP, *et al.* Nicotine binding to brain receptors requires a strong cation- π interaction. *Nature*, **2009**, 458:534–537.
- Yentis SM. Suxamethonium and hyperkalaemia. *Anaesth Intensive Care*, **1990**, 18:92–101.

12

Capítulo

Agonistas e antagonistas adrenérgicos

Thomas C. Westfall e
David P. Westfall

Catecolaminas e fármacos simpaticomiméticos

A maioria das ações das catecolaminas e dos agentes simpaticomiméticos pode ser classificada em sete grandes categorias:

1. Uma ação excitatória periférica sobre determinados tipos de músculo liso, como os dos vasos sanguíneos que irrigam a pele, o rim e as mucosas, e sobre células glandulares, como as das glândulas salivares e sudoríparas.
2. Uma ação inibitória periférica sobre outros tipos de músculo liso, como os da parede intestinal, da árvore brônquica e dos vasos sanguíneos que suprem a musculatura esquelética.
3. Uma ação excitatória cardíaca, que aumenta a frequência e a força de contração.
4. Ações metabólicas, como aumento da taxa de glicogenólise no fígado e no músculo e liberação de ácidos graxos livres do tecido adiposo.
5. Ações endócrinas, como modulação (aumento ou diminuição) da secreção de insulina, renina e hormônios hipofisários.
6. Ações sobre o sistema nervoso central (SNC), como estimulação respiratória, aumento do estado de vigília e atividade psicomotora e redução do apetite.
7. Ações pré-juncionais, que inibem ou que facilitam a liberação de neurotransmissores, sendo a ação inibitória fisiologicamente mais importante.

Muitas dessas ações, juntamente com os receptores que as medeiam, estão resumidas nas Tabelas 8-1 e 8-8. Nem todos os agentes simpaticomiméticos exibem todas as ações descritas anteriormente com a mesma intensidade, entretanto, muitas das diferenças observadas nos seus efeitos são apenas quantitativas. As propriedades farmacológicas dessas substâncias como classe são descritas detalhadamente no seu protótipo, a epinefrina.

A apreciação dessas propriedades descritas neste capítulo depende da compreensão da classificação, da distribuição e do mecanismo de ação dos receptores α e β -adrenérgicos (Capítulo 8).

CLASSIFICAÇÃO DOS FÁRMACOS SIMPATICOMIMÉTICOS

As catecolaminas e os fármacos simpaticomiméticos são classificados em simpaticomiméticos de ação direta, de ação indireta ou de ação mista (Figura 12-1). Os de ação direta atuam diretamente sobre um ou mais dos receptores adrenérgicos. Esses fármacos podem exibir considerável seletividade para um subtipo específico de receptor (p. ex., a fenilefrina para α_1 , a terbutalina para β_2), ou podem ter pouca ou nenhuma seletividade, atuando sobre vários tipos de receptores (p. ex., epinefrina, que atua sobre os receptores α_1 , α_2 , β_1 , β_2 e β_3 ; norepinefrina, sobre os receptores α_1 , α_2 e β_1). Os fármacos de ação indireta aumentam a disponibilidade da norepinefrina (NE) ou da epinefrina para estimular os receptores adrenérgicos. Essa ação pode ser exercida de diversas maneiras:

- liberando ou deslocando NE das varicosidades nervosas simpáticas
- bloqueando o transporte da NE nos neurônios simpáticos (p. ex., cocaína)
- bloqueando as enzimas envolvidas no metabolismo, a monoaminoxidase (MAO) (p. ex., pargilina) ou a catecol-*O*-metiltransferase (COMT) (p. ex., entacaponina)

Fármacos que liberam NE indiretamente e também ativam diretamente os receptores são denominados de simpaticomiméticos de ação mista (p. ex., efedrina, DA).

Os fármacos protótipos desses vários mecanismos estão relacionados na Figura 12-1. Embora essa classificação seja conveniente, existe provavelmente um *continuum* de atividade, desde fármacos de ação predominantemente direta até agentes de ação prevalentemente

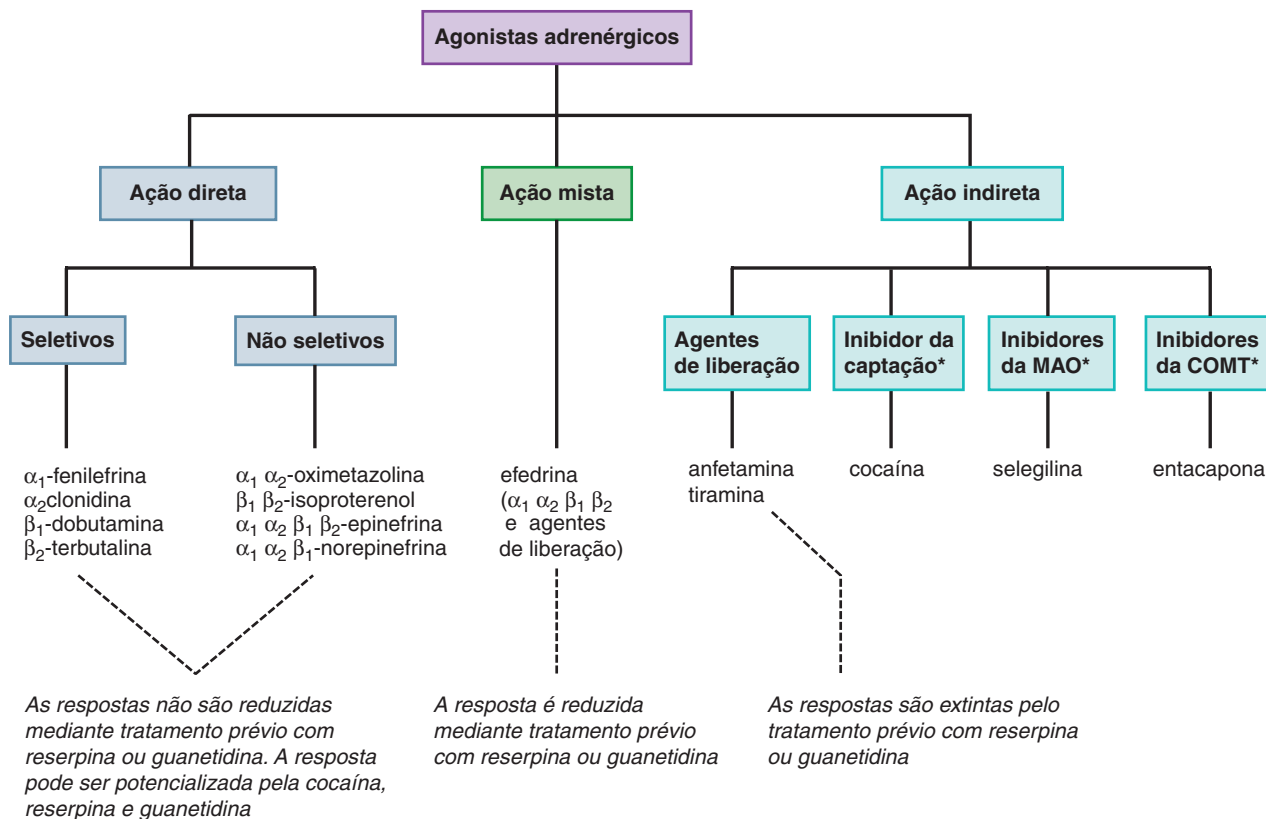


Figura 12-1 Classificação dos agonistas dos receptores adrenérgicos (aminas simpaticomiméticas) ou fármacos que produzem efeitos semelhantes aos simpaticomiméticos. Para cada categoria, cita-se um protótipo. (*Não se trata na realidade de fármacos simpáticos; mas, produzem efeitos similares aos simpaticomiméticos.)

indireta. Por conseguinte, essa classificação é mais relativa do que absoluta.

Uma das características dos fármacos simpaticomiméticos de ação direta é que as suas respostas não são reduzidas pelo tratamento prévio com reserpina ou guanetidina, que causam depleção da NE dos neurônios simpáticos. Após a depleção do transmissor, as ações dos simpaticomiméticos de ação direta podem de fato aumentar, visto que a perda do neurotransmissor induz alterações compensatórias que determinam a suprarregulação dos receptores ou que potencializam a via de sinalização. Em contraste, as respostas dos simpaticomiméticos de ação indireta (p. ex., anfetamina, tiramina) são abolidas por tratamento prévio com reserpina ou guanetidina. A característica fundamental dos simpaticomiméticos de ação mista reside no fato de que seus efeitos são atenuados, mas não abolidos, por meio de tratamento prévio com reserpina ou guanetidina.

Como as ações da NE são mais pronunciadas sobre os receptores α e β_1 do que sobre os β_2 , muitas não catecolaminas que liberam NE exercem efeitos predominantemente mediados pelos receptores α e cardíacos. Entretanto, certas não catecolaminas com efeitos tanto diretos quanto indiretos sobre os receptores adrenérgicos exibem atividade β_2 significativa e por isso são utilizadas clinicamente. Assim, a efedrina, apesar de depender da liberação de NE para alguns de seus efeitos, alivia o

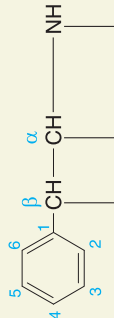
broncospasmo através de sua ação sobre os receptores β_2 no músculo liso brônquico, uma eficácia que não é observada com a NE. Além disso, algumas não catecolaminas (p. ex., fenilefrina) atuam primariamente e de modo direto sobre as células alvo. Por conseguinte, é impossível prever com precisão os seus efeitos baseando-se apenas na sua capacidade de provocar a liberação de NE.

Química e relação entre estrutura e atividade das aminas simpaticomiméticas. A β -feniletilamina (Tabela 12-1) pode ser considerada como o composto original das aminas simpaticomiméticas. É constituída de um anel de benzeno e de uma cadeia lateral de etilamina. Esta estrutura permite efetuar substituições no anel aromático, nos átomos de carbono α e β e no grupo aminoterminal, dando origem a uma variedade de compostos com atividade simpaticomimética. A NE, a epinefrina, a DA, o isoproterenol e alguns outros agentes possuem grupos hidroxila substituídos nas posições 3 e 4 do anel de benzeno. Como o *o*-diidroxibenzeno também é conhecido como catecol, as aminas simpaticomiméticas com essas substituições hidroxílicas no anel aromático são denominadas catecolaminas.

Muitos simpaticomiméticos de ação direta influenciam tanto os receptores α quanto os β , porém a relação entre as atividades varia entre fármacos ao longo de um espectro contínuo, desde uma atividade predominantemente α (fenilefrina) até uma atividade de predominância β (isoproterenol). Apesar da multiplicidade dos locais de ação das aminas simpaticomiméticas, várias generalizações podem ser formuladas (Tabela 12-1).

Tabela 12-1

Estruturas químicas e principais usos clínicos de fármacos simpaticomiméticos importantes^b

PRINCIPAIS USOS CLÍNICOS									
RECEPTOR α									
ATIVIDADE β									
A	N	P	V	B	C	U	CNS, 0		
									
Feniletilamina									
Epinefrina	3-OH, 4-OH	H	H		A				
Norepinefrina (NE)	3-OH, 4-OH	OH	H						
Dopamina (DA)	3-OH, 4-OH	OH	H						
Dobutamina	3-OH, 4-OH	H	H						
Colterol	3-OH, 4-OH	H	H						
Etilnorepinefrina	3-OH, 4-OH	OH	CH ₂ CH ₃						
Isoproterenol	3-OH, 4-OH	OH	H						
Isoetarina	3-OH, 4-OH	OH	CH ₂ CH ₃						
Metaproterenol	3-OH, 5-OH	OH	H						
Terbutalina	3-OH, 5-OH	OH	H						
Metaraminol	3-OH	OH	CH ₃						
Fenilefrina	3-OH	OH	H						
Tiramina	4-OH	H	H						
Hidroxianfetamina	4-OH	H	CH ₃						
Ritodrina	4-OH	OH	CH ₃						
Prenalterol	4-OH	OH [†]	H						
Metoxamina	2-OCH ₃ , 5-OCH ₃	OH	CH ₃						
Salbutamol	3-CH ₂ OH, 4-OH	OH	H						
Anfetamina		H	CH ₃						
Metanfetamina		OH	CH ₃						
Benzanfetamina		H	CH ₃						
Efedrina		OH	CH ₃						
Fenilpropanolamina		OH	CH ₃						
Mefentermina		H	4 ^a						
Fentermina		H	4 ^a						
Propilexedrina	5 ^a	H	CH ₃						
Dietilpropiona			6 ^a						
Fenmetrazina			7 ^a						
Fendimetrazina			8 ^a						

(continua)

(continua)

Separação do anel aromático e do grupo amino. Sem dúvida alguma, a maior atividade simpaticomimética é observada quando dois átomos de carbono separam o anel do grupo amino. Com raras exceções, essa regra aplica-se a todos os tipos de ação.

Substituição no grupo amino. Os efeitos da substituição no grupo amino são mais facilmente observados nas ações das catecolaminas sobre os receptores α e β . O aumento de tamanho do substituinte alquil incrementa a atividade β -receptora (p. ex., isoproterenol). A NE apresenta, em geral, atividade β_2 bastante fraca, que é acentuadamente aumentada na epinefrina pela adição de um grupo metil. Uma notável exceção é a fenilefrina, que possui um substituinte *N*-metil, mas que atua como agonista α -seletivo. Os compostos β_2 -seletivos exigem um grande substituinte amino, mas dependem de outras substituições para definir uma seletividade maior pelos receptores β_2 -adrenérgicos do que pelos β_1 . Em geral, quanto menor a substituição no grupo amino, maior a seletividade para a atividade α , apesar de a *N*-metilação aumentar a potência das aminas primárias. Por conseguinte, a atividade α é máxima na epinefrina, menor na NE e quase ausente no isoproterenol.

Substituição no núcleo aromático. A atividade α e β máxima depende da presença de grupos hidroxila nas posições 3 e 4. Quando um ou ambos os grupos estão ausentes, sem nenhuma outra substituição aromática, a potência encontra-se reduzida. Por conseguinte, a fenilefrina é menos potente do que a epinefrina tanto nos receptores α quanto β , com ausência quase completa de atividade β_2 . Estudos do receptor β adrenérgico sugerem que os grupos hidroxila nos resíduos de serina 204 e 207 provavelmente formam ligações de hidrogênio com os grupos hidroxila catecóis nas posições 3 e 4, respectivamente. Além disso, parece que o aspartato 113 é um ponto de interação eletrostática com o grupo amina no ligante. Como as serinas encontram-se na quinta região que atravessa a membrana, e o aspartato está na terceira (ver Capítulo 8), é provável que as catecolaminas estejam ligadas paralelamente ao plano da membrana, formando uma ponte entre as suas duas extensões. Entretanto, modelos envolvendo os receptores de DA sugerem possibilidades alternativas.

Os grupos hidroxila nas posições 3 e 5 conferem seletividade para os receptores β_2 nos compostos com grandes substituintes amino. Assim, o metaproterenol, a terbutalina e outros compostos semelhantes produzem relaxamento da musculatura brônquica em pacientes com asma, porém causam menos estimulação cardíaca direta do que os agentes não seletivos. A resposta às não catecolaminas é determinada, em parte, pela sua capacidade de liberar NE dos locais de armazenamento. Por conseguinte, esses agentes exercem efeitos que, em sua maior parte, são mediados pelos receptores α e β_1 , pois a NE é um agonista β_2 fraco. As feniletilaminas, que carecem de grupos hidroxila no anel e do grupo β -hidroxila na cadeia lateral, atuam quase exclusivamente por liberar NE das terminações nervosas simpáticas.

Como a substituição de grupos polares na estrutura da feniletilamina torna os compostos resultantes menos lipofílicos, os não substituídos ou com substituição alquil atravessam a barreira hematoencefálica com mais facilidade e exibem maior atividade central. Assim, a efedrina, a anfetamina e a *metanfetamina* exibem considerável atividade sobre o SNC. Além disso, conforme assinalado, a ausência de grupos hidroxila polares resulta em perda da atividade simpaticomimética direta.

As catecolaminas exercem apenas uma ação de duração breve e não são eficazes quando administradas por via oral, visto que sofrem rápida inativação na mucosa intestinal e no fígado antes de alcançar a circulação sistêmica (ver Capítulo 8). Os compostos

sem um ou ambos os substituintes hidroxila não sofrem a ação da COMT, e sua eficácia oral e duração de ação são intensificadas.

Outros grupos além do hidroxila têm sido substituídos no anel aromático. Em geral, a potência nos receptores α é reduzida, e a atividade nos receptores β é mínima; os compostos podem até mesmo bloquear os receptores β . Por exemplo, a *metoxamina*, com substituintes metóxi nas posições 2 e 5, exibe atividade α -estimulante altamente seletiva e, em grandes doses, bloqueia os receptores β . O *salbutamol*, um agonista β_2 -seletivo, possui um substituinte na posição 3 e representa uma importante exceção à regra geral de baixa atividade nesses receptores β .

Substituição no átomo de carbono α . Essa substituição bloqueia a oxidação pela MAO, prolongando acentuadamente a duração de ação das não catecolaminas, visto que a sua degradação depende, em grande parte, da ação dessa enzima. Por conseguinte, a duração de ação de fármacos, como a efedrina ou a anfetamina, é medida em horas e não em minutos. De forma semelhante, os compostos com substituinte α -metil persistem na terminação nervosa e têm mais tendência a liberar a NE dos locais de armazenamento. Os agentes, como o metaraminol, exibem maior grau de atividade simpaticomimética indireta.

Substituição no átomo de carbono β . Em geral, a substituição de um grupo hidroxila no carbono β diminui as ações no SNC, em grande parte pelo fato de diminuir a lipossolubilidade. Entretanto, essa substituição aumenta acentuadamente a atividade agonista nos receptores tanto α quanto β -adrenérgicos. Embora a efedrina seja menos potente do que a metanfetamina como estimulante central, é mais poderosa na sua ação de dilatação dos brônquios de aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca.

Isomerismo óptico. A substituição no carbono α ou β produz isômeros ópticos. A substituição levorrotatória no carbono β confere maior atividade periférica, de modo que a *l*-epinefrina e a *l*-NE de ocorrência natural são pelo menos 10 vezes mais potentes do que seus *d*-isômeros artificiais. A substituição dextrorrotatória no carbono α geralmente resulta em um composto de maior potência. A *d*-anfetamina é mais potente do que a *l*-anfetamina em sua atividade central, mas não na periférica.

Base fisiológica da função dos receptores adrenérgicos.

A densidade e a proporção de receptores α e β adrenérgicos constituem importantes fatores na resposta de qualquer célula ou órgão às aminas simpaticomiméticas. Por exemplo, a NE possui relativamente pouca capacidade de aumentar o fluxo de ar nos brônquios, visto que os receptores existentes no músculo liso brônquico são, em grande parte, do subtipo β_2 . Em contrapartida, o isoproterenol e a epinefrina são broncodilatadores potentes. Os vasos sanguíneos cutâneos expressam fisiologicamente receptores quase exclusivamente α ; por conseguinte, a NE e a epinefrina causam constrição desses vasos, enquanto o isoproterenol tem pouco efeito. O músculo liso dos vasos sanguíneos que suprem os músculos esqueléticos possui tanto receptores β_2 quanto α . A ativação dos receptores β_2 provoca vasodilatação, enquanto a estimulação dos receptores α causa constrição desses vasos. A concentração limiar para a ativação dos receptores β_2 pela epinefrina nesses vasos sanguíneos é menor que a dos receptores α ; todavia, quando ambos os tipos

de receptores são ativados com altas concentrações de epinefrina, predomina a resposta aos receptores α . As concentrações fisiológicas de epinefrina causam primariamente vasodilatação.

A resposta final de um órgão-alvo a aminas simpaticomiméticas é determinada não apenas pelos efeitos diretos dos agentes, mas também pelos ajustes homeostáticos reflexos do organismo. Um dos efeitos mais notáveis de muitas aminas simpaticomiméticas é uma elevação da pressão arterial produzida pela estimulação dos receptores α adrenérgicos vasculares. Essa estimulação desencadeia reflexos compensatórios, que são mediados pelo sistema barorreceptor aórtico — carotídeo. Em consequência, o tônus simpático diminui, enquanto o vagal aumenta; cada uma dessas respostas leva a uma diminuição da frequência cardíaca. Já quando um fármaco (p. ex., um agonista β_2) reduz a pressão arterial média nos mecanorreceptores do seio carótico e arco aórtico, o reflexo barorreceptor atua para restabelecê-la reduzindo a descarga parassimpática (vagal) do SNC para o coração e aumentando a descarga simpática para o coração e os vasos. O efeito do reflexo barorreceptor é de suma importância para fármacos que têm pouca capacidade de ativar diretamente os receptores β . Na presença de determinadas doenças, como a aterosclerose, que podem comprometer os mecanismos barorreceptores, os efeitos dos agentes simpaticomiméticos podem ser amplificados.

Conceito de falso transmissor. As aminas de ação indireta são captadas em terminações nervosas simpáticas e em vesículas de armazenamento, onde substituem a NE no complexo de armazenamento. As feniletilaminas, que carecem de um grupo β -hidroxila, quase não são retidas nesses locais, enquanto as fenetilaminas β -hidroxiladas e os compostos que subsequentemente são hidroxilados na vesícula sináptica pela dopamina β -hidroxilase ficam retidos por períodos relativamente longos. Essas substâncias podem produzir uma diminuição persistente na NE contida em locais funcionalmente críticos. Quando o nervo é estimulado, o conteúdo de um número relativamente constante de vesículas sinápticas é aparentemente liberado por exocitose. Se essas vesículas tiverem feniletilaminas, que são muito menos potentes que a NE, a ativação dos receptores α e β pós-sinápticos estará diminuída.

Essa hipótese, conhecida como *conceito de falso transmissor*, fornece uma possível explicação para alguns dos efeitos dos inibidores da MAO. Normalmente, as feniletilaminas são sintetizadas no trato GI em consequência da ação da tirosina descarboxilase bacteriana. A tiramina formada dessa maneira sofre habitualmente desaminação oxidativa no trato GI e no fígado, de modo que a amina não alcança a circulação sistêmica em concentrações significativas. Todavia, quando se administra um inibidor da MAO, a tiramina pode ser absorvida sistemicamente e transportada nas terminações nervosas simpáticas, onde seu catabolismo é novamente evitado, em razão da inibição da MAO nesse local. A seguir, a tiramina é β -hidroxilada a octopamina e armazenada nas vesículas sob essa forma. Em consequência, ocorre deslocamento gradual da NE, e a estimulação da terminação nervosa resulta na liberação de uma quantidade relativamente pequena, juntamente com uma fração de octopamina. Esta última amina possui relativamente pouca capacidade de ativar os receptores α ou β . Por conseguinte, ocorre

comprometimento funcional da transmissão simpática com a administração prolongada de inibidores da MAO.

A despeito desse comprometimento funcional, os pacientes que recebem inibidores da MAO podem apresentar crises hipertensivas graves se ingerirem queijo, cerveja ou vinho tinto. Esses alimentos e seus derivados, que são produzidos por fermentação, contêm grandes quantidades de tiramina e, em menor grau, de outras feniletilaminas. Quando ocorre inibição da MAO gastrointestinal e hepática, a grande quantidade de tiramina ingerida é rapidamente absorvida e alcança a circulação sistêmica em altas concentrações. Em consequência, pode ocorrer liberação maciça e precipitada de NE, com consequente hipertensão, que pode ser grave o suficiente para causar infarto do miocárdio ou acidente vascular encefálico. As propriedades de vários inibidores da MAO (reversíveis ou irreversíveis, seletivos ou não seletivos da MAO-A e da MAO-B) são discutidas no Capítulo 15.

CATECOLAMINAS ENDÓGENAS

Epinefrina

A epinefrina (adrenalina) é um potente estimulador tanto dos receptores α quanto β adrenérgicos, de modo que seus efeitos sobre os órgãos-alvo são complexos. As respostas relacionadas na Tabela 8-1 são observadas, em sua maioria, após a injeção de epinefrina, embora a ocorrência de sudorese, piloereção e midríase dependa do estado fisiológico do indivíduo. As ações da epinefrina sobre o coração, o músculo liso vascular ou outros músculos lisos são particularmente proeminentes.

Pressão arterial. A epinefrina é um dos mais potentes fármacos vasopressores conhecidos. Se uma dose farmacológica for rapidamente administrada por via intravenosa, provoca um efeito característico sobre a pressão arterial, que se eleva rapidamente até atingir um pico, que é proporcional à dose. O aumento da pressão sistólica é maior que o da diastólica, de modo que a pressão do pulso se eleva. À medida que a resposta declina, a pressão média pode cair abaixo do normal antes de retornar aos níveis de controle.

O mecanismo de elevação da pressão arterial induzida pela epinefrina é triplo:

- estimulação direta do miocárdio, que aumenta a força de contração ventricular (ação inotrópica positiva)
- aumento da frequência cardíaca (ação cronotrópica positiva)
- vasoconstrição em muitos leitos vasculares — em especial, nos vasos de resistência pré-capilares da pele, das mucosas e dos rins, juntamente com acentuada constrição das veias

A frequência do pulso, que a princípio está acelerada, pode diminuir acentuadamente no auge da elevação da pressão arterial pela descarga vagal compensatória. A epinefrina em pequenas doses (0,1 $\mu\text{g/kg}$) pode provocar

queda da pressão arterial. O efeito depressor dessas doses e a resposta bifásica a doses mais altas decorrem da maior sensibilidade dos receptores β_2 vasodilatadores à epinefrina do que dos receptores α constritores.

Os efeitos diferem ligeiramente quando o fármaco é administrado por infusão intravenosa lenta ou por injeção subcutânea. A absorção da epinefrina após injeção subcutânea é lenta, devido à ação vasoconstritora local; os efeitos de doses de até 0,5-1,5 mg podem ser duplicados pela sua infusão intravenosa em uma velocidade de 10-30 $\mu\text{g}/\text{min}$. Ocorre elevação moderada da pressão sistólica, em razão de um aumento da força de contração cardíaca e elevação do débito cardíaco (Figura 12-2). A resistência periférica diminui, devido a uma ação dominante sobre os receptores β_2 dos vasos na musculatura esquelética, onde o fluxo sanguíneo encontra-se aumentado; em consequência, observa-se habitualmente uma queda da pressão diastólica. Como a pressão arterial média não está, em geral, muito elevada, os reflexos barorreceptores compensatórios não antagonizam de modo apreciável as ações cardíacas diretas. A frequência e o débito cardíacos, o volume sistólico e o trabalho ventricular esquerdo por batimento aumentam em consequência da estimulação cardíaca direta e do aumento do retorno venoso ao coração, que se reflete por uma elevação da pressão atrial direita. Com velocidade de infusão ligeiramente maior, pode não haver alteração alguma, ou ocorrer uma discreta elevação da resistência periférica e da pressão diastólica, dependendo da dose administrada e da consequente relação entre as respostas α e β nos vários leitos vasculares; os reflexos compensatórios também podem desempenhar algum papel. Os detalhes dos efeitos da infusão intravenosa de epinefrina, NE e isoproterenol em humanos são comparados na Tabela 12-2 e na Figura 12-2.

Efeitos vasculares. A epinefrina exerce sua principal ação vascular sobre as arteríolas menores e os esfíncteres pré-capilares, embora as veias e as artérias de grande calibre também respondam ao fármaco. Vários leitos vasculares reagem de modo diferente, resultando em considerável redistribuição do fluxo sanguíneo.

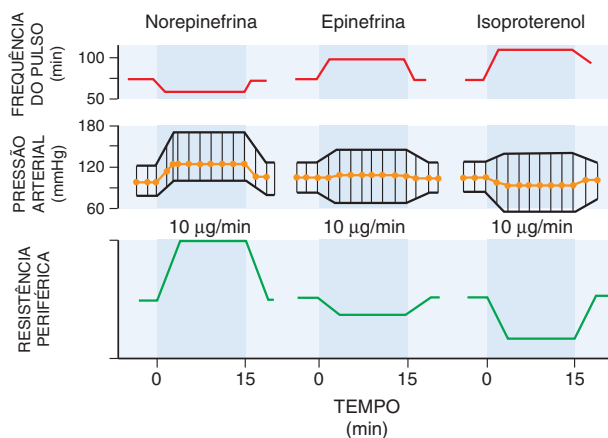


Figura 12-2 Efeitos da infusão intravenosa de norepinefrina, epinefrina ou isoproterenol em humanos. (Modificada de Allwood e cols., 1963, com permissão da Oxford University Press.)

Tabela 12-2

Comparação dos efeitos da infusão intravenosa de epinefrina e norepinefrina em humanos^a

EFEITO	EPI	NE
Cardíaco		
Frequência cardíaca	+	— ^b
Volume sistólico	++	++
Débito cardíaco	+++	0,—
Arritmias	++++	++++
Fluxo sanguíneo coronariano	++	++
Pressão arterial		
Arterial sistólica	+++	+++
Arterial média	+	++
Arterial diastólica	+,0,—	++
Pulmonar média	++	++
Circulação periférica		
Resistência periférica total	—	++
Fluxo sanguíneo cerebral	+	0,—
Fluxo sanguíneo muscular	+++	0,—
Fluxo sanguíneo cutâneo	—	—
Fluxo sanguíneo renal	—	—
Fluxo sanguíneo esplâncnico	+++	0,+
Efeitos metabólicos		
Consumo de oxigênio	++	0,+
Glicemia	+++	0,+
Ácido láctico sanguíneo	+++	0,+
Resposta eosinopênica	+	0
Sistema nervoso central		
Respiração	+	+
Sensações subjetivas	+	+

^a 0,1-0,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

Abreviaturas: Epi, epinefrina; NE, norepinefrina; +, aumento; 0, nenhuma alteração; —, diminuição; ^b, após atropina, +, aumento. De Goldenberg e cols., 1950.

A epinefrina injetada diminui acentuadamente o fluxo sanguíneo cutâneo, com constrição dos vasos pré-capilares e das pequenas vênulas. A vasoconstrição cutânea é responsável pela intensa diminuição do fluxo sanguíneo nas mãos e nos pés. A “pós-congestão” das mucosas observada após vasoconstrição produzida pela aplicação local de epinefrina deve-se, provavelmente, mais a alterações da reatividade vascular em consequência da hipoxia tecidual, do que à atividade β -agonista do fármaco nos vasos da mucosa.

O fluxo sanguíneo para os músculos esqueléticos aumenta com a administração de doses terapêuticas a seres humanos. Isso se deve, em parte, a uma poderosa ação vasodilatadora mediada pelos receptores β_2 , que é apenas parcialmente contrabalançada por uma ação vasoconstritora nos receptores α , que também estão presentes no leito vascular. Se for administrado um antagonista dos receptores α , a vasodilatação no músculo é mais pronunciada, a resistência periférica total diminui, e ocorre

queda da pressão arterial média (reversão da epinefrina). Após a administração de um antagonista não seletivo dos receptores β , ocorre apenas vasoconstrição, e a administração de epinefrina está associada a um considerável efeito pressor.

O efeito da epinefrina sobre a circulação cerebral está relacionado com a pressão arterial sistêmica. Em doses terapêuticas habituais, o fármaco exerce relativamente pouca ação constritora sobre as arteríolas cerebrais. É fisiologicamente vantajoso que a circulação cerebral não sofra constrição em resposta à ativação do sistema nervoso simpático por estímulos estressantes. Com efeito, os mecanismos de autorregulação tendem a limitar o aumento do fluxo sanguíneo cerebral causado pela elevação da pressão arterial.

As doses de epinefrina que exercem pouco efeito sobre a pressão arterial média aumentam consistentemente a resistência vascular renal e reduzem o seu fluxo sanguíneo em até 40%. Todos os segmentos do leito vascular contribuem para o aumento da resistência. Como a taxa de filtração glomerular exibe uma alteração apenas discreta e variável, observa-se um aumento consistente da fração de filtração. A excreção de Na^+ , K^+ e Cl^- encontra-se diminuída, e o volume urinário pode estar aumentado, diminuído ou inalterado. As capacidades excretora e de reabsorção tubular máxima estão inalteradas. A secreção de renina aumenta em consequência da ação direta da epinefrina sobre os receptores β_1 no aparelho justaglomerular.

Ocorre elevação das pressões pulmonares arterial e venosa. Apesar da vasoconstrição pulmonar direta, a redistribuição do sangue da circulação sistêmica para a pulmonar, em consequência da constrição da musculatura mais potente nas grandes veias sistêmicas, sem dúvida desempenha um importante papel na elevação da pressão pulmonar. A presença de concentrações muito altas de epinefrina pode causar edema nesse órgão, precipitado pela elevação da pressão de filtração capilar pulmonar e, possivelmente, por “extravasamento” de capilares.

Em condições fisiológicas, a epinefrina ou a estimulação simpática cardíaca aumentam o fluxo sanguíneo coronariano. Esse aumento, que ocorre até mesmo com doses que não produzem elevação da pressão sanguínea aórtica, resulta de dois fatores. O primeiro consiste na duração relativa maior da diástole na presença de frequência cardíaca mais alta (ver adiante), o que é parcialmente compensado pela diminuição do fluxo sanguíneo durante a sístole, devido à contração mais acentuada do miocárdio circundante e aumento na compressão mecânica dos vasos coronários. O aumento do fluxo durante a diástole é ainda mais acentuado se a epinefrina elevar a pressão sanguínea aórtica; em consequência, pode ocorrer aumento do fluxo coronariano total. O segundo fator consiste em um efeito dilatador metabólico resultante de uma força de contração maior e do aumento de consumo de oxigênio do miocárdio, devido aos efeitos diretos da epinefrina sobre os miócitos cardíacos. Essa vasodilatação é mediada, em parte, pela adenosina liberada dos miócitos cardíacos, que tende a superar o efeito vasoconstritor direto da epinefrina, que resulta da ativação dos receptores α nos vasos coronários.

Efeitos cardíacos. A epinefrina é um poderoso estimulante cardíaco. Atua diretamente sobre os receptores β_1 predominantes no miocárdio e sobre as células marca-passos e do tecido condutor; no coração, existem também receptores β_2 , β_3 e α embora existam importantes diferenças entre as espécies. Recentemente, surgiu um substancial interesse no papel dos receptores β_1 e β_2 no

coração do humano, particularmente na insuficiência cardíaca. A frequência cardíaca aumenta, e o ritmo quase sempre está alterado. A sístole é mais curta e mais potente, ocorre aumento do débito cardíaco, e tanto o trabalho do coração quanto o consumo de oxigênio estão acentuadamente aumentados. A eficiência cardíaca (trabalho realizado em relação ao consumo de oxigênio) encontra-se diminuída. As respostas diretas à epinefrina incluem aumento da força contrátil, elevação acelerada da tensão isométrica, maior velocidade de relaxamento, diminuição do tempo para alcançar a tensão máxima, aumento da excitabilidade, aceleração da frequência de batimentos espontâneos e indução de automaticidade em regiões especializadas do coração.

Ao acelerar o coração, a epinefrina encurta preferencialmente a sístole, de modo que a duração da diástole não costuma ser reduzida. Com efeito, a ativação dos receptores β aumenta a taxa de relaxamento do músculo ventricular. A epinefrina acelera o coração ao apressar a despolarização lenta das células do nodo sinoatrial (SA) que ocorre durante a diástole, isto é, durante a fase 4 do potencial de ação (ver Capítulo 29). Por conseguinte, o potencial transmembrana das células marca-passo aumenta mais rapidamente até o nível limiar em que o potencial de ação é iniciado. A amplitude desse potencial e a velocidade máxima de despolarização (fase 0), também estão aumentadas. Com frequência, ocorre um desvio na localização do marca-passo no interior do nodo SA, devido à ativação de células marca-passos latentes. Nas fibras de Purkinje, a epinefrina também acelera a despolarização diastólica e pode ativar as células marca-passo latentes. Essas alterações não são observadas nas fibras musculares atriais e ventriculares, onde a epinefrina exerce pouco efeito sobre o potencial de membrana estável da fase 4, após repolarização. Se forem administradas grandes doses, ocorrem contrações ventriculares prematuras, que podem anunciar o desenvolvimento de arritmias ventriculares mais graves. Essa situação raramente é observada com as doses convencionais utilizadas nos seres humanos; todavia, a liberação de epinefrina endógena pode precipitar extrassístoles ventriculares, taquicardia ou até mesmo fibrilação, quando o coração for sensibilizado a essa ação da epinefrina por determinados anestésicos ou na presença de isquemia do miocárdio. O mecanismo de indução dessas arritmias cardíacas ainda não foi esclarecido.

Alguns efeitos da epinefrina sobre o tecido cardíaco são, em grande parte, secundários ao aumento da frequência cardíaca e são pequenos ou até mesmo inconsistentes quando esta é mantida constante. Por exemplo, o efeito da epinefrina sobre a repolarização do músculo atrial, das fibras de Purkinje ou do músculo ventricular é pequeno se não houver alteração da frequência cardíaca. Quando esta última aumenta, a duração do potencial de ação sofre redução consistente, com diminuição correspondente do período refratário.

A condução pelo sistema de Purkinje depende do nível do potencial de membrana no momento da excitação. A redução excessiva desse potencial resulta em distúrbios de condução, que variam desde condução lenta até bloqueio completo. Com frequência, a epinefrina aumenta o potencial de membrana e melhora a condução nas fibras de Purkinje que foram excessivamente despolarizadas.

A epinefrina normalmente diminui o período refratário do nodo atrioventricular (AV) humano por meio de efeitos diretos sobre o coração, embora as doses que diminuem a frequência cardíaca através de descarga vagal reflexa possam ter tendência indireta a prolongá-la. A epinefrina também diminui o grau de bloqueio AV

que ocorre em consequência de doenças, fármacos ou estimulação vagal. Podem ocorrer arritmias supraventriculares em decorrência da combinação de epinefrina e estimulação colinérgica. A depressão da frequência sinusal e da condução AV por descarga vagal provavelmente desempenha algum papel nas arritmias ventriculares induzidas pela epinefrina, visto que diversos fármacos que bloqueiam o efeito vagal conferem uma certa proteção. As suas ações no sentido de aumentar a automaticidade cardíaca e provocar arritmias são efetivamente contrariadas por antagonistas dos receptores β , como o propranolol. Entretanto, existem receptores α_1 na maioria das regiões do coração, cuja ativação prolonga o período refratário e intensifica as contrações do miocárdio.

Foram observadas arritmias cardíacas em pacientes após administração intravenosa inadvertida de doses subcutâneas convencionais de epinefrina. Podem surgir contrações ventriculares prematuras, que podem ser seguidas de taquicardia ventricular multifocal ou fibrilação ventricular. Além disso, há possibilidade de ocorrer edema pulmonar.

A epinefrina diminui a amplitude da onda T do eletrocardiograma (ECG) em indivíduos normais. Em animais aos quais são administradas doses relativamente maiores, observam-se efeitos adicionais sobre a onda T e o segmento ST. Após diminuir de amplitude, a onda T pode tornar-se bifásica, e o segmento ST pode sofrer desvio para cima ou para baixo da linha isoeletrica. Essas alterações do segmento ST assemelham-se àquelas observadas em pacientes com angina de peito, durante crises de dor espontâneas ou induzidas pela epinefrina. Por conseguinte, essas alterações elétricas foram atribuídas à isquemia do miocárdio. Além disso, tanto a epinefrina quanto outras catecolaminas podem causar a morte das células miocárdicas, particularmente após infusão intravenosa. A intoxicação aguda está associada à necrose por faixas de contração e outras alterações patológicas. Recentemente, surgiu interesse na possibilidade de que a estimulação simpática prolongada do coração, como na cardiomiopatia congestiva, possa promover a apoptose dos cardiomiócitos.

Efeitos sobre os músculos lisos. Os efeitos da epinefrina sobre os músculos lisos de diferentes órgãos e sistemas dependem do tipo de receptor adrenérgico presente no músculo (ver Tabela 8-1). Os efeitos sobre o músculo liso vascular (ver anteriormente) são de grande importância fisiológica, enquanto aqueles sobre o músculo liso gastrointestinal são relativamente insignificantes. Em geral, o músculo liso gastrointestinal é relaxado pela epinefrina. Esse efeito deve-se à ativação tanto dos receptores α quanto β . Ocorre redução do tônus intestinal e da frequência e amplitude das contrações espontâneas. Em geral, o estômago sofre relaxamento e ocorre contração dos esfíncteres pilórico e ileocecal; todavia, esses efeitos dependem do tônus muscular pré-existente. Se o tônus já estiver elevado, a epinefrina causará relaxamento; se estiver baixo, produzirá contração.

As respostas do músculo uterino à epinefrina variam de acordo com a espécie, a fase do ciclo sexual, o estágio da gestação e a dose administrada. Ela contrai tiras de útero humano grávido ou não grávido *in vitro* por sua interação com os receptores α . Entretanto, os seus efeitos sobre o útero humano *in situ* diferem. Durante o último mês de gravidez e durante o parto, ela inibe o tônus e as contrações do útero. Os efeitos dos fármacos adrenérgicos e de outros agentes sobre o útero são discutidos adiante neste capítulo e no Capítulo 66.

A epinefrina relaxa o músculo detrusor da bexiga em consequência da ativação dos receptores β , enquanto causa contração do trigono e dos músculos esfíncteres devido à sua atividade α agonista. Esse efeito pode resultar em hesitação à micção e também contribuir para a retenção de urina na bexiga. A ativação da contração do músculo liso na próstata promove retenção urinária.

Efeitos respiratórios. A epinefrina afeta a respiração primariamente ao relaxar o músculo brônquico. Possui poderosa ação broncodilatadora, que se torna mais evidente quando o músculo brônquico está contraído em decorrência de doença, como na asma brônquica, ou em resposta a fármacos ou a vários autacoides. Nessas situações, ela possui notável efeito terapêutico como antagonista fisiológico de substâncias que causam broncoconstrição.

Os efeitos benéficos da epinefrina na asma também podem decorrer da inibição da liberação de mediadores da inflamação dos mastócitos induzida por antígenos e, em menor grau, da diminuição das secreções brônquicas e congestão na mucosa. A inibição da secreção dos mastócitos é mediada pelos receptores β_2 , enquanto os efeitos sobre a mucosa são mediados por receptores α . Todavia, outros fármacos, como os glicocorticoides e os antagonistas dos receptores de leucotrienos, exercem efeitos anti-inflamatórios muito mais acentuados na asma (Capítulos 33 e 34).

Efeitos sobre o sistema nervoso central. Devido à incapacidade desse composto bastante polar de penetrar no SNC, a epinefrina em doses terapêuticas convencionais não atua como poderoso estimulante desse sistema. Embora possa causar inquietação, apreensão, cefaleia e tremor em muitos indivíduos, esses efeitos podem ser, em parte, secundários aos seus efeitos sobre o sistema cardiovascular, o músculo esquelético e o metabolismo intermediário, isto é, podem resultar de manifestações somáticas da ansiedade. Alguns outros fármacos simpaticomiméticos atravessam mais facilmente a barreira hematoencefálica.

Efeitos metabólicos. A epinefrina exerce várias influências importantes sobre os processos metabólicos. Aumenta as concentrações de glicose e de lactato no sangue através dos mecanismos descritos no Capítulo 8. A secreção de insulina é inibida pela interação com os receptores α_2 e intensificada pela ativação dos receptores β_2 ; o efeito predominante observado com a epinefrina consiste em inibição. A secreção de glucagon aumenta em consequência de sua ação sobre os receptores β das células α das ilhotas pancreáticas. A epinefrina também diminui a captação de glicose pelos tecidos periféricos, pelo menos em parte devido a seus efeitos sobre a secreção de insulina, mas possivelmente também em virtude de efeitos diretos sobre o músculo esquelético. Raramente, ocorre glicosúria. O seu efeito na estimulação da glicogenólise na maioria dos tecidos e na maioria das espécies envolve os receptores β .

A epinefrina aumenta as concentrações de ácidos graxos livres no sangue ao estimular os receptores β nos adipócitos. O resultado consiste na ativação da triglicerídeo lipase, que acelera a degradação dos triglicerídeos, produzindo ácidos graxos livres e glicerol. Em humanos, a sua ação calorigênica (aumento do metabolismo) reflete-se por um aumento de 20-30% no consumo de oxigênio após a administração de doses convencionais. Esse efeito deve-se, principalmente, a um incremento da degradação dos triglicerídeos no tecido adiposo marrom, promovendo um aumento do substrato oxidável (ver Capítulo 8).

Outros efeitos. A epinefrina diminui o volume plasmático circulante pela perda de líquido isento de proteína para o espaço extracelular, com consequente aumento do hematócrito e da concentração de proteínas plasmáticas. Todavia, em doses convencionais, ela não altera significativamente o volume plasmático ou o hematócrito em condições normais, embora se tenha relatado que essas doses exercem efeitos variáveis na presença de choque, hemorragia, hipotensão ou anestesia. A epinefrina aumenta rapidamente o número de leucócitos polimorfonucleares circulantes, talvez em razão de uma desmarginação dessas células mediada pelos receptores β . Ela acelera a coagulação sanguínea em animais de laboratório e em humanos e promove a fibrinólise.

Os seus efeitos sobre as glândulas secretoras não são pronunciados; na maioria das glândulas, a secreção é habitualmente inibida, devido, em parte, à redução do fluxo sanguíneo causada pela vasoconstrição. Estimula o lacrimejamento, bem como uma secreção mucosa escassa pelas glândulas salivares. A sudorese e a atividade pilomotora são mínimas após sua administração sistêmica, porém ocorrem após injeção intradérmica de soluções muito diluídas de epinefrina ou de NE. Esses efeitos são inibidos por antagonistas dos receptores α .

A midríase é facilmente observada durante a estimulação simpática fisiológica, mas não ocorre quando a epinefrina é instilada no saco conjuntival de olhos normais. Todavia, a epinefrina costuma reduzir a pressão intraocular; o mecanismo desse efeito ainda não foi esclarecido, mas provavelmente reflete uma redução da produção de humor aquoso, devido à vasoconstrição e ao aumento do efluxo (ver Capítulo 64).

Apesar de a epinefrina não excitar diretamente o músculo esquelético, ela facilita a transmissão neuromuscular, particularmente a que ocorre após a estimulação rápida e prolongada dos nervos motores. Em contraste aparente com os efeitos da ativação dos receptores α nas terminações nervosas pré-sinápticas do sistema nervoso autônomo (receptores α_2), a estimulação dos receptores α provoca aumento mais rápido na liberação de transmissores do neurônio motor somático, talvez em consequência do aumento do influxo de Ca^{2+} . É provável que essas respostas sejam mediadas pelos receptores α_1 . Essas ações podem explicar, em parte, a capacidade da epinefrina (quando administrada por via intra-arterial) de causar um breve aumento na força do membro em que foi aplicada a injeção em pacientes com miastenia *gravis*. A epinefrina também atua diretamente sobre as fibras musculares brancas de contração rápida, prolongando o estado ativo, com consequente aumento da tensão máxima. De maior importância fisiológica e clínica é a capacidade da epinefrina e dos agonistas β_2 -seletivos de aumentar o tremor fisiológico, devido, pelo menos em parte, a um aumento da descarga dos fusos musculares mediado pelos receptores β .

A epinefrina promove uma queda do K^+ plasmático, devido, em grande parte, à estimulação da captação de K^+ nas células, particularmente no músculo esquelético, em consequência da ativação

dos receptores β_2 . Essa ação está associada a uma diminuição na excreção renal de K^+ . Esses receptores foram explorados no tratamento da paralisia periódica familiar hiperpotassêmica, que se caracteriza por paralisia flácida episódica, hiperpotassemia e despolarização do músculo esquelético. O salbutamol, um agonista β_2 -seletivo, aparentemente tem a capacidade de corrigir o comprometimento da capacidade do músculo de acumular e reter K^+ .

A administração de doses grandes ou repetidas de epinefrina ou de outras aminas simpaticomiméticas a animais de laboratório provoca lesão das paredes arteriais e do miocárdio, induzindo até mesmo a necrose no coração, indistinguível do infarto do miocárdio. O mecanismo dessa lesão ainda não foi elucidado; entretanto, os antagonistas dos receptores α e β e os bloqueadores dos canais de Ca^{2+} podem proporcionar uma proteção significativa contra ela. São observadas lesões semelhantes em muitos pacientes com feocromocitoma ou após infusões prolongadas de NE.

Absorção, destino e excreção. A epinefrina não é eficaz após administração oral, devido à sua rápida conjugação e oxidação na mucosa GI e no fígado. A absorção a partir dos tecidos subcutâneos ocorre de modo relativamente lento, em razão da vasoconstrição local, podendo a sua taxa ser ainda mais reduzida pela presença de hipotensão sistêmica, como, por exemplo, em paciente em choque. A absorção é mais rápida após injeção intramuscular. Em situações de emergência, pode ser necessário administrá-la por via intravenosa. Quando soluções relativamente concentradas são nebulizadas e inaladas, as ações do fármaco limitam-se, em grande parte, ao trato respiratório; entretanto, podem ocorrer reações sistêmicas, como arritmias, sobretudo quando são utilizadas quantidades maiores.

A epinefrina é rapidamente inativada no organismo. O fígado, que é rico em ambas as enzimas responsáveis pela destruição da epinefrina circulante (COMT e MAO), é particularmente importante nesse aspecto (ver Figura 8-7 e Tabela 8-4). Embora só apareçam pequenas quantidades na urina de indivíduos normais, a de pacientes com feocromocitoma pode conter quantidades relativamente grandes de epinefrina, NE e seus metabólitos.

A epinefrina está disponível em uma variedade de formulações, que foram desenvolvidas para diferentes indicações clínicas e vias de administração, incluindo autoadministração para as reações anafiláticas. Vários aspectos práticos devem ser mencionados. Em primeiro lugar, ela é instável em solução alcalina; quando exposta ao ar ou à luz, torna-se rosada em consequência de sua oxidação a adrenocromo e, em seguida, marrom, devido à formação de polímeros. A injetável está disponível em soluções de 1 mg/mL (1:1.000), 0,1 mg/mL (1:10.000) e 0,5 mg/mL (1:2.000). A dose habitual para adultos, administrada por via subcutânea, varia de 0,3-0,5 mg. Ocorrem erros médicos fatais como consequência de confusão entre estas diluições. A via intravenosa deve ser utilizada com cautela se houver necessidade imperativa de um efeito imediato e confiável. Se a solução for administrada dessa maneira, deve ser adequadamente diluída e injetada muito lentamente. A dose raramente alcança 0,25 mg, exceto para os casos de parada cardíaca, quando pode ser necessário administrar quantidades maiores.

Toxicidade, efeitos adversos e contraindicações. A epinefrina pode causar reações desagradáveis, como inquietação, cefaleia pulsátil, tremor e palpitações. Esses efeitos

desaparecem rapidamente com repouso, calma, posição deitada e tranquilidade. Reações mais graves incluem hemorragia cerebral e arritmias cardíacas. O uso de doses elevadas ou a injeção intravenosa rápida acidental de epinefrina podem provocar hemorragia cerebral em consequência da elevação aguda da pressão arterial. A sua administração pode ser seguida de arritmias ventriculares, podendo induzir angina em pacientes com coronariopatia.

Em geral, o uso de epinefrina está contraindicado para pacientes que estão recebendo antagonistas bloqueadores não seletivos dos receptores β , visto que suas ações sobre os receptores α_1 vasculares, sem oposição, podem resultar em hipertensão e hemorragia cerebral graves.

Usos terapêuticos. Os usos clínicos da epinefrina baseiam-se nas suas ações sobre os vasos sanguíneos, o coração e o músculo brônquico. No passado, a utilização mais comum consistia no alívio da angústia respiratória causada por broncospasmo; todavia, hoje, prefere-se o uso de agonistas β_2 -seletivos. Um importante uso da epinefrina consiste em proporcionar alívio rápido das reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, a fármacos e outros alergênicos. Ela também é utilizada para prolongar a ação de anestésicos locais, presumivelmente ao diminuir o fluxo sanguíneo local (ver Capítulo 20). Seus efeitos no coração podem ser utilizados para restaurar o ritmo cardíaco em pacientes com parada cardíaca devido a várias causas. É também utilizada como agente hemostático tópico em superfícies que sangram, como na boca, ou em úlceras pépticas hemorrágicas durante a endoscopia do estômago e do duodeno. Pode ocorrer absorção sistêmica do fármaco com aplicação dentária. Além disso, a sua inalação pode ser útil no tratamento do crupte infeccioso e pós-intubação. Os usos terapêuticos da epinefrina, em relação a outros agentes simpaticomiméticos, são discutidos adiante, neste capítulo.

Norepinefrina

A norepinefrina (levarterenol, *l*-norepinefrina, *l*- β -[3,4-diidroxi-fenil]- α -aminoetanol, NE) é o principal mediador químico liberado pelos nervos simpáticos pós-ganglionares dos mamíferos. Difere da epinefrina apenas pela ausência da substituição metil no grupo amino (Tabela 12-1). A NE constitui 10-20% do conteúdo de catecolaminas da medula suprarrenal humana e até 97% em alguns feocromocitomas, que podem não expressar a enzima feniletanolamina-*N*-metiltransferase. A história de sua descoberta e o seu papel como mediador neuro-humoral são discutidos no Capítulo 8.

Propriedades farmacológicas. As ações farmacológicas da NE e da epinefrina foram extensamente comparadas *in vivo* e *in vitro* (Tabela 12-2). Ambos os fármacos são agonistas diretos nas células efectoras, e suas ações diferem principalmente na eficácia de estimulação dos receptores

α e β_2 . Ambas são aproximadamente equipotentes na estimulação dos receptores β_1 . A NE é um potente agonista α , enquanto exerce relativamente pouca ação sobre os receptores β_2 ; todavia, é ligeiramente menos potente do que a epinefrina sobre os receptores α da maioria dos órgãos.

Efeitos cardiovasculares. Os efeitos cardiovasculares de uma infusão intravenosa de 10 μ g/min de NE em humanos são apresentados na Figura 12-2. Ocorre elevação das pressões sistólica e diastólica e, habitualmente, da pressão do pulso. O débito cardíaco diminui ou permanece inalterado, e ocorre aumento da resistência periférica total. A atividade reflexa vagal compensatória diminui a frequência cardíaca, superando uma ação cardioaceleradora direta, com aumento do volume sistólico. A resistência vascular periférica aumenta na maioria dos leitos vasculares, e observa-se uma redução do fluxo sanguíneo renal. A NE provoca constrição dos vasos mesentéricos e diminui o fluxo sanguíneo esplâncnico e hepático. Em geral, ocorre aumento do fluxo coronariano, provavelmente devido à dilatação coronariana indiretamente induzida, como a que ocorre com a epinefrina, e à elevação da pressão arterial. Apesar de ser geralmente um agonista fraco dos receptores β_2 , a NE pode aumentar diretamente o fluxo sanguíneo coronariano ao estimular esses receptores nos vasos coronários. A importância fisiológica dessa ação ainda não foi estabelecida. Os pacientes com angina variante de Prinzmetal podem ser hipersensíveis aos efeitos vasoconstritores α -adrenérgicos da NE.

Ao contrário da epinefrina, a administração de pequenas doses de NE não provoca vasodilatação nem diminui a pressão arterial, visto que os vasos sanguíneos do músculo esquelético sofrem mais contração do que dilatação. Por conseguinte, os antagonistas dos receptores α -adrenérgicos anulam os efeitos pressores, mas não produzem uma reversão significativa (*i.e.*, hipotensão).

Outros efeitos. Nos seres humanos, as outras respostas à NE não são proeminentes. O fármaco provoca hiperglicemia e outros efeitos metabólicos, que se assemelham aos produzidos pela epinefrina; entretanto, esses efeitos são observados apenas quando se administram doses elevadas, visto que ela não é tão eficaz quanto um “hormônio” como a epinefrina. A injeção intradérmica de doses apropriadas provoca sudorese, que não é bloqueada pela atropina.

Absorção, destino e excreção. A exemplo da epinefrina, a NE não é eficaz quando administrada por via oral e sofre pouca absorção nos locais de injeção subcutânea. É rapidamente inativada no organismo pelas mesmas enzimas que metilam e desaminam oxidativamente a epinefrina (discutido anteriormente). Em condições normais, são observadas pequenas quantidades na urina. A taxa de excreção pode aumentar acentuadamente em pacientes com feocromocitoma.

Toxicidade, efeitos adversos e precauções. Os efeitos adversos da NE assemelham-se aos da epinefrina, embora ocorra tipicamente uma elevação mais acentuada da pressão arterial com a primeira. A sua administração em doses excessivas pode causar hipertensão grave, de modo que, em geral, recomenda-se uma monitoração cuidadosa da pressão arterial durante a administração sistêmica desse agente.

É preciso ter cuidado para que não ocorra necrose nem descamação no local da injeção intravenosa, em consequência do extravasamento do fármaco. A infusão deve ser efetuada em uma região alta do membro, de preferência através de uma cânula de plástico longa, estendendo-se centralmente. O comprometimento da circulação nos locais de injeção, com ou sem o seu extravasamento, pode ser aliviado pela infiltração da área com *fentolamina*, um antagonista dos receptores α . É preciso determinar a pressão arterial a intervalos frequentes durante a infusão e, particularmente, durante o ajuste da velocidade de infusão. A redução do fluxo sanguíneo para órgãos como os rins e o intestino constitui um constante perigo com o uso da NE.

Usos terapêuticos e situação atual. A NE é usada como vasoconstritor para aumentar ou manter a pressão arterial sob certas condições de cuidados intensivos. O seu uso e de outras aminas simpaticomiméticas no choque é discutido mais adiante, neste capítulo. No tratamento da pressão arterial baixa, a dose é titulada para a resposta pressora desejada.

Dopamina

A dopamina (3,4-diidroxifeniletilamina, DA) (Tabela 12-1) é o precursor metabólico imediato da NE e da epinefrina, ela é um neurotransmissor central particularmente importante na regulação do movimento (ver Capítulos 14, 16 e 22), e possui importantes propriedades farmacológicas intrínsecas. Na periferia, ela é sintetizada nas células epiteliais do túbulo proximal, e acredita-se que exerça efeitos diuréticos e natriuréticos locais. A DA é um substrato da MAO e da COMT, de modo que é ineficaz quando administrada por via oral. A classificação dos receptores de DA é descrita no Capítulo 13.

Propriedades farmacológicas

Efeitos cardiovasculares. Os efeitos cardiovasculares da DA são mediados por vários tipos distintos de receptores, que variam na sua afinidade por ela. Em baixas concentrações, a DA interage primariamente com receptores D_1 vasculares, particularmente nos leitos renais, mesentéricos e coronarianos. Ao ativar a adenililciclase e ao produzir elevação das concentrações intracelulares de AMP cíclico, a estimulação dos receptores D_1 provoca vasodilatação. A infusão de doses baixas de DA aumenta a taxa de filtração glomerular, o fluxo sanguíneo renal e a excreção de Na^+ . A ativação dos receptores D_1 nas células tubulares renais diminui o transporte de sódio por mecanismos dependentes e independentes de AMPc. O aumento da produção de AMPc nas células tubulares proximais e na parte medular do ramo ascendente espesso da alça de Henle inibe o permutador de Na^+-H^+ e a bomba de $Na^+, K^+-ATPase$. As ações tubulares renais da DA que provocam natriurese podem ser intensificadas pelo aumento do fluxo sanguíneo renal e pela pequena elevação da taxa de filtração glomerular que ocorrem após a sua administração. A consequente elevação da pressão hidrostática nos capilares peritubulares e a redução da pressão oncótica podem contribuir para a diminuição da

reabsorção de sódio pelas células tubulares proximais. Por isso, ela exerce efeitos farmacologicamente apropriados no tratamento de estados de baixo débito cardíaco associados ao comprometimento da função renal, como a insuficiência cardíaca congestiva grave.

Em concentrações ligeiramente mais altas, a DA exerce um efeito inotrópico positivo sobre o miocárdio, atuando sobre os receptores β_1 -adrenérgicos. Ela também induz a liberação de NE das terminações nervosas, o que contribui para seus efeitos sobre o coração. A taquicardia é menos proeminente durante a infusão de DA do que durante a do isoproterenol (ver adiante). A DA aumenta habitualmente a pressão arterial sistólica e a pressão do pulso, enquanto não exerce efeito algum sobre a pressão arterial diastólica ou produz apenas uma ligeira elevação. Em geral, a resistência periférica total permanece inalterada quando são administradas doses baixas ou intermediárias de DA, provavelmente devido à sua capacidade de reduzir a resistência arterial regional em alguns leitos vasculares, como o mesentérico e o renal, enquanto só produz pequenos aumentos em outros leitos vasculares. Em altas concentrações, ativa os receptores α_1 vasculares, resultando em vasoconstrição mais generalizada.

Outros efeitos. Apesar da existência de receptores dopamínicos específicos no SNC, a injeção de DA habitualmente não tem nenhum efeito central, visto que não atravessa facilmente a barreira hematoencefálica.

Precauções, reações adversas e contraindicações. Antes de administrar DA a pacientes em estado de choque, deve-se corrigir a hipovolemia com infusão de sangue total, plasma ou outro líquido apropriado. Os efeitos adversos devido à superdosagem geralmente são atribuíveis à atividade simpaticomimética excessiva (embora isso também possa representar uma resposta ao agravamento do choque). Durante a infusão de DA, podem ocorrer náuseas, vômitos, taquicardia, dor anginosa, arritmias, cefaleia, hipertensão e vasoconstrição periférica. O extravasamento de grandes quantidades durante a infusão pode causar necrose isquêmica e descamação. Raramente, a infusão prolongada do fármaco foi seguida de gangrena dos dedos das mãos ou dos pés.

A DA deve ser evitada ou utilizada em dose muito reduzida (um décimo ou menos) se o paciente tiver recebido um inibidor da MAO. É também necessário efetuar um cuidadoso ajuste da posologia para os pacientes em uso de antidepressivos tricíclicos.

Usos terapêuticos. A DA é utilizada no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva grave, particularmente em pacientes com oligúria e resistência vascular periférica baixa ou normal. O fármaco também pode melhorar os parâmetros fisiológicos no tratamento dos choques cardiogênico e séptico. A DA pode produzir melhora aguda das funções cardíaca e renal em pacientes gravemente enfermos com cardiopatia ou insuficiência renal crônica, mas existem relativamente poucas evidências confirmando o seu benefício a longo prazo no desfecho clínico (Marik e Iglesias, 1999). O tratamento do choque é discutido adiante.

O cloridrato de dopamina só é utilizado por via intravenosa, de preferência em uma veia de grande calibre para evitar a infiltração perivascular; o extravasamento pode causar necrose e descamiação no tecido vizinho. É necessário o uso de uma bomba de infusão calibrada ou outro aparelho capaz de controlar a velocidade de fluxo. O fármaco é inicialmente administrado em uma velocidade de 2-5 µg/kg/min, que pode ser aumentada de modo gradual até 20-50 µg/kg/min ou mais se a situação clínica exigir. Durante a infusão, os pacientes devem ser submetidos a avaliação clínica da função miocárdica, perfusão dos órgãos vitais, como cérebro, e produção de urina. A maioria dos pacientes deve receber cuidados intensivos, com monitoração das pressões arterial e venosa e ECG. A redução do fluxo urinário, taquicardia ou o desenvolvimento de arritmias podem ser indicações para reduzir a velocidade da infusão ou suspendê-la. A duração de ação da DA é breve, de modo que a velocidade de administração pode ser utilizada para controlar a intensidade do efeito.

Os fármacos relacionados incluem o fenoldopam e a dopexamina. O fenoldopam, um derivado da benzazepina, é um vasodilatador de ação rápida, utilizado no controle da hipertensão grave (p. ex., hipertensão maligna com lesão dos órgãos-alvo) em pacientes hospitalizados, não devendo a sua administração ultrapassar 48 h. O fenoldopam é um agonista dos receptores dopamínicos periféricos D_1 , que se liga com afinidade moderada aos receptores α_2 adrenérgicos; não possui afinidade significativa pelos receptores D_2 , nem pelos receptores α_1 ou β -adrenérgicos. O fenoldopam é uma mistura racêmica; o isômero R é o componente ativo. Provoca dilatação de uma variedade de vasos sanguíneos, incluindo as artérias coronárias, arteríolas aferentes e eferentes do rim e artérias mesentéricas (Murphy e cols., 2001). O fenoldopam deve ser administrado usando uma bomba de infusão calibrada; a dose usual varia de 0,01-1,6 µg/kg/min.

Menos de 6% de uma dose administrada por via oral é absorvido, devido à extensa formação de conjugados sulfato, metil e glicuronídeo em sua primeira passagem. A meia-vida de eliminação do fenoldopam em infusão intravenosa, estimada a partir do declínio das concentrações plasmáticas em pacientes hipertensos após a interrupção de uma infusão de 2 h, é de 10 min. Os efeitos adversos estão relacionados com a vasodilatação e consistem em cefaleia, rubor, tontura, taquicardia ou bradicardia.

A dopexamina é um análogo sintético relacionado com a DA, com atividade intrínseca nos receptores dopamínicos D_1 e D_2 , bem como nos receptores β_2 ; pode exercer outros efeitos, como inibição da captação de catecolaminas (Fitton e Benfield, 1990). Parece exercer ações hemodinâmicas favoráveis em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva grave, sepse e choque. Em pacientes com baixo débito cardíaco, a infusão de dopexamina aumenta significativamente o volume sistólico, com diminuição da resistência vascular sistêmica. Podem ocorrer taquicardia e hipotensão, em geral apenas com uma alta velocidade de infusão. A dopexamina não está disponível atualmente nos EUA.

AGONISTAS DOS RECEPTORES β -ADRENÉRGICOS

Os agonistas dos receptores β -adrenérgicos têm sido utilizados em muitos contextos clínicos; todavia, hoje, desempenham um importante papel apenas no tratamento da broncoconstrição em pacientes com asma (obstrução reversível das vias respiratórias) ou com doença

pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Outros usos de menor importância incluem tratamento do trabalho de parto prematuro, do bloqueio cardíaco completo no choque e tratamento a curto prazo da descompensação cardíaca após cirurgia ou em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva ou infarto do miocárdio.

A epinefrina foi utilizada pela primeira vez como broncodilatador no início do século XX, enquanto a efedrina foi introduzida na medicina ocidental em 1924, embora fosse utilizada na China há milhares de anos. O grande progresso seguinte foi o desenvolvimento do isoproterenol, um agonista seletivo dos receptores β , na década de 1940, proporcionando um agente para a asma desprovido de atividade nos receptores α . O recente desenvolvimento de agonistas β_2 -seletivos resultou em fármacos com características ainda mais valiosas, incluindo biodisponibilidade oral adequada, ausência de atividade α -adrenérgica, e probabilidade mínima de alguns efeitos cardiovasculares adversos.

Os agonistas dos receptores β podem ser utilizados para estimular a frequência e a força da contração cardíaca. O efeito cronotrópico é útil no tratamento de emergência das arritmias, como *torsade de pointes*, bradicardia ou bloqueio cardíaco (ver Capítulo 29), enquanto o efeito inotrópico mostra-se útil quando é necessário aumentar a contratilidade do miocárdio. Os usos terapêuticos dos agonistas β são discutidos mais adiante, neste capítulo.

Isoproterenol

O isoproterenol (isopropilarterenol, isopropilnorepinefrina, isoprenalina, isopropilnorepinefrina, *d,l*- β -[3,4-diidroxifenil]- α -isopropilaminoetanol) (Tabela 12-1) é um potente agonista não seletivo dos receptores β , com afinidade muito baixa pelos receptores α . Por conseguinte, o isoproterenol exerce poderosos efeitos sobre todos os receptores β e quase não tem nenhuma ação sobre os receptores α .

Ações farmacológicas. Os principais efeitos cardiovasculares do isoproterenol (em comparação com os da epinefrina e NE) estão ilustrados na Figura 12-2. A infusão intravenosa de isoproterenol diminui a resistência vascular periférica, primariamente no músculo esquelético, mas também nos leitos vasculares renal e mesentérico. Ocorre queda da pressão diastólica. A pressão arterial sistólica pode permanecer inalterada ou aumentar, embora ocorra tipicamente uma queda da pressão arterial média. O débito cardíaco aumenta em consequência dos efeitos inotrópicos e cronotrópicos positivos do fármaco na presença de diminuição da resistência vascular periférica. Os efeitos cardíacos do isoproterenol podem levar a palpitações, taquicardia sinusal e arritmias mais graves; a administração de grandes doses pode causar necrose do miocárdio em animais.

O isoproterenol produz relaxamento de quase todas as variedades de músculo liso quando o tônus está

elevado; todavia, essa ação é mais pronunciada sobre o músculo liso brônquico e GI. Impede ou alivia a broncoconstrição. Seu efeito na asma pode ser causado, em parte, por uma ação adicional, que inibe a liberação de histamina e de outros mediadores da inflamação induzida por antígenos. Essa ação é compartilhada por estimulantes seletivos dos receptores β_2 .

Absorção, destino e excreção. O isoproterenol sofre rápida absorção quando administrado por via parenteral ou na forma de aerossol. É biotransformado primariamente no fígado e em outros tecidos pela COMT. É um substrato relativamente fraco para a MAO e não é captado pelos neurônios simpáticos com a mesma intensidade que a epinefrina e a NE. Por conseguinte, a duração de ação pode ser mais longa que a da epinefrina, embora também seja breve.

Toxicidade e efeitos adversos. É comum a ocorrência de palpitações, taquicardia, cefaleia e rubor. Podem ocorrer isquemia cardíaca e arritmias, particularmente em pacientes com coronariopatia subjacente.

Usos terapêuticos. O isoproterenol pode ser utilizado em situações de emergência, para estimular a frequência cardíaca em pacientes com bradicardia ou bloqueio cardíaco, particularmente quando se planeja introduzir um marca-passo cardíaco artificial, ou em pacientes com a arritmia ventricular, *torsade de pointes*. Em certos distúrbios, como a asma e o choque, ele foi substituído, em grande parte, por outros simpaticomiméticos (ver adiante neste capítulo e no Capítulo 36).

Dobutamina

A dobutamina assemelha-se estruturalmente à DA, porém apresenta um substituinte aromático volumoso no grupo amino (Tabela 12-1). Os efeitos farmacológicos da dobutamina decorrem de interações diretas com os receptores α e β ; suas ações não parecem resultar da liberação de NE das terminações nervosas simpáticas, nem ocorrer através dos receptores dopaminérgicos.

Embora ela tenha sido originalmente considerada um agonista relativamente seletivo dos receptores β_1 , sabe-se, hoje, que seus efeitos farmacológicos são complexos. A dobutamina possui um centro de assimetria; ambas as formas enantioméricas estão presentes na mistura racêmica utilizada clinicamente. O isômero (–) da dobutamina é um potente agonista dos receptores α_1 , que tem a capacidade de produzir respostas pressoras pronunciadas. Em contrapartida, a (+)-dobutamina é um potente antagonista desses receptores, capaz de bloquear os efeitos da (–)-dobutamina. Os efeitos desses dois isômeros são mediados através dos receptores β . O isômero (+) é um agonista mais potente dos receptores β do que o isômero (–) (cerca de 10 vezes). Ambos os isômeros parecem ser agonistas completos.

Efeitos cardiovasculares. Os efeitos cardiovasculares da dobutamina racêmica representam um conjunto das propriedades farmacológicas distintas dos estereoisômeros (–) e (+). Ela exerce efeitos inotrópicos proporcionalmente mais proeminentes do que cronotrópicos sobre o coração, em comparação com o isoproterenol. Embora não esteja totalmente elucidada, é possível que essa seletividade útil seja decorrente do fato de a resistência

periférica permanecer relativamente inalterada. Os receptores α_1 cardíacos podem contribuir de forma alternativa para o efeito inotrópico. A dobutamina, em doses inotrópicas equivalentes, aumenta a automaticidade do nodo sinusal em menor grau do que o isoproterenol; entretanto, o aumento da condução atrioventricular e intra-ventricular é semelhante com ambos os fármacos.

Nos animais, a sua administração, em uma taxa de 2,5-15 $\mu\text{g/kg/min}$, aumenta a contratilidade e o débito cardíacos. A resistência periférica total não é afetada de forma acentuada. Presume-se que a resistência periférica relativamente constante reflita o equilíbrio entre a vasoconstrição mediada pelos receptores α_1 e a vasodilatação mediada pelos receptores β_2 (Ruffolo, 1987). A frequência cardíaca aumenta apenas moderadamente quando se mantém a sua taxa de administração em $\leq 20 \mu\text{g/kg/min}$. Após ministrar antagonistas dos receptores β , a infusão de dobutamina não consegue aumentar o débito cardíaco, porém a resistência periférica total aumenta, confirmando o fato de que ela exerce efeitos diretos moderados sobre os receptores α -adrenérgicos nos vasos.

Efeitos adversos. Em alguns pacientes, a pressão arterial e a frequência cardíaca aumentam significativamente durante a administração de dobutamina, podendo exigir uma redução da velocidade de infusão. Os pacientes com história de hipertensão podem exibir uma resposta pressora exagerada com mais frequência. Como a dobutamina facilita a condução atrioventricular, os pacientes com fibrilação atrial correm risco de aumento acentuado na taxa de resposta ventricular. Para evitar esse problema, pode ser necessária a administração de digoxina ou a instituição de outras medidas. Alguns pacientes podem desenvolver atividade ventricular ectópica. Como qualquer outro agente inotrópico, a dobutamina pode aumentar potencialmente a dimensão do infarto do miocárdio ao elevar a demanda de oxigênio do miocárdio. Esse risco deve ser avaliado em relação ao estado clínico global do paciente. A sua eficácia é incerta em período maior que alguns poucos dias; há evidências de desenvolvimento de tolerância.

Usos terapêuticos. A dobutamina está indicada para o tratamento por curto tempo da descompensação cardíaca, que pode ocorrer após cirurgia cardíaca ou em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva ou infarto agudo do miocárdio. Nesses pacientes, ela aumenta o débito cardíaco e o volume sistólico, habitualmente sem aumento pronunciado da frequência cardíaca. As alterações na pressão arterial ou na resistência periférica são habitualmente de menor importância, embora alguns pacientes possam apresentar elevações pronunciadas da pressão arterial ou da frequência cardíaca. As evidências clínicas de eficácia a longo prazo permanecem incertas. A sua infusão em combinação com a ecocardiografia mostra-se útil na avaliação não invasiva de pacientes com coronariopatia. A estimulação do coração com dobutamina pode revelar anormalidades cardíacas em pacientes cuidadosamente selecionados.

A dobutamina possui meia-vida $\approx 2 \text{ min}$; os principais metabólitos consistem em conjugados da dobutamina e 3-O-metildobutamina. O início do efeito é rápido. Por conseguinte, não há necessidade de dose de ataque, e, em geral, são obtidas concentrações no estado de equilíbrio dinâmico 10 min após o início da infusão com bomba de infusão calibrada. Tipicamente, a velocidade de infusão necessária para aumentar o débito cardíaco situa-se entre 2,5 e 10 $\mu\text{g/kg/min}$, embora seja necessário, em certas ocasiões, o uso de velocidades maiores de infusão. A velocidade e a duração da infusão são determinadas pelas respostas clínicas e hemodinâmicas do paciente.

Agonistas seletivos dos receptores β_2 -adrenérgicos

Alguns dos principais efeitos adversos dos agonistas dos receptores β no tratamento da asma ou DPOC são causados pela estimulação dos receptores β_1 no coração. Em consequência, foram desenvolvidos fármacos com afinidade preferencial pelos receptores β_2 , em comparação com os receptores β_1 . Entretanto, essa seletividade é relativa, não é absoluta, sendo perdida com concentrações elevadas desses fármacos. Além disso, até 40% dos receptores β no coração humano são receptores β_2 cuja ativação causa estimulação cardíaca (Brodde e Michel, 1999).

Uma segunda estratégia que melhorou a utilidade de vários agonistas β_2 -seletivos no tratamento da asma e da DPOC foi a modificação estrutural, resultando em menor velocidade metabólica e aumento da biodisponibilidade oral (em comparação com as catecolaminas).

As modificações efetuadas incluem a introdução de grupos hidroxila nas posições 3 e 5 do anel fenil ou a substituição do grupo hidroxila na posição 3 por outro componente. Essas modificações produziram fármacos, como o metaproterenol, a terbutalina e o salbutamol, que não são substratos da COMT. Os substituintes volumosos no grupo amino das catecolaminas contribuem para a sua potência nos receptores β , com redução da atividade nos receptores α e metabolismo diminuído pela MAO. Uma estratégia final para aumentar a ativação preferencial dos receptores β_2 pulmonares consiste na administração de pequenas doses do fármaco por inalação, na forma de aerossol. Tipicamente, essa abordagem leva a uma ativação efetiva dos receptores β_2 nos brônquios, com concentrações sistêmicas muito baixas do fármaco. Por conseguinte, existe menor probabilidade de ativar os receptores β_1 e β_2 cardíacos ou de estimular os receptores β_2 no músculo esquelético, que podem causar tremor e, portanto, limitar a terapia oral.

A administração de agonistas dos receptores β na forma de aerossol (ver Capítulo 36) leva de maneira característica a uma resposta terapêutica muito rápida, em geral em poucos minutos, embora alguns agonistas, como o salmeterol, tenham um início de ação tardio (discutido adiante). Enquanto a injeção subcutânea também produz broncodilatação imediata, o efeito máximo de um fármaco administrado por via oral pode levar várias horas. A terapia na forma de aerossol depende da liberação do fármaco nas vias respiratórias distais. Por sua vez, isso depende do tamanho das partículas no aerossol e dos parâmetros respiratórios, como fluxo inspiratório, volume corrente, tempo de suspensão da respiração e diâmetro das vias respiratórias. Apenas cerca de 10% de uma dose inalada penetram realmente nos pulmões; grande parte do restante é deglutida e, em última análise, pode ser absorvida. Para que a terapia com aerossol seja bem-sucedida, é necessário que o paciente domine a técnica de administração do medicamento. Muitos pacientes, particularmente as crianças e os idosos, não utilizam as técnicas ideais, muitas vezes devido a instruções inadequadas ou à falta de coordenação. Nesses pacientes, os aparelhos com espaçadores podem aumentar a eficácia da terapia inalatória.

No tratamento da asma e da DPOC, os agonistas dos receptores β são utilizados para ativar os receptores pulmonares, que relaxam o músculo liso brônquico e diminuem a resistência das vias respiratórias. Embora essa ação pareça constituir um importante efeito terapêutico desses fármacos em pacientes com asma, as evidências sugerem que os agonistas dos receptores β também podem suprimir a liberação de leucotrienos e da histamina dos mastócitos

no tecido pulmonar, aumentar a função mucociliar, diminuir a permeabilidade microvascular e, possivelmente, inibir a fosfolipase A_2 (Seale, 1988). Estas ações adicionais parecem contribuir para os efeitos benéficos dos agonistas β no tratamento da asma humana. Está se tornando claro que a inflamação das vias respiratórias também está diretamente envolvida na hiper-responsividade das vias respiratórias, consequentemente o uso de fármacos anti-inflamatórios, como os esteróides inalados, tem importância primária. A maioria das autoridades recomenda que agonistas β de longa ação não devem ser usados sem o tratamento anti-inflamatório concomitante (Drazen e O'Byrne, 2009; Fanta, 2009); O uso de agonistas β para o tratamento da asma e da DPOC é discutido no Capítulo 36.

Agonistas β_2 -adrenérgicos de ação curta

Metaproterenol. O metaproterenol (denominado orciprenalina, na Europa), juntamente com a terbutalina e o fenoterol, pertence à classe estrutural dos broncodiladores do resorcionol, que possuem grupos hidroxila nas posições 3 e 5 do anel fenil (e não nas posições 3 e 4, como nos catecóis) (Tabela 12-1). Por conseguinte, é resistente à metilação pela COMT, e uma fração considerável (40%) é absorvida na forma ativa por administração oral. O metaproterenol é excretado primariamente na forma de conjugados do ácido glicurônico. É considerado β_2 -seletivo, embora seja provavelmente menos seletivo do que o salbutamol ou a terbutalina, de modo que tem maior tendência a causar estimulação cardíaca; como foi citado, até 40% dos receptores β no coração humano são do subtipo β_2 e, assim, mesmo os agonistas β_2 seletivos têm potencial para causar estimulação cardíaca.

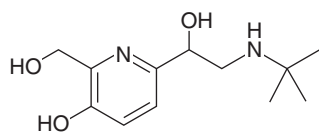
Os efeitos são observados em poucos minutos após inalação e persistem por várias horas. Após administração oral, o início de ação é mais lento, porém os resultados duram 3-4 h. O metaproterenol é utilizado no tratamento de longa duração das doenças obstrutivas das vias respiratórias, na asma e no broncospasma agudo (ver Capítulo 36). Os efeitos adversos assemelham-se aos dos broncodiladores simpaticomiméticos de ação curta e intermediária.

Salbutamol.* O salbutamol (Tabela 12-1) é um agonista seletivo do receptor β_2 com propriedades farmacológicas e indicações terapêuticas similares às da terbutalina. É administrado por inalação ou via oral para o alívio sintomático do broncospasma.

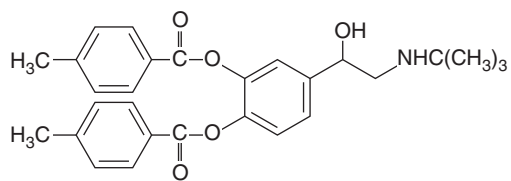
Administrado por inalação produz broncodilatação significativa em 15 min e o efeito persiste por 3-4 h. Os efeitos cardiovasculares do salbutamol são consideravelmente mais fracos do que os do isoproterenol quando doses que produzem broncodilatação comparável são administradas por inalação. O salbutamol por via oral tem potencial de retardar o parto prematuro. Embora raros, algumas vezes são observados efeitos adversos no SNC e respiratórios.

O salbutamol é disponibilizado em inalador calibrado, isento de clorofluorcarbonos (CFC); inaladores que contêm CFC foram retirados de comercialização. Como os CFCs, o propelente alternativo, hidrofluoralcão (HFA) é inerte nas vias respiratórias humanas, mas diferente dos CFCs, não contribui para depletar a camada estratosférica de ozônio.

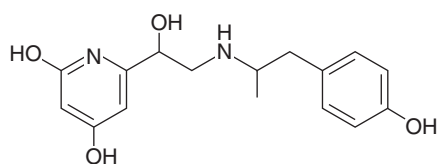
* N. de R.T. Nos EUA, o salbutamol é conhecido como albuterol.



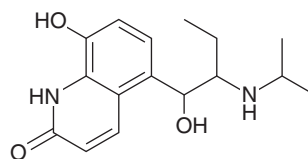
PIRBUTEROL



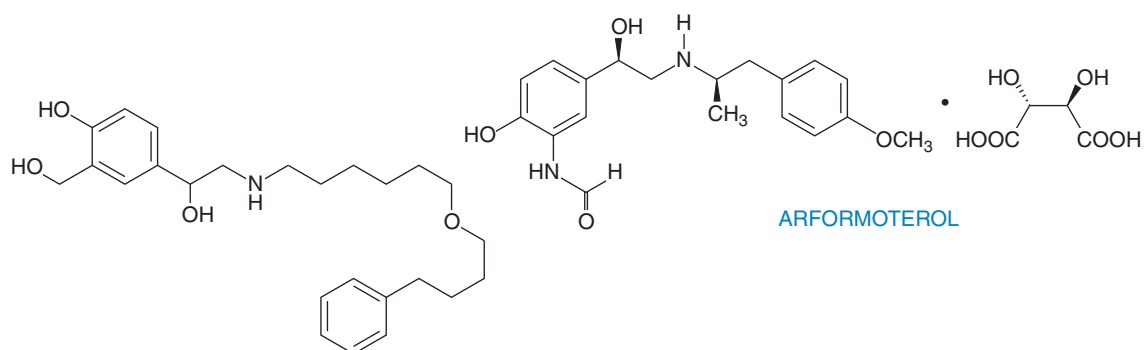
BITOLTEROL



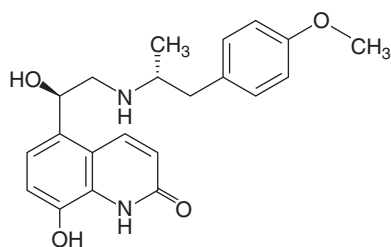
FENOTEROL



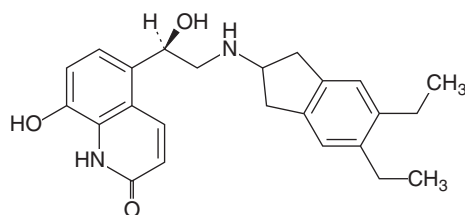
PROCATEROL



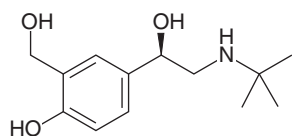
ARFORMOTEROL



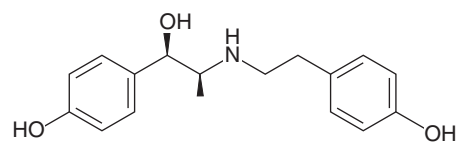
CARMOTEROL



INDACATEROL



SALBUTAMOL



RITODRINA

Figura 12-3 Fórmulas estruturais de alguns agonistas de receptores β_2 -adrenérgicos.

Levossalbutamol. O levossalbutamol é o enantiômero-R do salbutamol que é a forma racêmica usada no tratamento da asma e da DPOC. Originalmente disponível só como solução para nebulização, é disponibilizado como inalador calibrado livre de CFC. O levossalbutamol é β_2 seletivo e atua como outros agonistas β_2 adrenérgicos. Em geral, o levossalbutamol tem propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas similares às do salbutamol. Embora tenha sido propagado ter menos efeitos adversos que o salbutamol, isso não foi confirmado nos ensaios clínicos.

Pirbuterol. O pirbuterol é um agonista β_2 relativamente seletivo. Sua estrutura é idêntica à do salbutamol, exceto pela substituição do anel benzeno por um anel de piridina. O acetato de pirbuterol está disponível para tratamento por via inalatória, sendo administrado tipicamente a cada 4-6 h. O pirbuterol é o único fármaco disponível em um inalador ativado pela respiração, um aparelho idealizado para ofertar o medicamento liberando a nebulização só quando o paciente inicia a inspiração.

Terbutalina. A terbutalina é um broncodilatador β_2 seletivo que contém um anel resorcinol e assim não é substrato para a metilação pela COMT. É eficaz quando usada por via oral, subcutânea ou por inalação (não é comercializada para inalação nos EUA).

Os efeitos são observados rapidamente após inalação ou por via parenteral; por inalação a atividade pode durar 3-6 h. Com uso oral, o início do efeito pode retardar 1-2 h. A terbutalina é usada no tratamento de longa duração da doença obstrutiva das vias respiratórias e no tratamento do broncospasmo agudo. Também está disponível para uso parenteral no tratamento de emergência do estado asmático (Capítulo 36).

Isoetarina. A isoeetarina foi o primeiro fármaco β_2 seletivo largamente usado no tratamento da obstrução das vias respiratórias. Contudo, sua seletividade pelos receptores β_2 não equivale a de alguns outros fármacos. Embora resista a biotransformação pela MAO, é uma catecolamina e por isso um bom substrato para a COMT (Tabela 12-1). Em consequência é usada somente por inalação no tratamento de episódios agudos de broncoconstrição. A isoeetarina não é mais comercializada nos EUA.

Bitolterol. O bitolterol é um novo agonista β_2 , cujos grupos hidroxila do catecol são protegidos por esterificação com 4-metilbenzoato. As esterases presentes nos pulmões e em outros tecidos hidrolisam esse pró-fármaco à forma ativa, o colterol, ou a terbutilnorepinefrina (Tabela 12-1). Estudos realizados em animais sugerem que essas esterases estão presentes no pulmão em concentrações maiores do que em outros tecidos, como o coração. A duração do efeito do bitolterol após inalação varia de 3-6 h. O uso de bitolterol foi descontinuado nos EUA.

Fenoterol. O fenoterol é um agonista dos receptores β_2 -seletivos. Após a sua inalação, o início de ação é imediato e o efeito persiste tipicamente durante 4-6 h. A possível associação do fenoterol a um aumento no número de mortes por asma, embora controversa (Pearce e cols., 1995; Suissa e Ernst, 1997), levou a sua retirada do mercado. As disritmias e os efeitos cardíacos são atribuídos a ações em receptores β_1 -adrenérgicos.

Procaterol. O procaterol é um agonista dos receptores β_2 -seletivos. Após inalação, o início de ação é imediato, e persiste por cerca de 5 h. O procaterol não está disponível nos EUA.

Agonistas β_2 -adrenérgicos de longa ação

Salmeterol. O salmeterol é um agonista seletivo β_2 , de ação prolongada (> 12 h). Possui seletividade por esses

receptores pelo menos cinquenta vezes maior que a do salbutamol. Proporciona alívio sintomático e melhora a função pulmonar e a qualidade de vida de pacientes com DPOC; nesse contexto, é tão efetivo quanto o ipratrópio, um antagonista colinérgico, e mais eficaz do que a teofilina oral.

Possui efeitos aditivos quando utilizado em associação com o ipratrópio inalado ou a teofilina oral. A exemplo do formoterol, é altamente lipofílico e apresenta ação prolongada; no caso do salmeterol, essa ação longa reflete sua ligação a um local específico dentro do receptor β_2 , que propicia sua ativação prolongada. Além disso, pode ter atividade anti-inflamatória. O salmeterol é biotransformado pela CYP3A4 a α -hidroxissalmeterol, que é eliminado primariamente nas fezes. Como o início de ação do salmeterol inalado é relativamente lento, não é apropriado como monoterapia para crises agudas de broncospasmo. Ele ou o formoterol constituem os fármacos de escolha para a asma noturna de pacientes que permanecem sintomáticos, apesar dos agentes anti-inflamatórios e outro tratamento convencional.

O salmeterol é geralmente bem tolerado, porém tende a aumentar a frequência cardíaca e a concentração plasmática de glicose, a produzir tremores e a diminuir as concentrações plasmáticas de potássio através de seus efeitos nos receptores β_2 extrapulmonares. Não deve ser utilizado mais de 2 vezes/dia (pela manhã e à noite) nem ser administrado para tratamento dos sintomas agudos da asma, que devem ser tratados com um agonista β_2 de ação curta (p. ex., salbutamol) quando ocorrem sintomas inesperados, apesar do seu uso 2 vezes/dia (Redington, 2001).

Muitos pacientes com asma persistente moderada ou grave têm se beneficiado do uso de agonistas β de longa ação como o salmeterol juntamente com um corticosteroide por via inalatória. Estes benefícios devem ser comparados com os resultados da triagem de pesquisa multicêntrica em asma e salmeterol (SMART), no qual o acréscimo de um agonista β de longa ação ao “tratamento usual” foi associado a um aumento do risco de ataque asmático fatal ou quase fatal, comparado com o “tratamento usual” isolado. Este estudo é controverso e muito criticado porque a minoria dos indivíduos no SMART estava recebendo corticosteroide por via inalatória e há falta de registros de aumento da mortalidade por asma entre pacientes que recebem o agonista β de longa ação e o corticosteroide por via inalatória (Fanta, 2009). Apesar disso, o FDA colocou advertência em tarja preta nas bulas de salmeterol, formoterol e arformoterol. Além disso, peritos nacionais e internacionais (Fanta, 2009) têm recomendado o uso de agonistas de longa ação somente para pacientes nos quais o uso isolado de corticosteroides inalados não obteve controle satisfatório da asma ou para o tratamento inicial.

Formoterol. O formoterol é um agonista β_2 -seletivo de longa ação. Ocorre broncodilatação significativa poucos minutos após inalação de dose terapêutica e pode persistir por até 12 h (Faulds e cols., 1991). Ele é altamente lipofílico e tem alta afinidade pelos receptores β_2 . Sua maior vantagem sobre os demais agonistas β_2 -seletivos é sua prolongada duração de ação, que pode ser particularmente vantajosa em condições como a asma noturna. A ação sustentada do formoterol é decorrente de sua inserção entre a bicamada lipídica da membrana plasmática de onde difunde gradualmente para assegurar a estimulação

prolongada dos receptores β_2 . É aprovado pelo FDA no tratamento da asma, broncospasmo, profilaxia do broncospasmo induzido por exercício e DPOC. Pode ser usado concomitante com agonistas β_2 de ação curta, glicocorticoides (inalados ou sistêmicos) e teofilina (Goldsmith e Keating, 2004).

Arformoterol. O arformoterol, o enantiômero R,R do formoterol, é um agonista β_2 seletivo de longa ação que tem o dobro da potência do formoterol racêmico. É aprovado pelo FDA para o tratamento de longa duração contra a broncoconstrição em pacientes com DPOC, incluindo a bronquite crônica e o enfisema (Matera e Cazzola, 2007). É o primeiro agonista β_2 de longa ação desenvolvido como tratamento inalatório para ser usado com um nebulizador (Abdelghany, 2007). Como outros agonistas β_2 , o arformoterol ativa a via do AMP cíclico relaxando assim a musculatura lisa brônquica e inibindo a liberação de mediadores dos mastócitos (p. ex., histamina e leucotrienos).

Fração substancial da exposição sistêmica ao arformoterol resulta da absorção pulmonar com os níveis plasmáticos alcançando picos em 0,25-1 h. A taxa de ligação às proteínas plasmáticas é de 52-65%. É biotransformado por conjugação direta a glicuronídeos ou sulfato e secundariamente por O-desmetilação pelos sistemas CYP2D6 e CYP2C19. Não inibe nenhuma das CYPs comuns. É bem tolerado e os efeitos adversos mais comuns são tremores e câibras de músculos esqueléticos, insônia, taquicardia, diminuição no potássio plasmático e aumento da glicemia. Como mencionado, uma tarja preta contém advertência decorrente dos resultados da triagem SMART (Fanta, 2009; Lipworth, 2007).

Carmoterol. O carmoterol é o isômero R-R puro e não catecólico com um grupo *p*-metoxifenil no anel aromático carbostirila. É um potente agonista adrenérgico β_2 -seletivo com 53 vezes mais atividade em β_2 do que β_1 . Diz-se ter 5 vezes maior seletividade pelos receptores β_2 -adrenérgicos nas preparações de traqueia do que nos de átrio direito. O carmoterol tem rápido início de ação e longa duração. O efeito broncodilatador perdura 24 h com uma dosificação diária. As indicações para o carmoterol incluem asma e DPOC (Cazzola e Matera, 2008; Matera e Cazzola, 2007).

Indacaterol. O indacaterol é um agonista β -adrenérgico de longa ação de dose única diária, em desenvolvimento contra a asma e a DOPC. Tem início de ação rápida e parece bem tolerado e se mostra eficaz na asma e DOPC com pouca taquifilaxia no uso continuado. O indacaterol se comporta como um agonista β_2 potente com alta eficácia intrínseca que, em contraste com o salmeterol, não antagoniza o efeito broncorrelaxante dos agonistas β_2 -adrenérgicos de ação curta. As evidências sugerem que o indacaterol tem duração mais longa do que o salmeterol e o formoterol.

Ambos, indacaterol e carmoterol estão atualmente na fase III de ensaio clínico nos EUA (Cazzola e Matera, 2008; Matera e Cazzola, 2007).

Ritodrina. A ritodrina é um agonista β_2 -seletivo desenvolvido especificamente para uso como relaxante uterino. Todavia, suas propriedades farmacológicas assemelham-se estreitamente às dos outros fármacos desse grupo.

A absorção da ritodrina é rápida, porém incompleta (30%), após administração oral, e 90% são excretados na urina, na forma de conjugados inativos; cerca de 50% são excretados de modo inalterado após administração intravenosa. Suas propriedades farmacocinéticas são complexas e ainda não foram totalmente definidas, sobretudo em mulheres grávidas.

A ritodrina pode ser administrada por via intravenosa a pacientes selecionadas para interromper o trabalho de parto prematuro. Ela e fármacos correlatos podem prolongar a gravidez. Entretanto, os agonistas β_2 -seletivos podem não ter benefícios clinicamente significativos sobre a mortalidade perinatal e, na verdade, podem aumentar a morbidade materna. A ritodrina não está disponível nos EUA. (Ver Capítulo 66 para a farmacologia dos fármacos tocolíticos.)

Efeitos adversos dos agonistas β_2 -seletivos. Os principais efeitos adversos dos agonistas dos receptores β resultam da ativação excessiva desses receptores. Os pacientes com doença cardiovascular subjacente correm risco particular de apresentar reações significativas. Entretanto, a probabilidade de efeitos adversos pode ser acentuadamente reduzida em pacientes com doença pulmonar pela administração do fármaco por via inalatória, em lugar da via oral ou parenteral.

O tremor constitui um efeito adverso relativamente comum dos agonistas seletivos dos receptores β_2 . Em geral, verifica-se o desenvolvimento de tolerância a esse efeito; não se sabe ao certo se a tolerância reflete uma dessensibilização dos receptores β_2 dos músculos esqueléticos ou uma adaptação do SNC. Esse efeito adverso pode ser minimizado ao iniciar a terapia oral com uma dose baixa, que é progressivamente aumentada à medida que surge tolerância ao tremor. A sensação de inquietação, apreensão e ansiedade pode limitar o tratamento com esses fármacos, sobretudo após administração oral ou parenteral.

A taquicardia constitui um efeito adverso comum dos agonistas dos receptores β administrados por via sistêmica. A estimulação da frequência cardíaca ocorre primariamente pelos receptores β_1 . Ainda não foi estabelecido até que ponto o aumento da frequência cardíaca também resulta da ativação dos receptores β_2 cardíacos, ou de efeitos reflexos que têm a sua origem na vasodilatação periférica mediada pelos receptores β_2 . Todavia, receptores β_2 também estão presentes no miocárdio humano e todos os agonistas adrenérgicos β_2 têm potencial para causar estimulação cardíaca. Durante uma crise asmática grave, a frequência cardíaca pode diminuir durante o tratamento com o agonista β , presumivelmente devido a uma melhora da função pulmonar, com consequente redução da estimulação simpática cardíaca endógena. Em pacientes que não possuem cardiopatia, esses agonistas raramente causam arritmias significativas ou isquemia do miocárdio; todavia, os pacientes com coronariopatia subjacente ou com arritmias pré-existentes correm maior perigo. O risco de efeitos cardiovasculares adversos também é maior em pacientes que usam inibidores da MAO. Em geral, é necessário um intervalo de pelo menos 2 semanas entre o uso desses inibidores e a administração de agonistas β_2 ou outros agentes simpaticomiméticos.

Os agonistas dos receptores β , quando administrados em grandes doses, provocam necrose do miocárdio em animais de laboratório. Quando administrados por via parenteral, esses fármacos também podem aumentar as concentrações plasmáticas de glicose, lactato e ácidos graxos livres e diminuir a concentração de K^+ . A diminuição na concentração de K^+ pode ser especialmente importante em pacientes com cardiopatia, sobretudo naqueles que tomam digoxina e diuréticos. Em alguns pacientes diabéticos, a hiperglicemia

pode ser agravada por esses fármacos, podendo ser necessária a administração de doses maiores de insulina. Todos esses efeitos adversos são bem menos prováveis com o uso inalatório do que com a terapia parenteral ou oral.

AGONISTAS DOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS α_1 -SELETIVOS

Os principais efeitos clínicos de diversos simpaticomiméticos resultam da ativação dos receptores α -adrenérgicos no músculo liso vascular. Em consequência, a resistência vascular periférica aumenta, enquanto a pressão arterial é mantida ou sofre elevação. Embora a utilidade clínica desses fármacos seja limitada, podem ser úteis no tratamento de alguns pacientes com hipotensão, incluindo hipotensão ortostática, ou choque. A fenilefrina e a metoxamina (descontinuada nos EUA) são vasoconstritores de ação direta e ativadores seletivos dos receptores α_1 . A mefentermina e o metaraminol atuam tanto direta quanto indiretamente. A midodrina é um pró-fármaco que, após administração oral, é convertido em desglímidodrina, um agonista α_1 de ação direta.

Fenilefrina

A fenilefrina é um agonista α_1 -seletivo; ativa os receptores β apenas quando presente em concentrações muito mais elevadas. Do ponto de vista químico, a fenilefrina difere da epinefrina apenas pela ausência de um grupo hidroxila na posição 4 do anel benzeno (Tabela 12-1). Os efeitos farmacológicos da fenilefrina assemelham-se aos da metoxamina. Provoca acentuada vasoconstrição arterial durante a infusão intravenosa. A fenilefrina também é utilizada como descongestionante nasal e midríático em várias formulações nasais e oftálmicas (ver usos oftálmicos no Capítulo 64).

Mefentermina. A mefentermina é um fármaco simpaticomimético, que atua direta e indiretamente, exibindo muitas semelhanças com a efedrina (ver adiante). Após injeção intramuscular, o início de ação é imediato (em 5 a 15 min), e os efeitos podem persistir por várias horas. Como o fármaco libera NE, a contração cardíaca é intensificada, e ocorre habitualmente aumento do débito cardíaco e das pressões sistólica e diastólica. A alteração na frequência cardíaca é variável, dependendo do grau do tônus vagal. Os efeitos adversos estão relacionados com a estimulação do SNC, elevação excessiva da pressão arterial e ocorrência de arritmias. A mefentermina é utilizada na prevenção da hipotensão, que frequentemente acompanha a anestesia espinal. Este fármaco foi descontinuado nos EUA.

Metaraminol. O metaraminol é um simpaticomimético, com efeitos diretos proeminentes sobre os receptores α -adrenérgicos vasculares. É também um agente de ação indireta, que estimula a liberação de NE. Tem sido utilizado no tratamento dos estados hipotensivos ou no alívio das crises de taquicardia atrial paroxística, particularmente aquelas associadas a hipotensão (para os tratamentos preferidos dessa forma de arritmia, ver o Capítulo 29).

Midodrina. A midodrina é um agonista dos receptores α_1 eficaz por via oral. Trata-se de um pró-fármaco, cuja atividade decorre de sua conversão em metabólito ativo, a desglímidodrina, que alcança concentrações máximas cerca de 1 h após a administração. A meia-vida da desglímidodrina é de cerca de 3 h. Por conseguinte, a duração de ação é de 4-6 h. As elevações da pressão arterial induzidas pela midodrina estão associadas a uma contração do músculo liso tanto arterial quanto venoso. Isso é vantajoso no tratamento de pacientes com insuficiência autônoma e hipotensão postural (McClellan e cols., 1998). Nesses pacientes, a hipertensão supina constitui uma complicação frequente, que pode ser minimizada administrando o fármaco em períodos que o paciente permanecerá de pé, evitar dosificar em 4 h antes do paciente deitar e elevando a cabeceira da cama. O uso muito cauteloso de um anti-hipertensivo de ação curta ao deitar pode ser útil para alguns pacientes. A dose típica, obtida através de cuidadosa titulação das respostas da pressão arterial, varia de 2,5-10 mg, 3 vezes/dia.

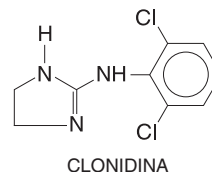
AGONISTAS DOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS α_2 -SELETIVOS

Os agonistas adrenérgicos α_2 -seletivos são utilizados primariamente no tratamento da hipertensão sistêmica. Sua eficácia como agentes anti-hipertensivos é um tanto surpreendente, visto que inúmeros vasos sanguíneos contêm receptores α_2 -adrenérgicos pós-sinápticos, que promovem a vasoconstrição (ver Capítulo 8). Com efeito, a clonidina, o protótipo dos agonistas α_2 , foi inicialmente desenvolvida como descongestionante nasal vasoconstritor. Sua capacidade em baixar a pressão arterial resulta da ativação dos receptores α_2 nos centros de controle cardiovascular do SNC; essa ativação suprime o efluxo de atividade do sistema nervoso simpático do cérebro.

Além disso, os agonistas α_2 reduzem a pressão intraocular ao diminuir a produção de humor aquoso. Essa ação foi descrita pela primeira vez com a clonidina e sugeriu um papel potencial dos agonistas dos receptores α_2 no tratamento da hipertensão ocular e do glaucoma. Infelizmente, a clonidina baixa a pressão arterial sistêmica, mesmo quando aplicada topicamente no olho (Alward, 1998). Foram desenvolvidos dois derivados seus, a apraclonidina e a bromonidina, que retêm a capacidade de diminuir a pressão intraocular, com pouco ou nenhum efeito sobre a pressão arterial sistêmica.

Clonidina

A clonidina, uma imidazolina, foi testada originalmente como um vasoconstritor atuante nos receptores α_2 periféricos. Durante os ensaios clínicos como descongestionante nasal tópico, foi observado que a clonidina causa hipotensão, sedação e bradicardia.



Efeitos farmacológicos. Os principais efeitos farmacológicos da clonidina envolvem alterações da pressão arterial e da frequência cardíaca, apesar de exercer uma variedade de outras ações importantes. A infusão intravenosa de clonidina provoca elevação aguda da pressão arterial, aparentemente devido à ativação dos receptores α_2 pós-sinápticos no músculo liso vascular. A sua afinidade por esses receptores é elevada, embora seja um agonista parcial com eficácia relativamente baixa nesses locais. A resposta hipertensiva que ocorre após a administração parenteral de clonidina geralmente não é observada quando o fármaco é administrado por via oral. Entretanto, mesmo após administração intravenosa, a vasoconstrição transitória é seguida de uma resposta hipotensora mais prolongada, que resulta da diminuição do efluxo simpático do SNC. O mecanismo exato pelo qual ela reduz a pressão arterial ainda não está totalmente elucidado. O efeito parece resultar, pelo menos em parte, da ativação dos receptores α_2 na região inferior do tronco encefálico. Essa ação central foi demonstrada pela infusão de pequenas quantidades do fármaco nas artérias vertebrais ou pela sua injeção direta na cisterna magna.

Ainda existem dúvidas quanto ao fato de a sua ação simpático-inibitória resultar apenas da ação agonista nos receptores α_2 , ou se parte de suas ações ou todas elas são mediadas por receptores de imidazolina, os quais incluem três subtipos (I_1 , I_2 e I_3), que se distribuem amplamente pelo organismo, incluindo o SNC. A clonidina, por ser uma imidazolina, liga-se a esses receptores de imidazolina, além de sua ligação bem descrita aos receptores α_2 . Duas imidazolininas anti-hipertensivas mais novas, a rilmenidina e a moxonidina, possuem um perfil de ação semelhante ao da clonidina, sugerindo que os receptores I_1 desempenham algum papel. Entretanto, a ausência de um efeito anti-hipertensivo da clonidina em camundongos nocaute que carecem dos receptores α_{2A} reforça um papel-chave para esses receptores na regulação da pressão arterial (Zhu e cols., 1999). Outros argumentam que, embora a sua ação possa ser mediada pelos receptores α_2 , o receptor I_1 media os efeitos da moxonidina e da rilmenidina. Por fim, os receptores α_2 e de imidazolina podem regular de modo cooperativo o tônus vasomotor e podem, em conjunto, mediar as ações hipotensoras de fármacos de ação central com afinidade por ambos os tipos de receptores.

A clonidina diminui as descargas nas fibras pré-ganglionares simpáticas do nervo esplâncnico, bem como nas fibras pós-ganglionares dos nervos cardíacos. Esses efeitos são bloqueados por antagonistas α_2 -seletivos, como a ioimbina. Ela também estimula o efluxo parassimpático, o que pode contribuir para a redução da frequência cardíaca em consequência do aumento do tônus vagal e da diminuição do impulso simpático. Além disso, alguns dos seus efeitos anti-hipertensivos podem ser mediados pela ativação de receptores α_2 pré-sinápticos, que suprimem a liberação de NE, ATP e NPY dos nervos simpáticos pós-ganglionares. A clonidina diminui a concentração plasmática de NE e reduz a sua excreção na urina.

Absorção, destino e excreção. A clonidina é bem absorvida após administração oral, e a sua biodisponibilidade atinge quase 100%. A concentração máxima no plasma e o efeito hipotensor máximo são observados em 1-3 h após uma dose oral. A meia-vida de eliminação varia de 6-24 h, com média de 12 h. Cerca da metade de uma dose administrada pode ser recuperada em sua forma inalterada na urina,

podendo haver aumento da meia-vida do fármaco na presença de insuficiência renal. Existe uma boa correlação entre as concentrações plasmáticas de clonidina e seus efeitos farmacológicos. Um adesivo de liberação transdérmica permite a sua administração contínua como alternativa à terapia oral. O fármaco é liberado em uma taxa aproximadamente constante durante 1 semana; são necessários 3-4 dias para atingir concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio dinâmico. Quando se remove o emplastro, as concentrações plasmáticas permanecem estáveis durante 8 h e, a seguir, declinam de modo gradual no decorrer de um período de vários dias, estando essa redução associada a uma elevação da pressão arterial.

Efeitos adversos. Os principais efeitos adversos da clonidina consistem em ressecamento da boca e sedação. Essas respostas, que são observadas em pelo menos 50% dos pacientes, podem exigir a sua suspensão. Entretanto, sua intensidade pode diminuir depois de várias semanas de terapia. Além disso, pode ocorrer disfunção sexual. Em alguns pacientes, observa-se bradicardia pronunciada. Esses efeitos e alguns dos outros efeitos adversos da clonidina estão frequentemente relacionados com a dose, podendo a sua incidência diminuir com a administração transdérmica, visto que é possível obter uma eficácia anti-hipertensiva, evitando-se, ao mesmo tempo, as concentrações máximas relativamente altas que ocorrem após a sua administração oral. Em cerca de 15-20% dos pacientes, verifica-se o desenvolvimento de dermatite de contato com o uso da clonidina no sistema transdérmico. Ocorrem reações de abstinência após a interrupção abrupta da terapia a longo prazo com clonidina em alguns pacientes hipertensos (Capítulo 27).

Usos terapêuticos. O principal uso terapêutico da clonidina reside no tratamento da hipertensão (ver Capítulo 27). Ela também possui uma eficácia aparente no tratamento de uma variedade de outros distúrbios. A estimulação dos receptores α_2 no trato GI pode aumentar a absorção de cloreto de sódio e de líquido e inibir a secreção de bicarbonato. Isso pode explicar a sua utilidade na redução da diarreia em alguns pacientes diabéticos com neuropatia autônoma. A clonidina também possui utilidade no tratamento e na preparação de adictos para a suspensão de narcóticos, álcool e tabaco (ver Capítulo 24). Pode ajudar a melhorar parte da atividade nervosa simpática adversa associada à interrupção desses agentes, bem como diminuir o desejo mórbido pela droga. Os seus benefícios a longo prazo nessas situações, bem como em distúrbios neuropsiquiátricos, ainda não foram determinados. Ela pode ser útil em pacientes selecionados que recebem anestesia, visto que pode diminuir a necessidade de anestésico e aumentar a estabilidade hemodinâmica (Hayashi e Maze, 1993; ver Capítulo 19). Outros benefícios potenciais da clonidina e fármacos correlatos, como a dexmedetomidina, um agonista dos receptores α_2 relativamente seletivo com propriedades sedativas, na anestesia incluem sedação e ação ansiolítica pré-operatória, ressecamento das secreções e analgesia. A administração transdérmica de clonidina pode ser útil para reduzir a incidência das ondas de calor da menopausa.

A administração aguda de clonidina tem sido utilizada no diagnóstico diferencial de pacientes com hipertensão e suspeita de feocromocitoma. Naqueles com hipertensão primária, as concentrações plasmáticas de NE sofrem acentuada redução após dose única de clonidina; essa resposta não é observada em muitos pacientes com feocromocitoma. A capacidade da clonidina de ativar os receptores α_2 pós-sinápticos no músculo liso vascular tem sido explorada em um número limitado de casos, cuja insuficiência autônoma é grave a ponto de não haver resposta simpática reflexa com a posição ortostática; por conseguinte, a hipotensão postural é pronunciada. Como o

efeito central da clonidina sobre a pressão arterial não é importante nesses pacientes, ela pode elevar a pressão arterial e melhorar os sintomas da hipotensão postural. Entre os outros usos não oficiais da clonidina estão incluídos a fibrilação atrial, o transtorno de déficit de atenção/hiperatividade, o atraso de crescimento constitucional em crianças, a nefropatia associada à ciclosporina, a síndrome de Tourette, a hiperidrose, a mania, a neuralgia pós-hepática, a psicose, a síndrome das pernas inquietas, a colite ulcerativa e as reações inflamatórias induzidas por alergia em pacientes com asma extrínseca.

Apraclonidina. A apraclonidina é um agonista dos receptores α_2 relativamente seletivo, utilizada topicamente para reduzir a pressão intraocular. Pode reduzir a pressão intraocular tanto elevada quanto normal, seja ela acompanhada ou não de glaucoma. A redução da pressão intraocular é observada com efeitos mínimos ou nenhum sobre os parâmetros cardiovasculares sistêmicos. Por conseguinte, ela é mais útil do que a clonidina para terapia oftálmica. Aparentemente, a apraclonidina não atravessa a barreira hematoencefálica. O seu mecanismo de ação está relacionado com uma redução na formação de humor aquoso mediada pelos receptores α_2 .

A utilidade clínica da apraclonidina é mais aparente como terapia adjuvante a curto prazo em pacientes com glaucoma, cuja pressão intraocular não é adequadamente controlada por outros agentes farmacológicos, como antagonista dos receptores β , agentes parassimpaticomiméticos ou inibidores da anidrase carbônica. Ela também é utilizada no controle ou na prevenção das elevações da pressão intraocular que ocorrem em pacientes após trabeculoplastia com *laser* ou iridotomia (ver Capítulo 64).

Brimonidina. A brimonidina, é outro derivado da clonidina, administrado ocularmente para reduzir a pressão intraocular em pacientes com hipertensão ocular ou glaucoma de ângulo aberto. É um agonista α_2 -seletivo, que reduz a pressão intraocular ao diminuir a produção de humor aquoso e ao aumentar o seu efluxo (ver Capítulo 64). A sua eficácia na redução da pressão intraocular assemelha-se àquela do antagonista dos receptores β , o *timolol*. Ao contrário da apraclonidina, a brimonidina pode atravessar a barreira hematoencefálica e produzir hipotensão e sedação, embora esses efeitos sobre o SNC sejam discretos, em comparação com aqueles da clonidina. A exemplo de todos os agonistas α_2 , a brimonidina deve ser utilizada com cautela em pacientes com doença cardiovascular.

Guanfacina. A guanfacina é um agonista dos receptores α_2 , que é mais seletivo do que a clonidina para esses receptores. Como a clonidina, diminui a pressão arterial por meio da ativação dos receptores do tronco encefálico, com consequente supressão da atividade simpática. O FDA aprovou recentemente uma forma de liberação prolongada para tratamento do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade em crianças e adolescentes de 6 a 17 anos.

A guanfacina é bem absorvida após administração oral e apresenta grande volume de distribuição (4-6 L/kg). Cerca de 50%

da guanfacina aparecem de modo inalterado na urina, enquanto o restante é biotransformado. A meia-vida de eliminação varia de 12-24 h. A guanfacina e a clonidina parecem ter eficácia semelhante no tratamento da hipertensão. O padrão de efeitos adversos também é semelhante para os dois fármacos, embora se tenha sugerido que alguns desses efeitos podem ser mais discretos e ocorrer com menos frequência quando se utiliza a guanfacina. Pode acontecer uma síndrome de abstinência após a sua interrupção abrupta; todavia, parece ser menos frequente e mais leve do que aquela observada após a suspensão da clonidina. Parte dessa diferença pode estar relacionada com a meia-vida mais prolongada da guanfacina.

Guanabenz. O guanabenz é um agonista α_2 de ação central, que diminui a pressão arterial por meio de um mecanismo semelhante ao da clonidina e da guanfacina. Possui meia-vida de 4-6 h e sofre extenso metabolismo no fígado. Pode ser necessário ajustar a posologia em pacientes com cirrose hepática. Os efeitos adversos produzidos pelo guanabenz (p. ex., boca seca e sedação) assemelham-se aos observados com a clonidina.

Metildopa. A metildopa (α -metil-3,4-di-hidroxi-fenilalanina) é um agente anti-hipertensivo de ação central. É metabolizada a α -metilnorepinefrina no cérebro, e acredita-se que esse composto seja capaz de ativar os receptores α_2 centrais e reduzir a pressão arterial de modo semelhante ao mecanismo da clonidina (Capítulo 27).

Tizanidina. A tizanidina é um relaxante muscular utilizado no tratamento da espasticidade associada a distúrbios cerebrais e medulares. Trata-se também de um agonista α_2 , com algumas propriedades semelhantes às da clonidina (Wagstaff e Bryson, 1997).

OUTROS AGONISTAS SIMPATICOMIMÉTICOS

Anfetamina

A anfetamina, a β -fenilisopropilamina racêmica (Tabela 12-1), exerce poderosas ações estimulantes sobre o SNC, além das ações α e β periféricas comuns aos agentes simpaticomiméticos de ação indireta. Ao contrário da epinefrina, mostra-se efetiva após administração oral, e seus efeitos duram várias horas.

Sistema cardiovascular. A anfetamina administrada por via oral eleva a pressão arterial tanto sistólica quanto diastólica. A frequência cardíaca muitas vezes diminui de modo reflexo, e podem ocorrer arritmias cardíacas com a administração de grandes doses. O débito cardíaco não aumenta com doses terapêuticas, e não se observa muita alteração no fluxo sanguíneo cerebral. O isômero *l* é ligeiramente mais potente do que o isômero *d* em suas ações cardiovasculares.

Outros músculos lisos. Em geral, os músculos lisos respondem à anfetamina da mesma forma que o fazem a outras aminas

simpaticomiméticas. O efeito contrátil sobre o esfíncter vesical é particularmente pronunciado, e, por essa razão, a anfetamina tem sido utilizada no tratamento da enurese e incontinência. Em certas ocasiões, ocorrem dor e dificuldade na micção. Os seus efeitos gastrointestinais são imprevisíveis. Se a atividade entérica for pronunciada, ela pode causar relaxamento e retardar o trânsito do conteúdo intestinal; se o intestino já estiver relaxado, pode-se observar o efeito oposto. A resposta do útero humano varia, mas observa-se habitualmente um aumento do tônus.

Sistema nervoso central. A anfetamina é uma das aminas simpaticomiméticas mais potentes na estimulação do SNC. Estimula o centro respiratório bulbar, reduz o grau de depressão central causado por várias substâncias e produz outros sinais de estimulação do SNC. Acredita-se que esses efeitos sejam decorrentes da estimulação cortical e, possivelmente, da estimulação do sistema reticular de ativação. Já a anfetamina pode atenuar a descarga máxima de convulsão do eletrochoque e prolongar o período resultante de depressão. Na produção de efeitos excitatórios sobre o SNC, o isômero *d* (*dextroanfetamina*) é 3-4 vezes mais potente do que o isômero *l*.

Os efeitos psíquicos dependem da dose, do estado mental e da personalidade do indivíduo. Os principais resultados da administração de uma dose oral de 10-30 mg consistem em estado de vigília, estado de alerta e menor sensação de fadiga; elevação do humor, com maior iniciativa, autoconfiança e capacidade de concentração; com frequência, entusiasmo e euforia e aumento da atividade motora e da fala. O desempenho de tarefas mentais simples é aprimorado; entretanto, embora o indivíduo possa executar mais trabalho, o número de erros pode aumentar. O desempenho físico, por exemplo, em atletas, melhora, de modo que o fármaco é frequentemente utilizado de modo abusivo para esse propósito. Esses efeitos não são invariáveis e podem ser revertidos por superdosagem ou uso repetido. A administração prolongada de anfetamina ou o uso de grandes doses quase sempre são seguidos de depressão e fadiga. Muitos indivíduos aos quais se administra anfetamina apresentam cefaleia, palpitação, tontura, distúrbios vasomotores, agitação, confusão, disforia, apreensão, delírio ou fadiga (Capítulo 24).

Fadiga e sono. A prevenção e a reversão da fadiga com a anfetamina foram extensamente estudadas em laboratório, em estudos de campo militares e em atletas. Em geral, a duração do desempenho adequado é prolongada antes do aparecimento da fadiga, e os efeitos desta última são pelo menos parcialmente revertidos. A melhora mais notável parece ocorrer quando o desempenho encontra-se diminuído por causa da fadiga e da falta de sono. Essa melhora pode resultar, em parte, da alteração de atitudes desfavoráveis em relação à tarefa. Todavia, a anfetamina reduz a frequência dos lapsos de atenção que prejudicam o desempenho após privação prolongada do sono e, portanto, melhora a execução de tarefas que exigem atenção prolongada. A necessidade de sono pode ser adiada, porém não pode ser evitada indefinidamente. Quando se suspende o fármaco após uso prolongado, o padrão do sono pode levar até 2 meses para se normalizar.

Analgesia. A anfetamina e algumas outras aminas simpaticomiméticas exercem um pequeno efeito analgésico, que não é pronunciado o suficiente para ser terapêuticamente útil. Todavia, ela pode aumentar a analgesia produzida por opiáceos.

Respiração. A anfetamina estimula o centro respiratório, aumentando a frequência e a profundidade da respiração. Nos indivíduos

normais, o fármaco em doses habituais não aumenta apreciavelmente a frequência respiratória ou o volume minuto. Entretanto, quando a respiração encontra-se deprimida por agentes de ação central, a anfetamina pode estimular a respiração.

Depressão do apetite. A anfetamina e substâncias semelhantes têm sido utilizadas no tratamento da obesidade, embora a racionalidade desse uso seja, quando muito, questionável. A perda de peso observada em seres humanos obesos tratados com anfetamina deve-se quase inteiramente a uma redução da ingestão de alimentos e, apenas em pequeno grau, a um aumento do metabolismo. O local de ação situa-se, provavelmente, no centro da fome no hipotálamo lateral. A sua injeção nessa área, mas não na região ventromedial, suprime a ingestão de alimentos. Os mecanismos neuroquímicos de ação não estão bem esclarecidos, mas podem envolver um aumento da liberação de NE e/ou DA. Nos seres humanos, verifica-se o rápido desenvolvimento de tolerância à supressão do apetite. Por conseguinte, não se observa habitualmente uma redução contínua do peso em indivíduos obesos sem restrição dietética.

Mecanismos de ação no SNC. A anfetamina parece exercer a maioria ou todos os seus efeitos sobre o SNC através da liberação de aminas biogênicas de seus locais de armazenamento nas terminações nervosas. Além disso, o transportador neuronal de DA (DAT) e o transportador vesicular de monoaminas 2 (VMAT2) parecem ser dois dos principais alvos da ação da anfetamina (Fleckenstein, 2007). Estes mecanismos incluem a difusão de troca induzida por anfetamina, o transporte reverso, fenômenos de transporte tipo canais e os efeitos resultantes das propriedades de base fraca da anfetamina. Os análogos de anfetamina afetam os transportadores de monoaminas por fosforilação, atrapalham o transportador e produzem espécies de oxigênio e nitrogênio reativas. Estes mecanismos podem ter implicações potenciais para a neurotoxicidade, bem como para doenças neurodegenerativas dopaminérgicas (discutido adiante) (Fleckenstein, 2007).

O seu efeito de alerta, o efeito anorético e, pelo menos, um componente de sua ação estimulante da locomoção são presumivelmente mediados pela liberação de NE dos neurônios noradrenérgicos centrais. Esses resultados podem ser evitados em animais de laboratório mediante tratamento com α -metiltirosina, um inibidor da tirosina hidroxilase e, portanto, da síntese de catecolaminas. Alguns aspectos da atividade locomotora e do comportamento estereotipado induzidos por ela representam, provavelmente, a consequência da liberação de DA das terminações nervosas dopaminérgicas, particularmente no neocórtex. É necessária a administração de doses mais altas para produzir esses efeitos comportamentais, e isso está correlacionado com a necessidade de maiores concentrações para liberar a dopamina de fatias do cérebro ou de sinaptossomas *in vitro*. Com doses ainda mais elevadas de anfetamina, ocorrem distúrbios da percepção e comportamento psicótico franco. Esses efeitos podem ser decorrentes da liberação de 5-hidroxitriptamina (serotonina, 5-HT) dos neurônios serotoninérgicos e da DA no sistema mesolímbico. Além disso, a anfetamina pode exercer efeitos diretos sobre os receptores de 5-HT no SNC (Capítulo 13).

Toxicidade e efeitos adversos. Os efeitos tóxicos agudos da anfetamina constituem habitualmente extensões de suas ações terapêuticas e, em geral, resultam de superdosagem. Os efeitos sobre o SNC consistem comumente em inquietação, tontura, tremor, reflexos hiperativos, loquacidade, tensão, irritabilidade, fraqueza, insônia, febre e, algumas vezes, euforia. Ocorrem confusão, agressividade, alterações da libido, ansiedade, delírio, alucinações

paranoides, estados de pânico e tendências suicidas ou homicidas, sobretudo em pacientes com transtornos mentais. Todavia, esses efeitos psicóticos podem ser produzidos em qualquer indivíduo se forem ingeridas quantidades suficientes de anfetamina por um período prolongado. Em geral, a estimulação central é seguida de fadiga e depressão. Os efeitos cardiovasculares são comuns e incluem cefaleia, calafrios, palidez ou rubor, palpitação, arritmias cardíacas, dor anginosa, hipertensão ou hipotensão e colapso circulatório. Ocorre sudorese excessiva. Os sintomas gastrintestinais incluem boca seca, gosto metálico, anorexia, náuseas, vômitos, diarreia e cólicas abdominais. Em geral, a intoxicação fatal termina em convulsões e coma, e os principais achados patológicos consistem em hemorragias cerebrais.

A dose tóxica varia amplamente. Em certas ocasiões, ocorrem manifestações tóxicas na forma de reação idiossincrática após a ingestão de apenas 2 mg; todavia, essas manifestações são raras com doses inferiores a 15 mg. Foi relatada a ocorrência de reações graves com doses de 30 mg, embora as de 400-500 mg nem sempre sejam fatais. Doses mais elevadas podem ser toleradas após seu uso crônico.

O tratamento da intoxicação aguda por anfetamina pode incluir a acidificação da urina com a administração de cloreto de amônio, aumentando a sua taxa de eliminação. Faz-se necessário o uso de sedativos para os sintomas do SNC. A hipertensão grave exige a administração de nitroprusseto de sódio ou de antagonistas dos receptores α -adrenérgicos.

A intoxicação crônica com anfetamina provoca sintomas semelhantes aos da superdosagem aguda; todavia, as condições mentais anormais são mais comuns. A perda de peso pode ser pronunciada. O efeito adverso grave mais comum consiste em uma reação psicótica, com alucinações vívidas e delírios paranoides, frequentemente confundida com esquizofrenia. A recuperação é habitualmente rápida após a sua interrupção; entretanto, em certas ocasiões, a condição torna-se crônica. Nesses indivíduos, a anfetamina pode atuar como fator precipitante, acelerando o início de uma esquizofrenia incipiente.

O uso abusivo de anfetamina como maneira de vencer o sono e de aumentar a energia e o estado de alerta deve ser desencorajado. Ela só deve ser utilizada sob supervisão médica. As anfetaminas são classificadas como fármacos de classe II. As outras contraindicações e precauções no seu uso geralmente assemelham-se aos descritos anteriormente para a epinefrina. Não é aconselhada para pacientes com anorexia, insônia, astenia, personalidade psicopática ou com história de tendência homicida ou suicida.

Dependência e tolerância. Com frequência, ocorre dependência psicológica quando a anfetamina ou a dextroanfetamina são utilizadas de modo crônico, conforme discutido no Capítulo 24. Verifica-se quase sempre o desenvolvimento de tolerância ao efeito anoréxico das anfetaminas; com frequência, a tolerância também é observada na necessidade de doses crescentes para manter a melhora do humor em pacientes psiquiátricos e é notável em indivíduos dependentes do fármaco, sendo relatada uma ingestão diária de 1,7 g, sem efeitos prejudiciais aparentes. O desenvolvimento de tolerância não é invariável, e casos de narcolepsia foram tratados durante anos sem exigir um aumento na dose inicialmente efetiva.

Usos terapêuticos. A anfetamina é utilizada principalmente pelos seus efeitos sobre o SNC. A dextroanfetamina, com ação mais acentuada sobre o SNC e menor ação periférica, era utilizada contra a obesidade (entretanto, não é mais aprovada para esse propósito, devido ao risco de uso abusivo) e foi aprovada pelo FDA para o tratamento da narcolepsia e do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (ver adiante em “Usos terapêuticos dos fármacos simpaticomiméticos”).

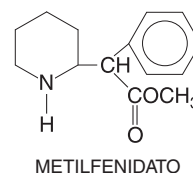
Metanfetamina

A metanfetamina está estreitamente relacionada com a anfetamina e a efedrina do ponto de vista químico (Tabela 12-1). No cérebro, ela libera DA e outras aminas biogênicas e inibe os transportadores de monoamina neuroniais e vesiculares, bem como a MAO.

A metanfetamina em pequenas doses possui efeitos estimulantes centrais proeminentes, sem qualquer ação periférica significativa; o uso de doses ligeiramente mais altas produz elevação duradoura das pressões sistólica e diastólica, devido principalmente à estimulação cardíaca. O débito cardíaco aumenta, embora possa haver redução reflexa da frequência cardíaca. A constrição venosa provoca elevação da pressão venosa periférica. Esses fatores tendem a aumentar o retorno venoso e, portanto, o débito cardíaco. A pressão arterial pulmonar encontra-se elevada, provavelmente por causa do aumento do débito cardíaco. A metanfetamina é um fármaco de classe II, com alto potencial de uso indiscriminado (Capítulo 24). É amplamente utilizada como droga recreativa acessível e barata, e seu uso abusivo constitui um fenômeno disseminado. A produção ilegal de metanfetamina em laboratórios clandestinos é comum em todo os EUA. É utilizada principalmente pelos seus efeitos centrais, que são mais pronunciados do que os da anfetamina, sendo acompanhados de ações periféricas menos proeminentes (ver adiante em “Usos terapêuticos dos fármacos simpaticomiméticos”).

Metilfenidato

O metilfenidato é um derivado da piperidina, relacionado com a anfetamina do ponto de vista estrutural. O metilfenidato é um estimulante leve do SNC, com efeitos mais proeminentes sobre a atividade mental do que a motora. Entretanto, em grandes doses provoca sinais de estimulação generalizada do SNC, que podem levar a convulsões.



Suas propriedades farmacológicas são essencialmente idênticas às das anfetaminas. O metilfenidato também compartilha o potencial de uso abusivo das anfetaminas, sendo considerado como substância controlada da classe II nos EUA. Mostra-se eficaz no

tratamento da narcolepsia e do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade, conforme descrito nos parágrafos subsequentes.

O metilfenidato é rapidamente absorvido após administração oral e atinge concentrações máximas no plasma em cerca de 2 h. O metilfenidato é um racemato; seu enantiômero (+) mais potente possui meia-vida de 6 h, enquanto o enantiômero (–) de menor potência tem meia-vida de 4 h. As concentrações no cérebro excedem as do plasma. O principal metabólito urinário é um produto desesterificado, o ácido ritalínico, responsável por 80% da dose. Seu uso está contraindicado para pacientes com glaucoma.

Dexmetilfenidato. O dexmetilfenidato é o enantiômero *d*-treo do metilfenidato racêmico. Seu uso foi aprovado para o tratamento do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade, sendo classificado como substância da classe II controlada nos EUA.

Pemolina. A pemolina difere estruturalmente do metilfenidato, porém produz alterações semelhantes na função do SNC, com efeitos mínimos sobre o sistema cardiovascular. Trata-se de fármaco empregado no tratamento do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade. Pode ser administrada 1 vez/dia, em virtude de sua longa meia-vida. Faz-se necessário um tratamento durante 3 a 4 semanas para obter melhora clínica. Seu uso tem sido associado à insuficiência hepática grave. O fármaco foi descontinuado nos EUA em 2006.

Efedrina

A efedrina é um agonista nos receptores α e β . Além disso, intensifica a liberação de NE dos neurônios simpáticos, sendo, portanto, um agente simpaticomimético de ação mista. Contém dois átomos de carbono assimétricos (Tabela 12-1); apenas a *l*-efedrina e a efedrina racêmica são utilizadas na prática clínica.

Ações farmacológicas. A efedrina não contém catecol e mostra-se efetiva após administração oral. Estimula a frequência e o débito cardíaco e aumenta de modo variável a resistência periférica. Em consequência, provoca habitualmente elevação da pressão arterial. A estimulação dos receptores α das células musculares lisas na base da bexiga pode aumentar a resistência ao fluxo de urina. A ativação dos receptores β nos pulmões promove broncodilatação. A efedrina é um potente estimulante do SNC. Após administração oral, os seus efeitos podem persistir por várias horas. A efedrina é eliminada na urina em grande parte na forma inalterada, com meia-vida de 3-6 h.

Usos terapêuticos e toxicidade. No passado, a efedrina era utilizada no tratamento dos ataques de Stokes-Adams com bloqueio cardíaco completo e como estimulante do SNC na narcolepsia e nos estados depressivos. Foi substituída por formas alternativas de tratamento em cada um desses distúrbios. Além disso, seu uso como broncodilatador em pacientes com asma tornou-se muito menos frequente com o desenvolvimento de agonistas β_2 -seletivos. A efedrina tem sido utilizada para promover continência urinária, embora sua eficácia não esteja bem estabelecida. Com efeito, pode causar retenção urinária, particularmente em homens com hiperplasia prostática benigna. Ela também tem sido utilizada no tratamento da hipotensão que pode ocorrer com a anestesia espinal.

Os efeitos adversos da efedrina incluem hipertensão, particularmente após administração parenteral ou com doses orais maiores do que as recomendadas. A insônia constitui um efeito adverso comum do SNC. Pode ocorrer taquifilaxia com doses repetidas. Tem havido certa preocupação quanto à segurança do fármaco. As doses habituais ou acima daquelas recomendadas podem causar efeitos adversos importantes em indivíduos suscetíveis, com preocupação especial em pacientes com doença cardiovascular subjacente que pode não ser reconhecida. Uma causa potencialmente maior de preocupação está relacionada com o uso de grandes quantidades de fitoterápicos contendo efedrina (*ma huang*, *ephedra*) em todo o mundo. Pode haver uma considerável variabilidade no conteúdo dessas preparações, levando ao consumo inadvertido de doses de efedrina e seus isômeros maiores do que as habituais. Em consequência, o FDA proibiu a venda de suplementos dietéticos contendo ephedra. Além disso, o “Combat Methamphetamine Epidemic Act” de 2005 regula o comércio de efedrina, fenilpropanolamina e pseudoefedrina, que podem ser usados como precursores na fabricação ilícita de anfetamina e metanfetamina.

Outros fármacos simpaticomiméticos

Vários agentes simpaticomiméticos são utilizados primariamente como vasoconstritores para aplicação local na mucosa nasal ou olho. As estruturas da propilexedrina, da nafazolina, da oximetazolina e da xilometazolina são apresentadas Tabela 12-1 e na Figura 12-4.

A fenilefrina (ver anteriormente), a pseudoefedrina (um estereoisômero da efedrina) e a fenilpropanolamina são os fármacos simpaticomiméticos que têm sido utilizados com mais frequência em preparações orais para alívio da congestão nasal. A pseudoefedrina está disponível sem prescrição em uma variedade de formas posológicas sólidas e líquidas. A fenilpropanolamina compartilha as propriedades farmacológicas da efedrina, e sua potência é aproximadamente igual, exceto pelo fato de estimular menos o SNC. Devido a preocupação sobre a possibilidade de a fenilpropanolamina aumentar o risco de choque hemorrágico, este fármaco não está mais liberado para comercialização nos EUA.

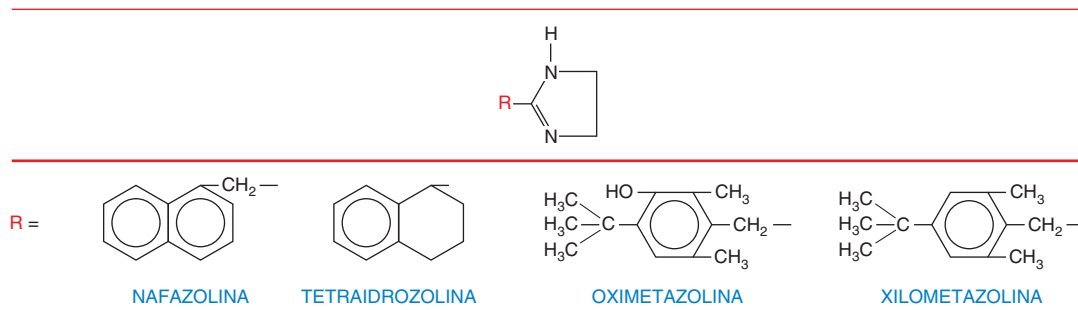


Figura 12-4 Estruturas químicas dos derivados da imidazolina.

USOS TERAPÊUTICOS DOS AGENTES SIMPATICOMIMÉTICOS

A variedade de funções vitais que são reguladas pelo sistema nervoso simpático e o sucesso que acompanhou o empenho no desenvolvimento de agentes terapêuticos capazes de influenciar seletivamente os receptores adrenérgicos resultaram em uma classe de fármacos com grande número de aplicações terapêuticas importantes.

Choque. O choque é uma síndrome clínica caracterizada por perfusão inadequada dos tecidos; em geral, está associada a hipotensão e, por fim, a uma falência dos sistemas orgânicos (Hollenberg e cols., 1999). O choque consiste em uma redução imediata e potencialmente fatal do suprimento de oxigênio e nutrientes para os órgãos. As suas causas incluem hipovolemia (devido à desidratação ou perda de sangue), insuficiência cardíaca (infarto do miocárdio extenso, arritmia grave ou defeitos cardíacos mecânicos, como comunicação interventricular), obstrução ao débito cardíaco (em decorrência de embolia pulmonar, tamponamento pericárdico ou dissecação da aorta) e disfunção circulatória periférica (sepse ou anafilaxia). As pesquisas recentes sobre o choque enfocaram o aumento de permeabilidade da mucosa GI a proteases pancreáticas que acompanha o processo e o papel dessas enzimas degradativas na inflamação microvascular e falência de múltiplos órgãos (Schmid-Schoenbein e Hugli, 2005). Seu tratamento consiste em medidas específicas para reverter a patogenicidade subjacente, bem como em medidas inespecíficas visando a correção das anormalidades hemodinâmicas. Independente da etiologia, a queda da pressão arterial que acompanha o choque geralmente leva a uma acentuada ativação do sistema nervoso simpático. Por sua vez, essa ativação provoca vasoconstrição periférica e aumento na frequência e na força das contrações cardíacas. Nos seus estágios iniciais, esses mecanismos conseguem manter a pressão arterial e o fluxo sanguíneo cerebral, embora possa haver redução do fluxo sanguíneo para o rim, a pele e outros órgãos, com consequente produção diminuída de urina e acidose metabólica.

A terapia inicial do choque envolve medidas básicas de suporte da vida. É essencial manter o volume sanguíneo, o que exige frequentemente a monitoração dos parâmetros hemodinâmicos. Deve-se iniciar imediatamente a terapia específica (p. ex., antibióticos para pacientes em estado de choque séptico). Se essas medidas não produzirem uma resposta terapêutica adequada, pode ser necessário recorrer a fármacos vasoativos na tentativa de melhorar as anormalidades da pressão arterial e do fluxo sanguíneo. Em geral, essa terapia baseia-se empiricamente na resposta às medidas hemodinâmicas. Muitas dessas abordagens farmacológicas, apesar de aparentemente razoáveis do ponto de vista clínico, têm eficácia incerta. Podem-se utilizar agonistas dos receptores adrenérgicos na tentativa de aumentar a contratilidade do miocárdio ou de modificar a resistência vascular periférica. Em termos gerais, os agonistas dos receptores β aumentam a frequência cardíaca e a força de contração, os agonistas dos receptores α aumentam a resistência vascular periférica e a DA promove a dilatação dos leitos vasculares renais e esplâncnicos, além de ativar os receptores β e α (Breslow e Ligier, 1991).

O choque cardiogênico causado por infarto do miocárdio apresenta um prognóstico sombrio. O tratamento tem por objetivo melhorar o fluxo sanguíneo periférico. A terapia definitiva, como cateterismo cardíaco de emergência seguido de revascularização cirúrgica ou angioplastia, pode ser muito importante. Os dispositivos mecânicos de assistência do ventrículo esquerdo também podem ajudar a manter o débito cardíaco e a perfusão coronariana em pacientes

gravemente enfermos. Na presença de comprometimento grave do débito cardíaco, o declínio da pressão arterial resulta em intensa atividade simpática e vasoconstrição. Esse processo pode diminuir ainda mais o débito cardíaco, visto que o coração lesado bombeia contra uma maior resistência periférica. A intervenção médica visa otimizar a pressão de enchimento cardíaco (pré-carga), a contratilidade do miocárdio e a resistência periférica (pós-carga). A pré-carga pode ser aumentada com a administração de líquidos intravenosos, ou reduzida com o uso de diuréticos e nitratos. Foram utilizadas diversas aminas simpaticomiméticas para aumentar a força de contração do coração. Alguns desses fármacos possuem desvantagens: o isoproterenol é um poderoso agente cronotrópico, capaz de aumentar acentuadamente a demanda de oxigênio do miocárdio; a NE intensifica a vasoconstrição periférica; e a epinefrina aumenta a frequência cardíaca e pode predispor o coração a arritmias perigosas. A DA é um agente inotrópico efetivo, que aumenta a frequência cardíaca menos do que o isoproterenol. Ela também promove a dilatação arterial renal, que pode ser útil na preservação da função renal. Quando administrada em altas doses (superiores a 10-20 $\mu\text{g/kg/min}$), ativa os receptores α , causando vasoconstrição periférica e renal. A dobutamina exerce ações farmacológicas complexas, que são mediadas pelos seus estereoisômeros; os seus efeitos clínicos consistem em elevar a contratilidade do miocárdio, com pouco aumento da frequência cardíaca ou da resistência periférica.

Em alguns pacientes em estado de choque, a hipotensão é tão grave que exige o uso de agentes vasoconstritores para manter a pressão arterial adequada para perfusão do SNC. Para esse propósito, já foram utilizados agonistas α , como NE, fenilefrina, metaraminol, mefentermina, midodrina, efedrina, epinefrina, DA e metoxamina. Essa abordagem pode ser vantajosa em pacientes com hipotensão em consequência da falência do sistema nervoso simpático (p. ex., após anestesia espinal ou lesão). Todavia, em pacientes com outras formas de choque, como o cardiogênico, a vasoconstrição reflexa é habitualmente intensa, de modo que os agonistas dos receptores α podem comprometer ainda mais o fluxo sanguíneo para órgãos como o rim e o intestino, além de aumentar adversamente o trabalho do coração. Com efeito, os vasodilatadores, como o nitroprusseto, têm mais tendência a melhorar o fluxo sanguíneo e a diminuir o trabalho cardíaco nesses pacientes ao reduzir a pós-carga para que seja mantida uma pressão arterial minimamente adequada.

As anormalidades hemodinâmicas no choque séptico são complexas e ainda não foram bem elucidadas. A princípio, a maioria dos pacientes nesse estado apresenta resistência vascular periférica baixa ou apenas normal, possivelmente devido aos efeitos excessivos do óxido nítrico de produção endógena, com débito cardíaco normal ou aumentado. Se houver progressão da síndrome, ocorrem depressão do miocárdio, aumento da resistência periférica e comprometimento da oxigenação dos tecidos. O tratamento primário do choque séptico consiste em antibióticos. Os dados relativos ao valor comparativo de vários agentes adrenérgicos no tratamento do choque séptico são limitados. A terapia com fármacos, como a DA ou a dobutamina, é orientada através de monitoração hemodinâmica, com individualização do tratamento, dependendo do estado clínico geral do paciente.

Hipotensão. Podem-se utilizar fármacos com atividade α -agonista predominante para elevar a pressão arterial em pacientes com diminuição da resistência periférica em determinadas situações, como anestesia espinal ou intoxicação por medicamentos anti-hipertensivos. Entretanto, a hipotensão em si não constitui uma indicação para tratamento com esses agentes, a não ser que haja perfusão inadequada de certos órgãos, como o cérebro, o coração ou o rim. Além disso, a reposição adequada de líquido ou de sangue pode ser mais

apropriada do que a terapia farmacológica para muitos pacientes com hipotensão. Naqueles submetidos à anestesia espinal, que interrompe a ativação simpática do coração, as injeções de efedrina aumentam a frequência cardíaca, bem como a resistência vascular periférica; pode ocorrer taquifilaxia com injeções repetidas, exigindo o uso de um agente de ação direta.

Os pacientes com hipotensão ortostática (queda excessiva da pressão arterial com a posição ortostática) representam frequentemente um desafio farmacológico. Existem diversas causas para esse distúrbio, incluindo a síndrome de Shy-Drager, insuficiência autônoma idiopática. As abordagens terapêuticas incluem manobras físicas e uma variedade de fármacos (fludrocortisona, inibidores da síntese de prostaglandinas, análogos da somatostatina, cafeína, análogos da vasopressina e antagonistas da DA). Foram também utilizados diversos agentes simpaticomiméticos no tratamento desse distúrbio. O agente ideal deve aumentar proeminentemente a constrição venosa e produzir relativamente pouca constrição arterial, de modo a evitar a hipertensão supina. No momento, esse tipo de agente não está disponível. Os fármacos utilizados nesse caso para ativar os receptores α_1 incluem tanto os de ação direta quanto indireta. A midodrina é promissora nesse tratamento desafiador.

Hipertensão. Os agonistas dos receptores α_2 de ação central, como a clonidina, mostram-se úteis na cura da hipertensão. O seu tratamento farmacológico será discutido no Capítulo 27.

Arritmias cardíacas. A reanimação cardiopulmonar em pacientes com parada cardíaca causada por fibrilação ventricular, dissociação eletromecânica ou assistolia pode ser facilitada com tratamento farmacológico. A epinefrina constitui um importante agente terapêutico para pacientes com parada cardíaca. Ela e outros agonistas α aumentam a pressão diastólica e melhoram o fluxo sanguíneo coronariano. Os agonistas α também ajudam a preservar o fluxo sanguíneo cerebral durante a reanimação. Os vasos sanguíneos do cérebro são relativamente insensíveis aos efeitos vasoconstritores das catecolaminas, e verifica-se um aumento da pressão de perfusão. Por conseguinte, durante a massagem cardíaca externa, a epinefrina facilita a distribuição do débito cardíaco limitado para a circulação cerebral e coronária. Embora se tenha acreditado que os efeitos β -adrenérgicos da epinefrina sobre o coração pudessem tornar a fibrilação ventricular mais suscetível à conversão com contrachoque elétrico, os testes realizados em modelos animais não confirmaram essa hipótese. A dose ideal de epinefrina ainda não foi definida para pacientes com parada cardíaca. Uma vez restaurado o ritmo cardíaco, pode ser necessário tratar as arritmias, a hipotensão ou o choque.

Em pacientes com taquicardias supraventriculares paroxísticas, particularmente aquelas associadas à hipotensão leve, a infusão cuidadosa de um agonista α (p. ex., fenilefrina), para elevar a pressão arterial até cerca de 160 mmHg pode interromper a arritmia ao aumentar o tônus vagal. Todavia, esse método de tratamento foi substituído, em grande parte, por bloqueadores dos canais de Ca^{2+} , que exercem efeitos clinicamente significativos sobre o nodo AV, os antagonistas dos receptores β , a adenosina, e por cardioversão elétrica (Capítulo 29). Os agonistas β , como o isoproterenol, podem ser utilizados como terapia adjuvante ou temporizadora com atropina em pacientes com bradicardia pronunciada, que apresentam comprometimento hemodinâmico. Se houver necessidade de terapia a longo prazo, o tratamento de escolha consiste habitualmente em marca-passo cardíaco.

Insuficiência cardíaca congestiva. A estimulação simpática dos receptores β no coração proporciona um importante mecanismo compensatório para a manutenção de suas funções em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva. As respostas mediadas pelos

receptores β estão atenuadas no coração humano em falência. Embora os agonistas β possam aumentar o débito cardíaco em situações de emergência aguda, como o choque, a terapia a longo prazo com esses agonistas, como os agentes inotrópicos, não é eficaz. Com efeito, tem havido interesse crescente no uso de antagonistas dos receptores β no tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (Capítulo 28).

Efeitos vasculares locais dos agonistas dos receptores α -adrenérgicos. A epinefrina é utilizada em vários procedimentos cirúrgicos do nariz, da garganta e da laringe para produzir constrição da mucosa e melhorar a visualização ao limitar a hemorragia. A injeção simultânea de epinefrina com anestésicos locais retarda a absorção do anestésico e aumenta a duração da anestesia (Capítulo 20). A injeção de agonistas α no pênis pode ser útil para reverter o priapismo, uma complicação do uso de antagonistas dos receptores α ou de inibidores da PDE5 (p. ex., sildenafil) no tratamento da disfunção erétil. Tanto a fenilefrina quanto a oximetazolina são vasoconstritores eficazes quando aplicadas localmente durante a cirurgia sinusal.

Descongestionamento nasal. Os agonistas dos receptores α são extensamente utilizados como descongestionantes nasais em pacientes com rinite alérgica ou vasomotora, bem como na rinite aguda, em pacientes com infecções respiratórias altas. Esses fármacos provavelmente diminuem a resistência ao fluxo de ar ao reduzir o volume da mucosa nasal; esse efeito pode ser produzido pela ativação dos receptores α nos vasos de capacitância venosa dos tecidos nasais, que possuem características eréteis. Os receptores que medeiam esse efeito parecem ser receptores α_1 . É interessante assinalar que os receptores α_2 podem mediar a contração das arteríolas que fornecem nutrição à mucosa nasal. A constrição intensa desses vasos pode causar lesão estrutural da mucosa. A principal limitação do tratamento com descongestionantes nasais é a perda de sua eficácia, na hiperemia de “rebote” e no agravamento dos sintomas, que ocorrem frequentemente com o uso crônico do medicamento, ou quando este é suspenso. Embora os mecanismos envolvidos sejam incertos, as possibilidades incluem a dessensibilização dos receptores e a lesão da mucosa. Os agonistas seletivos para os receptores α_1 podem ter menos tendência a induzir esse tipo de lesão.

Para descongestionamento, os agonistas α podem ser administrados por via oral ou topicamente. Com frequência, a efedrina oral produz efeitos adversos no SNC. A pseudoefedrina é um estereoisômero da efedrina, menos potente na produção de taquicardia, elevação da pressão arterial e estimulação do SNC. Os descongestionantes simpaticomiméticos devem ser utilizados com muita cautela em pacientes com hipertensão e em homens com aumento da próstata, sendo a sua administração contraindicada para os que fazem uso de inibidores da MAO. Dispõe-se de diversos compostos (ver Efedrina, anteriormente) para uso tópico em pacientes com rinite. Os descongestionantes tópicos são particularmente úteis na rinite aguda, em virtude de seu local de ação mais seletivo; todavia, tendem a ser utilizados em excesso pelos pacientes, resultando em congestão de rebote. Os descongestionantes orais têm menos probabilidade de causar congestão de rebote, porém estão associados a maior risco de induzir efeitos adversos sistêmicos. Com efeito, os que têm hipertensão não controlada ou cardiopatia isquêmica em geral devem evitar cuidadosamente o consumo oral de produtos ou fitoterápicos adquiridos sem prescrição médica que contenham simpaticomiméticos.

Asma. O uso de agonistas β -adrenérgicos no tratamento da asma é discutido no Capítulo 36.

Reações alérgicas. A epinefrina constitui o fármaco de escolha para reverter as manifestações das reações de hipersensibilidades

agudas e graves (p. ex., causadas por alimentos, picada de abelha ou alergia medicamentosa). Uma injeção subcutânea de epinefrina alivia rapidamente o prurido, a urticária e o edema dos lábios, das pálpebras e da língua. Em alguns pacientes, pode ser necessária a administração de uma infusão intravenosa cuidadosa de epinefrina para assegurar efeitos farmacológicos imediatos. Esse tratamento pode salvar a vida do indivíduo quando o edema da glote ameaça a permeabilidade das vias respiratórias, ou quando ocorrem hipotensão ou choque em pacientes com anafilaxia. Além de seus efeitos cardiovasculares, acredita-se que a epinefrina possa ativar os receptores β e suprimir a liberação de mediadores dos mastócitos, como histamina e leucotrienos. Apesar da administração frequente de glicocorticoides e de anti-histamínicos a pacientes com graves reações de hipersensibilidade, a epinefrina continua sendo a base do tratamento. Autoinjetores de epinefrina são largamente empregados para o autotratamento de emergência na anafilaxia.

Usos oftalmológicos. A aplicação de várias aminas simpaticomiméticas para diagnóstico e uso oftalmológico terapêutico será discutida no Capítulo 64.

Narcolepsia e síndromes relacionadas. A narcolepsia caracteriza-se por hipersônia, incluindo episódios de sono que podem ocorrer subitamente em condições que normalmente não levam ao sono. Alguns pacientes respondem ao tratamento com antidepressivos tricíclicos ou com inibidores da MAO. Alternativamente, os estimulantes do SNC podem ser úteis, como a anfetamina, a dextroanfetamina ou a metanfetamina. A modafinila, um estimulante do SNC, pode ser benéfica na narcolepsia. Nos EUA, trata-se de uma substância controlada da classe IV. Seu mecanismo de ação na narcolepsia ainda não está bem esclarecido e pode não envolver os receptores adrenérgicos. O tratamento com anfetaminas é complicado pelo risco de uso abusivo e probabilidade de desenvolvimento de tolerância. Além disso, podem ocorrer depressão, irritabilidade e paranoia. As anfetaminas podem comprometer o sono noturno, aumentando a dificuldade de evitar ataques diurnos de sono nesses pacientes. Armodafinila, o enantiômero-R da modafinila (mistura dos enantiômeros R- e S-), também é indicado para a narcolepsia, para melhorar a vigília em trabalhadores de turno e para combater o excesso de sono em pacientes com síndrome apneia-hipopneia obstrutiva do sono.

Em raros casos, a narcolepsia é causada por mutações nos neuropeptídeos relacionados à orexina (também denominados hipocretinas), que são expressos no hipotálamo lateral, ou de seus receptores acoplados à proteína G (Mignot, 2004). Embora essas mutações não sejam observadas na maioria dos indivíduos com narcolepsia, os níveis de orexinas no LCS estão acentuadamente diminuídos, sugerindo que sua sinalização deficiente pode desempenhar um papel patogênico. A associação desses neuropeptídeos e seus GPCR cognatos com a narcolepsia proporciona um alvo interessante para o desenvolvimento de novos agentes farmacológicos para esse distúrbio.

Redução de massa corpórea. A obesidade surge em consequência de um balanço calórico positivo. Idealmente, obtém-se redução de massa corporal pelo aumento gradual do gasto energético por meio de exercício, associado a uma restrição dietética para diminuir a ingestão de calorias. Todavia, essa abordagem óbvia apresenta uma taxa de sucesso relativamente baixa. Por conseguinte, foram desenvolvidas formas alternativas de tratamento, incluindo cirurgia ou medicações, com o propósito de aumentar a probabilidade de obter uma redução ponderal e mantê-la. Em estudos preliminares de pacientes com narcolepsia, foi constatado que a anfetamina produz diminuição de massa, de modo que, subsequentemente, o fármaco passou a ser utilizado no tratamento da obesidade. A anfetamina promove perda ponderal mais

pela supressão do apetite do que pelo aumento do consumo de energia. Outros anorexígenos incluem a metanfetamina, a dextroanfetamina, a fentermina (e um pró-fármaco, lisdexanfetamina), fentermina, a benz-fetamina, a fendimetrazina, a fenmetrazina, a dietilpropiona, o mazindol, a fenilpropanolamina e a sibutramina (um agente adrenérgico/serotoninérgico misto). Fenmetrazina, mazindol e fenilpropanolamina foram descontinuados nos EUA. Em estudos controlados duplos-cegos de curta duração (até 20 semanas), foi constatado que os fármacos semelhantes à anfetamina são mais efetivos do que o placebo na obtenção de uma redução ponderal; tipicamente, a velocidade de perda de massa corporal aumenta em cerca de 225 g por semana com o uso desses fármacos. Existe pouca escolha entre eles em termos de sua eficácia. Todavia, não foi demonstrada redução ponderal a longo prazo, a não ser que esses fármacos sejam administrados continuamente. Além disso, outras questões importantes ainda não foram resolvidas, incluindo a seleção dos pacientes passíveis de obter algum benefício desses medicamentos, a administração contínua ou intermitente e a duração do tratamento. Os efeitos adversos da terapia incluem potencial de uso indiscriminado e hábito, acentuado agravamento da hipertensão (embora possa realmente haver uma queda da pressão arterial em alguns pacientes, presumivelmente em consequência da redução de massa), distúrbios do sono, palpitações e boca seca. Esses fármacos podem ser eficazes como adjuvantes no tratamento da obesidade. Entretanto, as evidências disponíveis não apóiam o uso isolado desses fármacos na ausência de um programa mais abrangente, que reforce a necessidade de exercício físico e modificação da dieta. Foi constatado que os agonistas dos receptores β_3 possuem notáveis efeitos antiobesidade e antidiabéticos em roedores. Todavia, os laboratórios farmacêuticos ainda não conseguiram desenvolver com sucesso esses agonistas para o tratamento desses distúrbios em seres humanos, devido, talvez, às diferenças significativas existentes entre os receptores β_3 dos seres humanos e os dos roedores. Com a clonagem do receptor β_3 humano, foram desenvolvidos compostos com efeitos metabólicos favoráveis. O uso de agonistas β_3 no tratamento da obesidade continua sendo uma possibilidade para o futuro (Fernandez-Lopez e cols., 2002; Robidoux e cols., 2004).

Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH). Essa síndrome, que habitualmente surge pela primeira vez na infância, caracteriza-se por atividade motora excessiva, dificuldade em manter a atenção e impulsividade. As crianças com esse distúrbio frequentemente apresentam problemas na escola, comprometimento das relações interpessoais e excitabilidade. O baixo rendimento escolar constitui um importante aspecto. Um número considerável de crianças com essa síndrome apresenta características que persistem na vida adulta, embora em uma forma modificada. O tratamento comportamental pode ser útil em alguns pacientes. As catecolaminas podem estar envolvidas no controle da atenção a nível do córtex cerebral. Diversos fármacos estimulantes foram usados no tratamento do TDAH, estando particularmente indicados para os casos moderados a graves. Foi constatado que a dextroanfetamina é mais eficaz do que o placebo. O metilfenidato mostra-se efetivo em crianças com TDAH, constituindo a intervenção mais comum (Swanson e Volkow, 2003). O tratamento pode ser iniciado com uma dose de 5 mg de metilfenidato pela manhã e no almoço; a dose é aumentada de modo gradual no decorrer de várias semanas, dependendo da resposta avaliada pelos pais, pelos professores e pelo médico. Em geral, a dose diária total não deve ultrapassar 60 mg; em virtude de sua curta duração de ação, a maioria das crianças necessita de duas ou três doses de metilfenidato ao dia. O intervalo entre as doses é ajustado individualmente, de acordo com a rapidez de início do efeito e a duração da ação. O metilfenidato, a dextroanfetamina e a anfetamina provavelmente possuem eficácia semelhante no TDAH

e constituem os fármacos preferidos nesse distúrbio. Preparações de liberação prolongada de dextroanfetamina, metilfenidato, dex-metilfenidato e anfetamina podem ser usadas em dose única diária em crianças e adultos. Lisdexanfetamina pode ser administrada 1 vez/dia, e formulações transdérmicas de metilfenidato são comercializadas para uso diurno. Os potenciais efeitos adversos dessas medicações consistem em insônia, dor abdominal, anorexia e perda de peso, que pode estar associada a uma supressão do crescimento nas crianças. Os sintomas de menor importância podem ser transitórios, ou responder ao ajuste da dose ou à administração do medicamento com as refeições. Outros fármacos que têm sido utilizados incluem os antidepressivos tricíclicos, agentes antipsicóticos e clonidina. Recentemente foi aprovada uma formulação de liberação prolongada de guanfacina, um agonista de receptor α_{2A} para uso em crianças de 6-17 anos, no tratamento da TDAH.

Antagonistas dos receptores adrenérgicos

Muitos tipos de fármacos interferem na função do sistema nervoso simpático e, portanto, exercem efeitos profundos sobre a fisiologia dos órgãos inervados por esse sistema. Vários deles são importantes na clínica médica, particularmente no tratamento das doenças cardiovasculares.

A parte final deste capítulo trata da farmacologia dos *antagonistas* dos receptores adrenérgicos, fármacos que inibem a interação da NE, da epinefrina e de outros agentes simpaticomiméticos com os receptores α e β (ver Figura 12-5). Quase todos esses fármacos são antagonistas competitivos; uma importante exceção é a fenoxibenzamina, um antagonista irreversível que se liga de modo covalente aos receptores α . Existem importantes diferenças estruturais entre os vários tipos de receptores

adrenérgicos (Capítulo 8). Com o desenvolvimento de compostos que possuem diferentes afinidades pelos vários receptores, é possível interferir de modo seletivo nas respostas que resultam da estimulação do sistema nervoso simpático. Assim, por exemplo, os antagonistas seletivos dos receptores β_1 bloqueiam a maior parte das ações da epinefrina e da NE sobre o coração, enquanto exercem menos efeito sobre os receptores β_2 existentes no músculo liso brônquico e nenhum efeito sobre as respostas mediadas pelos receptores α_1 ou α_2 . O conhecimento detalhado do sistema nervoso autônomo e dos locais de ação dos fármacos que atuam sobre os receptores adrenérgicos é essencial para compreender as propriedades farmacológicas e os usos terapêuticos dessa importante classe de medicamentos. O Capítulo 8 fornece conhecimentos básicos adicionais. Os fármacos que bloqueiam os receptores de DA são considerados no Capítulo 13.

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES α -ADRENÉRGICOS

Muitas das ações importantes das catecolaminas endógenas são mediadas pelos receptores α -adrenérgicos. As respostas de particular relevância clínica consistem em contração dos músculos lisos arterial, venoso e visceral mediada pelos receptores α_1 . Os receptores α_2 estão envolvidos na supressão da descarga simpática, no aumento do tônus vagal, na promoção da agregação plaquetária, na inibição da liberação de NE e ACh das terminações nervosas e na regulação dos efeitos metabólicos. Esses efeitos incluem a supressão da secreção de insulina e inibição da lipólise. Os receptores α_2 também medeiam a contração de algumas artérias e veias.

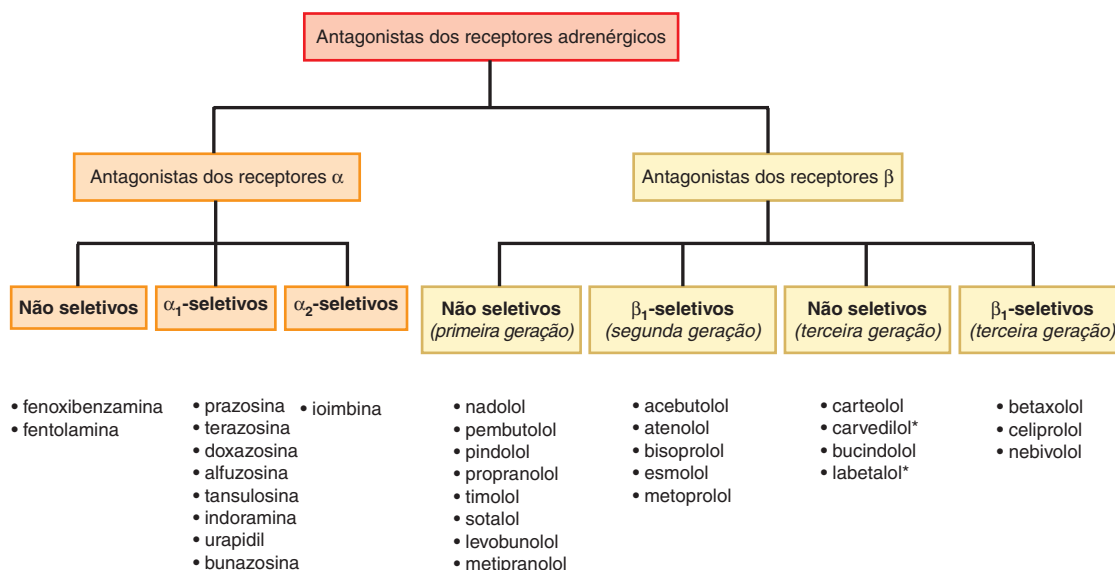


Figura 12-5 Classificação dos antagonistas dos receptores adrenérgicos. Os fármacos assinalados com um asterisco (*) também bloqueiam os receptores α_1 .

Os antagonistas dos receptores α exibem um amplo espectro de especificidades farmacológicas e são quimicamente heterogêneos. Alguns desses agentes possuem afinidades acentuadamente diferentes pelos receptores α_1 e α_2 . Por exemplo, a prazosina é muito mais potente no bloqueio dos receptores α_1 do que os receptores α_2 (*i.e.*, é α_1 -seletiva), enquanto a ioimbina é α_2 -seletiva. A fentolamina tem afinidade semelhante por ambos os subtipos. Mais recentemente, foram desenvolvidos fármacos que discriminam os vários subtipos de determinado receptor; assim, por exemplo, a tansulosina é mais potente nos receptores α_{1A} do que nos receptores α_{1B} . A Figura 12-6 apresenta as fórmulas estruturais de vários destes fármacos. Edições anteriores deste livro-texto contêm informações sobre a química dos antagonistas α .

Alguns dos efeitos mais importantes dos agonistas dos receptores α são observados clinicamente no sistema cardiovascular. Esses fármacos atuam no SNC e na periferia, e o resultado depende do estado cardiovascular do paciente por ocasião da administração do medicamento e da seletividade relativa do agente pelos receptores α_1 e α_2 .

As catecolaminas aumentam o débito de glicose do fígado; nos seres humanos, esse efeito é mediado predominantemente pelos receptores β , embora os α também possam ter alguma contribuição. Por conseguinte, os antagonistas dos receptores α podem reduzir a liberação de glicose. Os receptores do subtipo α_{2A} facilitam a agregação plaquetária; o efeito do bloqueio dos receptores α_2 plaquetários *in vivo* não está bem esclarecido. A ativação dos receptores α_2 nas ilhotas pancreáticas suprime a secreção de insulina; em contrapartida, o bloqueio dos receptores α_2 pancreáticos pode facilitar a liberação de insulina (Capítulo 43).

Antagonistas de receptores α_1

Propriedades farmacológicas gerais. O bloqueio dos receptores adrenérgicos α_1 inibe a vasoconstrição induzida por catecolaminas endógenas; pode ocorrer vasodilatação nos vasos de resistência arteriolar e veias. O resultado é redução da pressão arterial devido a diminuição da resistência periférica. A intensidade deste efeito depende da atividade do sistema nervoso simpático no momento em que o antagonista é administrado e, assim, é menor em supino do que na posição vertical, sendo particularmente acentuada se há hipovolemia. Para a maioria dos antagonistas de receptor α , a queda da pressão arterial sofre oposição de reflexos barorreceptores que causam aumento da frequência e débito cardíaco, bem como retenção de líquidos. Estes reflexos são exagerados se o antagonista também bloqueia os receptores α_2 nas terminações nervosas simpáticas periféricas levando a maior liberação de NE e aumento da estimulação de receptores β_1 no coração e células justaglomerulares (Capítulo 8) (Starke e cols., 1989). Embora a estimulação dos receptores α_1 no coração possam causar aumento da força de contração, a importância do bloqueio neste local é desconhecida.

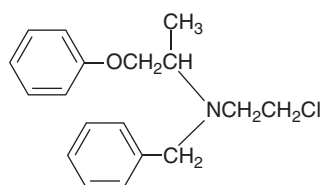
O bloqueio dos receptores α_1 também inibe a vasoconstrição e o aumento na pressão arterial produzida pela administração de aminas simpaticomiméticas. O padrão do efeito depende do agonista adrenérgico administrado: a resposta pressora da fenilefrina pode ser suprimida completamente; a da NE é bloqueada incompletamente devido a estimulação residual dos receptores β_1 cardíacos e a resposta pressora da epinefrina pode ser transformada em efeito vasodepressor devido a estimulação residual de receptores β_2 nos vasos com vasodilatação.

O bloqueio dos receptores α_1 pode aliviar alguns dos sintomas da hiperplasia prostática benigna (HPB). Os sintomas de HPB incluem resistência a emissão da urina. Isto resulta da pressão mecânica na uretra devido ao aumento na massa muscular lisa e ao aumento do tônus muscular liso na próstata e no colo da bexiga, mediado pelo receptor α adrenérgico. O antagonismo dos receptores α_1 permite o relaxamento do músculo liso e diminui a resistência a emissão da urina. A próstata e o trato urinário inferior exibem uma alta proporção de receptores α_{1A} (Michel e Vrydag, 2006).

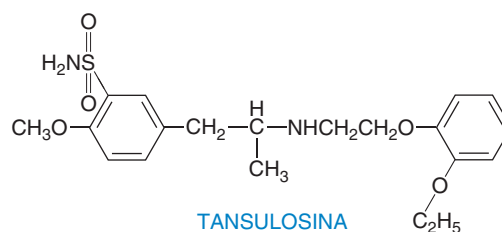
Fármacos disponíveis

Prazosina e fármacos correlatos. Devido, em parte, à sua maior seletividade por receptores α_1 , esta classe de antagonistas dos receptores α tem maior utilidade clínica e substituiu, em grande parte, os antagonistas dos receptores α não seletivos de haloalquilamina (p. ex., fenoxibenzamina) e imidazolina (p. ex., fentolamina). A prazosina é o protótipo dos antagonistas α_1 seletivos. A afinidade da prazosina pelos receptores α_1 -adrenérgicos é cerca de mil vezes maior do que pelos receptores α_2 -adrenérgicos. A prazosina possui potências semelhantes nos subtipos α_{1A} , α_{1B} e α_{1D} . É interessante ressaltar que também é um inibidor relativamente potente das nucleotídeo cíclico fosfodiesterases, tendo sido originalmente sintetizada para esse propósito. As suas propriedades farmacológicas foram extensamente caracterizadas. A prazosina e os antagonistas α relacionados, doxazocina e tansulosina, são muitas vezes utilizados no tratamento da hipertensão (Capítulo 27).

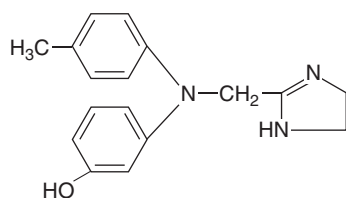
Propriedades farmacológicas. Os principais efeitos da prazosina resultam do bloqueio dos receptores α_1 nas arteríolas e veias, provocando uma queda da resistência vascular periférica e do retorno venoso ao coração. Ao contrário de outros fármacos vasodilatadores, a sua administração habitualmente não aumenta a frequência cardíaca. Como a prazosina tem pouco ou nenhum efeito bloqueador dos receptores α_2 nas concentrações obtidas clinicamente, é provável que não promova a liberação de NE das terminações nervosas simpáticas no coração. Além disso, ela diminui a pré-carga cardíaca e, portanto, tem pouca tendência a aumentar o débito e a frequência cardíacos, em contraste com determinados vasodilatadores, como a hidralazina, que exercem efeitos dilatadores mínimos sobre as veias. Embora a combinação de redução da pré-carga e bloqueio seletivo dos receptores α_1 possa ser suficiente para explicar a relativa ausência de taquicardia reflexa, a prazosina também pode atuar no SNC, suprimindo a descarga simpática. A prazosina parece deprimir

Agente alquilante

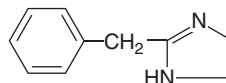
FENOXIBENZAMINA

Benzenossulfonamida

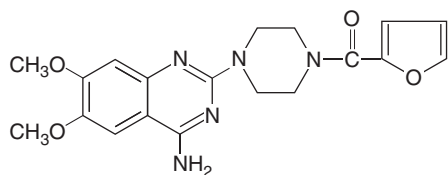
TANSULOSINA

Imidazolinas

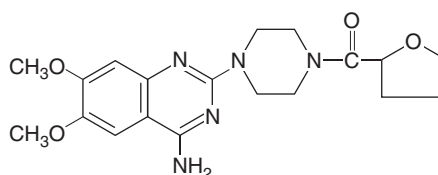
FENTOLAMINA



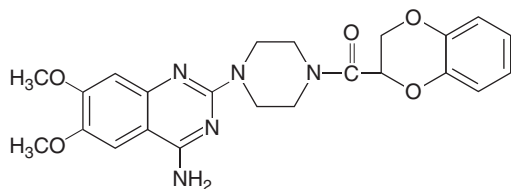
TOLAZOLINA

Piperazinil quinazolinas

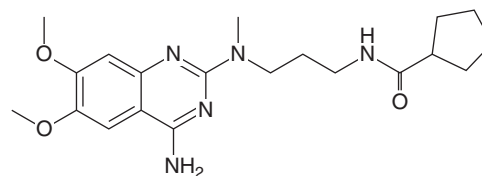
PRAZOSINA



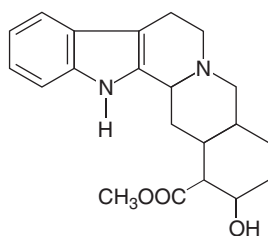
TERAZOSINA



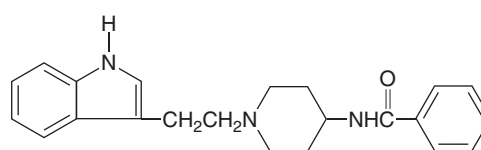
DOXAZOSINA



ALFUZOSINA

Indóis

IOIMBINA



INDORAMINA



SILODOSINA

Figura 12-6 Fórmulas estruturais de alguns dos antagonistas dos receptores α -adrenérgicos.

a função barorreflexa em pacientes hipertensos. A prazosina e fármacos correlatos dessa classe tendem a exercer efeitos favoráveis sobre os lipídeos séricos nos seres humanos, diminuindo as lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e os triglicerídeos, enquanto aumentam as concentrações de lipoproteínas de alta densidade (HDL). A prazosina e fármacos correlatos podem ter efeitos sobre o crescimento celular, que não estão relacionados com o antagonismo dos receptores α_1 (Hu e cols., 1998).

A prazosina é bem absorvida após administração oral, com biodisponibilidade de 50-70%. Em geral, as suas concentrações máximas no plasma são alcançadas 1-3 h após a dose oral. O fármaco liga-se fortemente às proteínas plasmáticas (primariamente à glicoproteína α_1 ácida), e apenas 5% encontram-se livres na circulação. As doenças que modificam a concentração dessa proteína (p. ex., processos inflamatórios) podem alterar a fração livre do fármaco. É extensamente biotransformada no fígado, e apenas uma pequena quantidade inalterada é excretada pelo rim. A meia-vida plasmática é cerca de 3 h (que pode se prolongar para 6-8 h na insuficiência cardíaca congestiva). Tipicamente, a duração de ação do fármaco é de 7-10 h no tratamento da hipertensão.

A dose inicial deve ser de 1 mg, habitualmente administrada ao deitar, de modo que o paciente permaneça assim durante pelo menos várias horas para reduzir o risco de reações de síncope que podem ocorrer após a primeira dose. O tratamento é iniciado com 1 mg, administrado 2 ou 3 vezes/dia, sendo a dose titulada de acordo com a pressão arterial. Em geral, observa-se um efeito máximo com uma dose diária total de 20 mg em pacientes com hipertensão. No tratamento extrabulbar, da hiperplasia prostática benigna (HPB), são utilizados tipicamente de 1-5 mg, 2 vezes/dia.

Terazosina. A terazosina é um análogo estrutural próximo da prazosina. É menos potente do que a prazosina, porém mantém uma alta especificidade pelos receptores α_1 . A terazosina não discrimina entre os receptores α_{1A} , α_{1B} e α_{1D} . A principal distinção entre os dois fármacos reside nas suas propriedades farmacocinéticas.

A terazosina é mais hidrossolúvel do que a prazosina, e sua biodisponibilidade é alta (> 90%). A sua meia-vida de eliminação é de cerca de 12 h, e a sua ação estende-se habitualmente por mais de 18 h. Em consequência, o fármaco pode ser administrado 1 vez/dia no tratamento da hipertensão e da HPB na maioria dos pacientes. Foi constatado que a terazosina é mais eficaz do que a finasterida no tratamento da HPB (Lepor e cols., 1996). Um aspecto interessante da ação da terazosina e da doxazosina no tratamento de distúrbios do trato urinário inferior em homens com HPB consiste na indução da apoptose das células musculares lisas da próstata. Esse processo de apoptose pode diminuir os sintomas associados à HPB crônica ao limitar a proliferação celular. O efeito apoptótico da terazosina e da doxazosina parece estar mais relacionado à molécula de quinazolina do que ao antagonismo dos receptores α_1 . A tansulosina, um antagonista dos receptores α_1 não quinazolinico, não produz apoptose (Kyprianou, 2003). Apenas cerca de 10% da terazosina são excretados de modo inalterado na urina. Recomenda-se uma dose inicial de 1 mg. As doses são tituladas lentamente, para mais, dependendo da resposta terapêutica. Podem ser necessárias doses de 10 mg/dia para obter um efeito máximo na HPB.

Doxazosina. A doxazosina é outro análogo estrutural da prazosina e antagonista altamente seletivo dos receptores α_1 . É não seletivo para os seus subtipos e difere da prazosina no perfil farmacocinético.

A meia-vida da doxazosina é de cerca de 20 h, e a sua ação pode estender-se por 36 h. A biodisponibilidade e a extensão da biotransformação da doxazosina e da prazosina são similares. Os metabólitos da doxazosina são eliminados, em sua maior parte, nas

fezes. Seus efeitos hemodinâmicos parecem ser semelhantes aos da prazosina. Como nos casos da prazosina e da terazosina, a doxazosina deve ser administrada inicialmente em uma dose de 1 mg para tratamento da hipertensão ou da HPB. A doxazosina também pode ter ações benéficas no tratamento a longo prazo da HPB relacionadas com a apoptose, que não dependem do antagonismo dos receptores α_1 . A doxazosina é administrada tipicamente 1 vez/dia. Uma formulação de liberação prolongada, comercializada para a HPB não é recomendada no tratamento da hipertensão.

Alfuzosina. A alfuzosina é um antagonista dos receptores α_1 derivado da quinazolina, com afinidade semelhante por todos os subtipos de receptores α_1 . Tem sido extensamente utilizada no tratamento da HPB; não está aprovada para o tratamento da hipertensão. Sua biodisponibilidade é de cerca de 64%, com meia-vida de 3-5 h. A alfuzosina é substrato da CYP3A4 e a administração simultânea de inibidores de CYP3A4 (p. ex., cetoconazol, claritromicina, itraconazol, ritonavir) é contraindicada. A alfuzosina deve ser evitada em pacientes com risco de síndrome de QT prolongado. A dose recomendada é de um comprimido de liberação prolongada de 10 mg/dia, tomado após a mesma refeição cada dia.

Tansulosina. A tansulosina, uma benzenossulfonamida, é um antagonista dos receptores α_1 com alguma seletividade pelos subtipos α_{1A} (e α_{1D}) em comparação com o subtipo α_{1B} (Kenny e cols., 1996). Essa seletividade pode favorecer o bloqueio dos receptores α_{1A} na próstata. A tansulosina mostra-se eficaz no tratamento da HPB, com pouco efeito sobre a pressão arterial (Beduschi e cols., 1998); a tansulosina não está aprovada para o tratamento da hipertensão. É bem absorvida e apresenta meia-vida de 5-10 h. É extensamente biotransformada por CYPs. Pode ser administrada em uma dose inicial de 0,4 mg; o uso de 0,8 mg, em última análise, é mais eficaz em alguns pacientes. A ocorrência de ejaculação anormal, que atinge cerca 18% dos pacientes que recebem a dosagem maior, constitui um efeito adverso da tansulosina.

Silodosina. A silodosina também apresenta seletividade pelos receptores α_{1A} em comparação com os α_{1B} . É biotransformada por diversas vias; O principal metabólito é o glicuronídeo formado por UGT2B7; a coadministração de inibidores desta enzima (p. ex., probenecida, ácido valproico, fluconazol) aumenta a exposição sistêmica a silodosina. O fármaco é aprovado para o tratamento da HPB e é registrado como tendo menos efeitos na pressão arterial do que os antagonistas seletivos do subtipo não α_1 . Apesar disso podem ocorrer tonturas e hipotensão ortostática. O principal efeito adverso da silodosina é a ejaculação retrógrada (28% dos tratados) A silodosina está disponível em cápsulas de 4 ou 8 mg.

Efeitos adversos. O principal efeito adverso potencial da prazosina e de seus congêneres é o efeito da primeira dosagem: hipotensão postural acentuada e síncope são observados 30-90 min após uma dosagem inicial de prazosina e 2-6 h após a dosagem inicial de doxazosina.

Foi também constatada a ocorrência de episódios de síncope com o rápido aumento da dosagem ou com a adição de um segundo fármaco anti-hipertensivo ao esquema de um paciente que já está recebendo grandes quantidades de prazosina. Os mecanismos responsáveis por essas respostas hipotensoras exageradas ou pelo desenvolvimento de tolerância a esses efeitos não estão esclarecidos. É possível que uma ação no SNC, reduzindo a descarga simpática, possa contribuir para esse processo (ver anteriormente). O risco do fenômeno de primeira dose é minimizado limitando a dosagem

inicial (p. ex., 1 mg ao deitar), aumentando-a lentamente e acrescentando outros agentes anti-hipertensivos com muita cautela.

Como a hipotensão ortostática pode ser um problema durante o tratamento a longo prazo com prazosina ou seus congêneres, é essencial medir a pressão arterial na posição ortostática e em decúbito. Os efeitos adversos inespecíficos, como cefaleia, tontura e astenia, raramente limitam o tratamento com prazosina. A queixa inespecífica de tontura geralmente não é decorrente da hipotensão ortostática. Embora não sejam extensamente documentados, os efeitos adversos dos análogos estruturais da prazosina parecem ser semelhantes aos do composto original. No caso da tansulosina, não se espera a ocorrência de efeitos sobre a pressão arterial, com uma dose de 0,4 mg/dia, embora possa haver comprometimento da ejaculação.

Usos terapêuticos

Hipertensão. A prazosina e seus congêneres têm sido utilizados com sucesso no tratamento da hipertensão essencial (Capítulo 28). Tem havido considerável interesse na tendência destes fármacos em melhorar o perfil lipídico e o metabolismo glicose-insulina em pacientes com hipertensão que correm risco de doença aterosclerótica (Grimm, 1991). As catecolaminas também são poderosos estimulantes da hipertrofia do músculo liso vascular, atuando através dos receptores α_1 . Não se sabe até que ponto esses efeitos dos antagonistas α_1 têm importância clínica na redução do risco de aterosclerose.

Insuficiência cardíaca congestiva. Os antagonistas dos receptores α têm sido usados no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva, assim como outros fármacos vasodilatadores. Nesses pacientes, os efeitos a curto prazo da prazosina são decorrentes da dilatação das artérias e veias, com consequente redução da pré-carga e da pós-carga, aumentando o débito cardíaco e diminuindo a congestão pulmonar. Em contraste com os resultados obtidos com inibidores da enzima conversora de angiotensina ou com uma associação de hidralazina e nitrato orgânico, não foi constatado que a prazosina prolongue a vida de pacientes com insuficiência cardíaca congestiva.

Hiperplasia prostática benigna (HPB). Em significativa proporção de homens idosos, a HPB produz obstrução uretral sintomática resultando em fluxo urinário fraco, polaciúria e nictúria. Esses sintomas são decorrentes de uma combinação de pressão mecânica exercida sobre a uretra, devido ao aumento da massa muscular lisa e aumento do tônus do músculo liso mediado pelos receptores α_1 na próstata e no colo da bexiga (Kyprianou, 2003).

Os receptores α_1 no trígono da bexiga e na uretra contribuem para a resistência ao fluxo de urina. A prazosina diminui essa resistência em alguns pacientes com comprometimento do esvaziamento vesical causado por obstrução prostática ou por descentralização parassimpática em decorrência de lesão medular. A eficácia e a importância dos antagonistas dos receptores α no tratamento clínico da hiperplasia prostática benigna foram demonstradas em múltiplos estudos clínicos controlados. A ressecção transuretral da próstata

constitui o tratamento cirúrgico aceito para os sintomas de obstrução urinária em homens com HPB. Todavia, existem algumas complicações potenciais graves (p. ex., risco de impotência), e a melhora pode não ser permanente. Dispõe-se também de outros procedimentos menos invasivos.

Durante muitos anos, no tratamento clínico tem utilizado antagonistas dos receptores α . A finasterida e a dutasterida, dois fármacos que inibem a conversão da testosterona em diidrotestosterona (Capítulo 41), e que podem reduzir o volume da próstata em alguns pacientes, foram aprovadas como monoterapia ou em combinação com antagonistas dos receptores α . Antagonistas seletivos α_1 mostram-se eficazes na HPB devido ao relaxamento do músculo liso no colo da bexiga, na cápsula da próstata e na uretra prostática. Esses fármacos melhoram rapidamente o fluxo urinário, enquanto as ações da finasterida tipicamente demoram vários meses. O tratamento combinado de doxazosina e finasterida reduz significativamente mais o risco de progressão clínica global da HPB do que o tratamento com cada fármaco isoladamente (McConnell e cols., 2003). A tansulosina, na dose recomendada de 0,4 mg/dia e silodosina na dose de 0,8 mg são menos propensos a causar hipotensão ortostática do que os outros fármacos. Há evidências crescentes de que o subtipo de receptor α_1 predominante expressado na próstata humana seja o receptor α_{1A} (Michel e Vrydag, 2006). Os progressos realizados nessa área deverão fornecer a base para a seleção de antagonistas dos receptores α com especificidade para o subtipo relevante de receptor α_1 . Entretanto, ainda existe a possibilidade de que alguns dos sintomas da HPB sejam decorrentes da presença de receptores α_1 em outros locais, como a bexiga, a medula espinal ou o cérebro.

Outros distúrbios. Embora evidências não científicas tenham sugerido a possível utilidade da prazosina no tratamento de pacientes com angina variante (angina de Prinzmetal) em consequência de vasospasmo coronariano, vários estudos clínicos controlados de pequeno porte não conseguiram demonstrar qualquer benefício definido. Alguns estudos indicaram que a prazosina pode diminuir a incidência de vasospasmo digital em pacientes com doença de Raynaud; todavia, desconhece-se a sua eficácia relativa em comparação com outros vasodilatadores (p. ex., bloqueadores dos canais de Ca^{2+}). A prazosina pode ter algum benefício em pacientes com outros distúrbios vasospásticos. Ela diminui as arritmias ventriculares induzidas por ligadura ou reperfusão da artéria coronária em animais de laboratório; entretanto, nos seres humanos o potencial terapêutico dessa aplicação não é conhecido. A prazosina também pode ser útil no tratamento de pacientes com insuficiência valvar mitral ou aórtica, presumivelmente devido a uma redução da pós-carga.

ANTAGONISTAS DO RECEPTOR α_2 ADRENÉRGICO

Os receptores α_2 têm papel importante na regulação da atividade do sistema nervoso simpático tanto central quanto periféricamente. Conforme mencionado anteriormente, a ativação dos receptores α_2 pré-sinápticos inibem a liberação de NE e outros cotransmissores pelas terminações nervosas simpáticas periféricas. A ativação dos receptores α_2 na região pontomedular do SNC inibe a atividade do sistema nervoso simpático e causa a redução da pressão arterial; estes receptores são o local de ação de fármacos como a clonidina. O bloqueio dos receptores

α_2 com antagonistas seletivos como a ioimbina pode aumentar o efluxo simpático e potencializar a liberação de NE do terminal nervoso levando a ativação dos receptores α_1 e β_1 no coração e vasos periféricos com consequente aumento da pressão arterial. Os antagonistas que também bloqueiam os receptores α_1 originam efeitos similares no efluxo e liberação de NE, mas o aumento líquido da pressão arterial é evitado pela inibição da vasoconstricção.

Embora certos leitos vasculares tenham receptores α_2 que promovem a contração do músculo liso, pensa-se que estes receptores são estimulados preferencialmente pelas catecolaminas circulantes, enquanto os receptores α_1 são ativados pela NE liberada das fibras nervosas. Em outros leitos vasculares, os receptores α_2 promovem vasodilatação que libera NO das células endoteliais. A função fisiológica dos receptores α_2 vasculares na regulação do fluxo de sangue pelo interior de vários leitos vasculares é incerta. Os receptores α_2 contribuem para a contração do músculo liso na veia safena humana, enquanto os receptores α_1 estão mais proeminentes nas veias dorsais da mão. Os efeitos dos antagonistas receptores α_2 no sistema cardiovascular são dominados pelas ações no SNC e nas terminações nervosas simpáticas.

Ioimbina. A ioimbina é um antagonista competitivo seletivo para os receptores α_2 . O composto é um alcaloide indolalquilamina, encontrado na casca da árvore *Pausinystalia yohimbe* e na raiz de *Rauwolfia*. Sua estrutura assemelha-se à da reserpina. A ioimbina entra facilmente no SNC, onde atua produzindo elevação da pressão arterial e da frequência cardíaca; além disso, intensifica a atividade motora e provoca tremores. Essas ações opõem-se às da clonidina, um agonista α_2 . Ela também antagoniza os efeitos da 5-HT. No passado, foi extensamente utilizada no tratamento da disfunção sexual masculina (Tam e cols., 2001). Embora sua eficácia nunca tenha sido claramente demonstrada, houve renovado interesse pelo seu uso no tratamento da disfunção sexual masculina. O fármaco aumenta a atividade sexual em ratos machos e pode ser benéfico em alguns pacientes com disfunção erétil psicogênica. Todavia, a eficácia dos inibidores da PDE5 (p. ex., sildenafil, vardenafil e tadalafila) e da *apomorfina* (não oficial) no tratamento oral da disfunção erétil foi demonstrado de modo muito mais conclusivo. Vários estudos de pequeno porte sugerem que a ioimbina também pode ser útil na neuropatia diabética, bem como no tratamento da hipotensão postural. Nos EUA a ioimbina pode ser comercializada legalmente como suplemento de dietas, contudo são proibidas as afirmações em bula de que desperta ou aumenta o desejo sexual ou melhora a performance sexual. Em medicina veterinária a ioimbina está aprovada para reverter os efeitos anestésicos da xilazina.

Antagonistas α -adrenérgicos não seletivos: fenoxibenzamina e fentolamina. A fenoxibenzamina e fentolamina são antagonistas não seletivos dos receptores α . A fenoxibenzamina, um composto haloalquilamina, produz um antagonismo irreversível, enquanto a fentolamina, uma imidazolina, produz um antagonismo competitivo. Ambos tiveram papel importante para estabelecer a importância dos receptores α na regulação do sistema cardiovascular e outros. Algumas vezes são referidos como bloqueadores α clássicos para diferenciá-los dos fármacos de desenvolvimento mais recente como a prazosina.

As ações da fenoxibenzamina e fentolamina no sistema cardiovascular são similares. Estes bloqueadores α clássicos causam redução progressiva da resistência periférica, devido ao antagonismo dos receptores α nos vasos e um aumento no débito cardíaco que é devido, em parte, a estimulação simpática reflexa. A estimulação

cardíaca aumenta pela maior liberação de NE dos nervos simpáticos cardíacos devido ao antagonismo dos receptores α_2 pré-sinápticos por esses bloqueadores α não seletivos. Hipotensão postural é um resultado com o uso destes fármacos e, acompanhado de taquicardia reflexa que pode precipitar arritmias cardíacas, limita gravemente o uso destes fármacos para tratar a hipertensão essencial. Os antagonistas α_1 seletivos, mais recentes, como o prazosina, substituíram os bloqueadores α “clássicos” no tratamento da hipertensão essencial. Fenoxibenzamina e fentolamina continuam sendo comercializados para vários usos especializados.

Usos terapêuticos. Um uso da fenoxibenzamina é no tratamento do feocromocitoma. Feocromocitomas são tumores da medula suprarrenal e neurônios simpáticos que secretam enormes quantidades de catecolaminas na circulação. O resultado usual é hipertensão que pode ser episódica e grave. A maioria dos feocromocitomas é tratada cirurgicamente, contudo, a fenoxibenzamina é usada com frequência na preparação do paciente para a cirurgia. O fármaco controla os episódios de hipertensão grave e minimiza outros efeitos adversos das catecolaminas, como contração do volume plasmático e lesões no miocárdio. A conduta conservadora é iniciar o tratamento com fenoxibenzamina (na dosagem de 10 mg 2 vezes/dia) 1-3 semanas antes da cirurgia. A dose é aumentada em dias alternados até obter o efeito desejado na pressão arterial. O tratamento pode ser limitado por hipotensão postural. Congestão nasal é outro efeito adverso frequente. A dose diária usual de fenoxibenzamina em pacientes com feocromocitoma é de 40-120 mg dividido em duas ou três porções. O tratamento prolongado com fenoxibenzamina pode ser necessário em pacientes com feocromocitoma inoperável ou maligno. Em alguns pacientes, particularmente nos com doença maligna, a administração de metirosina pode ser um adjuvante útil. A metirosina é um inibidor competitivo da tirosina-hidroxilase, a enzima limitante da velocidade de síntese das catecolaminas (Capítulo 8). Os antagonistas de receptor β também são usados para tratar feocromocitoma, mas somente depois da administração do antagonistas α (descrito adiante).

A fentolamina pode ser usada no controle de curta duração da hipertensão em pacientes com feocromocitoma. A infusão rápida de fentolamina pode causar grave hipotensão, de modo que deve ser administrada cautelosamente. A fentolamina também pode ser útil para aliviar a pseudo-obstrução do intestino em pacientes com feocromocitoma. Esta condição pode resultar dos efeitos inibitórios das catecolaminas nos músculos lisos intestinais.

A fentolamina é usada localmente para prevenir a necrose dermal após o extravasamento inadvertido de um agonista α . Também pode ser útil no tratamento de crises hipertensivas que se seguem a retirada abrupta de clonidina ou que podem resultar da ingestão de alimentos contendo tiramina durante o uso de inibidores de MAO não seletivos. Embora a ativação excessiva de receptores α seja importante no desenvolvimento de hipertensão grave nestas condições, há escassa informação sobre a segurança da fentolamina comparado com as de outros fármacos anti-hipertensivos no tratamento destes pacientes. A injeção intracavernosa direta de fentolamina (em associação com papaverina) foi proposto como tratamento para a disfunção sexual masculina. A eficácia a longo prazo deste tratamento não é conhecida. A injeção intracavernosa de fentolamina pode causar hipotensão ortostática e priapismo; a reversão farmacológica desta ereção fármaco-induzida pode ser obtida com um agonista de receptor α , como a fenilefrina. Injeções intrapenianas repetitivas podem causar reações fibróticas. Fentolamina administrada por via bucal ou oral pode ter eficácia em alguns homens com disfunção sexual.

Em 2008, o FDA aprovou o uso de fentolamina para reverter ou reduzir a duração da anestesia de tecidos moles. Os

simpaticomiméticos são administrados com frequência junto com anestésicos locais para retardar a remoção do anestésico causando vasoconstrição. Quando a necessidade da anestesia passa, a fentolamina pode ajudar a reverter a antagonizando a vasoconstrição induzida pelo receptor α .

A fenoxibenzamina tem sido usada “extrabula” (indicação não oficial) para controlar as manifestações de hiperreflexia autonômica em pacientes com seccionamento da medula espinal.

Toxicidade e efeitos adversos. Hipotensão é o principal efeito adverso da fenoxibenzamina e fentolamina. Além disso, a estimulação cardíaca reflexa pode causar taquicardia alarmante, arritmias cardíacas e eventos isquêmicos cardíacos, incluindo infarto do miocárdio. A inibição reversível da ejaculação pode ocorrer devido a impossibilidade de contração do músculo liso dos vasos deferentes e ductos ejaculatórios. A fenoxibenzamina é mutagênica no teste de Ames e a administração repetida deste fármaco para animais de laboratório causou sarcomas peritonais e tumores pulmonares. O significado clínico destes achados não é conhecido. A fentolamina estimula a musculatura GI lisa, efeito antagonizado pela atropina, e também aumenta a secreção gástrica devido em parte a liberação de histamina. Assim, a fentolamina deve ser usada com cautela em pacientes com história de úlcera péptica.

Antagonistas α -adrenérgicos adicionais

Alcaloides do esporão-do-centeio (ergot). Os alcaloides do esporão-do-centeio foram os primeiros antagonistas de receptores adrenérgicos descobertos e os principais aspectos de sua farmacologia geral foram divulgados nos estudos clássicos de Dale. Os alcaloides do esporão-do-centeio têm uma variedade complexa de propriedades farmacológicas. Em graus variados, estes fármacos atuam como agonistas parciais ou antagonistas em receptores α , receptores da DA e 5-HT. Informações adicionais sobre os alcaloides do esporão-do-centeio podem ser encontrados no Capítulo 13 e em edições anteriores deste livro.

Indoramina. A indoramina é um antagonista seletivo e competitivo do receptor α_1 usado fora dos EUA no tratamento da hipertensão, HPB e na profilaxia da enxaqueca. Antagonismo competitivo nos receptores H_1 da histamina e da 5-HT também são evidentes. Como antagonista α_1 seletivo, a indoramina diminui a pressão arterial com mínima taquicardia. O fármaco também diminui a incidência de ataques do fenômeno de Raynaud.

A biodisponibilidade da indoramina, em geral é menor que 30% (com considerável variabilidade) e sofre extensa biotransformação de primeira passagem. Pouco fármaco inalterado é excretado na urina, e alguns metabólitos podem ser ativos biologicamente. A meia-vida de eliminação é de cerca de 5 h. Alguns efeitos adversos da indoramina incluem sedação, boca seca e falhas na ejaculação. Embora a indoramina seja um anti-hipertensivo eficaz, tem uma farmacocinética complexa e carece de um lugar definido no tratamento atual.

Cetanserina. Embora desenvolvido como antagonista de receptor de 5-HT, a cetanserina também bloqueia receptores α_1 . A cetanserina (indisponível nos EUA) é discutida no Capítulo 13.

Uradipila. A uradipila é um novo antagonista seletivo do receptor α_1 cuja estrutura química difere do prazosina e compostos relacionados; este fármaco não está disponível comercialmente nos EUA. O bloqueio dos receptores α_1 periféricos parece ser responsável primário para a hipotensão produzida pela uradipila, embora também tenha ações no SNC. O fármaco é extensamente biotransformado e tem meia-vida de 3 h. O papel da uradipila no tratamento da hipertensão permanece indeterminado.

Bunazosina. A bunazosina é um antagonista α_1 seletivo da classe das quinazolininas que reduz a pressão arterial em pacientes com hipertensão. A bunazosina está disponível na Alemanha, Japão, Tailândia e Indonésia.

Agentes neurolépticos. Os compostos naturais e sintéticos de várias classes químicas, desenvolvidos primariamente por serem antagonistas dos receptores dopamínicos D_2 , também exibem atividade bloqueadora dos receptores α . A clorpromazina, o haloperidol e outros fármacos neurolépticos dos tipos da fenotiazina e butirofenona produzem bloqueio significativo dos receptores α tanto em animais de laboratório quanto nos seres humanos.

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES β -ADRENÉRGICOS

Os antagonistas competitivos dos receptores β -adrenérgicos ou bloqueadores β receberam enorme atenção clínica, devido à sua eficácia no tratamento da hipertensão, da cardiopatia isquêmica, da insuficiência cardíaca congestiva e de certas arritmias.

História. A hipótese formulada por Ahlquist, segundo a qual os efeitos das catecolaminas eram mediados pela ativação de receptores α e β distintos, forneceu o impulso inicial para a síntese e a avaliação farmacológica dos bloqueadores dos antagonistas β (Capítulo 8). O primeiro fármaco seletivo desse tipo foi o dicloroisoproterenol, um agonista parcial. No final da década de 1950, James Black e colaboradores iniciaram um programa visando o desenvolvimento adicional de β -bloqueadores resultando na síntese e caracterização do propranolol.

Química. As fórmulas estruturais de alguns antagonistas dos receptores β de uso geral são apresentadas nas Figuras 12-7 e 12-8. As semelhanças estruturais entre agonistas e antagonistas que atuam sobre esses receptores são mais estreitas do que aquelas observadas entre agonistas e antagonistas dos receptores α . A substituição de um grupo isopropila ou outro substituinte volumoso no nitrogênio amino favorece a interação com os receptores β . Existe uma tolerância bastante ampla no que concerne à natureza do componente aromático nos seus antagonistas β não seletivos; entretanto, a tolerância estrutural para os antagonistas β_1 -seletivos é muito mais limitada.

Visão geral. O propranolol é um antagonista competitivo dos receptores β , que continua sendo o protótipo com o qual são comparados outros antagonistas β . Os antagonistas β podem ser distinguidos pelas seguintes propriedades: afinidade relativa pelos receptores β_1 e β_2 , atividade simpaticomimética intrínseca, bloqueio dos receptores α , diferenças na lipossolubilidade, capacidade de induzir vasodilatação e propriedades farmacocinéticas. Algumas dessas características diferenciais possuem importância clínica e orientam a escolha apropriada de um antagonista dos receptores β para determinado paciente.

O propranolol possui afinidade igual pelos receptores β_1 e β_2 -adrenérgicos. Por conseguinte, trata-se de um antagonista não seletivo dos receptores β -adrenérgicos. Agentes como o metoprolol, o atenolol, o acebutolol,

Antagonistas não seletivos

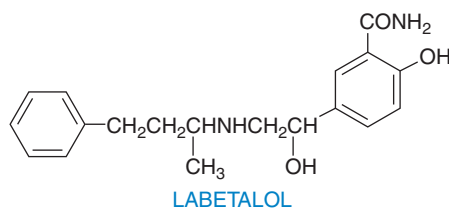
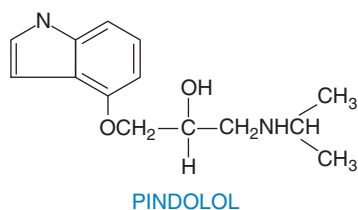
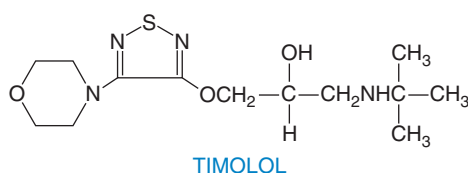
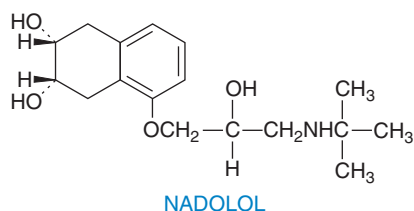
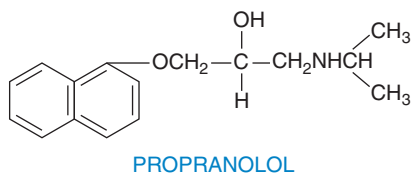
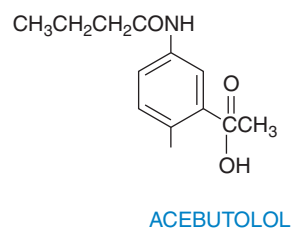
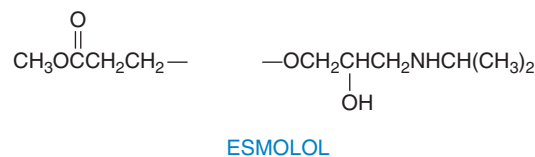
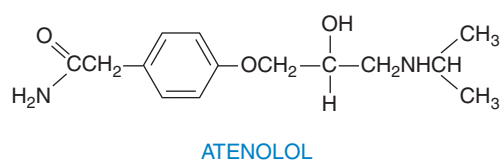
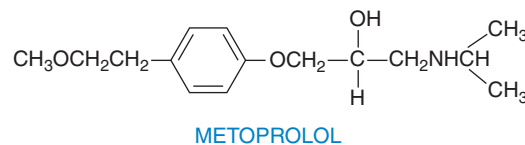
Antagonistas β_1 -seletivos

Figura 12-7 Fórmulas estruturais de alguns antagonistas dos receptores β -adrenérgicos.

o bisoprolol e o esmolol exibem atividade ligeiramente maior pelos receptores β_1 do que pelos receptores β_2 , constituindo exemplos de antagonistas β_1 -seletivos, apesar de a seletividade não ser absoluta. O propranolol é um antagonista puro, que não tem a capacidade de ativar os receptores β . Vários bloqueadores β (p. ex., pindolol e acebutolol) ativam parcialmente os receptores β na ausência de catecolaminas; entretanto, as atividades inerentes desses fármacos são menores que a de um agonista total, como o isoproterenol. Esses agonistas parciais apresentam atividade simpaticomimética intrínseca. A atividade simpaticomimética significativa seria contraproducente para a resposta desejada de um antagonista β ; entretanto, a existência de uma ligeira atividade residual pode, por

exemplo, evitar a ocorrência de bradicardia profunda ou de inotropismo negativo no coração em repouso. Todavia, a vantagem clínica potencial dessa propriedade não está bem esclarecida e pode representar uma desvantagem no contexto da prevenção secundária do infarto do miocárdio (ver “Usos Terapêuticos”). Além disso, foi constatado que outros antagonistas dos receptores β têm a propriedade do denominado agonismo inverso (Capítulo 3). Esses fármacos podem diminuir a atividade basal da sinalização dos receptores β ao desviar o equilíbrio dos receptores espontaneamente ativos para o estado inativo (Chidiac e cols., 1994). Vários desses antagonistas também exibem atividade anestésica local ou de estabilização da membrana, semelhante à lidocaína, que não

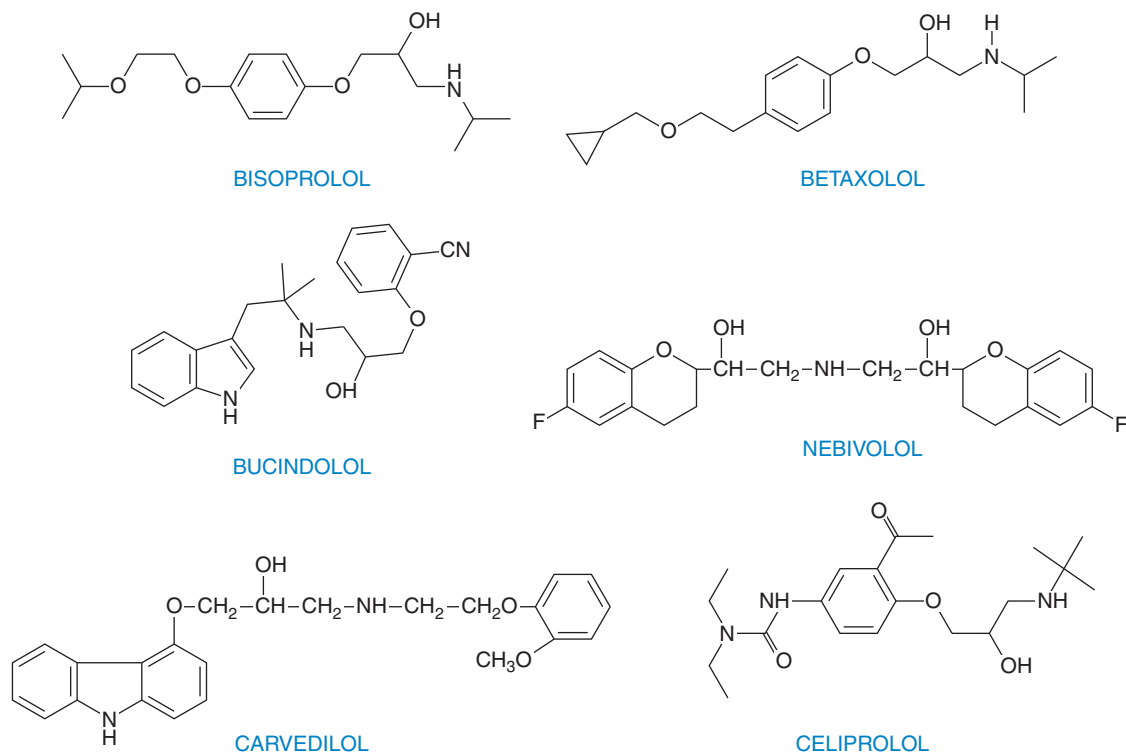


Figura 12-8 Fórmulas estruturais de alguns antagonistas dos receptores β -adrenérgicos de “terceira geração” com efeitos cardiovasculares adicionais.

depende do bloqueio β . Esses fármacos incluem o propranolol, o acebutolol e o carvedilol. O pindolol, o metoprolol, o betaxolol e o labetalol exercem discretos efeitos estabilizadores da membrana. Apesar de a maioria dos antagonistas dos receptores β não bloquear os receptores α -adrenérgicos, o labetalol, o carvedilol e o bucindolol são exemplos de fármacos que bloqueiam ambos os receptores α_1 e β -adrenérgicos. Além do carvedilol, labetalol e bucindolol, muitos outros antagonistas dos receptores β possuem propriedades vasodilatadoras, devido a vários mecanismos discutidos adiante, incluindo o celiprolol, o nebivolol, o nipradilol, o carteolol, o betaxolol, o bopindolol e o bevantolol (Toda, 2003).

Propriedades farmacológicas

Como no caso dos bloqueadores dos receptores α , as propriedades farmacológicas dos antagonistas dos receptores β podem ser explicadas, em grande parte, a partir das respostas produzidas pelos receptores nos vários tecidos e da atividade dos nervos simpáticos que inervam esses tecidos (ver Tabela 8-1). Assim, por exemplo, o bloqueio dos receptores β tem relativamente pouco efeito sobre o coração normal de um indivíduo em repouso, porém exerce efeitos profundos quando o controle simpático do coração predomina, como ocorre durante o exercício ou o estresse.

Neste capítulo, os antagonistas dos receptores β -adrenérgicos são classificados em: *não subtipo seletivos* (“primeira geração”);

β_1 -seletivos (“segunda geração”) e *não subtipo seletivos com ação cardiovascular adicional* (“terceira geração”). Esses últimos exibem propriedades cardiovasculares adicionais (especialmente vasodilatação) que não parecem estar relacionadas com o bloqueio β . A Tabela 12-3 resume as importantes propriedades farmacológicas e farmacocinéticas dos antagonistas dos receptores β .

Sistema cardiovascular. Os principais efeitos terapêuticos dos receptores β -antagonistas ocorrem no sistema cardiovascular. É importante distinguir esses efeitos nos indivíduos normais daqueles observados em portadores de doença cardiovascular, como hipertensão ou isquemia do miocárdio.

Como as catecolaminas exercem ações cronotrópicas e inotrópicas positivas, os antagonistas dos receptores β diminuem a frequência cardíaca e a contratilidade do miocárdio. Quando a estimulação tônica dos receptores β é baixa, esse efeito é correspondentemente modesto. Entretanto, quando o sistema nervoso simpático é ativado, como durante o exercício ou o estresse, os antagonistas dos receptores β atenuam a elevação esperada na frequência cardíaca. A administração a curto prazo de antagonistas dos receptores β , como o propranolol, diminui o débito cardíaco; a resistência periférica aumenta proporcionalmente para manter a pressão arterial, em consequência do bloqueio dos receptores β_2 vasculares e dos reflexos compensatórios, como aumento da atividade do sistema nervoso simpático, resultando em ativação dos receptores α vasculares. Entretanto, com o

uso prolongado dos antagonistas β , a resistência periférica total retorna a seus valores iniciais (Mimran e Ducailar, 1988) ou diminui em pacientes com hipertensão (Man in't Veld e cols., 1988). No caso de antagonistas β que também atuam como antagonistas dos receptores α_1 , como o labetalol, o carvedilol e o bucindolol, o débito cardíaco é mantido, com maior redução da resistência periférica. Essa situação também é observada com antagonistas β que atuam como vasodilatadores diretos.

Os antagonistas β exercem efeitos significativos sobre o ritmo cardíaco e a automaticidade. Embora se tenha acreditado que esses efeitos fossem causados exclusivamente pelo bloqueio dos receptores β_1 , os receptores β_2 provavelmente também regulam a frequência cardíaca em humanos (Altschuld e Billman, 2000; Brodde e Michel, 1999). Foram também identificados receptores β_3 no tecido miocárdico normal de várias espécies, incluindo os humanos (Moniotte e cols., 2001). A transdução de sinal dos receptores β_3 é complexa e inclui G_s e G_i/G_o ; a estimulação de receptores β_3 cardíacos inibe a contração e o relaxamento cardíacos. O papel fisiológico dos receptores β_3 no coração ainda não foi estabelecido (Morimoto e cols., 2004). Os antagonistas dos receptores β reduzem

a frequência sinusal, diminuem a velocidade de despolarização espontânea de marca-passos ectópicos, diminuem a velocidade de condução nos átrios e no nodo AV e aumentam o período refratário funcional desse nodo.

Embora muitos bloqueadores β em altas concentrações exerçam efeitos semelhantes aos da quinidina (atividade de estabilização da membrana), é duvidoso que essa ação seja significativa nas doses habituais desses fármacos. Todavia, esse efeito pode ser importante nos casos de superdosagem. É interessante que o *d*-propranolol pode suprimir as arritmias ventriculares, independentemente do bloqueio dos receptores β .

Os efeitos cardiovasculares dos antagonistas dos receptores β são mais evidentes durante o exercício dinâmico. Na presença de bloqueio dos receptores β , os aumentos na frequência cardíaca e na contratilidade do miocárdio induzidos pelo exercício são atenuados. Entretanto, o aumento do débito cardíaco induzido pelo exercício é menos afetado, devido a um aumento do volume sistólico. Os efeitos dos antagonistas dos receptores β sobre o exercício são ligeiramente análogos às alterações que ocorrem com o envelhecimento normal. Em idosos saudáveis, os aumentos da frequência cardíaca induzidos pelas catecolaminas são menores do que nos mais jovens; todavia, o aumento do débito cardíaco no indivíduo de idade mais avançada pode ser preservado, em razão de um aumento do

Tabela 12-3

Propriedades farmacológicas/farmacocinéticas dos agentes bloqueadores dos receptores β -adrenérgicos

FÁRMACO	ATIVIDADE ESTABILIZADORA DE MEMBRANA	ATIVIDADE AGONISTA INTRÍNSECA	LIPOSSOLUBILIDADE	EXTENSÃO DA ABSORÇÃO (%)	BIODISPONIBILIDADE ORAL (%)	MEIA-VIDA PLASMÁTICA (h)	LIGAÇÃO ÀS PROTEÍNAS (%)
<i>β-Bloqueadores não seletivos clássicos: primeira geração</i>							
Nadolol	0	0	Baixa	30	30-50	20-24	30
Pebutolol	0	+	Alta	~ 100	~ 100	~ 50	80-98
Pindolol	+	+++	Baixa	> 95	~ 100	3-4	40
Propranolol	++	0	Alta	< 90	30	3-5	90
Timolol	0	0	Baixa a moderada	90	75	4	< 10
<i>β-bloqueadores β_1-seletivos: segunda geração</i>							
Acebutolol	+	+	Baixa	90	20-60	3-4	26
Atenolol	0	0	Baixa	90	50-60	6-7	6-16
Bisoprolol	0	0	Baixa	≤ 90	80	9-12	~ 30
Esmolol	0	0	Baixa	NA	NA	0,15	55
Metoprolol	+ ^a	0	Moderada	~ 100	40-50	3-7	12
<i>β-bloqueadores não seletivos com ações adicionais: terceira geração</i>							
Carteolol	0	++	Baixa	85	85	6	23-30
Carvedilol	++	0	Moderada	> 90	~ 30	7-10	98
Labetalol	+	+	Baixa	> 90	~ 33	3-4	~ 50
<i>β-Bloqueadores β_1-seletivos com ações adicionais: terceira geração</i>							
Betaxolol	+	0	Moderada	> 90	~ 80	15	50
Celiprolol	0	+	Baixa	~ 74	30-70	5	4-5
Nebivolol	0	0	Baixa	NA	NA	11-30	

* Detectável apenas em doses muito maiores do que as necessárias para bloqueio β .

volume sistólico durante o exercício. Os β -bloqueadores tendem a diminuir a capacidade de trabalho, conforme avaliado pelos seus efeitos sobre o esforço intenso de curta duração ou mais prolongados em estado de equilíbrio dinâmico. O desempenho no exercício pode ser menos comprometido por agentes β_1 -seletivos do que por antagonistas não seletivos. O bloqueio dos receptores β_2 tende a atenuar o aumento do fluxo sanguíneo para o músculo esquelético ativo durante o exercício submáximo. O bloqueio dos receptores β também pode atenuar a ativação induzida pelas catecolaminas no metabolismo da glicose e na lipólise.

O fluxo sanguíneo nas artérias coronárias aumenta durante o exercício ou o estresse para atender às demandas metabólicas do coração. Ao aumentar a frequência cardíaca, a contratilidade e a pressão sistólica, as catecolaminas aumentam a demanda de oxigênio do miocárdio. Todavia, em pacientes com coronariopatia, a estenose fixa desses vasos atenua o aumento esperado de fluxo, com consequente isquemia do miocárdio. Os antagonistas dos receptores β diminuem os efeitos das catecolaminas sobre os determinantes do consumo de oxigênio do miocárdio. Todavia, esses fármacos podem ter tendência a aumentar a necessidade de oxigênio ao elevar a pressão diastólica final e o período de ejeção sistólica. Em geral, o efeito final consiste em melhorar a relação entre o suprimento e a demanda de oxigênio do coração; ocorre geralmente uma melhora da tolerância ao exercício em pacientes com angina, cuja capacidade de efetuar um exercício físico é limitada pelo desenvolvimento de dor torácica (Capítulo 28).

Atividade como anti-hipertensivos. Em geral, os antagonistas β não reduzem a pressão arterial em pacientes com pressão arterial normal. Todavia, esses fármacos baixam essa pressão em pacientes com hipertensão. Apesar de seu uso disseminado, os mecanismos responsáveis por esse importante efeito clínico não estão bem elucidados. A liberação de renina do aparelho justaglomerular é estimulada pelo sistema nervoso simpático através dos receptores β_1 , sendo este efeito bloqueado por antagonistas β (Capítulo 25). Todavia, a relação entre esse fenômeno e a queda da pressão arterial não está bem esclarecida. Alguns pesquisadores constataram que o efeito anti-hipertensivo do propranolol é maior em pacientes com concentrações plasmáticas elevadas de renina, em comparação com os que apresentam concentrações baixas ou normais. Entretanto, os antagonistas dos receptores β mostram-se eficazes até mesmo naqueles com baixos níveis plasmáticos de renina, e o pindolol é um anti-hipertensivo eficaz, que exerce pouco ou nenhum efeito sobre a atividade da renina plasmática.

Os receptores β pré-sinápticos aumentam a liberação de NE dos neurônios simpáticos, porém a importância da liberação diminuída de NE nos efeitos anti-hipertensivos dos antagonistas β não está bem estabelecida. Embora não se deva esperar que os bloqueadores β possam diminuir a contratilidade do músculo liso vascular, sua administração prolongada a pacientes hipertensos resulta, em última análise, em uma queda da resistência vascular periférica (Main *in* t Veld e cols., 1988). O mecanismo responsável por esse importante efeito permanece desconhecido; todavia, essa queda tardia da resistência vascular periférica na presença de redução persistente do débito cardíaco parece explicar grande parte do efeito anti-hipertensivo desses fármacos. Embora se tenha formulado a hipótese

de que as ações centrais desses bloqueadores também podem contribuir para seus efeitos anti-hipertensivos, existem relativamente poucas evidências para sustentar essa possibilidade, e os fármacos que atravessam precariamente a barreira hematoencefálica são anti-hipertensivos efetivos.

Conforme referido, alguns antagonistas dos receptores β exercem efeitos adicionais, que podem contribuir para a sua capacidade de reduzir a pressão arterial. Todos esses fármacos produzem vasodilatação periférica; foram sugeridas pelo menos seis propriedades que contribuem para esse efeito, incluindo a produção de óxido nítrico, a ativação dos receptores β_2 , o bloqueio dos receptores α_1 , o bloqueio da entrada de Ca^{2+} , a abertura dos canais de K^+ e a atividade antioxidante. A capacidade dos antagonistas dos receptores β vasodilatadores de atuar através de um ou mais desses mecanismos é mostrada na Tabela 12-4 e na Figura 12-9. Esses mecanismos parecem contribuir para os efeitos anti-hipertensivos ao acentuar a hipotensão, ao aumentar o fluxo sanguíneo periférico e ao diminuir a pós-carga. Foi também constatado que dois desses agentes (p. ex., celiprolol e nebivolol) produzem vasodilatação e, portanto, reduzem a pré-carga.

Apesar da necessidade de estudos clínicos adicionais, esses fármacos podem estar associados a uma incidência menor de broncospasmo, redução do metabolismo dos lipídeos, impotência, redução do fluxo sanguíneo regional, aumento da resistência vascular e sintomas de abstinência. Uma menor incidência desses efeitos adversos seria particularmente benéfica em pacientes que apresentam resistência à insulina e diabetes melito, além da hipertensão (Toda, 2003). A importância clínica de algumas dessas diferenças relativamente sutis nas propriedades farmacológicas ainda não está bem esclarecida nos seres humanos. Tem havido interesse particular em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva ou doença oclusiva arterial periférica.

O propranolol e outros antagonistas não seletivos dos receptores β inibem a vasodilatação causada pelo isoproterenol e aumentam a resposta pressora à epinefrina. O que é particularmente significativo em pacientes com feocromocitoma, em que os antagonistas dos receptores β só devem ser utilizados após estabelecimento de bloqueio adequado dos receptores α . Isso evita a vasoconstrição não compensada, mediada pelos receptores α , causados pela epinefrina secretada pelo tumor.

Sistema pulmonar. Os antagonistas dos receptores β não seletivos, como o propranolol, bloqueiam os receptores β_2 no músculo liso brônquico. Esse bloqueio habitualmente tem pouco efeito sobre a função pulmonar de indivíduos normais. Todavia, nos pacientes com DPOC, esse bloqueio pode resultar em broncoconstrição potencialmente fatal. Embora os antagonistas β_1 -seletivos ou os antagonistas com atividade simpaticomimética intrínseca tenham menor tendência do que o propranolol em aumentar a resistência das vias respiratórias em pacientes com asma, eles devem ser utilizados com muita cautela — ou nem devem ser utilizados —, em pacientes com doenças broncoespásticas. Certos fármacos, como o celiprolol, com seletividade pelos receptores β_1 e agonismo parcial nos receptores β_2 , possuem potencial promissor, apesar de a experiência clínica ser limitada.

Efeitos metabólicos. Os antagonistas dos receptores β modificam o metabolismo dos carboidratos e dos lipídeos. As catecolaminas promovem a glicogenólise e mobilizam a

Tabela 12-4

Antagonistas dos receptores β de terceira geração com supostos mecanismos adicionais de vasodilatação

PRODUÇÃO DE ÓXIDO NÍTRICO	AGONISMO DOS RECEPTORES β_2	ANTAGONISMO DOS RECEPTORES α_1	BLOQUEIO DA ENTRADA DE Ca^{2+}	ABERTURA DOS CANAIS DE K^+	ATIVIDADE ANTIOXIDANTE
Celiprolol ^a Nebivolol ^a Carteolol Bopindolol ^a Nipradilol ^a	Celiprolol ^a Carteolol Bopindolol ^a	Carvedilol Bucindolol ^a Bevantolol ^a Nipradilol ^a Labetalol	Carvedilol Betaxolol Bevantolol ^a	Tilisolol ^a	Carvedilol

^aAtualmente não disponíveis nos EUA, onde a maior parte encontra-se em fase de investigação para uso.

glicose em resposta à hipoglicemia. Os bloqueadores não seletivos podem retardar a recuperação da hipoglicemia no diabetes melito tipo 1 (dependente de insulina), porém raramente no diabetes melito tipo 2. Além de bloquear a glicogenólise, esses antagonistas podem interferir nos efeitos contrarreguladores das catecolaminas secretadas durante a hipoglicemia ao atenuar a percepção de sintomas, como tremor, taquicardia e nervosismo. Por conseguinte, os antagonistas dos receptores β -adrenérgicos devem ser utilizados com muita cautela em pacientes com diabetes lábil e frequentes reações hipoglicêmicas. Se um fármaco desse tipo for indicado, prefere-se um antagonista β_1 -seletivo, visto que esses têm menos tendência a retardar a recuperação da hipoglicemia (DiBari e cols., 2003).

Os receptores β medeiam a ativação da lipase sensível a hormônio nas células adiposas, resultando na liberação de ácidos graxos livres na circulação (Capítulo 8). Esse aumento no fluxo de ácidos graxos constitui uma importante fonte de energia para o músculo em atividade. Os antagonistas dos receptores β podem atenuar a liberação

de ácidos graxos livres do tecido adiposo. Os antagonistas dos receptores β não seletivos reduzem o HDL-colesterol e aumentam o LDL e os triglicerídeos. Em contraste, os antagonistas β_1 -seletivos, incluindo o celiprolol, o carteolol, o nebivolol, o carvedilol e o bevantolol, melhoram o perfil dos lipídeos séricos de pacientes com dislipidemia. Enquanto certos fármacos, como o propranolol e o atenolol, aumentam os triglicerídeos, os níveis plasmáticos de triglicerídeos são reduzidos com o uso crônico de celiprolol, carvedilol e carteolol (Toda, 2003).

Em contraste com os bloqueadores β clássicos, que diminuem a sensibilidade à insulina, os antagonistas dos receptores β vasodilatadores (p. ex., celiprolol, nipradilol, carteolol, carvedilol e dilevalol) aumentam a sensibilidade à insulina em pacientes que apresentam resistência à insulina. Juntamente com seus efeitos cardioprotetores, a melhora da sensibilidade à insulina por antagonistas dos receptores β vasodilatadores pode contrabalançar parcialmente o risco de agravamento das anormalidades dos lipídeos associadas ao diabetes. Se houver necessidade de administrar bloqueadores β , os antagonistas β_1 -seletivos ou dos receptores β vasodilatadores são preferidos. Além disso, pode ser necessário utilizar antagonistas dos receptores β em associação com outros fármacos (p. ex., inibidores da HMG-CoA redutase) para melhorar os efeitos metabólicos adversos (Dunne e cols., 2001).

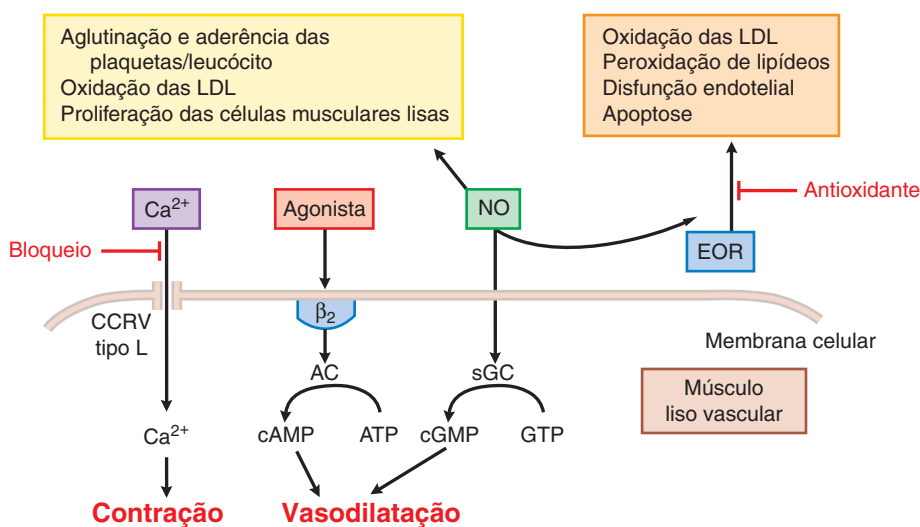


Figura 12-9 Mecanismos subjacentes às ações dos β -bloqueadores vasodilatadores nos vasos sanguíneos. EOR, espécie de oxigênio reativo; sGC, guanililciclase solúvel; AC, adenililciclase; CCRVR do tipo L, canal de Ca^{2+} regulado por voltagem do tipo L. (Reproduzida, com autorização, de Toda, 2003. Direitos autorais © Elsevier.)

Os agonistas dos receptores β diminuem as concentrações plasmáticas de K^+ ao promover a captação do íon, predominantemente no músculo esquelético. Em repouso, a infusão de epinefrina provoca diminuição na concentração plasmática de K^+ . A acentuada elevação nas concentrações de epinefrina, que ocorre na presença de estresse (como infarto do miocárdio), pode causar hipopotassemia, podendo predispor a arritmias cardíacas. O efeito hipopotassêmico da epinefrina é bloqueado por um antagonista experimental, ICI 118551, que exibe alta afinidade pelos receptores β_2 e β_3 . O exercício provoca aumento do efluxo de K^+ do músculo esquelético. As catecolaminas tendem a tamponar a elevação do K^+ , aumentando seu influxo no músculo. Os bloqueadores β anulam esse efeito de tamponamento.

Outros efeitos. Os antagonistas dos receptores β bloqueiam o tremor induzido pelas catecolaminas. Bloqueiam também a inibição da desgranulação dos mastócitos causada por elas.

EFEITOS ADVERSOS E PRECAUÇÕES

O efeito adverso mais comum dos antagonistas β resulta como consequência farmacológica do bloqueio β . Efeitos adversos graves que não resultem ao bloqueio dos receptores β são raros.

Sistema cardiovascular. Como o sistema nervoso simpático é o responsável pela performance cardíaca em vários indivíduos com função miocárdica comprometida, os antagonistas β podem induzir insuficiência cardíaca congestiva nos pacientes suscetíveis. Assim, o bloqueio β pode causar ou agravar a insuficiência cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca compensada, infarto agudo do miocárdio ou cardiomegalia. Não se sabe se os antagonistas β que possuem atividade simpaticomimética intrínseca ou propriedades vasodilatadoras periféricas são mais seguros nestas situações. No entanto há evidências convincentes que a administração crônica de antagonistas β é eficaz em prolongar a vida no tratamento da insuficiência cardíaca em pacientes selecionados (discutido mais adiante neste capítulo e no Capítulo 28).

Bradycardia é a resposta normal ao bloqueio β ; contudo, em pacientes com defeito de condução atrioventricular, parcial ou completa, os antagonistas β podem causar bradiarritmias. Cautela particular deve ser dada aos pacientes que estão sob tratamento com outros fármacos, como verapamil ou vários fármacos antiarrítmicos, que podem impedir a função sino-nodo ou a condução AV.

Alguns pacientes sob tratamento com antagonistas β se queixam de frio nas extremidades. Os sintomas de doença vascular periférica podem se agravar, embora isso seja incomum, ou pode ocorrer o fenômeno de Raynaud. O risco de agravar claudicação intermitente provavelmente é muito pequeno com esta classe de fármacos, e os benefícios clínicos dos agonistas β em pacientes com doença vascular periférica e doença coronária coexistente pode ser muito importante.

A interrupção brusca do antagonista β após tratamento de longa duração pode agravar a angina e aumentar o risco de morte súbita. O mecanismo subjacente não está esclarecido, mas está estabelecido que há aumento de sensibilidade aos agonistas β -adrenérgicos em pacientes submetidos a tratamentos de longa duração com certos antagonistas β , depois que o bloqueador é retirado abruptamente. Por exemplo, a resposta cronotrópica ao isoproterenol é embotada em pacientes que estão recebendo antagonista β , contudo, a interrupção abrupta do propranolol leva a uma sensibilidade maior do que o normal ao isoproterenol. Este aumento de sensibilidade pode ser atenuado reduzindo a dose do bloqueador β durante várias semanas antes da suspensão. A supersensibilidade ao isoproterenol também foi observada depois da interrupção abrupta de metoprolol, mas não com pindolol. Esta responsividade β aumentada pode resultar da sensibilização dos receptores β . O número de receptores β nos linfócitos circulantes aumenta em pacientes que receberam propranolol por longos períodos; o pindolol provoca efeito oposto. Uma estratégia ótima para interromper o uso de bloqueadores β não é conhecida, mas é prudente diminuir a dose gradualmente e restringir exercícios durante este período.

Função pulmonar. O principal efeito adverso dos antagonistas β é causado pelo bloqueio dos receptores β_2 nos músculos liso bronquiais. Estes receptores são particularmente importantes para promover broncodilatação em pacientes com doença broncoespástica e os bloqueadores β podem ser potencialmente fatais ao aumentar a resistência das vias respiratórias em tais pacientes.

Fármacos com seletividade pelos receptores β_1 -adrenérgicos ou os que exibem atividade simpaticomimética intrínseca em receptores β_2 podem ser menos prováveis de induzir broncospasmo. Como a seletividade dos β bloqueadores pelos receptores β_1 é modesta, estes fármacos devem ser evitados o quanto possível em pacientes com asma. Contudo, em certos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica e doença cardiovascular (hipertensão, insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana), a vantagem potencial de usar antagonistas β_1 após infarto do miocárdio pode superar o risco de agravar a função pulmonar (Salpeter e cols., 2005).

Sistema nervoso central (SNC). Os efeitos adversos dos antagonistas β relacionados ao SNC incluem fadiga, distúrbios do sono (incluindo insônia e pesadelos) e depressão. A associação entre estes fármacos e a depressão aceita antigamente não é corroborada com os estudos clínicos mais recentes (Gerstman e cols., 1996; Ried e cols., 1998). A atenção voltou-se para a relação entre a incidência de efeitos adversos dos antagonistas β e sua lipofilicidade, contudo não surgiu nenhuma correlação clara.

Metabolismo. Conforme descrito, o bloqueio β -adrenérgico pode embotar o reconhecimento da hipoglicemia pelos pacientes; também pode retardar a recuperação da hipoglicemia induzida por insulina. Os antagonistas β devem ser usados com extrema cautela

em pacientes com diabetes propensos a reações hipoglicêmicas; os agentes β_1 -seletivos são preferíveis para estes pacientes. Os benefícios do antagonismo β no diabetes tipo I com infarto do miocárdio podem superar o risco em pacientes selecionados (Gottlieb e cols., 1998).

Miscelânea. A incidência de disfunção sexual em homens com hipertensão tratados com antagonistas β não está bem definida. Embora a experiência com o uso de antagonistas β -adrenérgicos durante a gestação esteja aumentando, informações sobre a segurança destes fármacos durante a gestação ainda são limitadas.

Dosagem excessiva. As manifestações de intoxicação por antagonistas dos receptores β dependem das propriedades farmacológicas do fármaco ingerido, particularmente de sua seletividade β_1 , atividade simpaticomimética intrínseca e propriedades de estabilização da membrana. As manifestações comuns de dosagens excessivas consistem em hipotensão, bradicardia, prolongamento do tempo de condução AV e alargamento dos complexos QRS. Podem ocorrer convulsões e depressão, bem como hipoglicemia e broncospasmo. A bradicardia significativa deve ser tratada inicialmente com atropina, mas com frequência é necessário o uso de marca-passo cardíaco. Podem ser necessárias grandes doses de isoproterenol ou de agonista dos receptores α para o tratamento da hipotensão. O glucagon, que atua em seu próprio GPCR e independente do receptor β -adrenérgico, tem efeitos cronotrópicos e inotrópicos positivos, de modo que o fármaco tem sido útil em alguns pacientes que receberam dose excessiva de antagonista β .

Interações medicamentosas. Foram observadas interações tanto farmacocinéticas quanto farmacodinâmicas entre os antagonistas β e outros fármacos. Interações com simpaticomiméticos, bloqueadores α e agonistas β são previsíveis pela farmacologia. Os sais de alumínio, a colestiramina e o colestipol, podem diminuir a absorção dos β -bloqueadores. Certos fármacos, como a fenitoína, a rifampicina e o fenobarbital, bem como o fumo de cigarros, induzem as enzimas de biotransformação hepática e podem diminuir as concentrações plasmáticas de antagonistas dos receptores β que são extensamente biotransformados (p. ex., propranolol). A cimetidina e a hidralazina podem aumentar a biodisponibilidade de fármacos como o propranolol e o metoprolol, afetando o fluxo sanguíneo hepático. Os antagonistas dos receptores β podem comprometer a depuração da lidocaína.

Outras interações medicamentosas têm explicações farmacodinâmicas. Por exemplo, os antagonistas β e os bloqueadores dos canais de Ca^{2+} exercem efeitos aditivos sobre o sistema de condução cardíaca. Com frequência, utilizam-se os efeitos aditivos sobre a pressão arterial entre β -bloqueadores e outros anti-hipertensivos com vantagem clínica. Entretanto, os efeitos anti-hipertensivos dos antagonistas dos receptores β podem ser antagonizados pela indometacina e por outros agentes anti-inflamatórios não esteroides (Capítulo 34).

USOS TERAPÊUTICOS

Doenças cardiovasculares

Os antagonistas dos receptores β são extensamente utilizados no tratamento da hipertensão, da angina e das

síndromes coronarianas agudas, bem como da insuficiência cardíaca congestiva (Capítulos 27 e 28). Esses fármacos também são utilizados com frequência no tratamento das arritmias supraventriculares e ventriculares (Capítulo 29).

Infarto do miocárdio. Tem havido muito interesse no uso de antagonistas β no tratamento do infarto agudo do miocárdio e na prevenção de recidivas em pacientes que sobreviveram ao primeiro ataque. Vários estudos clínicos mostraram que a administração de antagonistas β durante as fases iniciais do infarto agudo do miocárdio e a sua manutenção prolongada podem reduzir a taxa de mortalidade em cerca de 25% (Freemantle e cols., 1999). O mecanismo preciso envolvido permanece desconhecido; todavia, os efeitos favoráveis dos antagonistas β podem decorrer da menor demanda de oxigênio do miocárdio, da redistribuição do fluxo sanguíneo miocárdico e de suas ações antiarrítmicas. Os benefícios provavelmente são muito menores se os antagonistas dos receptores β -adrenérgicos forem administrados apenas durante um curto período. Em estudos de prevenção secundária, dispõe-se de dados favoráveis e mais extensos de estudos clínicos do propranolol, metoprolol e timolol. Apesar desses benefícios comprovados, muitos pacientes com infarto do miocárdio não recebem antagonistas dos receptores β -adrenérgicos.

Insuficiência cardíaca congestiva. Uma observação clínica comum consiste no fato de que a administração aguda de antagonistas dos receptores β pode agravar acentuadamente a insuficiência cardíaca congestiva ou até mesmo precipitá-la em pacientes compensados com múltiplas formas de cardiopatia, como cardiomiopatia isquêmica ou congestiva. Por conseguinte, a hipótese segundo a qual os antagonistas dos receptores β poderiam ser eficazes no tratamento a longo prazo da insuficiência cardíaca originalmente não pareceu apropriada para muitos médicos. Entretanto, as respostas simpáticas reflexas à insuficiência cardíaca podem estressar o coração em falência e exacerbar a progressão da doença, de modo que o bloqueio dessas respostas poderia ser benéfico. Vários estudos clínicos randomizados bem-planejados, envolvendo inúmeros pacientes, demonstraram que certos antagonistas β são altamente efetivos no tratamento de pacientes com todos os graus de insuficiência cardíaca secundária à disfunção sistólica ventricular esquerda. Foi constatado que os fármacos melhoram a função do miocárdio e a qualidade de vida e prolongam a vida dos pacientes. Considerando-se a história dos avanços terapêuticos no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva, é interessante observar como essa classe de fármacos passou de uma categoria de contraindicação absoluta para uma posição de padrão na assistência em muitos contextos.

Foram conduzidos estudos clínicos de grande porte com o carvedilol, o bisoprolol, o metoprolol, o xamoterol, o bucindolol, o betaxolol, o nebivolol e o talinolol (Cleland, 2003). Foi constatado que o carvedilol, o metoprolol e o bisoprolol reduzem a taxa de mortalidade em grandes coortes de pacientes com insuficiência cardíaca crônica estável, independente da gravidade (Bolger e Al-Nasser, 2003; Cleland, 2003). No uso inicial de β -bloqueadores no tratamento da insuficiência cardíaca, os primeiros efeitos frequentemente são neutros ou até mesmo adversos. Os benefícios surgem e acumulam-se gradualmente no decorrer de um período de semanas a meses, embora os benefícios do carvedilol, um β -bloqueador vasodilatador de terceira geração, possam ser observados em poucos dias em pacientes com insuficiência cardíaca grave. Observa-se também uma redução na hospitalização dos pacientes, juntamente com uma redução na taxa de mortalidade e menor número de mortes súbitas e mortes causadas por insuficiência cardíaca progressiva. Esses benefícios estendem-se a pacientes com asma e com diabetes melito (Cruickshank, 2002; Dunne e cols., 2001; Salpeter, 2003; Self e cols., 2003). Os pacientes com fibrilação atrial e insuficiência cardíaca também podem beneficiar-se do bloqueio β (Kühkamp e cols., 2002). Já esses pacientes apresentam maior taxa de mortalidade, e o benefício dos β -bloqueadores pode não ser comparável aos observados no ritmo sinusal (Fung e cols., 2003). O bloqueio β a longo prazo diminui o volume cardíaco, a hipertrofia do miocárdio e a pressão de enchimento e aumenta a fração de ejeção (p. ex., remodelagem ventricular). Os antagonistas β têm impacto sobre a mortalidade, mesmo antes da observação de efeitos benéficos sobre a função ventricular, possivelmente devido à prevenção das arritmias ou a uma redução dos eventos vasculares agudos.

Alguns pacientes não conseguem tolerar os β -bloqueadores. Espera-se que os estudos clínicos em andamento possam identificar as características comuns que definem essa população, de modo que os β -bloqueadores possam ser evitados nesses pacientes (Bolger e Al-Nasser, 2003). Devido a uma verdadeira possibilidade de agravamento agudo da função cardíaca, os antagonistas dos receptores β só devem ser iniciados por médicos especializados em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva. Como se pode antecipar, o início do tratamento com doses muito baixas, aumentando gradualmente com o decorrer do tempo, dependendo da resposta de cada paciente, são decisivos no uso seguro desses fármacos em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva.

Não se sabe se é necessário bloquear apenas o receptor β_1 -adrenérgico, ou se seria mais conveniente utilizar agentes não seletivos no tratamento da insuficiência cardíaca. O bloqueio dos receptores β_2 -adrenérgicos pode aumentar a vasoconstrição periférica e a broncoconstrição, exercendo, portanto, um efeito deletério. Já o bloqueio dos receptores β_2 poderia ser vantajoso, devido a uma proteção mais efetiva das células cardíacas do excesso de catecolaminas e da hipotensão. Algumas autoridades sugeriram que os antagonistas β não seletivos, que bloqueiam os receptores tanto β_1 quanto β_2 e que também possuem ações vasodilatadoras periféricas (β -bloqueadores de terceira geração), podem oferecer o melhor benefício miocárdico, metabólico e hemodinâmico (Cleland, 2003) (Capítulo 28). Alguns especialistas recomendaram que os β -bloqueadores sejam considerados como parte do esquema terapêutico-padrão de todos os pacientes com insuficiência cardíaca leve a moderada (Goldstein, 2002; Maggioni e cols., 2003).

Sinalização dos receptores β -adrenérgicos na insuficiência cardíaca e seu tratamento. Os mecanismos celulares ou subcelulares subjacentes responsáveis pelos efeitos benéficos dos β -bloqueadores ainda não estão bem

esclarecidos. A atividade do sistema nervoso simpático encontra-se aumentada em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (Bristow e cols., 1985). As infusões de β -agonistas são tóxicas para o coração em vários modelos de animais. Além disso, a expressão excessiva dos receptores β em camundongos transgênicos resulta em cardiomiopatia dilatada (Engelhardt e cols., 1999). Ocorrem diversas alterações na sinalização dos receptores β no miocárdio de pacientes com insuficiência cardíaca e em uma variedade de modelos animais (Post e cols., 1999). Foi observada uma diminuição consistente no número e no funcionamento dos receptores β_1 na insuficiência cardíaca, com consequente atenuação da estimulação mediada pelos receptores β da resposta inotrópica positiva no coração em falência. Essas alterações podem ser decorrentes, em parte, da expressão aumentada da cinase-1 do receptor β -adrenérgico (β ARK-1, GRK2) (Lefkowitz e cols., 2000). Ver também Capítulos 3 e 8.

É potencialmente interessante que a expressão dos receptores β_2 seja relativamente mantida nessas situações de insuficiência cardíaca. Apesar de os receptores β_1 e β_2 ativarem a adenililciclase através de G_s , há evidências sugerindo que os receptores β_2 também estimulam a G_i , o que pode atenuar as respostas contráteis e levar à ativação de outras vias efetoras distalmente à G_i (Lefkowitz e cols., 2000). A superexpressão dos receptores β_2 -adrenérgicos no coração de camundongo está associada a um aumento da força cardíaca, sem desenvolvimento de cardiomiopatia (Liggett e cols., 2000). A estimulação dos receptores β_3 -adrenérgicos inibe a contração e o relaxamento (Gauthier e cols., 2000). Em contraste com os receptores β_1 e β_2 , ocorre suprarregulação dos receptores β_3 na insuficiência cardíaca (Moniotte e cols., 2001). Essa observação levou à hipótese de que, na insuficiência cardíaca congestiva grave, à medida que as vias dos receptores β_1 e β_2 através da G_s tornam-se menos responsivas, os efeitos inibidores da via dos receptores β_3 pode contribuir para os efeitos deletérios da estimulação simpática nessa insuficiência (Morimoto e cols., 2004). Por conseguinte, o bloqueio dos receptores β_3 por antagonistas β (p. ex., carvedilol) poderia melhorar a tolerabilidade aguda e o benefício dos antagonistas dos receptores β_1 e β_2 (Moniotte e cols., 2001; Morimoto e cols., 2004).

Os mecanismos pelos quais os antagonistas dos receptores β diminuem a mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva permanecem incertos. Isso talvez não seja surpreendente, visto que o processo pelo qual essa classe de fármacos reduz a pressão arterial em pacientes com hipertensão ainda não foi estabelecido, a despeito de anos de investigação (Capítulo 27). Isso representa muito mais do que uma tarefa acadêmica; a compreensão mais profunda das vias envolvidas poderia levar a uma seleção dos fármacos disponíveis mais apropriados, bem como ao desenvolvimento de novos compostos com propriedades especialmente desejáveis. As diferenças potenciais entre a função dos receptores β_1 , β_2 e β_3 na insuficiência cardíaca fornecem um exemplo da complexidade da farmacologia adrenérgica nessa síndrome. Há evidências de múltiplos estados de afinidades dos receptores β_1 , do acoplamento de subtipos de receptores β específicos do tipo celular a outras vias de sinalização além do G_s -adenililciclase-AMP cíclico e de alteração das propriedades dos receptores quando os receptores β_2 e β_3 são hetero-oligômeros (Breit e cols., 2004; Rozec e cols., 2003). Esses achados revelam que existem oportunidades para o desenvolvimento futuro de uma terapia mais específica com antagonistas β .

Foi sugerida a atuação de diversos mecanismos nos efeitos benéficos dos antagonistas dos receptores β na insuficiência cardíaca. Como os efeitos excessivos das catecolaminas podem ser tóxicos para o coração, particularmente pela ativação dos receptores β_1 , a inibição da via pode ser útil para preservar a função do miocárdio. Além disso, o antagonismo dos receptores β no coração pode atenuar a remodelagem cardíaca, o que normalmente pode ter efeitos deletérios sobre a função cardíaca. É interessante assinalar que a ativação dos receptores β e o aumento do AMP cíclico celular pode promover a morte das células cardíacas por apoptose (Singh e cols., 2000; Brunton, 2005; Ding e cols., 2005). Além disso, as propriedades de certos antagonistas dos receptores β , que decorrem de outras propriedades não relacionadas desses fármacos, podem ser potencialmente importantes. Por exemplo, a redução da pós-carga pelo carvedilol pode ser relevante. A importância potencial das propriedades α_1 -antagonistas e antioxidantes do carvedilol em seus efeitos benéficos em pacientes com insuficiência cardíaca não está bem esclarecida (Ma e cols., 1996).

Uso de antagonistas β em outras doenças cardiovasculares. Os antagonistas dos receptores β , particularmente o propranolol, são utilizados no tratamento da cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica. O propranolol é útil para aliviar a angina, as palpitações e a síncope em pacientes com esse distúrbio. Sua eficácia provavelmente está relacionada com o alívio parcial do gradiente de pressão ao longo do trato de saída. Os β -bloqueadores também podem atenuar a cardiomiopatia induzida por catecolaminas no feocromocitoma.

Os β -bloqueadores são utilizados frequentemente no tratamento clínico do aneurisma aórtico dissecante agudo; sua utilidade provém da redução da força de contração do miocárdio e da velocidade de desenvolvimento dessa força. O nitroprusso de sódio constitui uma alternativa; todavia, quando administrado na ausência de bloqueio dos receptores β , provoca taquicardia indesejável. Os pacientes com síndrome de Marfan podem desenvolver dilatação progressiva da aorta, podendo resultar em dissecação e regurgitação aórtica, uma importante causa de morte nesses pacientes. O tratamento crônico com propranolol pode ser eficaz para reduzir a progressão dessa dilatação e suas complicações em pacientes com síndrome de Marfan (Shores e cols., 1994).

Glaucoma. Os antagonistas dos receptores β são muito úteis no tratamento do glaucoma de ângulo aberto crônico. Atualmente, dispõe-se de seis fármacos: o carteolol, o betaxolol, o levobunolol, o metipranolol, o timolol e o levobetaxolol. O timolol, o levobunolol, o carteolol e o metipranolol são agentes não seletivos, enquanto o betaxolol e o levobetaxolol são β_1 -seletivos. Nenhum desses fármacos possui significativa atividade simpaticomimética intrínseca ou estabilizadora da membrana. A administração tópica de β -bloqueadores tem pouco ou nenhum efeito sobre o tamanho ou a acomodação da pupila, e esses fármacos não causam visão embaçada nem cegueira noturna, que são frequentemente observadas com os mióticos. Esses agentes diminuem a produção de humor aquoso, que parece constituir o mecanismo de sua eficiência clínica. O glaucoma e seu tratamento são apresentados no Capítulo 64.

Os antagonistas β , em geral, são administrados na forma de gotas oftálmicas, com início de ação em aproximadamente 30 min e duração de 12-24 h. Embora a administração tópica de β -bloqueadores

seja habitualmente bem tolerada, a absorção sistêmica pode resultar em efeitos adversos cardiovasculares e pulmonares em pacientes suscetíveis. Por conseguinte, esses fármacos devem ser utilizados com muita cautela em portadores de glaucoma, que correm risco de apresentar os efeitos adversos sistêmicos dos antagonistas dos receptores β (p. ex., pacientes com asma brônquica, DPOC grave ou aqueles com bradiarritmias). O uso tópico de β -bloqueadores no tratamento do glaucoma é discutido de modo mais pormenorizado no Capítulo 64. Verificou-se que três β -bloqueadores (betaxolol, metipranolol e timolol) também conferem proteção aos neurônios da retina, aparentemente em virtude de sua capacidade de atenuar o influxo neuronal de Ca^{2+} e Na^+ (Wood e cols., 2003). O betaxolol é o antiglaucoma mais eficaz na redução do influxo de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$. Os β -bloqueadores podem ser capazes de diminuir a morte das células ganglionares no glaucoma, podendo o levobetaxolol ser um neuroprotetor mais importante do que o timolol em virtude de sua maior capacidade de bloquear o influxo de Na^+ e Ca^{2+} (Osborne e cols., 2004).

Outros usos. Muitos dos sinais e sintomas de hipertireoidismo lembram as manifestações da atividade aumentada do sistema nervoso simpático. Com efeito, o excesso de hormônio tireoidiano aumenta a expressão dos receptores β em alguns tipos de células. Os antagonistas dos receptores β controlam muitos dos sinais e sintomas cardiovasculares do hipertireoidismo e mostram-se úteis como adjuvantes da terapia mais definitiva. Além disso, o propranolol inibe a conversão periférica da tiroxina em triiodotironina, um efeito que pode ser independente do bloqueio dos receptores β . Todavia, recomenda-se ter muita cautela no tratamento de pacientes com cardiomegalia, visto que o uso desses antagonistas pode precipitar insuficiência cardíaca congestiva (ver Capítulo 39 para uma discussão mais pormenorizada do tratamento do hipertireoidismo).

Propranolol, timolol e metoprolol mostram-se efetivos na profilaxia da enxaqueca (Tfelt-Hansen, 1986). O mecanismo desse efeito ainda não é conhecido, e esses fármacos não são úteis no tratamento das crises agudas.

O propranolol e outros β -bloqueadores são efetivos no controle dos sintomas agudos de pânico em indivíduos que precisam atuar em público ou em outras situações que provocam ansiedade. A administração profilática do fármaco pode acalmar os oradores, e pode-se observar também uma melhora no desempenho dos músicos. Ocorre uma redução da taquicardia, dos tremores musculares e outros sinais de aumento da atividade simpática. O propranolol também pode ser útil no tratamento do tremor essencial.

Os β -bloqueadores podem ter algum valor no tratamento de pacientes em fase de abstinência do álcool ou daqueles com acatisia. O propranolol e o nadolol são eficazes na prevenção primária do sangramento de varizes em pacientes com hipertensão portal causada por cirrose hepática (Bosch, 1998; Villanueva e cols., 1996). O mononitrato de isossorbida pode aumentar a queda da pressão porta observada em alguns pacientes tratados com antagonistas β . Esses fármacos também são úteis para reduzir o risco de sangramento recorrente de varizes.

USO CLÍNICO DOS ANTAGONISTAS DE RECEPTORES β -ADRENÉRGICOS

A escolha de um antagonista dos receptores β . Os vários antagonistas dos receptores β utilizados no tratamento da hipertensão e da angina parecem exibir eficácia semelhante. A escolha do mais apropriado para determinado

paciente deve basear-se em diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas, no custo e na presença de problemas clínicos concomitantes. No caso de algumas doenças (p. ex., infarto do miocárdio, enxaqueca, cirrose com varizes e insuficiência cardíaca congestiva), não se deve pressupor que todos os membros dessa classe de fármacos podem ser utilizados de modo intercambiável; deve-se escolher o apropriado para aqueles que exibem eficácia documentada para a doença em questão. Os antagonistas β_1 -seletivos são preferíveis para pacientes com broncoespasmo, diabetes, doença vascular periférica ou fenômeno de Raynaud. Embora não se tenha estabelecido claramente qualquer vantagem clínica para os antagonistas dos receptores β com atividade simpaticomimética intrínseca, esses fármacos podem ser preferíveis para pacientes com bradicardia. Além disso, os antagonistas β de terceira geração que bloqueiam os receptores α_1 , estimulam os receptores β_2 , potencializam a produção de NO, bloqueiam a entrada de Ca^{2+} , abrem os canais de K^+ ou exibem propriedades antioxidantes podem oferecer vantagens terapêuticas.

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES β -ADRENÉRGICOS NÃO SELETIVOS

Propranolol

Tendo em vista a extensa experiência com o propranolol, constitui-se de um protótipo útil (Tabela 12-5). Ele interage com os receptores β_1 e β_2 com igual afinidade, carece de atividade simpaticomimética intrínseca e não bloqueia os receptores α .

Absorção, destino e excreção. O propranolol é altamente lipofílico e sofre absorção quase completa após administração oral. Entretanto, grande parte é biotransformado pelo fígado durante a primeira passagem pela circulação porta; em média, apenas cerca de 25% de uma dose alcançam a circulação sistêmica. Além disso, observa-se uma grande variação interpessoal na sua depuração pré-sistêmica pelo fígado, que contribui para a enorme variabilidade de suas concentrações plasmáticas (cerca de 20 vezes) após a administração oral, bem como para a ampla faixa de doses em termos de eficácia terapêutica. Uma desvantagem clínica do propranolol consiste na possível necessidade de múltiplos aumentos da dose com o decorrer do tempo. O grau de extração hepática declina com o aumento da dose. A biodisponibilidade do propranolol pode ser aumentada pela ingestão concomitante de alimento, bem como durante a sua administração prolongada.

O propranolol possui grande volume de distribuição (4 litros/kg) e penetra facilmente no SNC. Cerca de 90% do fármaco na circulação estão ligados às proteínas plasmáticas. Ele é extensamente biotransformado, e a maior parte dos metabólitos aparece na urina. O 4-hidroxiopropranolol é um produto do metabolismo hepático, que possui alguma atividade de antagonista β -adrenérgico.

A análise da sua distribuição, da sua depuração hepática e atividade é complicada pela estereoespecificidade desses processos (Walle e cols., 1988). Os enantiômeros (–) do propranolol e de

outros β -bloqueadores são as formas ativas do fármaco. O enantiômero (–) de propranolol parece ser depurado mais lentamente do organismo do que o enantiômero inativo. A depuração do propranolol pode variar de acordo com o fluxo sanguíneo hepático e a presença de hepatopatia; além disso, pode mudar durante a administração de outros fármacos que afetam o metabolismo hepático. A monitoração das suas concentrações plasmáticas tem pouca aplicação, visto que as variáveis clínicas finais (redução da pressão arterial e da frequência cardíaca) são facilmente determinadas. As relações entre as concentrações plasmáticas de propranolol e seus efeitos farmacodinâmicos são complexas; por exemplo, apesar de sua meia-vida curta no plasma (cerca de 4 h), o efeito anti-hipertensivo é longo o suficiente para permitir a sua administração duas vezes/dia. Parte do enantiômero (–) do propranolol e de outros β -bloqueadores é captada nas terminações nervosas simpáticas e liberada com estimulação nervosa simpática (Walle e cols., 1988).

Foi desenvolvida uma formulação de liberação prolongada do propranolol para manter suas concentrações terapêuticas no plasma durante um período de 24 h. A supressão da taquicardia induzida por exercício é mantida durante todo o intervalo entre as doses, e pode-se obter uma melhor adesão do paciente ao tratamento.

Usos terapêuticos. Para o tratamento da hipertensão e da angina, a dose oral inicial de propranolol é geralmente de 40-80 mg/dia. A seguir, pode-se titular a dose para cima, até obter a resposta ótima. No tratamento da angina, pode-se aumentar a dose a intervalos de menos de 1 semana, de acordo com a indicação clínica. Na hipertensão, a resposta total da pressão arterial pode não aparecer durante várias semanas. Tipicamente, as doses são inferiores a 320 mg/dia. Se for administrado 2 vezes/dia contra a hipertensão, deve-se medir a pressão arterial imediatamente antes de uma dose para assegurar que a duração do efeito será prolongada o suficiente. É possível avaliar a suficiência do bloqueio β -adrenérgico ao se medir a supressão da taquicardia induzida por exercício. O propranolol é utilizado também no tratamento das arritmias/taquicardias supraventriculares, arritmias/taquicardias ventriculares, contrações ventriculares prematuras, taquiarritmias induzidas por digitálicos, infarto do miocárdio, feocromocitoma, tremor essencial e profilaxia da enxaqueca. Tem sido também utilizado para várias indicações ainda não aprovadas, incluindo tremores parkinsonianos (apenas a formulação de liberação prolongada), acatisia induzida por agentes antipsicóticos, sangramento de varizes na hipertensão portal e transtorno de ansiedade generalizada (Tabela 12-4).

O propranolol pode ser administrado por via intravenosa para o tratamento das arritmias potencialmente fatais ou a pacientes sob anestesia. Nessas circunstâncias, a dose habitual é de 1-3 mg, administrada lentamente (menos de 1 mg/min), com monitoração cuidadosa e frequente da pressão arterial, ECG e função cardíaca. Se não for obtida a resposta adequada, pode-se administrar uma segunda dose depois de vários minutos. Se a bradicardia for excessiva, deve-se administrar atropina para aumentar a frequência cardíaca. A mudança para o tratamento via oral deve ser efetuada o mais rápido possível. O uso do propranolol está associado a redução da mortalidade em 26% na triagem do ataque cardíaco β -bloqueador (BHAT) (Dobre e cols., 2007).

Nadolol

O nadolol é um antagonista de ação prolongada, com igual afinidade pelos receptores β_1 e β_2 . Carece de atividade estabilizadora da membrana e simpaticomimética intrínseca. Uma característica distintiva do nadolol

Tabela 12-5

Resumo dos agonistas e antagonistas adrenérgicos

CLASSE	FÁRMACO	AÇÕES FARMACOLÓGICAS PROEMINENTES	PRINCIPAIS APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS	EFEITOS INDESEJÁVEIS	COMENTÁRIOS
<i>Agonistas não seletivos de ação direta</i>	Epinefrina (α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , β_3)	↑ frequência cardíaca ↑ pressão arterial ↑ contratilidade Ligeira ↓ na RVP ↑ débito cardíaco Vasoconstrição (vísceras) Vasodilatação (músculo esquelético) ↑ glicemia e lactato	Glaucoma de ângulo aberto Com anestésicos locais para prolongar a ação Choque anafilático Bloqueio cardíaco completo ou parada cardíaca Broncodilatador na asma	Palpitação Arritmias cardíacas Hemorragia cerebral Cefaleia Tremor Inquietação	Não administrada por via oral Salva a vida do indivíduo na anafilaxia ou na parada cardíaca
	Norepinefrina (α_1 , α_2 , β_1 , β_2)	↑ pressão arterial sistólica e diastólica Vasoconstrição ↑ RVP ↑ direto da frequência e contração cardíacas ↓ reflexa da frequência cardíaca	Hipotensão	Semelhantes aos da Epi Hipertensão	Não absorvida por via oral
<i>Agonista dos receptores β</i>	Não seletivos ($\beta_1 + \beta_2$)	↓ RVP ↑ débito cardíaco Broncodilatação	Broncodilatador na asma Bloqueio cardíaco completo ou parada cardíaca Choque	Palpitações Taquicardia Taquiarritmias Cefaleia Ruborização da pele Isquemia cardíaca em pacientes com CP	Administração IV Administrado por inalação na asma
β_1 -seletivo	Dobutamina	↑ contratilidade Alguns ↑ frequência cardíaca ↑ condução AV	Tratamento de curta duração da descompensação cardíaca após cirurgia ou em pacientes com ICC ou IM	↑ pressão arterial e da frequência cardíaca	Usada apenas por via IV Utilizar com cautela em pacientes com hipertensão ou arritmias cardíacas

(continua)

Tabela 12-5

Resumo dos agonistas e antagonistas adrenérgicos (*Continuação*)

CLASSE	FÁRMACO	AÇÕES FARMACOLÓGICAS PROEMINENTES	PRINCIPAIS APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS	EFEITOS INDESEJÁVEIS	COMENTÁRIOS
β_2 -seletivos (de ação intermediária)	Bitolterol	Relaxamento do músculo liso brônquico	Broncodilatadores para o tratamento da asma e da DPOC	Tremor do músculo esquelético	Utilizar com cautela em
	Fenoterol	Relaxamento do músculo liso uterino	Fármacos de ação curta/intermediária contra o broncospasmo agudo	Taquicardia e outros efeitos cardíacos observados após administração sistêmica (muito menos com o uso por via inalatória)	pacientes com doença CV (reduzida com administração inalatória) Efeitos adversos mínimos
(Ação longa)	Levassalbutamol	Ativação de outros receptores β_2 após administração sistêmica			
	Metaproterenol				
	Pirbuterol				
	Procaterol				
	Salbutamol				
	Terbutalina				
	Formoterol		Melhor escolha para profilaxia em virtude de sua ação longa		Ação longa favorecida para a profilaxia
	Salmeterol		Ritodrina, para interromper o trabalho de parto prematuro		
<i>Agonistas dos receptores α</i>	Arformoterol				
	Camiterol				
α_1 -seletivos	Indacaterol				
	Ritodrina				
	Metoxamina	Vasoconstrição	Congestão nasal (uso tópico)	Hipertensão	A mefentermina e o metaraminol também atuam indiretamente, liberando NE
	Fenilefrina		Hipotensão postural	Bradicardia reflexa	A midodrina é um pró-fármaco convertido <i>in vivo</i> em composto ativo
	Mefentermina			Boca seca, sedação, hipertensão de rebote com suspensão abrupta	
	Metaraminol				
	Midodrina				
α_2 -seletivos	Clonidina	↓ descarga simpática do cérebro para a periferia, resultando em ↓ RVP e da pressão arterial	Tratamento complementar no choque		A apraclonidina e a brimonidina são utilizadas topicamente no glaucoma e na hipertensão ocular
	Apraclonidina		Hipertensão		A metildopa é convertida no SNC em α -metil NE, um agonista α_2 efetivo
	Guanfacina		Para reduzir a resposta simpática à abstinência de narcóticos, álcool e tabaco		
	Guanabenz				
	Brimonidina	↓ liberação de transmissores simpáticos induzida pelos nervos	Glaucoma		
	α -Metildopa	↓ produção de humor aquoso			

De ação indireta	Anfetamina Metanfetamina Metilfenidato (libera NE periféricamente; NE, DA, 5-HT centralmente)	Estimulação do SNC ↑ pressão arterial Estimulação do miocárdio	Tratamento do TDAH Narcolepsia Obesidade (raramente)	Inquietação Tremor Insônia Ansiedade Taquicardia Hipertensão Arritmias cardíacas	Fármacos de classe II Ocorre tolerância acentuada O uso crônico causa dependência Pode resultar em acidente vascular encefálico hemorrágico em pacientes com doença subjacente O uso prolongado pode causar esquizofrenia paranoide
De ação mista	Dopamina (α_1 , α_2 , β_1 , D_1 ; libera NE) Efedrina (α_1 , α_2 , β_1 , β_2 ; libera NE)	Vasodilatação (leitos coronário, mesentérico e renal) ↑ filtração glomerular e natriurese ↑ frequência e contratilidade cardíacas ↑ pressão arterial sistólica Semelhante à epinefrina estimula o SNC, porém tem ação mais longa	Choque cardiogênico Insuficiência cardíaca congestiva Tratamento da insuficiência renal aguda Broncodilatador para o tratamento da asma Congestão nasal Tratamento da hipotensão e do choque	A administração de altas doses resulta em vasoconstrição Inquietação Tremor Insônia Ansiedade Taquicardia Hipertensão	Importante pela capacidade de manter o fluxo sanguíneo renal Administração IV Administrada por todas as vias Não é utilizada comumente
<i>α-Bloqueadores</i>					
Não seletivos (α -bloqueadores clássicos)	Fenoxibenzamina Fentolamina Tolazolina	↓ RVP e da pressão arterial Venodilatação	Tratamento do excesso de catecolaminas (p. ex., feocromocitoma)	Hipotensão postural Falha da ejeção	Estimulação cardíaca devido ao desencadeamento dos reflexos e liberação aumentada de NE através de bloqueio dos receptores α_2
<i>(continua)</i>					

Tabela 12-5

Resumo dos agonistas e antagonistas adrenérgicos (Continuação)

α_1 -seletivos	Prazosina Terazosina Doxazosina Trimazosina Alfuzosina Tansulosina Silodosina	↓ RVP e da pressão arterial Relaxamento dos músculos lisos do colo da bexiga e na próstata	Hipertensão primária Aumento do fluxo urinário na HPB	Hipotensão postural com a instituição do tratamento	A fenoxibenzamina produz bloqueio dos receptores α de longa duração e, em altas doses, pode bloquear a captação neuronal e extraneuronal de aminas A prazosina e quinazolininas relacionadas são seletivas para os receptores α_1 A tansulosina exibe alguma atividade para receptores α_{1A}
β -Bloqueadores					
Não seletivos (primeira geração)	Nadolol Pembutolol Pindolol Propranolol Timolol	↓ frequência cardíaca ↓ contratilidade ↓ débito cardíaco ↓ condução nos átrios e nodo AV ↑ período refratário, nodo AV Broncoconstrição Hipoglicemia prolongada ↓ AGL plasmáticos ↓ HDL-colesterol ↑ LDL-colesterol e triglicerídeos Hipopotassemia	Angina de peito Hipertensão Arritmias cardíacas ICC Feocromocitoma Glaucoma Cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica Hipertireoidismo Profilaxia da enxaqueca Sintomas de pânico agudo Abstinência de uso abusivo de drogas Sangramento de varizes na hipertensão portal	Bradicardia Efeito inotrópico negativo ↓ débito cardíaco Bradiarritmias ↓ condução AV Broncoconstrição Fadiga Distúrbios do sono (insônia, pesadelos) Prolongamento da hipoglicemia Disfunção sexual em homens Interações medicamentosas	Os efeitos dependem do tônus simpático-suprarrenal Broncoconstrição (problemática em pacientes asmáticos e na DPOC) Hipoglicemia (problemática em pacientes com hipoglicemia e diabéticos) Efeito estabilizador da membrana (propranolol e betaxolol) ASI (acentuada para o pindolol; fraca para o pembutolol, carteolol, labetalol e betaxolol)

β_1 -seletivos (segunda geração)	Acebutolol Atenolol Bisoprolol Betaxolol Esmolol Metoprolol		
Vasodilatadores não seletivos (terceira geração) Vasodilatadores	Carteolol Carvedilol Bucindolol Labetalol	(Efeito estabilizador da membrana) (ASI) (Vasodilatação)	A vasodilatação é observada nos fármacos de terceira geração; múltiplos mecanismos (ver Figura 12-9)
β_1 -seletivos (terceira geração) vasodilatadores	Celiprolol Nebivolol		

AGL, ácidos graxos livres; ASI, atividade simpaticomimética intrínseca; AV, atrioventricular; CV, cardiovascular; CP, coronariopatia; DA, dopamina; D_1 , receptor de dopamina do subtipo 1; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; Epi, epinefrina; 5-HT, serotonina; HPB, hipertrofia prostática benigna; ICC, insuficiência cardíaca congestiva; IM, infarto do miocárdio; NE, norepinefrina; NO, óxido nítrico; RVP, resistência vascular periférica; TDAH, transtorno de déficit de atenção/hiperatividade.

consiste na sua meia-vida relativamente longa. Pode ser utilizado no tratamento da hipertensão e da angina de peito. Os usos ainda não aprovados incluem profilaxia da enxaqueca, tremores parkinsonianos e sangramento de varizes na hipertensão portal.

Absorção, destino e excreção. O nadolol é muito hidrossolúvel e não é absorvido totalmente pelo intestino. Sua biodisponibilidade é de cerca de 35%. A variabilidade interpessoal é menor que a do propranolol. A baixa lipossolubilidade do nadolol pode resultar em concentrações menores no cérebro, em comparação com antagonistas dos receptores β de maior lipossolubilidade. Apesar das frequentes sugestões de que a incidência de efeitos adversos do SNC é menor com antagonistas dos receptores β -hidrofílicos, os dados obtidos de estudos clínicos controlados para corroborar essa hipótese são limitados. O nadolol não é extensamente biotransformado e é excretado em grande parte na sua forma inalterada na urina. A sua meia-vida no plasma é de cerca de 20 h; por conseguinte, em geral é administrado 1 vez/dia. O nadolol pode acumular-se em pacientes com insuficiência renal, exigindo a redução da dose nesses indivíduos.

Timolol

O timolol é um potente antagonista dos receptores β não seletivo. Não tem atividade simpaticomimética intrínseca, nem atividade estabilizadora da membrana. É utilizado no tratamento da hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, infarto agudo do miocárdio e profilaxia da enxaqueca. Em oftalmologia o timolol tem sido usado no tratamento do glaucoma de ângulo aberto e hipertensão intraocular. O mecanismo de ação no tratamento do glaucoma de ângulo aberto não é conhecido com precisão, mas parece que o timolol reduz a produção de humor aquoso bloqueando os receptores β no epitélio ciliar.

Absorção, destino e excreção. O timolol é bem absorvido pelo trato gastrointestinal. É extensamente biotransformado no fígado pela CYP2D6 e sofre metabolismo de primeira passagem. Apenas uma pequena quantidade inalterada aparece na urina. A meia-vida no plasma é de cerca de 4 h. É interessante assinalar que a formulação oftalmológica do timolol, utilizada no tratamento do glaucoma, pode sofrer extensa absorção sistêmica (Capítulo 64). Podem ocorrer efeitos adversos em pacientes suscetíveis como os que padecem de asma ou com insuficiência cardíaca congestiva. A administração sistêmica de cimetidina com timolol oftalmológico tópico aumenta o grau de bloqueio β , resultando em redução da frequência cardíaca em repouso, pressão intraocular e tolerância ao exercício (Ishii e cols., 2000). Para uso oftalmológico o timolol está disponível associado a outros fármacos (p. ex., com dorzolamida ou travoprost). O timolol também oferece benefícios aos pacientes com doença coronária; no período agudo pós-infarto do miocárdio, o timolol reduziu em 39% a mortalidade no Norwegian Multicenter Study.

Pindolol

O pindolol é um antagonista dos receptores β não seletivo, com atividade simpaticomimética intrínseca. Possui baixa atividade estabilizadora da membrana e baixa lipossolubilidade.

Apesar da limitada disponibilidade de dados, os β -bloqueadores com pequena atividade agonista parcial podem produzir reduções menores na frequência cardíaca em repouso e na pressão arterial. Por conseguinte, esses fármacos podem ser preferidos como anti-hipertensivos para pacientes com diminuição da reserva cardíaca ou propensão à bradicardia. Entretanto, o significado clínico do agonismo parcial não foi demonstrado substancialmente em estudos clínicos controlados, mas pode ser importante em determinados pacientes. Os fármacos, como o pindolol, bloqueiam os aumentos induzidos pelo exercício na frequência e débito cardíacos.

Absorção, destino e excreção. A absorção do pindolol é quase completa após administração oral e possui biodisponibilidade moderadamente alta. Essas propriedades tendem a minimizar a variação interpessoal nas concentrações plasmáticas obtidas após a sua administração oral. Cerca de 50% do pindolol são, em última análise, biotransformados no fígado. Os principais metabólitos consistem em derivados hidroxilados, que subsequentemente são conjugados com glicuronídeo ou com sulfato antes de sua excreção renal. O restante é excretado inalterado na urina. A meia-vida plasmática do pindolol é de cerca de 4 h, e a sua depuração encontra-se reduzida em pacientes com insuficiência renal.

ANTAGONISTAS SELETIVOS DOS RECEPTORES β_1 -ADRENÉRGICOS

Metoprolol

O metoprolol é um antagonista β_1 -seletivo, desprovido de atividade simpaticomimética intrínseca e de atividade estabilizadora da membrana.

Absorção, destino e excreção. O metoprolol sofre absorção quase completa após administração oral; todavia, a sua biodisponibilidade é relativamente baixa (cerca de 40%), devido à biotransformação de primeira passagem. As concentrações plasmáticas do fármaco variam amplamente (até 17 vezes), talvez em virtude de diferenças geneticamente determinadas na taxa de metabolismo. É extensamente metabolizado no fígado, onde a CYP2D6 é a principal enzima envolvida, e apenas 10% do fármaco administrado são recuperados em forma inalterada na urina. A sua meia-vida é de 3-4 h, mas pode aumentar para 7-8 h em indivíduos cujo metabolismo pela CYP2D6 seja deficiente. Recentemente, foi relatado que os indivíduos com metabolismo deficiente pela CYP2D6 correm risco cinco vezes maior de apresentar efeitos adversos durante o tratamento com metoprolol do que pacientes cujo metabolismo pela enzima é normal (Wuttke e cols., 2002). Dispõe-se de uma formulação de liberação prolongada para administração 1 vez/dia.

Usos terapêuticos. Para o tratamento da hipertensão essencial, angina de peito, taquicardia, insuficiência cardíaca, síncope vasovagal, como prevenção secundária após infarto do miocárdio, como auxiliar no tratamento do hipertireoidismo e na profilaxia da enxaqueca. Para o tratamento da hipertensão, a dose inicial usual é de 100 mg/dia. Algumas vezes, o fármaco mostra-se eficaz quando administrado 1 vez/dia, embora seja frequentemente fracionado em duas doses. Pode-se aumentar a dose a intervalos semanais até obter a redução ideal da pressão arterial. Se for administrado apenas 1 vez/dia, é importante confirmar que a pressão arterial esteja controlada durante as 24 h. Em geral, o metoprolol é utilizado em duas doses

no tratamento da angina estável. Para o tratamento inicial de pacientes com infarto agudo do miocárdio, dispõe-se de uma formulação intravenosa de tartarato de metoprolol. Inicia-se a posologia oral tão logo a situação o permita. Em geral, está contraindicado para o tratamento do infarto agudo do miocárdio em pacientes com frequências cardíacas inferiores a 45 bpm, bloqueio cardíaco maior que o primeiro grau (intervalo PR $\geq$ 0,24 s), pressão arterial sistólica < 100 mmHg ou insuficiência cardíaca moderada a grave. O metoprolol também é eficaz na insuficiência cardíaca crônica. O seu uso está associado a uma notável redução da mortalidade e hospitalização de todas as causas de agravamento da insuficiência cardíaca, bem como a uma redução moderada em todas as causas de hospitalização (MERIT-HF Study Group, 1999; Prakash e Markham, 2000).

Atenolol

O atenolol é um antagonista β_1 -seletivo desprovido de atividade simpaticomimética intrínseca e de atividade estabilizadora da membrana. É muito hidrofílico e parece entrar no SNC apenas em grau limitado. Sua meia-vida é ligeiramente mais longa que a do metoprolol.

Absorção, destino e excreção. O atenolol sofre absorção incompleta (cerca de 50%), porém a maior parte da dose absorvida alcança a circulação sistêmica. Existe relativamente pouca variação inter-pessoal nas concentrações plasmáticas de atenolol, e as concentrações máximas em diferentes pacientes só variam em uma faixa de quatro vezes. É excretado, em grande parte, de modo inalterado na urina, e a meia-vida de eliminação é de cerca de 5-8 h. O atenolol acumula em pacientes com insuficiência renal, devendo-se ajustar a dose em pacientes cuja depuração de creatinina é inferior a 35 mL/min.

Usos terapêuticos. O atenolol pode ser usado para tratar hipertensão, doença coronariana, arritmias, angina de peito e para tratar ou reduzir o risco de complicações cardíacas que seguem ao infarto do miocárdio. Também é usado para tratar a doença de Graves até que a medicação antitireóidea produza seu efeito. A dose inicial de atenolol usual para o tratamento da hipertensão é 50 mg/dia, administrada 1 vez/dia. Se não for observada uma resposta terapêutica adequada no decorrer de várias semanas, pode-se aumentar a dose diária para 100 mg; é pouco provável que doses ainda maiores exerçam efeito anti-hipertensivo mais pronunciado. Foi constatado que o atenolol é eficaz se associado a um diurético, para pacientes idosos com hipertensão sistólica isolada. O atenolol causa menos efeitos adversos no SNC (depressão, pesadelos) do que a maioria dos β -bloqueadores e poucas reações broncoespásticas devido ao perfil farmacológico e farmacocinético (Varon, 2008).

Esmolol

O esmolol é um antagonista β_1 -seletivo com rápido início de ação, mas duração muito curta. Tem pouca ou nenhuma atividade simpaticomimética intrínseca e carece de ação estabilizadora da membrana. É administrado por via intravenosa e utilizado quando se deseja um bloqueio β de curta duração ou em pacientes criticamente enfermos, nos quais os efeitos adversos de bradicardia, insuficiência cardíaca ou hipotensão podem exigir a rápida retirada do fármaco. É um fármaco antiarrítmico da classe II (Capítulo 29).

Absorção, destino e excreção. O esmolol é administrado em injeção intravenosa lenta, tem meia-vida de cerca de 8 min e um volume

aparente de distribuição de aproximadamente 2 L/kg. O fármaco têm uma ligação éster e é rapidamente hidrolisado por esterases nos eritrócitos. A meia-vida do ácido carboxílico metabólito do esmolol é muito mais longa (4 h), e ocorre acúmulo durante a infusão prolongada. Entretanto, esse metabólito possui potência muito baixa como antagonista dos receptores β (1/500 da potência do esmolol); sendo excretado na urina.

O esmolol é usado comumente em pacientes durante cirurgia para prevenir ou tratar taquicardia e no tratamento da taquicardia supraventricular. Tanto o início e o término do bloqueio dos receptores β com o esmolol são rápidos; são observados efeitos hemodinâmicos máximos em 6-10 min após a administração de uma dose de ataque, e ocorre atenuação significativa do bloqueio β no período de 20 min após a interrupção da infusão. O esmolol pode causar efeitos hipotensores acentuados em indivíduos normais, mas o mecanismo desse efeito permanece incerto.

Como o esmolol é utilizado em situações urgentes que exigem um início imediato do bloqueio β , administra-se tipicamente uma dose de ataque parcial, seguida de infusão contínua. Se não for observado um efeito terapêutico adequado 5 min, a mesma dose de ataque é repetida, seguida de infusão de manutenção em uma maior velocidade. Esse processo, incluindo velocidades de infusão progressivamente maiores, pode ser repetido até alcançar o resultado desejado (p. ex., redução da frequência cardíaca ou da pressão arterial). O esmolol é particularmente útil na hipertensão pós-cirúrgica grave e é o fármaco adequado em situações onde o débito cardíaco, a frequência cardíaca e a pressão arterial estão aumentadas. As normas da American Heart Association e do American College of Cardiology recomendam contra o uso do esmolol em pacientes que já estão sob tratamento com β -bloqueador, pacientes com bradicardia e nos com insuficiência cardíaca descompensada, pois o fármaco pode comprometer a função miocárdica (Varon, 2008).

Acebutolol

O acebutolol é um antagonista seletivo dos receptores β_1 -adrenérgicos, com alguma atividade simpaticomimética intrínseca e estabilizadora da membrana.

Absorção, destino e excreção. O acebutolol é bem absorvido e sofre biotransformação de primeira passagem significativa a um metabólito ativo, o diacetolol, que é responsável pela maior parte da atividade do fármaco. A biodisponibilidade geral é de 35-50%. A meia-vida de eliminação é de cerca de 3 h, mas a do diacetolol é de 8-12 h. É excretado principalmente na urina. O acebutolol tem propriedades lipofílicas e atravessa a barreira hematoencefálica. Não apresenta impacto negativo nos lipídeos séricos (colesterol, triglicérides ou HDL).

Usos terapêuticos. O acebutolol é usado no tratamento da hipertensão, arritmia ventricular e atrial, infarto agudo do miocárdio em pacientes de alto risco e na síndrome Smith-Magenis. A dose inicial de acebutolol na hipertensão é habitualmente de 400 mg/dia; pode ser administrado em dose única, porém podem ser necessárias duas doses fracionadas para um controle adequado da pressão arterial. Em geral, são obtidas respostas ótimas com doses de 400-800 mg/dia (faixa de 200-1.200 mg).

Bisoprolol

O bisoprolol é um antagonista altamente seletivo dos receptores β_1 , desprovido de atividade simpaticomimética

intrínseca ou estabilizadora da membrana (McGavin e Keating, 2002). Tem maior atividade seletiva β_1 do que atenolol, metoprolol ou betaxolol, mas menor do que nebivolol. Foi aprovado para o tratamento da hipertensão e tem sido investigado em estudos clínicos multicêntricos, duplos-cegos e randomizados, em associação a inibidores da ECA e diuréticos, em pacientes com insuficiência cardíaca crônica moderada a grave (Simon e cols., 2003). A taxa de mortalidade de todos os casos foi significativamente menor com o bisoprolol do que com o placebo.

Em geral, é bem tolerado, e os efeitos adversos consistem em tontura, bradicardia, hipotensão e fadiga. É bem absorvido após administração oral, com biodisponibilidade de cerca de 90%. É eliminado por excreção renal (50%) e metabolismo hepático, com formação de metabólitos farmacologicamente inativos (50%). Possui meia-vida plasmática de 11 a 17 h. O bisoprolol pode ser considerado como opção de tratamento-padrão na seleção de um β -bloqueador para uso em associação com inibidores da ECA e diuréticos para pacientes com insuficiência cardíaca crônica moderada a grave e estável, bem como no tratamento da hipertensão (McGavin e Keating, 2002; Simon e cols., 2003). Também tem sido usado no tratamento de arritmias e doença cardíaca isquêmica. O bisoprolol foi associado a mortalidade de 34% no Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study-II (CIBIS-II).

Betaxolol

O betaxolol é um antagonista seletivo do receptor β_1 sem atividade agonista parcial e baixa atividade estabilizadora de membranas.

Absorção, destino e excreção. O betaxolol é bem absorvido, tem alta biodisponibilidade e meia-vida de eliminação de 14-22 h.

Usos terapêuticos. O betaxolol é usado no tratamento da hipertensão, angina de peito e glaucoma. Em geral é bem tolerado e os efeitos adversos são leves e transitórios. No glaucoma reduz a pressão intraocular reduzindo a produção de humor aquoso no olho.

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES β COM EFEITOS CARDIOVASCULARES ADICIONAIS (β -BLOQUEADORES DE “TERCEIRA GERAÇÃO”)

Além dos antagonistas dos receptores adrenérgicos β_1 -seletivos e não seletivos clássicos existem também uma série de fármacos com ações vasodilatadoras. Esses efeitos são produzidos por uma variedade de mecanismos, incluindo bloqueio dos receptores α_1 -adrenérgicos (labetalol, carvedilol, bucindolol, bevantolol, nipradilol), aumento da produção de NO (celiprolol, nebivolol, carteolol, bopindolol e nipradilol), propriedades β_2 -agonistas (celiprolol, carteolol e bopindolol), bloqueio da entrada de Ca^{2+} (carvedilol, betaxolol e bevantolol), abertura dos canais de K^+ (*tilisolol*) ou ação

antioxidante (carvedilol) (Toda, 2003). Essas ações estão resumidas na Tabela 12-4 e na Figura 12-9. Muitos antagonistas dos receptores β de terceira geração ainda não estão disponíveis nos EUA, porém foram objeto de estudos clínicos e encontram-se disponíveis no mercado em outros países.

Labetalol

O labetalol é um representante de uma classe de fármacos que atua como antagonista competitivo nos receptores α_1 e β . O labetalol possui dois centros ópticos, e a formulação clinicamente utilizada contém quantidades iguais dos quatro diastereômeros. As propriedades farmacológicas desses fármacos são complexas, visto que cada isômero exibe atividades relativas diferentes. As propriedades da mistura incluem bloqueio seletivo dos receptores α_1 (em comparação com o subtipo α_2), dos receptores β_1 e β_2 , atividade agonista parcial nos receptores β_2 e inibição da captação neuronal de NE (efeito semelhante ao da cocaína) (Capítulo 8). A potência da mistura para bloqueio dos receptores β é 5-10 vezes maior do que aquela para bloqueio dos receptores α_1 .

Os efeitos farmacológicos do labetalol tornaram-se mais claros desde a separação e avaliação individual dos quatro isômeros. O isômero *R,R* é cerca de quatro vezes mais potente como antagonista dos receptores β do que o labetalol racêmico, sendo responsável por grande parte do bloqueio β produzido pela mistura dos isômeros, embora não seja mais produzido como fármaco distinto (dilevalol). Como antagonista α_1 , esse isômero tem potência de menos de 20% do que a mistura racêmica. O isômero *R,S* é quase desprovido de efeitos bloqueadores tanto α quanto β . O isômero *S,R* quase não tem atividade β -bloqueadora, embora seja cerca de cinco vezes mais potente do que o labetalol racêmico como bloqueador α_1 . O isômero *S,S* carece de atividade β -bloqueadora, e sua potência assemelha-se à do labetalol racêmico como antagonista dos receptores α_1 . O isômero *R,R* possui alguma atividade simpaticomimética intrínseca nos receptores β_2 -adrenérgicos, o que pode contribuir para a vasodilatação. O labetalol também pode apresentar alguma atividade vasodilatadora direta.

As suas ações sobre os receptores α_1 e β contribuem para a queda da pressão arterial observada em pacientes com hipertensão. O bloqueio dos receptores α_1 causa relaxamento do músculo liso arterial e vasodilatação, particularmente na posição ortostática. O bloqueio β_1 também contribui para a queda da pressão arterial, em parte através da interrupção da estimulação simpática reflexa do coração. Além disso, a atividade simpaticomimética intrínseca do labetalol nos receptores β_2 pode contribuir para a vasodilatação.

O labetalol está disponível na forma oral para o tratamento da hipertensão crônica e em uma formulação intravenosa para uso nas emergências hipertensivas. Tem sido associado à lesão hepática em um número limitado de pacientes. O labetalol é um dos poucos antagonistas β -adrenérgicos recomendado para o tratamento da hipertensão aguda grave (emergência hipertensiva). A ação hipotensora inicia em 2-5 min após administração IV, alcançando seu pico em 5-15 min e durando entre 2 e 4 h. A frequência cardíaca se mantém ou diminui ligeiramente e o débito cardíaco se mantém. O labetalol reduz a resistência vascular sistêmica sem reduzir o fluxo sanguíneo periférico total. Os fluxos sanguíneo cerebral, renal e coronariano se

mantêm. Pode ser empregado nos casos de crise hipertensiva induzida por parto, pois é pouco transferido através da placenta devido a sua escassa lipossolubilidade.

Absorção, destino e excreção. Embora o labetalol sofra absorção completa pelo intestino, ocorre extensa biotransformação de primeira passagem. A biodisponibilidade é de apenas cerca de 20-40%, é altamente variável e pode aumentar com a ingestão de alimentos. O fármaco sofre metabolismo rápido e extenso no fígado através de biotransformação oxidativa e glicuronidação; uma quantidade muito pequena é encontrada em sua forma inalterada na urina. A velocidade de metabolismo do labetalol é sensível a alterações do fluxo sanguíneo hepático. A meia-vida de eliminação é de cerca de 8 h. A meia-vida do isômero *R,R* do labetalol (dilevalol) é de cerca de 15 h. O labetalol fornece um exemplo interessante de modelo farmacocinético-farmacodinâmico aplicado a um fármaco que consiste em uma mistura racêmica de isômeros com diferentes ações cinéticas e farmacológicas (Donnelly e Macphee, 1991).

Carvedilol

O carvedilol é um antagonista dos receptores β de terceira geração, que possui um perfil farmacológico singular. Bloqueia os receptores β_1 , β_2 e α_1 de modo semelhante ao labetalol, porém exerce também efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios (Dandona e cols., 2007). Possui atividade estabilizadora de membrana, mas carece de atividade simpaticomimética intrínseca. O carvedilol produz vasodilatação. As propriedades adicionais (p. ex., efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios) podem contribuir para os efeitos benéficos observados no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva e nos seus efeitos cardioprotetores. É aprovado pelo FDA para uso contra hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva e disfunção ventricular esquerda que segue ao infarto do miocárdio.

O carvedilol tem duas propriedades antioxidantes distintas: é um antioxidante químico que se liga e sequestra espécies reativas de oxigênio (ROS) e pode suprimir a biossíntese de ROS e radicais de oxigênio. O carvedilol é extremamente lipofílico e capaz de proteger as membranas celulares da lipoperoxidação. Previne a oxidação das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) que, por sua vez, induzem a captação do LDL nos vasos coronarianos. O carvedilol também inibe a perda ROS mediada da contratilidade miocárdica, a hipertrofia induzida por estresse, apoptose e o acúmulo e ativação de neutrófilos. Em doses elevadas, o carvedilol exerce atividade bloqueadora dos canais de Ca^{2+} . O carvedilol não aumenta a densidade dos receptores β e não está associado a níveis elevados de atividade agonista inversa (Cheng e cols., 2001; Dandona e cols., 2007; Keating e Jarvis, 2003;).

O carvedilol foi testado em vários estudos duplos-cegos randomizados, incluindo: U.S. Carvedilol Heart Failure Trials Program, Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET) (Poole-Wilson e cols., 2003), o estudo clínico Carvedilol Prospective Randomised Cumulative Survival (COPERNICUS) e o estudo clínico Carvedilol Post Infarct Survival Control in LV Dysfunction (CAPRICORN) (Cleland, 2003). Essas triagens clínicas mostraram que o carvedilol melhora a função ventricular e diminui a taxa de mortalidade e morbidade em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva leve a grave. Vários especialistas o recomendam como opção de tratamento-padrão nesse contexto. Além disso, o carvedilol associado

ao tratamento convencional diminui a taxa de mortalidade e atenua o infarto do miocárdio. Nos pacientes com insuficiência cardíaca crônica, ele reduz o impulso simpático cardíaco, porém não se sabe ao certo se a vasodilatação mediada pelos receptores α_1 é mantida durante longos períodos.

Absorção, destino e excreção. O carvedilol sofre rápida absorção após a sua administração oral, atingindo concentrações plasmáticas máximas em 1-2 h. É altamente lipofílico e, portanto, sofre extensa distribuição nos tecidos extravasculares. A ligação às proteínas é de > 95%, e é extensamente biotransformado no fígado, predominantemente pela CYP2D6 e CYP2C9. A meia-vida é de 7-10 h. O metabolismo de primeira passagem estereosseletivo resulta em depuração mais rápida do S(-)-carvedilol do que do R(+)-carvedilol. Não foi observada alteração significativa da sua farmacocinética em pacientes idosos com hipertensão, e não há necessidade de nenhuma mudança da dose em pacientes com insuficiência renal moderada a grave (Cleland, 2003; Keating e Jarvis, 2003). Devido ao extenso metabolismo oxidativo do carvedilol no fígado, sua farmacocinética pode ser profundamente afetada pelos fármacos que induzem ou inibem a oxidação, o que inclui o indutor rifampicina e os inibidores como cimetidina, quinidina, fluoxetina e paroxetina.

Bucindolol

O bucindolol é um antagonista β -adrenérgico não seletivo de terceira geração com fraca atividade bloqueadora α_1 . A atividade simpaticomimética intrínseca do bucindolol depende dos receptores β_1 .

O bucindolol aumenta a fração de ejeção sistólica ventricular esquerda e diminui a resistência periférica, com consequente redução da pós-carga. Aumenta os níveis plasmáticos de HDL-colesterol, porém não afeta os triglicerídeos plasmáticos. Um amplo e abrangente ensaio clínico (The β -Blocker Evaluation of Survival Trial, BEST) foi interrompido precocemente devido a incapacidade de demonstrar uma melhora da sobrevida em comparação com placebo. Análises subsequentes do BEST demonstraram vantagens em grupos discretos, incluindo um subgrupo identificado geneticamente. Foi feita avaliação da resposta terapêutica ao bucindolol entre pacientes com variações genéticas ou polimorfismo em dois receptores adrenérgicos: β_1 389 arg/gli e α_{2C} 322-325 WT/Del. Os pesquisadores identificaram três genótipos distintos que preveem o efeito do bucindolol: muito favorável (47% dos pacientes do BEST), favorável (40%) e desfavorável (13%). No estudo, os pacientes com o genótipo muito favorável vivenciaram melhoras significativas nos objetivos clínicos comparado com o placebo, incluindo redução na mortalidade por todas as causas, mortalidade cardiovascular, hospitalização por insuficiência cardíaca e hospitalização cardiovascular. Foi apresentado requerimento para registro no FDA (New Drug Application, NDA), atualmente sob análise.

O bucindolol é bem absorvido por administração oral, alcançando concentração máxima no plasma em 2 h. Liga-se extensamente às proteínas (87%), é extensamente biotransformado no fígado a 5-hidroxi-bucindolol com meia-vida de cerca de 8 h.

Celiprolol

O celiprolol é um antagonista cardiosseletivo dos receptores β de terceira geração. Possui baixa lipossolubilidade e exerce efeitos vasodilatadores e broncodilatadores

fracos, atribuídos à sua atividade agonista β_2 -seletivo parcial e, possivelmente, efeitos relaxantes sobre o músculo liso (incluindo o músculo brônquico) semelhantes aos da papaverina. Foi também relatado que o celiprolol possui atividade inibidora dos receptores α_2 -adrenérgicos periféricos, promove a produção de NO e inibe o estresse oxidativo. Há evidências de atividade simpaticomimética intrínseca no receptor β_2 . O celiprolol é desprovido de atividade estabilizadora da membrana. Possui propriedades antagonistas α_2 fracas, que não são consideradas clinicamente significativas nas doses terapêuticas (Toda, 2003).

O celiprolol diminui a frequência cardíaca e a pressão arterial e pode aumentar o período refratário funcional do nodo atrioventricular. A biodisponibilidade oral varia de 30-70%, e são observados níveis plasmáticos máximos em 2-4 h. Em grande parte não é biotransformado, sendo excretado em sua forma inalterada na urina e nas fezes. Não sofre metabolismo de primeira passagem. O modo predominante de excreção é renal. O celiprolol é um fármaco seguro e efetivo para tratamento da hipertensão e da angina (Felix e cols., 2001; Witchitz e cols., 2000).

Nebivolol

O nebivolol é um antagonista seletivo do receptor β_1 de terceira geração com atividade vasodilatadora mediada por NO endotelial. Além disso, o nebivolol tem propriedades antioxidantes e efeitos neutros a favoráveis no metabolismo de lipídeos e carboidratos. O nebivolol diminui a pressão arterial reduzindo a resistência vascular periférica e aumenta significativamente o volume sistólico preservando o débito cardíaco, o fluxo sistêmico e o fluxo de sangue aos órgãos-alvo. De modo geral não afeta negativamente os lipídeos séricos e pode aumentar a sensibilidade à insulina. Estes efeitos benéficos também são observados na presença de síndrome metabólica que, em geral, está presente nos pacientes hipertensos (Gielen e cols., 2006; Ignarro, 2008). O nebivolol foi aprovado para o tratamento da hipertensão.

O nebivolol é administrado como racemato que contém quantidades iguais dos enantiômeros *d* e *l*. O isômero *d* é o componente β -bloqueador ativo, enquanto o isômero *l* é responsável pela maior produção de NO. O nebivolol não tem efeitos simpaticomiméticos intrínsecos nem atividade estabilizadora de membranas ou bloqueadoras α_1 . É lipofílico a administração simultânea de clortalidona, hidroclortiazida, teofilina ou digoxina reduz a extensão da absorção. A ação vasodilatadora dependente de NO e sua elevada seletividade pelo receptor β_1 -adrenérgico provavelmente contribuem para sua eficácia e boa tolerabilidade (p. ex., menos fadiga e disfunções sexuais) como fármaco anti-hipertensivo (deBoer e cols., 2007; Gupta e Wright, 2008; Moen e Wagstaff, 2006; Rosei e Rizzoni, 2007). A biotransformação ocorre via CYP2D6 e a influência de polimorfismo no gene CYP2D6 na biodisponibilidade e duração da ação do nebivolol está sob avaliação (Lefebvre e cols., 2006), bem como a influência da concentração plasmática e a seletividade pelo receptor.

Outros antagonistas dos receptores β . Há vários antagonistas dos receptores β -adrenérgicos comercializados como preparações

oftálmicas para o tratamento de glaucoma ou outras causas de elevada pressão intraglobular (Capítulo 64), incluindo carteolol, metipranolol, nipradilol (não disponível nos EUA), levobunolol, betaxolol e timolol. O uso de bloqueadores β -adrenérgicos no glaucoma é contraindicado em pacientes com asma, DPOC, bradicardia sinusal sintomática e choque cardiogênico.

BIBLIOGRAFIA

- Abdelghany O. Arformoterol: The first nebulized long-acting β_2 -adrenergic agonist. *Formulary*, **2007**, 42:99-109.
- Allwood MJ, Cobbald AF, Ginsberg J. Peripheral vascular effects of noradrenaline, isopropyl noradrenaline, and dopamine. *Br Med Bull*, **1963**, 19:132-136.
- Altschuld RA, Billman GE. β_2 -Adrenoceptors and ventricular fibrillation. *Pharmacol Ther*, **2000**, 88:1-14.
- Alward WL. Medical management of glaucoma. *N Engl J Med*, **1998**, 339:1298-1307.
- Andersson KE. Current concepts in the treatment of disorders of micturition. *Drugs*, **1988**, 35:477-494.
- Andersson KE, Wein AJ. Pharmacology of the lower urinary tract: Basis for current and future treatment of urinary incontinence. *Pharmacol Rev*, **2004**, 56:581-631.
- Andreka P, Aiyar N, Olson LC, et al. Bucinlol displays intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium. *Circulation*, **2002**, 105:2429-2434.
- Andrus MR, Loyed JV. Use of β -adrenoceptor antagonists in older patients with chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular co-morbidity. *Drugs Aging*, **2008**, 25:131-144.
- Beduschi MC, Beduschi R, Oesterling JE. α -Blockade therapy for benign prostatic hyperplasia: From a nonselective to a more selective α_{1A} -adrenergic antagonist. *Urology*, **1998**, 51:861-872.
- β -Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A trial of the β -blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*, **2001**, 344:1659-1667.
- Bolger AP, Al-Nasser F. β -Blockers for chronic heart failure: Surviving longer but feeling better? *Int J Cardiol*, **2003**, 92:1-8.
- Bosch J. Medical treatment of portal hypertension. *Digestion*, **1998**, 59:547-555.
- Breit A, Lagace M, Bouvier M. Hetero-oligomerization between β_2 and β_3 receptors generates a β -adrenergic signaling unit with distinct functional properties. *J Biol Chem*, **2004**, 279:28756-28765.
- Breslow MJ, Ligier B. Hyperadrenergic states. *Crit Care Med*, **1991**, 19:1566-1579.
- Bristow MR, Kantrowitz NE, Ginsburg R, Fowler MB. β -Adrenergic functions in heart muscle disease and heart failure. *J Mol Cell Cardiol*, **1985**, 17(Suppl 2):41-52.
- Brixius K, Bundkirchen A, Böck B, et al. Nebivolol, bucindolol, metoprolol and carvedilol are devoid of intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium. *Br J Pharmacol*, **2001**, 133:1330-1338.
- Brodde OE, Michel MC. Adrenergic and muscarinic receptors in the human heart. *Pharmacol Rev*, **1999**, 51:651-690.
- Brooks AM, Gillies WE. Ocular β -blockers in glaucoma management. Clinical pharmacological aspects. *Drugs Aging*, **1992**, 2:208-221.
- Brunton LL. A positive feedback loop contributes to the deleterious effects of angiotensin. *Proc Natl Acad Sci USA*, **2005**, 102:14483-14484.
- Cazzola M, Matera MG. Novel long acting bronchodilators for COPD and asthma. *Br J Pharmacol*, **2008**, 155:291-299.
- Cheng J, Kamiya K, Kodama I. Carvedilol: Molecular and cellular basis for its multifaceted therapeutic potential. *Cardiovasc Drug Rev*, **2001**, 19:152-171.

- Chidiac P, Hebert TE, Valiquette M, *et al.* Inverse agonist activity of β -adrenergic antagonists. *Mol Pharmacol*, **1994**, 45: 490–499.
- Cleland JG. β -Blockers for heart failure: Why, which, when, and where. *Med Clin North Am*, **2003**, 87:339–371.
- Coats AJS. β -adrenoceptor antagonists in elderly patients with chronic heart failure. Therapeutic potential of third generation agents. *Drugs Aging*, **2006**, 23:93–99.
- Cruickshank JM. β -Blockers and diabetes. The bad guys come good. *Cardiovasc Drugs Ther*, **2002**, 16:457–470.
- Czuriga I, Riecanaky I, Bodnar J, *et al.* for the NEBIS Investigators Group. Comparison of the new cardioselective β -blocker nebivolol with bisoprolol in hypertension: The nebivolol, bisoprolol multicenter study (NEBIS). *Cardiovasc Drugs Ther*, **2003**, 17:257–263.
- Dandona P, Ghanim H, Brook DP. Antioxidant activity of carvedilol in cardiovascular disease. *J Hypertension*, **2007**, 25:731–741.
- deBoer RA, Voors AA, vonVeldhuisen DJ. Nebivolol: Third generation beta blockade. *Expert Opin Pharmacother*, **2007**, 8:1539–1550.
- de Groot AA, Mathy MJ, van Zwieten PA, Peters SL. Antioxidant activity of nebivolol in the rat aorta. *J Cardiovasc Pharmacol*, **2004**, 43:148–153.
- DiBari M, Marchionni N, Pahor M. β -blockers after acute myocardial infarction in elderly patients with diabetes mellitus: Time to reassess. *Drugs Aging*, **2003**, 20:13–22.
- Ding B, Abe J, Wei H, *et al.* A positive feedback loop of PDE3 and ICER leads to cardiomyocyte apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, **2005**, 102:14771–14776.
- Dobre D, Haarjer-Ruskamp FM, Voors AA, van Veldhuisen DJ. β -adrenoceptor antagonists in elderly patients with heart failure. A critical review of their efficacy and tolerability. *Drugs Aging*, **2007**, 24:1031–1094.
- Donnelly R, Macphee GJ. Clinical pharmacokinetics and kinetic-dynamic relationships of dilevalol and labetalol. *Clin Pharmacokinet*, **1991**, 21:95–109.
- Drzen JM, O'Byrne PM. Risks of long acting beta-agonists in achieving asthma control. *N Engl J Med*, **2009**, 360: 1671–1672.
- Dunne F, Kendall MJ, Martin U. β -Blockers in the management of hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus: Is there a role? *Drugs*, **2001**, 61:428–435.
- Dzierba AL, Sanja J. Chronic obstructive pulmonary disease in the elderly: An update on pharmacological management. *Drugs Aging*, **2009**, 26:447–456.
- Ellison KE, Gandhi G. Optimizing the use of β -adrenoceptor antagonists in coronary artery disease. *Drugs*, **2005**, 65: 787–797.
- Engelhardt S, Hein L, Wiesmann F, Lohse MJ. Progressive hypertrophy and heart failure in β_1 -adrenergic receptor transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, **1999**, 96:7059–7064.
- Fanta CH. Asthma. *N Engl J Med*, **2009**, 360:1002–1014.
- Faulds D, Hollingshead LM, Goa KL. Formoterol. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in reversible obstructive airways disease. *Drugs*, **1991**, 42: 115–137.
- Felix SB, Stangl V, Kieback A, *et al.* Acute hemodynamic effects of β -blockers in patients with severe congestive heart failure: Comparison of celiprolol and esmolol. *J Cardiovasc Pharmacol*, **2001**, 38:666–671.
- Fernandez-Lopez JA, Remesar X, Foz M, Alemany M. Pharmacological approaches for the treatment of obesity. *Drugs*, **2002**, 62:915–944.
- Fitton A, Benfield P. Dopexamine hydrochloride. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in acute cardiac insufficiency. *Drugs*, **1990**, 39:308–330.
- Fitton A, Sorkin EM. Sotalol. An updated review of its pharmacological properties and therapeutic use in cardiac arrhythmias. *Drugs*, **1993**, 46:678–719.
- Fleckenstein A. New insights into the mechanism of actions of amphetamines. *Annu Rev Pharmacol*, **2007**, 47:691–698.
- Forray C, Bard JA, Wetzel JM, *et al.* The α_1 -adrenergic receptor that mediates smooth muscle contraction in human prostate has the pharmacological properties of the cloned human α_{1c} sub-type. *Mol Pharmacol*, **1994**, 45:703–708.
- Freemantle N, Cleland J, Young P, *et al.* β Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ*, **1999**, 318:1730–1737.
- Fung JW, Yu CM, Kum LC, *et al.* Role of β -blocker therapy in heart failure and atrial fibrillation. *Cardiac Electrophysiol Rev*, **2003**, 7:236–242.
- Gauthier C, Langin D, Balligand JL. β_3 adrenoceptors in the cardiovascular system. *Trends Pharmacol Sci*, **2000**, 21:426–431.
- Galderisi M, D'Errico A. β -blockers and coronary flow reserve: The importance of a vasodilatory action. *Drugs*, **2008**, 68:579–590.
- Gazzola M, Materea MC, Donner CF. Inhaled β_2 -adrenoceptor agonists. Cardiovascular safety in patients with obstructive lung disease. *Drugs*, **2005**, 65:1595–1610.
- Gerstman BB, Jolson HM, Bauer M, *et al.* The incidence of depression in new users of β -blockers and selected antihypertensives. *J Clin Epidemiol*, **1996**, 49:809–815.
- Gielen W, Cleophas TJ, Agrawal R. Nebivolol: A review of its clinical and pharmacological characteristics. *Int J Clin Pharmacol Ther*, **2006**, 44:344–357.
- Giembycz MA, Kaur M, Leigh R, Newton R. A Holy Grail of asthma management: Toward understanding how long acting β_2 adrenoceptor agonist enhance the clinical efficacy of inhaled corticosteroids. *Br J Pharmacol*, **2008**, 153:1080–1104.
- Goldsmith DR, Keating GM. Budesonide/fomoterol: A review of its use in asthma. *Drugs*, **2004**, 64:1597–1618.
- Goldsmith DR, Plosker GL. Doxazosin gastrointestinal therapeutic system. A review of its use in benign prostatic hyperplasia. *Drugs*, **2005**, 65:2037–2047.
- Goldstein S. Benefits of β -blocker therapy for heart failure. *Arch Intern Med*, **2002**, 162:641–648.
- Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of β -blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med*, **1998**, 339:489–497.
- Grimm RH Jr. Antihypertensive therapy: taking lipids into consideration. *Am Heart J*, **1991**, 122:910–918.
- Guimarães S, Moura D. Vascular adrenoceptors: An update. *Pharmacol Rev*, **2001**, 53:319–356.
- Gupta S, Wright HM. Nebivolol: A highly selective β_1 -adrenergic receptor blocker that causes vasodilation by increasing nitric oxide. *Cardiovasc Ther*, **2008**, 26:189–202.
- Hayashi Y, Maze M. α_2 Adrenoceptor agonists and anaesthesia. *Br J Anaesth*, **1993**, 71:108–118.
- Henness S, Harrison TS, Keating GM. Ocular carteolol. A review of its use in the management of glaucoma and ocular hypertension. *Drugs Aging*, **2007**, 24:509–525.
- Hollenberg SM, Kavinsky CJ, Parrillo JE. Cardiogenic shock. *Ann Intern Med*, **1999**, 131:47–59.
- Hu ZW, Shi XY, Hoffman BB. Doxazosin inhibits proliferation and migration of human vascular smooth-muscle cells independent of α_1 -adrenergic receptor antagonism. *J Cardiovasc Pharmacol*, **1998**, 31:833–839.
- Ignarro LJ. Different pharmacological properties of two enantiomers in a unique β -blocker, nebivolol. *Cardiovasc Ther*, **2008**, 26:115–134.
- Ignarro LJ, Byrns RE, Trinh K, *et al.* Nebivolol: A selective β_1 adrenergic receptor antagonist that relaxes vascular smooth muscle by nitric-oxide and cyclic GMP-dependent mechanisms. *Nitric Oxide*, **2002**, 7:75–82.
- Ishii Y, Nakamura K, Tsutsumi K, *et al.* Drug interaction between cimetidine and timolol ophthalmic solution: effect on heart rate

- and intraocular pressure in healthy Japanese volunteers. *J Clin Pharmacol*, **2000**, *40*:193–199.
- Keating GM, Jarvis B. Carvedilol: A review of its use in chronic heart failure. *Drugs*, **2003**, *63*:1697–1741.
- Kenny B, Miller A, Williamson I, *et al.* Evaluation of the pharmacological selectivity profile of α_1 adrenoceptor antagonists at prostatic α_1 adrenoceptors: Binding, functional and *in vivo* studies. *Br J Pharmacol*, **1996**, *118*:871–878.
- Khouiri A, Realini T, Fechtner RD. Use of fixed dose combination drugs for the treatment of glaucoma. *Drugs Aging*, **2007**, *24*:1007–1016.
- Kühkamp V, Bosch R, Mewis C, Seipel L. Use of β -blockers in atrial fibrillation. *Am J Cardiovasc Drugs*, **2002**, *2*:37–42.
- Kyprianou N. Doxazosin and terazosin suppress prostate growth by inducing apoptosis. Clinical significance. *J Urol*, **2003**, *169*:1520–1525.
- Lefebvre J, Poirier L, Poirier P, *et al.* The influence of CYP2D6 phenotype on the clinical response of nebivolol in patients with essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol*, **2007**, *63*: 575–582.
- Liggett SB, Tepe NM, Lorenz JN, *et al.* Early and delayed consequences of β_2 -adrenergic receptor overexpression in mouse hearts: Critical role for expression level. *Circulation*, **2000**, *101*:1707–1714.
- Lipworth BJ. Long acting β_2 adrenoceptor agonists: a smart choice for asthma? *Trends Pharmacol Sci*, **2007**, *28*:257–262.
- Lefkowitz RJ, Rockman HA, Koch WJ. Catecholamines, cardiac β -adrenergic receptors, and heart failure. *Circulation*, **2000**, *101*:1634–1637.
- LePor H, Williford W, Barry M, *et al.* The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. *N Eng J Med*, **1996**, *335*:533–539.
- Ma XL, Yue TL, Lopez BL, *et al.* Carvedilol, a new β adrenoreceptor blocker and free radical scavenger, attenuates myocardial ischemia–reperfusion injury in hypercholesterolemic rabbits. *J Pharmacol Exp Ther*, **1996**, *277*:128–136.
- Maack C, Cremers B, Flesch M, *et al.* Different intrinsic activities of bucindolol, carvedilol and metoprolol in human failing myocardium. *Br J Pharmacol*, **2000**, *130*:1131–1139.
- Maggioni AP, Sinagra G, Opasich C, *et al.* β Blockers in patients with congestive heart failure: Guided use in clinical practice investigators. Treatment of chronic heart failure with β adrenergic blockade beyond controlled clinical trials: The BRING-UP experience. *Heart*, **2003**, *89*:299–305.
- Man in't Veld AJ, Van den Meiracker AH, Schalekamp MA. Do β blockers really increase peripheral vascular resistance? Review of the literature and new observations under basal conditions. *Am J Hypertens*, **1988**, *1*:91–96.
- Marik PE, Iglesias J. Low-dose dopamine does not prevent acute renal failure in patients with septic shock and oliguria. NORA-SEPT II Study Investigators. *Am J Med*, **1999**, *107*:387–390.
- Matera MG, Cazzola M. Ultra-long acting β_2 -adrenoceptor agonist. An emerging therapeutic option for asthma and COPD. *Drugs*, **2007**, *67*:503–515.
- McClellan KJ, Wiseman LR, Wilde MI. Midodrine. A review of its therapeutic use in the management of orthostatic hypotension. *Drugs Aging*, **1998**, *12*:76–86.
- McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, *et al.* The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*, **2003**, *349*:2387–2398.
- McGavin JK, Keating GM. Bisoprolol. A review of its use in chronic heart failure. *Drugs*, **2002**, *62*:2677–2696.
- McPherson GA. Current trends in the study of potassium channel openers. *Gen Pharmacol*, **1993**, *24*:275–281.
- MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*, **1999**, *353*:2001–2007.
- Michel MD, Vrydag W. α_1 -, α_2 - and β -adrenoceptors in the urinary bladder urethra and prostate. *Br J Pharmacol*, **2006**, *147*:S88–S119.
- Mignot E. Sleep, sleep disorders, and hypocretin (orexin). *Sleep Med*, **2004**, *5*:S2–S8.
- Mimran A, Ducaillar G. Systemic and regional haemodynamic profile of diuretics and α - and β -blockers. A review comparing acute and chronic effects. *Drugs*, **1988**, *35*(Suppl 6):60–69.
- Moen MD, Wagstaff AJ. Nebivolol: A review of its use in the management of hypertension and chronic heart failure. *Drugs*, **2006**, *66*:1389–1409.
- Moniotte S, Kobzik L, Feron O, *et al.* Upregulation of β_3 adrenoceptors and altered contractile response to inotropic amines in human failing myocardium. *Circulation*, **2001**, *103*:1649–1655.
- Morimoto A, Hasegawa H, Cheng HJ, *et al.* Endogenous β_3 adrenoceptor activation contributes to left ventricular and cardiomyocyte dysfunction in heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, **2004**, *286*:H2425–H2433.
- Murphy MB, Murray C, Shorten GD. Fenoldopam: A selective peripheral dopamine receptor agonist for the treatment of severe hypertension. *N Engl J Med*, **2001**, *345*:1548–1557.
- Nodari S, Metra M, Dei Cas L. β -Blocker treatment of patients with diastolic heart failure and atrial hypertension. A prospective, randomized comparison of the long-term effects of atenolol vs. nebivolol. *Eur J Heart Failure*, **2003**, *5*:621–627.
- Osborne NN, Wood JP, Chidlow G, *et al.* Effectiveness of levobetaxolol and timolol at blunting retinal ischaemia is related to their calcium and sodium blocking activities: Relevance to glaucoma. *Brain Res Bull*, **2004**, *62*:525–528.
- Pearce N, Beasley R, Crane J, *et al.* End of the New Zealand asthma mortality epidemic. *Lancet*, **1995**, *345*:41–44.
- Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, *et al.* Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): Randomised controlled trial. *Lancet*, **2003**, *362*:7–13.
- Post SR, Hammond HK, Insel PA. β -Adrenergic receptors and receptor signaling in heart failure. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, **1999**, *39*:343–360.
- Prakash A, Markham A. Metoprolol: a review of its use in chronic heart failure. *Drugs*, **2000**, *60*:647–678.
- Redington AE. Step one for asthma treatment: β_2 -agonists or inhaled corticosteroids? *Drugs*, **2001**, *61*:1231–1238.
- Reynolds NA, Lyseng-Williamson KA, Wiseman LR. Inhaled salmeterol/fluticasone propionate. A review of its use in asthma. *Drugs*, **2005**, *65*:1715–1734.
- Ried LD, McFarland BH, Johnson RE, Brody KK. β -Blockers and depression: the more the murkier? *Ann Pharmacother*, **1998**, *32*:699–708.
- Robidoux J, Martin TL, Collins S. β -Adrenergic receptors and regulation of energy expenditure: A family affair. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, **2004**, *44*:297–323.
- Rosei EA, Rizzoni D. Metabolic profile of nebivolol, a β adrenoceptor antagonist with unique characteristics. *Drugs*, **2007**, *67*:1097–1107.
- Rosei EA, Rizzoni D, Comini S, Boari G. Nebivolol-Lisinopril Study Group. Evaluation of the efficacy and tolerability of nebivolol versus lisinopril in the treatment of essential arterial hypertension: A randomized, multicentre, double blind study. *Blood Press Suppl*, **2003**, *1*:30–35.
- Rosen SG, Clutter WE, Shah SD, *et al.* Direct α -adrenergic stimulation of hepatic glucose production in human subjects. *Am J Physiol*, **1983**, *245*:E616–E626.
- Rosendorff C. β -Blocking agents with vasodilator activity. *J Hypertens Suppl*, **1993**, *11*:S37–S40.

- Rozec B, Noireaud J, Trochu J, Gauthier C. Place of β_3 adrenoceptors among other β -adrenoceptor sub-types in the regulation of the cardiovascular system. *Arch Mal Coeur Vaiss*, **2003**, 96:905–913.
- Ruffolo RR Jr. The pharmacology of dobutamine. *Am J Med Sci*, **1987**, 294:244–248.
- Ruffolo RR Jr, Hieble JP. Adrenoceptor pharmacology: Urogenital applications. *Eur Urol*, **1999**, 36(Suppl 1):17–22.
- Salpeter SR. Cardioselective β blocker use in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease: An evidence-based approach to standard of care. *Respir Med*, **2003**, 24:564–572.
- Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardioselective β -blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*, **2005**, CD003566.
- Sandhu JS, Vaughan ED Jr. Combination therapy for the pharmacological management of benign prostatic hyperplasia. Rationale and treatment options. *Drugs Aging*, **2005**, 22:901–912.
- Santillo VM, Lowe F. Treatment of benign prostatic hyperplasia in patients with cardiovascular disease. *Drugs*, **2006**, 23:795–805.
- Seale JP. Whither β -adrenoceptor agonists in the treatment of asthma? *Prog Clin Biol Res*, **1988**, 263:367–377.
- Self T, Soberman JE, Bubla JM, Chafen CC. Cardioselective β -blockers in patients with asthma and concomitant heart failure or history of myocardial infarction: When do benefits outweigh risks? *J Asthma*, **2003**, 40:839–845.
- Schmid-Schoenbein G, Hugli T. A new hypothesis for microvascular inflammation in shock and multiorgan failure: Self-digestion by pancreatic enzymes. *Microcirculation*, **2005**, 12:71–82.
- Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term β -adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med*, **1994**, 330:1335–1341.
- Simon T, Mary-Krause M, Funck-Brentano C, *et al.* Bisoprolol dose-response relationship in patients with congestive heart failure: A subgroups analysis in the cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS II). *Eur Heart J*, **2003**, 24:552–559.
- Singh K, Communal C, Sawyer DB, Colucci WS. Adrenergic regulation of myocardial apoptosis. *Cardiovasc Res*, **2000**, 45:713–719.
- Starke K, Gothert M, Kilbinger H. Modulation of neurotransmitter release by presynaptic autoreceptors. *Physiol Rev*, **1989**, 69:864–989.
- Suissa S, Ernst P. Optical illusions from visual data analysis: Example of the New Zealand asthma mortality epidemic. *J Clin Epidemiol*, **1997**, 50:1079–1088.
- Swanson JM, Volkow ND. Serum and brain concentrations of methylphenidate: implications for use and abuse. *Neurosci Biobehav Rev*, **2003**, 27:615–621.
- Tam SW, Worcel M, Wyllie M. Yohimbine: A clinical review. *Pharmacol Ther*, **2001**, 91:215–243.
- Tfelt-Hansen P. Efficacy of β -blockers in migraine. A critical review. *Cephalalgia*, **1986**, 6(Suppl 5):15–24.
- Toda N. Vasodilating β -adrenoceptor blockers as cardiovascular therapeutics. *Pharmacol Ther*, **2003**, 100:215–234.
- Varon J. Treatment of acute severe hypertension: current and newer agents. *Drugs*, **2008**, 68:283–297.
- Villanueva C, Balanzo J, Novella MT, *et al.* Nadolol plus isosorbide mononitrate compared with sclerotherapy for the prevention of variceal rebleeding. *N Engl J Med*, **1996**, 334:1624–1629.
- Wagstaff AJ, Bryson HM. Tizanidine. A review of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the management of spasticity associated with cerebral and spinal disorders. *Drugs*, **1997**, 53:435–452.
- Walle T, Webb JG, Bagwell EE, *et al.* Stereoselective delivery and actions of β receptor antagonists. *Biochem Pharmacol*, **1988**, 37:115–124.
- Webers C, Beckers H, Nuijts R, Schouten J. Pharmacological management of primary open-angle glaucoma second line options and beyond. *Drugs Aging*, **2008**, 25:729–759.
- Witchitz S, Cohen-Solal A, Dartois N, *et al.* Treatment of heart failure with celiprolol, a cardioselective β blocker with β -2 agonist vasodilator properties. The CELICARD Group. *Am J Cardiol*, **2000**, 85:1467–1471.
- Wood JP, Schmidt KG, Melena J, *et al.* The β -adrenoceptor antagonists metipranolol and timolol are retinal neuroprotectants: Comparison with betaxolol. *Exp Eye Res*, **2003**, 76:505–516.
- Wuttke H, Rau T, Heide R, *et al.* Increased frequency of cytochrome P450 2D6 poor metabolizers among patients with metoprolol-associated adverse effects. *Clin Pharmacol Ther*, **2002**, 72:429–437.
- Zhu QM, Lesnick JD, Jasper JR, *et al.* Cardiovascular effects of rilmedidine, moxonidine and clonidine in conscious wild-type and D79N α_{2A} -adrenoreceptor transgenic mice. *Br J Pharmacol*, **1999**, 126:1522–1530.

13

Capítulo

5-Hidroxitriptamina (serotonina) e dopamina

Elaine Sanders-Bush e
Lisa Hazelwood

A 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina) e a dopamina (DA) são neurotransmissores no sistema nervoso central (SNC) e também têm importantes ações na periferia. A 5-HT é encontrada em altas concentrações nas células enterocromafins distribuídas por todo o trato gastrointestinal (TGI), nos grânulos de armazenamento das plaquetas e amplamente dispersa pelo SNC. A 5-HT regula o músculo liso no sistema cardiovascular e no TGI e aumenta a aglutinação das plaquetas. As maiores concentrações de DA são encontradas no cérebro; depósitos de DA também estão presentes na periferia na medula suprarrenal e é detectável nos plexos do TGI e no sistema nervoso entérico. A DA modula o tônus vascular periférico regulando a perfusão renal, a frequência cardíaca e a vasoconstrição/dilatação. Foram delineados 14 subtipos de receptores de 5-HT por análises farmacológicas e clonagem do cDNA. A disponibilidade de receptores clonados permitiu o desenvolvimento de fármacos seletivos para subtipos, bem como a elucidação das ações desses neurotransmissores no nível molecular. É interessante assinalar que os objetivos terapêuticos estão sendo alcançados por fármacos direcionados seletivamente para um ou mais dos subtipos de receptores de 5-HT ou DA, ou que atuam em uma combinação de ambos os receptores 5-HT e DA. A 5-HT e a DA estão amplamente distribuídas nos reinos animal e vegetal. Vários modelos invertebrados de laboratório importantes têm sistemas serotoninérgicos e dopaminérgicos, incluindo as moscas das frutas e os nematódeos. A 5-HT e a DA são consideradas adiante em seções separadas.

5-HIDROXITRIPTAMINA

História. Na década de 1930, Erspamer começou a estudar a distribuição das células enterocromafins, que se coravam com um reagente para indóis. As maiores concentrações foram observadas na mucosa do TGI e, em seguida, nas plaquetas e no SNC. Logo após, Page e colaboradores isolaram e caracterizaram quimicamente uma substância vasoconstritora liberada pelas plaquetas no sangue em processo de coagulação. Foi constatado que essa substância, denominada serotonina, era idêntica ao indol isolado por Erspamer. A descoberta subsequente de vias de biossíntese e de degradação da

5-HT e a apresentação clínica de pacientes com tumores carcinóides de células enterocromafins intestinais estimularam o interesse na 5-HT. Os efeitos visíveis da 5-HT, quando produzida em excesso pelo carcinóide maligno, forneceram algumas indicações de suas ações fisiológicas e farmacológicas, assim como a identificação de várias substâncias de ocorrência natural e substâncias semissintéticas tipo triptamina que são alucinogênicas e induzem comportamentos similares aos observados em pacientes com carcinóide. Em meados da década de 1950, a descoberta que o pronunciado efeito comportamental da reserpina era acompanhado de um acentuado declínio de 5-HT no cérebro levou a proposta que a 5-HT atua como neurotransmissor no SNC de mamíferos.

Origem e química. A 5-HT, (3-[β -aminoetil]-5-hidroxindol) está presente em vertebrados, tunicados, moluscos, artrópodes e celenterados, em frutas e nozes. A 5-HT também é componente de peçonhas, incluindo as da urtiga comum, vespas e escorpiões. Inúmeros congêneres de ocorrência natural ou sintéticos da 5-HT têm atividade farmacológica (ver estruturas químicas na Figura 13-1). Muitas das indolaminas *N* e *O*-metiladas, como a *N,N*-dimetiltriptamina, são alucinogênicas. Como esses compostos são ativos em nível comportamental e podem ser sintetizados através de vias metabólicas conhecidas, foram considerados, há muito tempo, candidatos a substâncias psicotomicomiméticas endógenas, potencialmente responsáveis por alguns comportamentos psicóticos. Outro composto estreitamente relacionado da 5-HT, a melatonina (5-metoxi-*N*-acetiltriptamina), é formado por *N*-acetilação e *O*-metilação sequenciais (Figura 13-2). A melatonina, não confundir com a melanina, é a principal indolamina da glândula pineal, onde, pode-se dizer, constitui o pigmento da imaginação. Sua síntese é controlada por fatores externos, incluindo a luz ambiental. A melatonina induz a redução do pigmento nas células cutâneas e suprime as funções ovarianas; ela também desempenha um papel na regulação dos ritmos biológicos e mostra-se promissora no tratamento da dessincronose (*jet lag*) e outros distúrbios do sono (Cajochen e cols., 2003).

Síntese e metabolismo da 5-HT. A 5-HT é sintetizada em duas etapas, a partir do aminoácido essencial, triptofano (Figura 13-2), transportado ativamente até o cérebro por uma proteína transportadora, que também transporta outros aminoácidos grandes, neutros e de cadeia ramificada. Os níveis de triptofano no cérebro são influenciados não apenas pelas suas concentrações plasmáticas, mas também pelas concentrações plasmáticas de outros aminoácidos que competem pelo transportador

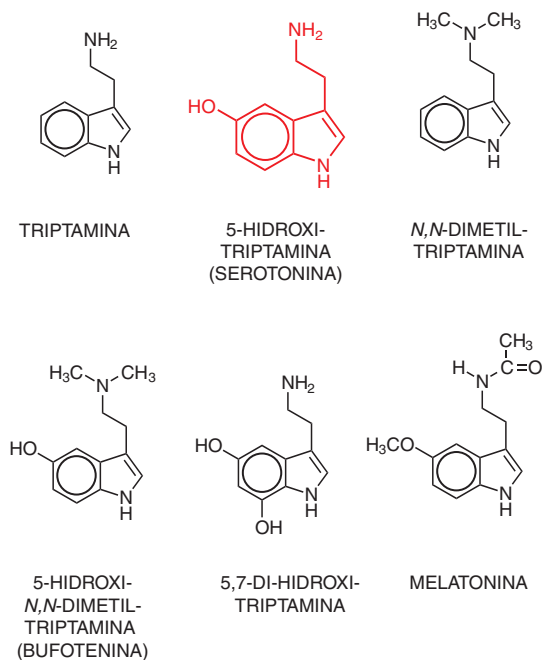


Figura 13-1 Estruturas das indolalquilaminas representativas.

de captação no cérebro. A triptofano hidroxilase, uma oxidase de função mista que requer oxigênio molecular e de um cofator de pteridina reduzida para sua atividade, constitui a enzima que limita a velocidade na via de síntese. Uma isoforma da triptofano hidroxilase (TPH2) é inteiramente responsável pela síntese de 5-HT no cérebro (Walther e Bader, 2003). Estudos genéticos humanos da TPH2 incentivados pelas descobertas de SNPs funcionais que alteram a atividade enzimática *in vitro*, bem como SNPs promotores que alteram a expressão, focalizaram-se em distúrbios do humor, mas até o momento são inconclusivos. Ao contrário da tirosina hidroxilase, a triptofano hidroxilase não é regulada por inibição do produto final, embora a regulação por fosforilação seja comum a ambas as enzimas. A triptofano hidroxilase do cérebro em geral não é saturada com o substrato; em consequência é a concentração de triptofano no cérebro que influencia a síntese de 5-HT.

A enzima que converte o L-5-hidroxitriptofano em 5-HT, a L-aminoácido aromático descarboxilase (AADC), encontra-se amplamente distribuída e tem ampla especificidade de substrato. A longa controvérsia quanto ao fato de a L-5-hidroxitriptofano descarboxilase e a L-DOPA descarboxilase serem enzimas idênticas foi esclarecida quando a clonagem com cDNA confirmou a descarboxilação de ambos os aminoácidos por um único produto gênico. O 5-hidroxitriptofano não é detectado no cérebro, pois sofre rápida descarboxilação. O produto sintetizado, a 5-HT, acumula-se em grânulos secretores por um transportador vesicular de monoaminas (TVMA2); a 5-HT vesicular é liberada dos neurônios serotoninérgicos por exocitose. No sistema nervoso, a ação da 5-HT liberada é interrompida por captação neuronal mediada por um transportador 5-HT específico. O transportador da 5-HT

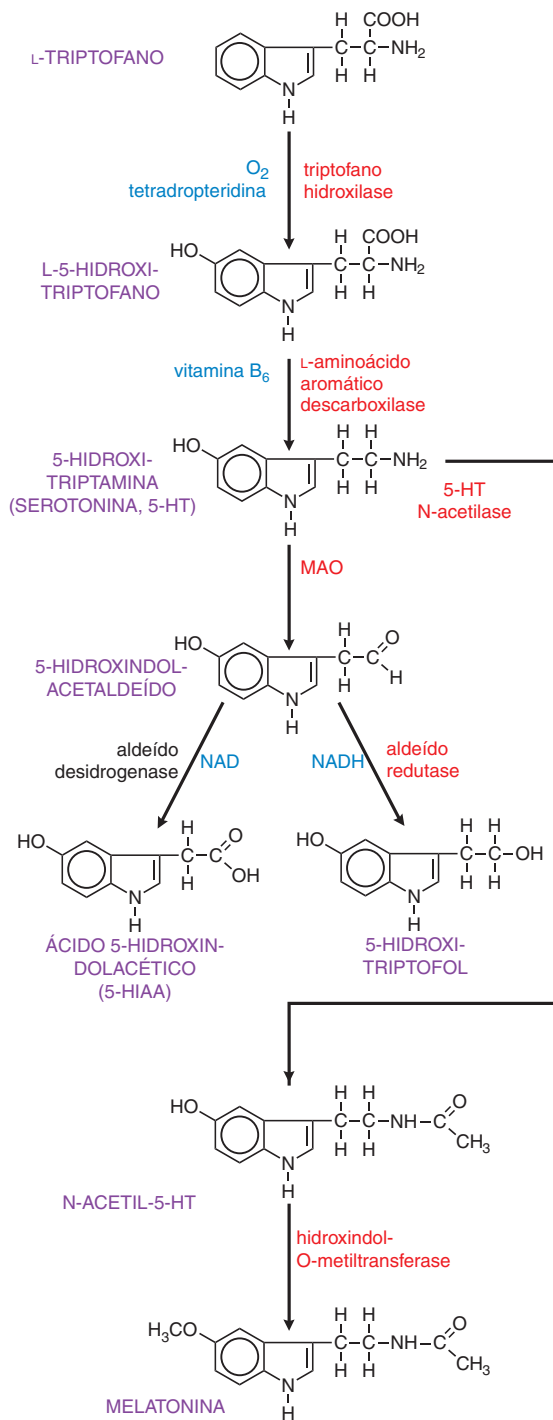


Figura 13-2 Síntese e inativação da serotonina. As enzimas são identificadas em letras vermelhas, enquanto os cofatores aparecem em azul.

(SERT [SLC6A4]) localiza-se na membrana das terminações axônicas serotoninérgicas (onde termina a ação da 5-HT na sinapse), bem como na membrana das plaquetas (onde capta a 5-HT a partir do sangue). Esse sistema de captação é a forma pela qual as plaquetas adquirem 5-HT, visto que carecem das enzimas necessárias para sua síntese. O transportador da 5-HT, bem como outros transportadores de monoaminas, foi clonado (ver Capítulos 5, 8 e 12). Os transportadores de aminas são distintos dos TVMA2, que concentram aminas em vesículas de armazenamento intracelulares, e

são um transportador inespecífico de aminas, enquanto o transportador da 5-HT é específico. O transportador da 5-HT é regulado por fosforilação e subsequente internalização (para revisão ver Steiner e cols., 2008), constituindo um mecanismo de regulação dinâmica da transmissão serotoninérgica.

A principal via de metabolismo da 5-HT envolve a desaminação oxidativa pela monoaminoxidase (MAO); o aldeído intermediário é convertido em ácido 5-hidro-xindolacético (5-HIAA) pela aldeído desidrogenase (Figura 13-2). Uma via alternativa, que consiste na redução do acetaldeído em álcool, o 5-hidroxitriptofol, é normalmente insignificante. O 5-HIAA é ativamente transportado para fora do cérebro por um processo sensível ao inibidor de transporte inespecífico, a probenecida.

Como a formação de 5-HIAA é responsável por quase 100% do metabolismo da 5-HT no cérebro, a taxa de renovação do 5-HT no cérebro é estimada medindo a relação do 5-HIAA/5-HT. O 5-HIAA do cérebro e dos locais periféricos de armazenamento e metabolismo da 5-HT é excretado na urina, junto com pequenas quantidades de sulfato 5-hidroxitriptofol ou conjugados de glicuronídeo. A faixa habitual de excreção urinária de 5-HIAA por um adulto normal é de 2-10 mg/dia. São excretadas quantidades maiores por pacientes com carcinoma maligno, proporcionando um teste diagnóstico confiável para essa doença. A ingestão de etanol resulta em quantidades elevadas de NADH₂ (Capítulo 23), que desvia o 5-hidroxiindolacetaldeído da via oxidativa para a redutora (Figura 13-2), e tende a aumentar a excreção de 5-hidroxitriptofol, reduzindo correspondentemente a excreção de 5-HIAA.

Das duas isoformas da MAO (A e B) (ver Capítulo 8 e Bortolato e cols., 2008 para revisão) a MAO-A metaboliza preferencialmente a 5-HT e a NE; a clorgilina é um inibidor específico dessa enzima. A MAO-B prefere a β -feniletilamina e a benzilamina como substratos; a selegilina em dose baixa é um inibidor relativamente seletivo da MAO-B. A DA e a triptamina são igualmente metabolizadas por ambas as isoformas. Os neurônios contêm ambas as isoformas da MAO, que se localizam primariamente na membrana externa das mitocôndrias. A MAO-B constitui a principal isoforma nas plaquetas, que contêm grandes quantidades de 5-HT.

Foram sugeridas outras vias de menor importância para o metabolismo da 5-HT, como a sulfatização e a *O* ou *N*-metilação. A última reação pode levar à formação de uma substância psicotrópica endógena, a 5-hidroxi-*N,N*-dimetiltriptamina (bufotenina; Figura 13-1). Entretanto, outras indolaminas metiladas, como a *N,N*-dimetiltriptamina e a 5-metoxi-*N,N*-dimetiltriptamina, são alucinógenos muito mais ativos e candidatos mais prováveis a psicotomiméticos endógenos.

FUNÇÕES FISIOLÓGICAS DA SEROTONINA

Receptores múltiplos de 5-HT

Com base nos estudos das ações da 5-HT nos tecidos periféricos, os pesquisadores aventaram a hipótese de que as múltiplas ações da 5-HT envolvem sua interação com distintos subtipos de receptores de 5-HT. Essa hipótese

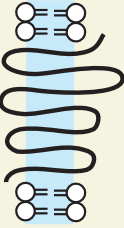
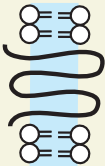
foi confirmada por extensa caracterização farmacológica e clonagem do DNA complementar (cDNA) dos receptores (Barnes e Sharp, 1999; Bockaert e cols., 2006). Os múltiplos subtipos de receptores de 5-HT clonados compreendem a maior das famílias conhecidas de receptores de neurotransmissores. Os subtipos de receptores da 5-HT são expressos em padrões distintos, porém frequentemente superpostos (Palacios e cols., 1990) e estão acoplados a diferentes mecanismos de sinalização transmembrana (Tabela 13-1). A maioria dos receptores de 5-HT, especialmente o receptor 5-HT_{2C}, pode ativar proteínas G independentemente de agonistas, propriedade denominada de atividade constitutiva (Berg e cols., 2008). Quatro dos sete receptores de 5-HT hoje reconhecidos têm funções definidas (descrito adiante). As famílias de receptores 5-HT₁, 5-HT₂ e 5-HT₄₋₇ são membros da superfamília de receptores acoplados a proteína-G (GPCR) (Capítulo 3). O receptor 5-HT₃ é um canal iônico regulado por ligante, que controla o Na⁺ e o K⁺ e cuja topologia prevista de membrana assemelha-se à do receptor colinérgico nicotínico (Capítulo 11).

História dos subtipos de receptores da 5-HT. Em 1957, Gaddum e Picarelli propuseram a existência de dois subtipos de receptores da 5-HT, *receptores M* e *D*. Acreditava-se que os receptores M se localizavam nas terminações nervosas parassimpáticas, controlando a liberação de ACh, enquanto os receptores D supostamente se localizavam no músculo liso. Estudos subsequentes tanto na periferia quanto no cérebro foram compatíveis com a noção de múltiplos subtipos de receptores de 5-HT (para revisão ver Sanders-Bush e Airey, 2008), hoje conhecidos como membros da superfamília GPCRs e receptores de canal iônico. O esquema de classificação atual (Hoyer e cols., 1994) se fundamenta nas propriedades farmacológicas, na função segundo-mensageiro e na sequência deduzida de aminoácidos incluindo sete subfamílias de receptores de 5-HT (Tabela 13-1).

Os estudos de ligação com radioligantes realizados por Peroutka e Snyder (1979) forneceram a primeira evidência definitiva de dois locais de reconhecimento distintos da 5-HT. Os receptores 5-HT₁ exibem alta afinidade pela [³H]5-HT, enquanto os receptores 5-HT₂ apresentam baixa afinidade pela [³H]5-HT e alta afinidade pela [³H]espiroperona. Posteriormente, a alta afinidade pela 5-HT foi utilizada como principal critério para a classificação de um subtipo de receptor como membro da família dos receptores 5-HT₁. Essa estratégia de classificação não se mostrou válida; por exemplo, um receptor expresso no plexo coroado foi denominado receptor 5-HT_{1C}, visto ter sido o terceiro receptor a exibir alta afinidade pela 5-HT. Todavia, com base em suas propriedades farmacológicas, função de segundo mensageiro e dedução da sequência de aminoácidos constatou-se que o receptor 5-HT_{1C} pertencia claramente à família de receptores 5-HT₂ e subsequentemente recebeu a nova designação de receptor 5-HT_{2C}. Evidências sugerem que o receptor 5-HT_{1D} é o homólogo humano do receptor 5-HT_{1B} originalmente caracterizado e subsequentemente clonado do cérebro de roedores. Embora o receptor 5-HT_{1B} do rato e o 5-HT_{1D} humano exibam uma homologia de sequência de aminoácidos de mais de 95%, ambos têm propriedades farmacológicas distintas. O receptor 5-HT_{1B} do rato exibe afinidade por antagonistas β adrenérgicos (p. ex., o pindolol e o propranolol) que tem duas ou três ordens de magnitude maior do que a do receptor 5-HT_{1D} humano. Essa

Tabela 13-1

Subtipos de receptores da serotonina

FAMÍLIAS ESTRUTURAIS						
5-HT ₁ , 5-HT ₂ , 5-HT ₄₋₇			5-HT ₃			
						
Receptor acoplado à proteína G			Canal iônico ativado por 5-HT			
SUBTIPO	ESTRUTURA DO GENE	TRANSDUÇÃO DE SINAL	LOCALIZAÇÃO	FUNÇÃO	AGONISTA SELETIVO	ANTAGONISTA SELETIVO
5-HT _{1A}	Sem íntron	↓ AC	Núcleo da rafe Córtex	Autorreceptor	8-OH-DPAT	WAY 100135
5-HT _{1B} ^a	Sem íntron	↓ AC	Hipocampo Subículo	Autorreceptor	—	—
5-HT _{1D}	Sem íntron	↓ AC	Globo pálido Substância negra	Vasoconstricção	Sumatriptana	—
5-HT _{1E}	Sem íntron	↓ AC	Vasos sanguíneos cranianas Globo pálido	—	—	—
5-HT _{1F} ^b	Sem íntron	↓ AC	Substância negra	—	—	—
5-HT _{2A} (D receptor)	Íntrons	↑ AC ↑ PLC e ↑ PLA ²	Córtex Estriado Cérebro e periferia Plaquetas Músculo liso Córtex cerebral	— Aglutinação Contração Excitação neuronal	— α-Metil-5-HT, DOI, MCPP	— Cetanserina
5-HT _{2B}	Íntrons	↑ PLC	Fundo do estômago	Contração	α-Metil-5-HT, DOI	LY53857 MDL 100, 907
5-HT _{2C}	Íntrons	↑ PLC ↑ PLA ²	Plexo coroide Hipotálamo	Produção de LCS Excitação neuronal	α-Metil-5-HT, DOI, MK212	LY53857 SB 2022084
5-HT ₃ (M receptor)	Íntrons	Canal iônico operado por ligante	Nervos parassimpáticos Trato solitário Área postrema	Excitação neuronal	2-Metil-5-HT	Mesulergina Ondansetrona Tropisetrona
5-HT ₄	Íntrons	↑ AC	Hipocampo Trato GI	Excitação neuronal	Renzaprida	GR 113808
5-HT _{5A}	Íntrons	↓ AC	Hipocampo	Desconhecido	—	—
5-HT _{5B}	Íntrons	Desconhecido	—	Pseudogene	—	—
5-HT ₆	Íntrons	↑ AC	Hipocampo Estriado	Excitação neuronal	—	SB 271046
5-HT ₇	Íntrons	↑ AC	Núcleo acumbente Hipotálamo Hipocampo Trato GI	Desconhecido	5-carboxamino-triptamina	

^a Também referido como 5-HT_{1DB}. ^b Também referido como 5-HT_{1EB}.
AC, adenilciclase; PLC, fosfolipase C; PLA₂, fosfolipase A₂; 8-OH-DPAT, 8-hidróxi-1-[2-N,N-dipropilamino]-tetralina; DOI, 1-[2,5- dimetoxi-4-iodofenil] isopropilamina; MCP, metaclofenilpiperazine; MK212.

diferença parece ser decorrente de uma única diferença em um aminoácido (D → R) na 7ª região transmembrana. Vários receptores 5-HT retirados de camundongos foram criados esclarecendo o papel de receptores específicos (Tabela 13-2); contudo, a maioria destes modelos não diferencia entre eventos comportamentais e alterações relacionadas com a ausência de receptores em camundongos adultos.

Receptores 5-HT₁. A subfamília do receptor 5-HT₁ consiste em cinco membros todos os quais se acoplam preferencialmente ao G_{i/o} e inibem a adenililciclase. Os subtipos 5-HT_{1A}, o 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D} também ativam um canal de K⁺ operado por receptores e inibem um canal de Ca²⁺ regulado por voltagem — propriedade comum dos receptores acoplados à família G_i/G_o sensíveis à toxina *pertussis*. O receptor 5-HT_{1A} é encontrado nos núcleos da rafe do tronco encefálico, onde atua como autorreceptor somatodendrítico inibitório nos corpos celulares de neurônios serotoninérgicos (Figura 13-3). Outro subtipo do receptor 5-HT₁, o receptor 5-HT_{1D/1B}, atua como autorreceptor em terminações axônicas, inibindo a liberação de 5-HT, assim como seu homólogo do rato, o 5-HT_{1B}. Os receptores 5-HT_{1D} expressos em abundância na substância negra e nos núcleos basais regulam a taxa de descarga das células que contêm DA e sua liberação nas terminações axônicas.

Receptores de 5-HT₂. Os três subtipos de receptores 5-HT₂ acoplam-se a proteínas Gq/G₁₁ insensíveis a toxina *pertussis* e ativam a fosfolipase C, gerando assim dois segundos mensageiros, o diacilglicerol (um cofator na ativação da proteinquinase C [PKC]) e o trifosfato de inositol (que mobiliza as reservas intracelulares de Ca²⁺). Os receptores 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C} também ativam a fosfolipase A₂, promovendo a liberação de ácido

araquidônico. Os receptores 5-HT_{2A} encontram-se distribuídos em ampla escala pelo SNC, primariamente nas áreas de terminação serotoninérgicas. São observadas altas densidades em várias estruturas cerebrais, incluindo os córtices pré-frontal, parietal e somatossensorial, bem como nas plaquetas no sangue e nas células musculares lisas. Acredita-se que os receptores 5-HT_{2A} no trato GI correspondam ao subtipo D do receptor de 5-HT originalmente descrito por Gaddum e Picarelli (1957). Os receptores 5-HT_{2B} são encontrados no fundo gástrico, onde são abundantes. A expressão dos receptores 5-HT_{2B} é altamente restrita no SNC. Os receptores 5-HT_{2C} são encontrados em densidade muito alta no plexo coróide, tecido epitelial que constitui o local primário de produção do líquido cefalorraquidiano. O receptor 5-HT_{2C} foi implicado no controle da produção do líquido cefalorraquidiano, no comportamento alimentar e humor. O receptor 5-HT_{2C} é o único GPCR regulado por edição do RNA (Burns e cols., 1997). Múltiplas isoformas do receptor 5-HT_{2C} são geradas por edição de RNA com alterações de três aminoácidos no interior da segunda alça intracelular; as isoformas extensamente editadas possuem eficiências de acoplamento das proteínas G modificadas (Sanders-Bush e cols., 2003). Há variantes dos receptores 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C}, mas não co-dificam proteínas funcionais.

Receptores 5-HT₃. O receptor 5-HT₃ é o único receptor de neurotransmissor monoamina que atua como canal iônico operado por ligantes. O receptor 5-HT₃ corresponde ao receptor M de Gaddum e Picarelli. A ativação dos receptores 5-HT₃ desencadeia uma despolarização rapidamente dessensibilizante, mediada pela regulação de cátions. Esses receptores localizam-se nas terminações parassimpáticas do trato GI, incluindo aferentes vagais

Tabela 13-2

Funções fisiológicas dos receptores de 5-HT definidas pelos fenótipos de camundongos deficientes em receptores (*knockout mice*)

	5-HT _{1A}	5-HT _{1B}	5-HT _{2A}	5-HT _{2B}	5-HT _{2C}	5-HT ₃	5-HT ₄	5-HT _{5A}	5-HT ₆	5-HT ₇
Ansiedade	↑ ^a		↓ ^c							
Agressão		↑ ^b								
Defeitos cardíacos										Letal ^d
Ingestão de alimentos					↑ ^e					
Suscetibilidade às convulsões					↑		↑ ^g			
Nociceção						↓ ^f				
Atividade exploratória								↑ ^h		
Sensibilidade ao etanol									↓ ⁱ	
Termorregulação										↓ ^j

As setas indicam a direção da alteração do trato.

^a Parks e cols., 1998; ^b Saudou e cols., 1994; ^c Weisstaub e cols., 2007; ^d Nebigil e cols., 2000; ^e Tecott e cols., 1995;

^f Zeitz e cols., 2002; ^g Compan e cols., 2004; ^h Grailhe e cols., 1999; ⁱ Bonasera e cols., 2006; ^j Hedlund e cols., 2003.

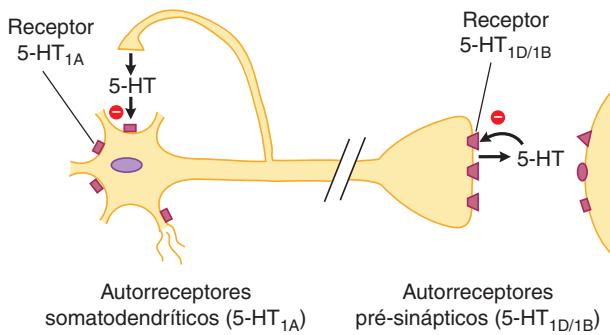


Figura 13-3 Duas classes de autorreceptores de 5-HT com diferentes localizações. Os autorreceptores 5-HT_{1A} somatodendríticos diminuem a descarga das células da rafe quando ativados pela 5-HT liberada de colaterais axônicas do mesmo neurônio ou de neurônios adjacentes. O subtipo de receptor do autorreceptor pré-sináptico nos terminais axônicos no prosencéfalo exibe propriedades farmacológicas diferentes e foi classificado como 5-HT_{1D} (nos humanos) ou como 5-HT_{1B} (nos roedores). Esse receptor modula a liberação da 5-HT. Os receptores 5-HT₁ pós-sinápticos também estão indicados.

e esplâncnicos. No SNC, verifica-se a presença de receptores 5-HT₃ em alta densidade no núcleo do trato solitário e na área postrema. Os receptores 5-HT₃ tanto no Trato GI quanto no SNC participam da resposta emética, proporcionando uma base para as propriedades antieméticas dos antagonistas dos receptores 5-HT₃. O receptor 5-HT₃, um canal pentamérico operado por ligante, pertence à superfamília dos receptores alça-Cis que inclui o receptor colinérgico nicotínico e o receptor GABA_A. A subunidade original do receptor 5-HT₃ clonado forma complexos pentaméricos funcionais que regulam cátiões quando expressos em oócitos de *Xenopus* ou em cultura de células (Maricq e cols., 1991). Cinco genes (HTR3A-E) de subunidades receptoras 5-HT₃ foram clonados. Os heteropentâmeros dos múltiplos produtos do gene exibem propriedades e distribuição anatômica distintas (ver Barnes e cols., 2009).

Receptores 5-HT₄. Os receptores 5-HT₄ se acoplam a G_s para ativar a adenililciclase levando ao aumento do AMP_C intracelular. Os receptores 5-HT₄ têm ampla distribuição pelo organismo. No SNC, são encontrados em neurônios dos colículos superior e inferior, bem como no hipocampo. No trato GI, os receptores 5-HT₄ localizam-se em neurônios do plexo mioentérico, bem como em células musculares lisas e secretoras. No trato GI, a estimulação dos receptores 5-HT₄ induz a secreção e facilita o reflexo peristáltico. O último efeito pode explicar a utilidade das benzamidas procinéticas nos distúrbios gastrointestinais (ver Capítulo 46). Efeitos da manipulação farmacológica dos receptores 5-HT₄ na memória e alimentação em modelos animais sugerem possíveis aplicações clínicas no futuro (Bockaert e cols., 2008).

Receptores de 5-HT adicionais clonados. Dois outros receptores clonados, o 5-HT₆ e o 5-HT₇, estão ligados à ativação da adenililciclase. Foram identificadas múltiplas variantes de junção (*splice*) do receptor 5-HT₇, embora as distinções funcionais ainda não estejam esclarecidas. A ausência de agonistas e antagonistas seletivos impediu a realização de estudos definitivos sobre o papel dos receptores 5-HT₆ e 5-HT₇. Evidências circunstanciais sugerem que os receptores 5-HT₇ desempenham um papel no relaxamento do músculo liso no trato GI e na vasculatura. O antipsicótico atípico, clozapina, tem alta afinidade pelos receptores 5-HT₆ e 5-HT₇; ainda não se sabe se essa propriedade está relacionada com a maior eficiência da clozapina, quando comparada com os antipsicóticos convencionais (ver Capítulo 16). Foram clonados dois subtipos do receptor 5-HT₅, embora se tenha demonstrado que o receptor 5-HT_{5A} inibe a adenililciclase, o acoplamento funcional do receptor 5-HT_{5B} clonado ainda não foi descrito.

Ações da 5-HT nos sistemas fisiológicos

Plaquetas. As plaquetas diferem dos outros elementos figurados do sangue por expressar mecanismos envolvidos na captação, no armazenamento e na liberação endocitótica de 5-HT, que não é sintetizada nas plaquetas, porém captada a partir da circulação e armazenada em grânulos secretores por transporte ativo, de modo semelhante à captação e ao armazenamento da NE pelas terminações nervosas simpáticas. Assim, o transporte dependente de Na⁺ através da membrana de superfície das plaquetas, por meio do transportador 5-HT, é seguido de captação nos grânulos densos mediado por TVMA2, criando um gradiente de 5-HT de até 1.000:1, com concentração interna de 0,6 M nas vesículas densas de armazenamento. Medir a velocidade da captação da 5-HT dependente de Na⁺ pelas plaquetas fornece um ensaio sensível para inibidores da captação da 5-HT.

As principais funções das plaquetas consistem em aderência, aglutinação e formação de trombo para tamponamento de lesões no endotélio; já a integridade funcional do endotélio é de suma importância para a ação das plaquetas. Uma complexa interação local de múltiplos fatores, incluindo a 5-HT, regula a trombose e a hemostasia (Capítulos 30 e 33). Quando as plaquetas estabelecem contato com o endotélio lesado, liberam substâncias que promovem a aglutinação plaquetária e secundariamente liberam 5-HT (Figura 13-4). A 5-HT liga-se a receptores 5-HT_{2A} plaquetários e desencadeia uma resposta de aglutinação fraca, acentuadamente intensificada pela presença de colágeno. Se a lesão do vaso sanguíneo atingir uma profundidade a ponto de expor o músculo liso vascular, a 5-HT exerce um efeito vasoconstritor direto, contribuindo assim para a hemostasia, que é potencializada pela liberação local de autacóides (tromboxano A₂, cininas e peptídeos vasoativos). Já a 5-HT pode interagir com as células endoteliais e estimular a produção de NO e antagonizar sua própria ação vasoconstritora, bem como a vasoconstrição causada por outros agentes liberados localmente.

Sistema cardiovascular. A resposta clássica dos vasos sanguíneos a 5-HT consiste em contração, particularmente nas circulações esplâncnica, renal, pulmonar e cerebral. A 5-HT também induz uma variedade de respostas cardíacas, que resultam da ativação de múltiplos subtipos de receptores de 5-HT, estimulação ou inibição da atividade nervosa autônoma ou predomínio de respostas reflexas a 5-HT (Kaumann e Levy, 2006). Assim, a 5-HT exerce ações inotrópicas e cronotrópicas positivas sobre o coração, que podem ser atenuadas pela estimulação simultânea de nervos aferentes a partir de barorreceptores e quimiorreceptores. A ativação dos receptores

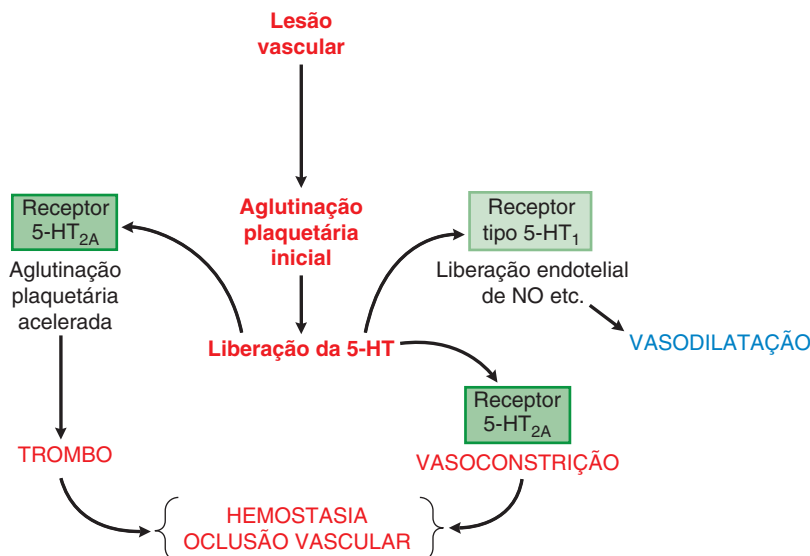


Figura 13-4 Representação esquemática das influências locais da 5-HT plaquetária. A liberação da 5-HT armazenada nas plaquetas é desencadeada pela aglutinação. As ações locais da 5-HT consistem em retroalimentação sobre as plaquetas (alteração morfológica e aglutinação acelerada), sendo mediadas por interação com receptores 5-HT_{2A} nas plaquetas, estimulação da produção de NO mediada por receptores semelhantes aos 5-HT₁ no endotélio vascular e contração do músculo liso vascular, mediada por receptores 5-HT_{2A}, influências que atuam em combinação com muitos outros mediadores que não são mostrados, promovendo a formação de trombo e a hemostasia. Ver no Capítulo 30 mais informações sobre a aderência e a aglutinação plaquetária, bem como os fatores que contribuem para a formação do trombo e a coagulação sanguínea.

5-HT₃ nas terminações do nervo vago produz o reflexo de Bezold-Jarisch, causando bradicardia extrema e hipotensão. A resposta local dos vasos sanguíneos arteriais a 5-HT também pode ser inibitória, como resultado da estimulação da produção de óxido nítrico (NO) e de prostaglandinas e do bloqueio da liberação de NE dos nervos simpáticos. Por outro lado, a 5-HT amplifica as ações constritoras locais de NE, angiotensina II e histamina, reforçando a resposta hemostática à 5-HT. Provavelmente estes efeitos constritores resultam, pelo menos em parte, da ação direta da 5-HT no músculo liso vascular. Em resposta a injeção IV da 5-HT, estes efeitos dispare na pressão arterial podem ser temporalmente distintos.

Trato GI. As células enterocromafins na mucosa gástrica são o local de síntese e da maior parte do armazenamento da 5-HT no organismo, constituindo a fonte da 5-HT circulante. Estas células sintetizam a 5-HT a partir do triptofano por meio da TPH1, e armazenam a 5-HT e outros autacoides, como o peptídeo vasodilatador, substância P e outras cininas. A liberação basal de 5-HT entérica aumenta por estiramento mecânico tal como o causado pelo alimento e por estimulação eferente vagal. A 5-HT liberada entra na veia porta e, subsequentemente, é metabolizada pela MAO-A no fígado. A 5-HT que sobrevive à oxidação hepática pode ser capturada pelas plaquetas ou é rapidamente removida pelo endotélio dos capilares pulmonares e inativada pela MAO. A 5-HT liberada das células enterocromafins também atua localmente, regulando a função GI (Gershon e Tack, 2007). A motilidade do músculo liso gástrico e intestinal pode ser intensificada ou inibida por pelo menos seis subtipos de receptores da 5-HT (Tabela 13-3). A resposta estimuladora é observada nas terminações nervosas sobre o músculo entérico longitudinal e circular (receptores 5-HT₄), nas células pós-sinápticas dos gânglios entéricos (receptores 5-HT₃ e 5-HT_{1P}) e por efeitos diretos da 5-HT sobre as células musculares lisas (receptores 5-HT_{2A} no intestino e 5-HT_{2B} no fundo gástrico).

No esôfago, a 5-HT, atuando nos receptores 5-HT₄, provoca relaxamento ou contração, dependendo da espécie. Os receptores 5-HT₃, abundantes nos neurônios aferentes vagais e em outros neurônios aferentes, bem como nas células enterocromafins, desempenham um papel central no vômito (Capítulo 46). Foram descritas terminações nervosas serotoninérgicas no plexo mioentérico. A 5-HT entérica inicia contrações peristálticas quando liberada em resposta à acetilcolina, à estimulação nervosa simpática, a elevações da pressão intraluminal e à redução do pH.

Sistema nervoso central. A 5-HT influencia inúmeras funções cerebrais, incluindo o sono, a cognição, a percepção sensorial, a atividade motora, a regulação da temperatura, a nocicepção, o humor, o apetite, o comportamento sexual e a secreção hormonal. Todos os receptores 5-HT clonados são expressos no cérebro, frequentemente em domínios superpostos. Embora os padrões de expressão dos receptores 5-HT não tenham sido definidos em neurônios individuais, é provável que múltiplos subtipos de receptores de 5-HT com ações semelhantes ou antagônicas sejam expressos em neurônios individuais (Bonsi e cols., 2007), resultando em uma enorme diversidade de ações.

Os principais corpos celulares dos neurônios de 5-HT localizam-se nos núcleos da rafe do tronco encefálico e projetam-se através do cérebro e da medula espinal (Capítulo 14). Além de sua liberação em sinapses discretas, a liberação da serotonina também ocorre em locais de intumescimento axônico, denominadas *varicosidades*, que não formam contatos sinápticos distintos. Acredita-se que a 5-HT liberada em varicosidades não sinápticas sofra difusão para alvos distantes, em vez de atuar sobre alvos sinápticos discretos. Essa liberação não sináptica resultando em efeito disseminado da 5-HT é compatível com a opinião de que a 5-HT atua tanto como neuromodulador quanto como neurotransmissor (Capítulo 14).

Tabela 13-3

Algumas ações da 5-HT no trato gastrointestinal

LOCAL	RESPOSTA	RECEPTOR
Células enterocromafins	Liberação de 5-HT	5-HT ₃
	Inibição da liberação de 5-HT	5-HT ₄
Células ganglionares entéricas (pré-sinápticas)	Liberação de ACh	5-HT ₄
	Inibição da liberação de ACh	5-HT _{1B} , 5-HT _{1A}
Células ganglionares entéricas (pós-sinápticas)	Despolarização rápida	5-HT ₃
	Despolarização lenta	5-HT _{1P}
Músculo liso, intestinal	Contração	5-HT _{2A}
Músculo liso, fundo gástrico	Contração	5-HT _{2B}
Músculo liso, esôfago	Contração	5-HT ₄
ACh, acetilcolina.		

As terminações nervosas serotoninérgicas contêm as proteínas necessárias para a síntese de 5-HT a partir do L-triptofano (Figura 13-2). A 5-HT recém-formada acumula-se rapidamente nas vesículas sinápticas (por meio da TVMA2), onde é protegida da MAO. A 5-HT liberada pelos impulsos nervosos acumula-se novamente na terminação pré-sináptica por meio de um transportador de 5-HT, SERT (SLC6A4; Capítulo 5). A captação pré-sináptica constitui um mecanismo altamente eficiente para interromper a ação da 5-HT liberada por impulso nervoso. A MAO localizada em elementos pós-sinápticos e nas células circundantes inativa rapidamente a 5-HT que escapa da recaptação neuronal e do armazenamento.

Eletrofisiologia. As consequências fisiológicas da liberação de 5-HT variam de acordo com a área do cérebro e o elemento neuronal envolvido, bem como de acordo com a população de subtipo(s) de receptores de 5-HT expresso(s) (Bockaert e cols., 2006). A 5-HT exerce ações excitatórias e inibitórias diretas (Tabela 13-4), que podem ser observadas na mesma preparação, porém com diferentes padrões temporais. Assim, por exemplo, nos neurônios do hipocampo, a 5-HT desencadeia a hiperpolarização mediada por receptores 5-HT_{1A}, seguida de despolarização lenta mediada por receptores 5-HT₄.

A hiperpolarização da membrana e a redução da resistência ao impulso, induzidas por receptores 5-HT_{1A}, resultam de um aumento na condutância do K⁺. Esses efeitos iônicos, que são bloqueados

pela toxina *pertussis*, não dependem do AMPc, sugerindo que os receptores 5-HT_{1A} acoplam-se, por meio de subunidades G_{βγ}, a canais de K⁺ operados por receptores (Andrade e cols., 1986). Os receptores 5-HT_{1A} somatodendríticos, localizados nas células da rafe, também induzem hiperpolarização dependente de K⁺. A proteína G envolvida é sensível à toxina *pertussis*, porém a corrente de K⁺ é aparentemente diferente daquela produzida nos receptores 5-HT_{1A} pós-sinápticos no hipocampo. Desconhece-se o mecanismo exato de sinalização envolvido na inibição da liberação do neurotransmissor pelo autorreceptor 5-HT_{1B/1D} nos terminais sinápticos, embora a inibição dos canais de Ca²⁺ regulados por voltagem provavelmente contribua.

A despolarização lenta induzida por ativação dos receptores 5-HT_{2A} em áreas como o córtex pré-frontal e o núcleo acumbente envolve uma diminuição na condutância do K⁺. Um segundo mecanismo distinto, que envolve correntes de membrana ativadas pelo Ca²⁺, intensifica a excitabilidade neuronal e potencializa a resposta a sinais excitatórios, como o glutamato. O papel da cascata de sinalização intracelular nas ações fisiológicas dos receptores 5-HT_{2A} ainda não foi claramente definido. Em áreas onde se verifica a coexistência de receptores 5-HT₁ e 5-HT_{2A}, o efeito da 5-HT pode refletir uma combinação de duas respostas opostas: uma hiperpolarização proeminente mediada por receptores 5-HT₁ e uma despolarização oposta mediada por receptores 5-HT_{2A}. Quando os receptores 5-HT_{2A} são bloqueados, a hiperpolarização aumenta. Em muitas áreas corticais, os receptores 5-HT_{2A} localizam-se em interneurônios GABAérgicos e nas células piramidais. A ativação de interneurônios aumenta a liberação de GABA (ácido γ-aminobutírico), que diminui secundariamente a taxa de descarga das células piramidais. Assim, é possível que o receptor 5-HT_{2A} regule diferencialmente as células piramidais corticais, dependendo das células alvo específicas (interneurônios *versus* células piramidais). A ativação dos receptores 5-HT_{2C} deprime a corrente de K⁺, um efeito que pode contribuir para a resposta excitatória. O receptor 5-HT₄, que está acoplado à ativação da adenililciclase, também induz uma despolarização neuronal lenta mediada por uma redução na condutância do K⁺. Não se sabe por que duas famílias distintas de receptores 5-HT, ligadas a diferentes vias de sinalização, são capazes de induzir uma ação neurofisiológica comum. Outro receptor ainda, o 5-HT_{1B}, induz uma despolarização lenta. Esse receptor, que está acoplado à ativação da adenililciclase, limita-se ao sistema nervoso entérico e possui um perfil farmacológico singular (Gershon e Tack, 2007). O perfil farmacológico singular do receptor 5-HT_{1P} é consistente com o receptor 5-HT₇.

Tabela 13-4

Efeitos eletrofisiológicos dos receptores de 5-HT

SUBTIPO	RESPOSTA
5-HT _{1A,B}	Aumento da condutância do K ⁺ Hiperpolarização
5-HT _{2A} /5-HT _{2C}	Diminuição da condutância do K ⁺ Despolarização lenta
5-HT ₃	Regulação do Na ⁺ , K ⁺ Despolarização rápida
5-HT ₄	Diminuição da condutância do K ⁺ Despolarização lenta

A despolarização rápida induzida pelos receptores 5-HT₃ reflete uma regulação direta de um canal iônico intrínseco à própria estrutura do receptor. A corrente interna induzida pelo receptor 5-HT₃ exibe as características de um canal seletivo de cátions, operado por ligantes. A despolarização da membrana é mediada por aumentos simultâneos na condutância de Na⁺ e K⁺, de modo comparável ao receptor colinérgico nicotínico. Os receptores 5-HT₃ foram caracterizados no SNC e nos gânglios simpáticos, nos nervos simpáticos e parassimpáticos aferentes primários e em neurônios entéricos. As propriedades farmacológicas dos receptores 5-HT₃, que diferem daquelas exibidas por outros receptores 5-HT, sugerem a possível existência de múltiplos subtipos de receptores 5-HT₃, podendo corresponder a diferentes combinações de subunidades (Jensen e cols., 2008).

Comportamento. As alterações comportamentais induzidas por fármacos que interagem com os receptores 5-HT são extremamente diversas. Muitos modelos comportamentais de animais para avaliação inicial das propriedades agonistas e antagonistas de fármacos dependem de respostas reflexas ou motoras aberrantes, como reflexos de sobressalto, abdução das patas traseiras, contorções da cabeça e outros comportamentos estereotipados. Os paradigmas comportamentais operantes, como discriminação do fármaco, fornecem modelos de ativação de receptores específicos da 5-HT e mostram-se úteis na investigação da ação de fármacos ativos no SNC, incluindo os que interagem com a 5-HT. Por exemplo, a investigação do mecanismo de ação dos fármacos alucinógenos baseou-se, em grande parte, na discriminação de fármaco (Winter, 2009). A discussão que se segue enfoca modelos animais que podem estar relacionados com distúrbios patológicos observados em humanos, sem pretender cobrir a volumosa literatura que trata da 5-HT e do comportamento. Ver King e associados (2008); Lesch e colaboradores (2003); Lucki (1998) e Swerdlow e colaboradores (2000), para revisões excelentes desse tópico.

Ciclo de sono-vigília. O controle do ciclo de sono-vigília constitui um dos primeiros comportamentos em que foi identificada a atuação da 5-HT. Depois do trabalho pioneiro realizado em gatos (Jouvet, 1999), muitos estudos mostraram que a depleção da 5-HT com o uso de *p*-clorofenilalanina, um inibidor da triptofano hidroxilase, causava insônia, revertida pela administração do precursor da 5-HT, o 5-hidroxitriptofano. Já o tratamento com L-triptofano ou com agonistas não seletivos da 5-HT acelerou o início do sono e prolongou o tempo total de sono. Constatou-se que os antagonistas da 5-HT podem aumentar e diminuir o sono de ondas lentas, refletindo provavelmente uma função de interação ou de antagonismo para subtipos de receptores da 5-HT. Um resultado relativamente consistente em seres humanos e animais de laboratório é o aumento do sono de ondas lentas após a administração de um antagonista seletivo dos receptores 5-HT_{2A/2C}, como a ritanserina.

Agressão e impulsividade. Os estudos realizados em animais de laboratório e humanos sugerem que a 5-HT desempenha um papel fundamental na agressão e na impulsividade. Vários estudos conduzidos em humanos revelaram a existência de uma correlação entre os baixos níveis de 5-HIAA no líquido cerebrospinal e a impulsividade violenta e agressão. A exemplo de muitos efeitos da 5-HT, os estudos farmacológicos do comportamento agressivo em animais de laboratório não são definitivos, porém sugerem algum papel para a 5-HT. Dois estudos genéticos reforçaram e ampliaram essa noção. Os camundongos nocaute que carecem do receptor 5-HT_{1B} exibiram extrema agressão (Saudou e cols., 1994), sugerindo um papel para os receptores 5-HT_{1B} no desenvolvimento de vias neuronais importantes na agressão, ou um papel direto na

mediação do comportamento agressivo. Um estudo genético em humanos identificou uma mutação puntiforme no gene que codifica a MAO-A, que foi associada à extrema agressividade e retardamento mental (Brunner e cols., 1993), o que foi confirmado em camundongos nocaute que carecem de MAO-A (Cases e cols., 1995).

Ansiedade e depressão. Os efeitos de fármacos ativos sobre a 5-HT na ansiedade e em distúrbios depressivos, como os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), sugerem fortemente um papel para a 5-HT na mediação neuroquímica desses distúrbios. Camundongos mutantes que não têm o transportador da 5-HT apresentam ansiedade e um fenótipo “tipo depressivo” (Fox e cols., 2007). Os fármacos relacionados com a 5-HT que exercem efeitos clínicos na ansiedade e na depressão têm efeitos variados em modelos animais clássicos desses distúrbios, dependendo do padrão experimental, da espécie e da raça. Por exemplo, o ansiolítico buspirona (Capítulo 15), um agonista parcial dos receptores 5-HT_{1A}, não reduz a ansiedade em padrões clássicos de aproximação-avoidância, que foram importantes no desenvolvimento dos benzodiazepínicos ansiolíticos. Entretanto, a buspirona e outros agonistas dos receptores 5-HT_{1A} são eficazes em outros testes comportamentais em animais utilizados para prever os efeitos ansiolíticos. Além disso, estudos realizados em camundongos com deficiência dos receptores 5-HT_{1A} sugerem que esse receptor desempenha algum papel na ansiedade e, possivelmente, na depressão. Constatou-se que os agonistas de certos receptores de 5-HT, incluindo os receptores 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C} (p. ex., *m*-clorofenilpiperazina), têm propriedades ansiogênicas em estudos realizados em animais de laboratório e em humanos. De forma semelhante, esses receptores foram implicados em modelos animais de depressão, como desamparo aprendido.

Um achado impressionante em humanos com depressão consiste na abrupta reversão dos efeitos antidepressivos de fármacos como os ISRS por manipulações que reduzem rapidamente a quantidade de 5-HT no cérebro. Essas abordagens incluem a administração de *p*-clorofenilalanina ou de uma bebida isenta de triptofano contendo grandes quantidades de aminoácidos neutros (Delgado e cols., 1990). Curiosamente, não se constatou que esse tipo de depleção da 5-HT agrave a depressão ou a induza em indivíduos não deprimidos, sugerindo a necessidade da presença contínua da 5-HT para manter os efeitos desses fármacos. Esse achado clínico dá crédito a resultados neuroquímicos menos convincentes que sugerem o papel da 5-HT na patogenia da depressão.

Manipulação farmacológica da quantidade de 5-HT nos tecidos

Um mecanismo muito específico para alterar a disponibilidade sináptica da 5-HT é a inibição do reacúmulo pré-sináptico da 5-HT liberada pelo neurônio. Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), como a fluoxetina, potencializam e prolongam a ação da 5-HT liberada na atividade neuronal. Se coadministrada com L-5-hidroxitriptofano, o ISRS causa intensa ativação das respostas serotoninérgicas. ISRS (citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina) são os mais usados no tratamento da depressão endógena (Capítulo 15). A sibutramina, um inibidor da captação de 5-HT, NE e DA é usado como um supressor do apetite no tratamento da obesidade. Este fármaco é convertido em dois metabólitos ativos que contribuem no seu efeito

terapêutico. A importância relativa dos efeitos nos neurotransmissores simples ou múltiplos na ação antiobesidade da sibutramina não são claros. A sibutramina é classificada como um inibidor seletivo da captação de serotonina/norepinefrina (ICSN). Outros ICSNs incluem a duloxetine, (aprovada contra depressão, neuropatia periférica e fibromialgia), venlafaxina (aprovada para o tratamento de depressão, ansiedade e doença do pânico), desvenlafaxina (aprovada contra depressão) e milnacipram (aprovada contra fibromialgia).

Tratamentos não seletivos que alteram os níveis de 5-HT incluem inibidores da MAO (p. ex., fenelzina, tranilcipromina e isocarboxazida) e reserpina. Os inibidores da MAO bloqueiam a principal via de degradação, assim, aumentam os níveis de 5-HT, enquanto a reserpina, um inibidor da TVMA2, esgota os estoques intraneuronais de 5-HT. Estes tratamentos alteram profundamente os níveis de 5-HT em todo o organismo. Como a reserpina e os inibidores da MAO também causam alterações comparáveis nos níveis de catecolaminas, os fármacos são de utilidade limitada como ferramentas de pesquisa. Ambos os fármacos têm sido usados no tratamento de doenças mentais: a reserpina como fármaco antipsicótico (Capítulo 16) e os inibidores da MAO como antidepressivos (Capítulo 15).

As estratégias experimentais para avaliar o papel da 5-HT dependem de técnicas que manipulam os níveis teciduais de 5-HT ou que bloqueiam seus receptores. Até recentemente, a manipulação dos níveis de 5-HT endógena era a estratégia mais comumente utilizada, visto que as ações dos antagonistas de receptores da 5-HT eram pouco compreendidas.

A triptofano hidroxilase é a enzima que limita a velocidade na síntese da 5-HT e a manipulação do seu fluxo catalítico constitui uma via útil para alterar os níveis de 5-HT. Uma dieta com baixo teor de triptofano diminui a concentração de 5-HT no cérebro; em contrapartida, a ingestão de uma carga de triptofano aumenta os níveis de 5-HT no cérebro. Uma redução aguda na 5-HT cerebral pode ser obtida com administração oral de uma mistura de aminoácidos sem triptofano, um instrumento valioso para estudos do papel da 5-HT em humanos. Além disso, a administração de um inibidor da triptofano hidroxilase provoca depleção profunda da 5-HT. O inibidor seletivo da triptofano hidroxilase mais amplamente utilizado é a *p*-clorofenilalanina, que atua de modo irreversível provocando depleção profunda e prolongada dos níveis de 5-HT, sem nenhuma alteração nos níveis de catecolaminas.

A *p*-cloroanfetamina e outras anfetaminas halogenadas promovem a liberação da 5-HT das plaquetas e dos neurônios. A rápida liberação de 5-HT é acompanhada de depleção prolongada e seletiva da 5-HT no cérebro. O mecanismo de liberação de 5-HT envolve a reversão do transportador de 5-HT, análogo ao mecanismo de liberação de catecolaminas das anfetaminas. As anfetaminas halogenadas constituem instrumentos experimentais valiosos, e duas delas, a fenfluramina e a dexfenfluramina, foram utilizadas clinicamente para reduzir o apetite no, uma vez popular, regime de dieta “fen-fen”, associando fenfluramina e fentermina. A fenfluramina e a dexfenfluramina foram retiradas do mercado nos EUA, no final da década de 1990, após relatos de doença valvar cardíaca e hipertensão pulmonar, potencialmente fatais, associados a seu uso.

Esta toxicidade pode ser secundária a ativação do receptor 5-HT_{2B} (Roth, 2007). O mecanismo para a longa depleção de 5-HT cerebral pelas anfetaminas halogenadas permanece controverso. A acentuada redução observada nos níveis de 5-HT no cérebro persiste por várias semanas, sendo acompanhada de uma perda equivalente de proteínas (transportador de 5-HT e triptofano hidroxilase) localizadas seletivamente nos neurônios da 5-HT, sugerindo que as anfetaminas halogenadas exercem uma ação neurotóxica. Apesar desses déficits bioquímicos de longa duração, não são facilmente aparentes os sinais neuroanatômicos de morte neuronal. Outra classe de compostos, os derivados da triptamina com anel substituído, como a 5,7-di-hidroxitriptamina (ver Figura 13-1), provocam degeneração inequívoca dos neurônios 5-HT. Em animais adultos, a 5,7-di-hidroxitriptamina destrói seletivamente as terminações axônicas serotoninérgicas; os corpos celulares intactos remanescentes permitem eventual regeneração das terminações axônicas. Em animais recém-nascidos, a degeneração é permanente, visto que a 5,7-di-hidroxitriptamina destrói as terminações axônicas, bem como os corpos celulares serotoninérgicos.

AGONISTAS E ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DE 5-HT

Agonistas dos receptores de 5-HT

Os agonistas dos receptores de 5-HT de ação direta têm estruturas químicas amplamente diferentes, bem como diversas propriedades farmacológicas (Tabela 13-5) como poderia ser previsto da multiplicidade de subtipos de receptores de 5-HT. Os agonistas seletivos dos receptores 5-HT_{1A} ajudaram a esclarecer as funções desse receptor no cérebro e resultaram em uma nova classe de ansiolíticos, incluindo a buspirona e os fármacos de investigação gepirona e ipsapirona (Capítulo 15). Os agonistas seletivos dos receptores 5-HT_{1B/1D}, como a sumatriptana, possuem propriedades singulares, que resultam em constrição dos vasos sanguíneos intracranianos, propriedade que os torna eficazes no tratamento dos ataques agudos de enxaqueca. Diversos agonistas seletivos dos receptores 5-HT₄ foram desenvolvidos ou estão em fase de desenvolvimento para o tratamento de distúrbios do trato GI (Capítulo 46). Essas classes de agonistas seletivos dos receptores da 5-HT são discutidas com mais detalhes nos capítulos que tratam diretamente do tratamento dos distúrbios patológicos relevantes.

Agonistas dos receptores de 5-HT e enxaqueca. A cefaleia tipo enxaqueca aflige 10-20% da população. Embora a enxaqueca seja uma síndrome neurológica específica, as manifestações variam amplamente. Os principais tipos são: enxaqueca sem aura (enxaqueca comum); enxaqueca com aura (enxaqueca clássica), que inclui subclasses de enxaqueca com aura típica, enxaqueca com aura prolongada, enxaqueca com aura e sem cefaleia e enxaqueca com aura de início agudo; e vários outros tipos mais raros. A aura premonitória pode surgir até 24 h antes do início da dor e com frequência é acompanhada de fotofobia,

Tabela 13-5

Fármacos serotoninérgicos: ações primárias e indicações clínicas

RECEPTOR	AÇÃO	EXEMPLOS DE FÁRMACOS	DISTÚRBIO CLÍNICO
5-HT _{1A}	Agonista parcial	Buspirona, ipsapirona	Ansiedade, depressão
5-HT _{1D}	Agonista	Sumatriptana	Enxaqueca
5-HT _{2A/2C}	Antagonista	Metissergida, risperidona, cetanserina	Enxaqueca, depressão, esquizofrenia
5-HT ₃	Antagonista	Ondansetrona	Vômitos induzidos por quimioterapia
5-HT ₄	Agonista	Cisaprida	Distúrbios gastrointestinais
SERT (Transportador de 5-HT)	Inibidor	Fluoxetina, sertralina	Depressão, distúrbio obsessivo-compulsivo, transtorno do pânico, fobia social, transtorno de estresse pós-traumático

hiperacusia, poliúria e diarreia, bem como distúrbios do humor e do apetite. A crise de enxaqueca pode durar horas ou dias, sendo seguida de intervalos prolongados sem dor. A frequência das crises de enxaqueca é extremamente variável. O tratamento das cefaleias tipo enxaqueca é complicado pelas respostas variáveis observadas entre pacientes e no próprio paciente, bem como pela falta de uma compreensão firme da fisiopatologia da síndrome. A eficácia dos fármacos anti-enxaqueca varia com a ausência ou presença de aura, a duração da cefaleia, sua gravidade e sua intensidade, bem como a presença de fatores genéticos e ambientais ainda não definidos (Silberstein, 2008).

A patogênese da enxaqueca é complexa e envolve elementos neurais e vasculares (Mehrotra e cols., 2008). Evidências sugerindo que a 5-HT constitui um mediador importante na patogenia da enxaqueca incluem:

- as concentrações de 5-HT no plasma e nas plaquetas variam com as diferentes fases da crise de enxaqueca
- as concentrações urinárias da 5-HT e seus metabólitos estão elevados durante a maioria das crises de enxaqueca
- a enxaqueca pode ser provocada com fármacos (p. ex., reserpina e fenfluramina) que liberam 5-HT dos locais de armazenamento intracelulares

Consistente com a hipótese da 5-HT, os agonistas de receptor da 5-HT tornaram-se a base do tratamento *agudo* da crise de enxaqueca. Os tratamentos para a *prevenção* da enxaqueca, como os antagonistas β -adrenérgicos e novos fármacos antiepilépticos, apresentam mecanismos de ação, que presumivelmente não estão relacionados com a 5-HT (Mehrotra e cols., 2008).

Agonistas dos receptores 5-HT₁

As triptanas. Esses fármacos são eficazes nas enxaquecas agudas. Sua capacidade de diminuir, em vez de agravar, as náuseas e os vômitos da enxaqueca constitui um importante avanço no tratamento dessa condição. Os efeitos farmacológicos seletivos das triptanas nos receptores 5-HT₁ permitiram obter informações fisiopatológicas da enxaqueca. Os compostos disponíveis incluem almotriptana, eletriptana, frovatriptana, naratriptana, rizatriptana, sumatriptana e zolmitriptana. A sumatriptana contra a enxaqueca também é comercializada em combinações de dose-fixa com paroxetina.

História. A sumatriptana surgiu em decorrência da primeira abordagem experimental para identificar e desenvolver um novo tratamento contra a enxaqueca. Em 1972, Humphrey e colaboradores iniciam um projeto destinado a identificar novos fármacos para o tratamento da enxaqueca com objetivo de desenvolver vasoconstritores seletivos da circulação extracraniana, com base nas teorias da etiologia da enxaqueca prevalentes no início da década de 1970 (Humphrey e cols., 1990). A sumatriptana, sintetizada pela primeira vez em 1984, tornou-se disponível para uso clínico nos EUA em 1992; desde então, várias outras triptanas foram aprovadas pelo FDA para uso clínico. A segunda geração de triptanas tem maior biodisponibilidade oral.

Química. As triptanas são derivadas do indol. Estruturas representativas são apresentadas na Figura 13-5.

Propriedades farmacológicas. Em contraste com os alcalóides do esporão-do-centeio (*ergot*) (ver adiante), os efeitos farmacológicos das triptanas parecem limitar-se à família de receptores 5-HT₁, constituindo evidência de que essa subclasse de receptores desempenha um importante papel no alívio agudo da crise de enxaqueca. As triptanas interagem de forma potente com os receptores 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D} e exibem pouca ou nenhuma afinidade por outros subtipos de receptores de 5-HT, bem como receptores α_1 e α_2 -adrenérgicos, β -adrenérgicos, dopaminérgicos, colinérgicos muscarínicos e dos benzodiazepínicos. As doses clinicamente efetivas das triptanas correlacionam-se bem com sua afinidade pelos receptores 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D} apoiando a hipótese de que os receptores 5-HT_{1B} e/ou 5-HT_{1D} são os mais provavelmente envolvidos no mecanismo de ação dos fármacos agudos anti-enxaqueca.

Mecanismo de ação. Permanece a controvérsia a respeito da importância relativa de disfunções vasculares ou neurológicas na enxaqueca; assim o mecanismo da eficácia dos agonistas 5-HT_{1B/1D} na enxaqueca não está resolvido. Uma hipótese implica a capacidade desses receptores de causar constrição dos vasos sanguíneos intracranianos, incluindo as anastomoses arteriovenosas. De acordo com um modelo fisiopatológico proeminente de enxaqueca, eventos ainda desconhecidos levam a uma dilatação anormal das anastomoses arteriovenosas da carótida na cabeça e o fluxo de sangue arterial da carótida “desviado” causa isquemia e hipoxia cerebrais. Com base nesse modelo, um fármaco anti-enxaqueca será eficaz se fechar os desvios e restabelecer o fluxo sanguíneo para o cérebro. De fato, a ergotamina, a diidroergotamina e a sumatriptana compartilham a capacidade de exercer esse efeito vascular com uma especificidade farmacológica que reflete os seus efeitos sobre os subtipos de receptores 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D}. Uma hipótese alternativa sobre a

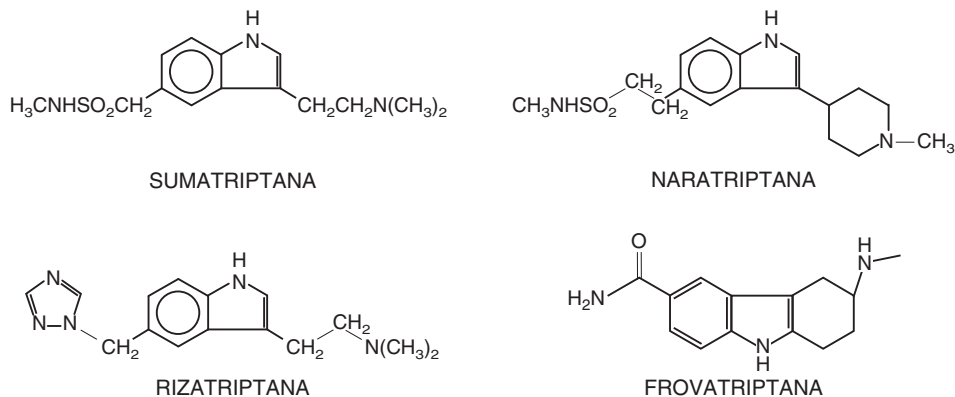


Figura 13-5 Estruturas de triptanas representativas (agonistas seletivos dos receptores 5-HT₁).

importância de um ou mais receptores 5-HT₁ na fisiopatologia da enxaqueca baseia-se na observação de que ambos os receptores 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D} atuam como autorreceptores pré-sinápticos, modulando a liberação de neurotransmissor das terminações neuronais (Figura 13-5). Os agonistas dos receptores 5-HT₁ podem bloquear a liberação de neuropeptídeos pró-inflamatórios ao nível da terminação nervosa, no espaço perivascular, o que pode explicar sua eficácia no tratamento agudo da enxaqueca.

Absorção, destino e excreção. Administrada por via subcutânea, a sumatriptana alcança a concentração plasmática máxima em cerca de 12 min. Após administração oral, as concentrações plasmáticas máximas são observadas em 1-2 h. A biodisponibilidade pela via subcutânea é cerca de 97%; por via oral ou aerossol nasal, é de apenas 14-17%. A meia-vida de eliminação é de aproximadamente 1-2 h. A sumatriptana é biotransformada predominantemente pela MAO-A, e seus metabólitos são excretados na urina.

A zolmitriptana alcança concentrações plasmáticas máximas 1,5-2 h após administração oral. Sua biodisponibilidade é de cerca de 40% por via oral. A zolmitriptana é convertida em um metabólito *N*-desmetil ativo, cuja afinidade pelos receptores 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D} é várias vezes maior do que a do fármaco original. Tanto o metabólito quanto o fármaco original têm meias-vidas de 2-3 h.

A naratriptana, administrada por via oral, alcança concentrações plasmáticas máximas em 2-3 h e tem biodisponibilidade absoluta de cerca de 70%. Trata-se da segunda triptana de ação mais longa, com meia-vida de cerca de 6 h. Aproximadamente 50% de uma dose administrada de naratriptana são excretados de modo inalterado na urina e cerca de 30% são excretados como produtos de oxidação das CYPs.

A rizatriptana tem biodisponibilidade oral de cerca de 45% e atinge níveis plasmáticos máximos 1-1,5 h após a ingestão oral de comprimidos. Uma forma posológica de desintegração oral tem velocidade de absorção ligeiramente mais baixa, produzindo níveis plasmáticos máximos do fármaco 1,6-2,5 h após administração. A principal via de biotransformação da rizatriptana consiste em desaminação oxidativa pela MAO-A.

A ligação das triptanas às proteínas plasmáticas varia entre 14% (sumatriptana e rizatriptana) a 85% (eletriptana).

Efeitos adversos e contraindicações. A administração de agonistas dos receptores 5-HT₁ tem sido associada a eventos cardíacos raros, porém graves, incluindo vasospasmo coronariano, isquemia transitória do miocárdio, arritmias atriais e ventriculares e infarto do miocárdio, predominantemente em pacientes com fatores de risco para coronariopatia. Todavia, em geral, são observados apenas efeitos

adversos mínimos com as triptanas no tratamento agudo da enxaqueca. Após a injeção subcutânea de sumatriptana os pacientes, com frequência, sentem irritação no local da injeção (dor leve e transitória, ardência ou sensação de queimação). O efeito adverso mais comum da sumatriptana na forma de aerossol nasal consiste em gosto amargo. As triptanas administradas por via oral podem causar parestesias, astenia e fadiga, rubor, sensação de pressão, aperto ou dor no tórax, no pescoço e na mandíbula, sonolência, tontura, náuseas e sudorese.

As triptanas são contraindicadas em pacientes com história de coronariopatia isquêmica ou vasoespástica (incluindo história de acidente vascular encefálico ou ataques isquêmicos transitórios), doença vascular cerebral ou periférica, enxaquecas hemiplégicas ou basílares, outras doenças cardiovasculares significativas ou doença do intestino isquêmico. Como as triptanas podem causar elevação aguda e habitualmente pequena na pressão arterial, são contraindicadas para pacientes com hipertensão não controlada. A naratriptana está contraindicada para pacientes com comprometimento renal ou hepático graves. A rizatriptana deve ser utilizada com cautela em pacientes com doença renal ou hepática, porém não está contraindicada para eles. A eletriptana é contraindicada na presença de doença hepática. A almotriptana, a rizatriptana, a sumatriptana e a zolmitriptana são contraindicadas para pacientes que usaram inibidores da monoamina oxidase nas duas semanas precedentes, e todas as triptanas são contraindicadas em pacientes recentemente expostos a alcaloides do esporão-do-centeio ou outros agonistas 5-HT.

Uso no tratamento da enxaqueca. As triptanas mostram-se eficazes no tratamento agudo da enxaqueca (com ou sem aura), porém não são apropriadas para uso na profilaxia da enxaqueca. O tratamento com triptanas deve iniciar o mais rápido possível após o aparecimento da crise de enxaqueca. As formas posológicas orais das triptanas são as mais convenientes para uso; todavia, podem não ser práticas em pacientes que apresentam náuseas e vômitos associados à enxaqueca. Cerca de 70% dos indivíduos relatam alívio significativo da enxaqueca com a dose de 6 mg de sumatriptana por via subcutânea, que pode ser repetida mais uma vez em um período de 24 h se a primeira dose não aliviar a cefaleia. Dispõe-se também de uma formulação oral e de um aerossol nasal de sumatriptana. O início de ação é observado em apenas 15 min com o aerossol nasal. A dose oral recomendada de sumatriptana é de 25-100 mg, podendo ser repetida depois de 2 h, até uma dose total de 200 mg durante um período de 24 h. Quando a sumatriptana é administrada por aerossol nasal, recomenda-se uma dose de 5-20 mg, dose que pode ser repetida depois de 2 h, até atingir uma dose máxima de 40 mg durante

um período de 24 h. A zolmitriptana é administrada por via oral, em uma dose de 1,25-2,5 mg, que pode ser repetida depois de 2 h, até o máximo de 10 mg em um período de 24 h se a crise de enxaqueca persistir. A naratriptana é administrada por via oral, em uma dose de 1-2,5 mg, que não deve ser repetida antes de decorridas 4 h da dose anterior. A dose máxima no decorrer de um período de 24 h não deve ultrapassar 5 mg. A dose oral recomendada de rizatriptana é de 5-10 mg. A dose pode ser repetida depois de 2 h, até ao máximo de 30 mg em um período de 24 h. Ainda não foi estabelecida a segurança no tratamento de mais de 3 ou 4 episódios de cefaleia com triptanas em um período de 30 dias. Nenhuma das triptanas pode ser utilizadas concomitantemente (ou em 24 h) com um derivado do esporão-do-centeio (ver adiante) ou com outra triptana.

Esporão-do-centeio (*ergot*) e alcaloides do esporão-do-centeio. A elucidação dos componentes do esporão-do-centeio e suas complexas ações representaram um importante capítulo na evolução da farmacologia moderna, mesmo apesar de a extrema complexidade de suas ações limitarem seus usos terapêuticos. Os efeitos farmacológicos dos alcaloides do esporão-do-centeio são variados e complexos; em geral, os efeitos resultam de suas ações como agonistas parciais ou antagonistas nos receptores serotoninérgicos, dopaminérgicos e adrenérgicos. O espectro dos efeitos depende do fármaco, da dose, da espécie, do tecido, do estado fisiológico e endocrinológico e das condições experimentais.

História. O *ergot* é produto de um fungo (*Claviceps purpurea*) que cresce no centeio e em outros cereais. A contaminação de um cereal comestível por um fungo parasito e venenoso disseminou a morte durante séculos. Já em 600 a.C., uma tabuleta assíria fazia referência a uma “pústula nociva na espiga”. As primeiras descrições do envenenamento por *ergot* surgiram na Idade Média com relatos de epidemias estranhas, nas quais o sintoma característico consistia em gangrena dos pés, pernas, mãos e braços. Nos casos graves, as extremidades tornavam-se secas e pretas, e os membros mumificados caíam sem perda de sangue. Dizia-se que os membros eram consumidos pelo fogo sagrado, enegrecidos como carvão, com sensações de queimação agonizante. A doença foi denominada fogo sagrado ou fogo de Santo Antônio, em homenagem ao santo em cujo túmulo se acreditava obter alívio. O alívio que ocorria após a migração até o túmulo de Santo Antônio era provavelmente real, visto que os sofrendores recebiam uma dieta desprovida do cereal contaminado durante sua permanência no túmulo. Os sintomas de envenenamento pelo *ergot* não se restringiam aos membros. Uma complicação frequente do envenenamento é um dramático efeito abortivo do *ergot* ingerido durante a gestação. Os princípios ativos do *ergot* foram identificados quimicamente no início do século XX.

Química. Todos os alcaloides do esporão-do-centeio podem ser considerados derivados do composto tetracíclico, 6-metilergolina (Tabela 13-6). Os alcaloides de ocorrência natural contêm um substituinte nas configurações β , na posição 8 e uma dupla ligação no anel D. Os alcaloides naturais de interesse terapêutico são derivados amida do ácido *d*-lisérgico. O primeiro alcaloide do esporão-do-centeio puro, a ergotamina, foi obtido em 1920, seguido pelo isolamento da ergometrina, em 1932. Foram preparados inúmeros derivados semissintéticos dos alcaloides do esporão-do-centeio por hidrogenação catalítica dos alcaloides naturais (p. ex., diidroergotamina). Outro derivado sintético, a bromocriptina (2-bromo- α -ergocriptina), é utilizado no controle da

secreção de prolactina, propriedade derivada de seu efeito agonista dopaminérgico. Outros produtos dessa série incluem a dietilamida do ácido lisérgico (LSD), um potente alucinógeno, e a metissergida, um antagonista da serotonina.

Absorção, destino e excreção. A administração oral de ergotamina em si geralmente resulta em concentrações sistêmicas baixas ou indetectáveis, devido à extensa biotransformação de primeira passagem. A biodisponibilidade é maior por administração de supositórios retais. A ergotamina é biotransformada no fígado por vias que, em grande parte, ainda não foram definidas, e 90% dos metabólitos são excretados na bile. Apesar de sua meia-vida plasmática de cerca de 2 h, a ergotamina provoca vasoconstrição por 24 h ou mais. A diidroergotamina é eliminada mais rapidamente que a ergotamina, presumivelmente devido à sua rápida depuração hepática.

A ergometrina e a metilergometrina sofrem rápida absorção após administração oral e atingem concentrações máximas no plasma em 60-90 min, mais de 10 vezes das obtidas com uma dose equivalente de ergotamina. Embora administrada com frequência por via IV, o efeito uterotônico em mulheres após o parto pode ser observado 10 min após a administração oral de 0,2 mg de ergonovina. A meia-vida da metilergometrina no plasma varia de 0,5-2 h.

Uso no tratamento da enxaqueca. Os múltiplos efeitos farmacológicos dos alcaloides do esporão-do-centeio complicaram a determinação de seu mecanismo de ação exato no tratamento agudo da enxaqueca. Com base no mecanismo de ação da sumatriptana e de outros agonistas dos receptores 5-HT_{1B/1D}, as ações dos alcaloides do esporão-do-centeio nos receptores 5-HT_{1B/1D} provavelmente medeiam seus efeitos agudos anti-enxaqueca.

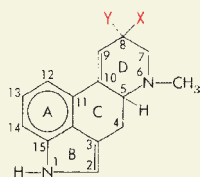
O uso dos alcaloides do esporão-do-centeio na enxaqueca deve limitar-se a pacientes que sofrem crises frequentes de enxaqueca moderada ou crises infrequentes de enxaqueca grave. A exemplo de outras medicações utilizadas para interromper a crise, as preparações de esporão-do-centeio devem ser administradas o mais rápido possível após o início da cefaleia. A absorção gastrointestinal dos alcaloides do esporão-do-centeio é errática, o que talvez contribua para a grande variação observada na resposta do paciente a esses fármacos. As preparações atualmente disponíveis nos EUA incluem comprimidos sublinguais de tartarato de ergotamina e um aerossol nasal e solução para injeção de mesilato de diidroergotamina. São comercializadas também associações de ergotamina em dose fixa com cafeína na forma de comprimidos orais e supositórios. A dose recomendada de tartarato de ergotamina é de 2 mg por via sublingual, que pode ser repetida a intervalos de 30 min, se necessário, até uma dose total de 6 mg em um período de 24 h ou 10 mg/semana. As injeções de mesilato de diidroergotamina podem ser administradas por vias intravenosa, subcutânea ou intramuscular. A dose recomendada é de 1 mg, que pode ser repetida depois de 1 h, se necessário, até uma dose total de 2 mg (por via intravenosa) ou 3 mg (por via subcutânea ou intramuscular), em um período de 24 h, ou 6 mg em uma semana. A dose de mesilato de diidroergotamina administrada na forma de aerossol nasal é de 0,5 mg (uma pulverização) em cada narina, repetida depois de 15 min até um total de 2 mg (quatro pulverizações). A segurança do uso de mais de 3 mg em um período de 24 h ou de 4 mg durante 7 dias ainda não foi estabelecida.

Efeitos adversos e contraindicações dos alcaloides do *ergot*. Ocorrem náuseas e vômitos, devido ao efeito direto sobre os centros do vômito do SNC, em cerca de 10% dos pacientes após a administração oral de ergotamina e em aproximadamente o dobro desse número após administração parenteral. Esse efeito adverso

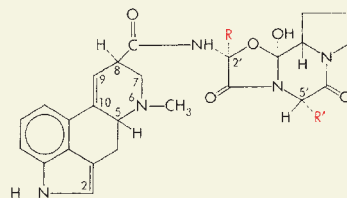
Tabela 13-6

Alcaloides do esporão-do-centeio naturais e semissintéticos

A. ALCALOIDES DE AMINA E CONGÊNERES



B. ALCALOIDES DE AMINOÁCIDOS



ALCALOIDE	X	Y	ALCALOIDE ^d	R(2')	R'(5')
Ácido <i>d</i> -lisérgico	—COOH	—H	Ergotamina	—CH ₃	—CH ₂ —phenyl
Ácido <i>d</i> -isolisérgico	—H	—COOH	Ergosina	—CH ₃	—CH ₂ CH(CH ₃) ₂
Dietilamida do ácido <i>d</i> -lisérgico (LSD)	—C(=O)—N(CH ₂ CH ₃) ₂	—H	Ergostina	—CH ₂ CH ₃	—CH ₂ —phenyl
Ergometrina (ergonovina)	—C(=O)—NH—CH(CH ₃)CH ₂ OH	—H	Grupo da ergotoxina:		
			Ergocornina	—CH(CH ₃) ₂	—CH(CH ₃) ₂
			Ergocristina	—CH(CH ₃) ₂	—CH ₂ —phenyl
Metilergonovina	—C(=O)—NH—CH(CH ₂ CH ₃)CH ₂ OH	—H	α-Ergocriptina	—CH(CH ₃) ₂	—CH ₂ CH(CH ₃) ₂
			β-Ergocriptina	—CH(CH ₃) ₂	—CHCH ₂ CH ₃ CH ₃
Metissergida ^a	—C(=O)—NH—CH(CH ₂ CH ₃)CH ₂ OH	—H	Bromocriptina ^e	—CH(CH ₃) ₂	—CH ₂ CH(CH ₃) ₂
Lisurida ^b	—H	—NH—C(=O)—N(CH ₂ CH ₃) ₂			
Lisergol	—CH ₂ OH	—H			
Lergotrila ^c	—CH ₂ CN	—H			
Metergolina ^{a,b}	—CH ₂ —NH—C(=O)—O—CH ₂ —phenyl	—H			

^a Contém uma substituição metil em N1. ^b Contém átomos de hidrogênio em C9 e C10. ^c Contém um átomo de cloro em C2. ^d Os derivados diidro contêm átomos de hidrogênio em C9 e C10. ^e Contém um átomo de bromo em C2.

é problemático, visto que as náuseas e, algumas vezes, os vômitos fazem parte da sintomatologia da cefaleia tipo enxaquecosa. É comum haver fraqueza nas pernas e podem ocorrer dores musculares, algumas vezes intensas, nos membros. A dormência e o formigamento dos dedos das mãos e dos pés são outras manifestações que lembram o ergotismo passível de ser causado por esse alcaloide. Também se observou a ocorrência de desconforto e dor precordial, sugerindo a angina de peito, bem como taquicardia ou bradicardia transitórias, presumivelmente em decorrência do vasospasmo coronariano induzido pela ergotamina. Podem ocorrer edema e prurido localizados em um paciente hipersensível ocasional; entretanto, não costuma ser necessário interromper o tratamento com ergotamina. Em caso de envenenamento agudo ou crônico (ergotismo), o tratamento consiste na suspensão completa do fármaco agressor e em medidas sintomáticas, que incluem aquelas para manter a circulação adequada com fármacos como anticoagulantes, dextrano de baixo peso molecular e vasodilatores potentes, como nitroglicerina de sódio por via intravenosa. A diidroergotamina tem menos potência que a ergotamina como emético, vasoconstritor e ocitócico.

Os alcaloides do esporão-do-centeio estão contraindicados para mulheres grávidas ou passíveis de engravidar, visto que esses fármacos podem causar lesão fetal e aborto. Os alcaloides do esporão-do-centeio também estão contraindicados para pacientes com

doença vascular periférica, coronariopatia, hipertensão, comprometimento da função hepática ou renal e sepse. Os alcaloides do esporão-do-centeio não devem ser tomados até 24 h após o uso de triptanas e tampouco devem ser utilizados concomitantemente com outros fármacos capazes de provocar vasoconstrição.

Uso dos alcaloides do esporão-do-centeio na hemorragia pós-parto. Todos os alcaloides do esporão-do-centeio naturais aumentam acentuadamente a atividade motora do útero. Após a administração de pequenas doses, ocorre aumento na força e/ou na frequência das contrações do útero; todavia, essas contrações são seguidas de relaxamento normal. À medida que se aumenta a dose, as contrações tornam-se mais poderosas e prolongadas, o tônus em repouso aumenta acentuadamente e pode ocorrer contratura persistente. Embora essa característica impeça o uso desses fármacos para indução ou facilitação do trabalho de parto, é muito compatível com seu uso após o parto ou aborto para controlar o sangramento e manter a contração uterina. O útero grávido é muito sensível, podendo-se administrar pequenas doses de alcaloides do esporão-do-centeio imediatamente após o parto para se obter uma acentuada resposta uterina, em geral sem efeitos adversos significativos. Na prática obstétrica atual, os alcaloides do esporão-do-centeio são utilizados primariamente na prevenção da hemorragia pós-parto. Embora todos os alcaloides do esporão-do-centeio naturais tenham qualitativamente o mesmo efeito

sobre o útero, a ergometrina* é a mais ativa e também menos tóxica que a ergotamina. Por esses motivos, ela e seu derivado semissintético, metilergometrina, substituíram outras preparações de esporão-do-centeio como estimulantes uterinos em obstetria.

Metissergida. A metissergida (butanolamida do ácido 1-metil-*d*-lisérgico) é um congênere da metilergometrina (Tabela 13-6). Refletindo a natureza inconstante dos compostos do ergot, a metissergida não é nem um antagonista seletivo e nem sempre um antagonista. Ela interage com receptores 5-HT₁ mas seus efeitos terapêuticos parecem refletir primariamente o bloqueio dos receptores 5-HT₂; ela bloqueia os receptores 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C}, mas tem atividade agonista parcial em algumas preparações. Apesar de ser um derivado do esporão-do-centeio, a metissergida tem atividade vasoconstritora e ocitócica apenas fraca.

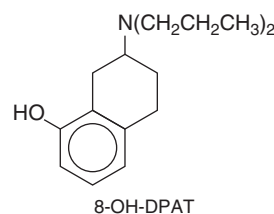
A metissergida não traz benefício quando administrada durante uma crise aguda de enxaqueca, mas tem sido utilizada no tratamento profilático da enxaqueca e de outras cefaleias vasculares, incluindo a síndrome de Horton. A fibrose inflamatória constitui uma complicação potencialmente grave do tratamento prolongado, dando origem a várias síndromes que incluem fibrose retroperitoneal, fibrose pleuropulmonar e fibrose coronária e endocárdica. Em geral, a fibrose regride após a suspensão do fármaco, embora se tenha relatado a ocorrência de lesão persistente de valvas cardíacas. Devido a esse risco, prefere-se o uso de outros fármacos para o tratamento profilático da enxaqueca (ver discussão anterior da terapia da enxaqueca). Se a metissergida for utilizada cronicamente, o tratamento deve ser interrompido durante 3 semanas ou mais a cada 6 meses. A metissergida não está disponível nos EUA.

Dietilamida do ácido D-lisérgico (LSD). Entre os inúmeros fármacos que atuam como agonistas não seletivos da 5-HT, o LSD é o mais notável (ver estrutura na Tabela 13-6). Esse derivado do esporão-do-centeio altera profundamente o comportamento humano, induzindo distúrbios da percepção, como distorção sensorial (especialmente visual) e alucinações em doses de apenas 1 µg/kg. Os potentes efeitos do LSD sobre a alteração da mente explicam seu uso abusivo pelos humanos (ver Capítulo 24), bem como a fascinação dos cientistas pelo seu mecanismo de ação.

O LSD foi sintetizado em 1943 por Albert Hoffman, que descobriu suas propriedades singulares ao ingeri-lo acidentalmente. O precursor químico, o ácido lisérgico, ocorre naturalmente em um fungo que cresce no trigo e no centeio, mas que não tem ações alucinógenas. O LSD contém uma indolalquilamina em sua estrutura, e os primeiros investigadores postularam que esse componente deveria interagir com os receptores da 5-HT. De fato o LSD interage com os receptores de 5-HT no cérebro, atuando como agonista/agonista parcial. O LSD imita a 5-HT nos autorreceptores 5-HT_{1A} nos corpos celulares da rafe, ocasionando uma acentuada redução na taxa de descarga dos neurônios serotoninérgicos. Na rafe, o LSD e a 5-HT são igualmente eficazes; todavia, em áreas de projeções axônicas serotoninérgicas (como os centros de conexão visual), o LSD é muito menos eficaz que a 5-HT. Em um modelo comportamental animal que se acredita possa refletir os efeitos subjetivos de fármacos utilizados de modo abusivo, os efeitos do LSD e de outros alucinógenos sobre o estímulo discriminativo parecem ser mediados pela ativação dos receptores 5-HT_{2A} (Winter, 2009). Estudos recentes em camundongos nocaute do receptor 5-HT_{2A} confirmam o papel crítico deste receptor nos efeitos alucinógenos do LSD (González-Maeso e cols., 2007). O LSD também interage poderosamente com muitos outros receptores da 5-HT,

incluindo receptores clonados cujas funções ainda não foram determinadas. Já os derivados alucinógenos da fenetilamina, como o 1-(4-bromo-2,5-dimetoxifenil)-2-aminopropano, são agonistas seletivos dos receptores 5-HT_{2A/2C}. As teorias atuais do mecanismo de ação do LSD e de outros alucinógenos focalizam a ruptura entre a passagem talâmica e a sobrecarga sensorial do córtex mediada pelo receptor 5-HT_{2A} (Geyer e Vollenweider, 2008). O progresso na compreensão das propriedades incomuns dos alucinógenos tem resultado de investigações clínicas. Por exemplo, os estudos de imagens tomográficas obtidas por emissão de pósitrons revelaram que a administração do alucinógeno psilocibina (o componente ativo do *shrooms*, uma variedade de cogumelo) imita o padrão de ativação cerebral observado em pacientes esquizofrênicos sofrendo alucinações. Em conformidade com os resultados de estudos em animais, essa ação da psilocibina é bloqueada mediante tratamento prévio com antagonistas dos receptores 5-HT_{2A/2C}.

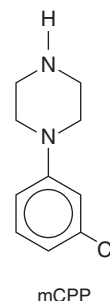
8-hidroxi-(2-N,N-dipropilamino)-tetralina (8-OH-DPAT). Este protótipo agonista seletivo dos receptores 5-HT_{1A} é uma valiosa ferramenta experimental.



O 8-OH-DPAT é considerado um agonista seletivo do receptor 5-HT_{1A} que não interage com outros membros da subfamília de receptores 5-HT₁, nem com os receptores 5-HT₂, 5-HT₃ ou 5-HT₄ embora tenha sido registrada ativação do receptor 5-HT₇. O 8-OH-DPAT diminui a taxa de descarga das células da rafe ao ativar os autorreceptores 5-HT_{1A} e inibir a descarga neuronal em campos terminais (p. ex., hipocampo) mediante interação direta com os receptores 5-HT_{1A} pós-sinápticos.

Buspirona. Uma série de arilpiperazinas de cadeia longa, como buspirona, gepirona e ipsapirona são agonistas parciais seletivos nos receptores 5-HT_{1A}. Outras arilpiperazinas estreitamente relacionadas atuam como antagonistas dos receptores 5-HT_{1A}. A buspirona, o primeiro fármaco dessa série disponível para uso clínico, tem sido eficaz no tratamento da ansiedade (ver Capítulo 15). A buspirona mimetiza as propriedades anti-ansiedade, mas não interage com receptores GABA_A e não tem as propriedades sedativas e anticonvulsivantes das benzodiazepinas. A ausência dos efeitos sedativos explica por que os pacientes preferem os benzodiazepínicos para alívio da ansiedade.

m-Clorofenilpiperazina (mCPP). As ações da mCPP *in vivo* refletem primariamente a ativação dos receptores 5-HT_{1B} e/ou 5-HT_{2A/2C}, embora esse fármaco não seja seletivo de subtipos em estudos de ligação a radioligantes *in vitro*.



* N. de R.T. Nos EUA, a ergometrina é conhecida como ergonovina.

A mCPP, um metabólito ativo do fármaco antidepressivo *trazodona*, tem sido empregada para avaliar a função da 5-HT no cérebro de humanos nos quais altera diversos parâmetros neuroendócrinos e induz efeitos comportamentais profundos, sendo a ansiedade um sintoma proeminente. Os estudos realizados em animais sugerem uma participação maior do receptor 5-HT_{2C} nas ações ansiogênicas da mCPP. A mCPP aumenta a secreção de cortisol e de prolactina, provavelmente por meio de uma combinação de ativação dos receptores 5-HT₁ e 5-HT_{2A/2C}. Além disso, aumenta a secreção do hormônio do crescimento, aparentemente por um mecanismo que não depende da 5-HT.

Antagonistas dos receptores de 5-HT

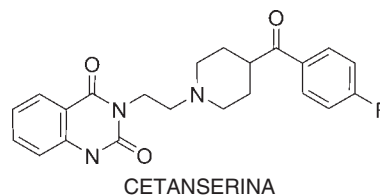
As propriedades dos antagonistas dos receptores de 5-HT também variam amplamente. Os alcaloides do esporão-do-centeio e compostos relacionados tendem a atuar como antagonistas inespecíficos dos receptores da 5-HT. Todavia, alguns derivados do esporão-do-centeio, como a metergolina, ligam-se preferencialmente a membros da família dos receptores 5-HT₂. Na atualidade, dispõe-se de vários antagonistas seletivos dos receptores 5-HT_{2A/2C} e 5-HT₃. Os membros dessas classes de fármacos possuem estruturas químicas amplamente diferentes, sem nenhum componente estrutural em comum passível de contribuir previsivelmente para sua alta afinidade. A cetanserina é o protótipo dos antagonistas dos receptores 5-HT_{2A}. Uma grande série de antagonistas dos receptores 5-HT₃ está sendo explorada para o tratamento de vários distúrbios gastrointestinais (p. ex., a ondansetrona, a dolasetrona, a granisetrona e a palonosetrona). Todos os antagonistas do receptor 5-HT₃ são eficazes no tratamento das náuseas provocadas pela quimioterapia e a alosetrona está indicada contra a síndrome do intestino irritável (Capítulo 46).

Os efeitos clínicos dos fármacos relacionados com a 5-HT exibem frequentemente um atraso significativo no seu início de ação. Esse é particularmente o caso dos fármacos utilizados no tratamento de transtornos afetivos, como a ansiedade e a depressão (ver Capítulo 15). Esse início tardio despertou considerável interesse nas alterações adaptativas potenciais na densidade e na sensibilidade dos receptores de 5-HT após tratamento farmacológico crônico.

Estudos laboratoriais documentaram uma subsensibilidade dos receptores induzida por agonistas e dessensibilização de subtipos de receptores de 5-HT, uma resposta compensatória comum a muitos sistemas de neurotransmissores. Todavia, ocorre um processo adaptativo incomum, a dessensibilização dos receptores 5-HT_{2A/5-HT_{2C}} induzida por antagonistas, em ratos e camundongos após tratamento crônico com antagonistas dos receptores (Gray e Roth, 2001). O mecanismo dessa regulação paradoxal dos receptores 5-HT_{2A/2C} despertou considerável interesse, visto que muitos fármacos clinicamente efetivos, incluindo a clozapina, a cetanserina (não licenciada nos EUA) e a amitriptilina, exibem essa propriedade incomum. Esses fármacos, bem como vários outros antagonistas dos receptores 5-HT_{2A/2C}, têm atividade intrínseca negativa, reduzindo a atividade (espontânea) dos receptores constitutivos e bloqueando a ocupação pelos agonistas. Essa propriedade de atividade intrínseca

negativa ou agonismo inverso é observada frequentemente quando é possível medir a atividade constitutiva (independente de agonista); na ausência de atividade constitutiva, os agonistas inversos comportam-se como antagonistas competitivos. Outro grupo de antagonistas dos receptores 5-HT_{2A/2C} atua de maneira clássica, bloqueando simplesmente a ocupação dos receptores por agonistas. Evidências recentes de atividade constitutiva do receptor 5-HT_{2C} *in vivo* (Aloyo e cols., 2009) justifica o refinamento do desenvolvimento de fármacos visando a atividade neuronal constitutiva pré-existente ao invés de bloquear o excesso da ação neurotransmissora.

Cetanserina. A cetanserina abriu uma nova era na farmacologia dos receptores 5-HT. A cetanserina bloqueia poderosamente os receptores 5-HT_{2A}, exerce bloqueio menos potente sobre os receptores 5-HT_{2C} e, por fim, não tem efeito significativo sobre os receptores 5-HT₃ ou 5-HT₄ ou qualquer outro membro da família dos receptores 5-HT₁. Notavelmente, a cetanserina também exibe alta afinidade pelos receptores α -adrenérgicos e pelos receptores H₁ de histamina.



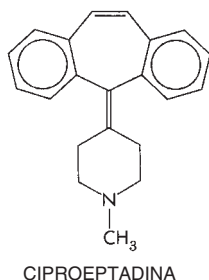
A cetanserina diminui a pressão arterial em pacientes com hipertensão, proporcionando uma redução comparável àquela observada com antagonistas dos receptores β -adrenérgicos ou com diuréticos. O fármaco reduz o tônus dos vasos de capacitância e de resistência, efeito provavelmente relacionado com o bloqueio dos receptores α_1 -adrenérgicos, e não com o bloqueio dos receptores 5-HT_{2A}. A cetanserina inibe a agregação plaquetária induzida pela 5-HT, porém não diminui acentuadamente a capacidade de outros fármacos de causar a aglutinação. Não foram relatados efeitos adversos graves após tratamento com cetanserina. Sua biodisponibilidade oral é de cerca de 50% e a meia-vida plasmática é de 12-25 h. O mecanismo primário de inativação consiste no seu metabolismo hepático. A cetanserina não é comercializada nos EUA, mas está disponível na Europa.

Os congêneres químicos da cetanserina, como a ritanserina, são antagonistas mais seletivos dos receptores 5-HT_{2A}, com baixa afinidade pelos receptores α_1 adrenérgicos. Entretanto, a ritanserina, bem como a maioria dos outros antagonistas dos receptores 5-HT_{2A}, também antagonizam de modo potente os receptores 5-HT_{2C}. O significado fisiológico do bloqueio dos receptores 5-HT_{2C} não é conhecido. O M100.907 é o protótipo de uma nova série de potentes antagonistas dos receptores 5-HT_{2A}, com alta seletividade pelos receptores 5-HT_{2A} versus 5-HT_{2C}. As triagens clínicas do M100.907 no tratamento da esquizofrenia foram inconclusivas.

Antipsicóticos atípicos. A clozapina, um antagonista dos receptores 5-HT_{2A/2C}, representa a classe de antipsicóticos atípicos, com incidência reduzida de efeitos adversos

extrapiramidais em comparação com os neurolépticos clássicos e, possivelmente, maior eficácia na redução dos sintomas negativos da esquizofrenia (Capítulo 16). A clozapina também tem alta afinidade por subtipos de receptores da DA. Uma das estratégias comuns para o desenvolvimento de outros antipsicóticos atípicos consiste em combinar a ação bloqueadora dos receptores 5-HT_{2A/2C} e receptores D₂ dopamínicos na mesma molécula (Meltzer e Huang, 2008). Por exemplo, a risperidona é um potente antagonista dos receptores 5-HT_{2A} e D₂. Há relatos de que a administração de baixas doses de risperidona atenua os sintomas negativos da esquizofrenia, com baixa incidência de efeitos adversos extrapiramidais. Os efeitos extrapiramidais são comumente observados com doses de risperidona acima de 6 mg/dia. Outros antipsicóticos atípicos, a quetiapina e a olanzapina, atuam sobre múltiplos receptores; entretanto, acredita-se que suas propriedades antipsicóticas sejam decorrentes do antagonismo da DA e da 5-HT.

Ciproptadina. A estrutura da ciproptadina assemelha-se à dos antagonistas fenotiazínicos dos receptores de histamina H₁; com efeito, a ciproptadina é um antagonista eficaz dos receptores H₁. A ciproptadina também tem destacada atividade bloqueadora da 5-HT no músculo liso, em virtude de sua ligação aos receptores 5-HT_{2A}. Além disso, possui fraca atividade anticolinérgica e propriedades depressoras leves do SNC.



A ciproptadina compartilha as propriedades e os usos de outros antagonistas dos receptores H₁ (Capítulo 32). Nas afecções alérgicas, a ação da ciproptadina como antagonista dos receptores da 5-HT é irrelevante, visto que os receptores 5-HT_{2A} não estão envolvidos nas respostas alérgicas humanas. As ações bloqueadoras da ciproptadina sobre a 5-HT explicam seu valor no uso extrabulbar contra a síndrome pós-gastrectomia, na hipermotilidade intestinal do carcinóide e na profilaxia da enxaqueca. Todavia, a ciproptadina não constitui o tratamento preferido contra essas afecções.

Metissergida. A metissergida (butanolamida do ácido 1-metil-*d*-lisérgico) é um congênere da metilergometrina (Figura 13-5). Possui atividade agonista e antagonista em múltiplos receptores da 5-HT. Para mais informações ver “Esporão-do-centeio (*ergot*) e alcaloides do esporão-do-centeio”, descrito anteriormente.

Manipulações clínicas dos níveis de 5-HT: síndrome serotoninica

Os usos clínicos de fármacos que alteram o conteúdo de 5-HT no SNC são discutidos no Capítulo 15. A elevação excessiva dos níveis de 5-HT no organismo pode causar a síndrome serotoninica, uma constelação de efeitos algumas vezes observada em pacientes que iniciam um tratamento ou aumentam a atividade antidepressora ou, ainda, associam um ISRS com um inibidor da captação de NE ou uma triptana (contra enxaqueca) e outros. Os sintomas (do mais leve ao principal) incluem intranquilidade, confusão, arrepios, taquicardia, diarreia, abalos ou rigidez muscular, febre, convulsões, perda de consciência e morte. A síndrome serotoninica e seu tratamento são discutidos no Capítulo 15.

DOPAMINA

Histórico. A dopamina (DA) foi sintetizada pela primeira vez em 1910. No final daquele ano, Henry Dale caracterizou as propriedades biológicas da DA na periferia e a descreveu como uma substância tipo adrenalina fraca. Na década de 1930, a DA foi reconhecida como composto de transição na síntese de NE e epinefrina, mas acreditou-se ser um pouco mais do que só um intermediário na biosíntese. Só no início da década de 1950 foram encontrados estoques de DA nos tecidos, sugerindo que tivesse uma função sinalizadora própria. No final da década, Carlsson e Montagu identificaram cada um, estoques de DA no cérebro. Logo depois, Hornykiewicz descobriu o déficit de DA no cérebro parkinsoniano, alimentando o interesse no papel da DA em doenças e distúrbios neurológicos (ver Hornykiewicz, 2002).

Origem e química. A DA consiste em uma molécula catecol ligada a uma etilamina, sendo classificada de catecolamina. A DA está intimamente relacionada com a melanina, o pigmento que é formado por oxidação da DA, tirosina ou L-DOPA. A melanina existe na pele e cutícula e confere à substância negra sua denominação homônima de cor escura. Ambos, DA e L-DOPA são facilmente oxidados por vias não enzimáticas formando espécies de oxigênio reativas citotóxicas e quinonas. As quinonas de DA e dopa formam aductos com α -sinucleína, o principal constituinte dos corpos de Lewy na doença de Parkinson (Capítulo 22). A DA é uma molécula polar que não atravessa facilmente a barreira hematoencefálica.

Síntese e metabolismo da DA. A síntese da DA é similar à da via biosintética da 5-HT (Figura 13-6). O aminoácido fenilalanina e a tirosina são os precursores da DA. Na maior parte, os mamíferos convertem a fenilalanina da dieta em tirosina pela fenilalanina hidroxilase (localizada predominantemente no fígado). A redução nos níveis desta enzima eleva os níveis de fenilalanina, uma condição conhecida como fenilcetonúria, que deve ser controlada por restrições de dieta para evitar comprometimento intelectual. A tirosina atravessa facilmente para o cérebro por meio de captação; contudo, ao contrário do triptofano, os níveis cerebrais de tirosina são tipicamente saturantes. A conversão de tirosina em L-DOPA (3,4 dihidroxifenilalanina) pela enzima tirosina hidroxilase é o

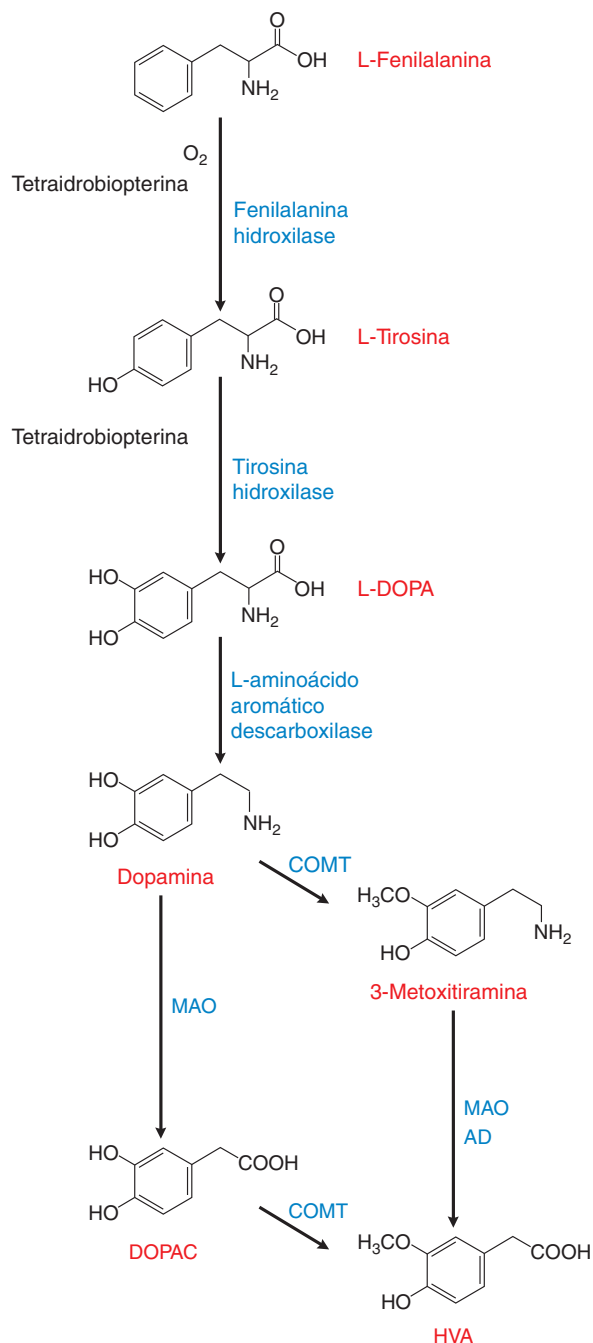


FIGURA 13-6 Síntese e inativação da dopamina. As enzimas estão identificadas em letras azuis e os cofatores são apresentados em preto.

passo limitante na síntese da DA. A tirosina hidroxilase é uma enzima de função mista que requer ferro e um cofator biopterina; a atividade enzimática é regulada por fosforilação e por inibição do produto final (Capítulo 8). Quatro isoformas alternadamente emendadas de tirosina hidroxilase foram identificadas em humanos, o que contrasta com vários dos primatas não humanos (duas isoformas) e ratos (uma isoforma). Atualmente não está claro se estas várias isoformas têm funções diferentes. Uma vez gerado, o L-DOPA é rapidamente convertido em DA pela AADC, a mesma enzima que produz 5-HT da

L-5-hidroxitriptofano. No SNC e na periferia a atividade da AADC é muito alta e os níveis basais de L-DOPA não podem ser mensurados facilmente. Diferente da DA, a L-DOPA facilmente atravessa a barreira hematoencefálica e é convertida em DA no cérebro, o que explica sua utilidade no tratamento da doença de Parkinson (Capítulo 22).

Os eventos neuroquímicos subjacentes a neurotransmissão pela DA estão resumidos na Figura 13-7. No neurônio dopaminérgico, a DA sintetizada é empacotada em vesículas secretoras (ou em grânulos no interior das células cromafins da suprarrenal) pelo transportador vesicular de monoaminas (TVMA2). Este empacotamento permite a DA ser armazenada em alicotas facilmente liberáveis e protege o neurotransmissor de anabolismo ou catabolismo. Contrastando com células adrenérgicas ou noradrenérgicas, a DA não é empacotada; ao contrário, é convertida em NE pela DA-β-hidroxilase e, nas células adrenérgicas, alterada a epinefrina, em células que expressam a feniletanolamina N-metil-transferase (Capítulo 8). A DA liberada na sinapse está sujeita a eliminação por transporte ou metabolismo. O transportador de DA (DAT) não é seletivo para DA; além disso, a DA também pode ser removida da sinapse pelo transportador de NE, NET. A captação de DA pelo transportador de DA é o mecanismo primário para terminar com a ação da DA e permite o reempacotamento vesicular do transmissor ou seu metabolismo.

O transportador de DA é regulado por fosforilação, oferecendo o potencial para a DA regular sua própria captação. O transportador da DA se localiza predominantemente na pré-sinapse, assim que a DA é depurada a distância do seu local de liberação, sugerindo que altas concentrações de DA são liberadas na sinapse e assim requer um transportador espacialmente distante. Além da função de eliminar o neurotransmissor da sinapse, o transportador de DA é um local de ação da cocaína e metanfetamina que têm mecanismos distintos para aumentar a DA extracelular. O transportador de DA também é o alvo molecular de algumas neurotoxinas, incluindo 6-hidroxitiramina e 1-metil-4-fenilpiridínio (MPP⁺), o metabólito neurotóxico do 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP). Após ser captado para o interior do neurônio dopaminérgico, o MPP⁺ e a 6-hidroxidopamina promovem a liberação intra e extracelular de DA, resultando no final em morte neuronal. Esta degeneração dopaminérgica seletiva mimetiza a doença de Parkinson e serve de modelo animal para estudo do distúrbio.

A metabolização da DA ocorre primariamente pela MAO celular localizada em elementos pré e pós-sinápticos. A MAO age na DA gerando um derivado aldeído inativo por desaminação oxidativa (Figuras 13-6 e 13-7) que na sequência é metabolizado pela aldeído desidrogenase formando o ácido 3,4-di-hidroxfenilacético (DOPAC).

O DOPAC pode ser metabolizado pela catecol-O-metiltransferase (COMT) formando ácido homovanílico (HVA). Ambos, DOPAC e HVA, bem como a DA, são bem excretados na urina. Os níveis de DOPAC e HVA são indicadores confiáveis da produção de DA; relações destes metabólitos com o DA no líquido cerebrospinal serve de representação precisa da atividade dopaminérgica cerebral. Além de metabolizar o DOPAC, a COMT também usa DA como substrato para gerar 3-metoxitiramina, que é transformada em HVA pela MAO. Em humanos, o HVA é o principal metabólito da DA. A COMT na periferia também metaboliza L-DOPA em 3-O-metildopa que, então, compete com L-DOPA para a captação pelo sistema nervoso. Em consequência, o L-DOPA administrado

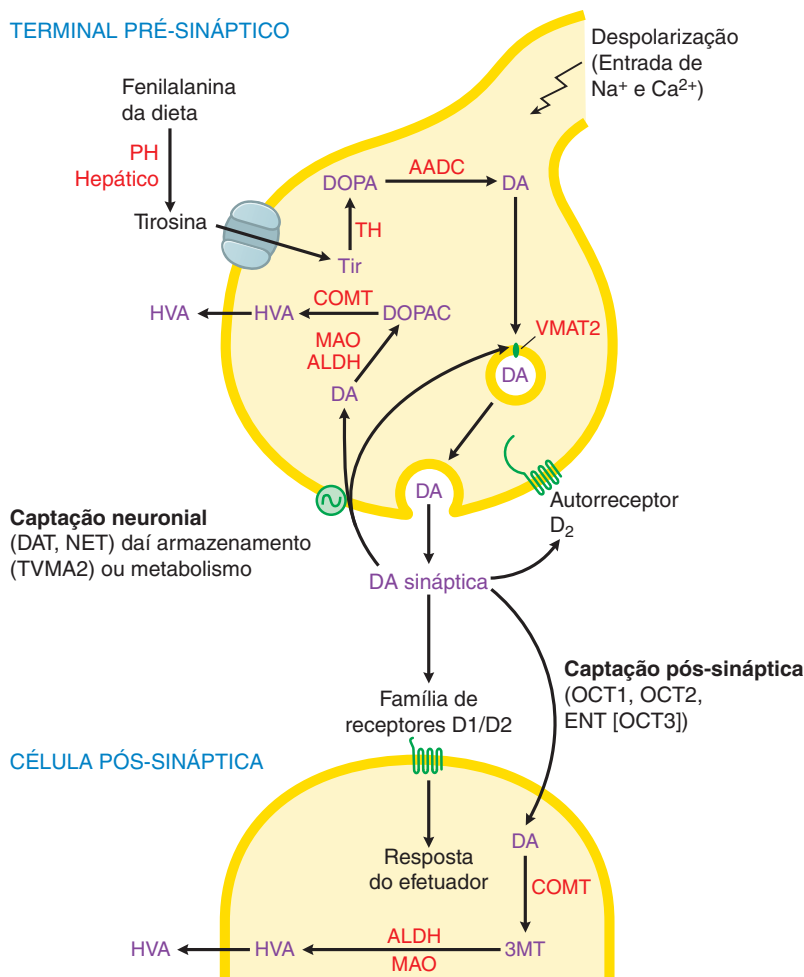


FIGURA 13-7 *Terminal de nervo dopaminérgico.* A dopamina (DA) é sintetizada a partir da tirosina no terminal do nervo por ação sequencial da tirosina hidroxilase (TH) e da aminoácido aromático descarboxilase (DACA). A DA é sequestrada pelo TVAM2 nos grânulos de armazenamento e liberada por exocitose. A DA presente na sinapse ativa autorreceptores pré-sinápticos e receptores D₁ e D₂ pós-sinápticos. A DA sináptica pode ser captada para o interior do neurônio pelos transportadores de DA (TDA) e NE (TNE) ou removida por captação pós-sináptica, via transportadores OCT3. A DA citosólica está sujeita a degradação pela monoaminoxidase (MAO) e aldeído desidrogenase (ALDH) no neurônio e pela catecol-O-metiltransferase (COMT) e MAO/ALDH nas células não neuronais; o produto metabólico final é o ácido homovanílico (HVA). Ver estruturas na Figura 13-6. PH, fenilalanina hidroxilase.

no tratamento da doença de Parkinson precisa ser coadministrado com inibidores de COMT periféricos, para preservar a L-DOPA e permitir que entre o suficiente no SNC (Capítulo 22).

FUNÇÕES FISIOLÓGICAS DA DOPAMINA

Receptores múltiplos da DA

Cinco GPCRs distintos foram clonados e intermediam as ações da DA (Figura 13-8). Embora a clonagem e classificação destes receptores tenha sido baseada inicialmente em estudos em mamíferos, a experimentação subsequente revelou grupos receptores de DA similares tanto em sistemas vertebrados quanto invertebrados. Os receptores de DA são distintos de outros na farmacologia, na sequência de aminoácidos, na distribuição e nas funções fisiológicas. Eles foram organizados em duas famílias — os receptores tipo D₁ e os tipo D₂ — com base

no perfil efetuator-acoplamento (para revisão recente de receptores de DA, ver Rankin e cols., 2009).

História dos subtipos de receptores da DA. Em 1971, Kebabian e Greengard determinaram que a DA causa aumento da produção de AMP_C no neostriato, provavelmente ativando a enzima adenilciclase DA-sensível. Subsequentemente o aumento no AMP_C induzido por DA foi atribuído ao receptor D₁, enquanto uma segunda categoria de receptores de DA que não aumentam os níveis de AMP_C é denominado de D₂. Diferenças na responsividade farmacológica deram origem a hipótese que existem múltiplos subtipos de receptores da DA além dos D₁ e D₂. Esta ideia revelou-se correta. A subfamília D₁ consiste nos subtipos D₁ e D₅ (inicialmente classificados como D_{1A} e D_{1B}); ambos são GPCRs que se acoplam a G_s e estimulam a produção de AMP_C celular, mas eles diferem em seu perfil farmacológico e na sequência de aminoácidos. A subfamília D₂ contém os receptores D₂, D₃ e D₄. Todos reduzem a produção intracelular de AMP_C acoplando-se a proteína G_{i/o}, mas eles divergem na sequência de aminoácidos e farmacologia. As famílias D₁ e D₂ podem ser diferenciadas por sua distribuição anatômica e

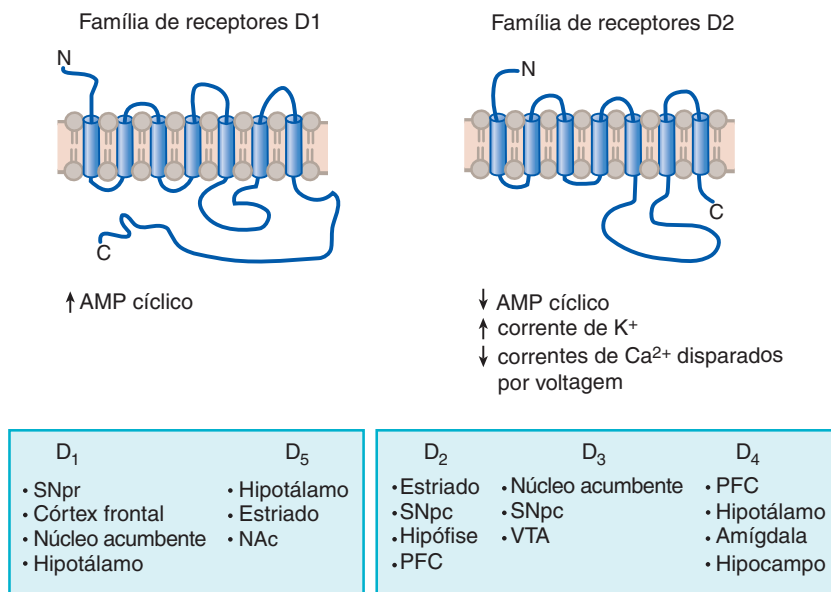


Figura 13-8 Distribuição e caracterização dos receptores da DA no SNC.

diferenças estruturais; os receptores tipo D₁ têm um terminal carboxílico relativamente longo e uma terceira alça intracelular curta.

Receptores D₁. O receptor D₁ é o receptor melhor conservado e o mais expresso dos receptores de DA. Os níveis mais altos de proteína-receptor da D₁ são encontrados no SNC, particularmente no putâmen núcleo caudato, substância negra na parte reticulata, núcleo acumbente, hipotálamo, córtex frontal e bulbo olfatório. Receptores D₁ também são encontrados nos rins, retina e sistema cardiovascular. A clonagem revela que, nos humanos, os receptores D₁ não têm íntrons e codificam uma proteína com 446 aminoácidos de comprimento. Os receptores D₁ se acoplam primariamente a G_{α_s} ativando a via PKA-AMP_C. Entretanto, o neostriato expressa os níveis mais altos de D₁, mas não expressa qualquer proteína G_{α_s} detectável. Nesta região do cérebro, o receptor D₁ se acopla a G_{o1f} para aumentar o AMP_C e seus efetadores a jusante (para revisão da sinalização dopaminérgica, ver Neve e cols., 2004).

Relatos do acoplamento dos receptores D₁ com G_q levantaram a possibilidade que exista um terceiro receptor tipo D₁; também existem receptores heterodímeros D₁-D₂ que se acoplam a cascata de sinalização G_q (Lee e cols., 2004). A presença de um heterodímero funcionalmente distinto com uma farmacologia dopaminérgica singular é um novo conceito que pode trazer nova luz às ações da DA e de fármacos que atuam no sistema dopaminérgico. Além de formar complexos proteicos com outros receptores de DA, verificou-se que o receptor D₁ interage com uma variedade de outras proteínas, incluindo receptores de adenosina A₁, receptores NMDA, ATPase-Na⁺-K⁺, calnexina e caveolina (para revisão das interações proteína-receptor de DA e proteínas ver Hazelwood e cols., 2009). O significado potencial destas interações com respeito a função do receptor de DA e as potenciais farmacoterapias não são totalmente percebidas.

Receptores D₂. O receptor D₂ foi o primeiro receptor da DA clonado. Ele se expressa no cérebro, incluindo o estriado, núcleo acumbente, tubérculo olfatório, córtex pré-frontal, amígdala, área tegmental ventral, hipocampo, hipotálamo e substância negra parte compacta. Diferente dos D₁, os receptores D₂ contêm seis íntrons e existem como variantes juncionais curtas ou longas. Os receptores D₂ curtos (D_{2S}) não têm os 29 aminoácidos na terceira alça intracelular que está presente na variedade D₂ longo (D_{2L}). Os receptores D_{2L} são a variante expressa predominantemente no cérebro e ocorrem primariamente na pós-sinapse onde regulam a propagação do impulso/sinal (Usiello e cols., 2000). A variante D_{2S} se expressa primariamente na pré-sinapse e possivelmente atua para limitar a liberação de DA. Os receptores D_{2S} e D_{2L} têm propriedades farmacológicas similares e ambos funcionam como autorreceptores, inibindo a formação de AMP_C acoplando-se ao G_{i/o}.

Os receptores D₂ que sinalizam por meio de G_{βγ} também regulam uma variedade de funções celulares, incluindo os canais de K⁺ retificadores de entrada, os canais de Ca²⁺ do tipo N, os níveis de ácido araquidônico (via PLA₂), a cinase regulada por sinal extracelular, os estoques de Ca²⁺ sensíveis ao IP₃ e os canais de Ca²⁺ do tipo L. Os receptores D₂ são capazes de ativar as proteínas G_{i/o} independente de agonista, uma propriedade denominada de atividade constitutiva (Strange, 1999). Como com os receptores D₁, os receptores D₂ também podem formar complexos estáveis com outras proteínas, incluindo o receptor AMPA, ATPase-Na⁺, K⁺, calnexina e o transportador de DA (Hazelwood e cols., 2009).

Receptores D₃. Os receptores D₃ contêm cinco íntrons. São menos abundantes do que os receptores D₂ e se expressam somente nas regiões límbicas do cérebro. A maior quantidade de receptores D₃ é encontrada nas ilhotas de

Calleja, núcleo acumbente, parte compacta da substância negra e área tegumental ventral. Existem variantes dos receptores D_3 humanos, mas não codificam produtos proteicos funcionais. Os receptores D_3 sinalizam por meio de proteínas $G_{i/o}$ sensíveis à toxina *pertussis*, mas não tão eficientes quanto os receptores D_2 .

Receptores D_4 . Os receptores D_4 contêm três íntrons. Se expressam em abundância na retina e também se encontram no hipotálamo, córtex pré-frontal, amígdala, hipocampo e hipófise. O D_4 é o mais polimórfico dos receptores da DA contendo um número variável de repetições em *tandem* (NVRT) no interior da terceira alça intracelular (van Tol e cols., 1992). Em humanos é mais comum a variante com quatro repetições. Existem vários polimorfismos nucleotídicos simples (PNSs) nos receptores D_4 , um dos quais resulta em alteração dramática na fixação do ligante (Liu e cols., 1996). Há associação entre uma variante de D_4 com 7 repetições NVRT e distúrbios de hiperatividade e déficit de atenção (ver adiante).

Receptores D_5 . O gene D_5 , como o gene D_1 , não tem íntrons. Pseudogenes dos receptores D_5 originam produtos proteicos sem papel funcional conhecido. Como os receptores D_4 , o gene D_5 é polimórfico; vários PNSs funcionais no interior do domínio transmembrana alteram as propriedades de ligação de inúmeros ligantes, incluindo a DA (Cravchik e Gejman, 1999). Os receptores D_5 se acoplam primariamente a G_s e exibem atividade constitutiva independente de ligante. Os receptores D_5 também ativam G_z , mas as consequências funcionais desta interação permanecem desconhecidas. Os receptores D_5 estão expressos predominantemente na substância negra, hipotálamo, estriado, córtex cerebral, núcleo acumbente e tubérculo olfatório.

Ações da DA em sistemas fisiológicos

Coração e vasos. Em baixas concentrações, a DA circulante estimula receptores vasculares D_1 , causando vasodilatação e reduzindo a pós-carga cardíaca. O resultado líquido é uma redução da pressão arterial e aumento da contratilidade cardíaca. Conforme a concentração de DA aumenta, ela torna-se capaz de ativar receptores β -adrenérgicos aumentando ainda mais a contratilidade cardíaca. Em concentrações muito elevadas, a DA circulante ativa receptores α -adrenérgicos nos vasos causando vasoconstricção; assim, altas concentrações de DA aumentam a pressão arterial. Clinicamente a administração de DA é usada para tratar insuficiência cardíaca congestiva grave, sepse ou choque cardiogênico. A administração é só por via intravenosa e não é considerada para tratamento de longa duração.

Rins. A DA é um transmissor parácrino/autócrino nos rins e se liga aos receptores tipos D_1 e D_2 . A DA renal serve primariamente para aumentar a natriurese, embora também possa aumentar o fluxo sanguíneo renal e a filtração glomerular. Sob condições basais de sódio, a DA regula a excreção de Na^+ inibindo a atividade de vários transportadores de Na^+ , incluindo o trocador Na^+-H^+ apical e

a $ATPase-Na^+-K^+$ basolateral. A DA pode influenciar o sistema renina-angiotensina: a ativação dos receptores D_1 aumenta a secreção de renina, enquanto a ativação de receptores D_3 a reduz. Anormalidades no sistema DA e seus receptores têm sido associadas à hipertensão em humanos (Jose e cols., 1998). Em alguns casos ocorre pouca regulação da natriurese devido a dessensibilização constitutiva dos receptores D_1 e ao desacoplamento do receptor da maquinaria transdutora do sinal. Embora exista o polimorfismo múltiplo nos receptores da DA, nenhum foi associado de forma consistente com a hipertensão em humanos.

Hipófise. A DA é o regulador primário da secreção de prolactina pela hipófise. A DA é liberada do hipotálamo para o sistema porta hipofisário, infundindo diretamente os lactotrófos na hipófise com altas concentrações de DA. A DA atua nos receptores D_{2S} e D_{2L} , diminuindo a secreção de prolactina (Capítulo 38).

Liberação de catecolaminas. Ambos os receptores D_1 e D_2 modulam a liberação de NE e epinefrina. O receptor D_2 fornece inibição tônica da liberação de epinefrina das células cromafins da medula suprarrenal e da liberação de NE dos terminais nervosos simpáticos. Em contraste, os receptores D_1 respondem a estimulação de alta frequência da DA promovendo a liberação de catecolaminas da medula suprarrenal. Esta estimulação dos receptores D_1 parece contribuir para a resposta “fuja ou lute”.

SNC. A DA no cérebro se projeta por quatro vias principais (Figura 13-9): mesolímbica, mesocortical, negroestriatal e tuberoinfundibular, regulando uma variedade de funções. Os processos fisiológicos sob controle dopaminérgico incluem recompensa, emoções, cognição, memória e atividade motora. A desregulação do sistema dopaminérgico é crítica em inúmeras doenças, incluindo a doença de Parkinson, síndrome de Tourette, depressão bipolar, esquizofrenia, distúrbio de hiperatividade e déficit de atenção e dependência e uso abusivo de drogas.

A via mesolímbica está associada a recompensa e menos com os comportamentos aprendidos. Disfunções nesta via estão associadas a dependência (adição), esquizofrenia e psicoses (incluindo a depressão bipolar) e déficit de aprendizado. A via mesocortical é importante para as funções cognitivas elevadas incluindo motivação, recompensa, emoção e controle de impulsos. Também está implicada em psicoses, incluindo esquizofrenia e no distúrbio de hiperatividade e déficit de atenção. As vias mesolímbica e mesocortical algumas vezes são agrupadas como mesolímbocortical. A via negroestriatal é um regulador-chave do movimento (Capítulo 22). Comprometimentos desta via são evidentes na doença de Parkinson e são subjacentes aos efeitos adversos que comprometem o movimento no tratamento dopaminérgico, incluindo a discinesia tardia. A DA liberada na via tuberoinfundibular é transportada pelo suprimento sanguíneo hipofisário até a hipófise onde regula a secreção de prolactina.

Eletrofisiologia. Os receptores da DA regulam múltiplos e distintos canais iônicos voltagem dependentes que impactam disparos de potenciais de ação e transmissão neural. A ativação dos receptores tipo D_1 modula correntes de Na^+ , bem como de tipos N^- , P^- e L^- de Ca^{2+} , por meio de uma via dependente de PKA. Os receptores D_2 regulam correntes de K^+ . A DA também modula a atividade de canais iônicos dependentes de ligantes, incluindo receptores NMDA e AMPA. Como tal a DA não é um neurotransmissor excitatório ou inibitório clássico, mas atua como modulador da neurotransmissão. A falta de ligantes subtipo-específicos e a sobreposição de padrões de expressão, dificulta a investigação dos receptores de DA

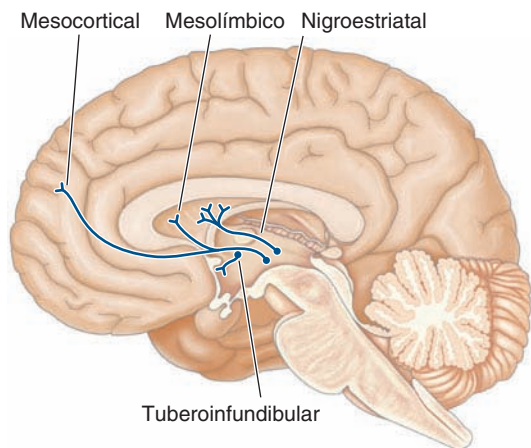


Figura 13-9 Principais vias dopaminérgicas no cérebro.

individuais. Como consequência, a maioria dos estudos investigou famílias de receptores D_1 e D_2 (com ligantes família específicos) e regiões limitadas do cérebro, especialmente do estriado e do córtex pré-frontal.

Os neurônios dopaminérgicos são fortemente influenciados por estímulos excitatórios glutamato e inibitórios GABA. Em geral, os estímulos glutamato permitem os disparos em salva dos neurônios dopaminérgicos, resultando em altas concentrações de DA na sinapse. A inibição GABA dos neurônios DA causa uma liberação tónica basal de DA nas sinapses (Goto e cols., 2007). É interessante que a DA liberada também modula os neurônios GABA e glutamato, fornecendo assim um nível adicional de interações e complexidade entre DA e outros neurotransmissores. A liberação fásica forte ou tónica lenta de DA e a subsequente ativação dos receptores DA têm efeitos diferenciados na indução de potenciação de longa duração (PLD) e depressão de longa duração (DLD). No estriado a ativação fásica dos neurônios DA e estimulação dos receptores D_1 favorece a indução de PLD, enquanto a liberação tónica de DA com ativação concomitante de ambos os receptores tipos D_1 e D_2 favorece a DLD (Gerdeman e cols., 2003).

Papéis da DA no comportamento: estudos de lesões e desligamentos (nocaute)

Durante várias décadas, os fármacos foram usados para desligar especificamente neurônios dopaminérgicos. Esta técnica permitiu a caracterização funcional de regiões cerebrais dopaminérgicas discretas em modelos animais. Mais recentemente, a geração de camundongos nocaute, nos quais faltam subtipos específicos de receptores DA, permitiu o entendimento do sistema dopaminérgico de regiões cerebrais até o impacto funcional de receptores individuais (Holmes e cols., 2004; Sibley, 1999). Estas ferramentas, junto com ligantes dopaminérgicos, permitiram a exploração de efeitos amplos da DA em processos fisiológicos e comportamentos.

Locomoção: modelos de doença de Parkinson (DP). No início da década de 1980, vários jovens na Califórnia desenvolveram parkinsonismo de rápida instalação. Todos os indivíduos afetados se injetaram um análogo sintético de meperidina que estava contaminado

com 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina (MPTP). O MPTP é biotransformado pela MAO-B na substância neurotóxica MPP^+ , que é captada seletivamente pelos neurônios dopaminérgicos por meio do transportador de DA. Uma vez no interior da célula, o MPP^+ causa liberação de DA intra e extracelular, a qual é oxidada formando quinonas e espécies ativas de oxigênio que causam morte neuronal. Devido à alta especificidade da MPP^+ pelo transportador de DA, a morte neuronal se restringe fortemente a substância negra e área tegumental ventral, resultando em um fenótipo notavelmente similar a DP. A 6-hidroxidopamina (6-OHDA) é similar ao MPTP tanto no mecanismo de ação quanto na utilidade em modelo animal. Contudo, em contraste com o MPTP, a 6-OHDA não atravessa a barreira hematoencefálica e não é específica aos neurônios dopaminérgicos (também é substrato para TNE, o transportador neuronal de NE). Assim, em modelos animais de DP, a 6-OHDA precisa ser injetada intracranialmente e coadministrada com um bloqueador de TNE. As lesões nos animais, com MPTP ou 6-OHDA, resultam em tremor, acentuada diminuição da atividade locomotora e rigidez. Como na DP, estes déficits motores são aliviados com o tratamento com L-DOPA ou agonistas dopaminérgicos. Estas neurotoxinas são ferramentas valiosas para estudar fármacos potencialmente neuroprotetores e novas estratégias de tratamento, como os implantes e o transplante de células-tronco; seus efeitos ressaltam a singular importância do sistema dopaminérgico na atividade locomotora e na DP.

Outros agentes farmacológicos também são conhecidos por alterar a atividade locomotora via ações dopaminérgicas, incluindo cocaína e anfetamina. Estas drogas de uso abusivo se ligam ao TDA e inibem a recaptação da DA sináptica. A anfetamina é um substrato para o transportador, bloqueia competitivamente e entra no neurônio onde desloca (libera) a DA das vesículas de armazenamento causando efluxo de DA do citosol neural para a sinapse, possivelmente revertendo o TDA. O acúmulo de DA na sinapse aumenta a estimulação de receptores DA e resulta em aumento da atividade locomotora. Camundongos que não têm TDA são hiperativos e não apresentam aumento da locomoção em resposta ao tratamento com a cocaína ou anfetamina.

A ruptura pontual de genes de receptores de DA revelou informações específicas sobre os subtipos de receptores que intermediam a atividade locomotora. Camundongos sem o receptor D_1 mostram alterações generalizadas na atividade motora, embora não exista uma boa concordância sobre o fenótipo motor específico. Estudo com camundongos com nocaute do receptor D_1 indicam que este receptor, mas não o receptor D_5 , é primariamente responsável pelo aumento da atividade locomotora que ocorre após a administração de agonistas da família D_1 . Camundongos com nocaute do receptor D_2 revelam acentuada redução da atividade motora, iniciação do movimento e comportamento de limpeza. Esta redução na atividade motora também está presente nos camundongos em que falta especificamente o receptor D_{2L} indicando que a isoforma D_{2S} tem uma função menor na regulação do movimento e não é capaz de compensar a falta do receptor D_{2L} . Os camundongos com nocaute dos receptores D_3 e D_4 mostram alterações locomotoras singulares em resposta a novos ambientes. Contudo, estas alterações podem estar relacionadas com comportamentos de exploração de novidade ao invés de deficiências motoras reais.

Recompensa: implicações na dependência. Em geral, os fármacos de uso abusivo causam aumento dos níveis de DA no núcleo acumbente, uma área crítica no comportamento de recompensa. Este papel para a DA mesolímbica na dependência levou a inúmeros estudos do uso abusivo de drogas nos camundongos com nocaute de receptores de DA. Estudos nos camundongos nocaute

de receptores D_1 mostram redução nas propriedades gratificantes do etanol, sugerindo que as propriedades de recompensa e reforço do etanol dependem, pelo menos em parte, dos receptores D_1 . Os camundongos nocaute para receptores D_2 também mostram menor preferência pelo consumo de etanol. A morfina também carece de propriedades gratificantes em camundongos nocaute de receptores D_2 quando avaliado por paradigmas condicionados de preferência de lugar ou autoadministração. Contudo, camundongos nocaute de receptores D_2 mostram aumento da autoadministração de doses altas de cocaína. Estes dados revelam um papel complexo e droga-específico para o receptor D_2 nos comportamentos de recompensa e reforço. Os receptores D_3 , altamente expressos no sistema límbico, também estão envolvidos nas propriedades gratificantes de várias drogas de uso abusivo. Contudo, os camundongos nocautes de D_3 revelam preferência de lugar associado a drogas semelhante aos camundongos selvagens após a administração de anfetamina ou morfina. Ligantes seletivos para D_3 desenvolvidos recentemente indicam um papel para o receptor D_3 na motivação pela procura da droga e na recidiva da dependência, ao invés de efeitos de reforço direto destas drogas (Heidbreder, 2008).

Cognição, aprendizado e memória. Camundongos sem receptores D_1 exibem déficits de múltiplas formas de memória. Camundongos sem receptores D_1 têm deficiência de memória espacial no teste do labirinto aquático de Morris. Deficiências de memória operacional dependente do córtex pré-frontal ocorrem em camundongos sem receptores D_1 , concordando com evidências farmacológicas que a memória operacional cortical pode ser modulada com agonistas e antagonistas D_1 (Williams e Castner, 2006). A administração de anfetamina perturba a inibição prepulso em animais do tipo selvagem, mas não nos animais sem D_2 . A inibição prepulso é inalterada em camundongos que não têm só a isoforma D_{2L} do receptor, indicando que as isoformas longas e curtas do receptor podem servir a diferentes propósitos no processamento de estímulos sensoriais-motor e ordens mais altas. Estes resultados dão um papel importante para os receptores D_2 em distúrbios com defeitos nos disparos sensorimotor, mais notavelmente na esquizofrenia. Sem dúvida, vários dos fármacos antipsicóticos usados no tratamento da esquizofrenia são antagonistas com alta afinidade pelos receptores D_2 .

Agonistas e antagonistas de receptores da DA

Agonistas de receptor da DA. Os agonistas do receptor da DA são usados atualmente no tratamento da DP, síndrome das pernas inquietas e hiperprolactinemia. Uma das limitações primárias do uso terapêutico dos agonistas dopaminérgicos é a falta de seletividade pelo subtipo de receptor, isto é, a estimulação do subtipo de receptor DA não envolvido com a doença causa uma série de efeitos adversos desagradáveis. Contudo, avanços recentes nas relações receptor *versus* estrutura ligante e função permitiram o desenvolvimento de fármacos subtipo específicos, vários dos quais se revelaram úteis como ferramentas experimentais (Tabela 13-7). Alguns ligantes podem ativar preferencialmente uma das cascatas sinalizadoras, propriedade denominada de seletividade funcional (Urban e cols., 2007). Além disso, a atividade dos receptores de DA pode ser modulada por

Tabela 13-7

Fármacos-ferramentas experimentais nos receptores da DA

	AGONISTA	ANTAGONISTA
Tipo D_1	Di-hidrexidina SKF38393	SCH23390 SKF83566
Tipo D_2	7-OH-DPAT	Sulpirida
D_3	7-OH-PIPAT	U99194 BP-897
D_4	PD168077	L-745,870
D_5	ADTN	—

fármacos que se ligam a locais alostéricos no receptor, dessa forma aumentam ou diminuem a sinalização da DA endógena de um modo receptor específico (Schetz, 2005). Todas estas interações entre ligantes e receptores de DA podem ser explorados no desenvolvimento de fármacos no futuro para provocar respostas receptor mediadas, mais específicas.

Agonistas de receptor da DA e doença de Parkinson (DP). A DP é uma doença neurodegenerativa de etiologia desconhecida, caracterizada por extensa degeneração dos neurônios dopaminérgicos no interior da substância negra, resultando em tremor, rigidez e bradicinesia. Ainda que a principal farmacoterapia da DP seja o L-DOPA, as limitações aos seus efeitos terapêuticos (Capítulo 22) geraram intenso interesse no desenvolvimento de tratamentos alternativos para a DP, com a intenção de retardar o uso do L-DOPA ou reduzir os seus efeitos adversos e restabelecer sua eficácia. Uma estratégia de tratamento é o uso de agonistas de receptor DA que atuam diretamente no sistema dopaminérgico negroestriatal empobrecido e tenham menos efeitos adversos indesejados. Os agonistas DA podem ser usados em conjunto com doses baixas de L-DOPA em um tratamento combinado. Duas classes gerais de agonistas dopaminérgicos são usadas no tratamento da DP: ergots e não ergots. As propriedades farmacológicas destes fármacos são descritas a seguir; seu uso no gerenciamento da DP é descrito no Capítulo 22.

Agonistas de receptor D_1/D_2 : alcaloides do esporão-do-centeio (ergot). Os derivados do esporão-do-centeio são compostos não seletivos que atuam em vários sistemas neurotransmissores diferentes, incluindo receptores DA, 5-HT e adrenérgicos. Nos EUA a bromocriptina e a pergolida estão aprovadas para o tratamento da DP (ver Tabela 13-6 para estruturas), contudo, seu emprego foi descontinuado devido ao risco de graves complicações cardíacas. A bromocriptina é um agonista potente nos receptores D_2 e um antagonista fraco em D_1 . A pergolida é um agonista parcial de receptores D_1 e um forte agonista da família D_2 com alta afinidade para os subtipos de receptores D_2 e D_3 . Comumente os derivados do esporão-do-centeio são referidos como causa de efeitos adversos desagradáveis, incluindo náuseas, vertigens e alucinações. A pergolida foi retirada do comércio nos EUA como fármaco contra DP por aumentar o risco de doença valvar cardíaca.

Alcaloides do esporão-do-centeio no tratamento da hiperprolactinemia. Apesar das contraindicações no tratamento da DP, os agonistas DA com base no esporão-do-centeio continuam sendo usados

no tratamento da hiperprolactinemia. Como a bromocriptina, a caberzolina é um forte agonista em receptores D_2 e tem baixa afinidade pelo D_1 , 5-HT e receptores α -adrenérgico. A utilidade terapêutica da bromocriptina e caberzolina na hiperprolactinemia é derivada de suas propriedades como agonista do receptor DA; elas ativam os receptores D_2 na hipófise reduzindo a secreção de prolactina. O risco de doença valvar cardíaca no tratamento com esporão-do-centeio está associado a doses mais elevadas (necessárias para o tratamento da DP), mas não com as dosagens mais baixas usadas no tratamento da hiperprolactinemia. O uso da bromocriptina e caberzolina no manejo da hiperprolactinemia está descrito no Capítulo 38.

Agonistas de receptor D_1/D_2 (alcaloides não *ergot*). A apomorfina é um derivado da morfina aprovado para o tratamento da DP. A apomorfina se liga com a seguinte ordem de potência: $D_4 > D_2 > D_3 > D_5$. A apomorfina também se liga com baixa afinidade aos receptores D_1 , α -adrenérgico, 5-HT_{1A} e 5-HT₂. O benefício terapêutico da apomorfina na DP se deve, provavelmente, a sua maior afinidade e eficácia nos receptores DA, especialmente a família de receptores D_2 . A apomorfina é mais usada, comumente, em associação com L-DOPA para superar os súbitos períodos desligados que podem ocorrer após o tratamento prolongado com L-DOPA.

A rotigotina é disponibilizada em um adesivo transdérmica para o tratamento da DP. A rotigotina se liga preferencialmente aos receptores D_2 e D_3 e tem afinidade muito mais baixa para os D_5 . Além disso, a rotigotina é um agonista nos receptores 5-HT_{1A} e 5-HT₂ e antagonista nos receptores α adrenérgicos. Devido a problemas com a liberação de adesivo a rotigotina atualmente não é comercializada nos EUA, mas está disponível na Europa.

Agonistas de receptor da família D_2 (alcaloides não *ergot*). Com base no papel da DA na DP e a utilidade terapêutica inicial dos compostos do esporão-do-centeio, foram desenvolvidos agonistas D_2 dopaminérgicos mais seletivos para o tratamento da DP. Pramipexol e ropinirol são agonistas de toda a família de receptores D_2 e notavelmente ligam-se com a maior afinidade aos receptores do subtipo D_3 . Curiosamente, o pramipexol revela propriedades neuroprotetoras quando administrado antes do MPTP ou 6-OHDA em modelos animais de DP (Joyce e Millan, 2007); a atividade agonista em receptores D_3 pode ser o mecanismo neuroprotetor subjacente.

Ropinirol no tratamento da síndrome das pernas inquietas (SPI). Além da sua utilidade no tratamento da DP o ropinirol também foi aprovado pelo FDA como farmacoterapia da SPI. Leve hipofunção dopaminérgica é observada em pacientes com SPI. Sonolência e outros efeitos adversos registrados no tratamento da DP são menos pronunciados no tratamento da SPI, presumivelmente porque a dose necessária é menor.

Agonistas de receptor D_4 e o distúrbio de hiperatividade com déficit de atenção (DHDA). Sabe-se que o receptor D_4 é importante na DHDA; foi demonstrada uma associação entre a sete repetida variante VNTR D_4 e os pacientes com DHDA. Testes pré-clínicos recentes revelaram benefícios terapêuticos potenciais do agonista seletivo de D_4 , A-412997, em tarefas cognitivas e modelos animais de DHDA. Os animais tratados com A-412997 mostraram melhoras cognitivas com doses bem abaixo das hiperlocomotoras e, importante, o A-412997 não mostrou potencial de abuso em qualquer dose testada (Woolley e cols., 2008). Isto está em flagrante contraste com os fármacos disponíveis atualmente para o tratamento da DHDA que tem elevado potencial de viciar. Como todos os estudos publicados

são pré-clínicos, os agonistas seletivos D_4 são promessa significativa para a próxima geração de tratamento da DHDA.

Antagonistas do receptor DA

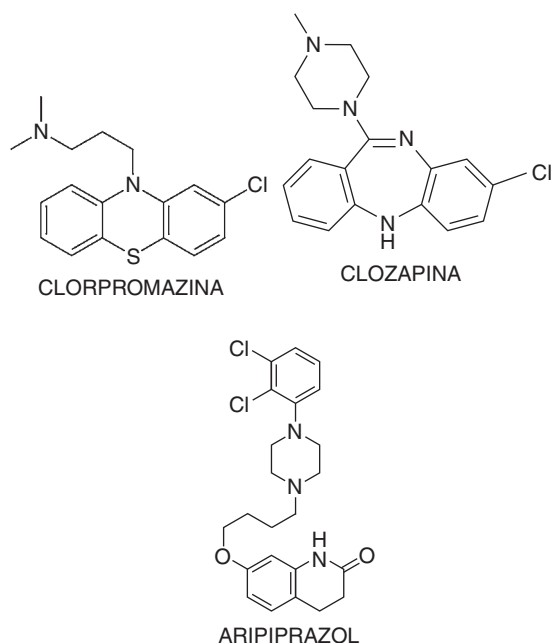
Assim como aumentar a neurotransmissão DA é importante clinicamente, a inibição de sistemas dopaminérgicos superativos também pode ser útil. Como com os agonistas de receptores DA, a falta de antagonistas específicos para os subtipos tem limitado a utilidade terapêutica deste grupo de ligantes. Os recentes avanços na elucidação da estrutura GPCR, juntamente com os modelos de ligante-fixação, permitiram progressos no desenho racional de fármacos e antagonistas seletivos estão disponíveis atualmente como ferramentas experimentais (Tabela 13-7). Vários antagonistas subtipos seletivos estão nos estágios iniciais de testes pré-clínicos para uso terapêutico.

Antagonistas de receptor DA e esquizofrenia. Os antagonistas do receptor da DA são a base da farmacoterapia da esquizofrenia. Ainda que vários sistemas neurotransmissores contribuam para a patologia complexa da esquizofrenia (Capítulo 16), a disfunção DA é considerada a base deste distúrbio. A hipótese DA da esquizofrenia tem sua origem nas características dos fármacos usados para tratar este distúrbio: todos os compostos antipsicóticos usados clinicamente tem alta afinidade por receptores de DA. Além disso, os psicoestimulantes que aumentam os níveis extracelulares de DA podem induzir ou piorar os sintomas psicóticos de pacientes esquizofrênicos. O advento de técnicas de neuroimagens para visualização da DA em regiões cerebrais humanas levou a novas ideias sobre o papel de sistemas DA específicos. A hiperfunção DA em regiões subcorticais, mais notavelmente no estriado, foi associado aos sintomas positivos de esquizofrenia que respondem bem ao tratamento antipsicótico. Em contraste, o córtex pré-frontal de pacientes esquizofrênicos exibe hipofunção dopaminérgica, o que é associado aos sintomas cognitivos negativos mais refratários ao tratamento. Os fármacos correntemente usados para tratar a esquizofrenia são classificados como antipsicóticos típicos (também conhecidos por de primeira geração) ou atípicos (segunda geração). Esta nomenclatura é originada da alta eficácia e ausência de efeitos adversos extrapiramidais observados com os antipsicóticos atípicos. Alguns dos novos fármacos em desenvolvimento não se encaixam neste esquema de classificação, incluindo o agonista D_1 seletivo, diidrexina. A diidrexina é promissora em melhorar os sintomas negativos refratários da esquizofrenia e pode ser especialmente útil no tratamento associado aos antipsicóticos correntes que reduzem preferencialmente os sintomas positivos antagonizando os receptores D_2 (Mu e cols., 2007).

Fármacos antipsicóticos

Antipsicóticos típicos. O primeiro fármaco antipsicótico usado para o tratamento da esquizofrenia foi a clorpromazina. Apesar da sua afinidade por uma ampla variedade de receptores de neurotransmissores, as propriedades antipsicóticas da clorpromazina foram atribuídas ao seu antagonismo nos receptores DA, especialmente os receptores D_2 . Foram desenvolvidos ligantes mais seletivos para D_2 visando melhorar as propriedades antipsicóticas, incluindo o haloperidol e fármacos seletivos D_2 similares. Ainda que todos os antipsicóticos típicos melhoram significativamente os sintomas positivos, eles não são muito benéficos no tratamento dos sintomas cognitivos ou negativos. Por mais promissores que estes fármacos

foram inicialmente, seus efeitos colaterais debilitantes limitam sua utilidade e deram origem ao desenvolvimento da geração de antipsicóticos seguintes, os fármacos atípicos.



Antipsicóticos atípicos. Esta classe de fármacos originou-se com a clozapina e se diferencia pelo melhor perfil de efeitos adversos em relação aos antipsicóticos típicos. A ausência de efeitos extrapiramidais é atribuída a muito mais baixa afinidade pelo receptor D_2 do que os antipsicóticos típicos. Os fármacos atípicos também são menos prováveis em estimular a produção de prolactina. A clozapina tem maior afinidade pelos receptores D_4 que são altamente expressos no sistema límbico. A maioria dos antipsicóticos atípicos é antagonista de baixa afinidade nos receptores D_2 e de alta afinidade ou agonistas inversos nos receptores $5-HT_{2A}$. Ainda que o papel preciso da ligação aos receptores $5-HT_{2A}$ na eficácia da clozapina permaneça obscura, este bloqueio dual de receptores $5-HT/DA$ orientou o desenvolvimento de antipsicóticos por várias décadas. O aripiprazol recebeu atenção recentemente por causar ainda menos efeitos adversos que os antipsicóticos atípicos anteriores. O aripiprazol diverge do perfil atípico tradicional em dois aspectos: primeiro, tem maior afinidade pelos receptores D_2 do que os $5-HT_{2A}$ e segundo, talvez mais importante, por ser um agonista parcial, ao invés de antagonista, nos receptores D_2 . Como agonista parcial, o aripiprazol pode diminuir a hiperfunção DA subcortical competindo com a DA pela ligação com os receptores ao mesmo tempo aumenta a neurotransmissão dopaminérgica no córtex pré-frontal atuando como agonista. O mecanismo dual oferecido pelo agonista parcial pode, assim, tratar os sintomas positivos e negativos associados à esquizofrenia.

Antagonistas de receptor D_3 e a dependência a fármacos. Embora falte muito trabalho para determinar a utilidade clínica, os antagonistas seletivos de D_3 se mostram promissores no tratamento da dependência (adição) (Heidbreder, 2008). O interesse resulta da elevada expressão de receptores D_3 no sistema límbico, o centro de recompensa do cérebro. Estudos em animais com antagonistas D_3 altamente seletivos, BP-897 e SB-277011A, sugeriram este papel para os receptores D_3 na motivação ao uso abusivo de fármacos ou drogas e no potencial para reincidir na dependência.

BIBLIOGRAFIA

- Aloyo VJ, Berg KA, Spampinato U, *et al.* Current status of inverse agonism at serotonin $2A$ ($5-HT_{2A}$) and $5-HT_{2C}$ receptors. *Pharmacol Ther*, **2009**, 121:160–173.
- Andrade R, Malenka RC, Nicoll RA. A G protein couples serotonin and GABA-B receptors to the same channels in hippocampus. *Science*, **1986**, 234:1261–1265.
- Barnes NM, Sharp T. A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology*, **1999**, 38:1083–1152.
- Berg KA, Harvey JA, Spampinato U, Clarke WP. Physiological and therapeutic relevance of constitutive activity of $5-HT_{2A}$ and $5-HT_{2C}$ receptors for the treatment of depression. *Prog Brain Res*, **2008**, 172:287–305.
- Bockaert J, Claeysen S, Bécamel C, *et al.* Neuronal 5-HT metabotropic receptors: fine-tuning of their structure, signaling, and roles in synaptic modulation. *Cell Tissue Res*, **2006**, 326:553–572.
- Bockaert J, Claeysen S, Compan V, Dumuis A. $5-HT_4$ receptors: history, molecular pharmacology and brain functions. *Neuropharmacology*, **2008**, 55:922–931.
- Bonaser SJ, Chu HM, Brennan TJ, Tecott LH. A null mutation of the serotonin 6 receptor alters acute responses to ethanol. *Neuropsychopharmacology*, **2006**, 31:1801–1813.
- Bonsi P, Cuomo D, Ding J, *et al.* Endogenous serotonin excites striatal cholinergic interneurons via the activation of $5-HT_{2C}$, $5-HT_6$, and $5-HT_7$ serotonin receptors: Implications for extrapyramidal side effects of serotonin reuptake inhibitors. *Neuropsychopharmacology*, **2007**, 32:1840–1854.
- Bortolato M, Chen K, Shih JC. Monoamine oxidase inactivation: from pathophysiology to therapeutics. *Adv Drug Deliv Rev*, **2008**, 60:1527–1533.
- Brunner HC, Nelen M, Breakefield XO, *et al.* Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A. *Science*, **1993**, 262:578–580.
- Burns CM, Chu H, Rueter SM, *et al.* Regulation of serotonin $2C$ receptor G-protein coupling by RNA editing. *Nature*, **1997**, 387:303–308.
- Cases O, Seif I, Grimsby J, *et al.* Aggressive behavior and altered amounts of brain serotonin and norepinephrine in mice lacking MAOA. *Science*, **1995**, 268:1763–1766.
- Cajochen C, Krauchi K, Wirz-Justice A. Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep. *J Neuroendocrinol*, **2003**, 15:432–437.
- Compan V, Zhou M, Grailhe R, *et al.* Attenuated response to stress and novelty and hypersensitivity to seizures in $5-HT_4$ receptor knock-out mice. *J Neurosci*, **2004**, 24:412–419.
- Cravchik A, Gejman PV. Functional analysis of the human D_5 dopamine receptor missense and nonsense variants: differences in dopamine binding affinities. *Pharmacogenetics*, **1999**, 9:199–206.
- Delgado PL, Charney DS, Price LH, *et al.* Serotonin function and the mechanism of antidepressant action. Reversal of antidepressant-induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan. *Arch Gen Psychiatry*, **1990**, 47:411–418.
- Fox MA, Andrews AM, Wendland JR, *et al.* A pharmacological analysis of mice with a targeted disruption of the serotonin transporter. *Psychopharmacology (Berl)*, **2007**, 195:147–166.
- Gaddum JH, Picarelli ZP. Two kinds of tryptamine receptors. *Br J Pharmacol*, **1957**, 12:323–328.
- Gerdeman GL, Partridge JG, Lupica CR, Lovinger DM. It could be habit forming: drugs of abuse and striatal synaptic plasticity. *Trends Neurosci*, **2003**, 26:184–192.
- Gershon MD, Tack J. The serotonin signaling system: From basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology*, **2007**, 132:397–414.

- Geyer MA, Vollenweider FX. Serotonin research: Contributions to understanding psychoses. *Trends Pharmacol Sci*, **2008**, 29:445–453. Goto Y, Otani S, Grace AA. The Yin and Yang of dopamine release: A new perspective, *Neuropharmacology*, **2007**, 53:583–587.
- Gonzalez-Maeso J, Weisstaub NV, Zhou M, *et al.* Hallucinogens recruit specific cortical 5-HT_{2A} receptor-mediated signaling pathways to affect behavior. *Neuron*, **2007**, 53:439–452.
- Gray JA, Roth BL. Paradoxical trafficking and regulation of 5-HT_{2A} receptors by agonists and antagonists. *Brain Res Bull*, **2001**, 56:441–451.
- Grailhe R, Waeber C, Dulawa SC, *et al.* Increased exploratory activity and altered response to LSD in mice lacking the 5-HT(5A) receptor. *Neuron*, **1999**, 22:581–591.
- Hazelwood LA, Free RB, Sibley DR. Dopamine receptor-interacting proteins. In *The Dopamine Receptors* (Neve KA, ed.). Humana Press, Totowa, NJ, **2009**.
- Heidbreder C. Selective antagonism at dopamine D₃ receptors as a target for drug addiction pharmacotherapy: a review of preclinical evidence. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, **2008**, 7:410–421.
- Hedlund PB, Danielson PE, Thomas EA. No hypothermic response to serotonin in 5-HT₇ receptor knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, **2003**, 100:1375–1380.
- Holmes A, Lachowicz JE, Sibley DR. Phenotypic analysis of dopamine receptor knockout mice; recent insights into the functional specificity of dopamine receptor subtypes. *Neuropharmacology*, **2004**, 47:1117–1134.
- Hornykiewicz O. Dopamine miracle: From brain homogenate to dopamine replacement. *Mov Disord*, **2002**, 17:501–508. Hoyer D, Clarke DE, Fozard JR, *et al.* International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (serotonin). *Pharmacol Rev*, **1994**, 46:157–203.
- Humphrey PP, Aperley E, Feniuk W, Perren MJ. A rational approach to identifying a fundamentally new drug for the treatment of migraine. In *Cardiovascular Pharmacology of 5-Hydroxytryptamine: Prospective Therapeutic Applications*. (Saxena PR, Wallis DI, Wouters W, Bevan P, eds.). Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Netherlands, **1990**, pp. 417–431.
- Jensen AA, Davies PA, Bräuner-Osborne H, Krzywkowski K, 3B but which 3B? And that's just one of the questions: the heterogeneity of human 5-HT₃ receptors. *Trends Pharmacol Sci*, **2008**, 29:437–444.
- Jose PA, Eisner GM, Felder RA. Renal dopamine receptors in health and hypertension. *Pharmacol Ther*, **1998**, 80:149–182.
- Jouvet M. Sleep and serotonin: an unfinished story. *Neuropsychopharmacology*, **1999**, 21(suppl 2):24S–27S.
- Joyce JN, Millan MJ. Dopamine D₃ receptor agonists for protection and repair in Parkinson's disease. *Curr Opin Pharmacol*, **2007**, 7:100–105.
- Kaumann AJ, Levy FO. 5-hydroxytryptamine receptors in the human cardiovascular system. *Pharmacol Ther*, **2006**, 111: 674–706.
- Kebabian JW, Calne DB. Multiple receptors for dopamine. *Nature*, **1979**, 277:93–96.
- Kebabian JW, Greengard P. Dopamine-sensitive adenylyl cyclase: possible role in synaptic transmission. *Science*, **1971**, 174: 1346–1349.
- King MV, Marsden CA, Fone KC. A role for the 5-HT_{1A}, 5-HT₄ and 5-HT₆ receptors in learning and memory. *Trends Pharmacol Sci*, **2008**, 29:482–492.
- Lee SP, So CH, Rashid AJ, *et al.* Dopamine D₁ and D₂ receptor co-activation generates a novel phospholipase C-mediated calcium signal. *J Biol Chem*, **2004**, 279:35671–35678.
- Lesch KP, Zeng Y, Reif A, Gutknecht L. Anxiety-related traits in mice with modified genes of the serotonergic pathway. *Eur J Pharmacol*, **2003**, 480:185–204.
- Liu IS, Seeman P, Sanyal S, *et al.* Dopamine D₄ receptor variant in Africans, D4valine194glycine, is insensitive to dopamine and clozapine: report of a homozygous individual. *Am J Med Genet*, **1996**, 61:277–282.
- Lucki I. The spectrum of behaviors influenced by serotonin. *Biol Psychiatry*, **1998**, 44:151–162.
- Maricq AV, Peterson AS, Brake AJ, *et al.* Primary structure and functional expression of the 5HT₃ receptor, a serotonin-gated ion channel. *Science*, **1991**, 254:432–437.
- Mehrotra S, Gupta S, Chan KY, *et al.* Current and prospective pharmacological targets in relation to antimigraine action. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, **2008**, 378:371–394.
- Meltzer HY, Huang M. In vivo actions of atypical antipsychotic drug on serotonergic and dopaminergic systems. *Prog Brain Res*, **2008**, 172:177–197.
- Mu Q, Johnson K, Morgan PS, *et al.* A single 20 mg dose of the full D₁ dopamine agonist dihydrexidine (DAR-0100) increases prefrontal perfusion in schizophrenia. *Schizophr Res*, **2007**, 94:332–341.
- Nebigil CG, Choi DS, Dierich A. Serotonin 2B receptor is required for heart development. *Proc Natl Acad Sci USA*, **2000**, 97:9508–9513.
- Neve KA, Seamans JK, Trantham-Davidson H. Dopamine receptor signaling. *J Recept Signal Transduct Res*, **2004**, 24:165–205.
- Parks CL, Robinson PS, Sibille E, *et al.* Increased anxiety of mice lacking the serotonin_{1A} receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*, **1998**, 95:10734–10739.
- Peroutka SJ, Snyder SH. Multiple serotonin receptors: differential binding of [³H]5-hydroxytryptamine, [³H]lysergic acid diethylamide and [³H]spiroperidol. *Mol Pharmacol*, **1979**, 16:687–699.
- Rankin ML, Hazelwood LA, Free RB, *et al.* Molecular pharmacology of the dopamine receptors. In *Dopamine Handbook* (al Ile, ed.). Oxford University Press, New York, **2009**.
- Roth BL. Drugs and valvular heart disease. *N Engl J Med*, **2007**, 356:6–9.
- Sanders-Bush E, Airey DC. Centennial perspective: serotonin receptors. *Mol Interv*, **2008**, 8:200–203.
- Sanders-Bush E, Fentress H, Hazelwood L. Serotonin 5-HT₂ receptors: Molecular and genomic diversity. *Mol Interv*, **2003**, 3:319–330.
- Saudou F, Amara DA, Dierich A, *et al.* Enhanced aggressive behavior in mice lacking 5-HT_{1B} receptor. *Science*, **1994**, 265:1875–1878.
- Schetz JA. Allosteric modulation of dopamine receptors. *Mini Rev Med Chem*, **2005**, 5:555–561.
- Sibley DR. New insights into dopaminergic receptor function using antisense and genetically altered animals. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, **1999**, 39:313–341.
- Silberstein SD. Treatment recommendations for migraine. *Nat Clin Pract Neurol*, **2008**, 4:482–489.
- Steiner JA, Carneiro AM, Blakely RD. Going with the flow: Trafficking-dependent and -independent regulation of serotonin transport. *Traffic*, **2008**, 9:1393–1402.
- Strange PG. Agonism and inverse agonism at dopamine D₂-like receptors. *Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl*, **1999**, 26:S3–S9.
- Swardlow NR, Braff DL, Geyer MA. Animal models of deficient sensorimotor gating: what we know, what we think we know, and what we hope to know soon. *Behav Pharmacol*, **2000**, 11:185–204.
- Tecott LH, Sun LM, Akana SF, *et al.* Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT_{2C} serotonin receptors. *Nature*, **1995**, 374:542–546.
- Urban JD, Clarke WP, von Zastrow M, *et al.* Functional selectivity and classical concepts of quantitative pharmacology. *J Pharmacol Exp Ther*, **2007**, 320:1–13.

- Usiello A, Baik JH, Rouge-Pont F, *et al.* Distinct functions of the two isoforms of dopamine D2 receptors. *Nature*, **2000**, 408:199–203.
- Van Tol HH, Wu CM, Guan HC, *et al.* Multiple dopamine D4 receptor variants in the human population. *Nature*, **1992**, 358:149–152.
- Van Tol HH, Wu CM, Guan HC, *et al.* Multiple dopamine D₄ receptor variants in the human population. *Nature*, **1992**, 358:149–152.
- Walther DJ, Bader M. A unique central tryptophan hydroxylase isoform. *Biochem Pharmacol*, **2003**, 66:1673–1680.
- Walther DJ, Bader M. A unique central tryptophan hydroxylase isoform. *Biochem Pharmacol*, **2003**, 66:1673–1680.
- Weisstaub NV, Zhou M, Lira A, *et al.* Cortical 5-HT_{2A} receptor signaling modulates anxiety-like behaviors in mice. *Science*, **2006**, 313:536–540.
- Williams GV, Castner SA. Under the curve: critical issues for elucidating D1 receptor function in working memory. *Neuroscience*, **2006**, 139:263–276.
- Winter JC. Hallucinogens as discriminative stimuli in animals: LSD, phenethylamines, and tryptamines. *Psychopharmacology (Berl)*, **2009**, 203:251–263.
- Woolley ML, Waters KA, Reavill C, *et al.* Selective dopamine D4 receptor agonist (A-412997) improves cognitive performance and stimulates motor activity without influencing reward-related behaviour in rat. *Behav Pharmacol*, **2008**, 19:765–776.
- Zeitz KP, Guy N, Malmberg AB, *et al.* The 5-HT₃ subtype of serotonin receptor contributes to nociceptive processing via a novel subset of myelinated and unmyelinated nociceptors. *J Neurosci*, **2002**, 22:1010–1019.

Os fármacos com ações no sistema nervoso central (SNC) têm valor terapêutico inestimável. Eles podem aliviar a dor, reduzir a febre, abolir movimentos desordenados, induzir sono ou excitação, diminuir o apetite e aliviar a ânsia de vômitos. Os agentes que atuam seletivamente podem ser usados para tratar ansiedade, depressão, mania ou esquizofrenia e exercem esses efeitos sem alterar a consciência (Capítulos 15 e 16).

Estimulantes socialmente aceitáveis e agentes ansiolíticos contribuem para a estabilidade emocional, o alívio da ansiedade e o prazer. No entanto, o uso excessivo destes fármacos pode afetar as vidas de maneira adversa quando a autoadministração não controlada leva à dependência física ou a efeitos colaterais tóxicos (Capítulo 24). A autoadministração de fármacos com ações no SNC sem prescrição médica — farmacologia recreacional — é uma prática muito comum. A identificação de alvos para fármacos que atuam no sistema nervoso central e alteram o comportamento origina enormes desafios científicos. Compreender as bases celulares e moleculares das funções complexas e variadas do cérebro humano é apenas o princípio. Como fator de complexidade, um fármaco que atua no SNC pode agir em vários locais com efeitos díspares e até mesmo opostos. Além disso, muitos distúrbios do SNC envolvem várias vias e regiões do cérebro, o que pode frustrar os esforços para usar um único agente terapêutico. Os farmacologistas do SNC têm dois objetivos: usar os fármacos para esclarecer os mecanismos que atuam no SNC normal e desenvolver fármacos que corrijam eventos fisiopatológicos do SNC anormal.

Os progressos na biologia molecular e neurobiologia estão facilitando o desenvolvimento de fármacos que podem tratar doenças do SNC de forma seletiva. Neste capítulo, fazemos uma introdução às recomendações e aos princípios fundamentais para o estudo abrangente dos fármacos que atuam no SNC. As abordagens terapêuticas específicas aos distúrbios neurológicos e psiquiátricos serão analisadas nos Capítulos 15 ao 17, 21, 22 e 24. Para mais detalhes, consulte os textos especializados de Cooper (2003), Siegel (2006), Nestler (2009), e colaboradores. Para informações detalhadas sobre receptores específicos e canais iônicos, consulte a base de

dados oficial do IUPHAR (*Committee on Receptor Nomenclature and Drug Classification.*)

PRINCÍPIOS DA ORGANIZAÇÃO DO SNC

O cérebro é uma reunião complexa de neurônios e núcleos interrelacionados que regulam tanto suas próprias atividades quanto as atividades um do outro de maneira dinâmica, geralmente por meio de neurotransmissão química. É útil analisar as principais regiões anatômicas do SNC e suas associações a sistemas neurotransmissores específicos e o efeito dos agentes farmacológicos sobre eles.

Córtex cerebral. Os dois hemisférios cerebrais constituem a maior divisão do cérebro. As regiões corticais são classificadas de várias maneiras:

- de acordo com a modalidade das informações processadas (p. ex., sensorial — incluindo somatossensorial, visual, auditiva e olfatória — motora e associativa)
- com base na posição anatômica (frontal, temporal, parietal e occipital)
- pela relação geométrica entre os tipos celulares das camadas corticais principais (classificação “citoarquitetônica”)

As funções especializadas de uma região cortical originam-se das interações entre as conexões com outras regiões do córtex (sistemas corticocorticais) e áreas não corticais do cérebro (sistemas subcorticais) e de um módulo básico de processamento intracortical com cerca de 100 colunas corticais conectadas verticalmente (Mountcastle, 1997). Quantidades variáveis de módulos colunares adjacentes podem estar ligadas funcionalmente em conjuntos mais amplos de processamento das informações. Por exemplo, a patologia da doença de Alzheimer destrói a integridade dos módulos colunares e das conexões corticocorticais (Capítulo 22).

As regiões corticais conhecidas como áreas associativas processam as informações provenientes das regiões sensoriais corticais primárias, gerando funções corticais mais complexas, como o pensamento abstrato, a memória e a consciência. Os córtices cerebrais também realizam a integração supervisora do sistema nervoso autônomo e integram as funções somáticas e vegetativas, incluindo as que controlam os sistemas cardiovascular e gastrointestinal.

Sistema límbico. *Sistema límbico* é uma designação ultrapassada usada para descrever um conjunto de regiões cerebrais (formação hipocampal, complexo amigdalóide, septo, núcleos olfatórios, gânglios basais e alguns núcleos do diencéfalo) agrupadas em torno das bordas subcorticais do cerne cerebral subjacente, às quais têm sido atribuídas várias funções emocionais e motivacionais complexas. A neurociência moderna tende a evitar esse termo porque as regiões pouco definidas do “sistema límbico” não funcionam consistentemente como sistema. Alguns componentes dessas regiões límbicas também participam isoladamente de funções que podem ser definidas com mais precisão. Desse modo, os gânglios basais ou neostriados (*núcleo caudado*, *putâmen*, *globo pálido* e *núcleo lentiforme*) formam um segmento regulador essencial do *sistema motor extrapiramidal*, que complementa a função do sistema motor piramidal (ou voluntário). Uma lesão do sistema extrapiramidal compromete a capacidade de iniciar movimentos voluntários e provoca distúrbios caracterizados por movimentos involuntários (p. ex., tremores e rigidez da doença de Parkinson) ou movimentos incontroláveis dos membros da coreia de Huntington (Capítulo 22). De maneira semelhante, o hipocampo pode ser crucial para a formação da memória recente, porque essa função está suprimida nos pacientes com lesões bilaterais extensas do hipocampo. A memória também é afetada pela doença de Alzheimer, que destrói a estrutura intrínseca do hipocampo e também algumas áreas do córtex frontal.

Diencéfalo. O *tálamo* está localizado no centro do cérebro, sob o córtex e os gânglios basais e acima do hipotálamo. Os neurônios do tálamo estão dispostos em grupos bem-definidos (ou núcleos), que são estruturas pareadas ou situadas na linha média. Esses núcleos atuam como relês entre vias sensoriais aferentes e o córtex, entre regiões isoladas do tálamo e do hipotálamo e entre os gânglios basais e as regiões associativas do córtex cerebral. Os núcleos talâmicos e os gânglios da base também exercem controle regulador das funções viscerais; depois da lesão do corpo estriado ou de alguns circuitos específicos que terminam no estriado, o paciente desenvolve afagia e adipsia, além de inconsciência sensorial geral. O *hipotálamo* é a principal região integrativa para o sistema nervoso autônomo e regula a temperatura corporal, o equilíbrio hídrico, o metabolismo intermediário, a pressão arterial, os ciclos sexuais e circadianos, a secreção proveniente da adeno-hipófise, o sono e as emoções.

Mesencéfalo e tronco cerebral. O *mesencéfalo*, a *ponte* e o *bulbo* conectam os hemisférios cerebrais e o tálamo-hipotálamo à medula espinal. Essas “estruturas interligadas” do SNC contêm a maioria dos núcleos dos nervos cranianos, assim como os principais tratos aferentes e eferentes provenientes dos córtices e da medula espinal. Essas regiões contêm o *sistema ativador reticular*, uma região importante e ainda parcialmente caracterizada da região cinzenta que interliga eventos sensoriais e motores periféricos com os níveis mais altos da integração nervosa. Os principais neurônios cerebrais que contêm monoaminas estão localizados nesse sistema. Em conjunto, essas regiões constituem as pontes da integração central para a coordenação dos atos reflexos essenciais, como deglutição e vômitos, e das funções envolvidas nos sistemas cardiovascular e respiratório; essas áreas também incluem as regiões receptivas primárias para a maior parte das informações sensoriais aferentes. O sistema ativador reticular é essencial para a regulação do sono, da vigília e do nível de excitação, bem como da coordenação dos movimentos oculares. Os sistemas de fibras que se projetam da formação reticular são descritos como “inespecíficos”, porque os alvos aos quais se dirigem têm distribuição relativamente mais difusa que os de muitos outros sistemas neuronais (p. ex., projeções talamocorticais específicas). Entretanto, apesar de sua distribuição ampla, os componentes

quimicamente homogêneos do sistema reticular inervam alvos de maneira coerente e funcionalmente integrada.

Cerebelo. O cerebelo começa na parte inferior da ponte, por trás dos hemisférios cerebrais. Ele é profusamente laminado e redundante em sua organização citológica detalhada. Os lóbulos e as folhas do cerebelo projetam-se para o interior de núcleos cerebelares profundos específicos que, por sua vez, lançam projeções relativamente seletivas para o córtex motor (por meio do hipotálamo) e para núcleos do tronco cerebral envolvidos com a função vestibular (posição-estabilização). Além de manter o tônus apropriado da musculatura antigravitacional e gerar retroalimentação contínua durante os movimentos voluntários do tronco e dos membros, o cerebelo também regula funções viscerais (p. ex., controle da frequência cardíaca, de maneira a manter a pressão arterial apesar das mudanças de posição).

Medula espinal. A medula espinal estende-se da região distal do bulbo até às últimas vértebras lombares. No interior dessa massa de células e tratos nervosos, as informações sensoriais provenientes da pele, dos músculos, das articulações e das vísceras são coordenadas localmente com os neurônios motores e as células retransmissoras sensoriais primárias, que se projetam e recebem sinais dos níveis mais altos do sistema nervoso. A medula espinal é dividida em segmentos anatômicos (cervical, torácico, lombar e sacral), que correspondem às divisões dos nervos periféricos e à coluna vertebral (ver Figura 8-1). Os tratos ascendentes e descendentes da medula espinal estão situados dentro da substância branca localizada na periferia da medula, enquanto as conexões intersegmentares e os contatos sinápticos estão concentrados dentro de uma massa interna da substância cinzenta em forma de “H”. As informações sensoriais entram na medula dorsal, enquanto os comandos motores saem pela região ventral. Os neurônios pré-ganglionares do sistema nervoso autônomo estão localizados em colunas intermediolaterais da substância cinzenta. Os reflexos autônomos (p. ex., alterações da irrigação sanguínea da pele com as mudanças de temperatura) podem ser gerados nos segmentos locais da medula espinal, conforme foi demonstrado pela manutenção desses reflexos em pacientes com lesões raquimedulares.

Microanatomia do cérebro

Os neurônios executam suas funções dentro das estruturas laminares, como bulbo olfatório, córtex cerebral, formação hipocampal e cerebelo, ou em agrupamentos condensados, coleções bem definidas de neurônios que se agregam em núcleos. As conexões específicas entre neurônios situados nas macrodivisões cerebrais ou através delas são essenciais para a função cerebral. Por meio de padrões do circuito neuronal, neurônios individuais formam conjuntos funcionais, que regulam o fluxo das informações dentro da mesma região e entre as diferentes regiões cerebrais.

Organização celular do cérebro. Os conhecimentos modernos da organização celular do SNC podem ser analisados sob a perspectiva de tamanho, forma, localização e interconexões entre os neurônios (Cooper e cols., 2003; Shepherd, 2003).

Biologia celular dos neurônios. Os neurônios são classificados de acordo com a função (sensoriais, motores ou interneurônios), a localização, a identidade do transmissor que sintetizam e liberam ou a classe ou classes de receptores expressos na superfície celular. A análise microscópica de um neurônio enfatiza sua conformação geral e, em particular, a complexidade das superfícies receptoras aferentes dos dendritos e do corpo celular que recebem

os contatos sinápticos provenientes de outros neurônios. Os neurônios (Figura 14-1) apresentam as características citológicas de células secretoras altamente ativas com núcleos volumosos: grandes quantidades de retículo endoplasmático liso e rugoso; e agrupamentos abundantes de retículo endoplasmático liso especializado (complexo de Golgi), nos quais os produtos secretores da célula são acondicionados em organelas envolvidas por membrana para serem transportados do pericário para o axônio ou os dendritos. Os neurônios e suas ramificações celulares são ricos em microtúbulos, que suportam a estrutura celular complexa e ajudam no transporte

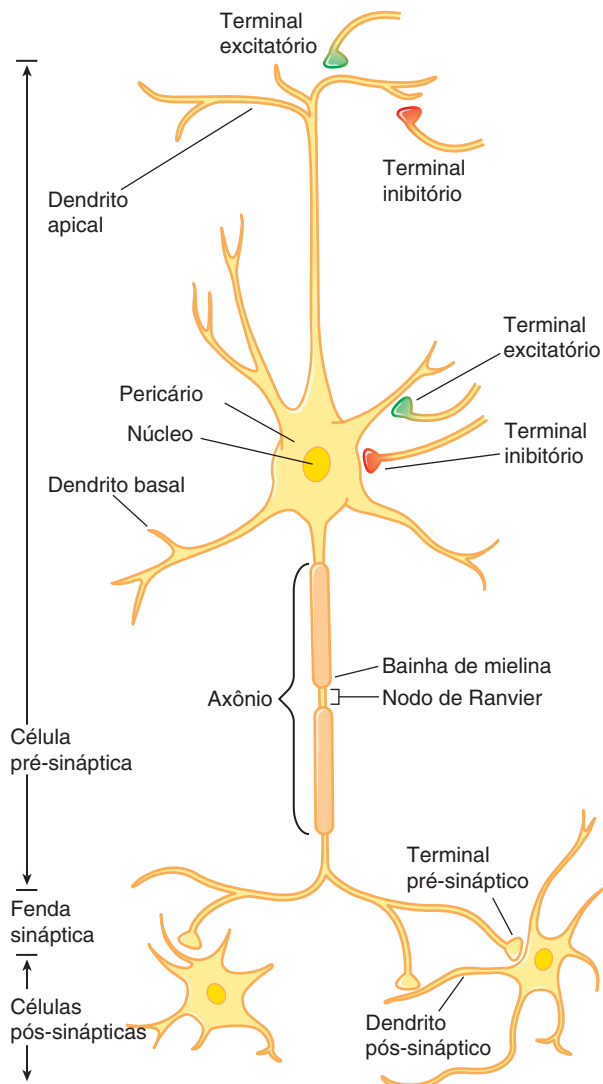


Figura 14-1 Principais características de um neurônio de vertebrado típico. Dendritos, incluindo dendritos apicais, recebem sinapses dos terminais pré-sinápticos. O corpo celular contém o núcleo e é o local de transcrição e translação. O axônio carrega informações do pericário para os terminais pré-sinápticos, que formam sinapses com os dendritos de outros neurônios. Também podem ocorrer sinapses axossomáticas. Muitos agentes farmacológicos que atuam no SNC atuam nas membranas pré-sinápticas e pós-sinápticas das fendas sinápticas e em áreas de armazenamento do transmissor próximas das sinapses. (Adaptada com permissão de Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM (eds), *Principles of Neuroscience*, 4th ed. Nova York:McGraw-Hill, 2000, p. 22. Copyright © 2000 por The McGraw-Hill Companies, Inc. Todos os direitos reservados.)

recíproco de macromoléculas essenciais e organelas entre o corpo celular e o axônio ou os dendritos distantes. No SNC, as áreas de comunicação interneuronal são conhecidas como *sinapses*. Embora as sinapses sejam funcionalmente semelhantes a “junções” existentes nos sistemas nervosos motor somático e autônomo, junções centrais contêm um conjunto de proteínas específicas supostamente consideradas zona ativa para a liberação e resposta ao neurotransmissor (Husi e cols., 2000). Como ocorre com as “junções” periféricas, as sinapses centrais caracterizam-se por acúmulos de *vesículas sinápticas* minúsculas (50-150 nm). As proteínas dessas vesículas têm funções específicas no armazenamento dos neurotransmissores, no acoplamento das vesículas às membranas pré-sinápticas, na secreção regulada por voltagem e Ca^{2+} e na reciclagem e no rearmazenamento do neurotransmissor liberado (Jahn, 2004; Murthy e Camilli, 2003; Nestler e cols., 2009).

Células de sustentação. Os neurônios não são as únicas células do SNC. De acordo com a maioria das estimativas, eles são mais numerosos que os diversos tipos de células de sustentação, talvez em uma ordem de magnitude. Esses tipos celulares incluem a macróglia, micróglia, células dos elementos vasculares que formam a vascularização intracerebral, líquido cerebrospinal — células formadoras do plexo coroide encontradas no sistema ventricular intracerebral e meninges, que recobrem a superfície do cérebro e formam o envoltório que contém o líquido cerebrospinal. A macróglia constitui a maior parte das células de sustentação, algumas delas são categorizadas como *astrócitos* (células interpostas entre os vasos sanguíneos e os neurônios, em geral circundando compartimentos isolados de complexos sinápticos). Os astrócitos desempenham várias funções de suporte metabólico, como fornecimento de intermediários energéticos e a remoção suplementar de neurotransmissores após a liberação (Pellerin e Magistretti, 2003). A *oligodendróglia*, uma segunda categoria proeminente de macróglia, são as células produtoras de mielina. A mielina, composta de várias camadas de membranas compactadas, isola bioelectricamente os segmentos dos axônios e possibilita a propagação não decrescente dos potenciais de ação. A micróglia é formada por células de sustentação relativamente pouco caracterizadas, que parecem ter origem mesodérmica e estão relacionadas com a linhagem de macrófagos/monócitos (Carson, 2002). Parte da micróglia localiza-se dentro do cérebro, enquanto outras células desta classe podem ser recrutadas pelo cérebro durante os processos inflamatórios que se desenvolvem na infecção microbiana ou em lesões cerebrais. A resposta do cérebro à inflamação difere significativamente da observada em outros tecidos (Glass e cols., 2010).

Barreira hematoencefálica. Com exceção dos casos excepcionais em que os fármacos são introduzidos diretamente no SNC, a concentração um agente no sangue após a administração oral ou parenteral pode diferir significativamente dos seus níveis cerebrais. A *barreira hematoencefálica* (BHE) é uma linha divisória importante entre a periferia e o SNC, que forma uma barreira de permeabilidade à difusão passiva das substâncias presentes na corrente sanguínea para o SNC. Um indício da existência da BHE é fornecido pela taxa significativamente menor de acesso de muitos compostos químicos do plasma ao cérebro e a localização de vários sistemas de exportação de fármaco nas células que constituem a BHE (Capítulo 5). Existe uma exceção para as moléculas lipofílicas, que difundem quase que livremente através da BHE e acumulam-se no cérebro. Essa barreira não existe no sistema nervoso periférico e é muito menos proeminente no hipotálamo e em vários pequenos órgãos especializados (órgãos circunventriculares) que revestem o terceiro e o quarto ventrículos cerebrais: a eminência mediana, a área postrema, a glândula pineal, o órgão subformiceal e o órgão subcomissural. Embora

a BHE possa impor limitações à difusão das macromoléculas da corrente sanguínea para o cérebro, também existem barreiras seletivas à difusão para dentro e para fora do cérebro das pequenas moléculas polares, como os neurotransmissores, seus precursores e metabólitos e alguns fármacos. Essas barreiras à difusão são entendidas como uma combinação da partição do soluto através dos vasos sanguíneos (que controla a passagem por propriedades definíveis como peso molecular, carga e lipofilicidade) e presença ou ausência de sistemas de transporte dependentes de energia (Capítulo 5). As exceções importantes são os transportadores de captação específicos para aminoácidos. Isto explica a utilidade terapêutica do L-DOPA (levodopa) usado no tratamento da doença de Parkinson. O cérebro remove os metabólitos dos neurotransmissores para os ventrículos laterais que contêm líquido por excreção via sistema de transporte de ácidos do plexo coroide. As substâncias na corrente sanguínea que raramente conseguem acesso ao cérebro com frequência podem chegar ao cérebro quando injetadas diretamente no líquido cerebrospinal. Sob determinadas condições, é possível abrir a BHE, pelo menos temporariamente, para possibilitar a entrada dos agentes quimioterápicos. Isquemia e inflamação cerebrais também modificam a BHE, facilitando o acesso às substâncias que normalmente não afetariam o cérebro.

Resposta à lesão: reparo e plasticidade do SNC

Como os neurônios do SNC são células totalmente diferenciadas, não passam por respostas proliferativas à lesão, embora algumas evidências recentes sugiram a possibilidade de proliferação das células-tronco neurais como recurso natural para a reposição dos neurônios de algumas áreas do SNC e como meio de reparo terapêutico (Aimone e cols., 2010; Marchetto e cols., 2010). No SNC, diferentemente do sistema nervoso periférico, as proteínas associadas à glia não são uniformemente suprarreguladas após uma lesão. (Madinier e cols., 2009). Além disso, existem proteínas na mielina, como Nogo-A, que são inibidores potentes da regeneração axonal no SNC (Giger e cols., 2008).

COMUNICAÇÃO QUÍMICA INTEGRATIVA NO SNC

O papel principal do SNC é integrar as informações provenientes de várias fontes internas e externas e coordenar as necessidades do organismo frente às demandas do ambiente. Essas funções integrativas transcendem os sistemas de neurotransmissores específicos e enfatizam o meio pelo qual a atividade neuronal é normalmente coordenada. O desenvolvimento de abordagens terapêuticas eficazes e específicas para os distúrbios neurológicos e psiquiátricos é possível apenas com o entendimento detalhado dessas funções integrativas e de sua falha em algumas condições fisiopatológicas. *Um conceito fundamental da neurofarmacologia é o de que os fármacos que influenciam o comportamento e melhoram o estado funcional dos pacientes com doenças neurológicas ou psiquiátricas atuam aumentando ou atenuando a eficácia de um transmissor e canal ou de uma combinação deles.*

Quatro estratégias experimentais fornecem os substratos científicos dos fenômenos neuropsicológicos: molecular (ou bioquímica), celular, multicelular (ou

sistêmica) e comportamental. Abordagens moleculares e bioquímicas exaustivamente estudadas têm sido o foco tradicional para a caracterização dos fármacos que alteram o comportamento. As descobertas moleculares fornecem sondas bioquímicas para identificar os locais neuronais apropriados e os mecanismos através dos quais os processos neuronais são modificados. Alvos identificados para fármacos de ação central incluem canais iônicos que medeiam alterações da excitabilidade induzida pelos neurotransmissores, receptores dos neurotransmissores aos quais os fármacos se ligam para desencadear respostas biológicas e proteínas transportadoras que reaccumulam o transmissor liberado. Os transportadores da membrana, como aqueles seletivos para norepinefrina, dopamina ou serotonina (NET, DAT e SERT), acumulam transmissor liberado e o acondicionam para reutilização. A inibição de recaptação aumenta a concentração e o tempo do transmissor dentro do espaço sináptico; os inibidores seletivos de recaptação da serotonina usados para o tratamento de depressão e a cocaína, que inibe a recaptação de dopamina, têm efeitos drásticos. A inibição do depósito vesicular (p. ex., inibição de VMAU2 e o armazenamento de norepinefrina pela reserpina) leva a depleção de neurotransmissores liberáveis.

Estudos em nível celular identificaram os neurônios específicos e suas conexões sinápticas mais próximas, que podem mediar um comportamento ou efeitos comportamentais de determinado fármaco. Por exemplo, os estudos sobre as bases da emoção investigam os indícios moleculares e comportamentais para identificar os locais cerebrais mais prováveis nos quais as alterações comportamentais pertinentes à emoção podem ser analisadas. Esses estudos fornecem indícios quanto à natureza das interações em termos de comunicação interneuronal (*i.e.*, excitação, inibição ou modalidades mais complexas de interação sináptica).

Para conciliar as propriedades estruturais e funcionais dos sistemas de neurotransmissão central específicos, relacionando os neurônios que produzem e liberam determinado neurotransmissor com seus efeitos comportamentais, é necessário ter conhecimentos em nível sistêmico. Embora pesquisadores tenham postulado muitas dessas relações entre neurotransmissor e comportamento, é difícil validar a participação fundamental dos neurônios definidos por neurotransmissores específicos na mediação do comportamento específico dos mamíferos. Os estudos no nível comportamental podem esclarecer os fenômenos integrativos que relacionam as populações neuronais (geralmente definidos de maneira operacional ou empírica) em circuitos ou “sistemas” especializados mais amplos que integram a expressão fisiológica de uma resposta comportamental aprendida, reflexa ou gerada espontaneamente. O conceito total de “modelos animais” das doenças psiquiátricas humanas baseia-se na hipótese de que os cientistas podem inferir apropriadamente a partir de observações do comportamento e da fisiologia (frequência cardíaca, respiração, locomoção etc.) que os estados experimentados pelos animais são equivalentes aos estados emocionais experimentados pelos seres humanos, que expressam alterações fisiológicas semelhantes (Cowan e cols., 2000, 2002).

Estratégias para o descobrimento dos neurotransmissores do SNC.

Os primeiros transmissores estudados por suas ações centrais foram a acetilcolina (ACh) e a norepinefrina (NE), em grande parte porque

suas funções nos sistemas nervosos motor somático e autônomo eram bem conhecidas. Na década de 1960, a serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT), a epinefrina e a dopamina (DA) foram estudadas como transmissores potenciais do SNC; embora os estudos histoquímicos, bioquímicos e farmacológicos tenham produzido resultados compatíveis com o papel dessas substâncias como neurotransmissores, nem todos os pré-requisitos foram completamente atendidos. No início da década de 1970, a disponibilidade dos antagonistas seletivos e potentes do ácido γ -aminobutírico (GABA), da glicina e da glutamina, todas conhecidas por suas concentrações altas no cérebro, levou à sua aceitação geral como neurotransmissores. Nessa mesma época, um estudo dos fatores hipotalâmico-hipofisários resultou no aperfeiçoamento da tecnologia necessária para isolar, purificar, sequenciar e preparar sinteticamente uma família crescente de neuropeptídeos (Hökfelt e cols., 2003). Somado à aplicação generalizada da imuno-histoquímica, esses avanços reforçaram acentuadamente o conceito de que os neuropeptídeos atuam como transmissores. A adaptação da tecnologia do bioensaio desenvolvida nos estudos das secreções hipofisárias e, mais tarde, os ensaios de ligação competitiva com ligandos radioativos resultaram na descoberta dos ligandos peptídicos endógenos dos fármacos que atuam nos receptores opioides (Capítulo 18). Posteriormente, a pesquisa por fatores endógenos cujos receptores constituíam locais de ligação dos fármacos foi estendida aos receptores benzodiazepínicos e a uma série de amidas lipídicas endógenas, que poderiam funcionar como ligandos naturais para receptores canabinoides, conhecidos como endocannabinoides (Piomelli, 2003).

Identificação dos neurotransmissores centrais. Uma etapa essencial ao entendimento das propriedades funcionais dos neurotransmissores no contexto dos circuitos cerebrais é identificar quais substâncias funcionam como transmissores em conexões interneuronais específicas. Os critérios para a identificação rigorosa dos transmissores centrais exigem os mesmos dados usados para estabelecer os transmissores do sistema nervoso autônomo (Capítulo 8).

1. *É necessário demonstrar que o transmissor está presente nas terminações pré-sinápticas da sinapse e nos neurônios a partir dos quais se originam as vias pré-sinápticas.*
2. *O transmissor deve ser liberado pelo nervo pré-sináptico concomitantemente à atividade nervosa pré-sináptica.*
3. *Quando for aplicado experimentalmente nas células alvo, os efeitos do suposto transmissor devem ser idênticos aos efeitos observados depois da estimulação das vias pré-sinápticas.*
4. *Agonistas e antagonistas farmacológicos específicos devem mimetizar e antagonizar, respectivamente, as funções medidas do suposto transmissor com afinidades adequadas e ordem de potência.*

Outros estudos, especialmente os que envolviam peptídeos como neurotransmissores, sugerem que muitos terminais cerebrais e medulares contêm mais de uma substância transmissora (Hökfelt e cols., 2003). As substâncias que coexistem em determinada sinapse parecem ser liberadas simultaneamente. Em alguns sistemas, demonstrou-se que a liberação é dependente da frequência, sendo que rajadas de frequência mais alta medeiam a liberação dos peptídeos. As substâncias coexistentes podem atuar em conjunto na membrana pós-sináptica, ou podem atuar pré-sinápticamente afetando a liberação do transmissor pela terminação pré-sináptica. É evidente que se mais de uma substância transmitir a informação, nenhum agonista ou antagonista poderia reproduzir

confiavelmente ou antagonizar plenamente a ativação de determinado componente pré-sináptico. O coarmazenamento e a coliberação do ATP e da NE são exemplos disso (Burnstock, 1995). Além de serem liberadas como um cotransmissor com outras aminas biogênicas, demonstrou-se que as purinas que incluem ATP e adenosina medeiam diversos efeitos através de interações com famílias distintas dos receptores *purinérgicos* da superfície celular (Ralevic e Burnstock, 1998).

Canais iônicos. A excitabilidade elétrica dos neurônios é atingida através da modificação dos canais iônicos nas membranas plasmáticas neuronais. Atualmente, compreendemos em detalhes consideráveis como os três cátions principais, Na^+ , K^+ e Ca^{2+} , assim como os ânions de Cl^- , têm seu fluxo regulado por meio de canais iônicos altamente discriminatórios (Figuras 14-2 e 14-3). A concentração relativamente alta de Na^+ (aproximadamente 140 mM), se comparada com sua concentração intracelular (aproximadamente 14 mM) indica que aumentos na permeabilidade ao Na^+ provocam despolarização, levando finalmente à geração de potenciais de ação. Em contrapartida, a concentração intracelular de K^+ é relativamente alta (cerca de 120 mM *versus* 4 mM fora da célula) e a permeabilidade aumentada do K^+ resulta em hiperpolarização. Mudanças na concentração do Ca^{2+} intracelular (100 nM $\rightarrow$ 1 μM) afetam vários processos na célula e são fundamentais na liberação de neurotransmissores. Os mecanismos homeostáticos celulares (Na^+ , K^+ -ATPase, Na^+ , trocador de Ca^{2+} , Ca^{2+} -ATPases, etc.) mantêm as concentrações basais desses íons, como ocorre com o sequestro intracelular de Ca^{2+} liberável em vesículas de armazenamento.

O gradiente de Cl^- através da membrana plasmática (aproximadamente 116 mM fora *versus* 20 mM no interior da célula) explica o fato de que a ativação dos canais de Cl^- causa um potencial pós-sináptico inibitório (PPSI) que atenua a excitabilidade neuronal e a inativação destes canais pode levar a hiperexcitabilidade. Existem três tipos distintos de canal de Cl^- (Figura 14-3). Os canais controlados por ligandos são ligados a transmissores inibitórios como GABA e glicina. Canais ClC , dos quais nove subtipos foram clonados, afetam o fluxo de Cl^- , potencial de membrana e pH das vesículas intracelulares. Os canais reguladores da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR) ligam ATP e são regulados por fosforilação de resíduos de serina.

Os canais iônicos dependentes de voltagem promovem mudanças rápidas na permeabilidade iônica ao longo dos axônios e nos dendritos e para o acoplamento excitação-secreção que libera neurotransmissores de locais pré-sinápticos (Catterall, 1993; Catterall e Epstein, 1992). Os domínios intrínsecos embebidos na membrana da subunidade α dos canais de Na^+ e Ca^{2+} são imaginados como quatro séries repetidas de um suposto domínio de seis alças transmembrana (Figura 14-2),

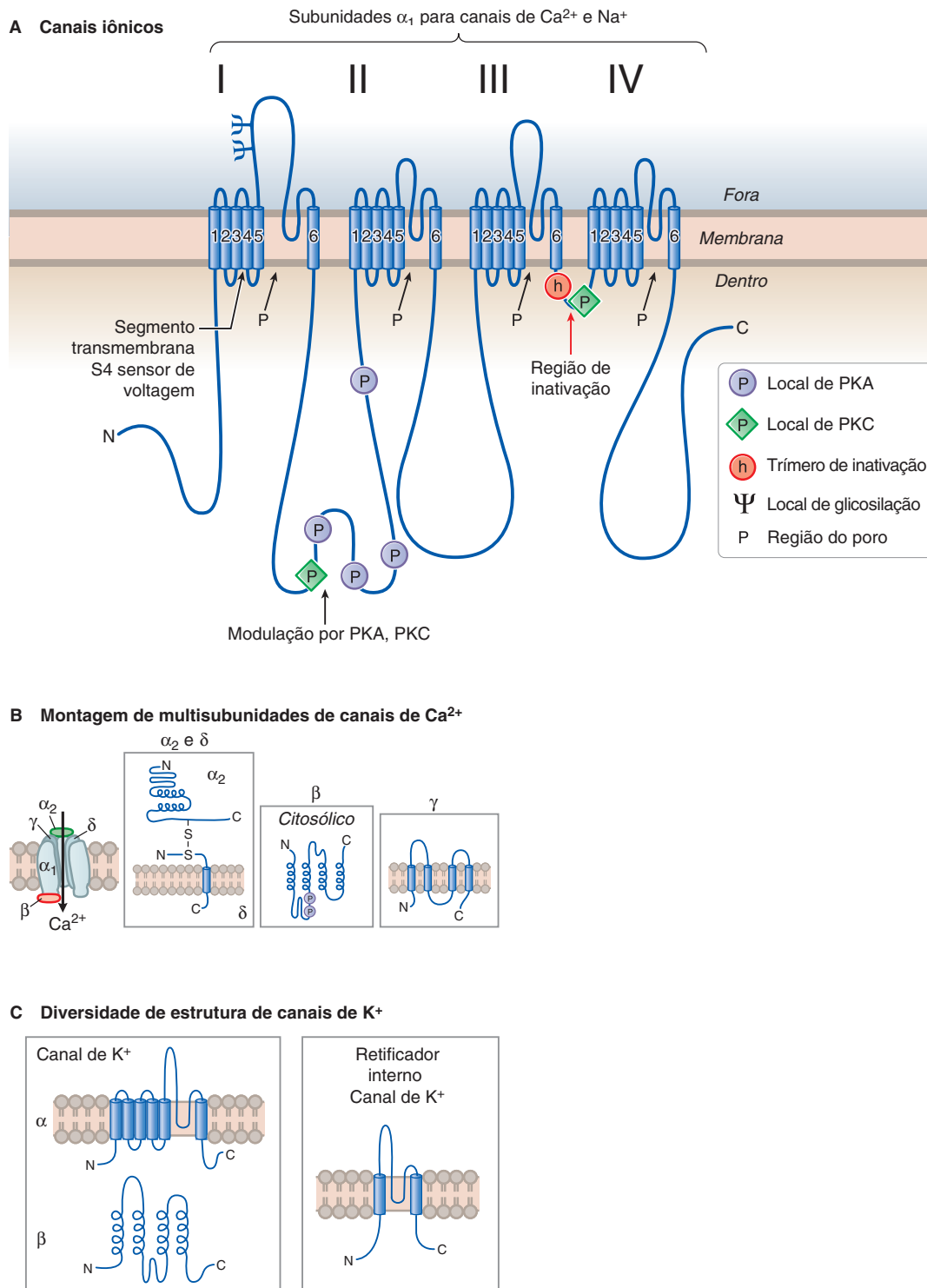


Figura 14-2 Semelhanças estruturais de canais de Na^+ , Ca^{2+} e K^+ dependentes de voltagem. **A.** A subunidade α tanto nos canais de Ca^{2+} quanto de Na^+ contém quatro subunidades, cada uma com seis domínios hidrofóbicos transmembrana. As regiões hidrofóbicas que conectam os segmentos cinco e seis em cada domínio formam o poro do canal. O segmento quatro em cada domínio inclui o sensor de voltagem. Ver Figura 20-2 para mais detalhes. (Adaptada com permissão de Catterall W. *From ionic currents to molecular mechanisms: The structure and function of voltage-gated sodium channels*. Neuron, 2000, 26:13-25. Copyright © Elsevier) **B.** O canal de Ca^{2+} também requer várias proteínas pequenas auxiliares (α_2 , β , γ e δ). As subunidades α_2 e δ são ligadas por uma ligação dissulfeto. As subunidades reguladoras também existem para canais de Na^+ . **C.** Canais de K^+ sensíveis à voltagem (K_v) e o canal de K^+ de ativação rápida (K_A) partilham uma suposta estrutura de seis alças semelhante em toda a configuração a uma unidade de repetição dentro da estrutura do canal de Na^+ e Ca^{2+} , enquanto a proteína retificadora interna do canal de K^+ (K_{ir}) retém a configuração geral apenas das alças cinco e seis. As subunidades reguladoras β (citosólica) podem alterar as funções do canal K_v . Os canais dessas duas estruturas gerais podem formar heteromultímeros.

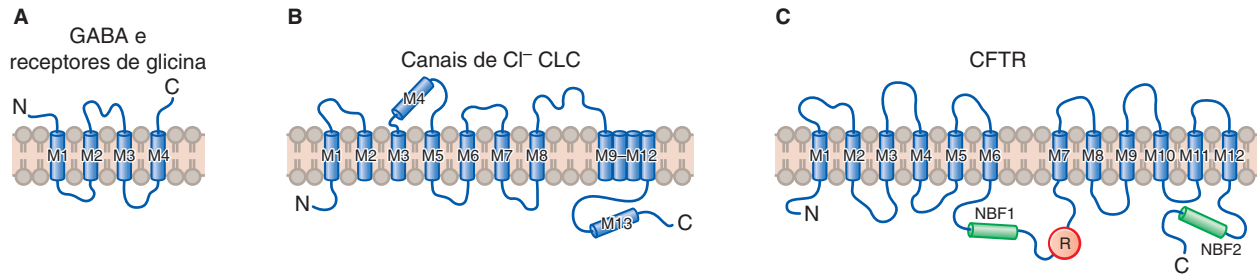


Figura 14-3 Modelos de estrutura de três famílias de canal de Cl^- . **A.** O ácido γ -aminobutírico (GABA) e os canais receptores de glicina. **B.** Canais de Cl^- -CLC. **C.** Canal CFTR (regulador de condutância transmembrana da fibrose cística). M, domínios transmembrana; NFB, prega de ligação ao nucleotídeo; R, domínio regulador [fosforilação]. (Reproduzida com permissão de Jentsch J. *Chloride channels: A molecular perspective*. *Curr Opin Neurobiol*, 1996, 6:303-310. Copyright © Elsevier.)

enquanto a família do canal de K^+ contém maior diversidade molecular. Uma forma estrutural de canais de K^+ regulados por voltagem consiste em subunidades compostas de um único suposto domínio de seis alças transmembrana. Em contrapartida, a estrutura do canal de K^+ retificador interno tem dois domínios transmembrana, conservando a configuração geral correspondente à quinta e à sexta alças transmembrana de canais dependentes da voltagem com a “região do poro” interposta, que penetra apenas na membrana da superfície exofacial (Figura 14-2). No SNC, variantes de canais de K^+ (o retificador tardio, o canal de K^+ ativado por Ca^{2+} e o canal de K^+ pós-hiperpolarização) reguladas por segundos mensageiros intracelulares demonstraram ser subjacentes a formas complexas de modulação sináptica (Greengard, 2001).

Os canais iônicos controlados por ligandos, regulados pela ligação dos neurotransmissores, formam um grupo distinto de canais iônicos (Figura 14-4). As moléculas do canal estruturalmente definidas podem ser examinadas para determinar como fármacos, toxinas e voltagens impostas alteram a excitabilidade neuronal.

O Ca^{2+} é uma molécula de sinalização importante presente a uma concentração de 1,25 mM no líquido extracelular e a concentrações muito baixas (aproximadamente 100 nM) intracelularmente em células de repouso, subindo para 1 μM sob excitação. Existem várias classes de canal de Ca^{2+} (Yu e cols., 2005). Assim como os canais de Na^+ , os canais de Ca^{2+} têm uma subunidade principal chamada subunidade $\alpha 1$, assim como três ou quatro subunidades adicionais. A subunidade $\alpha 1$ inclui o poro de condução, sensor de voltagem e aparelho de ligação, bem como locais para regulação do canal por fármacos. Eles são estruturalmente semelhantes à subunidade α de canais de Na^+ (Figura 14-2). Um influxo mediado pelo canal de Ca^{2+} pode levar a contração muscular, liberação de transmissor e alterações na expressão gênica. Os canais de Ca^{2+} foram originalmente classificados de acordo com propriedades eletrofísicas (Quadro 14-1). Os canais de Ca^{2+} do tipo L são ativados por grande despolarização e podem permanecer abertos

por 500 milissegundos ou mais. Em contrapartida, os canais tipo T são ativados por pequena despolarização e como estão sujeitos a inativação dependente da voltagem, ficam apenas transitoriamente abertos. Os canais P/Q, N e R formam uma subfamília. Eles não são sensíveis aos bloqueadores dos canais tipo L e demonstrou-se que estão envolvidos na regulação da liberação do transmissor. Eles são inibidos por toxinas peptídicas como as

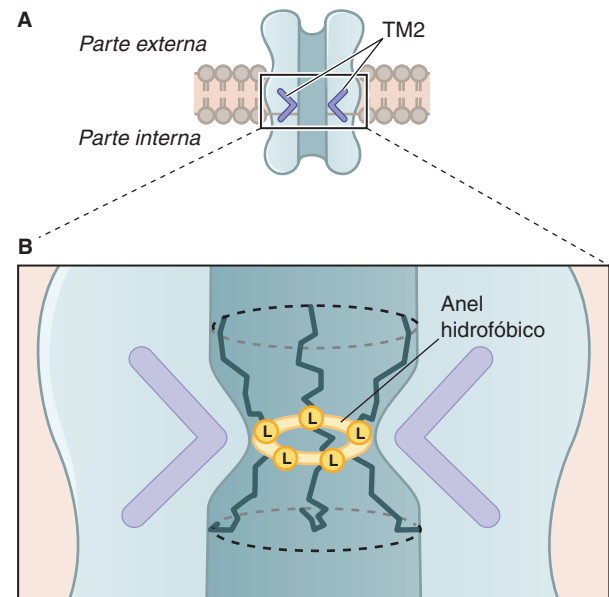


Figura 14-4 Estrutura 3D prevista de um receptor de canal iônico controlado por ligando em uma membrana pós-sináptica. **A.** Esses canais consistem em uma estrutura cilíndrica incrustada na membrana com um poro central. O segundo domínio transmembrana (TM2) de cada subunidade reveste o poro e dobra para o interior bloqueando o fluxo iônico através do canal. **B.** Acredita-se que um resíduo de leucina altamente conservado (L) na dobra TM2 de cada subunidade projeta-se no poro formando um anel hidrofóbico apertado, que pode agir como uma barreira para o fluxo de íons hidratados através do canal. (Redesenhada com permissão de Nestler EJ, Hyman SE, Malenka RC (eds). *Molecular Neuropharmacology*. Nova York: McGraw-Hill, 2000, p. 174. Copyright © pela McGraw-Hill Companies, Inc. Todos os direitos reservados.)

Quadro 14-1

Subtipos de canal^a de Ca²⁺

CANAL de Ca ²⁺	NOME NÃO OFICIAL	TIPO DE CORRENTE DE Ca ²⁺	LOCALIZAÇÕES PRIMÁRIAS	ANTAGONISTAS	FUNÇÃO
Ca _v 1.1	Canal de BK	L	Músculo esquelético	DHP, PAA, BZP	Acoplamento EC
Ca _v 1.2		L	Músculo cardíaco Células endócrinas Neurônios	DHP, PAA, BZP	Acoplamento EC
Ca _v 1.3		L	Células endócrinas Neurônios	DHP, PAA, BZP	Homeostase de Ca ²⁺ Regulação de transcrição
Ca _v 1.4		L	Retina	DHP, PAA, BZP	Secreção hormonal Regulação de transcrição
Ca _v 2.1	SK1	P/Q	Terminações nervosas Dendritos	ω-Agatoxina IVA	Liberação tônica de neurotransmissor
Ca _v 2.2	SK2	N	Terminações nervosas Dendritos	ω-CTX-GVIA Riluzol	Liberação de neurotransmissor Transitórios de Ca ²⁺ do dendrito
Ca _v 2.3	SK3	R	Corpos celulares Dendritos Terminações nervosas	SNX-482	Potenciais de ação dependentes de Ca ²⁺ Transitórios de Ca ²⁺ dendríticos
Ca _v 3.1	Canal de Gardos	T	Músculo cardíaco Músculo esquelético Neurônios	Mibefradil	Disparo repetitivo de células marca-passo
Ca _v 3.2		T	Músculo cardíaco Neurônios	Mibefradil	Disparo repetitivo de células marca-passo
Ca _v 3.3		T	Neurônios	Mibefradil	Disparo repetitivo de células marca-passo

DHP, diipiridinas (nifedipino); PAA, fenilalquilaminas (verapamil); BZP, benzodiazepínicos (diltiazem); ω-CTX, ω-conotoxina.

^aExistem cinco classes de canal de Ca²⁺ identificados como canais L, P/Q, N, R e T, como definido no texto.

toxinas de conídeos (ω-conotoxinas) e toxinas de aranhas (agatoxinas).

Os canais modulados por nucleotídeos cíclicos consistem em dois grupos:

- os canais controlados por nucleotídeos cíclicos (CNG), que desempenham papéis importantes na transdução sensorial de neurônios olfatórios e fotorreceptores
- canais controlados por nucleotídeos cíclicos ativados por hiperpolarização

Os canais CNG pertencem à superfamília dos canais alça-poro para cátions e partilham a estrutura de domínio com canais HCG e canais de K⁺ semelhantes a Eag. A ativação dos canais CNG envolve a ligação de GMPc ou AMPc à região do C-terminal da proteína do canal. Esses canais são canais multiméricos compostos por subunidades A e B. cada subunidade pode ligar-se

a uma única molécula de AMPc ou GMPc. Os canais HCN são canais de cátions que se abrem com hiperpolarização e se fecham com despolarização; sob ligação direta; sob ligação direta de AMP cíclico ou GMP cíclico, as curvas de ativação para os canais são desviadas para potenciais mais hiperpolarizados. Esses canais desempenham um papel essencial nas células marca-passo cardíacas e presumivelmente nos neurônios de descarga rítmica. Os canais semelhantes respondem ao Ca²⁺/calmodulina (Biel e Michelakis, 2009). A ativação desses canais oferece um alvo terapêutico para o tratamento de hiperalgesia observada após ligação da medula espinal.

Os canais potenciais de receptores transitórios (TRP) são uma família de receptores de seis alças com um domínio de poro permeável ao cátion entre o quinto e sexto segmentos transmembrana e um boxe C-terminal de 25 aminoácidos do TRP comum no sexto domínio

transmembrana. Os canais TRP são responsivos a múltiplos estímulos e desempenham papéis fundamentais na fisiologia sensorial, incluindo termossensação, osmosensação e paladar. Membros da subfamília IRPV (receptores vaniloides) interagem com inúmeros ligandos, como o canabinoide endógeno anadâmida e o ingrediente da pimenta capsaicina (Ramsey e cols., 2006).

ACOPLAMENTO RECEPTOR-EFETOR DO NEUROTRANSMISSOR NO SNC

Inúmeros mecanismos moleculares foram identificados ligando a ocupação dos receptores às respostas biológicas (Figura 14-5). Os eventos mais comumente observados pós-receptor são mudanças no fluxo iônico através

dos canais formados por um complexo de receptores de multissubunidades (Figuras 14-2 e 14-3). A mudança na permeabilidade é uma característica do receptor específico. Por exemplo, a ativação dos receptores N-AChR ou NMDA resulta na despolarização por meio do aumento da permeabilidade ao Na^+ (assim como ao Ca^{2+}). Os receptores de GABA e glicina geralmente são hiperpolarizantes, aumentando seletivamente a permeabilidade ao Cl^- . As respostas aos receptores que possuem um canal como parte de sua estrutura tendem a ser rápidas, pois os efeitos são diretos e geralmente não requerem várias etapas ou uma série de interações proteína-proteína que conduzem à ativação da enzima. Os receptores de canais iônicos oligoméricos são constituídos de várias subunidades, sendo que cada uma em geral têm seis domínios transmembrana (Figura 14-2). Os receptores de canais

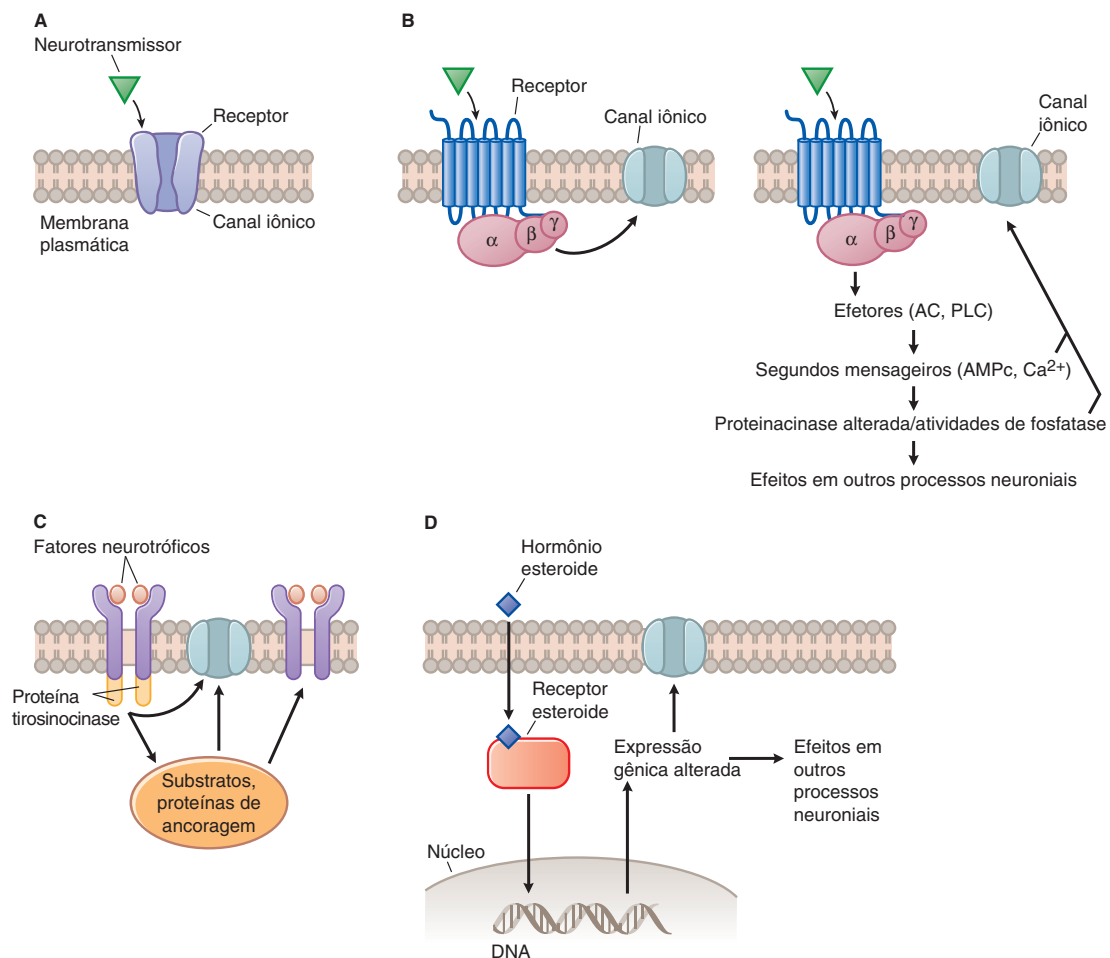


Figura 14-5 Padrões gerais de Transdução de Sinal no Cérebro. **A.** Ativação de neurotransmissor de m receptor que contém um canal iônico integral. **B.** Ativação do neurotransmissor de receptor acoplado à proteína G. Após a ativação, as subunidades $\beta\gamma$ da proteína G podem regular diretamente um canal iônico (*esquerda*) e a subunidade α pode ativar a sinalização dependente do segundo mensageiro que envolve as proteinocinasas e proteína fosfatases, que podem, por sua vez, afetar os canais iônicos e outros processos neuronais (*direita*). **C.** Fatores neurotróficos promovem a dimerização do receptor, que leva à ativação da atividade da tirosinocinase da proteína do receptor e suas sequelas. **D.** Ativação do hormônio esteroide de um receptor citoplasmático. Após a formação do complexo receptor-hormônio, ele entra no núcleo e regula a expressão gênica (ver Figura 6-12). (Redesenhada com permissão de Nestler EJ, Hyman SE, Malenka RC (eds). *Molecular Neuropharmacology*. Nova York: McGraw-Hill, 2000, p. 76. Copyright © 2009 pela McGraw-Hill Companies, Inc. Todos os direitos reservados.)

iônicos para neurotransmissores contêm locais para a modulação reversível pelas proteinocinasas e fosfoproteínas fosfatases e sequências responsáveis pelo controle por voltagem. Os receptores com essa estrutura incluem os receptores colinérgicos nicotínicos, os receptores dos aminoácidos GABA, glicina, glutamato e aspartato e o receptor da 5-HT₃ (Figura 14-5A).

O segundo grupo principal de receptores inclui os receptores acoplados às proteínas G (GPCR), que interagem com proteínas heterotriméricas de ligação ao GTP (Capítulo 3). As GPCR são proteínas de membrana heptaalélica com um aminoterminal extracelular e um carboxiterminal intracelular (Figuras 14-5B e

14-6). A comparação de vários membros dessa classe de receptor revela homologia significativa entre os aminoácidos nos domínios hidrofóbicos helicoidais da membrana. Locais para N-glicosilação são encontrados na cauda amino extracelular e algumas vezes na segunda alça extracelular. Também há vários locais potenciais para fosforilação na terceira alça intracelular e cauda carboxi. Finalmente, alguns membros dessa classe de receptores são palmitoilados na cauda carboxi. Quando isso ocorre, a cauda carboxi é puxada em direção à membrana e torna-se relativamente fixa na posição (Figura 14-6). As GPCR estão associadas a um amplo espectro de efeitos fisiológicos que incluem ativação

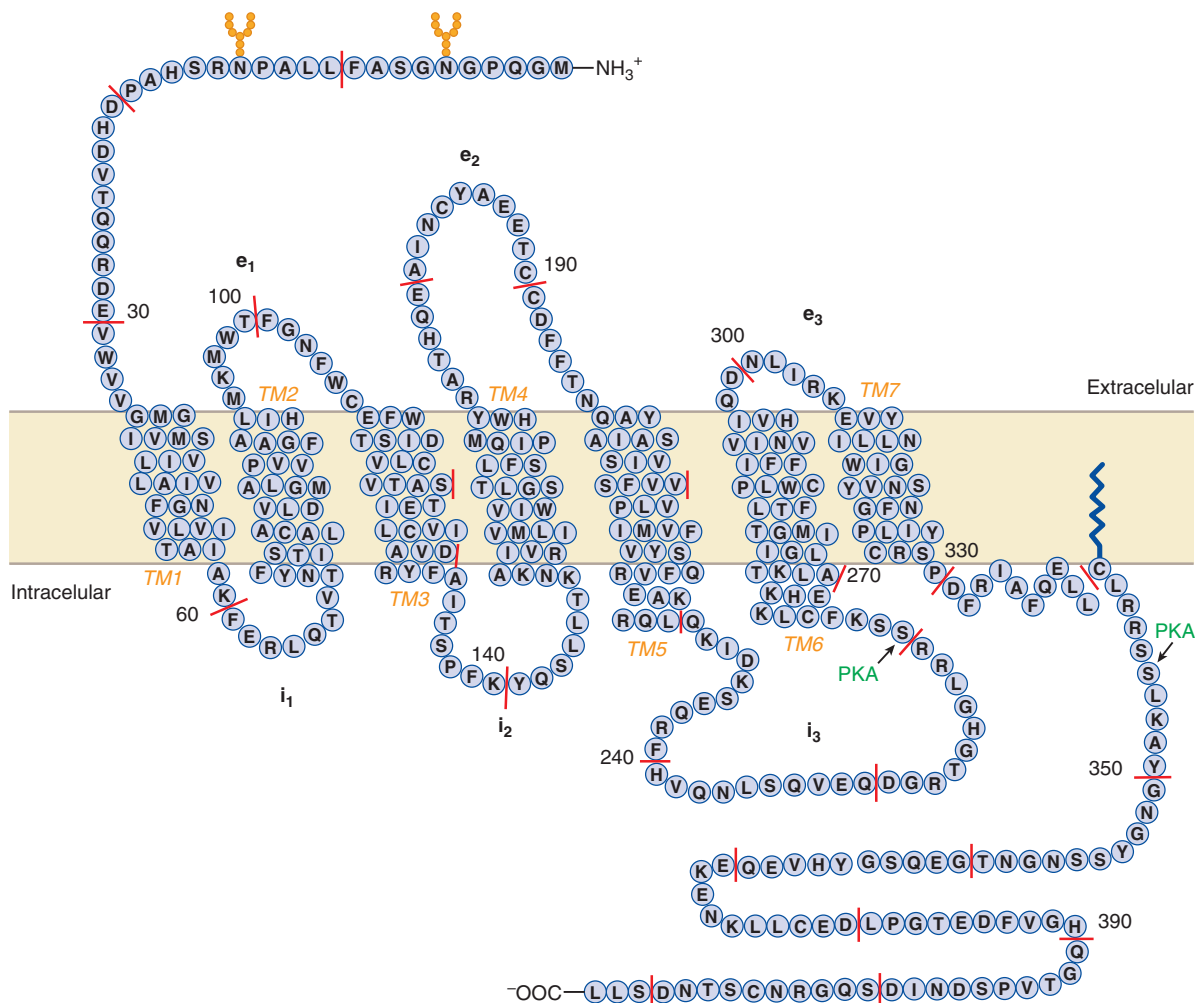


Figura 14-6 Receptor β -adrenérgico (BAR). Este modelo bidimensional em contas ilustra as características comuns à maioria dos GPCR de sete alças. As linhas vermelhas marcam regiões de 10 aminoácidos. O aminoterminal (N) é extracelular e o carboxiterminal (C) é intracelular; entre eles há sete domínios transmembrana (TM) hidrofóbicos e alças intracelulares e extracelulares alternadas (e_{1-3} e i_{1-3}). Os locais de glicosilação são encontrados próximos do N-terminal; locais comuns para fosforilação por PKA (*setas*) são encontrados na alça i_3 e na cauda do carboxiterminal. Vários locais para β ARK ocorrem em toda a região do carboxiterminal. Um resíduo de aspartato em TM₃ (asp113) interage com o nitrogênio dos agonistas da catecolamina enquanto duas serinas (ser204, ser207) em TM₅ interagem com os grupos hidroxila no anel fenil dos agonistas das catecolaminas. Um resíduo de cisteína (cis 341) é um substrato para palmitoilação. A interação do grupo palmitoil com lipídeos da membrana reduz a flexibilidade da cauda carboxil. (Reimpresa com permissão de Macmillan Publishers Ltd: Rasmussen SGF, Choi H-J, Rosenbaum DM e cols.: Crystal structure of the human β_2 adrenergic G-protein-coupled receptor. *Nature* 450:383, 2007. Copyright © 2007.)

de canais de K^+ , ativação de vias PLC-IP₃-Ca²⁺ e modulação de atividade de adenililciclase. A interação de GPCR com efetores é regulada por uma multiplicidade de proteínas G, cada uma com um heterotrímero de subunidades α e $\beta\gamma$. As subunidades α de ligação ao GTP modulam as atividades de inúmeros efetores (p. ex., adenililciclase, PLC). As subunidades $\beta\gamma$ também são ativas, especialmente na regulação de canais iônicos. G₀ é proeminente no SNC e nos neurônios sensoriais. G_{gust} medeia a estimulação dos receptores do paladar, G_{olf} medeia o olfato e a transducina media a fototransdução. A ativação-inativação da proteína G é descrita no Capítulo 3.

As estratégias que envolvem a mutagênese definiram como os receptores ativados (eles próprios sujeitos à fosforilação reversível de um ou mais locais funcionalmente diferentes) podem interagir com o complexo heterotrimérico GTP-proteína de ligação. As GPCR incluem receptores colinérgicos muscarínicos, subtipos de receptores do GABA e glutamato e muitos outros receptores aminérgicos e peptidérgicos. A transfecção das células que não possuem GPCR com mRNA dessas proteínas sem quaisquer ligandos conhecidos possibilitou a identificação de novos ligandos neuropeptídicos para esses receptores “órfãos” (Robas e cols., 2003).

Uma terceira estrutura de receptores é observada com uma variedade de receptores de fator de crescimento (GFR); esses são tipicamente proteínas de membranas com única hélice que têm um domínio de ligação extracelular que regula uma atividade catalítica intracelular, frequentemente uma proteína tirosinocinase (Figura 14-5C). Esses receptores geralmente estão ativos como dímeros e possuem atividade intrínseca de tirosinocinase. Após a ligação de um ligando agonista, ocorre dimerização do receptor, resultando em autofosforilação do receptor. O receptor fosforilado recruta proteínas citoplasmáticas que levam a múltiplas interações proteína-proteína e à ativação de cascatas de sinalização (Capítulo 3). Os receptores com atividade de guanililciclase intrínseca e não atividade de proteinocinase são uma variação desse tema; um exemplo é o receptor do peptídeo natriurético atrial (ANP).

Uma classe distinta de receptores transduz a sinalização do hormônio esteroide. Os hormônios esteroides cruzam as membranas celulares e ligam-se aos receptores citoplasmáticos. Após translocação nuclear esses receptores ligam-se ao DNA e funcionam como reguladores transcricionais (Figuras 14-5D e 6-12).

A receptividade pós-sináptica dos neurônios do SNC é regulada dinamicamente no que diz respeito ao número de locais receptores e ao limiar necessário para gerar uma resposta. Em geral, o número de receptores depende da concentração do agonista ao qual a célula alvo está exposta. Dessa forma, a exposição crônica a um agonista pode levar à redução da responsividade e do número de receptores (dessensibilização e hiporregulação) e, conseqüentemente, à subsensibilidade ou tolerância ao transmissor.

Em contrapartida, a denervação ou administração de um antagonista pode levar a respostas de supersensibilidade parcialmente mediadas por um aumento do número de receptores. Para muitas GPCR, a hiporregulação é conseguida pelas ações das cinases dos receptores (GRK) que fosforilam os receptores ocupados do agonista, levando, por sua vez, à internalização dos receptores (Capítulo 3).

SINALIZAÇÃO CELULAR E TRANSMISSÃO SINÁPTICA

A maior parte da comunicação célula-célula no SNC envolve transmissão química (ver Capítulo 8). A transmissão química requer várias especializações distintas (Figura 14-7):

1. *Síntese do transmissor.* Pequenas moléculas como ACh e NE são sintetizadas nos terminais nervosos; os peptídeos são sintetizados nos corpos celulares e transportados para os terminais nervosos.
2. *Armazenamento do transmissor.* Vesículas sinápticas armazenam transmissores, frequentemente em associação a várias proteínas e frequentemente com ATP.
3. *Liberação do transmissor.* A liberação do transmissor ocorre por exocitose. A despolarização resulta em um influxo de Ca²⁺, que por sua vez parece se ligar a proteínas chamadas sinaptotagminas. Uma zona ativa é estabelecida às quais as vesículas ancoram e fundem-se com proteínas de ancoragem na membrana pré-sináptica. Após a fusão com a membrana e a liberação exocitótica de seu conteúdo, as proteínas da vesícula sináptica são recicladas através de endocitose (ver Figuras 8-2, 8-3 e 8-5).
4. *Reconhecimento do transmissor.* Existem receptores nas células pós-sinápticas, que reconhecem o transmissor. A ligação de um neurotransmissor a seu receptor inicia um evento de transdução do sinal, como previamente descrito.
5. *Término da ação.* Uma variedade de mecanismos termina a ação do transmissor sinápticamente liberado, incluindo hidrólise (para acetilcolina e peptídeos) e receptação em neurônios por transportadores específicos como NET, SERT e DAT (para NE, 5-HT, DA) (Capítulos 5, 8 e 13). Inibidores de NET, SERT e DAT aumentam o tempo de permanência e portanto o efeito desses transmissores na fenda sináptica. Os inibidores de captação de NE e/ou 5-HT são usados para tratar depressão e outros distúrbios comportamentais, como descrito nos Capítulos 15 e 16.

Várias proteínas de transporte com seletividade para vários transmissores foram clonadas (Figura 14-8). Ao contrário das GPCR discutidas anteriormente, essas proteínas têm 12 domínios

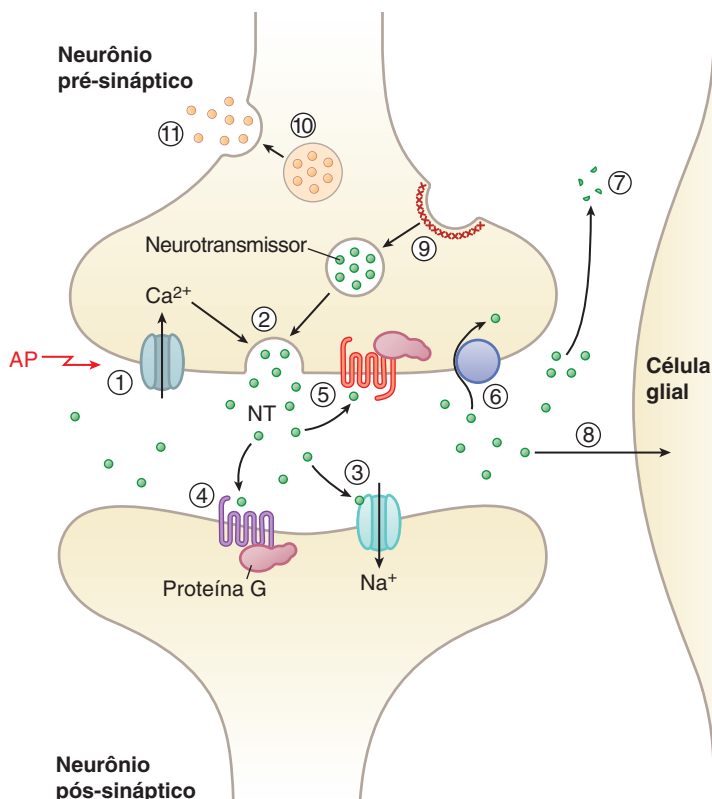


Figura 14-7 Liberação, ação e ativação de transmissor. A despolarização abre canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem na terminação nervosa pré-sináptica. (1) O influxo de Ca^{2+} durante um potencial de ação (AP) desencadeia (2) exocitose de pequenas vesículas sinápticas que armazenam neurotransmissor (NT) envolvido na neurotransmissão rápida. O neurotransmissor liberado interage com receptores nas membranas pós-sinápticas que acoplam diretamente com canais iônicos (3) ou atuam através de segundos mensageiros, como (4) GPCR. Os receptores do neurotransmissor na membrana da terminação nervosa pré-sináptica (5) podem inibir ou aumentar a exocitose subsequente. O neurotransmissor liberado é inativado pela receptação na terminação nervosa por (6) uma proteína transportadora acoplada ao gradiente de Na^+ , por exemplo, DA, NE e GABA; por (7) degradação (ACh, peptídeos); ou por (8) captação e metabolismo por células gliais (Glu). A membrana da vesícula sináptica é reciclada por (9) endocitose mediada por clatrina. Os neuropeptídeos e as proteínas são armazenados em (10) grânulos maiores de núcleo denso na terminação nervosa. Esses grânulos de núcleo denso são liberados de (11) locais diferentes das zonas ativas após estimulação repetitiva.

hidrofóbicos transmembrana. Isso significa que tanto o aminoterminar quanto o carboxiterminar estão no mesmo lado intracelular da membrana. Assim como as GPCR, esses transportadores têm locais para glicosilação no lado citoplasmático, primariamente na alça i2, e locais para fosforilação, primariamente nas caudas amino e carboxi. A comparação de sequências dos transportadores para NE e DA (Figura 14-8) revela uma notável conservação nos domínios TM.

Neuro-hormônios. As hipófises anterior e posterior secretam uma variedade de hormônios e fatores de liberação. Os neurônios hipotalâmicos que afetam a hipófise anterior liberam seus hormônios no sistema sanguíneo portal hipotalâmico-adeno-hipofisário, que os distribui para a hipófise anterior, onde regulam a liberação de hormônios tróficos (ou seja, ACTH, FSH, GH, LH, prolactina) no sangue. Outros neurônios hipotalâmicos projetam sobre a hipófise posterior, onde liberam seu conteúdo peptídico, ocitocina e arginina-vasopressina (hormônios antidiuréticos ou ADH) na circulação sistêmica (Figura 14-9 e Capítulos 25 e 38).

Algumas evidências citoquímicas sugerem que as mesmas substâncias secretadas como hormônios pela hipófise posterior

também medeiam a transmissão nessas áreas. Por essa razão, a designação de *hormônio* refere-se ao local de liberação na hipófise posterior e não descreve necessariamente todas as ações dos peptídeos.

Neuromoduladores. O aspecto característico de um modulador é que ele origina-se de estruturas não sinápticas, ainda que influencie a excitabilidade das células nervosas. Substâncias como CO e amônia, que se originam dos neurônios ativos ou da glia, são moduladores potenciais que atuam por meio de ações não sinápticas. Do mesmo modo, atualmente os hormônios esteroides circulantes produzidos no sistema nervoso (*i.e.*, neuroesteroides), a adenosina liberada localmente e outras purinas, os eicosanoides e o óxido nítrico (NO) são considerados moduladores e/ou neurotransmissores (discutidos adiante).

Fatores neurotróficos. São substâncias produzidas no SNC por neurônios, astrócitos, micróglia ou células inflamatórias ou imunes periféricas que invadem transitoriamente esse sistema e ajudam os neurônios em suas tentativas de reparar a lesão. A ligação dos fatores neurotróficos aos receptores geralmente promove a

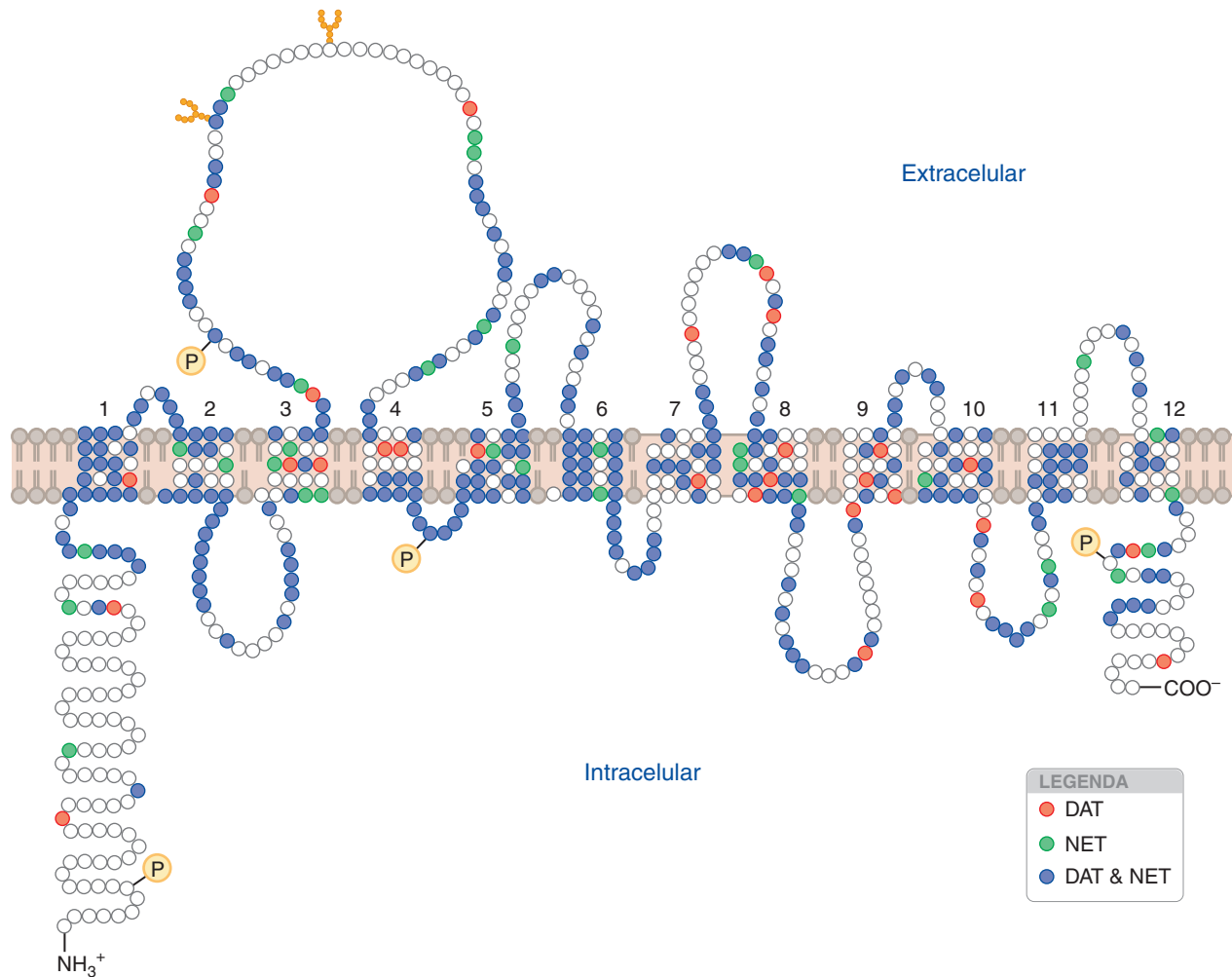


Figura 14-8 Estrutura da proteína de transporte de 5-HT do rato. Tanto o N-terminal (NH_3^+) quanto o C-terminal (COO^-) são intracelulares. Essas proteínas tipicamente têm 12 domínios transmembrana hidrofóbicos com alças extracelulares e intracelulares intervenientes. A segunda alça extracelular é a maior e contém vários locais de potencial glicosilação (indicado com símbolos semelhantes a uma árvore). Como observado, os resíduos de aminoácidos que são homólogos aos do transportador de DA (DAT) e ao transportador de NE (NET) são coloridos. As regiões mais altamente conservadas desses transportadores estão localizadas nos domínios transmembrana; as áreas mais divergentes ocorrem nos terminais N e C. (Cortesia da Dra. Beth J. Hoffman, Vertex Pharmaceuticals, San Diego.)

dimerização do receptor e a atividade da proteína tirosinocinase nos domínios intracelulares dos receptores (Figura 14-5C). Existem sete categorias conhecidas de peptídeos neurotróficos:

1. neurotrofinas clássicas (fator de crescimento neural, fator neurotrófico derivado do cérebro e as neurotrofinas relacionadas)
2. fatores neuropoiéticos, que produzem efeitos no cérebro e nas células mieloides (p. ex., fator de diferenciação colinérgica [também conhecido como fator inibitório da leucemia], fator neurotrófico ciliar e algumas interleucinas)
3. fatores peptídicos do crescimento, como o fator de crescimento epidérmico, fatores α e β transformadores do crescimento, fator neurotrófico derivado das células gliais e activina A
4. fatores de crescimento fibroblástico
5. fatores de crescimento semelhantes à insulina
6. fatores de crescimento derivados das plaquetas
7. moléculas de orientação axonal, das quais algumas também afetam as células do sistema imune

Os fármacos desenvolvidos para estimular a formação e a secreção desses produtos, ou reproduzir suas ações, podem oferecer coadjuvantes úteis aos tratamentos de reabilitação (Huang e Reichardt, 2001).

NEUROTRANSMISSORES CENTRAIS

O conceito de que as sinapses são pontos de controle modificáveis por fármacos nas redes neuronais requer a descrição explícita dos locais em que determinados neurotransmissores podem operar e o grau de especificidade com que esses locais podem ser afetados. Um princípio subjacente aos resumos apresentados a seguir para cada substância transmissora é a hipótese da especificidade química frequentemente atribuída a Dale: a de que determinado neurônio libera a mesma substância transmissora em todas as suas terminações sinápticas. Diante das

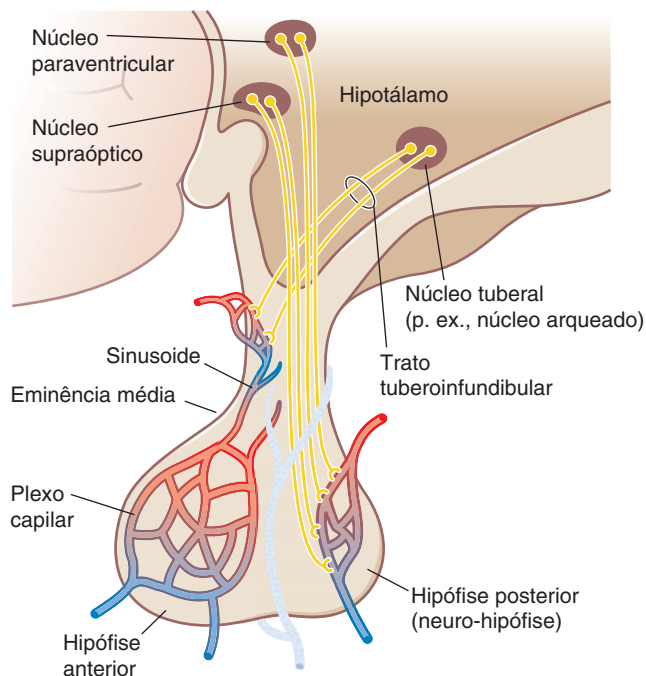


Figura 14-9 Relação entre hipotálamo e glândula hipófise. A hipófise anterior, ou adeno-hipófise, recebe um fluxo sanguíneo rico dos capilares do sistema hipofisário. Esse sistema distribui fatores liberados pelos neurônios hipotalâmicos para os capilares portais na eminência média. A figura mostra uma dessas projeções, dos núcleos tuberais (arqueados) através do trato tuberoinfundibular para a eminência média. A hipófise posterior, ou neuro-hipófise, contém terminais axonais de neurônios que se projetam dos núcleos paraventricular e supraóptico do hipotálamo. Para detalhes endocrinológicos, ver Figura 38-1.

evidências crescentes de que alguns neurônios contêm mais de uma substância transmissora (Höfkelt e cols., 2000), a hipótese de Dale foi modificada: determinado neurônio secreta o mesmo conjunto de transmissores em todas as suas terminações. Mesmo essa formulação pode precisar de reparos. Por exemplo, não está claro se um neurônio que secreta determinado peptídeo processará o peptídeo precursor ao mesmo produto final em todas as suas terminações sinápticas.

Os neurotransmissores são discutidos em seguida como grupos de substâncias dentro de categorias químicas: aminoácidos, aminas e neuropeptídeos. Outras substâncias que podem participar da transmissão sináptica central incluem purinas (como adenosina e ATP), NO (Boehning e Snyder, 2003) e derivados do ácido araquidônico (Piomelli, 2003).

Aminoácidos. O SNC contém concentrações particularmente altas de alguns aminoácidos, principalmente glutamato e ácido γ -aminobutírico (GABA), que podem potencialmente alterar a descarga neuronal. Sua distribuição onipresente no cérebro e a observação coerente de que eles produzem efeitos imediatos, potentes

e prontamente reversíveis, ainda que redundantes, em todos os neurônios testados pareciam incompatíveis com a heterogeneidade extrema da distribuição e reatividade observada com outros supostos transmissores. Os aminoácidos dicarboxílicos (p. ex., glutamato e aspartato) produziam excitação praticamente generalizada, enquanto os aminoácidos monocarboxílicos (p. ex., GABA, glicina, β -alanina e taurina) consistentemente causavam inibições. Depois do surgimento dos antagonistas seletivos dos aminoácidos, tornou-se possível identificar os receptores seletivos e subtipos de receptores. Combinados com o desenvolvimento dos métodos de mapeamento dos ligandos e seus receptores, esses dados possibilitaram a aceitação generalizada de que os aminoácidos GABA, glicina e glutamato são transmissores do SNC.

GABA. Dados substanciais sustentam a noção de que esse aminoácido medeia as ações inibitórias dos interneurônios locais do cérebro e também possa mediar a inibição pré-sináptica na medula espinal. As sinapses inibitórias que supostamente contêm GABA foram demonstradas com mais clareza entre os neurônios de Purkinje do cerebelo e seus alvos no núcleo de Deiter; entre os interneurônios pequenos e as células eferentes principais do córtex cerebelar, do bulbo olfatório, do núcleo cuneiforme, do hipocampo e do núcleo septal lateral; e entre o núcleo vestibular e os neurônios motores trocleares. Além disso, o GABA medeia a inibição no córtex cerebral e entre o núcleo caudado e a substância negra. Os neurônios e as terminações nervosas que contêm GABA foram localizados por métodos imunocitoquímicos, que detectam ácido glutâmico descarboxilase, enzima responsável por catalisar a síntese desse aminoácido a partir do ácido glutâmico, ou por hibridização *in situ* do mRNA dessa proteína. Os neurônios que contêm GABA frequentemente coexpressam um ou mais neuropeptídeos.

O composto mais útil para a confirmação dos efeitos mediados pelo GABA têm sido a biculina e a picrotoxina (Figura 14-10); entretanto, muitas convulsivantes cujas ações eram anteriormente inexplicáveis (incluindo penicilina e pentilenotetrazol) também são antagonistas relativamente seletivos da ação do GABA. Efeitos terapêuticos úteis ainda não foram obtidos com o uso dos agentes que reproduzem as ações do GABA (p. ex., muscolin), inibem sua recaptação ativa (p. ex., 2,4-diaminobutirato, ácido nipecótico e guvacina) ou alteram a quantidade de material metabolizado (p. ex., ácido amino-oxiacético).

Os receptores do GABA foram divididos em três tipos principais: A, B e C.

- O subtipo GABA mais proeminente, o receptor GABA_A, é um canal iônico de Cl⁻ regulado por ligando, um “receptor ionotrópico”.
- O receptor GABA_B é uma GPCR.
- O receptor GABA_C é um canal de Cl⁻ controlado por transmissor.

As proteínas das subunidades do receptor GABA_A foram bem caracterizadas por sua abundância. Esse receptor também foi caracterizado detalhadamente como local de ação de muitos fármacos neuroativos, principalmente benzodiazepínicos, barbitúricos, etanol, esteroides anestésicos e anestésicos voláteis (Figura 14-11). Com base na homologia da sequência do primeiro cDNA descrito das subunidades do GABA_A, várias subunidades

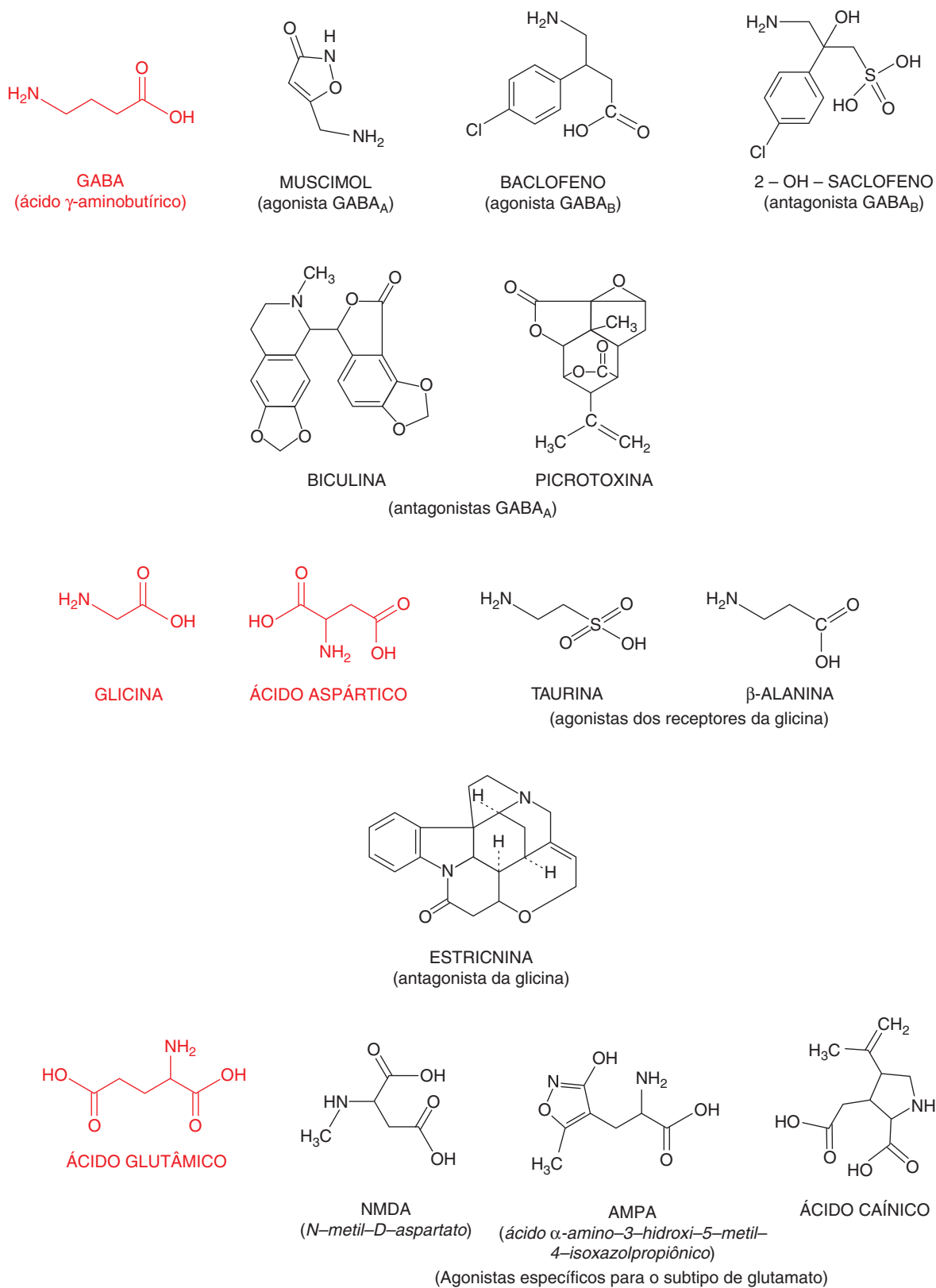


Figura 14-10 Aminoácidos transmissores e seus congêneres.

foram clonadas, incluindo 6 subunidades α , 4 β e 3 γ . Elas parecem ser expressas em várias combinações multiméricas farmacologicamente diferentes. Além dessas subunidades, que são produtos de genes diferentes, também foram descritas variantes de corte para várias subunidades.

O receptor $GABA_A$ provavelmente é pentamérico ou tetramérico em sua estrutura com subunidades que se reúnem em torno de um poro central típico de outros receptores ionotrópicos. A forma principal do receptor $GABA_A$ contém pelo menos três subunidades diferentes — α , β e γ , com provável estequiometria de 2 α , 2 β , 1 γ . Todas as três subunidades são necessárias à interação com os benzodiazepínicos com o perfil esperado de um receptor $GABA_A$. A distribuição de diferentes combinações de subunidades de $GABA_A$ e suas funções no cérebro do mamífero são resumidos no Quadro 14-2 (Fritschy e Mohler, 1995).

O receptor $GABA_B$ ou metabotrópico interage com a G_i e inibe a adenililciclase, ativa os canais de K^+ e reduz a condutância do Ca^{2+} . Os receptores $GABA_B$ pré-sinápticos funcionam como autorreceptores porque inibem a liberação do GABA e podem desempenhar a mesma função nos neurônios que liberam outros transmissores. Os receptores funcionais $GABA_B$ são heterodímeros compostos por subunidades de $GABA_{BR1}$ e $GABA_{BR2}$ (Bettler e cols., 2004). O receptor $GABA_C$ tem distribuição menos ampla do que os subtipos A e B. O GABA é mais potente em uma ordem de magnitude nos receptores $GABA_C$ que no $GABA_A$ e alguns agonistas (p. ex., baclofeno) e moduladores (p. ex., benzodiazepínicos e barbitúricos) do $GABA_A$ não parecem interagir com os receptores $GABA_C$. Os receptores desse último tipo são encontrados na retina, na medula espinal, no colículo superior e na hipófise (Olsen e Betz, 2005).

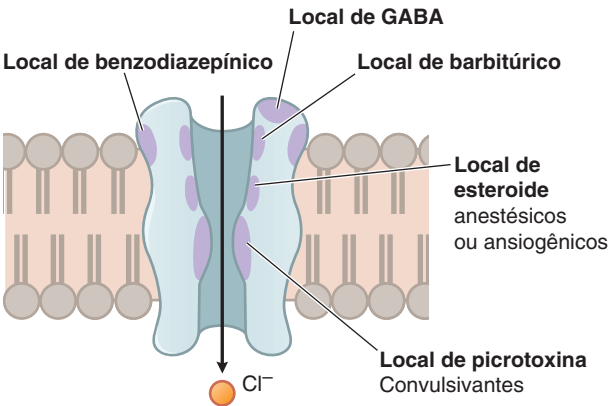


Figura 14-11 Locais de ligação farmacológica no receptor $GABA_A$. (Reproduzida com permissão de Nestler EJ, Hyman SE, Malenka RC [eds]. *Molecular Neuropharmacology*. Nova York: McGraw-Hill, 2000, p 135. Copyright © pela McGraw-Hill Companies, Inc. Todos os direitos reservados.)

Glicina. Muitos dos aspectos descritos com relação à família dos receptores $GABA_A$ também se aplicam ao receptor inibitório da glicina, que é abundante no tronco cerebral e na medula espinal. Várias subunidades reúnem-se para formar os diversos subtipos do receptor da glicina. Esses subtipos farmacológicos são detectados nos tecidos cerebrais com perfis neuroanômicos e neurodesenvolvimentais especiais. Como acontece com o receptor $GABA_A$, o significado funcional pleno dos subtipos do receptor da glicina é desconhecido. Existem evidências de aglomeração dos receptores

Quadro 14-2

Composição, Distribuição e Principais Funções dos Receptores $GABA_A$

COMPOSIÇÃO DA SUBUNIDADE	LOCALIZAÇÃO	FUNÇÃO	COMENTÁRIOS
$\alpha 1\beta 2\gamma 2$	Neurônios GABA disseminados	Sedação, atividade anticonvulsivante	Adulto, sensível a BZ, reduzido em tolerância ao fármaco?
$\alpha 2\beta 3\gamma 2$	Cérebro anterior, medula espinal	Ansiedade, relaxante muscular	Elevação do axônio em algumas células, sensível a BZ
$\alpha 2\beta 1\gamma 1$ $\alpha 3\beta 3\gamma 2$	Glia Córtex	Atividade anticonvulsivante	Embrionário e adulto sensível a BZ
$\alpha 4\beta 2\gamma 2$ $\alpha 4\beta 2/3\gamma 2$	Tálamo Giro dentado		Insensível a agonista BZ Elevado na abstinência de fármaco?
$\alpha 4\beta 2\delta$	Tálamo	Inibição tônica	Extrassináptico, insensível a BZ em adultos
$\alpha 4\beta 2/3\delta$ $\alpha 5\beta 3\gamma 2$	Giro dentado Hipocampo CA1 Gânglios sensoriais	Inibição tônica	Extrassináptico, insensível a BZ
$\alpha 6\beta 2/3\gamma 2$ $\alpha 6\beta 2/3\delta$	Células do grânulo cerebelar Células do grânulo cerebelar	Inibição tônica	Insensível a agonista BZ Extrassináptico, insensível a BZ, adulto
$\gamma 3, \theta, \epsilon$	Poucas informações		

BZ, benzodiazepínicos.

da glicina por meio da proteína de ancoragem gephrina (Sola e cols., 2004). Um papel adicional para a glicina é como coagonista nos receptores NMDA, em que tanto o glutamato quanto a glicina devem estar presentes para que a ativação ocorra.

Glutamato e aspartato. O glutamato e o aspartato são encontrados em concentrações muito altas no cérebro e exercem efeitos excitatórios potentes nos neurônios de quase todas as regiões do SNC. Inicialmente, sua distribuição generalizada obscurecia suas funções como neurotransmissores, mas hoje em geral admite-se que o glutamato e possivelmente o aspartato sejam os principais transmissores excitatórios rápidos (“clássicos”) em todo o SNC (Bleich e cols., 2003; Conn, 2003). Vários subtipos de receptores para aminoácidos excitatórios foram clonados, expressados e caracterizados farmacologicamente com base nas potências relativas dos agonistas sintéticos e a descoberta dos antagonistas seletivos potentes (Kotecha e MacDonald, 2003). Os receptores do glutamato são classificados funcionalmente como canais iônicos controlados por ligando (receptores “ionotrópicos”) ou GPCR “metabotrópicos” (Quadro 14-3).

Nenhum estudo demonstrou conclusivamente o número exato de subunidades que se reúnem para formar um canal iônico do receptor ionotrópico funcional do glutamato *in vivo*, nem a topografia intramembrana de cada subunidade. Os canais iônicos regulados por ligando também podem ser classificados de acordo com o tipo de agonistas que ativam seletivamente cada subtipo de receptor e são divididos, grosso modo, em receptores do *N*-metil-D-aspartato (NMDA) e receptores “não NMDA”. O último tipo de receptor inclui os receptores do ácido α -amino-3-hidróxi-5-metil-4-isoxazol propiônico (AMPA) e do ácido cáinico (KA) (Quadro 14-3). Hoje há antagonistas seletivos para esses receptores. No caso dos receptores do NMDA, os agonistas incluem os bloqueadores do canal aberto, como a fenciclidina (PCP ou “pó-de-anjo”); antagonistas, como o ácido 5,7-diclorocinurêmico, que atuam em um local de ligação alostérico da glicina; e o novo antagonista ifemprodila, que pode atuar como bloqueador do canal fechado. Além disso, a atividade dos receptores do NMDA é sensível ao pH e à modulação por vários agentes endógenos como Zn^{2+} , alguns neuroesteroides, ácido araquidônico, reagentes redox e poliaminas como a espermina. A diversidade adicional dos receptores do glutamato é atribuída ao

Quadro 14-3

Classificação dos Receptores do Glutamato e Aspartato^a

CLASSES FUNCIONAIS	FAMÍLIAS DE GENES	AGONISTAS	ANTAGONISTAS	
Ionotrópicas				
AMPA	GluR1, 2, 3, 4	AMPA Cainato (s)-5-fluorovillardina	CNQX NBQX GYK153655	
Cainato	GluR5, 6, 7 KA1, 2	Cainato ATPA	CNQX LY294486	
NMDA	NR1, 2A, 2B, 2C, 2D	Aspartato NMDA	D-AP5 2R-CPPene MK-801 Cetamina Fenciclidina D-aspartato	
Metabotrópico				SINALIZAÇÃO INTRACELULAR
Grupo 1	mGluR1 mGluR5	3,5-DHPG, quisqualato	AIDA CBPG	$\uparrow G_i$ -PLC-IP ₃ -Ca ²⁺
Grupo 2	mGluR2 mGluR3	APDC, MGS0028 DCG-IV, LY354740	EGLY PCCG-4	$\uparrow G_i$ -AC ($\downarrow$ AMPc)
Grupo 3	mGluR4 mGluR6 mGluR7 mGluR8	L-AP-4 L-AP4 L-AP4 L-AP4, (S)-3,4-DCPG	MAP4 MPPG LY341495	$\uparrow G_i$ -AC ($\downarrow$ AMPc)

^a Glutamato é o principal agonista tanto nos receptores ionotrópicos quanto metabotrópicos para glutamato e aspartato.

CNQX, 6-ciano-7-nitroquinoxalina-2,3-diona; NBQX, 1,2,3,4-Tetra-hidro-6-nitro-2,3-dioxo-benzo[f]quinoxalina-7-sulfamida; D-AP-5, ácido D-2-amino-5-fosfonoaléico; CBPG, (S)-(+)-2-(3'-carboxibiciclo(1.1.1)pentil)-glicina; EGLU, ácido (2S)- α -etilglutâmico; PCCG-4, fenilcarboxiciclopropilglicina; MAP4, ácido (S)-amino-2-metil-4-fosfonobutanoico; MPPG, (RS)-a-metil-4-fosfonofenilglicina; AMPA, ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropionico; ATPA, ácido 2-amino-3(3-hidroxi-5-tert-butilisoxazol-4-il) propanoico; NMDA, N-metil-D-aspartato; 3,5-DHPG, 3,5-diidroxifenilglicina; DCH-IV, dicarboxiciclopropilglicina; ácido L-AP-4, L-2-amino-4-fosfonobutirico; (S)-3,4-DCPG, (S)-3,4-dicarboxifenilglicina.

splicing alternativo ou à substituição de uma única base dos mRNA que codificam os receptores ou suas subunidades. O *splicing* alternativo foi descrito para os receptores metabotrópicos e para as subunidades dos receptores do NMDA, AMPA e cainato. Para algumas subunidades dos receptores do AMPA e cainato, a sequência do RNA difere da sequência genômica por um único códon da subunidade do receptor que afeta acentuadamente a permeabilidade do Ca^{2+} do canal receptor (Conn e Pin, 1997). Os receptores do AMPA e cainato medeiam a despolarização rápida da maioria das sinapses glutamatérgicas do cérebro e da medula espinal. Os receptores do NMDA também estão envolvidos na transmissão sináptica normal, mas a ativação desses receptores em geral está relacionada mais diretamente com a indução das várias formas de plasticidade sináptica, do que com a sinalização rápida ponto a ponto do cérebro. Os receptores do AMPA e cainato e os receptores do NMDA podem ser colocados em muitas sinapses glutamatérgicas.

A ativação dos receptores do NMDA é essencial à indução de um tipo de potencialização a longo prazo (LTP) que ocorre no hipocampo. Normalmente, os receptores do NMDA são bloqueados pelo Mg^{2+} nos potenciais da membrana em repouso. Dessa forma, a ativação dos receptores do NMDA não depende apenas da ligação do glutamato liberado na sinapse, como também da despolarização simultânea da membrana pós-sináptica. Isso é conseguido pela ativação dos receptores do AMPA/cainato nas sinapses adjacentes que envolvem estímulos gerados por diferentes neurônios. Os receptores do AMPA também são regulados dinamicamente para alterar sua sensibilidade ao sinergismo com o NMDA. Desse modo, os receptores do NMDA podem funcionar como detectores de coincidência,

porque são ativados apenas quando há descargas simultâneas de dois ou mais neurônios. Um fenômeno bem caracterizado envolvendo os receptores do NMDA é a indução de LTP. O LTP refere-se a um aumento prolongado (horas a dias) no tamanho de uma resposta pós-sináptica a um estímulo pré-sináptico de determinada potência. Os receptores de NMDA também podem induzir depressão a longo prazo (LTD; efeito contrário ao da LTP) nas sinapses do SNC. A frequência e o padrão da estimulação sináptica podem determinar se uma sinapse terá LTP ou LTD (Nestler e cols., 2009). Acredita-se que o LTP e LTD dependente em NMDA refletem a inserção e a internalização de receptores AMPA, possivelmente mediados por CaM-cinase II e calcineurina/proteína fosfatase 1 respectivamente (Figura 14-12).

Excitotoxicidade do glutamato. Altas concentrações de glutamato levam à morte das células neuronais por mecanismos que só recentemente começaram a ser esclarecidos (Figura 14-13). A cascata de eventos levando à morte neuronal pensa-se ser desencadeada pela excessiva ativação dos receptores do NMDA ou AMPA/cinase, permitindo um significativo influxo do Ca^{2+} nos neurônios. A excitotoxicidade mediada pelo glutamato pode explicar a lesão que ocorre depois da isquemia ou hipoglicemia cerebral, durante a qual uma liberação maciça e recaptção prejudicada de glutamato na sinapse leva a um excesso de estimulação dos receptores de glutamato e subsequente morte celular. Os antagonistas dos receptores do NMDA podem atenuar a morte neuronal induzida pela ativação destes receptores (Haeblerlein e Lipton, 2009). Visando sua distribuição generalizada no SNC, os receptores do

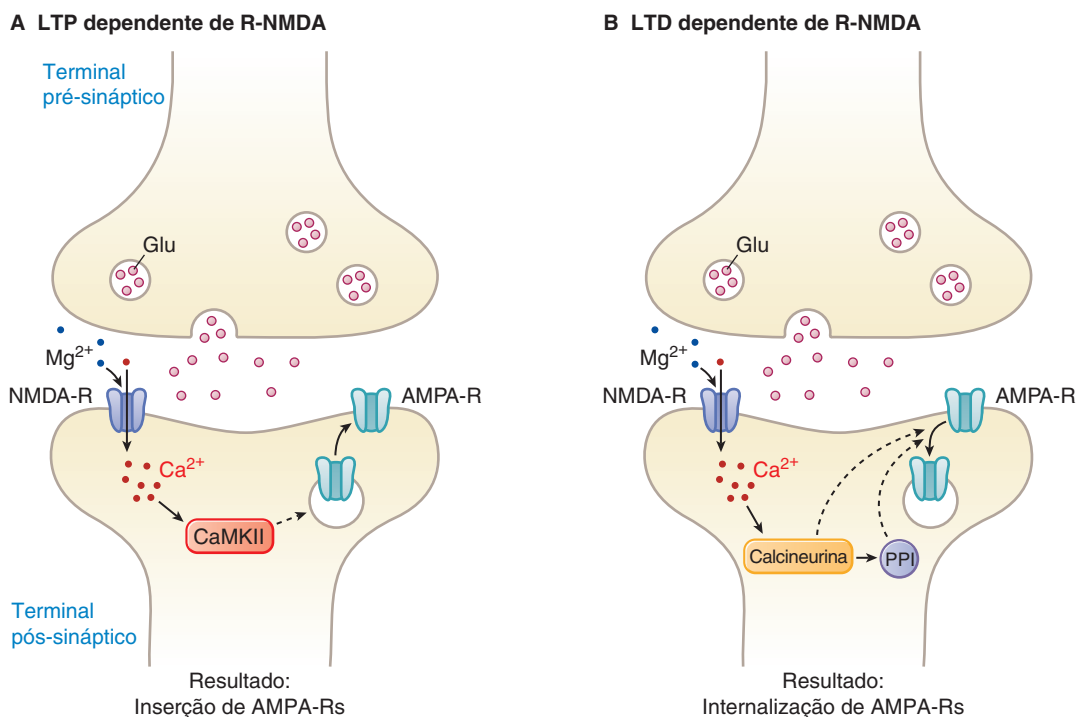


Figura 14-12 Principais formas de LTP e LTD dependente de receptor NMDA. **A.** LTP dependente de receptor NMDA exige ativação de receptor NMDA pós-sináptico que leva a um aumento do Ca^{2+} e da ativação de CaM cinase II (CaMKII). A inserção do receptor AMPA na membrana pós-sináptica é um mecanismo importante subjacente à expressão de LTP. **B.** LTD dependente de receptor NMDA é desencadeado pela entrada de Ca^{2+} através de canais do receptor NMDA pós-sináptico, levando a aumentos na atividade das proteínas fosfatases calcineurina e PP1. LTD ocorre quando receptores AMPA pós-sinápticos são internalizados. (Redesenhada com permissão de Nestler EJ, Hyman SE, Malenka RC [eds]. *Molecular Neuropharmacology*. New York: McGraw-Hill, 2000, p. 132. Copyright © pela McGraw-Hill Companies, Inc. Todos os direitos reservados.)

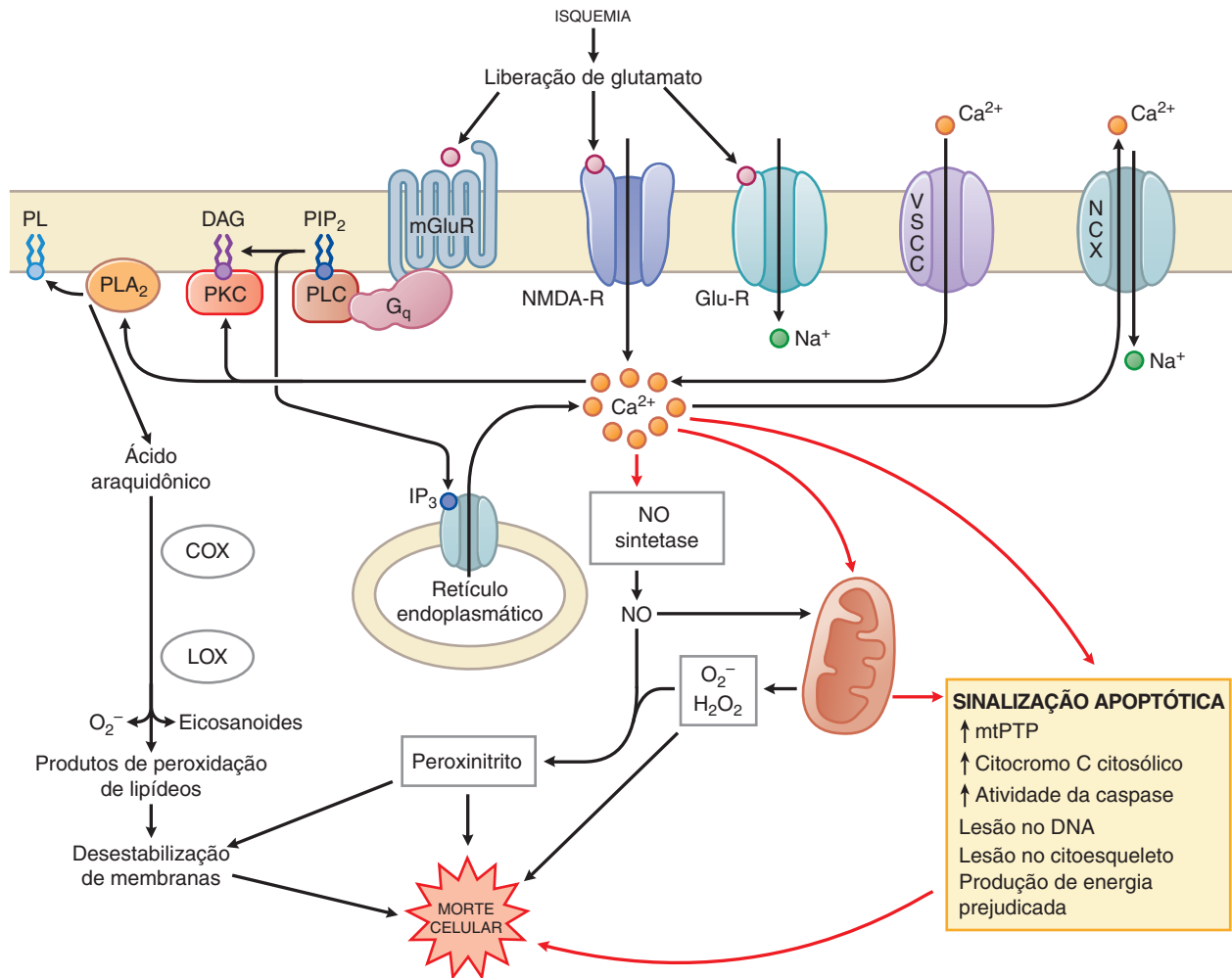


Figura 14-13 Mecanismos que contribuem para lesão neuronal durante isquemia-reperfusão. Várias vias contribuem para lesão neuronal excitotóxica na isquemia, com excesso de Ca^{2+} citosólico desempenhando um papel precipitador. DAG, diacilglicerol; GluR, tipo AMPA/cainato de receptores de glutamato; IP_3 , inositol trifosfato; mGluR, receptor metabotrópico de glutamato; NMDA-R, N-metil-D-aspartato; O_2^- , radical superóxido; PIP_2 , fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato; PKC, proteinocinase C; PL, fosfolípideos, PL fosfolipase; VSCC, canal de Ca^{2+} sensível à voltagem; COX, ciclo-oxigenase; LOX, liposigenase; NCX, permutador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$; mtPTP, poro de transição de permeabilidade mitocondrial. (Reproduzida com permissão de Dugan LL, Kim-Han JS: *Hypoxic-ischemic brain injury and oxidative stress*, em Siegel GS, Albers RW, Brady S, Price D (eds): *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular, and Medical Aspects*, 7th ed. Burlington, MA:Elsevier Academic Press, 2006, p 564. Copyright © 2006, American Society for Neurochemistry. Todos os direitos reservados.)

glutamato tornaram-se alvos de diversas intervenções terapêuticas. Por exemplo, alguns pesquisadores postularam a participação da transmissão glutamatérgica desordenada na etiologia das doenças neurodegenerativas crônicas e da esquizofrenia (ver Capítulos 16 e 22).

Acetilcolina. Tendo como base uma distribuição não homogênea no SNC e a observação de que os colinérgicos periféricos poderiam causar efeitos comportamentais acentuados depois de sua administração central, muitos pesquisadores avaliaram a possibilidade de que a ACh também possa ser um neurotransmissor central. No final da década de 1950, Eccles e colaboradores identificaram a ACh como um neurotransmissor na excitação dos interneurônios de Renshaw da medula espinal, por meio de efeitos adversos axoniais recorrentes dos neurônios motores espinais. Posteriormente, a possibilidade de produzir descargas neuronais com a ACh foi reproduzida em diversas células do SNC (Shepherd, 2003). Foram

caracterizadas oito grupos principais de neurônios da ACh e suas vias (Cooper e cols., 2003; Nestler e cols., 2009; Shepherd, 2003). Ver Capítulo 9 para mais detalhes.

Em muitas regiões do SNC, os efeitos da ACh resultam da interação com uma combinação de receptores nicotínicos e muscarínicos. Os receptores nicotínicos de ACh são encontrados nos gânglios autônomos, glândula suprarrenal e no SNC. A ativação pela ACh resulta em um aumento rápido do influxo de Na^+ e Ca^{2+} e subsequente despolarização. Os receptores colinérgicos nicotínicos parecem dessensibilizar rapidamente. Os receptores são compostos por cinco subunidades heterólogas dispostas ao redor de um poro central (ver Figura 14-4). Um total de 17 subunidades, incluindo 10 subunidades α , 4 β , assim como subunidades δ , ϵ e γ foram identificadas. O receptor nicotínico na junção neuromuscular tem a composição $\alpha_2\beta\epsilon\delta$. No entanto, algumas subunidades α , incluindo $\alpha 7$, $\alpha 8$ e $\alpha 9$ podem formar homo-oligômeros funcionais. Ver Capítulo 11 para informações adicionais sobre os receptores nicotínicos neuronais de ACh.

Quadro 14-4

Subtipos de receptores muscarínicos no SNC

SUBTIPO	ANTAGONISTAS SELETIVOS	FAMÍLIA DA PROTEÍNA G	LOCALIZAÇÃO NO SNC
M ₁	Pirenzepina, telezepina, 4-DAMP	G _q	córtex, hipocampo, estriado
M ₂	AF-Dx-384, metoctramina	G _i	cérebro anterior basal, tálamo
M ₃	Darifenacina, 4-DAMP	G _q	córtex, hipocampo, tálamo
M ₄	AF-Dx-384, 4-DAMP	G _i	córtex, hipocampo, estriado
M ₅	4-DAMP	G _q	substância negra

Agonistas não seletivos incluem carbacol, pilocarpina e oxotremorina. Antagonistas não seletivos incluem atropina e escopolamina. McN-A-3436 é um agonista seletivo no receptor M₁. 4-DAMP, 4-difenilacetoxi-N-metilpiperidina.

Existem cinco subtipos de receptores muscarínicos, sendo que todos são expressos no cérebro. M₁, M₃ e M₅ acoplam-se a G_q enquanto os receptores M₂ e M₄ acoplam-se a G_i (Quadro 14-4). Além da via neural associada às células de Renshaw e aos neurônios motores, pesquisadores sugeriram várias outras supostas vias colinérgicas.

Catecolaminas. O cérebro tem sistemas neuronais independentes que utilizam catecolaminas diferentes — dopamina, norepinefrina e epinefrina. Cada sistema é anatomicamente separado e desempenha funções diferentes, embora similares, em sua área de inervação (Nestler e cols., 2009).

Dopamina. Embora inicialmente a DA fosse originalmente considerada apenas um precursor da NE, ensaios com diferentes estruturas do SNC demonstraram que a distribuição da DA e da NE é significativamente diferente. Na verdade, mais da metade da quantidade de catecolaminas presentes no cérebro é de DA e níveis extremamente altos de DA são encontrados nos gânglios da base. Existem três vias principais que contêm dopamina no SNC (Figura 14-14):

- via nigroestriatal
- via mesocortical, onde neurônios no núcleo tegmental projetam para uma variedade de estruturas do mesencéfalo e para o córtex frontal
- via tuberoinfundibular, que distribui DA para as células na hipófise anterior

Estudos farmacológicos iniciais caracterizaram dois subtipos de receptores da dopamina: D₁ (que se liga a G_s para estimular adenililciclase) e D₂ (que se liga a G_i para inibir a adenililciclase). Estudos subsequentes identificaram três outros genes que codificam os subtipos de receptores da dopamina: o receptor D₅, que está relacionado ao receptor D₁; e os receptores D₃ e D₄, que são parte do que se chama de família do receptor D₂. Há também duas isoformas do receptor D₂ que diferem no comprimento previsto de suas terceiras alças intracelulares (Nestler e cols., 2009). Os receptores D₁ e D₅ ativam o sistema G_s-adenililciclase-AMP-PKA cíclico. Os receptores D₂ ligam-se a vários sistemas efetores, incluindo a inibição da atividade da adenililciclase, a supressão das correntes de Ca²⁺ e a ativação das correntes de K⁺. Os sistemas efetores aos quais os receptores D₃ e D₄ são acoplados ainda não foram definidos com certeza (Greengard, 2001) (Quadro 14-5). As vias que contêm DA e receptores da DA foram implicados na fisiopatologia da esquizofrenia e da doença de Parkinson e nos efeitos colaterais observados após farmacoterapia para esses distúrbios (Capítulos 16 e 22).

Norepinefrina. Existem quantidades relativamente grandes de norepinefrina no hipotálamo e em algumas áreas do sistema límbico, entre elas o núcleo central da amígdala e o giro denteado do hipocampo. Contudo, essa catecolamina também está presente em quantidades significativas, embora menores, na maioria das regiões do cérebro. Estudos de mapeamento detalhados indicaram que os neurônios noradrenérgicos da substância ferruginosa inervam células alvo específicas em uma grande quantidade de áreas corticais, subcorticais e medulares (Nestler e cols., 2009). A norepinefrina foi claramente demonstrada como transmissor nas sinapses existentes entre as supostas vias noradrenérgicas e na grande variedade de neurônios-alvos (Aston-Jones e cols., 2001; Nestler e cols., 2009).

Vários tipos e subtipos de receptores adrenérgicos (α_1 , α_2 e β) foram descritos no SNC e todos são GPCR (Quadro 14-6). Como esperado, os receptores β acoplam-se a G_s e em seguida a adenililciclase. Os receptores α_1 -adrenérgicos estão acoplados a G_q, resultando

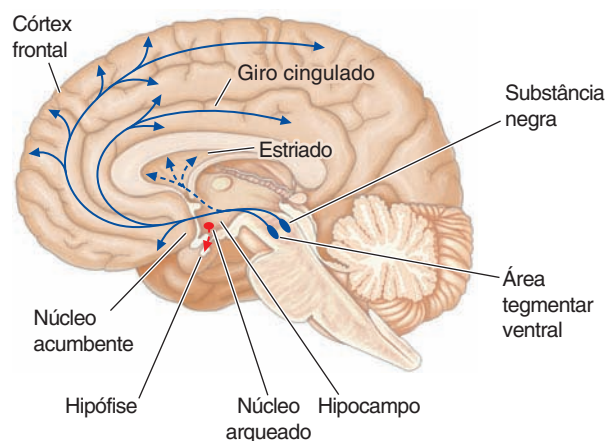


Figura 14-14 As três projeções dopaminérgicas principais no SNC. **1.** Via mesostriatal (ou nigroestriatal). Os neurônios na substância negra pars compacta (SNc) projetam para o estriado dorsal (*setas azuis interrompidas para cima*); essa é a via que degenera na doença de Parkinson. **2.** Neurônios na área tegmental ventral projetam para o estriado ventral (núcleo acumbente), bulbo olfatório, amígdala, hipocampo, córtex pré-frontal orbital e médio e giro cingulado (*setas azuis contínuas*). **3.** Os neurônios no núcleo arqueado do hipotálamo projetam pela via tuberoinfundibular no hipotálamo, a partir do qual a DA é distribuída para a hipófise anterior (*setas vermelhas*).

Quadro 14-5

Receptores da dopamina no SNC

RECEPTOR	AGONISTAS	ANTAGONISTAS	FAMÍLIA DA PROTEÍNA G	ÁREAS DE LOCALIZAÇÃO
D ₁	SKF82958 SKF81297	SCH23390 SKF83566; haloperidol	G _s	neocórtex; córtex cerebral; tubérculo olfatório; núcleo acumbente
D ₂	Bromocriptina, apomorfina	Racloprida, sulpirida, haloperidol	G _i	neocórtex; tubérculo olfatório; núcleo acumbente
D ₃	Quimpírol 7-OH-DPAT	Racloprida	G _i	núcleo acumbente; ilhotas de Calleja
D ₄		Clozapina, L-745,870, sonopirazol	G _i	mesencéfalo; amígdala; hipocampo; hipotálamo
D ₅	SKF38393	SCH23390	G _s	

7-OH-DPAT, 7-hidroxi-N, N-di-n-propil-2-aminotetralina.

em estimulação de fosfolipase C e estão predominantemente associados aos neurônios. Os receptores α_2 -adrenérgicos são encontrados nos elementos gliais e vasculares, assim como nos neurônios; eles acoplam-se a G_i, e dali inibem atividade da adenililciclase. Os receptores α_1 nos neurônios-alvo noradrenérgicos do neocórtex e tálamo respondem à norepinefrina com respostas despolarizantes sensíveis à prazosina, em virtude das reduções da condutância do K⁺. Entretanto, a estimulação dos receptores α_1 também acentua o acúmulo do AMP cíclico nos cortes do neocórtex em resposta à estimulação concomitante da via G_s, possivelmente um exemplo da intercomunicação G_q-G_s envolvendo Ca²⁺/calmodulina e/ou PKC

(Ostrom e cols., 2003). Os receptores α_2 -adrenérgicos são proeminentes nos neurônios noradrenérgicos, onde provavelmente se ligam à G_i, inibem a adenililciclase e medeiam uma resposta de hiperpolarização decorrente da estimulação de um canal de K⁺ retificador interno. Assim como na periferia, os receptores α_2 estão localizados pré-sinápticamente, onde funcionam como autorreceptores. Também há evidências para receptores α_2 que modulam o tônus simpático. Foram relatados efeitos mediados através dos receptores α_2 na pressão arterial. Acredita-se, por exemplo, que os efeitos anti-hipertensivos do agonista seletivo α_2 clonidina são causados pela estimulação de receptores α_2 no tronco encefálico inferior.

Quadro 14-6

Receptores adrenérgicos no SNC

RECEPTOR	AGONISTA	ANTAGONISTA	FAMÍLIA DA PROTEÍNA G	ÁREAS DE LOCALIZAÇÃO
α_{1A}	A61603 fenilefrina oximetazolina	nigulpidina prazosina 5-metilurapidil	G _q	córtex; hipocampo
α_{1B}	penilefrina oximetazolina	espiperona prazosina (+)-ciclazosina	G _q	córtex tronco cerebral
α_{1D}	penilefrina oximetazolina	A-119637 tansulosina	G _q	córtex
α_{2A}	oximetazolina clonidina	ioimbina; rauwolscina; bromocriptina	G _i	substância ferruginosa e hipocampo
α_{2B}	clonidina dexmedetomidina	ioimbina; rauwolscina; lisurida	G _i	diencefalo
α_{2C}	clonidina	ioimbina; rauwolscina; lisurida	G _i	amplamente distribuído
β_1	CGP 12177 prenalterol	alprenolol betaxolol metoprolol	G _s	córtex e hipotálamo
β_2	fenoterol salmeterol	propranolol ICI 118551	G _s	cerebelo, hipocampo, córtex
β_3	carazolol	carvedilol; tertalolol	? G _s	desconhecido

Epinefrina. Os neurônios do SNC que contêm epinefrina foram reconhecidos apenas depois do desenvolvimento de ensaios enzimáticos e técnicas de coloração imunocitoquímica sensíveis para feniletanolamina-*N*-metiltransferase, a enzima que converte NE em epinefrina. Os neurônios contendo epinefrina estão presentes na formação reticular do bulbo e estabelecem conexões limitadas com núcleos da ponte e do diencefalo, dirigindo-se por fim em direção proximal até o núcleo paraventricular da linha média do tálamo dorsal. As propriedades fisiológicas desses neurônios ainda não foram inequivocamente definidas.

5-Hidroxitriptamina (serotonina). Nos mamíferos, os neurônios que contêm 5-HT estão presentes em nove núcleos situados nas regiões da linha média (rafe) da ponte e no tronco cerebral superior e suas adjacências. As células que recebem entrada citoquimicamente demonstrável de 5-HT, como o núcleo supraquiasmático, corpo geniculado ventrolateral, amígdala e hipocampo, exibem um revestimento uniforme e denso de terminações serotoninérgicas.

Estudos de biologia molecular possibilitaram a identificação de 14 subtipos diferentes de receptores da 5-HT nos mamíferos (Quadro 14-7). Esses subtipos demonstram perfis característicos de ligação aos ligandos, acoplam-se a diferentes sistemas de sinalização intracelular, apresentam distribuições subtipo-específicas no SNC e medeiam diversos efeitos comportamentais causados pela 5-HT. A maioria dos receptores da 5-HT é de GPCR que se acoplam a uma variedade de subunidades α de proteína G. O receptor de 5-HT₃, no entanto, é um canal iônico controlado por ligando e estruturalmente semelhante à subunidade α do receptor nicotínico da acetilcolina. Assim como ocorre com subtipos de receptores do glutamato, as substituições no mRNA também foram observadas com o receptor 5-HT_{2C} (Niswender e cols., 2001); as isoformas resultantes diferem na afinidade do agonista e distribuição no cérebro.

A família dos receptores de 5-HT₁ é formada por pelo menos cinco subtipos de receptores (Quadro 14-7) relacionados com a inibição da atividade da adenililciclase ou a inibição dos canais de K⁺ ou Ca²⁺. Os receptores 5-HT_{1A} estão expressos em quantidades abundantes nos neurônios 5-HT do núcleo da rafe dorsal, onde parecem estar envolvidos na regulação da temperatura. Além disso, esses receptores estão expressos nas regiões do SNC associadas ao humor e à ansiedade, entre elas o hipocampo e a amígdala. A ativação dos receptores 5-HT_{1A} abre um canal de condutância de K⁺ retificador interno, que resulta em hiperpolarização e inibição neuronal. Esses receptores podem ser ativados por fármacos como a buspirona, que é usada para tratar ansiedade e também usada sem uso indicado em bula para distúrbios do pânico. Por outro lado, os receptores 5-HT_{1D} são ativados por baixas concentrações de sumatriptana, prescrita hoje como tratamento agudo das enxaquecas (Capítulos 13 e 34). A classe dos receptores 5-HT₂ tem três subtipos — 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} e 5-HT_{2C} — que se ligam às proteínas G insensíveis à toxina *pertussis* (p. ex., G_q e G₁₁) e estão associados à ativação da PLC. De acordo com os padrões de ligação aos ligandos e hibridização do mRNA *in situ*, os receptores 5-HT_{2A} estão presentes em grandes quantidades em regiões do prosencéfalo, como o neocórtex e o tubérculo olfatório, assim como em vários núcleos que se originam do tronco cerebral. O receptor 5-HT_{2C}, muito semelhante em sequência e em propriedades farmacológicas ao receptor 5-HT_{2A}, está expresso em grandes quantidades no plexo coróide, onde pode modular a produção do líquido cerebroespinal. Muitos dos efeitos dos antidepressivos são considerados uma consequência do aumento da estimulação dos receptores de 5-HT após inibição de recaptação de 5HT pela SERT. Por outro lado, a inibição dos receptores 5-HT_{2C} pode ser responsável pelo aumento do ganho de peso associados aos neurolépticos usados para tratar a esquizofrenia.

Os receptores 5-HT₃ funcionam como canais iônicos regulados por ligandos; estes receptores foram reconhecidos inicialmente no sistema nervoso autônomo periférico. No SNC, estão expressos na área postrema e no núcleo do trato solitário, onde estão associados às respostas potentes de despolarização, que mostram dessensibilização rápida com a exposição prolongada à 5-HT. As ações da 5-HT nos receptores 5-HT₃ centrais podem provocar vômitos e ações antinociceptivas; além disso, os antagonistas dos receptores 5-HT₃ são eficazes no tratamento dos vômitos induzidos pela quimioterapia (Capítulo 46).

No SNC, os receptores 5-HT₄ estão presentes nos neurônios localizados nos colículos inferior e superior e no hipocampo. A ativação dos receptores 5-HT₄ estimula a via da G_s-adenililciclase-AMP cíclico. Os outros receptores da 5-HT não foram bem estudados no SNC. Os receptores 5-HT₆ e 5-HT₇ também estão associados à G_s; sua afinidade com a clozapina pode contribuir para sua eficácia como antipsicótico (Capítulo 16).

O alucinógeno dietilamida do ácido lisérgico (LSD) é um potente agonista parcial dos receptores 5-HT₂. Quando é aplicado por iontoforese, o LSD inibe os disparos dos neurônios da rafe (5-HT). O efeito inibitório do LSD nos neurônios da rafe oferece uma explicação plausível para seus efeitos alucinógenos, principalmente os efeitos resultantes da depressão da atividade de um sistema que inibe tonicamente os estímulos visuais e de outros tipos. Entretanto, os comportamentos típicos induzidos pelo LSD são observados em animais cujos núcleos da rafe foram destruídos, ou depois do bloqueio da síntese da 5-HT pela *p*-clorofenilalanina (Aghajanian e Marek, 1999; Nichols, 2004).

Histamina. A histamina e os anti-histamínicos eram conhecidos há muito tempo por sua capacidade de exercer efeitos significativos no comportamento animal. A detecção bioquímica da síntese de histamina pelos neurônios e a localização citoquímica direta desses neurônios definiram um sistema histaminérgico no SNC. A maioria desses neurônios está localizada no hipotálamo posterior ventral; essas células originam tratos ascendentes e descendentes longos que são típicos dos padrões encontrados caracteristicamente em outros sistemas aminérgicos. Com base nos supostos efeitos centrais dos antagonistas da histamina, o sistema histaminérgico parece afetar a excitação, a temperatura corporal e a dinâmica circulatória.

Foram descritos quatro subtipos de receptores histamínicos e todos são GPCR (Figura 14-15). Os receptores H₁, que são os mais proeminentes, estão localizados na glia, nos vasos sanguíneos e nos neurônios e atuam no sentido de mobilizar o Ca²⁺ em células receptoras por meio da G_q-PLC.

Os receptores H₂ acoplam-se via G_s para a ativação da adenililciclase. Os receptores H₃, que são mais sensíveis à histamina, estão localizados principalmente nos gânglios da base e nas regiões olfatórias do cérebro dos ratos e atuam por meio do G_i para inibir a adenililciclase. As consequências da ativação dos receptores H₃ ainda não foram esclarecidas, mas podem incluir a entrada de Ca²⁺ e a inibição por retroalimentação da síntese e da liberação do transmissor (Capítulo 32). Os receptores H₄ são expressos nas células de origem hematopoiética: eosinófilos, linfócitos T, mastócitos, basófilos e células dendríticas. Os receptores H₄ parecem acoplar-se à G_i e G_q e parecem desempenhar algum papel na inflamação e na quimiotaxia (Thurmond e cols., 2004). Ao contrário das monoaminas e dos aminoácidos transmissores, não parece haver um processo ativo de recaptação da histamina depois de sua liberação. A inibição dos receptores de H₁ causa sonolências, um efeito que limita o uso de antagonistas de H₁ para o tratamento de reações alérgicas. O desenvolvimento de antagonistas de H₁ com baixa penetração no SNC reduziu a incidência desses efeitos colaterais.

Quadro 14-7

Receptores de 5-HT no SNC

RECEPTOR	AGONISTAS	ANTAGONISTAS	TRANSDUTOR	LOCALIZAÇÃO
5-HT _{1A}	8-OH-DPAT, buspirona, lisurida	WAY 100135, NAD299	G _i	hipocampo, septo, amígdala, rafe dorsal, córtex
5-HT _{1B}	sumatriptana, diidroergotamina, oximetazolina	GR-127935, cetanserina	G _i	substância negra, gânglios basais
5-HT _{1D}	sumatriptana, diidroergotamina, oximetazolina	GR127935, metisergida, L-722405	G _i	substância negra, estriado, núcleo acumbente, hipocampo
5-HT _{1E}	eletriptana, ORG-5222		G _i	
5-HT _{1F}	LY334370, naratriptana	metisergida	G _i	rafe dorsal, hipocampo, córtex
5-HT _{2A}	DMT, DOB, DOI, ergotamina, LSD	amoxapina, clorpromazina, cetanserina	G _q	córtex, tubérculo olfatório, claustró
5-HT _{2B}	cabergolina, 5-MeOT	Clozapina, lisurida, LY53857	G _q	não localizado no cérebro
5-HT _{2C}	ergotamina, DOI, lisurida	Amoxepina, fluoxetina, mesulergina	G _q	gânglios basais, plexo coróide, substância negra
5-HT ₃		ondansetrona, granisetron	canal controlado por ligando	medula espinal, córtex, hipocampo, núcleos do tronco cerebral
5-HT ₄	cisaprida, metoclopramida	GR113808, SN204070	G _s	hipocampo, núcleo acumbente, estriado, substância negra
5-HT _{5A}		metiotepina	G _s	córtex, hipocampo, cerebelo
5-HT _{5B}		ergotamina, metiotepina	?G _i	habenula, CA1 do hipocampo
5-HT ₆	bromocriptina	metiotepina, clozapina, amitriptilina	G _s	estriado, tubérculo olfatório, córtex, hipocampo
5-HT ₇	Pergolida, 5-MeOT	metiotepina, clozapina, metergolina	G _s	hipotálamo, tálamo, córtex, núcleo supraquiasmático

8-OH-DPAT, 8-hidroxi-N, N-dipropil-2-aminotetralina; DOB, 2,5-dimetoxi-4-bromoanfetamina; DOI, (±)-2,5-dimetoxi-4-iodoanfetamina; DMT, N,N-dimetiltriptamina; 5-MeOT, 2-(5-metoxi-1H-indol-3-il) etanamina; LSD, dietilamida do ácido lisérgico.

Peptídeos. Durante a década de 1980, a descoberta de vários novos peptídeos no SNC, todos capazes de regular a função neural, gerou excitação significativa e um enorme catálogo de substâncias e também de potenciais fármacos baseados na interação com receptores peptídicos (Darlison e Richter, 1999; Hökfelt e cols., 2003). Além disso, alguns peptídeos que antes pareciam estar limitados ao trato gastrointestinal ou às glândulas endócrinas também foram detectados no SNC. A maioria desses peptídeos liga-se aos GPCR. Muitos dos efeitos são moduladores e não causam excitação ou inibição direta. Vários neurotransmissores peptídicos ou neuromoduladores foram descritos (Quadro 14-8). Existem mapas neuronais relativamente detalhados, que identificam imunoreatividade aos antissoras para peptídeos específicos. Embora alguns peptídeos do SNC possam funcionar independentemente, hoje parece que a maioria atua principalmente em conjunto com transmissores coexistentes (aminas e aminoácidos).

Os neuropeptídeos são processados e armazenados em vesículas grandes, de núcleo denso (LDCV; ver Figura 14-7). Os

peptídeos podem ser colocalizados e liberados juntamente com transmissores moleculares pequenos, como uma amina biogênica. Vários peptídeos podem ser colocalizados no mesmo neurônio. Como observado, alguns neurônios podem conter dois ou mais transmissores, incluindo peptídeos, e sua liberação pode ser regulada de maneira independente.

Ao contrário das aminas biogênicas ou aminoácidos, a síntese peptídica requer transcrição do DNA em mRNA e translação de mRNA em proteína. Isto ocorre principalmente no pericário e o peptídeo é então transportado para as terminações nervosas. Os genes simples podem, através de ação pós-translacional de peptidases, produzir vários neuropeptídeos. Por exemplo, o processamento proteolítico de proopiomelanocortina (POMC) origina, entre outras, ACTH, α e γ MSH, β -MSH e β -endorfina (Figura 14-16). Além disso, *splicing* alternativo dos transcritos de RNA pode resultar em espécies distintas de mRNA. Por exemplo, calcitonina e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) são derivados em tecidos específicos do mesmo transcrito primário.

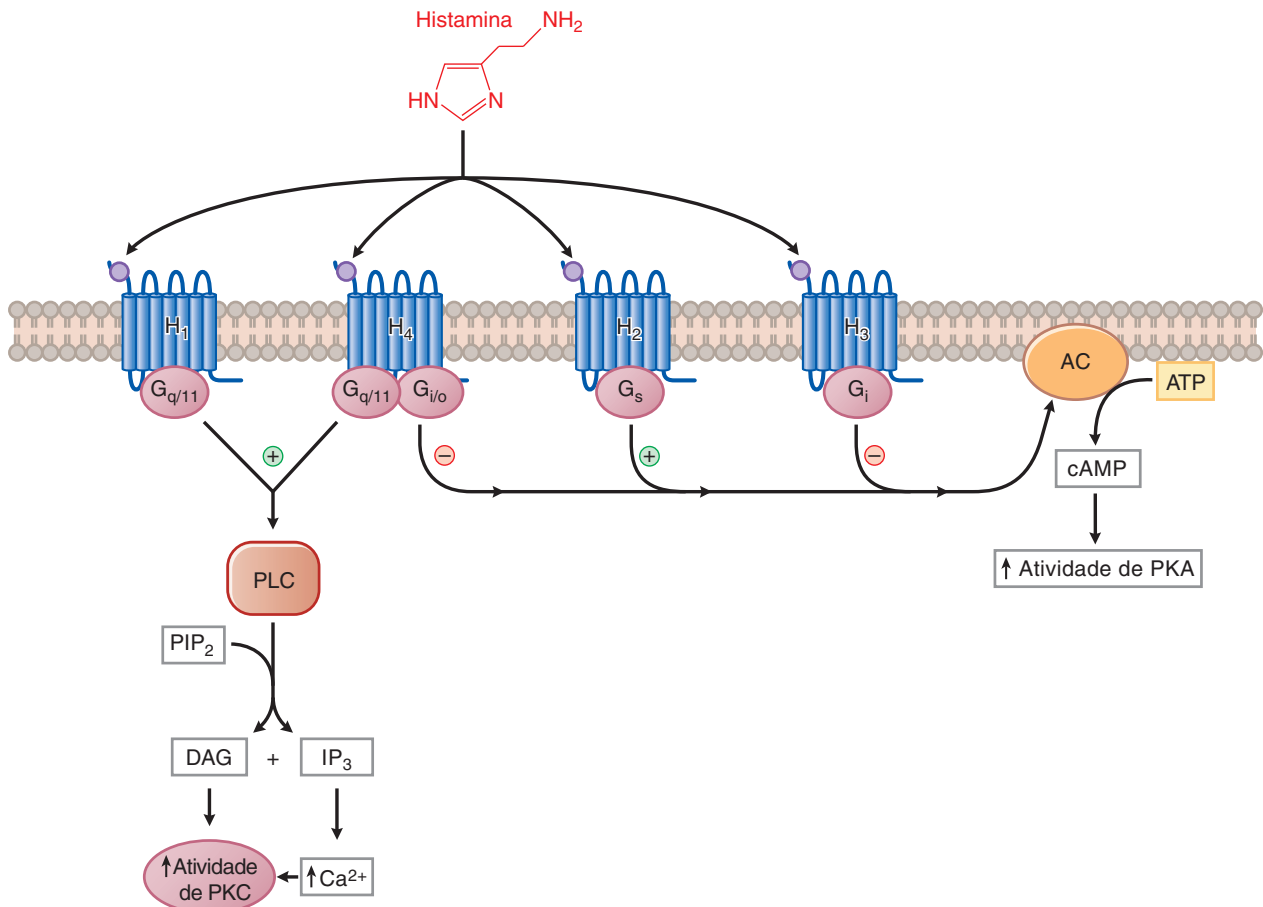


Figura 14-15 Principais vias de sinalização para receptores da histamina. A histamina pode acoplar-se a uma variedade de vias de transdução do sinal ligado à proteína G através de quatro receptores diferentes. O receptor H₁ e alguns receptores H₄ ativam a renovação de fosfatidilinositol através de G_{q/11}. Os outros receptores acoplam positivamente (receptor H₂) ou negativamente (receptores H₃ e H₄) à atividade de adenililciclase através de G_s e G_{i/o}.

Organização por função. Como a maioria dos peptídeos foi identificada inicialmente por meio de bioensaios, seus nomes refletem essas funções estudadas por ensaios biológicos (p. ex., hormônio de liberação da tireotrofina e polipeptídeo intestinal vasoativo). Esses nomes tornam-se inexpressivos com a descoberta de distribuições mais amplas e outras funções. Teoricamente, seria possível supor alguma função integrativa geral para os neurônios (e outras células) separados por grandes distâncias que produzem o mesmo peptídeo. Entretanto, uma visão mais conservadora é a de que cada peptídeo exerce função única como mensageiro em nível celular que são usadas repetidamente em vias biologicamente semelhantes dentro de sistemas funcionalmente distintos.

A maioria dos receptores neuropeptídicos é de GPCR. Em comparação com GPCR para ligandos menores como as aminas biogênicas e aminoácidos, os domínios extracelulares dos receptores neuropeptídicos desempenham um papel maior na ligação do ligando. Como observado com outros sistemas transmissores, frequentemente existem vários subtipos de receptor para o mesmo transmissor peptídico (Quadro 14-9). Por exemplo, existem cinco subtipos de receptor para a somatostatina e todos inibem adenililciclase através de uma interação com G_i; eles diferem em sua interação com vários análogos da somatostatina. A clonagem dos principais membros dos receptores de peptídeos opioides revelou homologias inesperadas e ainda inexplicadas com receptores para somatostatina,

angiotensina e outros peptídeos. Existem vários receptores de melanocortina que respondem a vários peptídeos derivados de POMC. Não surpreendentemente, o receptor nas células corticais suprarrenais responde a ACTH, enquanto aquele nos melanócitos responde a α -MSH. Ainda mais evidências complexas surgem da percepção de que os agonistas nos subtipos de receptores de melanocortina estão associados a uma variedade de efeitos biológicos que incluem escurecimento da pele (MCR1), redução do apetite (MCR3 e/ou MCR4) e excitação sexual (MCR4).

Embora a maioria dos receptores peptídicos seja GPCR, existem exceções. O receptor da FMRF-amida sensível à amilorida (fen-met-arg-fen-amida) é um canal iônico controlado pelo peptídeo. O grande número de neuropeptídeos e receptores de peptídeos levou a um aumento do interesse por identificar agentes terapêuticos. Os exemplos incluem antagonistas da substância P como antidepressivos ou ansiolíticos e antagonistas de CRH para distúrbios relacionados ao estresse.

Comparações com outros transmissores. Sob vários aspectos importantes, os peptídeos diferem das monoaminas e dos aminoácidos transmissores. A síntese do peptídeo ocorre no retículo endoplasmático rugoso. O pró-peptídeo é clivado (processado) ao composto secretado à medida que as vesículas secretoras são transportadas do citoplasma perinuclear para a terminação nervosa. Os mecanismos

Quadro 14-8

Exemplos de neuropeptídeos

Família da calcitonina

Calcitonina

Peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP)

Hormônios hipotalâmicos

Ocitocina

Vasopressina

Liberação hipotalâmica e hormônios inibitórios

Fator de liberação de corticotropina (CRF ou CRH)

Hormônio de liberação de gonadotropina (GnRH)

Hormônio de liberação do hormônio do crescimento (GHRH)

Somatostatina (SST)

Hormônio de liberação da tireotropina (TRH)

Família de neuropeptídeo Y

Neuropeptídeo Y (NPY)

Neuropeptídeo Y (PYY)

Polipeptídeo pancreático (PP)

Peptídeos opiodes

 β -endorfina (também hormônio hipofisário)

Peptídeos dinorfina

Leu-encefalina*Met*-encefalina

Hormônios hipofisários

Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH)

Hormônio estimulador de α -melanócitos (α -MSH)

Hormônio do crescimento (GH)

Hormônio folículo-estimulante (FSH)

 β -lipotropina (β -LPH)

Hormônio luteinizante (LH)

Taquicinas

Neurocinina A (substância A)

Neurocinina B

Neuropeptídeo K

Substância P

Família VIP-Glucagon

Glucagon

Peptídeo semelhante ao glucagon (GLP-1)

Adenililciclase hipofisária — peptídeo de ativação (PACAP)

Polipeptídeo intestinal vasoativo (VIP)

Alguns outros peptídeos

Peptídeo relacionado com agouti (ARP)

Bombesina

Brdicininina (BK)

Colecistocinina (CCK; várias formas)

Transcrito regulado pela cocaína e anfetamina (CART)

Galanina

Grelina

Hormônio concentrador de melanina (MCH)

Neurotensina

Fator de crescimento do nervo (NGF)

Orexinas (ou Hipocretinas)

Orfanina GQ (ou Nociceptina) (também agrupado com opiodes)

Modificado com permissão de Nestler, E.J., Hyman, S. E. e Malenka, R.C. Molecular Neuropharmacology. McGraw-Hill, Nova York, 2009, p. 184, Quadro 7-1.

de transporte ativo para a síntese local dos peptídeos não foi descrita; assim, as terminações dos nervos peptidérgicos dependem de locais distantes de síntese. Assim como para as relações estrutural-atividade para transmissores peptídicos, as cadeias lineares de aminoácidos podem assumir várias conformações nos seus receptores, dificultando a definição das sequências e suas relações estéricas fundamentais à atividade. Até pouco tempo, era difícil desenvolver agonistas ou antagonistas sintéticos não peptídicos que interagissem com os receptores peptídicos específicos. Hoje, esses compostos estão sendo desenvolvidos para muitos neuropeptídeos (Hökfelt e cols., 2003). Os produtos naturais não têm sido boas fontes de fármacos que afetam a transmissão peptidérgica. Apenas um alcaloide vegetal (morfina) foi reconhecido por sua capacidade de atuar seletivamente nas sinapses peptidérgicas. Felizmente, para os farmacologistas, a morfina foi descoberta antes das endorfinas, ou se teria pensado que era impossível desenvolver moléculas capazes de atuar nos receptores peptídicos.

Outras substâncias reguladoras

Canabinoides. Delta-9-tetra-hidrocanabinol (THC) é uma das várias substâncias ativas na maconha (Figura 14-17). Exerce efeitos dramáticos a curto prazo, como sensações de euforia e alteração da percepção sensorial. Após uso crônico ou a longo prazo, os sintomas de abstinência incluem irritabilidade e distúrbios do sono. Os efeitos farmacológicos primários do THC acompanham sua interação com receptores CB_1 no SNC e receptores CB_2 na periferia. Os receptores CB_1 são encontrados principalmente nos gânglios basais, hipocampo, cerebelo e córtex cerebral. Eles também são expressos em algumas células e tecidos não neuronais, como leucócitos e testículos, receptores CB_2 são expressos no baço, nas tonsilas, na medula óssea e nos leucócitos do sangue periférico. Os ligandos endógenos naturais para esses receptores são derivados do ácido araquidônico como anadâmida e 2-araquidonil glicerol (Figura 14-17). Tanto os receptores CB_1 quanto CB_2 estão ligados a G_i e a inibição da atividade de adenililciclase. A ativação dos receptores CB_1 resulta na

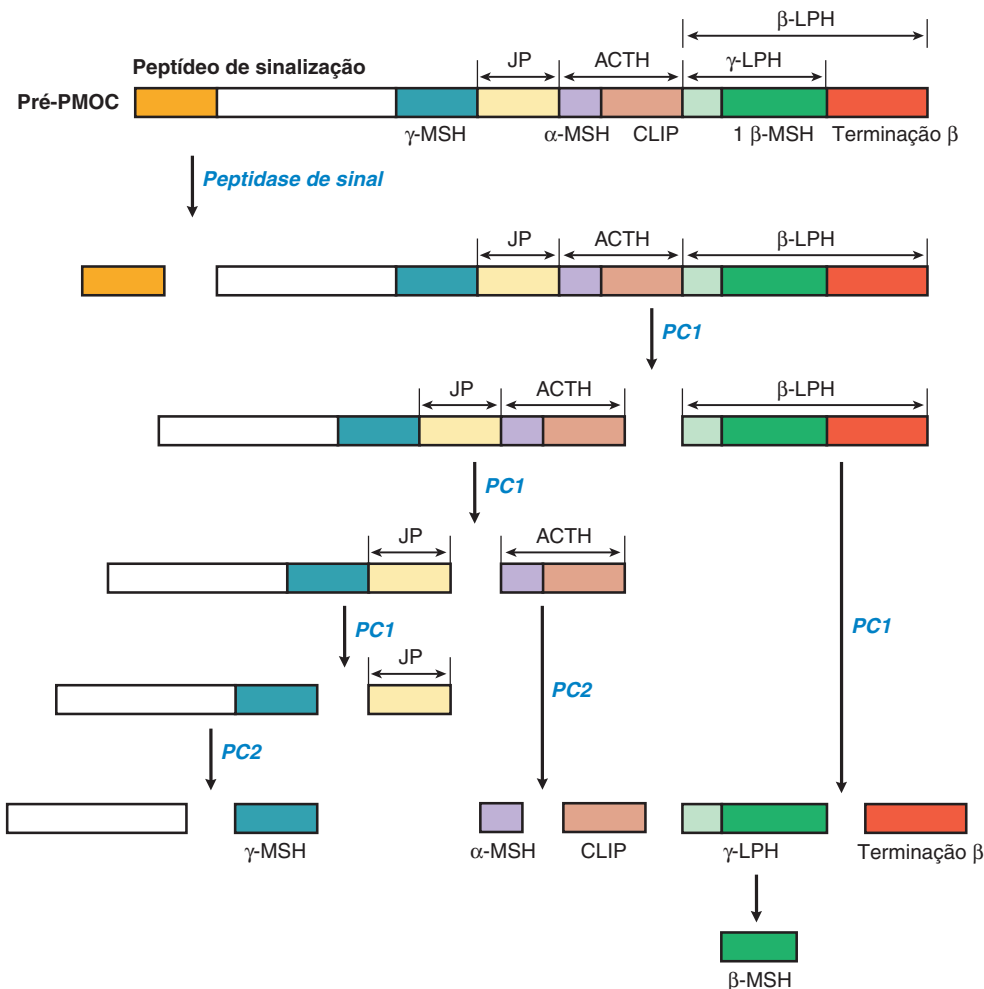


Figura 14-16 Processamento proteolítico de proopiomelanocortina (POMC). Após a remoção do peptídeo de sinalização do pré-POMC, o propeptídeo restante sofre endoproteólise por convertases pró-hormônio 1 e 2 (PC1 e PC2) em resíduos dibásicos. PC1 libera o hormônio adrenocorticotrófico dos peptídeos bioativos (ACTH), β-endorfina (terminação β) e hormônio γ-lipotrófico (γ-LPH). PC2 cliva ACTH em peptídeo do lobo intermediário semelhante à corticotrofina (CLIP) e hormônio de estimulação do α-melanócito (α-MSH) e também libera γ-MSH da porção do N-terminal do propeptídeo. O peptídeo de ligação (JP) é a região entre ACTH e γ-MSH. β-MSH é formado por clivagem de γ-LPH. Alguns dos peptídeos resultantes são amidados ou acetilados antes de se tornarem completamente ativos.

inibição de liberação de glutamato. Os esforços para desenvolver antagonistas de CB₁ como rimonabanto concentraram-se nos possíveis tratamentos para drogadição e obesidade. Também há esforços em andamento para desenvolver agonistas que interajam com os receptores CB₁ e CB₂ para o alívio da dor. THC (*dronabinol*), é algumas vezes usado no controle das náuseas e da dor moderada (Capítulo 46).

Purinas. Adenosina, ATP, UDP e UTP desempenham funções como moléculas de sinalização extracelular (Robertson e cols., 2001; Siegel e cols., 2006). Altas concentrações de ATP são encontradas nas vesículas adrenérgicas de armazenamento e o ATP é liberado junto com as catecolaminas e outros conteúdos dos grânulos de armazenamento adrenérgico. Os nucleotídeos intracelulares também chegam à superfície celular por outros mecanismos (Lazarowski e cols., 2003), como uma consequência da hipoxia celular ou morte celular e a adenosina extracelular pode provir da liberação celular e metabolismo de ATP (Jackson e Raghvendra, 2004). A concentração

de ATP pode exceder muito a concentração de adenosina e, devido à presença de nucleotídeses, pode ser difícil distinguir entre os efeitos de, por exemplo, adenosina e ATP.

Os nucleotídeos extracelulares e a adenosina atuam em uma família de receptores purinérgicos, que são divididos em dois grupos: P1 e P2 (Quadro 14-10). Os receptores P1 são GPCR que interagem com a adenosina; dois desses receptores (A₁ e A₃) ligam-se à G_i e os outros dois (A_{2a} e A_{2b}) combinam-se com a G_s; as metilxantinas antagonizam os receptores A₁ e A₃. A ativação dos receptores A₁ está associada à inibição da adenililciclase, à ativação das correntes de K⁺ e em alguns casos à ativação da PLC; a estimulação dos receptores A₂ ativa a adenililciclase. A classe P2 inclui grande número de receptores P2X, canais iônicos controlados por ligando, mas também nos receptores P2Y, uma subclasse igualmente numerosa de GPCR que se combinam com a G_q e G_i e seus efetores relacionados. O receptor P2Y₁₄, expresso no SNC, interage com a UDP-glicose e pode ligar-se à G_q. O receptor P2Y₁₂ é clinicamente importante pois sua inibição nas plaquetas inibe a agregação plaquetária.

Quadro 14-9

Receptores e transmissores peptídicos

PEPTÍDEO	RECEPTOR	AGONISTAS	MECANISMO EFETOR	ANTAGONISTAS
Opioide	δ κ μ	DADLE, diprenorfina bremazocina, etorfina DAMGO, etorfina	$\uparrow G_i$ -AC ($\downarrow$ AMPc)	naltribeno, naltrindol nalmeveno, naltrexona diprenorfina, naltrexona
Somatostatina	SST ₁ SST ₂ SST ₃ SST ₄ SST ₅	CST-17 BIM 23059 BIM 23066 CGP 23996 BIM 23313	$\uparrow G_i$ -AC (AMPc)	SRA880 D-Tir8-CYN 154806 sst3-ODN-8 L-Tir8-CYN 154806
Neurotensina	NTS1 NTS2	EISAI-1, JMV431 Levocabastina	$\uparrow G_q$ -PLC	SR142948A
Oxenina	OX ₁ OX ₂		$\uparrow G_q$ -PLC	SB-410220
Taquicinina	NK ₁ NK ₂ NK ₃	Substância P metil éster β -{ala ² } NKA ₄₋₁₀ GR 138676	$\uparrow G_q$ -PLC	
CCK	CCK ₁ CCK ₂	ARL-15849, SR14613 BC-264, PBC-264	$\uparrow G_q$ -PLC	FK-480, lintitript Triglumida, PD-149164
NPY	Y ₁ Y ₂ Y ₄ Y ₅		$\uparrow G_i$ -AC ($\downarrow$ AMPc) $\downarrow$ Ampc $\uparrow G_q$ -PLC $\uparrow G_i$ -AC ($\downarrow$ AMPc)	GR231118 BIIE0246 CGP 71683A

DADLE, 2-Alanil-Leucina encefalina; DAMGO, 2-Ala-4-MeFe-5-Gli-encefalina.

Embora alguns desses receptores tenham sido encontrados no cérebro, a maior parte do interesse atual provém de observações farmacológicas, em vez de fisiológicas. Em todo o córtex e na formação hipocampal, a adenosina atua nas estruturas pré-sinápticas no sentido de inibir a liberação das aminas e dos aminoácidos transmissores. As respostas controladas pelo ATP foram relacionadas farmacologicamente a várias funções fisiopatológicas, como ansiedade, acidente vascular encefálico e epilepsia. Os antagonistas de A₁ estão sendo investigados como potenciais agentes terapêuticos para aumentar a consciência e o aprendizado. Os receptores A₂ e os receptores D₂ da dopamina parecem ser funcionalmente antagonistas, levando a investigação de antagonistas de A_{2a} como terapia adjuvante para doença de Parkinson (Jacobson e Gao, 2006).

Mediadores lipídicos. Pesquisadores estudaram as ações no SNC de algumas substâncias identificadas como reguladores fisiológicos dos sistemas distribuídos por todo o organismo. O ácido araquidônico, armazenado normalmente na membrana celular como éster de glicerol, pode ser liberado durante a hidrólise dos fosfolípidos (por reações envolvendo as fosfolipases A₂, C e D). As fosfolipases são ativadas por meio de vários receptores (Capítulo 3). O ácido

araquidônico pode ser convertido em reguladores altamente reativos por três vias enzimáticas principais (Capítulo 33): ciclo-oxigenases (que geram prostaglandinas e tromboxanos), lipo-oxigenases (que formam leucotrienos e outros catabólitos transitórios do ácido eicosatetraenoico) e CYP (que são indutíveis e também estão expressos em níveis baixos no cérebro). Os metabólitos do ácido araquidônico foram implicados como moduladores difusíveis no SNC, possivelmente envolvidos na formação de LTP e outras formas de plasticidade neuronal.

Óxido nítrico e monóxido de carbono. O óxido nítrico (NO), um regulador importante das respostas vasculares e inflamatórias, gerou interesse quanto às ações no SNC depois da caracterização das atividades da óxido nítrico cerebral sintetase (NOS) (ver Capítulo 3 e Boehning e Snyder, 2003). Tanto a forma constitutiva como a indutível de NOS estão expressas no cérebro. A aplicação de inibidores das NOS (p. ex., metilarginina e nitroarginina) e de doadores de NO (como o nitroprusseto) sugere o envolvimento do NO em inúmeros fenômenos neurológicos centrais, como liberação dos neurotransmissores e acentuação da neurotoxicidade mediada pelo glutamato (NMDA) e LTP. A NOS neuronal (NOSn) é ativada após o receptor mediado por NMDA mediar aumentos no

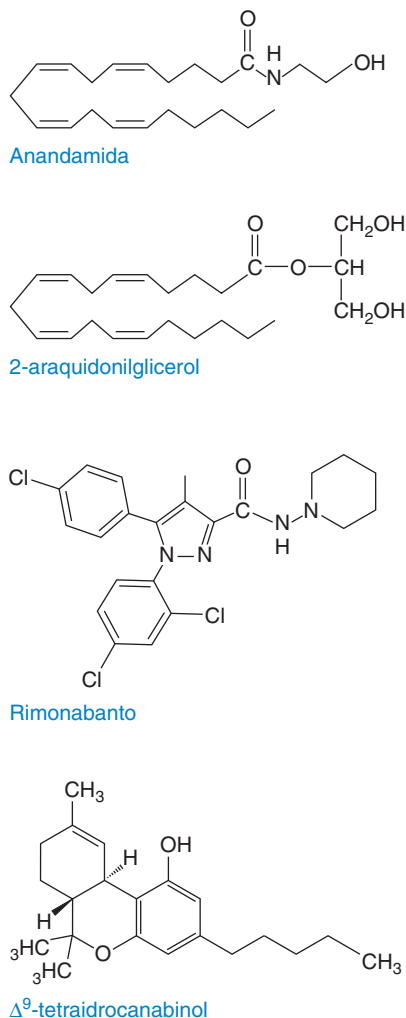


Figura 14-17 Ligandos do receptor canabinoide. Anadamida e 2-araquidonilglicerol são agonistas endógenos. Rimonabanto é um antagonista sintético do receptor CB. Δ⁹-tetra-hidrocanabinol é um agonista CB derivado da maconha.

Ca²⁺ intracelular. O NO difunde livremente através das membranas, atuando primariamente para estimular a guanililciclase solúvel, que catalisa a formação de GMP cíclico. A formação de NO também pode resultar em S-nitrosilação de resíduos de cisteína em uma variedade de proteínas como as proteínas G e os canais iônicos. Outros gases também podem atuar como mensageiros intracelulares. Um candidato é o monóxido de carbono (CO), que é gerado nos neurônios por três isoformas de hemeoxigenase (HO), a isoforma 2 predomina nos neurônios. Assim como o NO, o CO estimula a guanililciclase solúvel.

Citocinas. As citocinas são um grupo amplo e diverso de reguladores polipeptídicos produzidos em grandes quantidades no corpo por células de diferentes origens embrionárias. Os efeitos das citocinas são regulados pelas condições impostas por outras citocinas, que interagem em rede e produzem efeitos variáveis resultando em ações sinérgicas, aditivas ou contrárias. Os peptídeos gerados nos tecidos, conhecidos como *quimiocinas*, servem para atrair as células do sistema imune e da linhagem inflamatória para os espaços intersticiais.

Essas citocinas especiais têm suscitado o interesse como reguladores potenciais da inflamação do sistema nervoso (p. ex., estágios iniciais da demência, depois da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana e durante a recuperação de uma lesão traumática). Alguns dos fatores de estimulação e supressão do crescimento derivados das células gliais e neuroniais mais convencionais foram identificados anteriormente. O fato de os neurônios e astrócitos poderem ser induzidos em algumas condições fisiopatológicas a expressar citocinas ou outros fatores de crescimento obscurece ainda mais a linha divisória entre os neurônios e a glia (Campbell, 2004; Wang e cols., 2002).

AÇÕES DOS FÁRMACOS NO SNC

Especificidade e inespecificidade das ações dos fármacos no SNC

O efeito de um fármaco no SNC é considerado específico quando ele afeta um mecanismo molecular reconhecível e único para as células alvo que apresentam receptores para este composto. Por outro lado, o fármaco é considerado inespecífico quando produz efeitos em uma variedade de células alvo diferentes, afetando assim um conjunto diverso de sistemas neurobiológicos. Em geral, essa diferenciação é afetada pela relação entre dose e resposta do fármaco e da célula ou dos mecanismos estudados. Mesmo que o fármaco seja altamente específico quando testado em concentrações baixas, ele pode produzir ações inespecíficas com doses mais altas. Em geral, quanto mais potente é o fármaco em seu alvo desejado, menor é a probabilidade de ele exercer efeitos diferentes do alvo. Em contrapartida, mesmo os fármacos que têm um amplo espectro de atividade podem não atuar do mesmo modo em todos os níveis do SNC. Por exemplo, os sedativos, hipnóticos e anestésicos gerais poderiam ter muito pouca utilidade se os neurônios centrais que controlam os sistemas respiratório e cardiovascular fossem particularmente sensíveis às suas ações. Embora o alívio da dor seja a meta ao se administrar um opiáceo, deve-se também enfrentar os potenciais efeitos fora do alvo, como depressão respiratória e obstrução.

Depressores gerais (inespecíficos) do SNC

Esse grupo inclui os gases e os vapores anestésicos, os alcóois alifáticos e alguns fármacos hipnótico-sedativos. Esses compostos têm em comum a capacidade de deprimir os tecidos excitáveis em todos os níveis do SNC, resultando na redução da quantidade de transmissores liberados por cada impulso nervoso, assim como na depressão geral da reatividade pós-sináptica e no transporte iônico. Nas concentrações subanestésicas, essas substâncias (p. ex., etanol) podem exercer efeitos relativamente específicos em alguns grupos de neurônios, especialmente a tendência para causar dependência.

Estimulantes gerais (inespecíficos) do SNC

Os fármacos desse grupo incluem o pentilenotetrazol e os compostos semelhantes capazes de induzir intensa excitação do SNC, assim como as metilxantinas que possuem ação estimulante muito mais fraca. A estimulação pode ser induzida por dois mecanismos gerais: (1) bloqueio da inibição, ou (2) excitação neuronal direta que pode envolver o aumento da liberação de transmissores ou o prolongamento da ação dos transmissores, como ocorre quando a receptação de um transmissor liberado é inibida.

Quadro 14-10	
Características dos receptores purinérgicos	
CLASSE	SUBTIPO DE RECEPTOR
P1 (adenosina) Transdutor Agonistas Antagonistas	A₁ G _i CPA CPX A_{2A} G _s CGS21680 SCH58261 A_{2B} G _s MRS-1754 A₃ G _i IB-MECA
P2X (ionotrópico) Especificidade do substrato Antagonista	P2X₁ ATP > ADP NF449 P2X₂ ATP NF279 P2X₃ ATP TNP-ATP P2X₄ ATP > CTP prótons P2X₅ ATP PPADS P2X₆ desconhecido nenhum conhecido P2X₇ ATP Azul brilhante G
P2Y (metabotrópico) Transdutor Especificidade do substrato	P2Y₁ G _q ADP, ATP, ApoA P2Y₂ G _q , G _i ATP = UTP P2Y₄ G _q , G _i UTP > ATP P2Y₆ G _q UDP P2Y₁₁ G _q ATP > ADP P2Y₁₂ G _i ADP P2Y₁₃ G _i ADP P2X₁₄ G _i UDP-glicose ^a
^a P2Y ₁₄ liga UDP-glicose, UDP-galactose e/ou UDP-acetilglicosamina. NECA é um agonista não seletivo de receptores P1. CPA, N6-ciclopentiladenosina; CPX, 8-ciclopentil-1,3-dipropilxantina; IB-MECA, N6-(3-iodobenzil)-adenosina-5α-N-metilcarboxamida; NECA, 1-(6-amino-9H-purina-9-yl)-1-deoxi-N-etil-β-D-ribofuronamida; PPADS, ácido piridoxalfosfato-6-azofenil-2',4'-dissulfônico; TNP-ATP, 2',3'-O-(2,4,6-trinitrofenil)-adenosina-5'-trifosfato.	

Os compostos desse grupo podem causar depressão ou excitação. Em alguns casos, o fármaco pode produzir os dois efeitos ao mesmo tempo em sistemas diferentes. Alguns agentes desse grupo produzem pouco efeito no nível de excitabilidade com as doses usadas terapêuticamente. As classes principais de fármacos com ações no SNC são: anticonvulsivantes, agentes usados no tratamento da doença de Parkinson, analgésicos opioides e não opioides, supressores do apetite, antieméticos, analgésicos-antipiréticos, alguns estimulantes, agentes antidepressivos, antimaníacos e antipsicóticos, tranquilizantes, sedativos e hipnóticos e fármacos usados no tratamento da doença de Alzheimer (inibidores da colinesterase e neuroprotetores antiglutamato). Ainda que a seletividade da ação possa ser expressiva, os fármacos geralmente afetam várias funções neurológicas centrais com intensidades variáveis. Quando for desejável obter apenas um conjunto de efeitos em determinada situação terapêutica, os efeitos restantes do fármaco são entendidos como limitações à seletividade (*i.e.*, efeitos colaterais indesejáveis ou fora do alvo pretendido). A especificidade da ação de um fármaco frequentemente é superestimada. Isso se deve parcialmente ao fato de que os fármacos frequentemente são identificados pelo efeito implicado por seu nome de classe.

Características gerais dos fármacos com ações no SNC

Em muitos casos, combinações de fármacos com ações centrais são administradas com propósito terapêutico (p. ex., anticolinérgico e levodopa para doença de Parkinson). Entretanto, outras combinações farmacológicas podem ser deletérias em virtude dos efeitos aditivos ou mutuamente antagonísticos e perigosos.

O efeito de determinado fármaco no SNC pode ser aditivo com o estado fisiológico e os efeitos de outros agentes depressores e estimulantes. Por exemplo, os anestésicos são menos eficazes em um indivíduo hiperexcitável que nos pacientes sem tal condição; o contrário aplica-se aos estimulantes. Em geral, os efeitos depressores dos fármacos de diferentes classes são aditivos (p. ex., combinação potencialmente fatal de barbitúricos ou benzodiazepínicos com etanol), como ocorre com os efeitos dos estimulantes. Desse modo, a depressão respiratória causada pela morfina é acentuada ainda mais pelos agentes depressores, enquanto os fármacos estimulantes podem intensificar os efeitos excitantes da morfina e causar vômitos e convulsões.

O antagonismo entre depressores e estimulantes é variável. Existem alguns casos conhecidos de antagonismo farmacológico verdadeiro entre fármacos com ações no SNC; por exemplo, os antagonistas opioides podem antagonizar seletivamente os efeitos dos analgésicos opioides. Contudo, o antagonismo demonstrado entre dois agentes com ações no SNC mais frequentemente é de natureza fisiológica. Por exemplo, o paciente com depressão do SNC induzida por um opioide pode não voltar totalmente ao normal com a estimulação da cafeína.

Os efeitos seletivos dos fármacos nos sistemas específicos de neurotransmissores podem ser aditivos ou competitivos. O potencial para interações farmacológicas deve ser considerado sempre que esses fármacos forem administrados simultaneamente. Para atenuar essas interações, pode ser necessário um período de pausa na utilização do fármaco antes de modificar o tratamento; na verdade, o desenvolvimento de estados de dessensibilização e hipersensibilidade com o tratamento prolongado pode limitar a rapidez com que um fármaco pode ser suspenso e outro introduzido. Em geral, observa-se um efeito excitatório com as concentrações baixas de alguns

depressores, seja devido à depressão dos sistemas inibitórios ou a um aumento transitório da liberação dos transmissores excitatórios. Exemplos disso incluem o estágio de excitação observado durante a indução de anestesia geral. A fase de excitação tipicamente ocorre com concentrações baixas do agente depressor, mas sempre há depressão quando as concentrações do fármaco são aumentadas. Quando for conveniente, os efeitos excitantes podem ser atenuados pelo tratamento prévio com um depressor destituído desses efeitos (p. ex., benzodiazepínicos como medicação pré-anestésica). A estimulação aguda excessiva do eixo cerebroespinal normalmente é seguida de depressão, que em parte resulta da fadiga neuronal e da exaustão dos estoques de transmissores. A depressão pós-ictal soma-se aos efeitos dos depressores. A depressão aguda induzida pelos fármacos em geral não é seguida de estimulação. Contudo, a sedação ou a depressão crônica induzidas por fármacos podem ser seguidas de hiperexcitabilidade prolongada após a suspensão repentina das substâncias (barbitúricos ou álcool). Esse tipo de hiperexcitabilidade pode ser controlado eficazmente pelo mesmo depressor ou por outro fármaco (Capítulos 17, 23 e 24).

Organização das interações dos fármacos com ações no SNC. As propriedades estruturais e funcionais dos neurônios possibilitam um meio de especificar os locais possíveis onde os fármacos poderiam interagir por mecanismos específicos ou gerais no SNC. Nesse esquema, os fármacos que afetam o metabolismo energético, a integridade da membrana ou os equilíbrios iônicos entre os dois lados da membrana dos neurônios seriam classificados como agentes de ação geral. Também de ação geral seriam os fármacos que afetam os motores moleculares e portanto afetam o transporte de materiais dos corpos celulares para as terminações nervosas e vice-versa. Esses efeitos gerais podem apresentar relações entre dose e resposta ou tempo e resposta diferentes, por exemplo, de acordo com as propriedades neuronais como frequência de disparo, dependência da descarga de estímulos externos ou marca-passos internos, fluxos iônicos em repouso ou comprimento dos axônios. Em contrapartida, quando as ações de um fármaco podem ser relacionadas com aspectos específicos do metabolismo, da liberação ou da função de um neurotransmissor, é possível definir o local, a especificidade e o mecanismo de ação do fármaco por estudos sistemáticos das relações entre dose e resposta e tempo e resposta.

As ações dos fármacos que dependem dos transmissores podem ser classificadas em pré-sinápticas e pós-sinápticas. As ações pré-sinápticas incluem todos os eventos que ocorrem no pericário e na terminação nervosa e regulam a síntese (inclusive a aquisição dos substratos e cofatores necessários), o armazenamento, a liberação e o metabolismo dos transmissores. As concentrações dos transmissores podem ser reduzidas pelo bloqueio da síntese, inibição do armazenamento ou de ambos. A quantidade de transmissor liberado por impulso em geral é estável, mas pode ser submetida a regulação. As concentrações eficazes do transmissor podem ser aumentadas pela inibição de enzimas metabólicas ou pelo bloqueio de transportadores de recaptção. O transmissor liberado na sinapse também pode exercer ações na terminação da qual foi liberada, interagindo com receptores existentes nesses locais (autorreceptores). A ativação dos autorreceptores pré-sinápticos pode inibir ou estimular a taxa de liberação do transmissor e, dessa forma, constitui um mecanismo de retroalimentação para controlar a concentração do transmissor na fenda sináptica.

As ações pós-sinápticas incluem todos os eventos que se seguem à liberação do transmissor nas proximidades do receptor pós-sináptico. Exemplos disso são os mecanismos moleculares pelos quais a ocupação dos receptores altera as propriedades

da membrana da célula pós-sináptica (alterações do potencial de membrana), assim como reforçam as ações bioquímicas (p. ex., alterações das concentrações dos segundos mensageiros, das atividades das proteinocinasas e fosfoproteína fosfatase e da produção de fosfoproteínas). Os efeitos pós-sinápticos diretos dos fármacos em geral dependem da afinidade relativamente alta pelos receptores, ou da resistência à decomposição metabólica. Todas essas ações pré-sinápticas ou pós-sinápticas podem ser altamente específicas e entendidas como restritas a um único subgrupo quimicamente definido de células do SNC.

Convergência, sinergismo e antagonismo resultantes das interações dos transmissores. Embora a força da abordagem reducionista para clonar os cDNA para os receptores ou suas subunidades e determinar suas propriedades por expressão em células que normalmente não expressam o receptor ou a subunidade não possa ser subestimada, *a simplicidade dos modelos de cultura celular podem não reproduzir as nuances da função do receptor in vivo e podem desviar a atenção da complexidade do SNC inteiro*. Determinado neurotransmissor pode interagir simultaneamente com todas as diversas isoformas do seu receptor nos neurônios que também estão sob a influência de várias outras vias aferentes e seus transmissores. Por essa razão, o uso de sistemas de modelos para prever as consequências comportamentais ou terapêuticas dos fármacos em humanos pode falhar, como consequência da complexidade das interações possíveis, incluindo as diferenças entre os tecidos normais e alterados pelas doenças.

Descobrimto de fármacos para o SNC. Como fica evidente a partir da leitura dos capítulos a seguir, um grande número de agentes foi desenvolvido para tratar as doenças neuropsiquiátricas. Com raras exceções, esses agentes oferecem principalmente melhora sintomática; poucos são verdadeiramente modificadores da doença. Por exemplo, o uso de L-DOPA para tratar a doença de Parkinson alivia os sintomas de maneira eficaz, mas a doença continua a evoluir. De maneira semelhante, embora os antipsicóticos e os antidepressivos sejam frequentemente eficazes, os sintomas tendem a recorrer. Além disso, muitos fármacos desenvolvidos para tratar doenças do SNC não são uniformemente eficazes: aproximadamente um terço dos pacientes com depressão grave são “resistentes ao tratamento”. As doenças do SNC são complexas, com múltiplos sintomas, alguns dos quais, assim como os sintomas negativos da esquizofrenia, tendem a ser resistentes ao tratamento. Além disso, a complexidade do cérebro e de suas vias neuronais resulta em risco significativo de efeitos colaterais, mesmo quando o agente mais bioquimicamente seletivo é administrado. Efeitos colaterais particularmente preocupantes incluem discinesias tardias que podem resultar de tratamento prolongado com antipsicóticos e efeitos hipnóticos dos agentes usados para o tratamento de distúrbios convulsivos.

A ausência de tratamentos modificadores da doença para as doenças do SNC representa uma necessidade clínica não atendida muito significativa e torna a descoberta desses agentes prioridade alta. A descoberta de fármacos em geral é um esforço de alto risco/alta recompensa (Capítulo 1) e os agentes que atuam no SNC não são uma exceção. Acima de tudo, a probabilidade de sucesso para desenvolver um fármaco a partir do momento que um composto entra nos experimentos clínicos é de aproximadamente 10%; a taxa de sucesso para fármacos que atuam no SNC é um pouco menor. Vários fatores contribuem para o aumento da dificuldade e probabilidade reduzida de sucesso em esforços para desenvolver fármacos que tratam as doenças do SNC. Fatores que reduzem a probabilidade de sucesso incluem a complexidade das vias neuronais

que governam o comportamento e sua patologia e as barreiras de permeabilidade que restringem os fármacos a locais do SNC (incluindo a barreira hematoencefálica e os sistemas de exportação do fármaco; ver Capítulos 2 e 5). Por exemplo, um fármaco que afeta a transmissão serotinérgica pode afetar os 14 subtipos de receptor de 5-HT que estão envolvidos em uma variedade de sistemas biológicos. Além disso, os modelos animais de doenças do SNC com frequência são validados de modo incompleto e um efeito em um modelo animal pode não ser preditor de eficácia em doenças humanas. Por exemplo, inúmeros agentes reduzem a extensão do infarto quando administrados em animais após oclusão da artéria cerebral média, embora nenhum desses agentes tenha apresentado resultados positivos em experimentos clínicos com seres humanos. Alguns agentes que inibem a recaptação de 5-HT e NE são eficazes no tratamento da depressão. Em alguns modelos animais de depressão, esses agentes produzem efeito após uma única dose, que corresponde bem ao curso de tempo para inibição da recaptação do neurotransmissor em animais de laboratório, enquanto um período de várias semanas é tipicamente necessário para se observar um efeito terapêutico em seres humanos. Devido a essa discrepância, pode-se compreender a relutância das empresas farmacêuticas em investir em experimentos clínicos de novos antidepressivos com base nos efeitos em modelos animais.

Os experimentos clínicos representam outra área de desafio para o desenvolvimento de novos tratamentos para doenças do SNC. Por exemplo, o teste de um agente para tratar a depressão provavelmente requer que o experimento dure seis semanas ou mais e a taxa de resposta ao placebo deve exceder 50%. Essas condições exigem experimentos de grande porte, prolongados e, portanto, caros. Estudos de tratamentos para doença neurodegenerativa são ainda mais difíceis. Com as capacidades diagnósticas atuais, é difícil detectar uma mudança significativa na taxa de progressão do declínio cognitivo em pacientes com doença de Alzheimer em menos de um ano. Uma maneira de contornar o longo período necessário para detectar um resultado biológico significativo é através do uso de marcadores substitutos (p. ex., uma redução no colesterol sérico para melhora da morbidade e mortalidade cardiovascular). Infelizmente, existem relativamente poucos marcadores substitutos úteis para doenças do SNC.

Impacto da genômica na descoberta de fármacos que atuam no SNC. O sequenciamento do genoma humano tem o potencial de mudar de maneira significativa a descoberta do fármaco no SNC. Assim, o teste genético pode prever a probabilidade na qual um determinado indivíduo desenvolverá uma determinada doença, responderá a determinada terapia ou sofrerá efeitos colaterais decorrentes de determinado paradigma de tratamento. O teste genético pode ser particularmente importante no caso de doenças do SNC, onde a etiologia provavelmente é multigênica. As abordagens moleculares provavelmente irão acelerar o desenvolvimento de mais e mais aperfeiçoados modelos animais, que mimetizam melhor a doença humana.

BIBLIOGRAFIA

- Aimone JB, Deng W, Gage FH. Adult neurogenesis: integrating theories and functions. *Trends Cogn Sci*, **2010**, 14: in press.
- Alexander SPH, Mathie A, Peters JA. Guide to Receptors and Channels. *Br J Pharmacol*, **2006**, 147(s3):S1.
- Aston-Jones G, Chen S, Zhu Y, Oshinsky ML. A neural circuit for circadian regulation of arousal. *Nat Neurosci*, **2001**, 4:732–738.

- Bettler B, Kaupmann K, Mosbacher J, Gassmann M. Molecular structure and physiological functions of GABA_B receptors. *Physiol Rev*, **2004**, 84:835–867.
- Biel M, Michalakakis S. Cyclic nucleotide-gated channels. *Handb Exp Pharmacol*, **2009**, 191: 111–136.
- Bleich S, Romer K, Wiltfang J, Kornhuber J. Glutamate and the glutamate receptor system: A target for drug action. *Int J Geriatr Psychiatry*, **2003**, 18(Suppl 1):S33–S40.
- Boehning D, Snyder SH. Novel neural modulators. *Annu Rev Neurosci*, **2003**, 26:105–131.
- Bourne HR, Nicoll R. Molecular machines integrate coincident synaptic signals. *Cell*, **1993**, 72:65–75.
- Burnstock G. Noradrenaline and ATP: Co- transmitters and neuromodulators. *J Physiol Pharmacol*, **1995**, 46:365–384.
- Campbell IL. Chemokines as plurifunctional mediators in the CNS: Implications for the pathogenesis of stroke. *Ernst Schering Res Found Workshop*, **2004**, 45:31–51.
- Carson MJ. Microglia as liaisons between the immune and central nervous systems: Functional implications for multiple sclerosis. *Glia*, **2002**, 40:218–231.
- Carson MJ, *et al*. Mature microglia resemble immature antigen presenting cell. *Glia*, **1998**, 22:72–85.
- Catterall WA. Structure and function of voltage- gated ion channels. *Trends Neurosci*, **1993**, 16:500–506. Catterall WA, Epstein PN. Ion channels. *Diabetologia*, **1992**, 2:S23–S33.
- Clapham DE, Julius D, Montell C, Schultz G. Transient Receptor Channels. IUPHAR, **2002**. Available at: <http://www.iuphar-db.org/iuphar-ic/TRPC.html>. Accessed January 1, 2010.
- Conn PJ. Physiological roles and therapeutic potential of metabotropic glutamate receptors. *Ann NY Acad Sci*, **2003**, 1003:12–21.
- Conn PJ, Pin JP. Pharmacology and functions of metabotropic glutamate receptors. **1997**, *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 37:205–237.
- Cooper J, Bloom F, Roth R. *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*. Oxford University Press, New York, **2003**.
- Cowan WM, Harter DH, Kandel ER. The emergence of modern neuroscience: Some implications for neurology and psychiatry. *Annu Rev Neurosci*, **2000**, 23:343–391.
- Cowan WM, Kopnitsky KL, Hyman SE. The Human Genome Project and its impact on psychiatry. *Annu Rev Neurosci*, **2002**, 25:1–50.
- Darlison MG, Richter D. Multiple genes for neuropeptides and their receptors: Co- evolution and physiology. *Trends Neurosci*, **1999**, 22:81–88.
- Fritschy JM, Mohler H. GABA_A Receptor heterogeneity in the adult rat brain: differential regional and cellular distribution of seven major subunits. *J Comp Neurol*, **1995**, 359:154–194.
- Glass CK, Saijo K, Winner B, Marchetto MC, Gage FH. Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration. *Cell*, **2010**, 140:918–934.
- Giger RJ, Venkatesh K, Chivatakarn O, *et al*. Mechanisms of CNS myelin inhibition: evidence for distinct and neuronal all type specific receptor systems. *Restor Neurol Neurosci*, **2008**, 26:97–115.
- Greengard P. The neurobiology of dopamine signaling. *Biosc Rep*, **2001**, 21:247–269.
- Haeberlein SL, Lipton SA. Excitotoxicity in neurodegenerative disease *Encyc Neurosci*, **2009**, 4:77–86.
- Harmar AJ, Hills RA, Rosser EM, *et al*. IUPHAR- DB: The IUPHAR database of G protein-coupled receptors and ion channels. *Nucl Acids Res*, **2009**, 37, D680–D685.
- Herrling P. Excitatory amino acids. In, *Clinical Results with Antagonists*. Academic Press, San Diego, **1997**.
- Hofmann F, Biel M, Kaupp UB. Cyclic nucleotide- modulated channels. Available at: <http://www.iuphar-db.org/iupharic/CNGA.html>. Accessed January 1, **2010**.
- Hökfelt T, Bartfai T, Bloom F. Neuropeptides: Opportunities for drug discovery. *Lancet Neurol*, **2003**, 2:463–472.
- Hökfelt T, Broberger C, Xu ZQD, *et al*. Neuropeptides-an overview. *Neuropharmacology*, **2000**, 39:1337–1356.
- Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: Roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci*, **2001**, 24: 677–736.
- Husi H, *et al*. Proteomic analysis of NMDA receptor-adhesion protein signaling complexes. *Nat Neurosci*, **2000**, 3: 661–669.
- Jackson EK, Raghvendra DK. The extracellular cyclic AMP-adenosine pathway in renal physiology. *Annu Rev Physiol*, **2004**, 66:571–599.
- Jacobson KA, Gao ZG. Adenosine receptors as therapeutic targets. *Nat Rev Drug Discov*, **2006**, 5:247–264.
- Jahn R. Principles of exocytosis and membrane fusion. *Ann NY Acad Sci*, **2004**, 1014:170–178.
- Korpi ER, Grunder G, Luddens H. Drug interactions at GABA_A receptors. *Prog Neurobiol*, **2002**, 67:113–159.
- Kotecha SA, MacDonald JF. Signaling molecules and receptor transduction cascades that regulate NMDA receptor- mediated synaptic transmission. *Int Rev Neurobiol*, **2003**, 54:51–106.
- Lazarowski ER, Boucher RC, Harden TK. Mechanisms of release of nucleotides and integration of the action as P2X and P2Y-receptor activating molecules. *Mol Pharmacol*, **2003**, 64:785–795.
- Madinier A, Bertrand N, Mossiat C, *et al*. Microglial involvement in neuroplastic changes following focal brain ischemia in rats. *PLoS One*, **2009**, 4:e8101.
- Marchetto MC, Winner B, Gage FH. Pluripotent stem cells in neurodegenerative and neurodevelopmental diseases. *Hum Mol Genet*, **2010**, 19:R71–76.
- Mountcastle VB. The columnar organization of the neocortex. *Brain*, **1997**, 120:701–722.
- Murthy VN, Camilli PD. Cell biology of the presynaptic terminal. *Annu Rev Neurosci*, **2003**, 26:701–728.
- Nestler EJ, Hyman SE, Malenka RC. *Molecular Neuropharmacology*. McGraw- Hill, New York, **2001, 2009**.
- Nichols DE. Hallucinogens. *Pharmacol Ther*, **2004**, 101:131–181.
- Niswender CM, Herrick-Davis K, Dilley GE, *et al*. RNA editing of the human serotonin 5-HT_{2C} receptor, alterations in suicide and implications for serotonergic pharmacotherapy. *Neuropsychopharmacology*, **2001**, 24:478–491.
- Olsen RW, Betz H. GABA and Glycine. In, *Basic neurochemistry: molecular, cellular and medical aspects*, 7th ed. (Siegel GJ, Albers RW, Brady S, Price DD, eds.) Academic Press, Boston, **2005**, pp. 291–302.
- Ostrom RS, Naugle JE, Hase M, *et al*. Angiotensin II enhances adenylyl cyclase signaling via Ca²⁺/Calmodulin. G_q-G_s cross-talk regulates collagen production in cardiac fibroblasts. *J Biol Chem*, **2003**, 278:24461–24468.
- Pellerin L, Magistretti PJ. How to balance the brain energy budget while spending glucose differently. *J Physiol*, **2003**, 546 (Pt 2):325.
- Piomelli D. The molecular logic of endocannabinoid signaling. *Nat Rev Neurosci*, **2003**, 4:873–884.
- Ralevic V, Burnstock G. Receptors for purines and pyrimidines. *Pharm Rev*, **1998**, 50:413–492.
- Ramsey IS, Delling M, Clapham DE. An introduction to TRP channels. *Annu Rev Physiol*, **2006**, 68:619–647.
- Robas N, O'Reilly M, Katugampola S, Fidock M. Maximizing serendipity: strategies for identifying ligands for orphan G-protein-coupled receptors. *Curr Opin Pharmacol*, **2003**, 3:121–126.
- Robertson SJ, Ennion SJ, Evans RJ, Edwards FA. Synaptic P2X receptors. *Curr Opin Neurobiol*, **2001**, 11:378–386.

- Shepherd GM. *The Synaptic Organization of the Brain*. Oxford University Press, New York, **2003**.
- Siegel GJ, Albers RW, Brady ST, Price DL. *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects*. Elsevier, San Diego, **2006**.
- Sola M, Bavro VN, Timmins J, *et al*. Structural basis of dynamic glycine receptor clustering by gephyrin. *EMBO J*, **2004**, 23:2510–2519.
- Thurmond RL, Desai PJ, Dunford PJ, *et al*. A potent and selective histamine H₄ receptor antagonist with antiinflammatory properties. *J Pharmacol Exp Ther*, **2004**, 309:404–413.
- Unwin N. Nicotinic acetylcholine receptor at 9 Å resolution. *J Mol Biol*, **1993**, 229:1101–1124.
- Violin JD, Lefkowitz RJ. β -Arrestin-biased ligands at seven transmembrane receptors. *Trends Pharm Sci*, **2007**, 28; 416–422.
- Wang J, Asensio VC, Campbell IL. Cytokines and chemokines as mediators of protection and injury in the central nervous system assessed in transgenic mice. *Curr Top Microbiol Immunol*, **2002**, 265:23–48.
- Yu FH, Yarov-Yarovoy V, Gutman GA, Catterall WA. Overview of molecular relationships in the voltage-gated ion channel superfamily. *Pharmacol Rev*, **2005**, 57:387–395.

Tratamento farmacológico da depressão e dos transtornos de ansiedade

James M. O'Donnell e
Richard C. Shelton

A depressão e os transtornos de ansiedade são as doenças mentais mais comuns, acometendo mais de 10-15% da população em algum período de suas vidas. Tanto a ansiedade quanto os transtornos depressivos são tratáveis com terapia medicamentosa que tem sido desenvolvida desde a década de 1950. Com a descoberta de fármacos mais seletivos e seguros, o uso de antidepressivos e ansiolíticos mudou do domínio da psiquiatria para outras especialidades clínicas, como o atendimento primário. *Apesar da segurança relativa da maioria dos antidepressivos e ansiolíticos comumente usados, seu uso ideal requer uma compreensão clara de seu mecanismo de ação, farmacocinética, potenciais interações medicamentosas e diagnóstico diferencial de doenças psiquiátricas.*

Uma confluência de sintomas de depressão e ansiedade pode afetar um paciente de forma isolada; alguns dos fármacos abordados aqui são eficazes no tratamento de ambos os distúrbios, o que sugere mecanismos comuns subjacentes de fisiopatologia e resposta à farmacoterapia. Em grande medida, nossa compreensão atual dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes à depressão e ansiedade foi inferida a partir dos mecanismos de ação dos compostos psicofarmacológicos (Capítulo 14). Embora os transtornos de depressão e ansiedade envolvam uma ampla variedade de sintomas, como alterações do humor, do comportamento, da função somática e da cognição, já se conseguiu algum progresso no desenvolvimento de modelos animais que respondem com alguma sensibilidade e seletividade aos fármacos antidepressivos ou ansiolíticos (Cryan e Holmes, 2005; Miller e cols., 2010). Os trabalhos recentes têm se concentrado na identificação de endofenótipos associados a doenças psiquiátricas, com as metas de compreender sua fisiopatologia subjacente e alvejá-la farmacologicamente (Cannon e Keller, 2006). Embora os modelos animais sejam úteis para a pesquisa dos mecanismos farmacológicos de ação e para o fornecimento das evidências iniciais de eficácia, o desenvolvimento de fármacos antidepressivos e ansiolíticos depende de experimentos clínicos. No entanto, não é incomum os agentes psicofarmacológicos não apresentarem eficácia em experimentos clínicos; em grande medida, isso se deve a efeitos placebo significativos e à

ausência de metas objetivas e firmes. Apesar dessas limitações, os últimos 50 anos presenciaram avanços notáveis na descoberta e no desenvolvimento de fármacos para o tratamento de depressão e ansiedade.

CARACTERIZAÇÃO DO TRANSTORNO DEPRESSIVO E DE ANSIEDADE

Sintomas de depressão

A depressão, em geral, é classificada como depressão maior (depressão unipolar) ou depressão bipolar (doença maníaco-depressiva); a depressão bipolar e seu tratamento serão discutidos no Capítulo 16. O risco durante a vida de depressão unipolar é de aproximadamente 15%. As mulheres são duas vezes mais acometidas do que os homens (Kessler e cols., 1994). Os episódios depressivos são caracterizados por humor deprimido ou triste, preocupação pessimista, diminuição do interesse pelas atividades normais, alentecimento e falta de concentração, insônia ou aumento do sono, perda ou ganho significativo de peso devido à alteração dos padrões alimentares e de atividade, agitação ou atraso psicomotor, sentimentos de culpa e inutilidade, diminuição da energia e da libido e ideias suicidas, que ocorrem na maioria dos dias por um período de pelo menos duas semanas. Em alguns casos, a queixa principal dos pacientes envolve dor somática ou outros sintomas físicos e pode representar um desafio de diagnóstico para médicos de atenção primária. Os sintomas depressivos também podem ocorrer secundários a outras doenças, como hipotireoidismo, doença de Parkinson e doenças inflamatórias. Além disso, a depressão frequentemente complica o tratamento de outras doenças (p. ex., traumatismo grave, câncer, diabetes e doenças cardiovasculares, especialmente infarto do miocárdio) (Andrews e Nemeroff, 1994).

A depressão é subdiagnosticada e subtratada (Suominen e cols., 1998). Isto é particularmente preocupante devido ao risco inerente de suicídio associado à depressão. Cerca de 10-15% das pessoas com depressão grave tentam suicídio em algum momento (Chen e Dilsaver,

1996). Dessa forma, é importante que os sintomas de depressão sejam reconhecidos e tratados em tempo hábil. Além disso, a resposta ao tratamento deve ser avaliada bem como as decisões tomadas em relação ao tratamento continuado com o fármaco inicial, ajuste, terapia adjuvante ou medicação alternativa.

Sintomas de ansiedade

Os transtornos de ansiedade abrangem uma constelação de sintomas e incluem transtorno de ansiedade generalizada, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno do pânico, transtorno de estresse pós-traumático, transtorno de ansiedade de separação, fobia social, fobias específicas e estresse agudo (Atack, 2003). De modo geral, os sintomas de ansiedade que levam ao tratamento farmacológico são aqueles que interferem de maneira significativa na função normal. Os sintomas de ansiedade também são frequentemente associados à depressão e a outras condições clínicas.

A ansiedade é uma emoção humana normal, que serve a uma função adaptativa a partir de uma perspectiva psicobiológica. No entanto, no cenário psiquiátrico, sentimentos de medo ou temor que estão fora de foco (p. ex., transtorno de ansiedade generalizada) ou fora de escala se comparado com a ameaça percebida (p. ex., fobias específicas) frequentemente necessitam de tratamento. O tratamento medicamentoso inclui a administração aguda de medicamentos para controlar os episódios de ansiedade e o tratamento crônico ou repetido para gerenciar os transtornos de ansiedade não aliviados e contínuos.

FÁRMACOS ANTIDEPRESSIVOS

Mecanismos de ação. Muitos antidepressivos diferentes criaram registros de eficácia para o tratamento da depressão maior (Millan, 2006). No entanto, todos eles sofrem de algumas limitações em termos de eficácia, pois pelo menos 20% de todos os pacientes deprimidos são refratários aos vários e diferentes antidepressivos em doses adequadas (Rush e cols., 2006). Os medicamentos mais comumente usados, muitas vezes chamados de antidepressivos de segunda geração, são os inibidores seletivos de recaptação da serotonina (ISRSs) e os inibidores da recaptação de serotonina-norepinefrina (IRSNs), que têm maior eficácia e segurança em relação à maioria dos medicamentos mais antigos (ou seja, os antidepressivos da primeira geração). Inibidores relativamente seletivos da recaptação da norepinefrina também foram desenvolvidos como antidepressivos (p. ex., maprotilina, reboxetina).

Em sistemas de monoaminas, a recaptação do transmissor é o principal mecanismo pelo qual a neurotransmissão é terminada; assim, a inibição da recaptação pode aumentar a neurotransmissão, presumivelmente

diminuindo a depuração do transmissor da sinapse e prolongando o tempo de permanência do transmissor na sinapse. Aumentar a neurotransmissão pode, em seguida, levar a mudanças adaptativas (descritas mais adiante). Os inibidores da recaptação inibem tanto a SERT, o transportador de serotonina neuronal (5-hidroxitriptamina; 5-HT), quanto a NET, o transportador neuronal de norepinefrina (NE), ou ambas (Figura 15-1). Da mesma maneira, os fármacos de primeira geração, que incluem inibidores da monoaminaoxidase (IMAO) e antidepressivos tricíclicos (ADT), também aumentam a neurotransmissão monoaminérgica: os IMAO inibem o metabolismo da monoamina e assim aumentam o armazenamento do neurotransmissor nos grânulos secretores, os ADT inibem a captação de 5-HT e a norepinefrina. Embora eficazes, esses agentes de primeira geração apresentam efeitos colaterais e interações medicamentosas e alimentares que limitam a sua utilização relativamente aos antidepressivos mais recentes. O Quadro 15-1 resume as ações dos antidepressivos mais amplamente utilizados.

Todos os medicamentos habitualmente usados para tratar a depressão partilham, em algum nível, os efeitos primários sobre os sistemas neurotransmissores serotoninérgicos ou noradrenérgicos (Shelton e Lester, 2006). De modo geral, os antidepressivos melhoram a transmissão serotoninérgica ou noradrenérgica, embora a natureza desse efeito possa mudar com o tratamento crônico (Shelton, 2000). A dependência de muitos tratamentos atuais aos mecanismos serotoninérgicos ou noradrenérgicos é enfatizada por estudos clínicos que empregam estratégias de depleção da monoamina. Por exemplo, a depleção de triptofano que reduz de maneira aguda a neurotransmissão de 5-HT resulta em uma recidiva relativamente breve (um período de 5 a 10 h) dos sintomas de depressão em pacientes que haviam apresentado remissão com um ISRS, mas não com um inibidor da recaptação da NE (Delgado e cols., 1991). Inversamente, a depleção de catecolamina, por meio do bloqueio da enzima limitante da velocidade para a síntese de NE e dopamina (DA), resulta em uma recidiva dos sintomas em pacientes que recentemente apresentaram remissão sob tratamento com um inibidor da recaptação da NE, mas não um ISRS (Miller e cols., 1996). Os locais de interação dos fármacos antidepressivos com neurônios noradrenérgicos e serotoninérgicos são detalhados na Figura 15-1.

Os efeitos a longo prazo dos fármacos antidepressivos evocam mecanismos adaptativos ou reguladores que aumentam a eficácia da terapia. Estas respostas incluem aumento da densidade ou sensibilidade do receptor adrenérgico ou serotoninérgico, aumento do acoplamento receptor-proteína G e sinalização de nucleotídeos cíclicos, indução de fatores neurotróficos e aumento da neurogênese no hipocampo (Schmidt e Duman, 2007). Os efeitos antidepressivos persistentes dependem da inibição contínua de transportadores de 5-HT ou NE, ou aumento da neurotransmissão serotoninérgica e da noradrenérgica alcançado por um mecanismo farmacológico alternativo. Por exemplo, o tratamento crônico com alguns antidepressivos que interagem diretamente com os transportadores de monoaminas (p. ex., ISRSs, IRSNs ou inibidores da recaptação da NE) reduz a expressão e a atividade da 5-HT ou transportadores de NE no cérebro, o que resulta em aumento da neurotransmissão serotoninérgica ou noradrenérgica (Benmansour e cols., 1999; Zhao e cols., 2008). Uma evidência convincente sugere que a sinalização contínua através

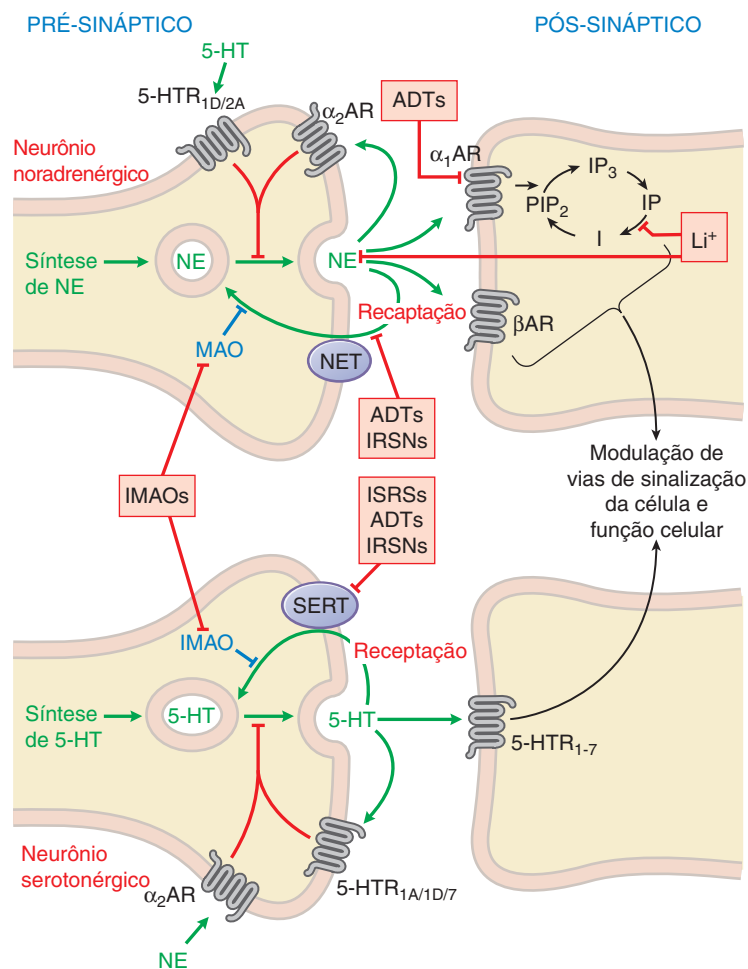


Figura 15-1 Locais de ação dos antidepressivos. Esquema que representa as terminações nervosas noradrenérgicas (no alto) e serotoninérgicas (embaixo). ISRSs, IRSNs e ADTs aumentam a neurotransmissão noradrenérgica ou serotoninérgica bloqueando o transportador de norepinefrina ou serotonina nos terminais pré-sinápticos (NET, SERT). Os IMAOs inibem o catabolismo da norepinefrina e da serotonina. Alguns antidepressivos como a trazodona e fármacos relacionados têm efeitos diretos nos receptores serotoninérgicos que contribuem para seus efeitos clínicos. O tratamento crônico com inúmeros antidepressivos dessensibiliza os autorreceptores e heterorreceptores pré-sinápticos, produzindo alterações de longa duração na neurotransmissão monoaminérgica. Os efeitos pós-receptores do tratamento antidepressivo, como modulação de sinalização de GPCR e ativação de proteinocinasas e canais iônicos, estão envolvidos na mediação dos efeitos a longo prazo dos fármacos antidepressivos. Observe que NE e 5-HT também afetam os neurônios uns dos outros.

de NE ou 5-HT aumenta a expressão de determinados produtos de genes a jusante, em particular o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), que parece estar relacionado com o mecanismo final da ação desses fármacos (Sen e cols., 2008). Infelizmente, nem as teorias anteriores de subregulação dos receptores monoaminérgicos e sinalização alterada nem as teorias atuais de neurogênese e modulação de fatores neurotróficos levou ainda a novos tratamentos antidepressivos. Os receptores do glutamato, neurocinina, hormônio de liberação da corticotropina e cíclicos e nucleotídeo cíclico fosfodiesterases podem ser alvos potenciais para o desenvolvimento de novos fármacos antidepressivos (O'Donnell e Zhang, 2004; Rakofsky e cols., 2009; Witkin e cols., 2007; Zarate e cols., 2006).

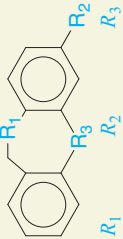
Considerações clínicas para fármacos antidepressivos

Após o início do tratamento com fármacos antidepressivos, geralmente há uma “defasagem terapêutica” com

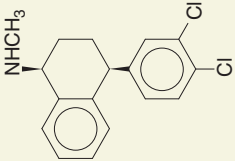
duração de 3-4 semanas antes de uma resposta terapêutica mensurável tornar-se evidente. Esta é a razão pela qual a eletroconvulsoterapia pode ser o tratamento de escolha para pacientes agitados, deprimidos, com um elevado risco de suicídio. Alguns pacientes podem responder ao tratamento antidepressivo antes de 3-4 semanas; outros podem exigir mais de oito semanas para uma resposta adequada. Alguns sintomas respondem mais rapidamente e são preditivos de uma resposta mais global (Katz e cols., 2004). Aproximadamente dois terços dos pacientes deprimidos irão apresentar uma diminuição de 50% nos sintomas de depressão ao longo de um ensaio com antidepressivo de oito semanas; um terço vai apresentar remissão completa com um único antidepressivo (Rush e cols., 2006). Em geral, se um paciente não responde a um determinado antidepressivo após uma tentativa de oito semanas em uma dose adequada, então mudar para outro

Quadro 15-1

Antidepressivos: estruturas químicas, doses e formas posológicas e efeitos colaterais

NOME GENÉRICO	DOSE E FORMAS POSOLÓGICAS		EFEITOS SOBRE AS AMINAS		EFEITOS COLATERAIS						
	Dose habitual ^a (mg/dia)	Forma posológica	Agitação	Convulsões	Sedação	Hipotensão	Efeitos anticolinérgicos	Efeitos gastrintestinais	Ganho ponderal	Efeitos sexuais	Efeitos cardíacos
Inibidores da recaptação da norepinefrina:											
Tricíclicos aminoterciários											
											
Amitriptilina	100-200	O, I	NE, 5-HT	2+	3+	3+	3+	0/+	2+	2+	3+
$\text{C} \begin{matrix} \text{H} \\ \text{C} = \text{CH}(\text{CH}_2)_2 \text{N}(\text{CH}_3)_2 \end{matrix}$											
Clomipramina	100-200	O	NE, 5-HT	3+	2+	2+	3+	+	2+	3+	3+
$\text{C} \begin{matrix} \text{Cl} \\ \text{N}-(\text{CH}_2)_3 \text{N}(\text{CH}_3)_2 \end{matrix}$											
Doxepina	100-200	O	NE, 5-HT	2+	3+	2+	2+	0-	2+	2+	3+
$\text{O} \begin{matrix} \text{H} \\ \text{C} = \text{CH}(\text{CH}_2)_2 \text{N}(\text{CH}_3)_2 \end{matrix}$											
Imipramina	100-200	O, I	NE, 5-HT	2+	2+	2+	2+	0/+	2+	2+	3+
$\text{C} \begin{matrix} \text{H} \\ \text{N}-(\text{CH}_2)_3 \text{N}(\text{CH}_3)_2 \end{matrix}$											
(+)-Trimipramina	75-200	O	NE, 5-HT	2+	3+	2+	3+	0/+	2+	2+	3+
$\text{C} \begin{matrix} \text{H} \end{matrix}$											
Inibidores da recaptação da norepinefrina. Tricíclicos aminosecundários											
Amoxapina	200-300	O	NE, DA	2+	+	2+	+	0/+	+	2+	2+
Desipramina	100-200	O	NE	+	0/+	+	+	0/+	+	2+	2+

Maprotilina	100-150	O	NE	0/+	3+	2+	2+	0/+	+	2+	2+
Nortriptilina	75-150	O	NE	0	+	+	+	0/+	+	2+	2+
Protriptilina	15-40	O	NE	2+	2+	0/+	+	0/+	+	2+	3+
Inibidores seletivos da recaptação de serotonina											
(±)-Citalopram	20-40	O	5-HT	0/+	0	0/+	0	3+	0	3+	0
(+)-Escitalopram	10-20	O	5-HT	0/+	0	0/+	0	3+	0	3+	0
(±)-Fluoxetina	20-40	O	5-HT	+	0/+	0/+	0	3+	0/+	3+	0/+
Fluvoxamina	100-200	O	5-HT	0	0	0/+	0	3+	0	3+	0
(-)-Paroxetina	20-40	O	5-HT	+	0	0/+	0	3+	0	3+	0
(+)-Sertralina	100-150	O	5-HT	+	0	0/+	0	3+	0	3+	0



(continua)

Quadro 15-1

Antidepressivos: estruturas químicas, doses e formas posológicas e efeitos colaterais (Continuação)

NOME GENÉRICO	DOSE E FORMAS POSOLÓGICAS		EFEITOS SOBRE AS AMINAS	EFEITOS COLATERAIS								
	Dose habitual ^a (mg/dia)	Forma posológica		Agitação	Convulsões	Sedação	Hipotensão	Efeitos anticolinérgicos	Efeitos gastrintestinais	Ganho ponderal	Efeitos sexuais	Efeitos cardíacos
Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (cont.)												
(±)-Venlafaxina	75-225	O	5-HT, NE	0/+	0	0	0	0	3+	0	3+	0/+
Antidepressivos atípicos												
(-)-Atomoxetina	40-80 (crianças mg/kg)	O	NE	0	0	0	0	0	0/+	0	0	0
Bupropiona	200-300	O	DA, ?NE	3+	4+	0	0	0	2+	0	0	0
(+)-Duloxetina	80-100	O	NE, 5-HT	+	0	0/+	0/+	0	0/+	0/+	0/+	0/+

(±)-Mirtazapina	15-45	O	5-HT, NE	0	0	4+	0/+	0	0/+	0	0
Nefazodona	200-400	O	5-HT	0	0	3+	0	0	2+	0/+	0/+
Trazodona [†]	150-200	O	5-HT	0	0	3+	0	0	2+	+	0/+
Inibidores da monoaminoxidase											
Fenelzina	30-60	O	NE, 5-HT, DA	0/+	0	+	+	0	0/+	+	3+
Tranilcipromina	20-30	O	NE, 5-HT, DA	2+	0	0	+	0	0/+	+	2+
(-)-Selegilina	10	O	DA, ?NE, ?5-HT	0	0	0	0	0	0	0	+

Nota: a maioria dos fármacos é sais cloridrato, mas a FLUVOXAMINA e a TRIMIPRAMINA são maleatos; o CITALOPRAM é um bromidrato, enquanto a MIRTAZAPINA é uma base livre. A selegilina foi aprovada para os estágios iniciais da doença de Parkinson, mas pode produzir efeitos antidepressivos, especialmente se usada em doses diárias de 20 mg e está sendo estudada para administração em forma de adesivo transdérmico.

^a Tanto doses mais altas quanto mais baixas algumas vezes são utilizadas, dependendo das necessidades individuais do paciente e da resposta ao fármaco; consulte a literatura e as recomendações posológicas aprovadas pelo FDA.

O, comprimido ou cápsula oral; I, injetável; NE, norepinefrina; 5-HT, serotonina; DA, dopamina; 0, desprezível; 0/+, mínimo; +, suave; 2+, moderado; 3+ moderadamente grave; 4+ grave.

Outros efeitos colaterais significativos para fármacos isolados são descritos no texto.

mecanismo de ação diferente é o próximo passo razoável (p. ex., ISRS para IRSN). Se uma resposta parcial for observada, outros fármacos podem ser adicionados aos medicamentos ISRS ou IRSN primários; estes medicamentos aditivos incluem o fármaco antidepressivo bupropiona, hormônio da tireoide (tri-iodotironina) ou um antipsicótico atípico (aripirazol ou olanzapina) (Shelton, 2007). Após a fase de sucesso do tratamento inicial, uma fase do tratamento de manutenção de 6-12 meses é típica, após o qual o fármaco é gradualmente retirado. Se um paciente sofrer dois episódios separados de depressão maior ou estiver cronicamente deprimido (mais de 2 anos), aconselha-se o tratamento ao longo da vida com um antidepressivo. Algumas psicoterapias como a terapia cognitiva comportamental ou a terapia de ativação comportamental são as opções adequadas para muitos pacientes e podem reduzir o risco de recidiva (DeRubeis e cols., 2008). Finalmente, em adição à eletroconvulsoterapia, outras intervenções não farmacológicas foram desenvolvidas; essas incluem a estimulação transmag-nética do cérebro e a estimulação profunda do cérebro (Rakofsky e cols., 2009).

O desafio do manejo do episódio depressivo através da “defasagem terapêutica” é agravado pelo aparecimento precoce de efeitos colaterais. A maioria das reações adversas é bem tolerada. Um aspecto significativo do tratamento eficaz da depressão é informar ao paciente sobre a evolução temporal tanto dos efeitos terapêuticos quanto dos colaterais de medicamentos e incentivar a persistência no tratamento.

Outra questão importante no uso de antidepressivos é um fenômeno conhecido como “mudança (*switch*)” de um episódio depressivo a um episódio maníaco ou hipomaníaco (Goldberg e Truman, 2003), um desafio importante no tratamento da doença bipolar. Por esta razão, antidepressivos não são recomendados como monoterapia para a doença bipolar. Entretanto, pacientes com doença bipolar podem apresentar episódios depressivos maiores no início do curso de sua doença. Os ISRSs e a bupropiona podem apresentar uma probabilidade um pouco menor de induzir a mudança de depressão para mania do que os antidepressivos de outras classes farmacológicas.

Uma questão controversa em relação à utilização de todos os antidepressivos é a sua relação com o suicídio (Mann e cols., 2006). Faltam dados que estabeleçam uma ligação clara entre tratamento com antidepressivos e o suicídio. De modo geral, por razões de segurança, os pacientes suicidas não são incluídos em ensaios clínicos destinados a obter a aprovação para a comercialização de um novo medicamento. Assim, o FDA usa a “suicidalidade” (ideação suicida ou tentativas de suicídio e comportamento autoflagelante) como uma representação para o risco de suicídio. O FDA publicou um alerta “tarja preta” com relação ao uso de ISRSs e uma série de outros antidepressivos em crianças e adolescentes, especialmente durante a fase inicial do tratamento, devido à possibilidade de uma associação entre o tratamento antidepressivo e suicídio. No entanto, há fortes evidências epidemiológicas de que a taxa de suicídio tem diminuído desde que os ISRSs foram prescritos pela primeira vez e, em seguida, ganharam uma utilização generalizada; estes dados, no entanto, não podem demonstrar uma relação causal. Uma análise dos registros de saúde de mais de 65.000 pacientes submetidos a

diferentes tipos de tratamentos farmacológicos para a depressão não encontrou nenhuma sugestão de aumentos de suicídio ou tentativas de suicídio (Simon e cols. 2006). Pertinente a este ponto está a constatação de que houve um aumento no suicídio de crianças e adolescentes, após as autoridades reguladoras nos EUA e Europa publicarem advertências de saúde pública sobre uma possível associação entre antidepressivos e ideação e atos suicidas, talvez devido a uma redução do uso de antidepressivos nesses grupos de pacientes após o anúncio (Gibbons e cols., 2007). A maioria dos médicos concorda que, para pacientes gravemente deprimidos, o risco de não estar sob tratamento com um fármaco antidepressivo eficaz supera o risco de ser tratado com um. Obviamente, o bom senso clínico também exige que se dê atenção especial a pacientes potencialmente suicidas, independentemente do seu tratamento medicamentoso. Além disso, pacientes e familiares devem ser aconselhados a procurar exacerbação dos sintomas, tais como insônia, agitação, ansiedade, ou aparecimento ou agravamento de pensamentos e comportamentos suicidas, especialmente na fase inicial da terapia.

Inibidores da monoaminoxidase

A primeira classe de fármacos com efeitos antidepressivos relativamente específicos foi a de inibidores da MAO (Hollister, 1981). Descobriu-se que a iproniazida, que foi desenvolvida inicialmente para o tratamento da tuberculose, tinha efeitos de melhora do humor em pacientes com tuberculose. Posteriormente, demonstrou-se que a iproniazida inibia a MAO, levando ao desenvolvimento de outros inibidores da MAO, como fenelzina, isocarboxazida e tranilcipromina. Como inibidores irreversíveis tanto da MAO-A quanto da MAO-B, esses fármacos apresentam efeito pronunciado sobre a capacidade do corpo de metabolizar monoaminas endógenas (p. ex., 5-HT, NE e DA) e monoaminas exógenas (p. ex., tiramina). A proteção das monoaminas exógenas conduz a interações medicamentosas e alimentares significativas. Mais recentemente, foram desenvolvidos inibidores reversíveis e seletivos da MAO-A e MAO-B (Livingston e Livingston, 1996) e esses têm menos efeitos colaterais e menos interações com alimentos e outros fármacos. O inibidor seletivo da MAO-B selegilina é utilizado no tratamento da doença de Parkinson; os inibidores seletivos da MAO-A, como a moclobemida, são antidepressivos eficazes, mas não são aprovados para uso nos EUA.

Antidepressivos tricíclicos e inibidores seletivos da recaptação

O desenvolvimento inicial dos ADTs resultou em caracterização psicofarmacológica de uma série de análogos estruturais que haviam sido desenvolvidos como potenciais anti-histamínicos, sedativos, analgésicos e fármacos antiparkinsonianos (Hollister, 1981). Um dos compostos, a imipramina, que tem uma estrutura semelhante à fenotiazina, modificou o comportamento em modelos animais. Ao contrário das fenotiazinas, a imipramina apresentou eficácia limitada nos pacientes esquizofrênicos, mas melhora dos sintomas de depressão. A imipramina e os ADTs relacionados tornaram-se o pilar do tratamento medicamentoso da depressão, até o desenvolvimento posterior dos ISRSs.

Os ADTs com uma cadeia lateral de amina terciária, como a amitriptilina, doxepina e imipramina, inibem a captação tanto da norepinefrina quanto da serotonina, enquanto a clomipramina é um tanto seletiva para a inibição da captação da serotonina. A modificação química da estrutura do ADT levou ao primeiro ISRS zimelidina que, apesar de eficaz, foi retirado do mercado devido a efeitos adversos graves. A fluoxetina e a fluvoxamina foram os primeiros ISRSs amplamente utilizados. Ao mesmo tempo, os inibidores seletivos da recaptação de norepinefrina entraram em desenvolvimento clínico;

embora não aprovado para uso nos EUA para o tratamento da depressão, um inibidor da recaptação de norepinefrina, atomoxetina, é usado para o tratamento do distúrbio de déficit de atenção com hiperatividade. Os esforços subsequentes para o desenvolvimento de fármacos concentraram-se nos inibidores de recaptação de serotonina e da norepinefrina (IRSNs), resultando na venlafaxina e duloxetina, que não possuem a farmacologia complexa do receptor exibida pelos ADTs.

Inibidores seletivos de recaptação da serotonina

Inúmeros ISRSs foram introduzidos de 1984 a 1997, como a fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram e fluvoxamina; o FDA aprovou a fluvoxamina para o tratamento do transtorno obsessivo compulsivo e transtorno de ansiedade social, mas não para depressão. O citalopram é indicado para utilização no transtorno disfórico pré-menstrual. Todos os ISRSs apresentam uma clara melhora na margem de segurança em comparação com os ADTs e são muito mais seguros em caso de *overdose*, na prática clínica afetaram uma ampla variedade de problemas psiquiátricos, comportamentais e clínicos, para os quais são utilizados, com ou sem indicações na bula.

Os ISRSs são eficazes no tratamento da depressão maior. Em estudos típicos, apenas cerca de dois terços dos pacientes tratados com ISRS, comparados com cerca de um terço dos pacientes tratados com placebo, exibem uma redução de 50% de sintomas depressivos durante um experimento de 6-8 semanas. O tratamento com ISRS resulta em aproximadamente 35% de remissão dos pacientes, como definido pelo Escore de Classificação da Depressão de Hamilton < 7, indicativo de uma resolução completa dos sintomas, em comparação com 25% dos pacientes que experimentam uma remissão com tratamento com placebo (Rush e cols., 2006).

Além do uso como antidepressivo, os ISRSs também são ansiolíticos com eficácia demonstrada no tratamento da ansiedade generalizada, pânico, ansiedade social e transtorno obsessivo-compulsivo. A sertralina e a paroxetina também foram aprovadas para o tratamento do transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), embora o tratamento desta condição permaneça altamente desafiador. Os ISRSs também são usados no tratamento da síndrome pré-menstrual disfórica e para prevenir sintomas vasovagais em mulheres pós-menopausa (embora o IRSN venlafaxina seja o fármaco mais extensamente estudado para esse problema).

Mecanismo de ação. SERT medeia a recaptação da serotonina no terminal pré-sináptico; a captação neuronal é o processo primário pelo qual a neurotransmissão através da 5-HT é encerrada (Figura 15-1). Assim, o tratamento com um ISRS inicialmente bloqueia a recaptação e resulta em neurotransmissão serotoninérgica aumentada e prolongada. Os ISRSs usados clinicamente são relativamente seletivos, ou seja, 10 vezes ou mais, para inibição de SERT em relação a NET (Quadro 15-2). A disponibilidade de

quantidades maiores de serotonina nas sinapses estimula um grande número de subtipos de receptores pós-sinápticos da 5-HT, assim como receptores dos terminais somatodendríticos e pré-sinápticos que regulam a atividade serotoninérgica e a liberação de serotonina.

O tratamento com ISRS provoca a estimulação dos autorreceptores 5-HT_{1A} e 5-HT₇ nos corpos celulares no núcleo da rafe e dos autorreceptores 5-HT_{1D} nos terminais serotoninérgicos e isto reduz a síntese e a liberação de serotonina para níveis anteriores aos do uso do fármaco. Com a repetição do tratamento com ISRSs, há uma hiporregulação e dessensibilização gradativa desses mecanismos autorreceptores. Além disso, a hiporregulação dos receptores pós-sinápticos 5-HT_{2A} pode contribuir diretamente para a eficácia do antidepressivo ou influenciar a função dos neurônios noradrenérgicos e de outros tipos *via* heterorreceptores serotoninérgicos. Outros receptores pós-sinápticos 5-HT provavelmente continuam responsivos a concentrações sinápticas aumentadas de 5-HT e contribuem para os efeitos terapêuticos dos ISRSs.

Os efeitos de desenvolvimento mais tardio do tratamento com ISRS também podem ser importantes nas respostas finais de mediação terapêutica. Esses incluem o aumento contínuo da sinalização e da fosforilação do AMP cíclico do fator de transcrição nuclear CREB, assim como aumentos na expressão de fatores tróficos, tais como BDNF. Além disso, o tratamento com ISRS aumenta a neurogênese a partir das células progenitoras no núcleo denteado do hipocampo e da zona subventricular (Santarelli e cols., 2003). Em modelos animais, alguns efeitos comportamentais dos ISRSs dependem do aumento da neurogênese (provavelmente através de expressão aumentada de BDNF e seu receptor TrkB), sugerindo um papel para este mecanismo nos efeitos antidepressivos. Evidências recentes indicam a presença de células progenitoras neurais no hipocampo humano, fornecendo algum suporte para a relevância desse mecanismo para a situação clínica (Mangano e cols., 2007). Além disso, o tratamento repetido com ISRSs reduz a expressão de SERT, resultando em depuração reduzida do 5-HT liberado e em aumento da neurotransmissão serotoninérgica. Essas alterações na expressão do transportador são semelhantes às mudanças comportamentais observadas nos modelos animais, sugerindo algum papel para esse mecanismo regulador nos efeitos de desenvolvimento tardio dos ISRSs (Zhao e cols., 2009). Essas mudanças comportamentais persistentes dependem do aumento da neurotransmissão serotoninérgica, de maneira semelhante ao que foi demonstrado clinicamente com uso de estratégias de depleção (Delgado e cols., 1991).

Inibidores de recaptação de serotonina-norepinefrina

Muitos ADTs mais antigos bloqueiam tanto SERT quanto NET, mas com uma carga de efeitos colaterais alta. Quatro medicamentos com estrutura não tricíclica que inibem a recaptação tanto de 5-HT quanto norepinefrina foram aprovados para uso nos EUA para tratamento da depressão, transtornos de ansiedade e dor: venlafaxina e seu metabólito demetilado, desvenlafaxina, duloxetina e milnaciprano (aprovado apenas para dor da fibromialgia nos EUA). Os usos não aprovados incluem incontinência urinária por estresse (duloxetina), autismo, transtornos de compulsão alimentar, rubores, síndromes algícas, distúrbios disfóricos pré-menstruais e transtorno do estresse pós-traumático (venlafaxina).

O fundamento tradicional do desenvolvimento desses agentes mais recentes era que almejar tanto SERT quanto NET, análogos aos efeitos de alguns ADTs, pode melhorar a resposta geral ao tratamento. A metanálise fornece algum suporte para essa hipótese (Entsuah e cols., 2001). Especificamente, a taxa de remissão para

Quadro 15-2

Potências dos antidepressivos nos transportadores humanos para norepinefrina (NET), serotonina (SERT) e Dopamina (DAT)

FÁRMACO	NET	SERT	DAT	SELETIVIDADE
Seletivos para NE			NET versus SERT	
Oxaprotilina	5	4.000	4.350	800
Maprotilina	11,1	5.900	1.000	532
Viloxazina	156	17.000	100.000	109
Nomifensina	15,6	1.000	55,6	64
Desipramina	0,8	17,5	3.200	22
Protriptilina	1,4	19,6	2.130	14
Atomoxetina	3,5	43	1.270	12
Reboxetina	7,1	58,8	11.500	8,3
Nortriptilina	4,4	18,5	1.140	4,2
Amoxapina	16,1	58,5	4.350	3,6
Doxepina	29,4	66,7	12.200	2,3
Seletivos para 5-HT			SERT versus NET	
S-Citalopram	7.840	1,1	> 10.000	7.127
R,S-Citalopram	5.100	1,4	28.000	3.643
Sertralina	417	0,3	25	1.390
Fluvoxamina	1.300	2,2	9.100	591
Paroxetina	40	0,1	500	400
Fluoxetina	244	0,8	3.600	305
Clomipramina	37	0,3	2.200	123
Venlafaxina	1.060	9,1	9.100	116
Nor ₁ -citalopram	780	7,4	—	105
Nor ₂ -citalopram	1.500	24	—	63
Zimelidina	9.100	152	12.000	60
Trazodona	8.300	160	7.140	52
Imipramina	37	1,4	8.300	26
Norfluoxetina	410	25	1.100	16
Amitriptilina	34,5	4,3	3.200	8,0
Duloxetina	11,2	1,6	—	7,0
Dotiepina	45,5	8,3	5.300	5,5
Norsertalina	420	76	440	5,5
Milnaciprano	200	123	—	1,6
Seletivos para DA			DAT versus NET	
Bupropiona	52.600	9.100	526	1.000

Os valores mostrados são constantes experimentalmente determinadas (valores K_i , nM) para inibição da função de NET, SERT e DAT humanos expressos em linhas celulares. Os fármacos mostrados incluem antidepressivos clinicamente usados, importantes metabólitos e fármacos experimentais não usados clinicamente. A seletividade é definida como a razão entre valores relevantes de K_i (SERT/NET, NET/SERT, NET/DAT). A bupropiona é seletiva para DAT em comparação com NET e SERT.

Fonte: Dados são adaptados de Frazer (1997), Owens e colaboradores (1997) e Leonard e Richelson (2000).

venlafaxina parece ligeiramente melhor do que para ISRSs em experimentos comparativos. No entanto, muitos dos estudos incluídos na metanálise usaram uma dose diária de venlafaxina de 150 mg, que teria efeitos modestos na neurotransmissão noradrenérgica. A duloxetine, além de ser aprovada para uso no tratamento de depressão e de ansiedade, também é usada para o tratamento de fibromialgia e dor neuropática associada a neuropatia periférica.

Mecanismo de ação. Os IRSNs inibem tanto SERT quanto NET (Quadro 15-2). Dependendo do fármaco, da dose e da potência em cada local, os IRSNs provocam aumento da neurotransmissão serotoninérgica e/ou noradrenérgica. Semelhante à ação dos ISRSs, a inibição inicial de SERT induz ativação de autorreceptores 5-HT_{1A} e 5-HTT_{ID}. Esta ação diminui a neurotransmissão serotoninérgica por um mecanismo de retroalimentação negativa até que estes autorreceptores serotoninérgicos sejam dessensibilizados. Então, a concentração aumentada de serotonina na sinapse pode interagir com receptores pós-sinápticos 5-HT.

Antagonistas dos receptores da serotonina

vários antagonistas da família 5-HT de receptores são antidepressivos eficazes, embora a maioria dos agentes desta classe também afete outras classes de receptores. A classe inclui dois pares de análogos estruturais próximos, trazodona e nefazodona, bem como a mirtazapina e mianserina (não comercializada nos EUA).

A eficácia da trazodona pode ser um pouco mais limitada do que a dos ISRSs; no entanto, doses baixas de trazodona (50 a 100 mg) foram usadas amplamente tanto isoladamente quanto de maneira concomitante com ISRSs ou IRSNs para tratar insônia. Quando usada para tratar depressão, a trazodona é tipicamente iniciada com 150 mg/dia em doses fracionadas com aumentos de 50 mg a cada 3-4 dias. A dose máxima recomendada é de 400 mg/dia para pacientes ambulatoriais e 600 mg/dia para pacientes internados.

Tanto a mianserina quanto a mirtazapina são bastante sedativas e são tratamentos de escolha para alguns pacientes deprimidos com insônia. A dose inicial recomendada é de 15 mg/dia com uma dose máxima recomendada de 45 mg/dia. Como a meia-vida é de 16-30 h, o intervalo recomendado para mudanças de dose é de não menos que duas semanas.

Mecanismo de ação. Os efeitos farmacológicos mais potentes da trazodona são o bloqueio de 5-HT₂ e os receptores α_1 -adrenérgicos. A trazodona também inibe o transportador de serotonina, mas é acentuadamente menos potente para essa ação com relação a seu bloqueio de receptores de 5-HT_{2A}. De maneira semelhante, a ação farmacológica mais potente da nefazodona também é o bloqueio da família de receptores de 5-HT₂.

Tanto a mirtazapina quanto a mianserina bloqueiam potencialmente os receptores da histamina H₁. Elas também têm alguma afinidade com os receptores α_2 -adrenérgicos, o que é considerado relacionado à eficácia terapêutica, mas esse ponto é questionável. Suas afinidades para receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} e 5-HT₃ são altas, embora menos do que para os receptores de histamina H₁. Demonstrou-se, em estudos duplo-cegos placebo-controlados, que esses dois fármacos aumentam a resposta antidepressiva quando combinados com ISRS se comparado com a ação dos ISRSs isoladamente. Não se sabe exatamente qual é o receptor de monoamina responsável pelos efeitos de mirtazapina e mianserina, embora os dados de experimentos clínicos sugiram que a olanzapina, aripiprazol e quetiapina aumentem os efeitos terapêuticos dos ISRSs ou IRSNs, um indício importante de que sua capacidade exclusiva de bloquear o receptor de 5-HT_{2A} é a ação farmacológica partilhada mais potente entre esses fármacos antidepressivos e antipsicóticos.

Bupropiona

A bupropiona é discutida separadamente, pois parece agir através de mecanismos múltiplos. Ela melhora tanto a neurotransmissão noradrenérgica quanto dopaminérgica através da inibição da recaptação (Quadro 15-2); além disso, seu mecanismo de ação pode envolver a liberação pré-sináptica de NE e DA (Foley e cols., 2006). A bupropiona é indicada para o tratamento da depressão, prevenção de transtorno depressivo sazonal, e como tratamento para cessação do tabagismo. A bupropiona tem efeitos sobre o EEG do sono, que são contrários aos da maioria dos fármacos antidepressivos. A bupropiona pode melhorar os sintomas do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e tem sido utilizado sem aprovação (*off-label*) para a dor neuropática e perda de peso. Clinicamente, a bupropiona é largamente utilizada em combinação com ISRSs para obter uma resposta maior do antidepressivo; no entanto, existem dados clínicos muito limitados que forneçam suporte consistente para esta prática.

Mecanismo de ação. A bupropiona parece inibir NET. Também bloqueia a DAT, mas seus efeitos sobre este transportador não são particularmente potentes em estudos com animais. Além disso, tem efeitos sobre VMAT2, o transportador vesicular de monoamina (ver Figura 8-6). O metabólito hidroxibupropiona pode contribuir para os efeitos terapêuticos da bupropiona: este metabólito parece ter uma farmacologia semelhante e está presente em níveis substanciais.

Antipsicóticos atípicos

Além de seu uso na esquizofrenia, depressão bipolar e depressão maior com transtornos psicóticos, os antipsicóticos atípicos ganharam ainda mais uso fora da bula para a depressão sem características psicóticas (Jarema, 2007). De fato, tanto o aripiprazol adicionado aos ISRSs e IRSNs quanto uma combinação de olanzapina e o ISRS fluoxetina foram aprovados pelo FDA para a depressão maior resistente ao tratamento (ou seja, após uma resposta inadequada a pelo menos dois antidepressivos diferentes).

A dose inicial recomendada de aripiprazol é de 2-5 mg/dia com uma dose recomendada máxima de 15 mg/dia após aumentos não superiores a 5 mg/dia a cada semana. A combinação olanzapina-fluoxetina está disponível nas combinações de dose fixa de 6 ou 12 mg de olanzapina e 25 ou 50 mg de fluoxetina. A quetiapina pode ter ações antidepressivas primárias por si só ou benefício adjuvante para depressão resistente ao tratamento; tem uso *off-label* para a insônia. A quetiapina também está atualmente sob revisão pelo FDA para indicações adicionais em depressão maior e transtorno de ansiedade generalizada.

Mecanismo de ação. O mecanismo de ação e os efeitos adversos dos antipsicóticos atípicos são descritos em detalhes no Capítulo 16. Os efeitos colaterais observados com antipsicóticos atípicos em pacientes com esquizofrenia podem não ser exatamente os mesmos para pacientes com depressão maior, devido a uma predisposição para síndrome metabólica em pacientes com esquizofrenia. Os principais riscos desses agentes são o ganho de peso e a síndrome metabólica, um problema maior para a quetiapina e olanzapina do que para o aripiprazol.

Antidepressivos tricíclicos

Devido a seu potencial para provocar efeitos colaterais graves, os ADTs geralmente não são usados como fármacos de primeira linha para o tratamento da depressão. No entanto, esses fármacos apresentaram valor no tratamento da depressão maior (Hollister, 1981). Os ADTs e antipsicóticos de primeira geração são sinérgicos para o tratamento da depressão psicótica. Os ADTs de amina terciária

(p. ex., doxepina, amitriptilina) têm sido usados há anos em doses relativamente baixas para o tratamento da insônia. Além disso, devido ao papel da norepinefrina e da serotonina na transmissão da dor, esses fármacos são comumente usados para tratar uma variedade de condições de dor.

Mecanismo de ação. A inspiração para o desenvolvimento tanto de ISRSs quanto de IRSNs derivada da avaliação de que uma ação farmacológica saliente de ADTs é o antagonismo da serotonina e transportadores de serotonina e norepinefrina (Tabela 15-2). A ação antidepressiva do ADTs foi descoberta durante ensaios clínicos em pacientes esquizofrênicos; a imipramina teve pouco efeito sobre os sintomas psicóticos, mas teve efeitos benéficos para os sintomas depressivos (Hollister, 1981). Além de inibir um pouco NET seletivamente (desipramina, nortriptilina, protriptilina, amoxapina) ou ambos SERT e NET (imipramina, amitriptilina), esses fármacos também bloquearam outros receptores (H_1 , $5-HT_2$, α_1 e muscarínicos). Dada a atividade superior da clomipramina sobre os ISRSs, alguma combinação dessas ações farmacológicas adicionais pode contribuir para os efeitos terapêuticos dos ADTs. Um ADTs, amoxapina, também é um antagonista dos receptores dopaminérgicos; sua utilização, ao contrário da de outros ADTs, impõe algum risco para o desenvolvimento de efeitos colaterais extrapiramidais, tais como a discinesia tardia.

Inibidores da monoaminoxidase

Os IMAOs têm eficácia equivalente à dos ACTs, mas raramente são utilizados devido à sua toxicidade e importantes interações medicamentosas e alimentares (Hollister, 1981). Os IMAOs aprovados para o tratamento da depressão incluem tranilcipromina, fenelzina e isocarboxazida. A selegilina está disponível como adesivo transdérmico e está aprovada para uso no tratamento da depressão; a distribuição transdérmica pode reduzir o risco de reações hipertensivas associadas à dieta (descrito adiante).

Mecanismo de ação. Os IMAOs inibem de maneira não seletiva e irreversível tanto a MAO-A quanto MAO-B, que estão localizados nas mitocôndrias e metabolizam (inativam) monoaminas, como 5-HT e NE (Capítulo 8). A selegilina inibe a MAO-B em doses menores, com efeitos sobre a MAO-A em doses mais elevadas. A selegilina também é um inibidor reversível da monoaminoxidase que pode reduzir o potencial para interações medicamentosas e alimentares adversas. Embora tanto MAO-A quanto MAO-B estejam envolvidas no metabolismo da 5-HT, apenas MAO-B é encontrada em neurônios serotoninérgicos (Capítulo 13).

Farmacocinética

O metabolismo da maioria dos antidepressivos é mediado por CYP hepáticas (ver Quadro 15-3). Alguns antidepressivos inibem a depuração de outros fármacos pelo sistema CYP, como discutido na seção adiante e essa possibilidade de interações medicamentosas deve ser um fator significativo ao considerar a escolha dos agentes.

Inibidores seletivos da recaptação da serotonina. Todos os ISRSs são ativos oralmente e possuem meias-vidas de eliminação compatíveis com dose única diária (Hiemke e Hartter, 2000). No caso da fluoxetina, a ação combinada do composto original e do metabólito desmetil norfluoxetina possibilita uma formulação de uma vez por semana. CYP2D6 está envolvida no metabolismo da maioria dos ISRSs e os IRSNs são inibidores pelo menos moderadamente potentes dessa isoenzima (Quadro 15-3). Isso cria um potencial significativo para a interação medicamentosa para mulheres na pós-

menopausa que tomam o fármaco tamoxifeno para câncer de mama, um antagonista do estrogênio (Capítulo 62); a molécula original é convertida em um metabólito mais ativo pela CYP2D6 e os ISRSs podem inibir essa ativação e diminuir a atividade terapêutica do tamoxifeno. Como a venlafaxina e a desvenlafaxina são inibidores fracos de CYP2D6, esses antidepressivos não são contraindicados nesta situação clínica. No entanto, deve-se ter cuidado ao combinar ISRSs com fármacos que são metabolizados por CYPs 1A2, 2D6, 2C9 e 3A4 (p. ex., varfarina, antidepressivos tricíclicos, paclitaxel).

Inibidores de recaptação de serotonina-norepinefrina. Tanto as preparações de liberação imediata quanto de liberação prolongada (comprimidos ou cápsulas) de venlafaxina produzem níveis de estado estacionário do fármaco no plasma em um período de três dias. As meias-vidas de eliminação para a venlafaxina original e seu principal metabólito ativo desmetilvenlafaxina são de 5 e 11 h, respectivamente. A desmetilvenlafaxina é eliminada por metabolismo hepático e por excreção renal. As reduções da dose de venlafaxina são sugeridas para pacientes com insuficiência renal ou hepática. A duloxetine tem meia-vida de 12 h. A duloxetine não é recomendada para aqueles com doença renal terminal ou insuficiência hepática.

Antagonistas dos receptores da serotonina. A mirtazapina tem uma meia-vida de eliminação de 16 a 30 h. Assim, as mudanças de dose são sugeridas não mais frequentemente do que a cada 1-2 semanas. A depuração da mirtazapina é reduzida nos idosos e em pacientes com insuficiência renal ou hepática grave. A farmacocinética e os efeitos adversos da mirtazapina podem ter um componente seletivo para enantiômeros (Brockmöller e cols., 2007). O estado estacionário da trazodona é observado em um período de três dias após em esquema de dosagem diária de 2 ou 3 vezes. A nefazodona tem uma meia-vida de apenas 2-4 h; seu principal metabólito hidroxinefazodona tem uma meia-vida de 1,5-4 h.

Bupropiona. A fase terminal de eliminação da bupropiona tem meia-vida de 21 h. A eliminação da bupropiona envolve tanto a via hepática quanto a renal. Os pacientes com cirrose hepática grave devem receber uma dose máxima de 150 mg a cada dois dias, embora também se deva considerar uma diminuição da dose em casos de insuficiência renal.

Antidepressivos tricíclicos. Os ADTs, ou seus metabólitos ativos, têm meias-vidas de exposição plasmática de 8-80 h, o que torna possível a dosagem diária única para a maioria dos compostos (Rudorfer e Potter, 1999). As concentrações de estado estacionário ocorrem em um período de vários dias a várias semanas do início do tratamento. Os ADTs são amplamente eliminados por CYP hepáticas (ver Quadro 15-3). A determinação dos níveis plasmáticos pode ser útil na identificação de pacientes que parecem ter efeitos tóxicos e podem apresentar níveis excessivamente elevados do fármaco ou aqueles nos quais se suspeita de falta de absorção ou não adesão ao tratamento. Os ajustes das doses de ADTs são normalmente feitos de acordo com a resposta clínica do paciente, não com base nos níveis plasmáticos. No entanto, o monitoramento da exposição plasmática tem uma relação importante com a resposta ao tratamento: há uma janela terapêutica relativamente estreita, como discutido adiante.

Cerca de 7% dos pacientes metabolizam ADTs lentamente devido a uma isoenzima CYP2D6 variante, causando uma diferença de 30 vezes nas concentrações plasmáticas entre os diferentes pacientes que receberam a mesma dose de ADT. Para evitar a toxicidade em “metabolizadores lentos”, os níveis plasmáticos devem ser monitorados e as doses ajustadas para baixo.

Quadro 15-3

Disposição dos antidepressivos

FÁRMACO	MEIA-VIDA DE ELIMINAÇÃO, (h), FÁRMACO ORIGINAL (Metabólito ativo)	CONCENTRAÇÕES SÉRICAS TÍPICAS (ng/mL)	CYP PREDOMINANTES ENVOLVIDAS NO METABOLISMO
Antidepressivos tricíclicos			
Amitriptilina	16 (30)	100-250	2D6, 2C19, 3A3/4, 1A2
Amoxapina	8 (30)	200-500	
Clomipramina	32 (70)	150-500	
Desipramina	30	125-300	
Doxepina	18 (30)	150-250	
Imipramina	12 (30)	175-300	
Maprotilina	48	200-400	
Nortriptilina	31	60-150	
Protriptilina	80	100-250	
Trimipramina	16 (30)	100-300	
Inibidores seletivos da recaptação da serotonina			
R,S-Citalopram	36	75-150	3A4, 2C19
S-Citalopram	30	40-80	3A4, 2C19
Fluoxetina	53 (240)	100-500	2D6, 2C9
Fluvoxamina	18	100-200	2D6, 1A2, 3A4, 2C9
Paroxetina	17	30-100	2D6
Sertralina	23 (66)	25-50	2D6
Inibidores de recaptação de serotonina-norepinefrina			
Duloxetina	11	—	2D6
Venlafaxina	5 (11)	—	2D6, 3A4
Outros antidepressivos			
Atomoxetina	5-20 (crianças: 3)	—	2D6, 3A3/4
Bupropiona	11	75-100	2B6
Mirtazapina	16	—	2D6
Nefazodona	2-4	—	3A3/4
Reboxetina	12	—	—
Trazodona	6	800-1.600	2D6

Os valores mostrados são valores de meia-vida de eliminação para um número de fármacos antidepressivos clinicamente utilizados; os números em parênteses são os valores de meia-vida dos metabólitos ativos. A fluoxetina (2D6), fluvoxamina (1A2, 2C8 e 3A3/4), paroxetina (2D6) e nefazodona (3A3/4) são inibidores potentes de CYP; a sertralina (2D6), citalopram (2C19) e a venlafaxina são inibidores menos potentes. As concentrações plasmáticas são aquelas observadas em doses clínicas típicas. As informações foram retiradas dos resumos informativos dos produtos e do Apêndice II, que o leitor deve consultar para detalhes importantes.

Inibidores da monoaminoxidase. Os IMAOs são metabolizados por acetilação, embora os produtos finais não estejam completamente caracterizados. Uma parcela significativa da população (50% da população caucasiana e uma porcentagem ainda mais elevada entre os asiáticos) é de “acetiladores lentos” e irá apresentar níveis

plasmáticos elevados. Os IMAOs não seletivos utilizados no tratamento da depressão são inibidores irreversíveis (por vezes chamado de “suicídio”); assim, são necessárias até duas semanas para a atividade de MAO recuperar-se, embora o fármaco precursor seja excretado no prazo de 24 h (Livingston e Livingston, 1996).

410 A recuperação da função normal da enzima é dependente de síntese e transporte de MAO para os terminais nervosos monoaminérgicos. Apesar desta inibição de enzimas irreversível, os IMAOs requerem dose única diária.

Efeitos adversos

Inibidores seletivos de recaptação da serotonina. Os ISRSs, ao contrário dos ADTs, não causam efeitos colaterais cardiovasculares maiores. Os ISRSs geralmente são livres de efeitos colaterais antimuscarínicos (boca seca, retenção urinária, confusão), não bloqueiam a histamina ou os receptores α -adrenérgicos e não são sedativos (Quadro 15-4). O perfil favorável de efeitos colaterais dos

ISRSs pode levar a uma melhor adesão do paciente se comparado ao dos ADTs.

Contudo, os ISRSs não são isentos de efeitos colaterais. A estimulação excessiva dos receptores cerebrais de 5-HT₂ podem resultar em insônia, aumento da ansiedade, irritabilidade e diminuição da libido, agravando efetivamente os sintomas depressivos proeminentes. O excesso de atividade nos receptores espinais de 5-HT₂ provoca efeitos colaterais sexuais, como disfunção erétil, anorgasmia e retardo na ejaculação; esses efeitos podem ser mais proeminentes com a paroxetina (Vaswani e cols., 2003). A estimulação dos receptores 5-HT₃ no SNC e na periferia contribui para os efeitos GI, que em geral são limitados a náuseas, mas podem incluir diarreia e vômitos. Alguns pacientes experimentam um aumento da

Quadro 15-4

Potências de alguns antidepressivos nos receptores muscarínicos, histamínicos H₁ e α_1 -adrenérgicos

FÁRMACO	TIPO DE RECEPTOR		
	COLINÉRGICO MUSCARÍNICO	HISTAMINA H ₁	α_1 -ADRENÉRGICO
Amitriptilina	18	1,1	27
Amoxapina	1.000	25	50
Atomoxetina	≥ 1.000	≥ 1.000	≥ 1.000
Bupropiona	40.000	6.700	4.550
R,S-Citalopram	1.800	380	1.550
S-Citalopram	1.240	1.970	3.870
Clomipramina	37	31,2	39
Desipramina	196	110	130
Doxepina	83,3	0,24	24
Duloxetina	3.000	2.300	8.300
Fluoxetina	2.000	6.250	5.900
Fluvoxamina	24.000	> 100.000	7.700
Imipramina	91	11,0	91
Maprotilina	560	2,0	91
Mirtazapina	670	0,1	500
Nefazodona	11.000	21	25,6
Nortriptilina	149	10	58,8
Paroxetina	108	22.000	> 100.000
Protriptilina	25	25	130
Reboxetina	6.700	312	11.900
Sertralina	625	24.000	370
Trazodona	> 100.000	345	35,7
Trimipramina	59	0,3	23,8
Venlafaxina	> 100.000	> 100.000	> 100.000

Os valores são potências experimentalmente determinadas (valores de K_i em nM) para ligação aos receptores que contribuem para os efeitos colaterais comuns de fármacos antidepressivos clinicamente usados: receptores colinérgicos muscarínicos (p. ex., boca seca, retenção urinária, confusão), receptores de histamina H₁ (sedação) e receptores α_1 -adrenérgicos (hipotensão ortostática, sedação).
Fonte: Dados adaptados de Leonard e Richelson (2000).

ansiedade, principalmente com a dosagem inicial de ISRSs. Com a continuação do tratamento, alguns pacientes também relatam um embotamento das capacidades intelectuais e da concentração. Além disso, um fenômeno de um “embotamento afetivo” residual pode ocorrer em um tratamento com os ISRSs bem-sucedido em outros aspectos. Alguns destes efeitos colaterais podem ser difíceis de distinguir dos sintomas da depressão.

Em geral, não há uma forte relação entre as concentrações séricas de ISRS e a eficácia terapêutica. Este achado não é surpreendente, visto que a maioria dos estudos antidepressivos tem sido conduzida com doses/exposições plasmáticas que saturam a SERT cerebral, em consonância com a dose fixa ou com as relações exposição/eficácia observadas. Assim, os ajustes da dosagem são baseados mais na avaliação da resposta clínica e na gestão dos efeitos colaterais do que nas medições das concentrações plasmáticas do fármaco.

A súbita retirada dos antidepressivos pode precipitar uma síndrome de abstinência. Para ISRSs ou IRSNs, os sintomas de abstinência podem incluir tontura, dor de cabeça, nervosismo, náuseas e insônia. Essa síndrome de abstinência parece ser mais intensa para a paroxetina e venlafaxina, em comparação com outros antidepressivos, devido a suas meias-vidas relativamente curtas e, no caso da paroxetina, ausência de metabólitos ativos. Por outro lado, o metabólito ativo da fluoxetina, norfluoxetina, tem uma meia-vida tão longa (1-2 semanas) que poucos pacientes apresentam sintomas de abstinência quando se interrompe a fluoxetina.

Ao contrário dos outros ISRSs, a paroxetina está associada a um risco aumentado de malformações cardíacas. Os dados epidemiológicos sugerem que a paroxetina pode aumentar o risco de malformação cardíaca congênita quando administrada no primeiro trimestre da gravidez. A venlafaxina também está associada a maior risco de complicações perinatais. Portanto, esses fármacos não devem ser utilizados em mulheres grávidas; deve-se dar consideração especial ao uso dessas medicações em mulheres de potencial reprodutivo e elas devem ser aconselhadas a evitar a gravidez enquanto estiverem tomando os medicamentos.

Inibidores da recaptção da serotonina-norepinefrina. Os IRSNs têm vantagens de segurança desejáveis sobre os ADTs (Quadro 15-4). Os IRSNs têm um perfil de efeitos colaterais semelhante ao dos ISRSs, como náuseas, constipação, insônia, cefaleia e disfunção sexual. A formulação de liberação imediata de venlafaxina pode induzir a hipertensão diastólica sustentada (pressão arterial sistólica de mais de 90 mmHg em visitas semanais consecutivas) em 10-15% dos pacientes com doses mais elevadas; este risco é reduzido com a forma de liberação prolongada. Este efeito da venlafaxina não pode ser associado simplesmente a inibição da NET, pois a duloxetina não partilha deste efeito colateral.

Antagonistas do receptor da serotonina. Os principais efeitos colaterais da mirtazapina, observados em mais de 10% dos pacientes nos ensaios clínicos, são sonolência, aumento do apetite e ganho de peso. Um efeito colateral raro da mirtazapina é a agranulocitose. Nos dois pacientes que apresentaram esse efeito colateral durante a fase de pré-comercialização em cerca de 2.800 pacientes, a função da medula óssea recuperou-se quando o tratamento com mirtazapina foi interrompido. O uso de trazodona está associado a priapismo em raros casos, o que deve ser considerado uma emergência médica e pode haver necessidade de intervenção cirúrgica. A nefazodona foi voluntariamente retirada do mercado na Europa e nos EUA depois que raros casos de insuficiência hepática foram associados a seu uso. A nefazodona genérica ainda está disponível nos EUA.

Bupropiona. Em doses mais elevadas do que a recomendada para a depressão (450 mg/dia), o risco de convulsões aumenta

significativamente. O uso de formulações de liberação prolongada, muitas vezes atenua a concentração máxima observada após a administração e minimiza a chance de se alcançar níveis do fármaco associados a um aumento do risco de convulsões.

Antidepressivos tricíclicos. Os ADTs são antagonistas potentes dos receptores de histamina H_1 ; o antagonismo ao receptor de H_1 contribui para os efeitos sedativos dos ADTs (Quadro 15-4). O antagonismo dos receptores de muscarínicos acetilcolina contribui para o entorpecimento cognitivo, bem como para uma variedade de efeitos adversos mediados pelo sistema nervoso parassimpático (visão turva, boca seca, taquicardia, constipação, dificuldade para urinar). Ocorre uma determinada tolerância para estes efeitos anticolinérgicos, que são mitigados por meio de estratégias de titulação para atingir doses terapêuticas durante um período razoável de tempo. O antagonismo de receptores α_1 -adrenérgicos contribui para a hipotensão ortostática e sedação. O ganho de peso é outro efeito colateral desta classe de antidepressivos.

Os ADTs também têm efeitos semelhantes à quinidina sobre a condução cardíaca que podem ser fatais como *overdose* e limita o uso dos ADTs em pacientes com doença coronariana. Esta é a principal razão pela qual não se deve fornecer o medicamento por mais de uma semana a um novo paciente; mesmo durante o tratamento de manutenção, apenas um suprimento muito limitado deve estar disponível para o paciente. Tal como outros medicamentos antidepressivos, os ADTs também diminuem o limiar convulsivo.

Inibidores de monoaminoxidase. A crise hipertensiva decorrente de interações alimentares ou medicamentosas é um dos efeitos tóxicos potencialmente fatais associados ao uso de IMAOs. Alimentos que contêm tiramina são um fator contribuinte. MAO-A na parede intestinal e MAO-A e MAO-B no fígado normalmente degradam tiramina na dieta. No entanto, quando a MAO-A é inibida, a ingestão de determinados queijos maturados, vinhos tintos, chucrute, favas e uma variedade de outros alimentos que contenham tiramina leva ao acúmulo de tiramina em terminações nervosas e vesículas de neurotransmissores adrenérgicas e induz a liberação de norepinefrina e adrenalina. As catecolaminas liberadas estimulam os receptores pós-sinápticos na periferia, aumentando a pressão arterial para níveis perigosos. Estes episódios podem ser revertidos por medicamentos anti-hipertensivos. Mesmo quando o paciente é altamente vigilante, podem ocorrer imprudências alimentares ou uso de medicamentos prescritos ou de venda livre que contêm compostos simpaticomiméticos, o que resulta em uma elevação da pressão arterial potencialmente ameaçadora da vida. Em comparação com tranilcipromina e isocarboxazida, o adesivo transdérmico de selegilina é bem mais tolerado e mais seguro. Outra questão grave e com risco de vida devido à administração crônica de IMAOs é a hepatotoxicidade.

Os inibidores da MAO-A são eficazes no tratamento da depressão. No entanto, os inibidores da MAO-B como a selegilina (com formulações orais) são eficazes no tratamento da depressão somente quando administrados em doses que bloqueiam tanto MAO-A quanto MAO-B. Assim, esses dados enfatizam a importância de se aumentar a disponibilidade sináptica de 5-HT e NE como eventos de mediação importantes para muitos medicamentos antidepressivos. Embora não disponíveis nos EUA, os inibidores reversíveis da MAO-A (IRMAs, como a moclobemida) têm sido desenvolvidos. Como esses fármacos são seletivos para MAO-A, permanece significativa atividade da MAO-B. Além disso, como a inibição da MAO-A por IRMAs é reversível e competitiva, à medida que as concentrações de tiramina aumentam, a inibição da enzima é superada. Assim, IRMAs produzem efeitos antidepressivos com menor risco de crise hipertensiva induzida pela tiramina.

Inibidores seletivos da recaptação da serotonina. A maioria dos antidepressivos, incluindo os ISRSs, apresenta interações medicamentosas com base em suas vias de metabolismo CYP. A paroxetina e, em menor grau, a fluoxetina, são potentes inibidores de CYP2D6 (Hiemke e Hartter, 2000). Os outros ISRSs, com exceção da fluvoxamina, são pelo menos inibidores moderados do CYP2D6. Esta inibição pode resultar em aumentos desproporcionais nas concentrações plasmáticas de fármacos metabolizados pelo CYP2D6 quando as doses desses fármacos são aumentadas. A fluvoxamina inibe diretamente CYP1A2 e CYP2C19; a fluoxetina e a fluvoxamina também inibem CYP3A4. Uma interação proeminente é o aumento da exposição de ADT que pode ser observada durante a coadministração de ADTs e ISRSs.

Outra interação medicamentosa importante com ISRSs ocorre através de um mecanismo farmacodinâmico. Os IMAOs potencializam os efeitos dos ISRSs devido à inibição do metabolismo da serotonina. A administração destes fármacos em conjunto pode produzir aumentos sinérgicos na serotonina cerebral extracelular, levando à síndrome serotoninéica. Os sintomas da síndrome serotoninéica incluem hipertermia, rigidez muscular, mioclonias, tremores, instabilidade autonômica, confusão, irritabilidade e agitação; isto pode evoluir para coma e morte. Outros fármacos que podem induzir a síndrome serotoninéica incluem anfetaminas substituídas como a metilenedioximetanfetamina (*ecstasy*), que libera serotonina diretamente dos terminais nervosos. O tratamento primário é a suspensão de todos os fármacos serotoninérgicos, a administração de antagonistas não seletivos de serotonina e medidas de suporte.

Como os IMAOs atualmente disponíveis ligam-se de maneira irreversível a MAO e bloqueiam o metabolismo enzimático de neurotransmissores monoaminérgicos, os ISRSs não devem ser iniciados pelo menos até 14 dias após a descontinuação do tratamento com um IMAO; isso possibilita a síntese de MAO nova. Para todos os ISRSs, exceto a fluoxetina, devem-se passar 14 dias até o início do tratamento com um IMAO após o término do tratamento com um ISRSs. Como o metabólito ativo norfluoxetina tem uma meia-vida de 1-2 semanas, devem-se passar pelo menos cinco semanas entre a suspensão da fluoxetina e o início de IMAO.

Inibidores de recaptação de serotonina-norepinefrina. Embora seja sugerido um período de 14 dias para o término do tratamento com IMAO e o início do tratamento com venlafaxina, um intervalo de apenas sete dias após a suspensão da venlafaxina é considerado seguro antes de iniciar um IMAO. A duloxetina tem um intervalo semelhante para início após a terapia com IMAO, mas requer um período de espera de apenas cinco dias para iniciar o tratamento com IMAO após o término da duloxetina. A falha em observar esses períodos de espera necessários pode resultar na síndrome serotoninéica, como observado anteriormente para ISRSs.

Antagonistas do receptor da serotonina. Pode ser necessário reduzir a dosagem de trazodona quando administrada juntamente com fármacos que inibem CYP3A4. A mirtazapina é metabolizada por CYPs 2D6, 1A2 e 3A4, mas não inibe de maneira potente nenhuma dessas enzimas. Trazodona e nefazodona são inibidores fracos de captação de serotonina e não devem ser administrados com IMAOs devido à preocupação sobre a síndrome serotoninéica. Entretanto, não se sabe se esses fármacos bloqueiam SERT cerebral de maneira apreciável com doses usadas no tratamento de depressão.

Bupropiona. A principal via de metabolismo para bupropiona é CYP2B6. Embora não pareça haver qualquer evidência de metabolismo por CYP2D6 e esse fármaco frequentemente seja administrado

com ISRSs, o potencial para interações com fármacos metabolizados por CYP2D6 deve ser mantido em mente até que a segurança da combinação seja firmemente estabelecida.

Antidepressivos tricíclicos. Os fármacos que inibem CYP2D6, como ISRSs, podem aumentar as exposições plasmáticas de ADTs. Outros fármacos que podem atuar de maneira semelhante são os agentes antipsicóticos com a fenotiazina, fármacos antiarrítmicos tipo 1C e outros fármacos com efeitos antimuscarínicos, anti-histamínicos e antagonistas α -adrenérgicos. Os ADTs podem potencializar as ações das aminas simpatomiméticas e não devem ser usados concomitantemente com IMAOs ou em um período de 14 dias após a suspensão dos IMAOs.

Inibidores de monoaminoxidase. Um grande número de interações medicamentosas leva a contraindicações para o uso simultâneo com inibidores da MAO. Depressores do SNC, como meperidina e outros narcóticos, álcool e agentes anestésicos não devem ser usados com inibidores da MAO. A meperidina e outros agonistas opióides em combinação com IMAOs também induzem a síndrome da serotoninéica. Como discutido anteriormente, os ISRSs e IRSNs são contraindicados em pacientes sob tratamento com inibidores da MAO, e vice-versa, para evitar a síndrome serotoninéica. De modo geral, outros antidepressivos, como ADTs e bupropiona também devem ser evitados em pacientes que estão tomando IMAO.

Fármacos ansiolíticos

Uma variedade de agentes e classes de fármacos proporcionam efeitos ansiolíticos. Os principais tratamentos para os distúrbios relacionados à ansiedade incluem os ISRSs, IRSNs, benzodiazepínicos, a azipirona bupirone e antagonistas β -adrenérgicos (Atack, 2003). Historicamente, os ADTs, particularmente clomipramina, e IMAOs têm sido utilizados para o tratamento de alguns transtornos relacionados à ansiedade, mas sua utilização tem sido suplantada por fármacos com menor toxicidade. Questões específicas relativas ao mecanismo de ação, efeitos adversos, farmacocinética e interações medicamentosas são discutidas anteriormente e nos Capítulos 16 e 17.

Os ISRS, e o IRSN venlafaxina (discutido anteriormente) são bem tolerados com um perfil razoável de efeitos colaterais; além da sua atividade antidepressiva documentada, eles também têm atividade ansiolítica com o tratamento crônico. Os benzodiazepínicos são ansiolíticos eficazes tanto como tratamento agudo quanto crônico. Há uma preocupação quanto à sua utilização devido ao seu potencial para uso abusivo e dependência, bem como efeitos negativos sobre a cognição e a memória. A bupirone, assim como os ISRSs, é eficaz após o tratamento crônico. Ela atua, pelo menos em parte, através do sistema serotoninéico, onde é um agonista parcial nos receptores 5-HT_{1A}. A bupirone também tem efeitos antagônicos nos receptores D₂ de dopamina, mas a relação entre esse efeito e suas ações clínicas é incerta. Os antagonistas β -adrenérgicos, particularmente aqueles com maior lipofilia (p. ex., o propranolol e nadolol) são usados ocasionalmente para a ansiedade de desempenho, como o medo de falar em público; sua utilização é limitada devido aos efeitos colaterais, como hipotensão.

O anti-histamínico hidroxizina e vários agentes sedativo-hipnóticos têm sido utilizados como ansiolíticos, mas geralmente não são recomendadas devido a seu perfil de efeitos secundários. A hidroxizina, que produz sedação de curta duração, tem sido utilizada em pacientes que não podem usar outros tipos de ansiolíticos (p. ex., aqueles com história de uso abusivo de fármacos ou álcool, onde os benzodiazepínicos seriam evitados). O hidrato de cloral foi utilizado para a ansiedade situacional, mas há uma

faixa estreita de dose onde os efeitos ansiolíticos são observados na ausência de sedação significativa e, portanto, o uso de hidrato de cloral não é recomendado.

Considerações clínicas com fármacos ansiolíticos. O tratamento medicamentoso de escolha para ansiedade é determinado pelos transtornos específicos relacionados à ansiedade e à necessidade clínica de efeitos ansiolíticos agudos (Millan, 2003). Entre os ansiolíticos usados, apenas os benzodiazepínicos e antagonistas β -adrenérgicos são eficazes no tratamento agudo; o uso de antagonistas β -adrenérgicos geralmente é limitado ao tratamento da ansiedade situacional. O tratamento crônico com ISRSs, IRSNs e bupiriona é necessário para produzir e sustentar os efeitos ansiolíticos. Quando se deseja um efeito ansiolítico imediato, as benzodiazepinas geralmente são selecionadas.

Os benzodiazepínicos, como o alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, diazepam, lorazepam e oxazepam, são eficazes no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada, transtorno do pânico e ansiedade situacional. Além de seus efeitos ansiolíticos, os benzodiazepínicos produzem efeitos sedativos, hipnóticos, anestésicos, anticonvulsivantes e de relaxamento muscular. Os benzodiazepínicos também prejudicam o desempenho cognitivo e a memória, afetam adversamente o controle motor e potencializam os efeitos de outros sedativos, incluindo o álcool. Os efeitos ansiolíticos dessa classe de fármacos são mediados por interações alostéricas com o complexo receptor pentamérico benzodiazepina-GABA_A, em especial aqueles receptores GABA_A compostos de subunidades $\alpha 2$, $\alpha 3$ e $\alpha 5$ (Capítulos 14 e 17). O principal efeito das benzodiazepinas ansiolíticas é aumentar os efeitos inibitórios do neurotransmissor GABA.

Uma área de preocupação quanto ao uso de benzodiazepínicos no tratamento da ansiedade é o potencial de hábito, dependência e uso-abuso. Os pacientes com determinados transtornos de personalidade ou história de uso abusivo de drogas ou álcool são particularmente suscetíveis. No entanto, o risco de dependência deve ser equilibrado com a necessidade de tratamento, pois os benzodiazepínicos são eficazes tanto no tratamento a curto prazo quanto a longo prazo com crises persistentes ou recorrentes de ansiedade. Além disso, a interrupção prematura dos benzodiazepínicos na ausência de outro tratamento farmacológico resulta em uma alta taxa de recidiva. A retirada de benzodiazepínicos após o tratamento crônico, particularmente aqueles com curta duração de ação, pode incluir aumento da ansiedade e convulsões. Por esse motivo é importante que a interrupção seja realizada de maneira gradual.

Os benzodiazepínicos causam muitos efeitos adversos, como sedação, leve perda da memória, diminuição do estado de alerta e tempo de reação retardado (que pode levar a acidentes). Os problemas de memória podem incluir déficits visuais-espaciais, mas irão manifestar-se clinicamente em uma variedade de maneiras, incluindo dificuldade em encontrar palavras. Ocasionalmente, podem ocorrer reações paradoxais com benzodiazepínicos, tais como aumento da ansiedade, às vezes atingindo proporções de ataque de pânico. Outras reações patológicas podem incluir irritabilidade, agressão ou desinibição comportamental. As reações amnésicas (ou seja, perda de memória por períodos em particular) também podem ocorrer. Os benzodiazepínicos não devem ser usados em gestantes; houve relatos raros de defeitos craniofaciais. Além disso, os benzodiazepínicos tomados antes do parto podem resultar em recém-nascidos sedados, com baixa responsividade e reações prolongadas de abstinência. Nos idosos, os benzodiazepínicos aumentam o risco de quedas e devem ser usados com cautela. Estes medicamentos são mais seguros do que os sedativos-hipnóticos clássicos na *overdose* e geralmente são fatais apenas se combinados com outros depressores do SNC.

Os benzodiazepínicos têm pelo menos algum potencial para uso abusivo, embora sua capacidade para o abuso seja consideravelmente inferior à de outros agentes sedativo-hipnóticos clássicos. Quando se faz uso abusivo desses agentes, geralmente é em um padrão de abuso de múltiplos fármacos. Na verdade, a principal razão para a má utilização desses agentes frequentemente são as tentativas malsucedidas de controlar a ansiedade. A tolerância aos efeitos ansiolíticos desenvolve-se com administração crônica, com o resultado que alguns pacientes aumentam a dose de benzodiazepínicos ao longo do tempo. Idealmente, os benzodiazepínicos devem ser utilizados por períodos breves de tempo e em conjunto com outros medicamentos (p. ex., ISRSs) ou psicoterapias baseadas em evidência (p. ex., terapia cognitiva comportamental para transtornos de ansiedade).

Os ISRSs e o IRSNs venlafaxina são tratamentos de primeira linha para a maioria dos tipos de transtornos de ansiedade, exceto quando um efeito farmacológico agudo é desejado; a fluvoxamina é aprovada somente para transtorno obsessivo-compulsivo. Quanto a suas ações como antidepressivo, os efeitos ansiolíticos desses fármacos manifestam-se após o tratamento crônico. Outros fármacos com ações sobre a neurotransmissão serotoninérgica, como trazodona, nefazodona e mirtazapina, também são utilizados no tratamento dos transtornos de ansiedade. Detalhes sobre a farmacologia destas classes já foram apresentados anteriormente.

Ambos os ISRSs e IRSNs são benéficos em determinadas condições de ansiedade, como o transtorno de ansiedade generalizada, fobias sociais, transtorno obsessivo-compulsivo e transtorno do pânico. Estes efeitos parecem estar relacionados com a capacidade da serotonina de regular a atividade de estruturas cerebrais como a amígdala e a substância ferruginosa, que, acredita-se, estejam envolvidos na gênese da ansiedade. Curiosamente, os ISRSs e IRSNs frequentemente produzirão alguns aumentos na ansiedade a curto prazo que se dissipam com o tempo. Por isso, a máxima “*comece com pouco e prossiga lentamente*” é indicada para pacientes com ansiedade; no entanto, muitos pacientes com transtornos de ansiedade, em última análise, necessitarão de doses que são aproximadamente as mesmas que as exigidas para o tratamento da depressão. Os pacientes com ansiedade parecem ser particularmente propensos às reações graves após a suspensão de determinados medicamentos, como venlafaxina e paroxetina; portanto, é necessária uma redução gradual e lenta.

A bupiriona é utilizada no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada (Goodman, 2004). Assim como os ISRSs, a bupiriona requer tratamento crônico para sua eficácia. Além disso, como os ISRSs, a bupiriona não possui muitos dos outros efeitos farmacológicos dos benzodiazepínicos: não é anticonvulsivante, relaxante muscular ou sedativo e não prejudica o desempenho psicomotor ou resulta em dependência. A bupiriona é primariamente eficaz no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada, mas não para outros transtornos de ansiedade. Na verdade, os pacientes com transtorno do pânico frequentemente observam um aumento da ansiedade que acompanha, de maneira aguda, o início do tratamento com bupiriona; isso pode ser resultado do fato de que a bupiriona causa aumento das taxas de disparo da substância ferruginosa, o que se considera uma parte subjacente da fisiopatologia do transtorno do pânico.

RESUMO CLÍNICO

Os transtornos de humor e de ansiedade mais significativos são as doenças psiquiátricas mais comuns e são encontradas com maior frequência pelos médicos em todas as disciplinas. A depressão representa um espectro de transtornos com uma variedade de gravidade e alta frequência de comorbidades. As doenças depressivas

variam desde doenças brandas, autolimitantes, até doenças extremamente graves que podem incluir um alto potencial suicida, psicose e comprometimento funcional grave. Embora a probabilidade de receber tratamento para depressão ou ansiedade tenha melhorado, ainda existem problemas relacionados com a duração, dosagem e adesão ao tratamento. Infelizmente, as pessoas com transtornos depressivos ou de ansiedade continuam a sofrer atrasos consideráveis no diagnóstico e no tratamento adequado. Os agentes proeminentemente usados inibem a recaptação do transmissor através de SERT e NET.

As estratégias atuais de tratamento com antidepressivos e ansiolíticos são imperfeitas. Muitos pacientes têm sintomas residuais significativos após a farmacoterapia. Felizmente, o desenvolvimento de fármacos antidepressivos/ansiolíticos está expandindo além dos inibidores padrões de captação de 5-HT e NE. Novos medicamentos antidepressivos incluem inibidores de recaptação triplos (5-HT, NE e DA), agentes que combinam inibição da recaptação de 5-HT e modulação de receptores 5-HT, antagonistas de peptídeos do SNC (p. ex., receptor do hormônio 1 de liberação da corticotropina e neurocinina 1), moduladores de sinalização de nucleotídeo cíclico, ligandos do receptor σ_1 e σ_2 , receptores de melatonina (particularmente, antagonistas do receptor 5-HT/agonistas do receptor da melatonina) e antagonistas do receptor do glutamato (Zarate Jr e cols., 2006).

Os fármacos que almejam NMDA, AMPA e receptores metabotrópicos do glutamato são muito promissores. Outros alvos, como agonistas específicos do receptor 5-HT, agonistas parciais, ou antagonistas, e agonistas do receptor GABA_A podem ser comprovadamente úteis no futuro para ansiedade. Modular o sistema de sinalização endocanabinoide também é promissor com relação a ações antidepressivas e ansiolíticas. Finalmente, há cada vez mais evidências de que alguns produtos de ocorrência natural como S-adenosilmetionina, l-metilfolato, N-acetilcisteína e ácidos graxos ômega 3 podem ser úteis para o tratamento da depressão e da ansiedade.

BIBLIOGRAFIA

- Andrews JM, Nemeroff CB. Contemporary management of depression. *Am J Med*, **1994**, 97:24S–32S.
- Atack JR. Anxiolytic compounds acting at the GABA(A) receptor benzodiazepine binding site. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*, **2003**, 2:213–232.
- Benmansour S, Cecchi M, Morilak DA, et al. Effects of chronic antidepressant treatments on serotonin transporter function, density, and mRNA level. *J Neurosci*, **1999**, 19:10494–10501.
- Brockmöller J, Meineke I, Kirchheiner J. Pharmacokinetics of mirtazapine: Enantioselective effects of the CYP2D6 ultra rapid metabolizer genotype and correlation with adverse effects. *Clin Pharmacol Therap*, **2007**, 81:699–707.
- Cannon TD, Keller MC. Endophenotypes in the genetic analyses of mental disorders. *Annu Rev Clin Psychol*, **2006**, 2:267–290.
- Chen YW, Dilsaver SC. Lifetime rates of suicide attempts among subjects with bipolar and unipolar disorders relative to subjects with other Axis I disorders. *Biol Psychiatry*, **1996**, 39:896–899.
- Cryan JF, Holmes A. The ascent of mouse: Advances in modelling human depression and anxiety. *Nature Rev*, **2005**, 4:775–790.
- Danish University Antidepressant Group (DUAG). Clomipramine dose-effect study in patients with depression: clinical end points and pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther*, **1999**, 66:152–165.
- Delgado PL, Price LH, Miller HL, et al. Rapid serotonin depletion as a provocative challenge test for patients with major depression: Relevance to antidepressant action and the neurobiology of depression. *Psychopharmacol Bull*, **1991**, 27:321–330.
- DeRubeis RJ, Siegle GJ, Hollon SD. Cognitive therapy versus medication for depression: Treatment outcomes and neural mechanisms. *Nat Rev Neurosci*, **2008**, 9:788–796.
- Entsuah AR, Huang H, Thase ME. Response and remission rates in different subpopulations with major depressive disorder administered venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, or placebo. *J Clin Psychiatry*, **2001**, 62:869–877.
- Foley KF, DeSanty KP, Kast RE. Bupropion: Pharmacology and therapeutic applications. *Expert Rev Neurother*, **2006**, 6:1249–1265.
- Frazer A. Pharmacology of antidepressants. *J Clin Psychopharmacol*, **1997**, 17(Suppl 1):2S–18S.
- Gibbons RD, Brown CH, Hur K, et al. Early evidence on the effects of regulators' suicidality warnings on SSRI prescriptions and suicide in children and adolescents. *Am J Psychiatry*, **2007**, 164:1356–1363.
- Goldberg JF, Truman CJ. Antidepressant-induced mania: An overview of current controversies. *Bipolar Disord*, **2003**, 5:407–420.
- Goodman WK. Selecting pharmacotherapy for generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*, **2004**, 65(Suppl 13):8–13.
- Hiemke C, Hartter S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacol Ther*, **2000**, 85:11–28.
- Hollister LE. Current antidepressant drugs: Their clinical use. *Drugs*, **1981**, 22:129–152.
- Jarema M. Atypical antipsychotics in the treatment of mood disorders. *Curr Opin Psychiatry*, **2007**, 20:23–29.
- Katz MM, Tekell JL, Bowden CL, et al. Onset and early behavioral effects of pharmacologically different antidepressants and placebo in depression. *Neuropsychopharmacology*, **2004**, 29:566–579.
- Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*, **1994**, 51:8–19.
- Leonard BE, Richelson E. Synaptic effects of antidepressants. In: *Schizophrenia and Mood Disorders: The New Drug Therapies in Clinical Practice*. (Buckley PF, Waddington JL, eds.) Butterworth-Heinemann, Boston, **2000**, pp. 67–84.
- Livingston MG, Livingston HM. Monoamine oxidase inhibitors. An update on drug interactions. *Drug Saf*, **1996**, 14:219–227.
- Manganas LN, Zhang X, Li Y, et al. Magnetic resonance spectroscopy identifies neural progenitor cells in the live human brain. *Science*, **2007**, 318:980–985.
- Mann JJ, Emslie G, Baldessarini RJ, et al. ACNP Task Force report on SSRIs and suicidal behavior in youth. *Neuropsychopharmacology*, **2006**, 31:473–492.
- Millan MJ. The neurobiology and control of anxious states. *Prog Neurobiol*, **2003**, 70:83–244.
- Millan MJ. Multi-target strategies for the improved treatment of depressive states: Conceptual foundations and neuronal substrates, drug discovery and therapeutic application. *Pharmacol Ther*, **2006**, 110:135–370.
- Miller HL, Delgado PL, Salomon RM, et al. Effects of alpha methyl-para-tyrosine (AMPT) in drug-free depressed patients. *Neuropsychopharmacology*, **1996**, 14:151–157.
- Miller EJ, Saint Marie LR, Breier MR, Swerdlow NR. Pathways from the ventral hippocampus and caudal amygdala to forebrain regions that regulate sensorimotor gating in the rat. *Neuroscience*, **2010**, 165:601–611.
- O'Donnell JM, Zhang HT. Antidepressant effects of inhibitors of cAMP phosphodiesterase (PDE4). *Trends Pharmacol Sci*, **2004**, 25:158–163.
- Owens MJ, Morgan WN, Plott SJ, Nemeroff CB. Neurotransmitter receptor and transporter binding profile of antidepressants

- and their metabolites. *J Pharmacol Exp Ther*, **1997**, 283:1305–1322.
- Rakofsky JJ, Holtzheimer PE, Nemeroff CB. Emerging targets for antidepressant therapies. *Curr Opin Chem Biol*, **2009**, 13:291–302.
- Rudorfer MV, Potter WZ. Metabolism of tricyclic antidepressants. *Cell Mol Neurobiol*, **1999**, 19:373–409.
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, *et al.* Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: A STAR*D report. *Am J Psychiatry*, **2006**, 163:1905–1917.
- Santarelli L, Saxe M, Gross C, *et al.* Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science*, **2003**, 301:805–809.
- Schmidt HD, Duman RS. The role of neurotrophic factors in adult hippocampal neurogenesis, antidepressant treatments and animal models of depressive-like behavior. *Behav Pharmacol*, **2007**, 18:391–418.
- Sen S, Duman R, Sanacora G. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: Meta-analyses and implications. *Biol Psychiatry*, **2008**, 64: 527–532.
- Shelton RC. Cellular mechanisms in the vulnerability to depression and response to antidepressants. *Psychiatr Clin North Am*, **2000**, 23:713–729.
- Shelton RC. Augmentation strategies to increase antidepressant efficacy. *J Clin Psychiatry*, **2007**, 68(Suppl 10):18–22.
- Shelton RC, Lester N. SSRIs and newer antidepressants, In, *APA Textbook of Mood Disorders*. APA Press, Washington, D.C., **2006**.
- Simon GE, Savarino J, Operskalski B, Wang PS. Suicide risk during antidepressant treatment. *Am J Psychiatry*, **2006**, 163:41–47.
- Suominen KH, Isometsa ET, Henriksson MM, *et al.* Inadequate treatment for major depression both before and after attempted suicide. *Am J Psychiatry*, **1998**, 155:1778–1780.
- Vaswani M, Linda FK, Ramesh S. Role of selective serotonin reuptake inhibitors in psychiatric disorders: A comprehensive review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, **2003**, 27:85–102.
- Witkin JM, Marek GJ, Johnson BG, Schoepp DD. Metabotropic glutamate receptors in the control of mood disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, **2007**, 6:87–100.
- Zarate CA Jr., Singh JB, Carlson PJ, *et al.* A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry*, **2006**, 63:856–864.
- Zhao Z, Baros AM, Zhang HT, *et al.* Norepinephrine transporter regulation mediates the long-term behavioral effects of the antidepressant desipramine. *Neuropsychopharmacology*, **2008**, 33:3190–3200.
- Zhao Z, Zhang HT, Bootzin E, *et al.* Association of changes in norepinephrine and serotonin transporter expression with the long-term behavioral effects of antidepressant drugs. *Neuropsychopharmacology*, **2009**, 34:1467–1481.

TRATAMENTO DAS PSICOSES

A psicose é um sintoma de doença mental caracterizado por um senso distorcido ou inexistente da realidade. Os transtornos psicóticos têm diversas etiologias, e cada uma delas exige uma abordagem de tratamento exclusiva. Os transtornos psicóticos comuns incluem os transtornos de humor (depressão maior ou mania) com características psicóticas, psicose induzida por substâncias, demência com características psicóticas, delírio com aspectos psicóticos, transtorno psicótico breve, transtorno delirante, transtorno esquizoafetivo e esquizofrenia. A esquizofrenia tem uma prevalência mundial de 1% e é considerada o transtorno prototípico para a compreensão da fenomenologia da psicose e do impacto do tratamento antipsicótico, mas os pacientes com esquizofrenia apresentam características que se estendem além daquelas observadas em outras doenças psicóticas. Alucinações, delírios, discurso desorganizado e comportamento desorganizado ou agitado abrangem os tipos de sintomas psicóticos encontrados individualmente, ou raramente juntos, em todos os transtornos psicóticos, e geralmente são responsivos à farmacoterapia. Além dos *sintomas positivos*, os pacientes com esquizofrenia também sofrem com *sintomas negativos* (apatia, avolição, alergia), e *déficits cognitivos*, principalmente déficits de memória de trabalho, velocidade de processamento, cognição social e resolução de problemas que testam desvios-padrão de 1,5-2 abaixo das normas da população (Green e cols., 2004). A disfunção cognitiva é o previsor mais forte de comprometimento funcional entre pacientes esquizofrênicos, ainda que os sintomas negativos e os déficits cognitivos apresentem melhora limitada com tratamento antipsicótico (Buchanan e cols., 2007). É importante saber que a esquizofrenia não é idêntica a outras psicoses, para avaliar o impacto diferencial das medicações antipsicóticas sobre a sintomatologia psicótica e compreender o fundamento dos fármacos antipsicóticos não dopaminérgicos baseados na fisiopatologia subjacente da esquizofrenia (Carpenter e Koenig, 2008).

A hipótese da dopamina. O desenvolvimento de nossa compreensão da neurobiologia e da farmacoterapia de psicoses lucrou com

a síntese da clorpromazina em 1950 e do haloperidol em 1958. A hipótese de DA da psicose derivou da fortuita descoberta da eficácia terapêutica da clorpromazina na esquizofrenia e o subsequente esclarecimento por Carlsson de que o antagonismo dos receptores D_2 pós-sinápticos da DA era o mecanismo comum que explicava as propriedades antipsicóticas. A reserpina, derivada de *Rauwolfia*, exibiu propriedades antipsicóticas ao diminuir a neurotransmissão dopaminérgica; no entanto, ao contrário dos antagonistas do receptor D_2 , a reserpina exerceu seus efeitos pela depleção de monoaminas de terminais nervosos pré-sinápticos. A teoria da dopamina da psicose foi reforçada pelo alto risco de psicose induzida por fármacos entre as substâncias que diretamente aumentaram a disponibilidade sináptica de dopamina, incluindo cocaína, amfetaminas, e o tratamento para doença de Parkinson com L-dopa (Carlsson, 1978).

A hipótese de hiperatividade da dopamina (DA) levou ao desenvolvimento da primeira classe terapêutica de agentes antipsicóticos, atualmente chamados de fármacos antipsicóticos *típicos* ou de primeira geração. Estes medicamentos diferem em potência, mas partilham o mecanismo comum de bloqueio significativo do D_2 da DA e risco associado de efeitos colaterais extrapiramidais. No passado, o termo “neuroléptico” também foi empregado para se referir aos fármacos antipsicóticos típicos, que significavam em grego literalmente “tomar posse dos nervos”, mas isso foi descartado no uso contemporâneo (assim como o termo “tranquilizante maior”) em favor de “fármacos antipsicóticos,” um termo que reflete de maneira mais precisa o uso clínico principal desses agentes.

Embora a hipótese de DA seja um avanço em relação a conceituações anteriores de psicose, ela tem limitações, e não é responsável pelos déficits cognitivos associados à esquizofrenia que parecem estar relacionados com a diminuição da sinalização de DA no córtex pré-frontal. A hipótese de DA também não explica os efeitos psicomiméticos dos agonistas de outras vias (p. ex., o ácido *d*-lisérgico, um potente agonista do receptor de 5-HT₂ de serotonina), ou os efeitos da fenciclidina e cetamina, antagonistas do receptor do glutamato *N*-metil-D-aspartato (NMDA). Os avanços no tratamento surgiram a partir da exploração de mecanismos

alternativos (não dopaminérgicos) para psicose e da experiência com agentes antipsicóticos atípicos como a clozapina. Esses antipsicóticos mais recentes potencialmente antagonizam o receptor 5-HT₂, enquanto bloqueiam os receptores D₂ menos potentemente do que os agentes antipsicóticos típicos mais antigos, resultando no perfil clínico atípico de eficácia antipsicótica com efeitos colaterais extrapiramidais limitados. Também são promissores os medicamentos que almejam o glutamato e os subtipos do receptor 5-HT₇, os receptores para o ácido γ-aminobutírico (GABA) e acetilcolina (ambos muscarínicos e nicotínicos) e até mesmo os receptores de hormônios peptídicos (p. ex., a ocitocina) (Carpenter e Koenig, 2008).

Revisão de fisiopatologia pertinente

Nem toda psicose é esquizofrenia, e a fisiopatologia pertinente para o tratamento eficaz da esquizofrenia pode não ser aplicável a outros transtornos psicóticos. A eficácia dos antagonistas D₂ da dopamina para os sintomas positivos da psicose observados na maioria dos transtornos psicóticos sugere uma etiologia comum para esses sintomas relacionados com a neurotransmissão dopaminérgica excessiva em vias dopaminérgicas mesolímbicas. Em transtornos psicóticos induzidos por substâncias, a substância pode aumentar diretamente a atividade pós-sináptica de DA através de uma maior liberação de neurotransmissores pré-sinápticos (anfetamina), inibição da recaptação de DA pré-sináptica (metilfenidato, cocaína e anfetamina) ou aumento da disponibilidade de DA (L-dopa). Os antagonistas NMDA fenciclidina e cetamina atuam indiretamente estimulando a disponibilidade de DA por meio da redução da inibição tônica mediada pelo glutamato da liberação de DA na via mesolímbica de DA.

As psicoses relacionadas ao delírio e à demência, particularmente a demência do tipo Alzheimer, podem compartilhar uma etiologia comum: a deficiência na neurotransmissão colinérgica, devido a propriedades anticolinérgicas de medicamentos (Chew e cols., 2008), perda neuronal relacionada com a idade ou com doenças ou ambos (Barten e Albright, 2008; Hshieh e cols., 2008). Entre os pacientes idosos hospitalizados, o aumento das concentrações plasmáticas de medicamentos anticolinérgicos está diretamente associado ao aumento do risco de delírio (Flacker e Lipsitz, 1999); no entanto, ao contrário de pacientes com demência de Alzheimer, onde os sintomas psicóticos estão diretamente relacionados com a perda de neurônios colinérgicos e podem responder ao tratamento com acetilcolinesterase, o delírio pode ter inúmeros precipitadores além das propriedades anticolinérgicas associadas ao medicamento, sendo que todos requerem um tratamento específico (p. ex., infecção, desequilíbrio eletrolítico, desarranjo metabólico) além da remoção de medicamentos anticolinérgicos agressores.

A esquizofrenia é um distúrbio do neurodesenvolvimento com genética complexa e fisiopatologia não completamente compreendida. Determinadas exposições ambientais conferem um aumento no risco de desenvolvimento de esquizofrenia, como ataques virais e

nutricionais no segundo semestre fetal, complicações ao nascimento e uso abusivo de substâncias no final da adolescência e no começo da vida adulta (Fanous e Kendler, 2008). Em vez de ser resultado de um único defeito genético, as mutações e os polimorfismos de muitos genes parecem contribuir para o risco de esquizofrenia. Os genes implicados são aqueles que regulam a migração neuronal e a sinaptogênese (*neuregulina 1*), a disponibilidade de DA sináptica (*Val {108/158}Met* polimorfismo de catecol-O-metil-transferase, que aumenta o catabolismo de DA), glutamato e neurotransmissão de DA (*proteína de ligação distrobrevina 1* ou *disbindina*, particularmente com pacientes esquizofrênicos com sintomas negativos proeminentes), a neurotransmissão nicotínica (*polimorfismos do receptor α 7*) e a cognição (*disrupted-in-schizophrenia-1*) (Porteous, 2008). Os pacientes com esquizofrenia também têm taxas aumentadas de microduplicações de DNA do genoma denominadas variantes do número de cópias (Need e cols., 2009) e alterações epigenéticas, como rupturas do padrão de metilação do DNA em várias regiões do cérebro (Porteous, 2008). Essa variabilidade genética é compatível com a heterogeneidade da doença clínica e sugere que é improvável que qualquer mecanismo específico seja responsável por grandes montantes de risco de doença. Além do aumento da atividade mesolímbica da DA relacionada a sintomas positivos, os pacientes com esquizofrenia apresentam redução da atividade de D₁ da DA no córtex pré-frontal (PFC) dorsolateral e ventromedial que está associado a déficits cognitivos e a sintomas negativos (Buchanan e cols., 2007).

A disfunção cognitiva é o maior preditor de desfecho funcional precário na esquizofrenia e apresenta resposta limitada ao tratamento antipsicótico. Estudos experimentais forneceram novos *insights* sobre os mecanismos de disfunção cognitiva. A estimulação do receptor NMDA do glutamato está envolvida na inibição tônica mesolímbica de liberação da DA, mas facilita a liberação mesocortical de DA (Sodhi e cols., 2008). Estudos de infusão de cetamina em animais e em voluntários saudáveis demonstraram que a diminuição da função de NMDA resulta em um quadro que engloba mais precisamente todos os aspectos da esquizofrenia, como sintomas positivos, negativos, cognitivos e isolamento social. Vários dos fármacos antipsicóticos mais recentes remediaram não apenas os sintomas psicóticos positivos, mas também a ruptura cognitiva induzida pela cetamina e outros antagonistas de NMDA potentes, como MK-801 (dizocilpina). Estes resultados levaram à investigação clínica dos agentes sem afinidade para receptores de DA, mas com propriedades agonistas potentes nos subtipos do receptor metabotrópico do glutamato (Patil e cols., 2007).

Revisão de patologia da psicose e metas gerais de farmacoterapia

Comuns a todos os transtornos psicóticos são os sintomas positivos que podem incluir comportamento alucinatório, pensamento perturbado e descontrole comportamental. Para muitos transtornos psicóticos, o estado de psicose é transitório e os fármacos antipsicóticos somente são administrados durante e logo após períodos de exacerbação dos sintomas. Os pacientes com delírio, demência, mania ou transtorno depressivo maior com características psicóticas, psicoses induzidas por substâncias e transtorno psicótico devem tipicamente receber tratamento de curto prazo com antipsicótico que é descontinuado após o desaparecimento dos sintomas, embora a duração possa

variar consideravelmente com base na etiologia. Na maioria das psicoses induzidas por substâncias, a remoção do agente agressor resulta na melhora imediata dos sintomas psicóticos sem necessidade de tratamento com antipsicóticos. Isto pode não se aplicar a pacientes com doença de Parkinson em estágio avançado, para quem o L-dopa não pode ser interrompido e para quem o tratamento contínuo com antipsicótico pode ser necessário (Capítulo 22). Os pacientes com psicose relacionada aos transtornos do humor, em particular os pacientes maníacos, podem ter tratamento antipsicótico estendido por vários meses após o desaparecimento da psicose, uma vez que os medicamentos antipsicóticos são eficazes no controle dos sintomas da mania. Os sintomas psicóticos crônicos em pacientes com demência podem também ser passíveis de tratamento medicamentoso, mas os benefícios potenciais devem ser equilibrados com o risco documentado de mortalidade e eventos cerebrovasculares associados ao uso de medicamentos antipsicóticos nesta população de pacientes (Jeste e cols., 2008).

O transtorno delirante, a esquizofrenia e o transtorno esquizoafetivo são doenças crônicas que exigem tratamento antipsicótico a longo prazo, embora existam poucos estudos confiáveis de desfechos de tratamento para pacientes com transtorno delirante. Os indivíduos com delírios monossintomáticos (p. ex., paranoia, infidelidade conjugal) não têm disfunção neurocognitiva e podem continuar a executar funções no trabalho e sociais sem serem afetados pela sua doença, além de consequências comportamentais relacionadas com a crença delirante específica (American Psychiatric Association, 2000). Esses pacientes muitas vezes têm pouco ou nenhum contato psiquiátrico fora das intervenções legais compulsórias, limitando assim a oportunidade para ensaios clínicos. Para a esquizofrenia e o transtorno esquizoafetivo, o objetivo do tratamento antipsicótico é maximizar a recuperação funcional, diminuindo a gravidade dos sintomas positivos e sua influência comportamental, melhorando os sintomas negativos, diminuindo o isolamento social e corrigindo a disfunção cognitiva. O fato de apenas 15% dos pacientes com esquizofrenia crônica serem empregados em qualquer função e 11% serem casados tem sido atribuído ao efeito relativamente limitado do tratamento sobre os principais sintomas negativos e cognitivos da doença (Lieberman e cols., 2005). No entanto, o tratamento contínuo com antipsicóticos reduz as taxas de recidiva de um ano de 80% entre pacientes não medicados para aproximadamente 15%. A adesão precária ao tratamento com antipsicóticos aumenta o risco de recidiva e frequentemente está relacionada a eventos adversos, disfunção cognitiva, uso de substâncias e *insight* limitado da doença.

Independentemente da patologia subjacente, o objetivo imediato do tratamento é a diminuição dos sintomas agudos que induzem a angústia do paciente, particularmente sintomas comportamentais (p. ex., agitação, hostilidade) que podem representar um perigo para o paciente ou outros. A dosagem, via de administração e escolha do antipsicótico dependem do estado subjacente da doença, acuidade clínica, interações medicamentosas com medicações concomitantes e sensibilidade do paciente a efeitos adversos de curto ou longo prazo. Com exceção da eficácia superior da clozapina no tratamento da esquizofrenia

refratária (Leucht e cols., 2009), nem a apresentação clínica nem os biomarcadores preveem a probabilidade de resposta a uma classe ou agente antipsicótico específico. Como resultado, evitar os efeitos adversos com base nas características do paciente e do fármaco, ou explorar determinadas propriedades de medicamentos (p. ex., sedação relacionada à histamina H_1 ou antagonismo muscarínico) são os principais determinantes para a escolha do tratamento antipsicótico inicial.

Todos os fármacos antipsicóticos comercialmente disponíveis reduzem a neurotransmissão dopaminérgica (Figura 16-1). Essa descoberta implica no bloqueio de D_2 (ou, no caso do aripiprazol, modulação da atividade de DA) como o principal mecanismo terapêutico. A clorpromazina e outros agentes antipsicóticos típicos de baixa potência também são profundamente sedativos, um recurso que costumava ser considerado relevante para a sua farmacologia terapêutica. O desenvolvimento do agente antipsicótico de alta potência típico haloperidol, um fármaco com afinidade limitada a H_1 e M_1 e efeitos significativamente menos sedativos, e a eficácia clínica das formas intramusculares de fármacos antipsicóticos não sedativos mais recentes, aripiprazol e ziprasidona, demonstram que a sedação não é necessária para a atividade antipsicótica, embora às vezes seja desejável.

Tratamento a curto prazo

Delírio e demência. As variáveis da doença têm uma influência considerável na seleção de agentes antipsicóticos. Os sintomas psicóticos de delírio ou demência geralmente são tratados com doses baixas de medicação, embora talvez seja necessário repetir as doses em intervalos frequentes inicialmente para conseguir o controle comportamental adequado (Lacasse e cols., 2006). Apesar de sua vasta utilização clínica, nenhum fármaco antipsicótico recebeu aprovação para psicose relacionada à demência. Além disso, todos os fármacos antipsicóticos têm advertências de que podem aumentar a mortalidade neste contexto (Jeste e cols., 2008). Pelo fato de os efeitos do fármaco anticolinérgico poderem agravar o delírio (Hsieh e cols., 2008) e a demência, os antipsicóticos típicos de alta potência (p. ex., haloperidol) ou agentes antipsicóticos atípicos com propriedades antimuscarínicas limitadas (p. ex., risperidona) são muitas vezes os fármacos de escolha (Jeste e cols., 2008; Lacasse e cols., 2006).

As doses mais bem toleradas em pacientes com demência são um quarto da dose do adulto com esquizofrenia (p. ex., risperidona 0,5-1,5 mg/dia), embora os sintomas neurológicos extrapiramidais (SEP), ortostase e sedação sejam particularmente problemáticos nessa população de pacientes (Capítulo 22). Os benefícios antipsicóticos significativos são geralmente observados na psicose aguda em um período de 60-120 min após a administração do fármaco. Os pacientes com delírio ou demência podem apresentar relutância ou incapacidade de engolir comprimidos, e por isso existem as opções de preparações com comprimido de dissolução oral (CDO) para a

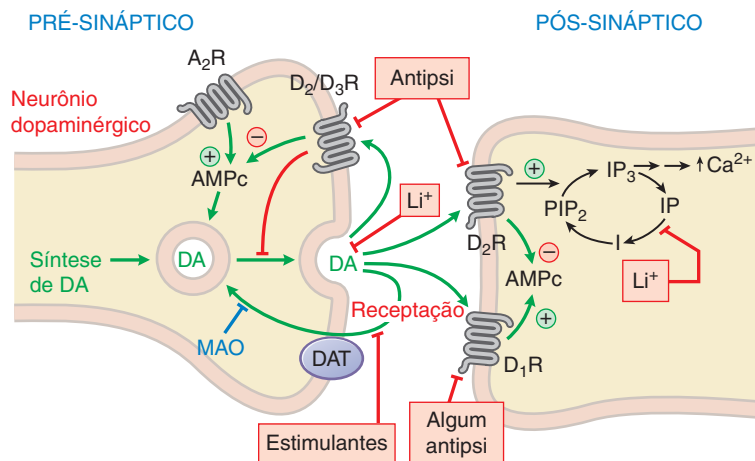


Figura 16-1 Locais de ação de agentes antipsicóticos e Li^+ . Nas varicosidades (“terminais”) ao longo das arborizações do terminal de neurônios dopaminérgicos que projetam do mesencéfalo para o prosencéfalo, DA é sintetizada e armazenada nas vesículas. Após liberação exocitótica, a DA interage com receptores pós-sinápticos (R) de tipos D_1 e D_2 e autorreceptores pré-sinápticos D_2 e D_3 . O término da ação de DA ocorre principalmente por transporte ativo de DA para os terminais pré-sinápticos através do transportador de DA DAT, com deaminação secundária por monoaminoxidase mitocondrial (MAO). A estimulação de receptores pós-sinápticos D_1 ativa a via de G_s -adenililciclase-AMPc. Os receptores D_2 acoplam-se através de G_i inibindo adenililciclase e através de G_q ativando a via PLC-IP₃- Ca^{2+} . A ativação da via G_i também pode ativar canais de K^+ , levando a hiperpolarização. O lítio inibe a fosfatase que libera inositol (I) do fosfato de inositol (IP). Li^+ também pode inibir a liberação de DA de NE evocada pela despolarização, mas não de 5-HT. Os autorreceptores semelhantes a D_2 suprimem a síntese de DA diminuindo a fosforilação de TH limitante da velocidade e limitando a liberação de DA. Em contrapartida, os receptores A_2 pré-sinápticos de adenosina (A_2R) ativam AC e, através da produção de AMP cíclico, atividade de TH. Todos os agentes antipsicóticos atuam nos receptores D_2 e autorreceptores; alguns também bloqueiam os receptores D_1 (Quadro 16-2). Os agentes estimulantes inibem a receptação de DA por DAT, prolongando assim o tempo de permanência da DA na sinapse. Inicialmente no tratamento antipsicótico, os neurônios da DA liberam mais DA, mas após tratamento repetido, entram em um estado de inativação da despolarização fisiológica, com redução da produção e liberação de DA, além de bloqueio continuado do receptor. —, inibição ou bloqueio; + elevação da atividade; —, redução da atividade.

risperidona, aripirazol, olanzapina ou formas líquidas concentradas de risperidona ou aripirazol. Os comprimidos de dissolução aderem à língua ou a qualquer superfície oral úmida, não podem ser cuspidos e são então engolidos junto com as secreções orais. A administração intramuscular (IM) de ziprasidona, aripirazol ou olanzapina representa uma opção para o tratamento de pacientes agitados e minimamente cooperativos e apresenta menos risco de parkinsonismo induzido por fármacos do que o haloperidol. O prolongamento de QT_c associado ao droperidol via intramuscular e a administração intravenosa de haloperidol reduziram o uso dessas formulações especiais. O tratamento continua até que comportamentos agitados ou alucinatórios sejam controlados e as etiologias subjacentes abordadas (Lacasse e cols., 2006). (Consulte “Uso em Populações Pediátricas” e “Uso em Populações Geriátricas” posteriormente neste capítulo.)

Mania. Todos os agentes antipsicóticos atípicos, com exceção da clozapina e iloperidona, têm indicações para mania aguda e as doses são tituladas rapidamente até a dose máxima recomendada nas primeiras 24-72 h de tratamento. Os pacientes com mania aguda que apresentam psicose precisam de doses diárias muito elevadas, geralmente na dose máxima aprovada pelo FDA ou próximas dela (Scherk e cols., 2007). Os antipsicóticos típicos são igualmente eficazes na mania aguda, mas muitas vezes evitados devido ao risco de SEP. A resposta clínica (diminuição da agitação psicomotora e irritabilidade, aumento

do sono e redução ou ausência de ilusões e alucinações) normalmente ocorre em um período de sete dias, mas podem ser visíveis já em dois dias. Ao contrário dos pacientes com delírio, demência, psicose induzida por substância e transtorno psicótico breve, os pacientes com mania podem precisar continuar o tratamento com antipsicóticos por muitos meses após a resolução dos sintomas psicóticos e maníacos, geralmente em combinação com um estabilizador do humor como as preparações de lítio ou ácido valproico (p. ex., divalproex). O aripirazol e olanzapina orais têm indicações como monoterapia para o tratamento de manutenção do transtorno bipolar (Keck e cols., 2007; Tohen e cols., 2003), mas o uso da olanzapina foi drasticamente reduzido devido a preocupações sobre efeitos metabólicos adversos (p. ex., ganho de peso, hiperlipidemia, hiperglicemia). A risperidona injetável de longa ação também tem indicações para monoterapia de manutenção (e adjuvamente com lítio ou valproato) em pacientes com transtorno bipolar I. A combinação de um agente antipsicótico com um estabilizador do humor geralmente melhora o controle de sintomas maníacos, e ainda reduz o risco de recidiva (Scherk e cols., 2007). O ganho de peso decorrente dos efeitos aditivos de agentes antipsicóticos e estabilizadores de humor (lítio, ácido valproico) representa um problema clínico significativo

(Meyer, 2002). Os antipsicóticos com maior probabilidade de ganho de peso (p. ex., olanzapina, clozapina) devem ser evitados a menos que os pacientes sejam refratários aos tratamentos preferenciais. A duração recomendada do tratamento após a resolução da mania bipolar varia consideravelmente, mas de acordo com o que os sintomas possibilitam, uma redução gradual do fármaco pode ser frequentemente tentada após quatro meses de tratamento.

Depressão maior. Pacientes com transtorno depressivo maior com características psicóticas exigem doses inferiores à média de medicamentos antipsicóticos, administrados em combinação com um antidepressivo (Rothschild e cols., 2004). O tratamento antipsicótico prolongado geralmente não é necessário, mas determinados agentes antipsicóticos atípicos fornecem benefício antidepressivo adjuvante. É importante notar que os pacientes com transtorno de humor podem ser mais suscetíveis a SEP e outros eventos medicamentosos adversos devido ao fato de que muitos desses indivíduos ou nunca tomaram fármacos antipsicóticos antes (“virgens para fármacos”) ou tiveram apenas exposição limitada durante a vida a fármacos antipsicóticos. Independentemente da indicação para a terapia, os médicos precisam estar atentos para o aparecimento de efeitos adversos para evitar rejeição pelo paciente de um tratamento contínuo.

Com poucas exceções (p. ex., loxapina, onde o metabólito ativo amoxapina é um antidepressivo heterocíclico), a maioria dos fármacos antipsicóticos apresenta benefício antidepressivo limitado como agentes de monoterapia. No entanto, os dados clínicos demonstram eficácia dos agentes antipsicóticos atípicos como terapia adjuvante na depressão resistente ao tratamento. A eficácia clínica pode estar relacionada ao fato de quase todos os medicamentos antipsicóticos atípicos serem potentes antagonistas de 5-HT_{2A} , com ocupação de 5-HT_{2A} superior a 80% em doses modestas (Figura 16-2) (Mamo e cols., 2007). Tanto os receptores 5-HT_{2A} quanto 5-HT_{2C} são acoplados a uma proteína G, sendo que a estimulação resulta em aumento da produção de trifosfato de inositol intracelular (IP_3) (Marek e cols., 2003). Ensaios *in vitro* demonstram que os agentes atípicos são agonistas inversos em ambos os subtipos de receptores, capazes de reduzir os níveis basais de IP_3 (Rauser e cols., 2001; Weiner e cols., 2001). Para efeitos de descrição funcional, o termo *antagonismo* será usado em todo este capítulo com relação às ações nesses dois subtipos de receptor serotoninérgico, embora o mecanismo subjacente seja o agonismo inverso (Capítulo 3). O antagonismo de 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C} não apenas facilita a liberação de DA como também aumenta o fluxo noradrenérgico a partir da substância ferruginosa. A redução do tônus noradrenérgico nas projeções da substância ferruginosa para o PFC e áreas límbicas é considerada um aspecto importante na fisiopatologia da depressão. Os antagonistas puros de 5-HT_{2A} não são antidepressivos eficazes, mas a administração de antagonistas de 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C} sob a forma de baixas doses de antipsicóticos atípicos, juntamente com os inibidores seletivos de recaptação da serotonina (ISRSs), aumenta as taxas de respostas em não respondentes dos ISRSs (Berman e cols., 2007; Mahmoud e cols., 2007; Rothschild e cols., 2004). Uma preparação combinada de baixas doses de olanzapina e fluoxetina está aprovada para depressão bipolar, e doses

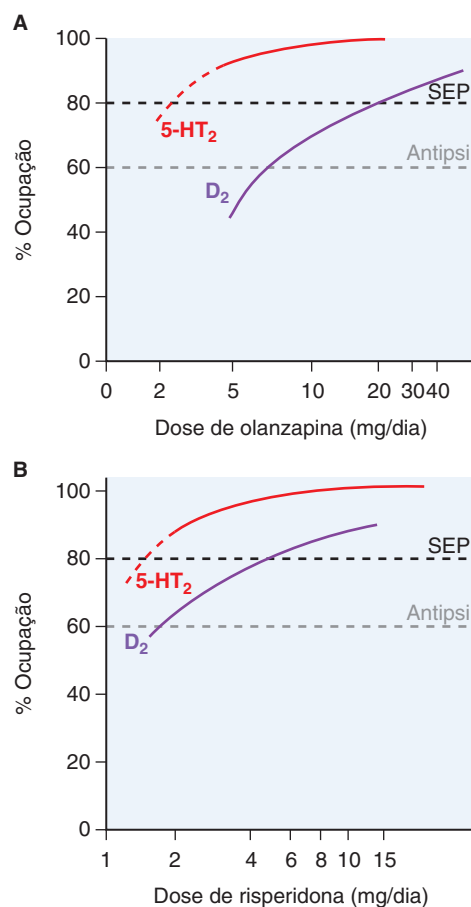


Figura 16-2 Ocupação do receptor e resposta clínica para agentes antipsicóticos. Tipicamente, na ocupação do receptor D_2 pelo fármaco maior que 60% produz efeitos antipsicóticos, ocupação do receptor maior que 80% causa sintomas extrapiramidais (SEP). Agentes atípicos combinam bloqueio fraco do receptor D_2 com antagonismo/agonismo inverso de 5-HT_{2A} . O agonismo inverso nos subtipos do receptor 5-HT_2 pode contribuir para risco reduzido de SEP da olanzapina (Painel A) e risperidona (Painel B) e eficácia na ocupação do receptor D_2 inferior (olanzapina, Painel A). O aripiprazol é um agonista parcial de D_2 que pode atingir apenas 75% do bloqueio funcional (Figura 16-3).

baixas de risperidona (ou seja, 1 mg) aumentam as taxas de resposta clínica quando adicionadas ao tratamento existente com ISRS em não respondentes ao ISRS. O aripiprazol é aprovado pelo FDA para uso adjuvante em pessoas que não respondem ao antidepressivo, novamente com doses baixas (2-15 mg). Diferentemente de outros agentes antipsicóticos atípicos, as maiores afinidades do aripiprazol em baixas doses (menos de 15 mg) são com os receptores D_2 e D_3 , nos quais é um agonista parcial, com apenas 50% de ocupação do receptor 5-HT_{2A} a 15 mg (Mamo e cols., 2007) (Figura 16-2C). O aripiprazol e a maioria dos outros fármacos antipsicóticos são ineficazes como monoterapia para depressão bipolar, sendo que a quetiapina é a única exceção. Dois grandes ensaios clínicos demonstraram a eficácia da quetiapina para a depressão bipolar, tanto com doses de 300 quanto de 600 mg/dia (Calabrese e cols., 2005a; Thase e cols., 2006). A quetiapina também tem eficácia antidepressiva em experimentos sobre depressão maior unipolar, sugerindo que poderia ser usada como monoterapia para a depressão. A explicação provavelmente é que seu metabólito primário, norquetiapina, é um potente inibidor da recaptação da norepinefrina (Jensen e cols., 2008).

Esquizofrenia. Os objetivos imediatos do tratamento antipsicótico agudo são a redução do comportamento agitado, desorganizado ou hostil, diminuindo o impacto das alucinações, a melhora da organização dos processos de pensamento e a redução do isolamento social. As doses utilizadas muitas vezes são superiores às necessárias para o tratamento de manutenção em pacientes estáveis. Apesar do amplo debate, novos medicamentos antipsicóticos atípicos não são mais eficazes no tratamento dos sintomas positivos do que os agentes típicos (Rosenheck e cols., 2006; Sikich e cols., 2008), embora possa haver diferenças pequenas, mas mensuráveis, dos efeitos nos sintomas negativos e na cognição (Leucht e cols., 2009).

Os agentes antipsicóticos atípicos mais recentes oferecem um melhor perfil de efeito colateral neurológico do que os fármacos antipsicóticos típicos. As doses clinicamente eficazes de agentes atípicos apresentam risco de SEP acentuadamente reduzido (ou quase ausente no caso de quetiapina e clozapina) em comparação com agentes antipsicóticos típicos. O bloqueio excessivo de D_2 , como frequentemente é o caso com o uso de agentes típicos de alta potência (p. ex., haloperidol), não apenas aumenta o risco de efeitos neurológicos motores (p. ex., rigidez muscular, bradicinesia, tremor, acatisia), mas também atrasa o processo do pensamento (bradifrenia) e interfere nas vias de recompensa central, resultando em queixas do paciente de anedonia. Os agentes típicos de baixa potência raramente são utilizados (p. ex., clorpromazina), que também têm afinidades altas pelos receptores H_1 , M e α_1 que provocam muitos efeitos indesejáveis (sedação, propriedades anticolinérgicas, ortostase). As preocupações quanto ao prolongamento de QT_c (p. ex., tioridazina) limitam ainda mais sua utilidade clínica. Na psicose aguda, a sedação pode ser desejável, mas o uso de um medicamento antipsicótico sedativo pode interferir na função cognitiva do paciente e em sua reintegração social. Os médicos muitas vezes preferem usar medicamentos antipsicóticos não sedativos e adicionar doses baixas de benzodiazepínicos quando necessário. Como resultado da melhora do perfil de risco neurológico e do *marketing* agressivo, os antipsicóticos atípicos têm essencialmente substituído os fármacos antipsicóticos típicos na prática clínica nos EUA.

Como a esquizofrenia requer tratamento de longo prazo, os agentes antipsicóticos com maior tendência metabólica, especialmente o ganho de peso (discutido adiante), devem ser evitados como terapias de primeira linha (Meyer e cols., 2008). Ziprasidona e aripiprazol são os agentes atípicos mais importantes e metabolicamente neutros, sendo que asenapina e iloperidona também têm perfis metabólicos favoráveis. A ziprasidona e o aripiprazol estão disponíveis na forma IM, possibilitando assim a continuação do mesmo tratamento medicamentoso iniciado por via parenteral na sala de emergência.

Os pacientes com esquizofrenia têm uma prevalência duas vezes maior de síndrome metabólica e diabetes melito (DM) tipo 2 e taxas de mortalidade relacionada a problemas cardiovasculares (CV) duas vezes maiores do que a população geral (Meyer e Nasrallah 2009). Por este motivo, diretrizes consensuais recomendam a determinação de momento basal da glicose, lipídeos, peso, pressão arterial e, quando possível, circunferência da cintura e história pessoal e familiar de doença metabólica e CV (American Diabetes Association e cols., 2004). Esta avaliação de risco cardiometabólico deve ser realizada para todos os pacientes com esquizofrenia, apesar do baixo risco metabólico para determinados agentes. Com o risco baixo de SEP entre os agentes antipsicóticos atípicos, o uso profilático de medicamentos antiparkinsonianos (p. ex., benzotropina, triexifenidil) não é necessário; porém, reações distônicas agudas podem ocorrer (ver Quadro 16-4), geralmente em pacientes que nunca tomaram fármacos antipsicóticos antes, adolescentes e adultos jovens. Recomendam-se doses mais baixas para esses indivíduos. Pode ocorrer parkinsonismo induzido por fármaco, especialmente entre os idosos expostos a agentes antipsicóticos que têm alta afinidade para D_2 (p. ex., fármacos antipsicóticos típicos, risperidona, paliperidona); as doses recomendadas são de aproximadamente 50% das utilizadas em pacientes mais jovens com esquizofrenia. (Ver também “Uso em Populações Pediátricas” e “Uso em Populações Geriátricas” posteriormente neste capítulo.)

Tratamento a longo prazo

A necessidade de tratamento a longo prazo apresenta questões quase que exclusivamente às doenças psicóticas-crônicas, esquizofrenia e transtornos esquizoafetivos, embora o tratamento antipsicótico de longo prazo algumas vezes seja usado em pacientes com mania, para psicose em andamento em pacientes com demência, para psicose por L-dopa e para uso adjuvante na depressão maior não responsiva a ISRS. As preocupações de segurança combinadas com dados limitados de eficácia a longo prazo diminuíram o entusiasmo pelo uso prolongado de fármacos antipsicóticos nos pacientes com demência (Jeste e cols., 2008). O objetivo deve ser otimizar os aspectos clínicos e comportamentais do tratamento, a fim de minimizar a necessidade de fármacos antipsicóticos na população com demência. A justificativa para o uso contínuo, com base na documentação da resposta do paciente à diminuição gradual da medicação antipsicótica, muitas vezes é obrigatória em casos de cuidados a longo prazo. A psicose por L-dopa representa um problema clínico difícil, pois os médicos ficam entre a Cila dos sintomas psicóticos induzidos pelo tratamento e a Caribdis* da piora motora como resultado da exposição aos fármacos antipsicóticos. Os pacientes com doença de Parkinson que apresentam psicose por L-dopa em geral têm doença avançada e não toleram reduções do tratamento com agonista da dopamina sem piora motora significativa e fenômeno liga-desliga (*on-off*) (Capítulo 22). Eles são extremamente sensíveis às quantidades mínimas

* Cila e Caribdis personagens de mito grego que propõem um dilema entre duas situações (ou opções) difíceis.

de bloqueio de D_2 (Zahodne e Fernandez, 2008). A clozapina, usada em doses que variam de 6,25-50 mg/dia, tem a base de evidências clínicas mais extensa. A necessidade de acompanhamento hematológico de rotina para agranulocitose levou ao uso de doses baixas de quetiapina, por si só um antagonista de D_2 muito fraco, embora a evidência de eficácia da quetiapina na psicose por L-dopa não seja convincente. Também existem evidências casuísticas para a utilização de baixas doses do agonista parcial de D_2 aripiprazol (1-5 mg/dia) na psicose por L-dopa (Zahodne e Fernandez, 2008).

A escolha dos agentes antipsicóticos para o tratamento a longo prazo da esquizofrenia baseia-se principalmente em evitar os efeitos adversos e, quando disponível, na história anterior de resposta do paciente. Como os distúrbios no espectro da esquizofrenia são doenças que ocorrem durante toda a vida, a aceitabilidade do tratamento é fundamental para o tratamento eficaz da doença. A questão sobre se os agentes antipsicóticos atípicos são superiores aos agentes antipsicóticos típicos foi assunto de debates importantes e polêmicos. Metanálises grandes de estudos predominantemente financiados pela indústria encontram apenas diferenças minúsculas no risco de recidiva (Leucht e cols., 2003). Agentes antipsicóticos atípicos oferecem vantagens significativas relacionadas com risco neurológico reduzido, com taxas de discinesia tardias de longo prazo menores que 1% ou de aproximadamente um quinto a um décimo daquela observada com fármacos antipsicóticos típicos (para haloperidol, a incidência anual de discinesia tardia é de 4-5% em pacientes adultos não geriátricos; risco durante a vida de aproximadamente 20%). Essa vantagem dos agentes atípicos é ampliada em pacientes idosos, nos quais a incidência de discinesia tardia é 5 vezes maior do que em pacientes mais jovens, e para quem as taxas anuais de discinesia tardia com agentes antipsicóticos típicos ultrapassa 20% ao ano. A afinidade reduzida para receptores de D_2 entre os agentes atípicos traduziu-se igualmente em redução das preocupações com hiperprolactinemia com a maioria dos medicamentos antipsicóticos atípicos, embora a risperidona e paliperidona (risperidona 9-OH) sejam exceções; os dois agentes causam aumentos de prolactina dependentes da dose (ver “Efeitos Adversos e Interações Medicamentosas” posteriormente neste capítulo).

Embora as preocupações com os SEP e discinesia tardia tenham diminuído com a introdução dos agentes antipsicóticos atípicos na prática clínica, tem havido crescente preocupação sobre os efeitos metabólicos do tratamento com antipsicóticos: ganho de peso, dislipidemia (principalmente hipertrigliceridemia) e um impacto adverso na homeostase glicose-insulina, incluindo o início recente de DM tipo 2 e cetoacidose diabética (CAD), com mortes relatadas em decorrência dessa última (American Diabetes Association e cols., 2004). A clozapina e a olanzapina têm o maior risco metabólico

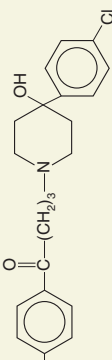
e são usadas apenas como último recurso. A olanzapina foi relegada, na maioria dos algoritmos de tratamento, ao status de terceiro nível, sendo considerada apenas após o fracasso de agentes mais metabolicamente benignos como o aripiprazol, ziprasidona, asenapina, iloperidona, risperidona e paliperidona.

Os pacientes cronicamente psicóticos em geral respondem em um período de horas após a administração do fármaco, mas podem ser necessárias semanas para atingir a resposta máxima ao fármaco, especialmente para os sintomas negativos, que respondem de maneira muito menos robusta ao tratamento medicamentoso. Embora seis semanas de terapia sejam consideradas uma experimentação antipsicótica adequada, análises de resposta dos sintomas em estudos clínicos indicam que a maioria das respostas a qualquer tratamento antipsicótico na esquizofrenia aguda é observada na quarta semana (Agid e cols., 2003; Emsley e cols., 2006). A falha na resposta depois de duas semanas deve levar a uma reavaliação clínica, incluindo determinação da adesão ao uso do medicamento, antes de se tomar a decisão de aumentar a dose atual ou considerar a mudança para outro agente. Os pacientes com esquizofrenia de primeiro episódio frequentemente respondem a doses modestas, e os pacientes mais crônicos podem necessitar de doses superiores às faixas recomendadas. Embora o impacto agudo no comportamento seja observado em horas ou dias, estudos de longo prazo indicam que a melhora pode não atingir um platô antes de seis meses, destacando a importância do tratamento contínuo com antipsicóticos na recuperação funcional de pacientes com esquizofrenia.

As doses habituais para o tratamento agudo e o de manutenção são observadas no Quadro 16-1. A dosagem deve ser ajustada com base em sinais clinicamente observáveis de benefício antipsicótico e efeitos adversos. Por exemplo, maior risco de SEP é observado para doses de risperidona superiores a 6 mg/dia em pacientes adultos não idosos com esquizofrenia. No entanto, na ausência de SEP, o aumento da dose de 6-8 mg seria uma abordagem razoável em um paciente com sintomas positivos em curso, embora com um acompanhamento adequado para o surgimento de SEP. Os efeitos adversos limitantes do tratamento podem incluir ganho de peso, sedação, ortostase e SEP, que até certo ponto pode ser prevista com base nas potências do agente selecionado para inibir os receptores do neurotransmissor (Quadro 16-2). A detecção de dislipidemia ou hiperglicemia baseia-se no monitoramento laboratorial (Quadro 16-1). Alguns efeitos adversos, tais como hiperprolactinemia, SEP, ortostase e sedação podem responder à redução da dose, mas as anormalidades metabólicas melhoram apenas com a suspensão do agente agressor e uma mudança para uma medicação metabolicamente mais benigna. A decisão de mudar pacientes estáveis com esquizofrenia com disfunção metabólica relacionada com o antipsicótico

Quadro 16-1

Estruturas químicas, doses, forma posológica para tratamento de manutenção da psicose aguda e esquizofrenia e perfil de risco metabólico^a

NOME GENÉRICO Forma posológica	DOSE ORAL (mg/dia)			EFEITOS COLATERAIS METABÓLICOS		
	PSICOSE AGUDA		MANUTENÇÃO	Ganho de peso	Lípídeos	Glicose
	1º episódio	Crônica	1º episódio			
Agentes Antipsicóticos Típicos						
Fenotiazinas						
Clorpromazina <i>O, S, IM</i>	200-600	400-800	150-600	250-750	+++	+++
Perfenazina <i>O, S, IM</i>	12-50	24-48	12-48	24-60	+/-	-
Trifluoperazina <i>O, S, IM</i>	5-30	10-40	2,5-20	10-30	+/-	-
Flufenazina <i>O, S, IM</i>	2,5-1,5	5-20	2,5-10	5-15	+/-	-
Decanoato de flufenazina <i>Depot IM</i>	Não é para uso agudo		5-75 mg/2 semanas		+/-	-
Outros Agentes Típicos						
Molindona <i>O, S</i>	15-50	30-60	15-50	30-60	-	-
Loxapina <i>O, S, IM</i>	15-50	30-60	15-50	30-60	+	-
Haloperidol  <i>O, S, IM</i>	2,5-10	5-20	2,5-10	5-15	+/-	-
Decanoato de haloperidol <i>Depot IM</i>	Não é para uso agudo		100-300 mg/mês		+/-	-

Agentes Antipsicóticos Atípicos						
Aripiprazol	10-20	15-30	10-20	15-30	+/-	-
O, S, CDO, IM						
Asenapina CDO	10	10-20	10	10-20	+/-	-
Clozapina O, CDO	200-600	400-900	200-600	300-900	++++	+++
Iloperidona O		12-24 ^b		8-16	+	+/-
Olanzapina	7,5-20	10-30	7,5-15	15-30	++++	+++
O, CDO, IM						
Paliperidona O	6-9	6-12	3-9	6-15	+	+/-
Palmitato de paliperidona ^c Depot IM		Ver nota para dosagem ^c			+	+/-
(continua)						

Quadro 16-1

Estruturas químicas, doses, forma posológica para tratamento de manutenção da psicose aguda e esquizofrenia e perfil de risco metabólico^a (Continuação)

NOME GENÉRICO Forma posológica	DOSE ORAL (mg/dia)			EFEITOS COLATERAIS METABÓLICOS		
	PSICOSE AGUDA		MANUTENÇÃO	1º episódio	Crônica	Glicose
	1º episódio	Crônica				
Quetiapina	200-600	400-900		200-600	300-900	+/-
<i>O</i>						
Risperidona	2-4	3-6		2-6	3-8	+/-
<i>O, S, CDO</i>						
<i>Depot IM</i>						
Sertindol ^d <i>O</i>	4-16	12-20	Não é para uso agudo	12-20	12-32	+/-
Ziprasidona ^e <i>O, IM</i>	120-160	120-200		80-160	120-200	+/-

Posologia: O, comprimido; S, solução; IM, intramuscular aguda; CDO, comprimido de dissolução oral.

^a Para mais informações sobre a dosagem de antipsicóticos nos transtornos psicóticos, consultar *Expert Consensus Panel for Optimizing Pharmacologic Treatment of Psychotic Disorders. The expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders.* J Clin Psychiatry, **2003**, 64 (Suppl 12):2-97.

Observe que as doses em pacientes no primeiro episódio, mais jovens ou virgens no tratamento com antipsicóticos são menores do que para pacientes com esquizofrenia crônica. A dose em pacientes idosos com esquizofrenia é de aproximadamente 50% daquela usada em adultos mais jovens com esquizofrenia; a dosagem para psicose relacionada com demência é de aproximadamente 25%.

^b Devido ao risco de ortostase, a titulação da dose de iloperidona é de 1 mg 2 vezes/dia no dia 1, aumentando para 2, 4, 6, 8, 10 e 12 mg 2 vezes/dia nos dias 2, 3, 4, 5, 6 e 7 (como necessário). Dados de segurança para doses diárias de até 16 mg 2 vezes/dia.

^c Dosagem de palmitato de paliperidona: na esquizofrenia aguda, doses de ataque IM no deltoide de 234 mg no dia 1 e 156 mg no dia 8 fornecem níveis de paliperidona equivalentes a 6 mg orais de paliperidona durante a primeira semana, e pico no dia 15 em um nível comparável a 12 mg orais de paliperidona. Nenhum antipsicótico oral necessário na primeira semana. Doses de manutenção IM podem ser administradas no deltoide ou glúteo a cada quatro semanas após o 8º dia. Opções de dose de manutenção: 39, 78, 117, 156 ou 234 mg a cada quatro semanas. A falha em administrar as doses de iniciação (exceto para aqueles que mudam de *depot*) irá resultar em níveis subterapêuticos durante meses.

^d Não disponível nos EUA.

^e Dose oral deve ser administrada com alimentos (500 kcal) para facilitar a absorção. O alimento aumenta a absorção de doses únicas de cápsulas de 20, 40 e 80 mg em 48%, 87% e 101%, respectivamente.

Potências dos agentes antipsicóticos nos receptores dos neurotransmissores^a

DOPAMINA		SEROTONINA		5HT _{2A} /D ₂	DOPAMINA		MUSCARÍNICO	ADRENÉRGICOS		HISTAMINA	
	D ₂	5-HT _{1A}	5-HT _{2A}	5-HT _{2C}	RAZÃO	D ₁	D ₄	M ₁	α _{1A}	α _{2A}	H ₁
Agentes típicos											
Haloperidol	1,2	2.100	57	4.500	47	120	5,5	> 10.000	12	1.130	1.700
Flufenazina	0,8	1.000	3,2	990	3,9	17	29	1.100	6,5	310	14
Tiotixeno	0,7	410	50	1.360	72	51	410	> 10.000	12	80	8
Perfenazina	0,8	420	5,6	130	7,4	37	40	1.500	10	810	8,0
Loxapina	11	2.550	4,4	13	0,4	54	8,1	120	42	150	4,9
Molindona	20	3.800	> 5.000	10.000	> 250	> 10.000	> 2.000	> 10.000	2.600	1.100	2.130
Tioridazina	8,0	140	28	53	3,5	94	6,4	13	3,2	130	16
Clorpromazina	3,6	2.120	3,6	16	1	76	12	32	0,3	250	3,1
Agentes atípicos											
Asenapina ^b	1,4	2,7	0,1	0,03	0,05	1,4	1,1	> 10.000	1,2	1,2	1,0
Ziprasidona	6,8	12	0,6	13	0,1	30	39	> 10.000	18	160	63
Sertindol ^b	2,7	280	0,4	0,90	0,2	12	13	> 5.000	1,8	640	130
Zotepina ^b	8,0	470	2,7	3,2	0,3	71	39	330	6,0	210	3,2
Risperidona	3,2	420	0,2	50	0,05	240	7,3	> 10.000	5,0	16	20
Paliperidona	4,2	20	0,7	48	0,2	41	54	> 10.000	2,5	4,7	19
Iloperidona	6,3	90	5,6	43	0,9	130	25	4.900	0,3	160	12
Aripiprazol	1,6	6,0	8,7	22	5,0	1.200	510	6.800	26	74	28
Sulpirida ^b	6,4	> 10.000	> 10.000	> 10.000	> 1.000	> 10.000	54	> 10.000	> 10.000	> 5.000	> 10.000
Olanzapina	31	2.300	3,7	10	0,1	70	18	2,5	110	310	2,2
Quetiapina	380	390	640	1.840	2,0	990	2.020	37	22	2.900	6,9
Clozapina	160	120	5,4	9,4	0,03	270	24	6,2	1,6	90	1,1

^a Os dados são os valores médios de K_i (nM) de fontes publicadas determinados por competição com radioligandos para ligação aos receptores humanos clonados indicados. Os dados derivados da ligação do receptor a tecido cerebral humano ou de rato são usados quando não há dados de receptor humano clonado.

^b Não disponível nos EUA.

Fonte: NIMH psychoactive Drug Screening Program (PDSP) K_i Database: <http://pdsp.med.unc.edu/pdsp.php> (acesso em 30 de junho de 2009).

exclusivamente para benefício metabólico deve ser individualizada, com base nas preferências do paciente, na gravidade dos distúrbios metabólicos, na probabilidade de melhora metabólica com mudança do antipsicótico e na história de resposta a agentes anteriores. Os pacientes com esquizofrenia refratária sob tratamento com clozapina não são bons candidatos para a mudança, porque eles são resistentes a outros medicamentos (ver definição de esquizofrenia refratária mais adiante nesta seção).

Há muitas razões para a recidiva psicótica ou a resposta inadequada ao tratamento antipsicótico nos pacientes com esquizofrenia. Como exemplos, temos o uso contínuo de substâncias, estressores psicossociais, doença refratária hereditária e adesão precária ao tratamento medicamentoso. Fora de situações controladas, o problema da não adesão ao tratamento continua uma barreira importante ao sucesso do tratamento, algo que ainda não é facilmente avaliado. Os níveis séricos do fármaco podem ser obtidos para a maior parte dos medicamentos antipsicóticos, mas há uma limitação de dados sobre dose-resposta para agentes antipsicóticos atípicos (exceto para clozapina) deixando poucas orientações para os médicos interpretarem os níveis de fármacos antipsicóticos. Mesmo níveis baixos ou não detectáveis podem não refletir a não adesão, mas podem ser resultado de variação ou indução genética de CYP hepáticas que reduzem a disponibilidade do fármaco, como a alta prevalência de metabolizadores ultrarrápidos de CYP2D6 entre indivíduos da América do Norte e do Oriente Médio. Entretanto, o problema comum da não adesão ao tratamento medicamentoso entre pacientes com esquizofrenia levou ao desenvolvimento de medicamentos antipsicóticos injetáveis de longa ação (ILA), frequentemente chamados de antipsicóticos de depósito (*depot*). Eles são mais amplamente utilizados nos EUA. Apenas menos de 5% dos pacientes nos EUA recebem tratamento com antipsicóticos de depósito (*depot*). Atualmente, existem quatro formas de ILA disponíveis nos EUA: ésteres decanoato de flufenazina e haloperidol, microsferas impregnadas de risperidona e palmitato de paliperidona. Os pacientes que recebem medicamentos antipsicóticos ILA apresentam taxas de recidiva consistentemente mais baixas se comparados aos pacientes que recebem formas orais comparáveis e podem sofrer menos efeitos adversos. A risperidona e o palmitato de paliperidona ILA atualmente são os únicos agentes antipsicóticos atípicos na forma de depósito (*depot*). Entretanto, experimentos clínicos de aripiprazol e olanzapina ILA estão em andamento e esses agentes devem estar disponíveis em um futuro próximo. A risperidona ILA é administrada como injeções intramusculares (IM) quinzenais de 25-50 mg. Com base em modelagem cinética extensa de dados clínicos, a terapia com palmitato de paliperidona na esquizofrenia aguda é iniciada com doses de ataque IM no deltoide de 234 mg no dia 1 e 156 mg no dia 8 para promover níveis séricos de paliperidona equivalentes a 6 mg de paliperidona oral durante a primeira semana, eliminando a necessidade de suplementação com antipsicótico oral. Os níveis séricos de paliperidona dessas duas injeções atingem o pico no dia 15 em um nível comparável a 12 mg de paliperidona oral. As doses IM de manutenção são administradas no músculo deltoide ou glúteo a cada quatro semanas após o dia oito. Diferentemente das preparações IM agudas ou palmitato de paliperidona, todos os outros medicamentos antipsicóticos ILA requerem várias semanas para atingir níveis terapêuticos e meses para atingir o estado estacionário, exigindo o uso de medicamentos orais para as quatro primeiras semanas de tratamento.

A ausência de resposta às doses adequadas de antipsicóticos para períodos adequados de tempo pode indicar

doença refratária ao tratamento. A esquizofrenia refratária é definida usando os critérios de Kane: insucesso de experimentos de seis semanas de dois agentes separados e um terceiro experimento de um agente antipsicótico típico de alta dose (p. ex., haloperidol ou flufenazina, 20 mg/dia). Nessa população de pacientes, as taxas de resposta a agentes antipsicóticos típicos, definidas como 20% de redução dos sintomas com uso de escalas de classificação padrão (p. ex., Escala da Síndrome Positiva e Negativa [PANSS]), são de 0%, e para qualquer antipsicótico atípico, exceto clozapina, são menos de 10% (Leuch e cols., 2009). Devido à longa titulação envolvida para minimizar a ortostase, e para sedação e outras questões de tolerabilidade, experimentos adequados de clozapina frequentemente exigem seis meses, mas as taxas de resposta em estudos de 26 semanas são consistentemente de 60% em pacientes refratários com esquizofrenia. A dose terapêutica de clozapina para um paciente específico não é previsível, mas vários estudos encontraram correlações entre os níveis séricos mínimos de clozapina maiores que 327-504 ng/mL e a probabilidade de resposta clínica. Quando as concentrações séricas terapêuticas são atingidas, a resposta à clozapina ocorre em oito semanas.

Além do risco de agranulocitose que exige monitoramento hematológico de rotina contínuo, a clozapina tem inúmeros outros efeitos adversos, como alto risco metabólico, redução dependente da dose do limiar convulsivo, ortostase, sedação, efeitos anticolinérgicos (especialmente obstipação) e sialorreia relacionada com o agonismo muscarínico em receptores M_4 . Como resultado, o uso da clozapina é limitado aos pacientes com esquizofrenia refratária.

A eletroconvulsoterapia é considerada o último recurso de tratamento na esquizofrenia refratária e raramente é empregada. Apesar do uso clínico disseminado de combinação de vários agentes antipsicóticos, não há praticamente nenhum dado que sustente essa prática, e o risco metabólico aumenta com o uso de vários agentes antipsicóticos (Correl e cols., 2007). Em um dos poucos casos em que existe um fundamento farmacológico correto para o tratamento combinado, a adição de um antagonista potente de D_2 (p. ex., risperidona, haloperidol) para doses maximamente toleradas de clozapina (um bloqueador fraco de D_2), os resultados foram decididamente mistos. O fato de que vários agentes antipsicóticos (“polifarmácia”) são comumente usados na prática clínica atesta as limitações do tratamento atual. Finalmente, a terapia com fármacos antipsicóticos é a base do tratamento para esquizofrenia, ainda que o tratamento adequado de pacientes com esquizofrenia exija uma abordagem multimodal que também inclui reabilitação psicossocial, cognitiva e vocacional para promover a recuperação funcional.

Farmacologia dos agentes antipsicóticos

Química. No passado, a estrutura química de alguns agentes era informativa de sua atividade antipsicótica, pois a maioria era derivada de estruturas da fenotiazina ou butirofenona. As fenotiazinas possuem estrutura tricíclica na qual dois anéis de benzeno estão ligados a um átomo de enxofre e outro de nitrogênio (Quadro 16-1). Os tioxantenos quimicamente relacionados têm um átomo de carbono no lugar do nitrogênio da posição 10, com a molécula R_1 ligada por uma ponte dupla. A substituição de um grupo removedor de elétrons na posição 2 acentua a eficácia antipsicótica das fenotiazinas

(p. ex., clorpromazina). O tipo de substituinte na posição 10 também influencia a atividade farmacológica e as fenotiazinas e os tioxantenos podem ser divididos em três grupos com base na substituição efetuada nessa posição. Os fármacos com uma cadeia lateral alifática incluem a clorpromazina e são relativamente pouco potentes. Os compostos com um anel de piperidina na cadeia lateral incluem a tioridazina, que tem um risco menor de SEP, possivelmente devido a um aumento da atividade antimuscarínica central, mas raramente é usada devido a preocupações relacionadas ao prolongamento de QT e risco de *torsade de pointes*. Vários compostos antipsicóticos fenotiazínicos potentes têm um grupo piperazina na cadeia lateral (flufenazina, perfenazina e trifluoperazina) e têm uma afinidade reduzida para receptores H_1 , M e α_1 . Aqueles com uma hidroxila livre também podem ser esterificados em ácidos graxos de cadeias longas produzindo medicamentos antipsicóticos ILA (p. ex., decanoato de flufenazina). Os tioxantenos também possuem substituintes alifáticos ou piperazínicos na cadeia lateral. Os tioxantenos com substituintes piperazínicos incluem o agente de alta potência tiotixeno. Como os tioxantenos têm uma ponte dupla olefínica entre C10 do anel central e a cadeia lateral, existem isômeros geométricos. Os isômeros *cis* são mais ativos. Os antipsicóticos fenotiazínicos e os tioxantenos antipsicóticos têm três átomos de carbono interpostos entre a posição 10 do anel central e o primeiro átomo de nitrogênio amino da cadeia lateral nessa posição, mas a amina sempre é terciária. As fenotiazinas antihistamínicas (p. ex., prometazina) ou anticolinérgicas potentes têm apenas dois átomos de carbono separando o grupo amino da posição 10 do anel central. A *N*-desalquilação metabólica da cadeia lateral, ou a ampliação do tamanho dos substituintes *N*-alquílicos da amina, reduz as atividades antidopaminérgicas e antipsicóticas.

Outros antipsicóticos tricíclicos são as benzepinas, que contêm um anel central de sete componentes, entre os quais a loxapina (uma dibenzoxazepina) e a clozapina (uma dibenzodiazepina) estão disponíveis nos EUA. Os antipsicóticos atípicos semelhantes à clozapina podem não ter um substituinte no anel aromático (p. ex., quetiapina, que é uma dibenzotiazepina), têm um substituinte metílico análogo (olanzapina) ou um substituinte doador de elétrons na posição 8 (p. ex., clozapina). Além de sua potência moderada nos receptores dopaminérgicos, os fármacos semelhantes à clozapina interagem com afinidades variáveis em diversas outras classes de receptores (adrenérgicos α_1 e α_2 , 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, M, H_1). O antipsicótico prototípico butirofenona (fenilbutilpiperidina) é o haloperidol, originalmente desenvolvido como um derivado substituído do analgésico fenilpiperidínico a meperidina. Um composto análogo, droperidol, é um agente de curta ação e altamente sedativo que foi usado quase exclusivamente para sedação de emergência e anestesia até que preocupações com relação a QTc e *torsade de pointes* restringiram substancialmente seu uso e o uso da difenilbutilpiperidina relacionada pimozida. Várias outras classes de compostos heterocíclicos têm efeitos antipsicóticos, dos quais apenas o derivado indolmolindona gerou interesse em decorrência de sua associação incomum com perda de peso modesta (Sikich e cols., 2008a). As benzamidas substituídas enantioméricas são outro grupo de compostos heterocíclicos que são antagonistas relativamente seletivos nos receptores centrais de D₂ e têm atividade antipsicótica. Alguns exemplos (não disponíveis nos EUA) incluem a sulpirida e seu congênere, amissulpirida.

A introdução da clozapina estimulou as pesquisas sobre agentes mais seguros com atividade antipsicótica e baixo risco de SEP. Esses esforços resultaram em uma série de antipsicóticos atípicos com algumas semelhanças farmacológicas com a clozapina especialmente afinidade mais baixa por receptores D₂ do que os fármacos antipsicóticos típicos e altos efeitos antagonistas de 5-HT₂. Os medicamentos antipsicóticos atípicos disponíveis atualmente incluem as estruturalmente relacionadas olanzapina, quetiapina e clozapina;

os benzisoxazóis risperidona, seus metabólitos ativos paliperidona e iloperidona; ziprasidona (um derivado benzisotiazolpiperazinilindolônico); asenaprina (um dibenzo-oxepino pirrol) e o aripiprazol (um derivado quinolinônico). Ver Quadro 16-1.

Atualmente, os agentes antipsicóticos incluem muitas estruturas químicas diferentes com uma variedade de atividades em diferentes receptores de neurotransmissores (p. ex., antagonismo de 5-HT_{2A}, agonismo parcial de 5-HT_{1A} agonismo parcial). Como resultado, as relações estrutura-função das quais se dependia no passado tornaram-se menos importantes. Em vez disso, as relações receptor-função e os ensaios funcionais são mais clinicamente relevantes. O aripiprazol representa um bom exemplo de como um exame da estrutura oferece poucas informações sobre seu mecanismo, que é baseado no agonismo parcial da dopamina (discutido mais adiante). O conhecimento detalhado de afinidades com os receptores (Quadro 16-2) e os efeitos funcionais em receptores específicos (p. ex., agonismo ou antagonismo completo, parcial ou inverso) podem fornecer informações importantes sobre os efeitos terapêuticos e adversos de medicamentos antipsicóticos. No entanto, há limites. Por exemplo, não se sabe quais propriedades são responsáveis pela eficácia exclusiva da clozapina na esquizofrenia refratária, embora existam muitas hipóteses. Outras propriedades antipsicóticas notáveis não totalmente explicadas pelos parâmetros do receptor incluem o limiar convulsivo reduzido, a inesperada extensão da elevação da prolactina para risperidona e paliperidona, os efeitos dos agentes antipsicóticos na função metabólica e o aumento do risco de eventos cerebrovasculares e da mortalidade entre os pacientes com demência (ver “Efeitos Adversos e Interações Medicamentosas” mais adiante neste capítulo).

Mecanismo de ação. Embora os dados que estão surgindo indiquem que a estimulação de receptores de glutamato ou muscarínicos podem conferir propriedades antipsicóticas, nenhum antipsicótico eficaz clinicamente disponível é desprovido de atividade antagonística de D₂. Esta redução na neurotransmissão dopaminérgica é atualmente atingida através de um de dois mecanismos: antagonismo de D₂ ou agonismo parcial de D₂, dos quais o aripiprazol é o único exemplo atual. Outro agonista parcial, bifeprunox, teve seus experimentos clínicos concluídos mas não conseguiu obter aprovação do FDA.

O aripiprazol tem uma afinidade com receptores de D₂ apenas ligeiramente inferior à DA em si, mas sua atividade intrínseca é de aproximadamente 25% a da dopamina. Como mostrado na Figura 16-3, quando a dopamina é administrada em concentrações crescentes em um modelo *in vitro*, ocorrem 100% da estimulação disponível dos receptores D₂ (como medido pelo acúmulo de AMP cíclico estimulado pela forskolina). Na ausência de DA, o aripiprazol produz um nível máximo de atividade de D₂ de aproximadamente 25% o da DA (Burris e cols., 2002). O potente antagonista de D₂ haloperidol é capaz de reduzir o efeito da dopamina a zero, mas quando DA é incubada com concentrações crescentes de aripiprazol,

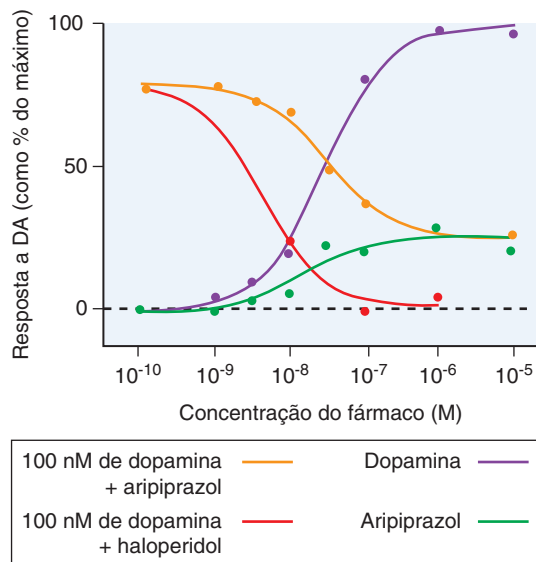


Figura 16-3 Atividade de aripiprazol em receptores D_2 na presença ou na ausência de dopamina. O aripiprazol é um agonista parcial de D_2 ; assim, ele inibe efeitos de DA e reduz estimulação no receptor D_2 apenas até onde vai sua capacidade como agonista. O haloperidol, um antagonista em atividade agonista, antagoniza completamente a ativação do receptor D_2 . Aqui, a atividade do receptor foi medida como inibição de acúmulo de AMPc induzido por forskolina nas células CHO transfectadas com DNA humano D_{2L} . (Adaptada de Burris e cols., 2002.)

a inibição máxima da atividade de D_2 não excede 25% da resposta da DA, ou seja, o nível de agonismo fornecido pelo aripiprazol. Acredita-se que a capacidade do aripiprazol de estimular os receptores de D_2 em áreas do cérebro onde os níveis sinápticos de DA são limitados (p. ex., neurônios do PFC) ou diminuir a atividade dopaminérgica quando as concentrações de dopamina são elevadas (p. ex., córtex do sistema mesolímbico) é a base para os seus efeitos clínicos na esquizofrenia. As evidências para suas propriedades agonistas parciais de DA são vistas clinicamente como uma redução dos níveis séricos de prolactina. Ao contrário de outros agentes antipsicóticos, em que a ocupação estriatal de D_2 (ou seja, redução no sinal pós-sináptico de D_2) superior a 78% está associada a SEP, o aripiprazol requer níveis de ocupação significativamente mais elevados de D_2 . Mesmo com 100% de ocupação do receptor, o agonismo dopaminérgico intrínseco do aripiprazol pode gerar um sinal pós-sináptico de 25%, implicando uma redução máxima de 75% na neurotransmissão de DA, abaixo do limiar de 78% que desencadeia SEP na maioria dos indivíduos, embora existam raros relatos de distonia aguda, principalmente em pacientes mais jovens, virgens de tratamento com antipsicóticos.

Modelos animais de atividade de antipsicóticos evoluíram em 50 anos de desenvolvimento de fármacos antipsicóticos, incorporando o conhecimento emergente da fisiopatologia da psicose. Antes da elucidação do antagonismo de D_2 como mecanismo comum para os agentes antipsicóticos, os primeiros paradigmas comportamentais exploraram os efeitos conhecidos em animais que previam a eficácia clínica. Como seria de esperar, subsequentemente descobriu-se que estes modelos, incluindo indução de catalepsia e bloqueio do comportamento estereotipado induzido pela apomorfina, eram dependentes de um potente antagonismo dos receptores de D_2 (Lieberman e cols., 2008). A clozapina não foi bem-sucedida nesses primeiros ensaios e não era suspeita de possuir atividade antipsicótica até que o uso experimental em seres humanos, em meados da década de 1960, revelou que o tratamento era eficaz para a esquizofrenia, particularmente em

pacientes que não tiveram sucesso com outros medicamentos antipsicóticos e com risco praticamente ausente de SEP. Em 1989, descobriu-se que a base farmacológica para algumas dessas propriedades atípicas, ou seja, a eficácia clínica sem indução de SEP, resultava de um antagonismo significativamente mais fraco de D_2 se comparado com os atuais agentes antipsicóticos, combinado com potente antagonismo de $5-HT_2$. Pesquisas posteriores demonstraram que o antagonismo dos receptores de $5-HT_{2A}$ é responsável pela facilitação da liberação de dopamina em ambas as vias mesocortical e nigroestriatal. A farmacologia comportamental do antagonismo de $5-HT_{2A}$ e o agonismo relacionado dos receptores de $5-HT_{2C}$ e $5-HT_{1A}$ foi desde então caracterizada e desenvolveram-se ensaios comportamentais relevantes em animais. A clozapina possui atividade em inúmeros outros receptores, incluindo antagonismo e agonismo em vários subtipos de receptores muscarínicos e antagonismo em receptores D_4 da dopamina; no entanto, os antagonistas D_4 subsequentes que também não têm antagonismo de D_2 não possuíam atividade antipsicótica. O metabólito ativo da clozapina, *N*-desmetilclozapina, é um potente agonista muscarínico M_1 (Li e cols., 2005). Embora a *N*-desmetil-clozapina tenha falhado nos ensaios clínicos como monoterapia para esquizofrenia, ele aumentou o interesse por agonistas colinérgicos como tratamento primário ou medicamentos adjuvantes de melhora cognitiva para a esquizofrenia. Alvos importantes de agentes no desenvolvimento de fármacos pré-clínicos e clínicos incluem agonismo de M_1 (Janowsky e Davis, 2009), agonismo de M_4 (Chan e cols., 2008) e agonismo do receptor α_7 e $\alpha_4\beta_2$ -nicotínicos (Buchanan e cols., 2007).

A hipótese de hipofunção do glutamato da esquizofrenia levou a novos modelos animais, que analisam a influência dos agentes antipsicóticos propostos, como aqueles em desenvolvimento clínico com propriedades agonistas em receptores metabotrópicos de glutamato $mGlu_2$ e $mGlu_3$ (Patil e cols., 2007) e outros subtipos. Os fármacos antipsicóticos atípicos são melhores do que os medicamentos antipsicóticos típicos para reversão dos sintomas negativos, déficits cognitivos e isolamento social induzido por antagonistas de glutamato. No presente momento, no entanto, não está claro se o agonista do glutamato, que não possui propriedades antagonistas diretas de D_2 será tão eficaz como os antagonistas da serotonina-dopamina para o tratamento de esquizofrenia, ou se os mecanismos agonistas do glutamato poderiam ser mais úteis quando combinados com a modulação de D_2 , da mesma maneira que o antagonismo de $5-HT_{2A}$. Os pacientes com esquizofrenia também apresentam anormalidades neurofisiológicas específicas. Por exemplo, uma interrupção no processamento normal das informações sensoriais e cognitivas é exibida em vários processos inibitórios pré-conscientes, como deficiências na ligação sensorimotora como avaliada pela inibição pré-pulso (PPI) do reflexo auditivo de sobresalto. A PPI é a supressão automática da magnitude do sobresalto que ocorre quando o estímulo acústico mais alto é precedido em 30-500 ms por um pré-pulso mais fraco (Swerdlow e cols., 2006). Em pacientes com esquizofrenia, a PPI é aumentada de maneira mais intensa com os agentes antipsicóticos atípicos do que com os típicos, e em modelos animais, agentes antipsicóticos atípicos também são mais eficazes em opor a interrupção de PPI a partir de antagonistas NMDA. Uma maior compreensão das bases farmacológicas para déficits neurofisiológicos oferece um outro meio de desenvolvimento de tratamentos antipsicóticos que são especificamente eficazes para esquizofrenia e podem não necessariamente se aplicar a outras formas de psicose.

Ocupação dos receptores da dopamina e efeitos comportamentais. As projeções dopaminérgicas do mesencéfalo terminam em núcleos do septo, tubérculo olfativo e prosencéfalo basal, amígdala e outras estruturas dentro dos lobos cerebrais temporal e pré-frontal e hipocampo.

A hipótese de dopamina tem concentrado atenção considerável nos sistemas mesolímbico e mesocortical como possíveis locais onde os efeitos antipsicóticos são mediados. Pesquisas recentes confirmam que as funções dopaminérgicas excessivas no sistema límbico são centrais para os sintomas positivos da psicose. Os efeitos comportamentais e o curso de tempo da resposta antipsicótica são concomitantes com o aumento da ocupação de D_2 e incluem tranquilização da agitação psicomotora, diminuição da agressividade, diminuição do isolamento social e menos interferência de processos de pensamento desorganizados ou delirantes e alucinações.

Os níveis de ocupação de D_2 estimados pelo exame do cérebro por tomografia com emissão de pósitrons (PET) em pacientes tratados com fármacos antipsicóticos apoiam as conclusões decorrentes de exames laboratoriais de que a ocupação do receptor prevê a eficácia clínica, SEP e relações entre nível sérico-resposta clínica. A ocupação de mais de 78% de receptores D_2 no gânglio basal está associada a um risco de SEP entre todos os agentes antipsicóticos antagonistas da dopamina, enquanto as ocupações na faixa de 60-75% estão associadas à eficácia de antipsicóticos (Figura 16-2) (Kapur e cols., 2000b). Com exceção do aripiprazol, todos os antipsicóticos atípicos em doses baixas apresentam ocupação muito maior de receptores $5-HT_{2A}$ (p. ex., 75-99%) do que os agentes típicos (Quadro 16-2). Entre os agentes atípicos, a clozapina tem a maior proporção de ligação $5-HT_{2A}/D_2$. A ocupação de D_2 da clozapina de 12 h após a dose varia de 51-63% (Kapur e cols., 1999), evidenciando seu risco limitado de SEP. A ocupação de D_2 mínima para a quetiapina é ainda menor (menos de 30%), mas os exames de PET realizados 2-3 h após a administração revelam ocupações dos receptores de D_2 no intervalo terapêutico esperado (54-64%), embora transitoriamente. A absorção de ziprasidona é sensível à presença de alimentos, mas os exames de PET demonstram que ocorre eficácia clínica quando a ocupação de D_2 é superior a 60%, o que corresponde a uma dose mínima diária de 120 mg (com alimentos) (Mamo e cols., 2004).

Entre os fármacos antipsicóticos típicos, a ocupação do receptor é mais bem estudada para o haloperidol. O haloperidol tem metabolismo complexo e é suscetível a modulação por inibidores de CYP, indutores e polimorfismos de CYP (Quadro 16-3), dificultando o estabelecimento de relações dose-resposta nos pacientes. Entretanto, o uso de níveis séricos pode prever a ocupação de D_2 (Fitzgerald e cols., 2000):

$$\% \text{ ocupação } D_2 \text{ dos receptores} = 100 \times (\text{haloperidol plasmático ng/mL}) / (0,40 \text{ ng/mL} + \text{haloperidol plasmático ng/mL}).$$

Também existem fórmulas para vários fármacos antipsicóticos atípicos, embora suas concentrações plasmáticas raramente sejam medidas na prática clínica.

Receptores D_3 e D_4 nos gânglios basais e no sistema límbico. A descoberta de que os receptores D_3 e D_4 são preferencialmente expressos em áreas límbicas conduziu a esforços para identificar os inibidores seletivos para esses receptores, que podem ter eficácia antipsicótica e baixo risco de SEP. Como observado anteriormente, a clozapina tem seletividade moderada para os receptores D_4 , que estão localizados preferencialmente nas regiões cerebrais corticais e límbicas em quantidades relativamente pequenas e são hiperregulados depois da administração repetida da maioria dos antipsicóticos típicos e atípicos (Tarazi e cols., 2001). Esses receptores podem contribuir

para as ações antipsicóticas observadas na prática clínica, mas os fármacos seletivos para os receptores D_4 (p. ex., sonopiprazol) ou os antagonistas $D_4/5-HT_{2A}$ mistos (p. ex., fananserina) não apresentam eficácia antipsicótica em estudos clínicos. Ao contrário dos efeitos nos receptores D_2 e D_4 , a administração prolongada dos antipsicóticos típicos e atípicos não altera os níveis do receptor D_3 nas regiões prosencefálicas de ratos (Tarazi e cols., 2001). Essas observações sugerem que os receptores D_3 provavelmente não desempenhem uma função fundamental nas ações dos antipsicóticos, talvez porque sua averse por dopamina endógena impeça sua interação com agentes antipsicóticos. As atividades funcionais sutis e atípicas dos receptores D_3 do cérebro sugerem que os agonistas D_3 , em vez dos seus antagonistas, talvez tenham efeitos psicotrpicos úteis, principalmente por antagonizarem os comportamentos de estimulação-recompensa e dependência. O aripiprazol possui afinidade e atividade intrínseca nos receptores D_3 equivalentes às dos D_2 ; a vantagem clínica dessa propriedade não é facilmente perceptível, embora os dados pré-clínicos sugiram alguns efeitos sobre o uso da substância.

Papel dos receptores não dopaminérgicos para agentes antipsicóticos atípicos. O conceito de atipicidade foi inicialmente baseado na ausência de SEP da clozapina dentro da faixa terapêutica, combinada com o papel proeminente do antagonismo dos receptores $5-HT_2$. Como agentes subsequentes foram sintetizados a partir da proporção $5-HT_2/D_2$ da clozapina como modelo, sendo que a maioria deles possuía maior afinidade por D_2 e risco de SEP do que a clozapina, houve um debate considerável sobre a definição de um agente antipsicótico atípico e suas propriedades necessárias. O aripiprazol, em particular, é problemático para o modelo baseado em índices de $5-HT_2$ para D_2 pois sua ação como agonista parcial exige afinidade por D_2 muito alta. A loxapina é outro agente problemático para o modelo pois a farmacologia de seu receptor sugere propriedades atípicas com base na razão $5-HT_2/D_2$; entretanto, na prática clínica, seu uso foi associado ao nível esperado mais alto de SEP característico dos antipsicóticos típicos, talvez relacionado com outras propriedades antagonistas de D_2 do metabólito ativo amoxapina. Estes dilemas levaram algumas pessoas a sugerir o abandono ou a modificação da terminologia antipsicótico atípico/típico, talvez substituindo pela denominação por geração (p. ex., primeira, segunda, etc.), como é usado com antibióticos, ou por algum outro esquema de organização (Gründer e cols., 2009). No entanto, o termo “atípico” persiste no uso comum e designa menor risco (mas não ausente) de SEP e outros efeitos reduzidos de antagonismo excessivo de D_2 , ou mais precisamente, redução na neurotransmissão mediada por D_2 .

A neurofarmacologia e a farmacologia comportamental do antagonismo de $5-HT_2$ fornecem *insights* sobre as propriedades vantajosas de medicamentos com estes efeitos (Marek e cols., 2003). Agentes antipsicóticos com afinidade por $5-HT_2$ apreciável têm efeitos significativos tanto nos receptores $5-HT_{2A}$ quanto nos receptores $5-HT_{2C}$, sendo que medicamentos isolados variam em suas potências relativas em cada subtipo (Tarazi e cols., 2002). Como discutido anteriormente, agentes antipsicóticos atípicos apresentam potente antagonismo funcional em ambos os subtipos de receptores $5-HT_2$, mas ensaios *in vitro* sugerem que esses efeitos resultam de agonismo inverso nestes receptores acoplados a G.

Os receptores $5-HT_{2A}$ são amplamente distribuídos, mas o antagonismo exerce o maior efeito sobre a liberação de dopamina nos gânglios pré-frontal e basal e o fluxo noradrenérgico no

Quadro 16-3 Metabolismo dos fármacos antipsicóticos comuns				
AGENTE	VIAS METABÓLICAS	Agentes Antipsicóticos Atípicos		
		EFEITO DA INIBIÇÃO DE CYP	EFEITO DA INDUÇÃO DE CYP	
Aripiprazol	2D6 e 3A4 convertem oripiprazol no metabólito ativo desidroaripiprazol. O metabólito tem meia-vida mais longa (75 versus 94 h) e representa 40% da AUC em estado estacionário	CP de 2D6 sofre 80% ↑ na AUC do aripiprazol e 30% ↓ na AUC do metabólito (efeito final é de 60% ↑ na AUC para porção ativa). Meia-vida do aripiprazol = 146 h na MP Inibidores de 2D6 ↑ AUC aripiprazol em 112% e ↓ AUC de metabólito em 35% Cetoconazol (um inibidor potente de 3A4) com dose única de 15 mg de aripiprazol ↑ a AUC do aripiprazol e de seu metabólito ativo em 63 e 77%, respectivamente	Indução de 3A4 ↓ concentração máxima e AUC de aripiprazol e metabólito em 70%	
Asenapina	Primariamente glicuronidação (UGT 1A4) e oxidação limitada via CYP 1A2 e em menor grau 2D6 e 3A4. Sem metabólitos ativos	Fluvoxamina, 25 mg 2x/dia por 8 dias, ↑ C _{max} em 13% e AUC em 29%. Paroxetina ↓ ambas as C _{max} e AUC em 13%. Valproato, um inibidor de UGT 1A4, ↑ C _{max} em 2% e ↓ AUC em 1%	Tabagismo não tem efeito na depuração ou outros parâmetros cinéticos. Carbamazepina ↓ tanto C _{max} como AUC em 16%	
Clozapina	Várias enzimas convertem clozapina em metabólito ativo N-desmetilclozapina. As contribuições médias de CYPs 1A2, 2C19, 3A4, 2C9 e 2D6 são de 30%, 24%, 22%, 12 e 6%, respectivamente. A CYP1A2 é a forma mais importante em baixas concentrações, o que está de acordo com os achados clínicos	Fluvoxamina ↑ C _p 5-10 vezes. Inibição de 2D6 pode ↑ níveis em até 100%	Perda de indução de 1A2 relacionada com tabagismo ↑ níveis séricos em 50%. Carbamazepina ↓ níveis de clozapina em média 50%	

Iloperidona	2D6 e 3A4 convertem iloperidona em metabólitos ativos P88 e P95. No ME 2D6, a meia-vida de P88 e P95 são de 26 e 23 h, respectivamente; no MP, 37 e 38 h, respectivamente. Apenas P88 tem afinidade por D ₂ . P88 é responsável por 19,5 e 34,0% da exposição total na ME e MP respectivamente. P95 tem K _i de 3,91 nM para 5HT _{2A} e 4,7 nM para α_{1A} e é responsável por 48 e 25% da exposição total em ME e MP, respectivamente	Cetoconazol ↑AUC de uma única dose de 3 mg de iloperidona e seus metabólitos P88 e P95 em 57, 55 e 35%, respectivamente Fluoxetina ↑AUC de única dose de 3 mg de iloperidona e metabólito P88 2-3 vezes e AUC de P95 em 50% Paroxetina ↑AUC de iloperidona e metabólito P88 1,6 vezes e reduz AUC de P95 em 50% Paroxetina (8-12 mg 2x/dia) ↑ C _{máx} de estado estacionário da iloperidona e P88 em 1,6 vezes e ↓C _{máx} do estado estacionário de P95 em 50%. O uso combinado ↑ estado estacionário C _{máx} de iloperidona e P88 em 1,4 vezes e ↓ C _{máx} do estado estacionário de P95 1,4 vezes	Impacto de indutores 3A4 não documentado.
Olanzapina	Glicuronidação direta ou oxidação mediada por 1A2 em <i>N</i> -desmetilolanzapina (inativa)	Aumento em C _{máx} da olanzapina após fluvoxamina é de 54% em não fumantes do sexo feminino e 77% dos fumantes do sexo masculino. O aumento médio da AUC da olanzapina é de 52 e 108%, respectivamente	Uso de carbamazepina ↑ depuração em 50% C _p da olanzapina diminui em fumantes (com dosagem igual)
Paliperidona	59% excretados sem alterações na urina, 32% excretados como metabólitos. Metabolismo de fase 2 e responsável por não mais que 10%	Improvável que tenha qualquer efeito	Uso da carbamazepina ↓ C _{máx} estado estacionário e AUC em 37%
Quetiapina	Sulfoxidação mediada por 3A4 em metabólito ativo norquetiapina, meia-vida = 12 h Estado estacionário médio C _{máx} e AUC de norquetiapina são de aproximadamente 25% e aproximadamente 50% daquela da quetiapina	Cetoconazol (200 mg 1x/dia durante 4 dias), ↓ da depuração oral de quetiapina em 84%, resultando em um ↑ de 335% na C _p máxima	Fenitoína aumenta a depuração em cinco vezes
Risperidona	2D6 converte risperidona em metabólito ativo 9-OH risperidona Em MP de 2D6, meias-vidas são: risperidona, 20 h; 9-OH risperidona, 30 h	Fluoxetina e paroxetina ↑ concentração de risperidona em aproximadamente 2,5 vezes e 3 a 9 vezes, respectivamente. A fluoxetina não afeta a concentração de 9-OH risperidona, mas a paroxetina abaixa 9-OH risperidona (13%). Efeito final: inibição de 2D6 ↑ níveis de porção ativa em até 75%	Em um estudo de interação medicamentosa de risperidona 6 mg/dia por três semanas, seguidos por três semanas de carbamazepina, a concentração de porções ativas (risperidona + 9-OH risperidona) foi reduzida em 50%
(continua)			

Quadro 16-3

Metabolismo dos fármacos antipsicóticos comuns (*Continuação*)

AGENTE	VIAS METABÓLICAS	EFETO DA INIBIÇÃO DE CYP	EFETO DA INDUÇÃO DE CYP
Agentes Antipsicóticos Atípicos			
Ziprasidona	3A4 (~1/3) Aldeído Oxidase (~2/3)	Cetoconazol concomitante ↑ AUC em 35%	Carbamazepina ↓ AUC em 35%
Agentes Antipsicóticos Típicos			
Haloperidol	Várias vias de CYP, particularmente 2D6, 3A4 e via menor 1A2. Apenas metabólito ativo, haloperidol reduzido (formado por cetona redutase). Haloperidol reduzido inibe CYP2D6 e pode ser reoxidado em fármaco precursor Níveis séricos terapêuticos não bem definidos; 5 a 20 ng/mL, usados como alvo para dosagem	Meia-vida prolongada em MP de CYP 2D6 Indivíduos com apenas um alelo funcional de 2D6 apresentam níveis séricos mínimos duas vezes maiores, aqueles sem alelos funcionando, níveis séricos 3-4 vezes maior	Carbamazepina e fenitoína ↑ depuração de haloperidol em aproximadamente 32% com ↓ C _p (média 47%). A descontinuação da carbamazepina ↑ C _p 2-3 vezes
Clorpromazina	CYP2D6. Mais de 10 metabólitos humanos identificados, maioria inativos Clorpromazina é um inibidor moderado de 2D6 e também induz seu próprio metabolismo. Os níveis caem 25-33% durante as semanas 1-3 do tratamento	Relato de caso de interação fluoxetina-clorpromazina, mas sem dados de nível sérico sobre extensão do efeito	Indutores de 3A4/PGP (p. ex., fenobarbital, carbamazepina) diminuem níveis de clorpromazina em aproximadamente 35% Descontinuação da carbamazepina ↑ C _p (30 a 80%)
AUC, área sob a curva; ML, metabolizador lento; MR, metabolizador rápido; C _p , concentração plasmática; C _{max} , concentração plasmática máxima.			

mesencéfalo, com dados recentes que implicam em polimorfismos no receptor 5-HT_{2A} na resposta diferencial ao antidepressivo (McMahon e cols., 2006). Há interrelações significativas entre os receptores de serotonina, com evidências, de estudos em animais, de que a estimulação de um ou outro receptor 5-HT_{1A} ou 5-HT_{2C} antagoniza os efeitos comportamentais dos agonistas de 5-HT_{2A} (Marek e cols., 2003). Isto pode ser observado com agentes que têm efeitos diretos sobre a atividade de 5-HT_{2A} e também em estudos de antagonistas de NMDA onde há efeitos moduladores de oposição da estimulação de 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C}. Em virtude do seu impacto na neurotransmissão noradrenérgica, os antagonistas de 5-HT_{2A} passam em muitos ensaios pré-clínicos *in vivo* de atividade antidepressiva; em contrapartida, os antagonistas 5-HT_{2C} exibem um espectro semelhante de propriedades antidepressivas, embora os agentes puros de 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C} sejam, por si só, antidepressivos não eficazes em testes com humanos (Marek e cols., 2003). Os dados também indicam que o agonismo de 5-HT_{2C} diminui a neurotransmissão de DA mesolímbica, um mecanismo que está sendo explorado em ensaios clínicos de vabicaserina, um agonista puro de 5-HT_{2C}. No nível celular, a estimulação dos receptores 5-HT_{2A} e 5-HT_{1A} causa despolarização e hiperpolarização, respectivamente, de células piramidais corticais (Marek e cols., 2003). Nenhum agente antipsicótico atípico é um potente agonista dos receptores 5-HT_{1A}, mas vários, incluindo a clozapina, ziprasidona e aripiprazol, são agonistas parciais. A medida que isso contribui para qualquer efeito clínico é desconhecida, mas agonistas seletivos de 5-HT_{1A} seletivos mais potentes têm efeitos ansiolíticos e parecem exercer efeitos pró-cognitivos em pacientes esquizofrênicos, quando adicionados ao tratamento antipsicótico existente.

Com base em ensaios do antagonista α_2 -adrenérgico seletivo idazoxano, os pesquisadores têm postulado efeitos do bloqueio α_2 sobre o humor, mas pesquisas em curso sobre este mecanismo não têm sido promissoras. A risperidona é o antipsicótico com afinidade relativamente alta pelos receptores α_2 -adrenérgicos, para o qual é um antagonista; no entanto, a correlação clínica deste perfil único não está esclarecida. Qualquer benefício sobre os sintomas da depressão maior decorrente do aumento dos antidepressivos ISRS com baixa dose de risperidona é mais provavelmente transmitido pelos efeitos no receptor 5-HT_{2A}, em que a risperidona tem potência 100 vezes maior do que nos receptores α_2 -adrenérgicos.

Tolerância e dependência física. Conforme definido no Capítulo 24, os fármacos antipsicóticos não provocam drogadição; no entanto, a tolerância aos efeitos anti-histamínicos e anticolinérgicos dos agentes antipsicóticos geralmente se desenvolve ao longo de dias ou semanas. É desconhecida a perda de eficácia com o tratamento prolongado com agentes antipsicóticos; porém, a tolerância aos fármacos antipsicóticos e a tolerância cruzada entre os agentes é demonstrável em experimentos comportamentais e bioquímicos em animais, particularmente aqueles voltados para avaliação do bloqueio dos receptores dopaminérgicos nos gânglios da base (Tarazi e cols., 2001). Esta forma de tolerância pode ser menos proeminente nas áreas límbica e cortical do prosencéfalo. Um correlato da tolerância nos sistemas dopaminérgicos estriatais é o desenvolvimento de hipersensibilidade ao receptor (mediada por suprarregulação dos receptores de DA hipersensíveis) chamada receptores D₂^{alto} (Lieberman e cols., 2008). Essas mudanças podem estar subjacentes ao fenômeno clínico de discinesias decorrentes de abstinência emergente e podem contribuir para a fisiopatologia da discinesia tardia. Isto também pode explicar parcialmente a capacidade de determinados pacientes crônicos com esquizofrenia para tolerarem altas doses de antagonistas de DA potentes com SEP limitados.

Absorção, distribuição e eliminação. As constantes farmacocinéticas para esses fármacos podem ser encontradas no Apêndice II. O Quadro 16-3 apresenta detalhes sobre as vias metabólicas dos agentes antipsicóticos atípicos disponíveis nos EUA e alguns agentes típicos de uso comum. A maioria dos antipsicóticos é altamente lipofílica, liga-se com abundância às membranas ou proteínas e acumula-se no cérebro, nos pulmões e em outros tecidos com irrigação sanguínea profusa. Além disso, esses fármacos entram na circulação fetal e chegam ao leite materno. Apesar das meias-vidas que podem ser curtas, os efeitos biológicos de doses únicas da maioria dos medicamentos antipsicóticos geralmente persistem por pelo menos 24 h, possibilitando dosagem de uma vez ao dia para muitos agentes uma vez que se adaptem aos efeitos adversos iniciais.

A eliminação do plasma pode ser mais rápida nos locais com concentração e ligação lipídicas altas, principalmente o SNC, como evidenciado por estudos farmacocinéticos diretos com PET que demonstram meias-vidas no SNC que excedem aquelas no plasma. Por exemplo, as meias-vidas plasmáticas de dose única média de olanzapina e risperidona são de 24,2 e 10, 3h, respectivamente, enquanto uma redução de 50% do pico de ocupação estriatal do receptor D₂ exige 75,2 h para olanzapina e 66,6 h para risperidona (Tauscher e cols., 2002). Observaram-se discrepâncias semelhantes entre o curso de tempo dos níveis plasmáticos e ocupação de receptores D₂ extraestriatais e 5-HT_{2A} (Tauscher e cols., 2002). Os metabólitos de medicamentos injetáveis de longa ação foram detectados na urina vários meses depois da interrupção do seu uso. A remoção lenta dos fármacos pode contribuir para o agravamento geralmente tardio da psicose depois que o paciente interrompe o tratamento. Ésteres decanoato depot de flufenazina e haloperidol, paliperidona, palmitato, assim como microsferas impregnadas de risperidona, são absorvidas e eliminadas muito mais lentamente que as preparações orais. Por exemplo, a meia-vida de flufenazina é de cerca de 20 h, enquanto o éster decanoato injetado por via intramuscular tem meia-vida 14,3 dias; o haloperidol oral tem meia-vida de 24-48 h em metabolizadores de CYP2D6 (de Leon e cols., 2004), enquanto o haloperidol decanoato tem meia-vida de 21 dias (Altamura e cols., 2003); o palmitato de paliperidona tem meia-vida de 25-49 dias se comparado com a meia-vida de paliperidona oral de 23 h. A eliminação do decanoato de flufenazina e haloperidol depois da administração de doses repetidas pode demorar até 6-8 meses. Os efeitos das preparações de risperidona ILA são prolongados em 2-4 semanas em virtude da biodegradação lenta das microsferas e persistem por no mínimo 4-6 semanas depois da interrupção do tratamento injetável (Altamura e cols., 2003). O esquema de dosagem recomendado para pacientes que estão iniciando o tratamento com paliperidona ILA gera níveis terapêuticos na primeira semana, evitando a necessidade de suplementação com antipsicóticos orais de rotina.

Com exceção da asenaprina, paliperidona e ziprasidona, todos os fármacos antipsicóticos passam por extenso metabolismo de fase 1 pelas CYP e subsequente glicuronidação de fase 2, sulfatação e outras conjugações (Quadro 16-3). Os metabólitos hidrofílicos desses fármacos são excretados na urina e em menores quantidades na bile. A maioria dos metabólitos oxidados dos antipsicóticos é biologicamente inativa; alguns (p. ex., metabólito P88 da iloperidona, metabólito hidroxílico do haloperidol 9-OH risperidona, *N*-desmetil-clozapina e desidroaripiprazol) são ativos. Esses metabólitos ativos podem contribuir para a atividade biológica do composto original

e complicar os níveis séricos correlatos do fármaco com efeitos clínicos. O metabólito ativo da risperidona, paliperidona (9-OH risperidona), já é o produto do metabolismo oxidativo e 59% são excretados sem alterações na urina com uma quantidade menor (32%) excretada como metabólitos ou através de metabolismo de fase 3 ($\leq 10\%$). A via metabólica primária da ziprasidona é através do sistema de aldeído oxidase que não é saturável nem inibível por xenobióticos comumente encontrados, com aproximadamente um terço do metabolismo da ziprasidona realizado através de CYP3A4 (Meyer, 2007). A asenapina é metabolizada principalmente através de glicuronidação (UGT4), com uma contribuição menor de CYP1A2. O potencial para interações medicamentosas é abordado em “Efeitos Adversos e Interações Medicamentosas” mais adiante neste capítulo.

A absorção é bastante alta para a maioria dos agentes e a administração concomitante de agentes antiparkinsonianos anticolinérgicos não diminui de maneira apreciável a absorção intestinal. A maioria dos comprimidos de desintegração oral (CDO) e as preparações líquidas fornecem farmacocinética semelhante, pois há pouca absorção na mucosa e os efeitos dependem do fármaco engolido. A asenapina continua sendo a única exceção. Está disponível apenas como preparação CDO administrada por via sublingual e a absorção ocorre através da mucosa oral, com biodisponibilidade de 35% por esta via. Se engolido, o efeito de primeira passagem é superior a 98%, indicando que a ingestão do fármaco com secreções orais não é biodisponível. A administração intramuscular evita grande parte do metabolismo entérico de primeira passagem e fornece as concentrações mensuráveis no plasma em um período de 15-30 min. A maioria dos agentes é altamente ligada às proteínas, mas tal ligação pode incluir locais de glicoproteína. Os estudos cinéticos indicam que os fármacos antipsicóticos não deslocam de maneira significativa outros medicamentos pré-albumina ou ligados à albumina. Os medicamentos antipsicóticos são de modo predominante altamente lipofílicos com volumes aparentes de distribuição de até 20 L/kg.

Usos terapêuticos

O uso de medicamentos antipsicóticos para o tratamento de transtornos do espectro da esquizofrenia, para tratamento da mania e como uso adjuvante para depressão maior resistente a tratamento foi discutido anteriormente. Os agentes antipsicóticos também são utilizados em diversos transtornos neurológicos não psicóticos e como antieméticos.

Transtornos de ansiedade. Há dois transtornos de ansiedade em que experimentos duplos-cegos, placebo-controlados demonstraram benefício do tratamento adjuvante com fármacos antipsicóticos: transtorno obsessivo compulsivo (TOC) e transtorno de estresse pós-traumático (TEPT). Embora os antidepressivos ISRS permaneçam como a única medicação psicotrópica com a aprovação do FDA para o tratamento do TEPT, o uso adjuvante em baixa dose de quetiapina, olanzapina e, em especial, risperidona, reduz significativamente o nível geral de sintomas de TEPT resistente a ISRS (Bartokis e cols., 2005). Os pacientes com TOC com resposta limitada ao esquema-padrão de 12 semanas de altas doses de ISRS também se beneficiam da risperidona adjuvante (dose média de 2,2 mg), mesmo na presença de transtornos comórbidos de tiques (McDougle e cols., 2000). Para transtorno de ansiedade generalizada, os experimentos clínicos duplos-cegos placebo-controlados demonstram a eficácia da quetiapina como monoterapia e para a risperidona em baixa dose como adjuvante.

Transtorno de Tourette. A capacidade dos medicamentos antipsicóticos de suprimir os tiques em pacientes com transtorno de Tourette é

conhecida há décadas e relaciona-se com a redução da neurotransmissão de D_2 nos gânglios basais. Em décadas anteriores, o uso de doses baixas, de alta potência de agentes antipsicóticos típicos (p. ex., haloperidol, pimozida) era o tratamento de escolha, mas estes pacientes não psicóticos eram extremamente sensíveis ao impacto do bloqueio dopaminérgico em velocidade de processamento cognitivo e em centros de recompensa. As preocupações com a segurança em relação ao prolongamento de QTc promovido pela pimozida e aumento do risco de arritmias ventriculares encerraram sua utilização clínica. Embora não tivesse aprovação do FDA para transtornos de tiques, a risperidona e o aripiprazol têm indicações para o tratamento de crianças e adolescentes com esquizofrenia e transtorno bipolar (mania aguda) e esses agentes (assim como ziprasidona) têm dados publicados que apoiam seu uso para supressão de tiques. Dada a enorme sensibilidade dos pacientes pré-adolescentes e adolescentes para ganho de peso induzido por antipsicóticos, o aripiprazol tem uma vantagem nessa população de pacientes devido ao risco um pouco menor para o ganho de peso e baixo risco de hiperprolactinemia ou preocupações com efeitos sobre o intervalo QTc.

Doença de Huntington. A doença de Huntington é outra condição neuropsiquiátrica que, assim como os transtornos de tiques, está associada a patologia dos gânglios basais. O bloqueio de DA pode suprimir a gravidade dos movimentos coreoatetóticos, mas não é fortemente apoiado devido aos riscos associados de antagonismo excessivo de DA que superam os benefícios marginais. A inibição do transportador vesicular de monoamina tipo 2 (VMAT2) com tetrabenazina substituiu bloqueio do receptor de DA no tratamento da coreia (Capítulo 22).

Autismo. O autismo é uma doença cuja neuropatologia não é completamente compreendida, mas em alguns pacientes está associado a surtos comportamentais explosivos e comportamentos agressivos ou autoflagelantes que podem ser estereotipados. A risperidona tem aprovação do FDA para irritabilidade associada ao autismo em crianças e adolescentes com idades entre 5-16 anos, com uso comum para problemas de comportamento destruidor no autismo e outras formas de retardo mental. As doses iniciais diárias de risperidona são de 0,25 mg para pacientes com peso inferior a 20 kg e 0,5 mg para os outros, com uma dose-alvo de 0,5 mg/dia naqueles com peso inferior a 20 kg e 1,0 mg/dia para os outros pacientes, com uma variação de 0,5-3,0 mg/dia.

Uso de antieméticos. A maioria dos fármacos antipsicóticos protege contra os efeitos que induzem náuseas e vômitos dos agonistas de DA, como a apomorfina, que atua nos receptores centrais da DA na zona de gatilho quimiorreceptora da medula. Os medicamentos antipsicóticos são antieméticos eficazes já em baixas doses. Fármacos ou outros estímulos que causam vômitos por uma ação no gânglio nodoso ou localmente no trato gastrointestinal não são antagonizados por fármacos antipsicóticos, mas piperazinas e butirofenonas potentes são por vezes eficazes contra náuseas causadas pela estimulação vestibular. Os antieméticos comumente utilizados fenotiazinas são antagonistas fracos da DA (p. ex., proclorperazina) sem atividade antipsicótica, mas podem ser associados a SEP ou acatisia.

Efeitos adversos e interações medicamentosas

Efeitos adversos previstos por afinidades pelo receptor monoamino

Receptor D_2 de dopamina. Com exceção do agonista parcial D_2 aripiprazol (e o agente comercialmente indisponível bifeprunox), todos os outros agentes antipsicóticos

Quadro 16-4

Efeitos colaterais neurológicos dos fármacos antipsicóticos

REAÇÃO	MANIFESTAÇÕES	ÉPOCA DE INÍCIO E INFORMAÇÕES DE RISCO	MECANISMO PROPOSTO	TRATAMENTO
Distonia aguda	Espasmos dos músculos da língua, da face, do pescoço e do dorso	Tempo: 1-5 dias. Pacientes jovens, virgens no tratamento com antipsicóticos apresentam maior risco	Antagonismo de DA agudo	Agentes antiparkinsonianos são diagnósticos e curativos ^a
Acatisia	Inquietação subjetiva e objetiva; <i>não</i> ansiedade ou “agitação”	Tempo: 5-60 dias	Desconhecido	Reduzir a dose ou substituir o fármaco; clonazepam, propranolol mais eficazes do que agentes antiparkinsonianos ^b
Parkinsonismo	Bradicinesia, rigidez, tremor variável, fâcies inexpressiva, marcha arrastando os pés	Tempo: 5-30 dias Idosos em maior risco	Antagonismo da dopamina	Redução da dose; mudança do medicamento; agentes antiparkinsonianos ^c
Síndrome neuroléptica maligna	Rigidez extrema, febre, instabilidade da pressão arterial, mioglobinemia; pode ser fatal	Tempo: semanas-meses Pode persistir por alguns dias depois da interrupção do tratamento com antipsicótico	Antagonismo da dopamina	Interromper imediatamente o tratamento com antipsicóticos; cuidado de suporte; dantroleno ou bromocriptina ^d
Tremor perioral (“síndrome do coelho”)	Tremor perioral (pode ser uma variante tardia do parkinsonismo)	Tempo: meses ou anos de tratamento	Desconhecido	Agentes antiparkinsonianos em geral são úteis ^c
Discinesia tardia	Discinesia orofacial; coreoatetose ou distonia raramente generalizada	Tempo: meses, anos de tratamento Idosos apresentam risco cinco vezes maior. Risco $\propto$ potência de bloqueio de D ₂	Supersensibilização do receptor pós-sináptico da DA, suprarregulação	Prevenção é crucial; o tratamento não é satisfatório Pode ser reversível com reconhecimento precoce e descontinuação do fármaco

^a Tratamento: difenidramina 25-50 mg IM ou benzotropina 1-2 mg IM. Devido à meia-vida longa do antipsicótico, pode ser necessário repetir ou acompanhar com fármaco por via oral.

^b Propranolol em geral é eficaz em doses relativamente baixas (20-80 mg/dia em doses fracionadas). Os antagonistas seletivos dos receptores β_1 -adrenérgicos são menos eficazes. Antagonistas β -adrenérgicos não lipofílicos têm penetração limitada no SNC e não apresentam benefícios (p. ex., atenolol).

^c O uso de amantadina evita efeitos anticolinérgicos da benzotropina ou difenidramina.

^d Apesar da resposta ao dantroleno, não há evidência de qualquer anormalidade no transporte do Ca²⁺ nos músculos esqueléticos; com seus efeitos antipsicóticos duradouros (p. ex., agentes injetáveis de longa ação), a bromocriptina pode ser tolerada em doses grandes (10-40 mg/dia). Agentes antiparkinsonianos não são eficazes.

possuem propriedades antagonistas dos receptores D₂, sendo que sua força determina a probabilidade de SEP, acatisia, risco de discinesia tardia de longo prazo e hiperprolactinemia. As manifestações de SEP estão descritas no Quadro 16-4, juntamente com a abordagem de tratamento usual. As reações distônicas agudas ocorrem nas primeiras horas e dias de tratamento com maior risco entre os pacientes mais jovens (idades de maior incidência 10-19), especialmente indivíduos virgens de tratamento

com antipsicóticos, em resposta a reduções abruptas na neurotransmissão nigroestriatal de D₂. A distonia tipicamente envolve os músculos da cabeça e do pescoço, a língua e, em sua forma mais grave, a crise oculogírica, músculos extraoculares, sendo muito assustadora para o paciente.

O parkinsonismo semelhante a sua forma idiopática ocorre quando a ocupação estríal de D₂ excede 78% e frequentemente responde a uma redução da dose ou mudança

para um antipsicótico com antagonismo de D_2 mais fraco. Em situações onde isso não é possível nem desejável, a medicação antiparkinsoniana pode ser empregada. Clinicamente, há um alentecimento generalizado e um empobrecimento do movimento volicional (bradicinesia) com fácies inexpressiva e redução dos movimentos dos braços ao andar. Em geral, essa síndrome evolui gradativamente ao longo de vários dias ou semanas, à medida que o risco de ocorrerem distonias diminui. Os sinais mais notáveis são lentidão dos movimentos e, algumas vezes, rigidez e tremor variável em repouso, especialmente nos membros superiores. Os movimentos de “enrolar notas” e outros tipos de tremor em repouso (a uma frequência de 3-5 Hz, como se observa na doença de Parkinson) podem ser detectados, embora sejam menos marcantes, no parkinsonismo induzido por antipsicóticos do que na doença de Parkinson idiopática. A bradicinesia e a fácies inexpressiva podem ser confundidas com depressão clínica. Os pacientes idosos apresentam maior risco.

O tratamento da distonia aguda e do parkinsonismo induzido por antipsicóticos envolvem o uso de agentes antiparkinsonianos, embora se deva considerar uma redução da dose como estratégia inicial para o parkinsonismo. Os receptores muscarínicos colinérgicos modulam a liberação nigrostriatal de DA, com bloqueio que aumenta a disponibilidade sináptica de DA. Questões importantes no uso de anticolinérgicos incluem o impacto negativo na cognição e na memória, efeitos muscarínicos periféricos adversos (p. ex., retenção urinária, boca seca, ciclopegia etc.) e o risco relativo de agravar a discinesia tardia. Em pacientes que recebem terapia anticolinérgica crônica, também existem riscos de curto prazo de rebote colinérgico após a interrupção abrupta do anticolinérgico, que pode incluir perturbações do sono (sonhos vívidos, pesadelos) e também SEP aumentados caso o paciente continue a receber tratamento com antipsicóticos. Para a administração parenteral, difenidramina (25-50 mg IM) e benztropina (1-2 mg IM) são os agentes mais comumente utilizados. A difenidramina é um anti-histamínico que também possui propriedades anticolinérgicas. A benztropina combina um grupo benzidrílico com um grupo tropano para criar um composto mais anticolinérgico do que o triexifenidil, mas menos anti-histamínico do que a difenidramina. O efeito clínico de uma dose única dura cinco horas, o que exige duas ou três doses diárias. A dosagem geralmente começa com 0,5-1 mg 2 vezes/dia, com uma dose diária máxima de 6 mg, embora doses ligeiramente maiores sejam usadas em circunstâncias raras. O composto de piperidina triexifenidil foi um dos primeiros agentes anticolinérgicos sintéticos disponíveis, e substituiu os alcaloides de beladona para tratamento de DP na década de 1940 devido a seu perfil mais favorável de efeitos colaterais. O triexifenidil inibe o transportador de recaptação pré-sináptica de DA e, portanto, tem um risco maior concomitante de uso abusivo que os anti-histamínicos ou benztropina. O triexifenidil tem boa absorção gastrointestinal, atingindo níveis plasmáticos máximos em 1-2 h, com uma meia-vida sérica de aproximadamente 10-12 h, geralmente necessitando de múltiplas dosagens diárias para alcançar resultados clínicos satisfatórios. A faixa de dosagem diária total é de 5-15 mg, administrados 2-3 vezes ao dia em doses divididas. O biperideno é outro fármaco desta classe.

A amantadina, inicialmente comercializada como um agente antiviral para o vírus *influenza A*, representa o medicamento não anticolinérgico mais comumente utilizado para parkinsonismo induzido

por antipsicótico. Seu mecanismo de ação não está esclarecido, mas parece envolver o bloqueio da recaptação pré-sináptica de DA, facilitação da liberação de DA, agonismo pós-sináptico de DA e a modulação do receptor. Essas propriedades são suficientes para reduzir os sintomas de parkinsonismo induzido por fármacos e apenas raramente há relatos de que agravam os sintomas psicóticos. A amantadina é bem absorvida após administração oral, com níveis de pico atingidos 1-4 h após a ingestão; a depuração é renal, sendo que mais de 90% são recuperados não metabolizados na urina. A meia-vida plasmática é de 12-18 h em adultos jovens e saudáveis, mas é suficientemente maior naqueles com insuficiência renal e nos idosos e assim recomenda-se a redução de 50% da dose. A dose inicial é de 100 mg VO em adultos saudáveis, e pode ser aumentada para 200 mg 2 vezes/dia. Uma dose de 100 mg 2 vezes/dia produz níveis plasmáticos máximos de 0,5-0,8 $\mu\text{g/mL}$ e níveis mínimos de 0,3 $\mu\text{g/mL}$. Observa-se toxicidade em níveis séricos de 1,0-5,0 $\mu\text{g/mL}$. A principal vantagem da amantadina, especialmente em pacientes idosos, é evitar efeitos anticolinérgicos adversos no SNC e periféricos.

A discinesia tardia é uma situação de aumento da atividade dopaminérgica nigrostriatal como resultado de supersensibilidade do receptor pós-sináptico e suprarregulação decorrente de níveis cronicamente altos de bloqueio pós-sináptico de D_2 (e possíveis efeitos tóxicos diretos dos antagonistas de alta potência da DA). A discinesia tardia ocorre mais frequentemente em pacientes mais velhos e o risco pode ser um pouco maior em pacientes com transtornos de humor do que naqueles com esquizofrenia. Sua prevalência é de uma média de 15-25% em adultos jovens tratados com agentes antipsicóticos típicos por mais de um ano. A incidência anual foi de 3-5% com fármacos antipsicóticos típicos, com uma taxa anual um pouco menor de remissão espontânea, mesmo com a continuação do tratamento. O risco é de um quinto a um décimo de um medicamento antipsicótico atípico.

A discinesia tardia é caracterizada por movimentos coreiformes estereotipados, repetitivos, indolores, involuntários, rápidos (semelhantes a tiques) da face, pálpebras (piscar ou espasmo), boca (caretas), língua, extremidades ou tronco. Há vários graus de atetose menor (movimentos de torção), enquanto a distonia tardia e acatisia tardia raramente são encontradas quando se interrompe o uso de doses elevadas, de alta potência de fármacos antipsicóticos típicos. Todos os movimentos desaparecem durante o sono (como muitas outras síndromes extrapiramidais), variam em intensidade ao longo do tempo e são dependentes do nível de excitação ou do estresse emocional, algumas vezes reaparecendo durante a fase aguda de doenças psiquiátricas depois de desaparecimento prolongado. Os movimentos discinéticos podem ser suprimidos parcialmente pelo uso de um antagonista de DA potente, mas essas intervenções ao longo do tempo podem aumentar a gravidade, pois o antagonista era parte da crise farmacológica inicial. Mudar o tratamento dos pacientes de antagonistas potentes de D_2 para agentes mais fracos, especialmente a clozapina algumas vezes demonstrou ser eficaz. Quando possível, a descontinuação do fármaco pode ser benéfica, mas geralmente não pode ser oferecida a pacientes com esquizofrenia. Os experimentos com o antioxidante vitamina E foram ineficazes e não são recomendados, especialmente à luz dos efeitos cardiovasculares adversos decorrentes da exposição crônica à vitamina E.

Ao contrário do parkinsonismo induzido por antipsicóticos e distonia aguda, a fenomenologia e tratamento da *acatisia* sugere

envolvimento de estruturas fora da via nigroestriatal. A acatisia foi muito comumente observada durante o tratamento com doses elevadas de antipsicóticos típicos de alta potência, mas também pode ser observada com agentes atípicos, como aqueles com fraca afinidade pelo D_2 (p. ex., quetiapina) e aripiprazol. Entre a população com depressão maior predominantemente virgem de tratamento com antipsicóticos em estudos clínicos com aripiprazol adjuvante, a incidência de acatisia foi de 23% com uma dose inicial de 5 mg, sugerindo que o agonismo, e não o antagonismo, dopaminérgico parcial pode ser etiológico para essa medicação (Berman e cols., 2007; Marcus e cols., 2008). Apesar da associação com bloqueio de D_2 , a acatisia não tem uma resposta robusta aos fármacos antiparkinsonianos, portanto outras estratégias de tratamento devem ser empregadas, como o uso de benzodiazepínicos de alta potência (p. ex., clonazepam), β -bloqueadores não seletivos com boa penetração no SNC (p. ex., propranolol), e também uma redução da dose, ou a mudança para outro agente antipsicótico. O fato de o clonazepam e o propranolol terem atividade cortical significativa e serem ineficazes para outras formas de SEP aponta para uma origem extraestriatal dos sintomas da acatisia.

A síndrome neuroléptica maligna (SNM) rara assemelha-se à forma muito grave do parkinsonismo com sinais e sintomas de instabilidade autônoma (hipertermia e instabilidade do pulso, da pressão arterial e da frequência respiratória), estupor, elevação da creatinocinase sérica e, em alguns casos, mioglobulinemia potencialmente nefrotóxica. Em sua forma mais grave, essa síndrome pode persistir por mais de uma semana depois da interrupção do fármaco que a desencadeou e está associada a mortalidade. Essa reação foi associada a vários tipos de agentes antipsicóticos, mas sua prevalência pode ser maior quando são usadas doses relativamente grandes dos agentes potentes, em especial quando administrados por via parenteral. Além da interrupção do tratamento com o antipsicótico e as medidas básicas de suporte, como medidas agressivas de resfriamento, o tratamento farmacológico específico não é satisfatório, embora a administração de dantroleno e do agonista dopaminérgico bromocriptina possa ser útil. Embora o dantroleno também seja usado para tratar a síndrome da hipertermia maligna induzida pelos anestésicos gerais, a forma de hipertermia induzida pelos neurolépticos provavelmente não está associada aos distúrbios do metabolismo do Ca^{2+} nos músculos esqueléticos. Existem relatos casuísticos de SNM com agentes antipsicóticos atípicos, mas atualmente essa síndrome raramente é observada em sua apresentação completa.

A hiperprolactinemia resulta do bloqueio de ações hipofisárias dos neurônios tuberoinfundibulares dopaminérgicos; esses neurônios projetam do núcleo arqueado do hipotálamo até a eminência mediana, onde distribuem DA para a hipófise anterior através dos vasos sanguíneos hipofisioporiais. Os receptores D_2 em lactotrofos na hipófise anterior medeiam a ação tônica de inibição da prolactina da DA. As correlações entre a potência de D_2 de fármacos antipsicóticos e elevações da prolactina são excelentes. Com exceção da risperidona e paliperidona, agentes antipsicóticos atípicos apresentam efeitos limitados (asenapina, iloperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona) ou quase ausentes (clozapina, aripiprazol) sobre a secreção de prolactina.

A hiperprolactinemia decorrente de fármacos antipsicóticos é rapidamente reversível quando os fármacos são interrompidos. A hiperprolactinemia pode induzir diretamente ingurgitamento mamário e galactorreia. Aproximadamente 33% dos cânceres de mama

humanos são dependentes da prolactina *in vitro*, um fator de importância potencial se a prescrição desses fármacos for contemplada em um paciente com câncer de mama detectado previamente. Ao suprimir a secreção de gonadotrofinas e esteroides sexuais, a hiperprolactinemia pode causar amenorreia em mulheres e disfunção sexual ou infertilidade nos homens. O desenvolvimento da amenorreia é preocupante, pois representa os níveis séricos de estradiol baixos e risco contínuo de perda da densidade óssea. O desenvolvimento de amenorreia torna-se um marcador sensível para níveis de hormônios sexuais e deve levar à ação clínica, enquanto aumentos assintomáticos mensuráveis dos níveis séricos de prolactina não necessariamente merecem qualquer intervenção. A redução da dose pode ser tentada para reduzir os níveis séricos de prolactina, mas deve-se ter cuidado para manter o tratamento dentro da faixa terapêutica antipsicótica. Quando a mudança de agentes antipsicóticos agressores não é viável, pode-se empregar bromocriptina. Há também indícios casuísticos de que o acréscimo de aripiprazol pode ser eficaz.

Todos os fármacos antipsicóticos antagonistas de DA possuem propriedades antieméticas por força de suas ações na zona medular quimiorreceptora de gatilho (Figura 46-4). Os agonistas parciais de D_2 aripiprazol (e bifeprunox), entretanto, podem ser associados a náuseas. Para o aripiprazol, este efeito foi observado em ensaios clínicos de medicamentos orais para a mania aguda, manutenção bipolar ou esquizofrenia (incidência de náuseas de 15% para aripiprazol *versus* 11% para o placebo; incidência de vômitos de 11% para aripiprazol *versus* 6% para placebo), e também em estudos de mania bipolar pediátrica em pacientes com idades de 10-17 (incidência de náuseas de 11%) e em experimentos IM agudos para agitação na esquizofrenia ou mania aguda (incidência de náuseas de 9%). O bifeprunox possuía um nível de agonismo de DA intrínseco que foi ligeiramente maior do que para aripiprazol (25-28%), mas foi suficientemente significativo para causar problemas clínicos com náuseas e vômitos, e uma titulação de 10 dias a partir de uma dose inicial de 0,125 mg foi necessária para alcançar a faixa de dosagem proposta efetiva de 10-30 mg (Glick e Peselow, 2008).

Receptores H_1 . O antagonismo central dos receptores H_1 está associado a dois efeitos adversos importantes: sedação e ganho de peso através da estimulação do apetite. Exemplos de fármacos antipsicóticos sedativos incluem agentes de baixa potência típicos, tais como clorpromazina e tioridazina, e os agentes atípicos clozapina e quetiapina. O efeito sedativo é facilmente previsível pela sua alta afinidade pelo receptor H_1 (Quadro 16-2). Haverá desenvolvimento de certa tolerância às propriedades sedativas, fato que deve ser mantido em mente quando os pacientes mudam para agentes não sedativos.

Há uma preparação de quetiapina de liberação prolongada disponível, com $C_{\text{máx}}$ acentuadamente reduzida se comparada com a forma de liberação imediata. A quetiapina de liberação imediata gera picos de níveis séricos de mais de 800 ng/mL em um período de 2 h de ingestão, enquanto a preparação de liberação prolongada tem $C_{\text{máx}}$ aproximadamente 50% menor, com níveis séricos de pico observados 4-8 h após a ingestão. Na prática clínica, o início da sedação para a quetiapina de liberação prolongada é atrasado em pelo menos 3 h após a administração oral e subjetivamente a sedação é muito menos profunda do que com a forma de liberação imediata (Mamo e cols., 2008).

A interrupção rápida de fármacos antipsicóticos anti-histamínicos sedativos é inevitavelmente seguida por queixas significativas

de insônia de rebote e distúrbios do sono. Se a interrupção do tratamento com antipsicótico sedativo for considerada necessária, exceto para a cessação de emergência da clozapina para agranulocitose, o medicamento deve ser reduzido gradualmente durante 4-8 semanas e o médico deve estar preparado para utilizar um sedativo quando se atinge o final da titulação. A dosagem generosa de outro anti-histamínico (hidroxizina), ou o anti-histamínico anticolinérgico difenidramina, são os medicamentos de substituição razoáveis, mas outros podem ser utilizados, incluindo os benzodiazepínicos, hipnóticos não benzodiazepínicos que atuam em locais específicos (p. ex., zolpidem, eszopiclona) e antidepressivos sedativos (p. ex., trazodona). A sedação pode ser útil durante a psicose aguda, mas a sedação excessiva pode interferir na avaliação do paciente, pode prolongar a estada no setor de emergência e nos hospitais psiquiátricos desnecessariamente, sendo pouco tolerado em idosos com demência e em pacientes com delírio, de modo que se deve ter cautela adequada ao escolher o agente e a dose.

O ganho de peso é um problema significativo durante o uso prolongado de fármacos antipsicóticos e representa uma barreira importante para a adesão ao tratamento, bem como uma grande ameaça para a saúde física e emocional do paciente. O ganho de peso tem substituído de maneira efetiva as preocupações com SEP como o efeito adverso que causa maior consternação entre os pacientes e médicos igualmente. O estímulo do apetite é o principal mecanismo envolvido, com pouca evidência para sugerir que a atividade reduzida (devido à sedação) é o principal contribuinte para o ganho de peso relacionado ao antipsicótico (Gothelf e cols., 2002). Estudos recentes em animais indicam que os medicamentos com antagonismo significativo de H_1 induzem a estimulação do apetite através de efeitos em locais hipotalâmicos (Kim e cols., 2007). As fenotiazinas de baixa potência clorpromazina e os fármacos antipsicóticos atípicos olanzapina e clozapina são os agentes de maior risco, mas o ganho de peso de certa forma é observado com quase todos os medicamentos antipsicóticos, parcialmente relacionados ao fato de que pacientes agudamente psicóticos podem perder peso; em ensaios placebo-controlados de esquizofrenia aguda, o coorte do placebo inevitavelmente perde peso (Meyer, 2001). Para a clozapina e a olanzapina, os ganhos de peso maciços de 50 kg ou mais não são incomuns e os ganhos de peso médios anuais de 13 kg são relatados em ensaios clínicos da esquizofrenia, com 20% de ganho em indivíduos ganhando 20% ou mais do peso de momento basal. Os fármacos antipsicóticos de alta potência típicos (p. ex., haloperidol, flufenazina) e os antipsicóticos mais recentes atípicos asenapina, ziprasidona e aripiprazol, estão associados ao ganho de peso médio anual inferior a 2 kg em pacientes com esquizofrenia, com ganhos médios de 2,5-3 kg observados para iloperidona, risperidona e quetiapina (Meyer, 2001). Por razões desconhecidas, a molindona é associada a perda de peso modesta. Os pacientes mais jovens e virgens de tratamento com antipsicóticos são muito mais sensíveis ao ganho de peso de todos os agentes antipsicóticos, incluindo aqueles que aparecem mais ou menos neutros quanto ao peso em estudos com adultos, levando alguns a conjecturar que o bloqueio de DA também pode desempenhar um papel aditivo pequeno no ganho de peso. Também se considera que o antagonismo de $5-HT_{2C}$ desempenhe um papel aditivo em promover o ganho de peso para os medicamentos que possuem alta afinidade por H_1 (p. ex., clozapina, olanzapina), mas parece não ter efeito na ausência de bloqueio significativo de H_1 , como observado com a ziprasidona, um fármaco antipsicótico, neutro para ganho de peso, com afinidade extremamente elevada por $5-HT_{2C}$. A mudança para medicamentos mais neutros com relação a ganho de peso pode alcançar resultados significativos; no entanto, quando inviável ou malsucedida, devem-se empregar estratégias comportamentais que devem ser consideradas

para todos os pacientes com doença mental crônica, dada a elevada prevalência de obesidade nesta população de pacientes.

Receptores M_1 . O antagonismo muscarínico é responsável pelos efeitos colinérgicos centrais e periféricos de medicamentos. A maioria dos medicamentos antipsicóticos atípicos, como risperidona, paliperidona, asenapina, iloperidona, ziprasidona e aripiprazol, não tem afinidade muscarínica e nenhum efeito anticolinérgico apreciável, enquanto a clozapina e as fenotiazinas de baixa potência têm efeitos adversos anticolinérgicos significativos (Quadro 16-2). A quetiapina possui uma afinidade muscarínica modesta, mas o seu metabólito ativo norquetiapina é provavelmente responsável por queixas anticolinérgicas (Jensen e cols., 2008). A clozapina é particularmente associada a obstipação significativa, talvez devido à população gravemente doente sob tratamento. O uso rotineiro de laxantes e a pesquisa repetida sobre os hábitos intestinais são necessários para evitar obstrução intestinal grave decorrente de obstipação não detectada. Em geral, evitar medicamentos anticolinérgicos elimina a necessidade de posteriormente tratar problemas relacionados ao antagonismo central ou periférico. Medicamentos com propriedades anticolinérgicas significativas devem ser particularmente evitadas em pacientes idosos, especialmente naqueles com demência ou delírio.

Receptores α_1 . O antagonismo α_1 -adrenérgico está associado ao risco de hipotensão ortostática e pode ser particularmente problemático para os pacientes idosos que têm o tônus vasomotor precário. Comparado a agentes típicos de alta potência, os agentes típicos de baixa potência têm afinidades significativamente maiores para receptores α_1 e maior risco para ortostase. Embora a risperidona possua K_i que indica maior afinidade pelo α_1 -adrenérgico que a clorpromazina, tioridazina, clozapina e quetiapina, na prática clínica a risperidona é utilizada com 0,01-0,005 vezes as doses desses medicamentos e, portanto, provoca uma incidência relativamente mais baixa de ortostase em pacientes não idosos. Como os pacientes tratados com clozapina têm poucas outras opções de antipsicóticos, o potente mineralocorticoide fludrocortisona é por vezes tentado na dose de 0,1 mg/dia como expansor de volume.

Efeitos adversos não previstos por afinidades aos receptores de monoamina

Efeitos metabólicos adversos. Esses efeitos tornaram-se a área de maior preocupação durante o tratamento antipsicótico de longo prazo, em paralelo com a preocupação global de alta prevalência de condições pré-diabéticas e diabetes melito tipo 2 e mortalidade por doença cardiovascular duas vezes maior em pacientes com esquizofrenia (Meyer e Nasrallah, 2009). Além do ganho de peso, os dois principais efeitos adversos metabólicos observados com medicamentos antipsicóticos são a dislipidemia,

principalmente os triglicerídeos séricos elevados, e deficiências no controle glicêmico.

As fenotiazinas de baixa potência eram conhecidas por elevar os valores séricos de triglicerídeos, mas este efeito não foi observado em agentes de alta potência (Meyer e Koro, 2004). Como os antipsicóticos atípicos tornaram-se mais amplamente utilizados, observaram-se aumentos significativos nos níveis de triglicerídeos de jejum durante a exposição a clozapina e olanzapina e, em menor grau, com quetiapina (Meyer e cols., 2008). Os aumentos médios durante o tratamento crônico de 50-100 mg/dL são comuns, com níveis séricos de triglicerídeos superiores a 7.000 mg/dL em alguns pacientes. Os efeitos sobre o colesterol total e frações do colesterol são significativamente menores, mas apresentam associações esperadas relacionadas aos agentes de maior risco: clozapina, olanzapina e quetiapina. A risperidona e a paliperidona têm poucos efeitos sobre os lipídeos séricos, enquanto a asenapina, iloperidona, aripiprazol e ziprasidona parecem não ter nenhum (Meyer e Koro, 2004). O ganho de peso, em geral, pode induzir alterações lipídicas deletérias, mas não há evidências convincentes para indicar que a hipertrigliceridemia induzida por antipsicóticos é um evento adverso independente do peso que ocorre temporalmente em um período de semanas após o início de um medicamento agressor e que da mesma maneira desaparece em um período de seis semanas após a interrupção do medicamento. A descoberta de que os triglicerídeos séricos podem mudar 70-80 mg/dL durante um período em que o peso mudou relativamente pouco impeliu a busca por mecanismos fisiológicos independentes de adiposidade que explicassem esse fenômeno.

Em indivíduos não expostos a fármacos antipsicóticos, os triglicerídeos de jejum elevados são uma consequência direta da resistência à insulina, pois as lipases dependentes de insulina em células de gordura são normalmente inibidas pela insulina. À medida que piora a resistência à insulina, níveis inadequadamente altos de lipólise levam à liberação de quantidades excessivas de ácidos graxos livres que são hepaticamente transformados em partículas de triglicerídeos (Smith, 2007). Níveis elevados de triglicerídeos em jejum, portanto, tornam-se um marcador sensível da resistência à insulina, levando à hipótese de que os aumentos de triglicerídeos observados durante o tratamento antipsicótico são resultado de distúrbios na homeostase glicose-insulina. A capacidade dos fármacos antipsicóticos de induzir hiperglicemia foi observada pela primeira vez durante o tratamento com fenotiazinas, de baixa potência sendo que a clorpromazina é ocasionalmente explorada para esta propriedade específica como tratamento pré-cirúrgico adjuvante para insulinoma. Como antipsicóticos atípicos têm uso difundido, inúmeras séries de casos documentaram a associação de diabetes de início recente e cetoacidose diabética associada ao tratamento com fármacos antipsicóticos atípicos, sendo que a maioria dos casos é observada durante tratamento com clozapina e olanzapina (Jin e cols., 2002, 2004). Análises do banco de dados MedWatch do FDA concluíram que a reversibilidade era alta com a descontinuação do fármaco (aproximadamente 78%) para diabetes e cetoacidose associados a olanzapina e clozapina, sustentando a alegação de um efeito medicamentoso. Taxas comparáveis para a risperidona e a quetiapina foram significativamente menores. O mecanismo pelo qual os fármacos antipsicóticos perturbam a homeostase glicose-insulina não é conhecido, mas experimentos *in vivo* recentes com animais documentam efeitos imediatos dose-dependentes da clozapina e olanzapina em todo o organismo e sensibilidade à insulina hepática (Houseknecht e cols., 2007).

O ganho de peso induzido por antipsicóticos e outros fatores de risco para diabetes (p. ex., idade, história familiar, diabetes

gestacional, obesidade, raça, etnicidade, tabagismo), tudo contribui para a disfunção metabólica. Também pode ocorrer que mecanismos inerentes relacionados com a doença aumentem o risco de distúrbios metabólicos em pacientes com esquizofrenia, mas o medicamento em si é o principal fator de risco modificável. Como resultado, todos os fármacos antipsicóticos atípicos têm um alerta para hiperglicemia no rótulo nos EUA, embora não haja, essencialmente, nenhuma evidência de que a asenapina, iloperidona, aripiprazol e ziprasidona causem hiperglicemia. O uso de agentes metabolicamente mais benignos é recomendado para o tratamento inicial de todos os pacientes nos quais o tratamento a longo prazo é esperado. Os clínicos devem obter dados metabólicos de momento basal, como glicemia de jejum, painel lipídico e também circunferência da cintura, dada a conhecida associação entre obesidade central e futuro risco de diabetes tipo 2. O acompanhamento permanente dos parâmetros metabólicos comumente é construído em gráficos psiquiátricos e procedimentos clínicos de saúde mental na comunidade para assegurar que todos os pacientes recebam algum tipo de monitoramento metabólico. Tal como acontece com o ganho de peso, as alterações na glicemia de jejum e lipídeos deve levar à reavaliação do tratamento em curso, instituição de medidas para melhorar a saúde metabólica (dieta, exercício, orientação nutricional) e avaliação de mudança do antipsicótico.

Efeitos adversos cardíacos. As arritmias ventriculares e a morte súbita cardíaca (MSC) são preocupações com o uso de antipsicóticos. A maioria dos agentes antipsicóticos mais antigos (p. ex., tioridazina) inibe os canais de K⁺ cardíacos e todos os medicamentos antipsicóticos comercializados nos EUA possuem uma etiqueta de advertência a respeito de prolongamento de QTc. Existe alerta tarja preta para tioridazina, mesoridazina, pimozida, droperidol e haloperidol IV (mas não por via oral ou IM) devido a casos relatados de *torsade de pointes* e subsequentes arritmias ventriculares fatais (discutidas adiante e no Capítulo 29). Embora se acredite que os novos agentes atípicos tenham menos efeitos sobre a eletrofisiologia do coração em comparação com os agentes típicos, uma análise retrospectiva recente encontrou um risco aumentado dependente da dose para MSC entre os usuários de antipsicóticos mais novos e mais antigos semelhante em comparação com os não usuários de antipsicóticos, com um risco relativo de 2 (Ray e cols., 2009).

A arritmia cardíaca é a etiologia mais comum para MSC, mas é importante determinar se a arritmia é primária ou secundária a alterações estruturais relacionadas com cardiomiopatia, miocardite, ou infarto agudo do miocárdio. A arritmia ventricular secundária é provavelmente a forma mais frequente de taquiarritmia fatal, mas a distribuição exata das mortes na MSC por etiologia em pacientes tratados com antipsicóticos não está esclarecida na ausência de grandes amostras de necropsia. A verdadeira incidência de arritmia ventricular induzida por fármacos pode ser apenas estimada, devido, em parte, à subnotificação, e o fato de que *torsade de pointes* induzido por fármacos raramente é capturado com eletrocardiograma de confirmação (Nielsen e Toft, 2009).

Vários canais iônicos estão envolvidos na despolarização e na repolarização das células cardíacas ventriculares, o que é discutido em detalhes no Capítulo 29. A despolarização do miócito é observada como o complexo QRS no ECG e é mediada principalmente por canais iônicos que permitem o rápido influxo de Na⁺.

O antagonismo desses canais de Na^+ dependentes da voltagem provoca alargamento do QRS e aumento do intervalo PR, com aumento do risco de arritmia ventricular. Demonstrou-se que a tioridazina inibe canais de Na^+ em altas doses, mas outros medicamentos antipsicóticos não (Nielsen e Toft, 2009). A repolarização é mediada em parte pelo efluxo de K^+ , através de dois canais: o canal I_{Kr} rápido e o I_{Ks} lento. O canal I_{Kr} é codificado pelo gene HERG (do inglês, *human-ether-a-related-go-go gene*), cujos polimorfismos estão envolvidos na síndrome congênita do QT longo associada a síncope e MSC. Muitos fármacos antipsicóticos bloqueiam o canal de I_{Kr} a uma extensão comparável àquela observada na síndrome congênita do QT longo. O antagonismo dos canais I_{Kr} é o mecanismo responsável pela maioria dos casos de prolongamento do intervalo QT induzido por fármacos e é o mecanismo suspeito para a maioria das mortes súbitas cardíacas induzidas por antipsicóticos (Nielsen e Toft, 2009).

Além dos agentes isolados, onde dados casuísticos e farmacovigilância indicam risco de *torsade de pointes* (p. ex., tioridazina, pimozida), a maioria dos agentes antipsicóticos mais recentes mais comumente utilizados está associada a risco conhecido de arritmias ventriculares, como a ziprasidona em caso de sobredosagem de até 12.000 mg. Uma exceção é o sertindol, um agente não disponível nos EUA, que foi retirado em 1998, com base em relatos casuísticos de *torsade de pointes* e, em seguida reintroduzido na Europa em 2006, com orientações para acompanhamento rigoroso com ECG (Nielsen e Toft, 2009). Embora os dados *in vitro* tenham revelado afinidade do sertindol para o canal retificador de K^+ , vários estudos epidemiológicos publicados na última década foram incapazes de confirmar um aumento do risco de morte súbita devido à exposição ao sertindol, fornecendo assim uma explicação para a sua reintrodução. Além do sertindol, a aparente segurança de medicamentos antipsicóticos mais recentes parece em desacordo com os achados retrospectivos de MSC entre usuários de antipsicóticos (Ray e cols., 2009), confrontando assim o médico com informações contraditórias sobre risco de MSC relacionada com antipsicóticos e levando a recomendações clínicas conflitantes. Atualmente, não há dados que sugiram um benefício da monitoração de rotina com eletrocardiograma para prevenção da MSC entre usuários de fármacos antipsicóticos.

Outros efeitos adversos. O risco de convulsão é um efeito adverso incomum de fármacos antipsicóticos, com relatos de indícios de causalidade incerta presentes para muitos agentes. Nos EUA, há um alerta no rótulo para risco de convulsão em todos os medicamentos antipsicóticos, com incidências relatadas bem abaixo de 1%. Entre os fármacos antipsicóticos mais comumente usados, somente a clozapina tem um risco de convulsão dependente da dose, com uma incidência de 3-5% ao ano. A olanzapina estruturalmente relacionada teve uma incidência de 0,9% em estudos pré-comercialização. Os pacientes com transtorno convulsivo que iniciam tratamento antipsicótico devem receber profilaxia adequada, considerando evitar a carbamazepina e a fenitoína, devido à sua capacidade de induzir CYP e glicoproteína P. A carbamazepina também é contraindicada durante o tratamento com clozapina, devido aos efeitos na medula óssea, particularmente leucopenia. A redistribuição e o aumento do espaçamento entre as doses para minimizar os altos níveis de pico séricos da clozapina pode ajudar, mas os pacientes podem subsequentemente necessitar de medicamentos anticonvulsivantes. Os derivados do ácido valproico (p. ex., divalproato de sódio) são frequentemente utilizados, mas irão agravar o ganho de peso associado à clozapina.

A clozapina possui uma série de efeitos adversos incomuns além de indução das convulsões, sendo que o mais preocupante é a agranulocitose. A introdução da clozapina nos EUA foi baseada em sua eficácia na esquizofrenia refratária, mas veio com monitoramento de hemograma completo exigido pelo FDA, que é supervisionado por

registros criados pela indústria. Agora que diversas formas genéricas de clozapina estão disponíveis, os médicos devem verificar junto a cada fabricante a história de exposição prévia. A incidência global de agranulocitose é ligeiramente inferior a 1%, com maior risco durante a fase inicial de seis meses de tratamento, atingindo o pico nos meses 2-3 e diminuindo rapidamente em seguida. O mecanismo é imunomediado e os pacientes que têm agranulocitose verificável relacionada com a clozapina não devem ser reexpostos. O aumento do risco está associado a determinados tipos de HLA e à idade avançada. Um algoritmo extenso que orienta a resposta clínica à agranulocitose e formas mais leves de neutropenia está disponível em *sites* de fabricantes e deve ser seguido em conjunto com o monitoramento frequente atualmente recomendado com hemograma completo.

Embora raramente utilizado devido a seu risco de prolongamento de QTc, a tioridazina também está associada a retinopatia pigmentar em doses diárias iguais ou superiores a 800 mg/dia. As fenotiazinas de baixa potência estão associadas ao desenvolvimento de fotossensibilidade, que necessitava de advertências relativas à exposição ao sol. As fenotiazinas também são associadas ao desenvolvimento de um quadro colestático em avaliações de laboratório (p. ex., fosfatase alcalina elevada) e raramente a elevações das transaminases hepáticas.

Aumento da mortalidade em pacientes com demência. Talvez o efeito adverso menos compreendido seja o aumento do risco de eventos cerebrovasculares e de mortalidade por todas as causas entre os pacientes idosos com demência expostos a medicamentos antipsicóticos. Todos os agentes antipsicóticos possuem um alerta no rótulo sobre o risco de mortalidade para seu uso em pacientes com demência. As taxas de eventos adversos cerebrovasculares em experimentos sobre demência de 10 semanas variam de 0,4-0,6% para o placebo até 1,3-1,5% para risperidona, olanzapina e aripiprazol (Jeste e cols., 2008). O alerta de mortalidade indica um risco de mortalidade 1,6-1,7 vezes maior para o fármaco em comparação com o placebo. A mortalidade é causada por insuficiência cardíaca, morte súbita ou pneumonia. A etiologia subjacente para risco cerebrovascular relacionado ao antipsicótico e à mortalidade é desconhecida, mas a descoberta de risco de mortalidade praticamente equivalente para agentes típicos em comparação a fármacos antipsicóticos atípicos (incluindo aripiprazol) sugere um impacto de sinalização reduzida de D_2 independentemente dos mecanismos isolados dos antipsicóticos.

A *overdose* com agentes antipsicóticos típicos é uma preocupação especial com os agentes de *baixa* potência (p. ex., clorpromazina) devido ao risco de *torsade de pointes*, sedação, efeitos anticolinérgicos e ortostase. Os pacientes que tiveram *overdose* de fármacos antipsicóticos típicos de *alta* potência (p. ex., haloperidol) e as benzamidas substituídas apresentam maior risco de SEP devido à alta afinidade de D_2 , mas também devem ser observadas para detecção de mudanças no ECG. A experiência de *overdose* com agentes mais recentes, como ziprasidona, indica um risco muito menor de arritmias ventriculares por *torsade de pointes* em comparação aos medicamentos antipsicóticos mais antigos; no entanto, combinações de agentes antipsicóticos com outros medicamentos podem levar à morte, principalmente por de depressão respiratória (Ciranni e cols., 2009).

Interações medicamentosas. Os antipsicóticos não são inibidores importantes das enzimas CYP com poucas e

notáveis exceções (clorpromazina, perfenazina e tioridazina inibem a CYP2 D6) (Otani e Aoshima, 2000). A meia-vida plasmática de vários desses agentes é alterada por indução ou inibição de CYP hepáticas e por polimorfismos genéticos que alteram atividades específicas de CYP (Quadro 16-3). Embora os fármacos antipsicóticos sejam altamente ligados às proteínas, não há evidências de deslocamento significativo de outro medicamento ligado à proteína, assim o ajuste de dosagem não é necessário para anticonvulsivantes, varfarina ou outros agentes com índices terapêuticos estreitos. Com relação às interações medicamentosas, é importante considerar os efeitos de exposição ambiental (tabagismo, nutracêuticos, suco de pomelo) e as mudanças nesses comportamentos.

As alterações no estado de tabagismo podem ser especialmente problemáticas para os pacientes tratados com clozapina e irão alterar os níveis séricos em 50% ou mais. Em um período de duas semanas de interrupção do tabagismo (p. ex., hospitalização em ambiente de não fumantes), a ausência de hidrocarbonetos arila fará com que a atividade de CYP1A2 suprarregulada volte aos níveis basais, com um aumento concomitante das concentrações séricas de clozapina (Rostami-Hodjegan e cols., 2004). Para pacientes fumantes com altos níveis séricos de clozapina, esta perda de indução enzimática pode resultar em aumentos não lineares nos níveis de clozapina, com resultados potencialmente catastróficos. Por outro lado, espera-se que os pacientes que receberam alta de enfermarias de não fumantes para a comunidade retomem o uso do cigarro, com uma redução esperada de 50% dos níveis de clozapina. O monitoramento das concentrações séricas de clozapina, previsão de mudanças no hábito de fumar e o ajuste da dosagem podem minimizar o desenvolvimento de níveis subterapêuticos ou supratherapêuticos.

Uso em populações pediátricas. Tanto a risperidona quanto o aripiprazol têm indicações para transtorno bipolar em crianças e adolescentes (mania aguda) para idades entre 10-17, e para a esquizofrenia na adolescência (idades entre 13-17). A risperidona e o aripiprazol são aprovados pelo FDA para irritabilidade associada ao autismo em crianças e adolescentes com idades entre 5-16 anos. Como discutido nas seções sobre efeitos adversos, os pacientes virgens de tratamento com fármacos antipsicóticos e pacientes mais jovens são mais suscetíveis a SEP e ao ganho de peso. A utilização de dose mínima eficaz pode minimizar o risco de SEP; o aripiprazol e a ziprasidona têm o menor risco, a olanzapina o maior. Os efeitos da risperidona sobre a prolactina devem ser monitorados por investigação clínica, mas exames de acompanhamento a longo prazo indicam uma certa tolerância à hiperprolactinemia, com níveis após 12 meses de exposição significativamente menores do que os níveis de pico, e perto do valores de momento basal. Não se observou maturação sexual retardada em adolescentes em experimentos clínicos com a risperidona, mas isto deveria não obstante ser monitorado.

Uso na população geriátrica. O aumento da sensibilidade a SEP, ortostase, sedação e efeitos anticolinérgicos são questões importantes para a população geriátrica e muitas vezes determinam a escolha do medicamento antipsicótico. Evitar interações medicamentosas também é importante, já que pacientes idosos sob tratamento concomitante com inúmeros medicamentos apresentam várias oportunidades de interações. O ajuste da dose pode compensar interações medicamentosas conhecidas, mas os médicos devem estar atentos às mudanças nas medicações concomitantes e às potenciais consequências

farmacocinéticas. Deve-se manter a vigilância também para outros efeitos farmacodinâmicos de propriedades α_1 -adrenérgicas, antihistamínicas e anticolinérgicas de outros agentes. Os pacientes idosos têm risco aumentado para discinesia tardia e parkinsonismo, com taxas de DT aproximadamente cinco vezes maiores que aquelas observadas em pacientes mais jovens. Com antipsicóticos típicos, a incidência anual relatada de DT entre os pacientes idosos é de 20-25% em comparação com 4-5% para os pacientes mais jovens. Com antipsicótico atípico, a taxa anual de DT em pacientes idosos é muito mais baixa (2-3%). O aumento do risco de eventos cerebrovasculares e mortalidade por todas as causas também é observado em pacientes idosos com demência (ver “Aumento da Mortalidade em Pacientes com Demência”). Em comparação com pacientes mais jovens, o ganho de peso induzido por antipsicóticos é menor em pacientes idosos.

Uso na gravidez e lactação. Os antipsicóticos possuem advertências de classe B ou C. Os dados em humanos a partir de relatos de casos de indícios casuísticos e registros do fabricante indicam pouco ou nenhum padrão de toxicidade e nenhuma taxa aumentada consistente de malformações. Entretanto, o uso de qualquer medicamento durante a gravidez deve ser equilibrado devido a preocupações com o impacto sobre o feto, especialmente a exposição no primeiro trimestre, e a saúde mental da mãe. O haloperidol frequentemente é citado como o agente com o melhor índice de segurança com base em décadas de acúmulo de registros de exposição humana, mas os fármacos antipsicóticos mais recentes, como a risperidona, não geraram qualquer sinal de preocupação (Viguera e cols., 2009). Como os fármacos antipsicóticos são projetados para atravessar a barreira hematoencefálica, todos têm altas taxas de passagem placentária. Estima-se que as taxas de passagem placentária sejam mais altas para olanzapina (72%), seguida pelo haloperidol (42%), risperidona (49%) e quetiapina (24%). Os recém-nascidos expostos a olanzapina, o agente atípico com maior taxa de passagem placentária, apresentam uma tendência maior de internação em unidades de terapia intensiva neonatais (Viguera e cols., 2009). O uso na lactação apresenta um conjunto distinto de preocupações devido ao baixo nível de atividade catabólica hepática infantil nos primeiros dois meses após o parto. Embora o leite materno contenha uma importante fonte de anticorpos protetores para o bebê, a incapacidade de o recém-nascido metabolizar adequadamente os xenobióticos apresenta um risco significativo de toxicidade do antipsicótico. Os dados disponíveis não fornecem orientações adequadas para a escolha do agente.

Principais fármacos da classe disponíveis

Nos EUA, os antipsicóticos atípicos substituíram amplamente os agentes mais antigos, principalmente devido a seu perfil de SEP mais favorável, embora os agentes típicos sejam amplamente utilizados em todo o mundo. O Quadro 16-1 descreve as doses agudas e de manutenção para o tratamento da esquizofrenia do adulto com base em recomendações de consenso.

As formas agudas IM existem para muitos fármacos antipsicóticos típicos, e também para o aripiprazol, ziprasidona e olanzapina, sendo que essa última é a mais sedativa devido a suas propriedades anticolinérgicas. As doses IM padrão são de 9,75 mg para aripiprazol, 10 mg para olanzapina e 20 mg de ziprasidona (Altamura e cols., 2003). A dose de 20 mg IM de ziprasidona gera níveis séricos superiores aos 160 mg/dia por via oral, mas não tem sido associada a

relatos de torsade de pointes ou disritmia cardíaca. Existem inúmeras formulações ILA (injetáveis de longa ação) de antipsicóticos típicos, mas, nos EUA, os únicos medicamentos típicos ILA disponíveis são flufenazina e haloperidol (como ésteres decanoato), com doses usuais de 12,5-25 mg IM a cada duas semanas e 50-200 mg (não excedendo 100 mg como dose inicial) IM mensalmente, respectivamente. O decanoato de haloperidol tem cinética mais previsível, enquanto o nível sérico de decanoato de flufenazina pode aumentar em um período de dias após a administração e provocar efeitos adversos (Altamura e cols., 2003). A SEP continua sendo uma barreira significativa para a utilização desses agentes. A risperidona ILA foi estudada em doses de 25, 50 e 75 mg IM quinzenalmente, mas observou-se que a dose mais elevada não apresentava aumento da eficácia e tinha taxas maiores de SEP. As doses atuais disponíveis, todas distribuídas como *kits* completos de dose única, são de 12,5, 25, 37,5 e 50 mg, administradas como uma injeção de 2 mL com base de água. A risperidona ILA está impregnada em microesferas orgânicas que requerem várias semanas para liberar o fármaco livre. O impacto de qualquer mudança de dosagem (ou dose perdida) de risperidona ILA é observado quatro semanas mais tarde. A paliperidona ILA tornou-se recentemente disponível, e a dosagem é iniciada com duas injeções de ataque IM no deltoide administradas no primeiro dia (234 mg) e no oitavo (156 mg), seguidas por injeções a cada quatro semanas a partir do 36º dia. Esta estratégia de ataque pode ser omitida se os pacientes em transição de outro antipsicótico ILA, com a paliperidona ILA administrada em substituição à injeção seguinte, e em seguida a cada quatro semanas. A bula fornece informações detalhadas sobre a equivalência da dose com paliperidona oral, bem como sobre o que fazer caso não seja feita uma das injeções. As formas de CDO estão disponíveis para o aripiprazol, clozapina, olanzapina e risperidona e são a única forma da asenapina. Essas preparações COD são comumente usadas em situações de emergência e de internação, nas quais os pacientes podem estar propensos a colocar o comprimido na bochecha ou cuspi-los.

Resumo clínico: tratamento da psicose

O perfil farmacológico dos fármacos antipsicóticos atípicos mais recentes ampliou a utilização de medicamentos antipsicóticos durante a última década, incluindo o uso adjuvante na depressão maior e na depressão bipolar, com dados de apoio para determinados transtornos de ansiedade. Existe um debate considerável sobre a superioridade clínica anunciada para os novos medicamentos antipsicóticos para o tratamento de esquizofrenia em comparação com os medicamentos típicos mais antigos. O que está claro é que os índices terapêuticos mais favoráveis dos novos agentes (p. ex., menos efeitos adversos neurológicos) possibilitam aos clínicos evitar os efeitos do antagonismo excessivo de receptores D_2 de dopamina. Além da esquizofrenia refratária, onde a clozapina apresenta eficácia superior, a escolha dos fármacos gira principalmente em torno da prevenção de efeitos adversos, preocupações com relação a interações medicamentosas, bem como a disponibilidade de formas injetáveis agudas, injetáveis de longa ação ou comprimidos de dissolução oral. Os antipsicóticos atípicos têm gerado interesse considerável nos mecanismos não dopaminérgicos de ação, incluindo a propriedade útil do antagonismo de $5-HT_{2A}$. Uma melhor compreensão da fisiopatologia da esquizofrenia tem promovido uma investigação sobre

agentes glutamatérgicos e colinérgicos, sendo que alguns deles têm experimentos clínicos avançados até o último estágio. O conhecimento de afinidades de ligação de receptores combinados com dados de neuroimagem na ocupação do receptor no SNC fornece um guia para avaliar o risco dos principais efeitos adversos de um fármaco em particular. Entretanto, a fisiopatologia para efeitos independentes de adiposidade na homeostase glicose-insulina observada com determinados medicamentos antipsicóticos ainda não foi elucidado. Dados os fatores de risco cardiometabólicos inerentes comuns entre aqueles com transtornos mentais graves, o monitoramento clínico rigoroso durante o tratamento a longo prazo com antipsicóticos é considerado o padrão de atendimento, independentemente do risco metabólico do agente antipsicótico específico. O uso criterioso de fármacos antipsicóticos com perfis de risco mais favoráveis é o guia primário para a escolha do medicamento.

TRATAMENTO DA MANIA

A mania é um período de humor elevado, expansivo ou irritável, com sintomas coexistentes de aumento de energia e da atividade dirigida a um objetivo e menor necessidade de sono (discutido adiante). A mania representa um polo do que foi chamado de doença maníaco-depressiva, mas atualmente é chamado de transtorno bipolar (American Psychiatric Association, 2000). Como ocorre com a psicose, a mania pode ser induzida por medicamentos (p. ex., agonistas da DA, antidepressivos, estimulantes) ou por substâncias de uso abusivo, principalmente cocaína e anfetaminas, embora períodos de mania induzida por substâncias não devam ser invocados apenas para fazer um diagnóstico de transtorno bipolar. Não obstante, há o reconhecimento de que os pacientes que desenvolvem a mania induzida por antidepressivos têm diátese bipolar mesmo sem antecedentes independentes de mania, e devem ser cuidadosamente acompanhados, especialmente se o tratamento com antidepressivos for novamente considerado em períodos de depressão maior.

A mania distingue-se de sua forma menos grave, a hipomania, pelo fato de que a hipomania, por definição, não resulta em prejuízo funcional ou hospitalização e não está associada a sintomas psicóticos. Pacientes que experimentam períodos de hipomania e depressão maior têm transtorno bipolar tipo II, aqueles com uma mania em qualquer momento tem transtorno bipolar tipo I, e aqueles com hipomania, nas formas menos graves de depressão, tem ciclotimia (American Psychiatric Association, 2000). A prevalência de transtorno bipolar I é de aproximadamente 1% da população e a prevalência de todas as formas de transtorno bipolar de 3-5%.

Estudos genéticos do transtorno bipolar produziram vários locais de interesse associados a um risco de doença e preditores de resposta ao tratamento, mas os dados ainda não estão na fase de aplicação clínica.

Ao contrário da esquizofrenia, em que a compreensão biológica da neurotransmissão de monoamina possibilitou a síntese de inúmeros compostos eficazes, nenhuma medicação foi projetada para tratar todo o espectro do transtorno bipolar com base em uma hipótese biológica pré-formada da doença, embora os medicamentos candidatos tenham passado por determinados ensaios *in vitro* e *in vivo*. O carbonato de lítio foi introduzido por acaso em 1949 para o tratamento da mania (Cade, 1949) e aprovado para esse propósito nos EUA em 1970. Embora muitas classes de agentes demonstrem eficácia na mania aguda, como o lítio, os fármacos antipsicóticos e determinados anticonvulsivantes, nenhuma medicação superou a eficácia do lítio na profilaxia de futura mania e fases depressivas do transtorno bipolar, e nenhum outro medicamento demonstrou a redução causada pelo lítio a suicidabilidade entre pacientes bipolares.

Propriedades farmacológicas dos agentes para mania

Agentes antipsicóticos. A química e a farmacologia dos medicamentos antipsicóticos são abordadas anteriormente neste capítulo.

Anticonvulsivantes. A farmacologia e a química dos anticonvulsivantes com dados significativos para mania aguda (compostos de ácido valproico, carbamazepina) e para a manutenção bipolar (lamotrigina) são extensivamente abordadas no Capítulo 21. Estes compostos são de classes químicas diferentes, mas compartilham a propriedade comum de bloqueio funcional dos canais de Na^+ dependentes da voltagem, embora com diferentes locais de ligação. O valproato apresenta ligação não específica aos canais de Na^+ dependentes de voltagem, enquanto a carbamazepina (e seus congêneres) e a lamotrigina têm alta afinidade específica para a configuração de canal aberto da subunidade alfa (Söderpalm, 2002). Os anticonvulsivantes têm diferentes afinidades para canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem e diferem em sua capacidade de facilitar GABAérgicos (valproato) ou inibir a neurotransmissão glutamatérgica (lamotrigina). À medida que qualquer uma dessas ações é necessária para atividade antimaniaca ou outra atividade de estabilização do humor é desconhecida, mas o fracasso da fenitoína, gabapentina, topiramato em serem medicamentos antimaniacos e estabilizadores do humor eficazes sugere que o bloqueio poderoso dos canais de Na^+ dependentes da voltagem (que a gabapentina e topiramato não têm) é necessária mas não suficiente, uma vez que a fenitoína é muito ativa nestes canais.

Lítio. O lítio (Li^+) é o mais leve dos metais alcalinos (grupo Ia); os sais desse cátion monovalente compartilham algumas características dos sais de Na^+ e K^+ . O Li^+ é facilmente dosado nos líquidos biológicos e pode ser detectado nos tecidos cerebrais pela espectroscopia de ressonância magnética (Soares e cols., 2000). Traços desse íon podem ocorrer normalmente nos tecidos dos animais, mas não têm qualquer função fisiológica conhecida. Hoje, o carbonato e o citrato de lítio são usados com finalidades terapêuticas nos EUA.

Mecanismo de ação. Nos indivíduos normais, as concentrações terapêuticas do Li^+ produzem efeitos psicotrópicos praticamente indiscerníveis em indivíduos sem sintomas psiquiátricos. Existem

inúmeras ações moleculares e celulares conhecidas do Li^+ , sendo que algumas delas sobrepõem-se às propriedades identificadas de outros agentes estabilizadores do humor (particularmente valproato) e são discutidas posteriormente. Uma característica importante do Li^+ é a de que, ao contrário do Na^+ e do K^+ , o Li^+ desenvolve um gradiente relativamente pequeno através das membranas biológicas. Embora possa substituir o Na^+ na sustentação de um único potencial de ação na célula nervosa, o Li^+ não funciona como substrato para a bomba de Na^+ e, por essa razão, não pode manter os potenciais da membrana. Ainda não está claro se as concentrações terapêuticas do Li^+ (0,5-1 mEq/L) afetam o transporte dos outros cátions monovalentes ou divalentes pelas células nervosas.

Hipóteses para o mecanismo de ação do lítio e a relação com anticonvulsivantes. A hipótese plausível concentra-se no impacto do lítio sobre as monoaminas implicadas na fisiopatologia dos distúrbios do humor e dos segundos mensageiros e outros mecanismos moleculares intracelulares envolvidos na transdução dos sinais, na regulação dos genes e na sobrevivência celular (Quiroz e cols., 2004). Nos tecidos cerebrais dos animais, o lítio em concentrações de 1-10 mEq/L inibe a liberação de norepinefrina e dopamina dependente do Ca^{2+} e provocada pela despolarização, mas não o 5-HT das terminações nervosas. O Li^+ pode até aumentar transitoriamente a liberação de 5-HT, especialmente no sistema límbico, mas exerce poucos efeitos na atividade da adenililciclase sensível às catecolaminas, ou no acoplamento dos ligandos aos receptores das monoaminas nos tecidos cerebrais, embora influencie a resposta de autorreceptores 5-HT aos agonistas (Lenox e Wang, 2003). O Li^+ modifica algumas respostas hormonais mediadas pela adenililciclase ou da fosfolipase C em outros tecidos, incluindo as ações da vasopressina e do hormônio de estimulação da tireoide em seus tecidos-alvo periféricos (Quiroz e cols., 2004). O Li^+ pode inibir os efeitos dos agentes bloqueadores dos receptores, que geram hipersensibilidade nesses sistemas. Em parte, as ações do Li^+ podem refletir sua capacidade de interferir na atividade das proteínas G estimuladoras e inibitórias (G_s e G_i), mantendo-as em seu estado $\alpha\beta\gamma$ -trimérico inativo (Jope, 1999).

Muitos consideram como relevante para a eficácia terapêutica do lítio a sua inibição da inositol-monofosfatase e a interferência na via do fosfatidilinositol (Figura 16-1), levando a redução das concentrações cerebrais de inositol (Williams e cols., 2002). fosfatidilinositol (FI) é um lipídeo de membrana que é fosforilado formando fosfatidilinositol bifosfato (PIP_2). A fosfolipase C ativada cliva PIP_2 em diacilglicerol e inositol 1,4,5-trifosfato (IP_3), sendo que este último estimula a liberação de Ca^{2+} de estoques celulares. O IP_3 é desfosforilado em inositol monofosfato (IP) e daí em inositol pela inositol monofosfatase. Dentro da sua faixa de concentrações terapêuticas, o Li^+ inibe sem competição esta última etapa (Capítulo 3), com resultante diminuição do inositol disponível para ressíntese em PIP_2 (Shaldubina e cols., 2001). O efeito de depleção do inositol pode ser detectado *in vivo* com espectroscopia de ressonância magnética (Manji e Lenox, 2000). Um estudo recente de associação do genoma envolveu a diacilglicerol cinase na etiologia do transtorno bipolar, fortalecendo a associação entre as ações do Li^+ e o metabolismo de FI (Baum e cols., 2008). Um apoio adicional para o papel do inositol na sinalização da mania repousa na constatação de que valproato e derivados de valproato diminuem as concentrações intracelulares de inositol (Shaltiel e cols., 2007). Ao contrário do Li^+ , o valproato diminui o inositol pela inibição de mio-inositol-l-fosfato sintase. A exposição à carbamazepina em culturas de neurônios sensoriais altera o comportamento dinâmico dos cones de crescimento de neurônios, efeitos que são remediados pela suplementação de inositol, implicando na depleção de inositol como mecanismo subjacente às propriedades estabilizadoras do humor da carbamazepina (Williams e cols., 2002).

A estimulação dos receptores de NMDA resulta em acúmulo de IP₃ no cérebro do primata, levando alguns a postular que a atividade do lítio na via do inositol pode também abranger os efeitos glutamatérgicos (Dixon e Hokin, 1998). Experimentos posteriores demonstraram a capacidade dos níveis agudos altos de lítio de aumentar o glutamato sináptico em camundongos e primatas não humanos, principalmente através da inibição da recaptação de glutamato nos terminais nervosos pré-sinápticos, diminuindo a $V_{\max}$ de transporte do glutamato, mas não a ligação do glutamato com o transportador (Dixon e Hokin, 1998). O impacto do Li⁺ supratêrapiático sobre o glutamato sináptico pode estar implicado na neurotoxicidade induzida pelo lítio durante a *overdose*; inversamente, a administração crônica de Li⁺ em concentrações terapêuticas no SNC resulta no aumento da captação de glutamato e no aumento dos níveis de glutamato em sinaptossomas pré-sinápticos (Dixon e Hokin, 1998). Este efeito ocorre em concentrações séricas terapêuticas de Li⁺, levando à especulação de que os efeitos neuroprotetores do Li⁺ observados em modelos de morte celular excitotóxica podem ser mediados através da modulação da disponibilidade sináptica de glutamato (Bauer e cols., 2003).

O tratamento com Li⁺ também causa reduções consistentes na função das proteinocinasas dos tecidos cerebrais, incluindo PKC, particularmente as isoformas α e β (Jope, 1999; Manji e Lenox, 2000; Quiroz e cols., 2004). Entre outros supostos agentes antimaniacos ou estabilizadores do humor, esse efeito também é compartilhado pelo ácido valproico (particularmente PKC), mas não pela carbamazepina (Manji e Lenox, 2000). O tratamento a longo prazo em ratos com uso de carbonato ou valproato de lítio diminui a translocação citoplasma-membrana do PKC e reduz a liberação induzida pela estimulação de 5-HT a partir do tecido cerebral cortical ou do hipocampo. A ativação excessiva de PKC pode perturbar a regulação cortical pré-frontal do comportamento, mas o pré-tratamento de macacos e ratos com carbonato ou valproato de lítio bloqueia o comprometimento da memória de trabalho induzido pela ativação de PKC de uma maneira também observada com o inibidor de PKC celeritrina (Yildiz e cols., 2008). O impacto do Li⁺ ou valproato na atividade de PKC pode alterar de maneira secundária a liberação das aminas neurotransmissoras e dos hormônios, assim como a atividade da tirosina hidroxilase (Manji e Lenox, 2000). Um substrato importante para a PKC cerebral é a proteína substrato da C-cinase rica em alanina e miristolada (MARCKS), que foi implicada na plasticidade neuronal e sináptica. A expressão da proteína MARCKS é reduzida pelo tratamento com Li⁺ e valproato, mas não pela carbamazepina, medicamentos antipsicóticos ou antidepressivos (Watson e Lenox, 1996). Esse mecanismo proposto de inibição do PKC tem sido a base para os experimentos terapêuticos de tamoxifeno, modulador seletivo do receptor do estrogênio que também é um inibidor potente centralmente ativo de PKC (Einat e cols., 2007). Em pacientes com transtorno bipolar agudamente maniaco 1, o tamoxifeno apresentou evidências de eficácia como tratamento adjuvante e em dois experimentos duplos-cegos, placebo-controlados de monoterapia (Yildiz e cols., 2008; Zarate e cols., 2007).

Os tratamentos com Li⁺ e valproato também inibem a atividade de cinase-3 β glicogênio-sintetase (GSK-3 β) (Williams e cols., 2002). Relevante para os transtornos de humor, a inibição do GSK-3 aumenta os níveis de β -catenina do hipocampo, uma função implicada na estabilização do humor (Kozikowski e cols., 2007). Descobriu-se que o GSK-3 β regula o crescimento axonal induzido pelo estabilizador do humor e remodelagem sináptica e para modular a resposta do fator neurotrófico derivado do cérebro. Os camundongos com formas mutantes do gene GSK-3 β demonstram anormalidades dos ritmos biológicos que são endofenótipos propostos para a interrupção circadiana observada em pacientes com mania. Em modelos animais, o Li⁺ induz efeitos moleculares

e comportamentais comparáveis com aqueles observados quando o locus do gene GSK-3 β é inativado. Os inibidores potentes e seletivos de GSK-3 β apresentam atividade esperada em modelos murinos de mania, fornecendo assim mais estímulo para exploração deste mecanismo (Kozikowski e cols., 2007).

Outro mecanismo comum proposto para as ações do Li⁺ e valproato está relacionado com rotatividade do ácido araquidônico nos fosfolípidos da membrana cerebral (Rao e cols., 2008). Os ratos alimentados com Li⁺ em quantidades que atingem níveis terapêuticos do fármaco no SNC apresentaram redução da rotatividade de FI ($\downarrow$ 83%) e fosfatidilcolina ($\downarrow$ 73%); o valproato intraperitoneal crônico atinge reduções de 34% e 36%, respectivamente. O Li⁺ também reduz a expressão gênica de PLA₂ e níveis reduzidos de COX-2 e seus produtos (Rapoport e Bosetti, 2002).

A liberação de 5-HT dos terminais pré-sinápticos é regulada por autorreceptores de 5-HT_{1A} localizados no corpo celular e receptores 5-HT_{1B} no terminal nervoso. Estudos eletrofisiológicos *in vitro* sugerem que o Li⁺ facilita a liberação de 5-HT. O Li⁺ aumenta os efeitos dos antidepressivos, e, em modelos animais de depressão, a atividade do lítio parece ser mediada através de ações de dessensibilização em locais de 5-HT_{1B}; o Li⁺ também antagoniza comportamentos murinos induzidos pela administração de agonistas seletivos de 5-HT_{1B} (Shaldubina e cols., 2001).

O Li⁺ e o ácido valproico interagem com os fatores de regulação nuclear que afetam a expressão dos genes (p. ex., AP-1, AMI-1 β , PEBP-2 β); ambos os agentes aumentam a expressão de Bcl-2, que está relacionada com a proteção contra a degeneração neuronal/apoptose (Manji e Chen, 2002).

Absorção, distribuição e eliminação. O lítio é absorvido rápida e quase completamente pelo trato gastrointestinal. A absorção é concluída em cerca de 8 h e as concentrações plasmáticas máximas ocorrem cerca de 2-4 h depois de uma dose oral (Sproule, 2002). As preparações de liberação lenta do carbonato de lítio reduzem os picos imediatos nas concentrações plasmáticas e, até certo ponto, podem reduzir os efeitos adversos GI locais, mas os níveis mínimos aumentados podem aumentar o risco e a extensão de diabetes insípido nefrogênico (Schou e cols., 1982). Inicialmente, o Li⁺ é distribuído no líquido extracelular e depois se acumula gradativamente em diversos tecidos, mas não se liga em quantidades significativas às proteínas plasmáticas. O gradiente de concentração através das membranas plasmáticas é muito menor que os gradientes do Na⁺ e K⁺. O volume final de distribuição (0,7-0,9 L/kg) aproxima-se do valor determinado para a água corporal total sendo menor que o de agentes que são lipofílicos e ligam-se às proteínas. A passagem pela barreira hematoencefálica é lenta e, quando se atinge o estado de equilíbrio, a concentração do Li⁺ no líquido cerebrospinal e nos tecidos cerebrais corresponde a 40-50% das concentrações plasmáticas. A cinética do Li⁺ pode ser monitorada no cérebro humano pela espectroscopia de ressonância magnética (Soares e cols., 2000).

Depois da administração de uma única dose de Li⁺, cerca de 95% são eliminados na urina. Entre um e dois terços da dose são eliminados ao longo da fase inicial de excreção de 6-12 h, seguida da excreção lenta durante 10-14 dias (Goodnick e Schorr-Cain, 1991). A meia-vida de eliminação média é de 20-24 h, eliminando a necessidade de várias dosagens diárias. A dosagem 1 vez/dia não apenas melhora a adesão como também está associada a uma redução da poliúria (Schou e cols., 1982). Com a administração repetida, a excreção do Li⁺ aumenta durante os primeiros 5-6 dias, até que se atinja um estado de equilíbrio após aproximadamente cinco meias-vidas. Quando o tratamento com Li⁺ é interrompido, há uma fase rápida de excreção renal seguida de outra fase lenta de 10-14 dias. Como 80% do Li⁺ filtrado são reabsorvidos pelos túbulos renais proximais, a depuração renal desse fármaco é de cerca de 20%

de creatinina, de 15-30 mL/min (Goodnick e Schorr-Cain, 1991; Hopkins e Gelenberg, 2000); essa taxa é um pouco menor nos pacientes idosos (10-15 mL/min) (Juurlink e cols., 2004; Tueth e cols., 1998). A administração de uma dose maciça de Na^+ aumenta ligeiramente a excreção do Li^+ , mas a depleção do Na^+ causa graus clinicamente significativos de retenção do Li^+ . Embora a farmacocinética do Li^+ varie significativamente entre os pacientes, o volume de distribuição e a depuração são relativamente estáveis em determinado indivíduo.

O Li^+ é completamente filtrado e 80% são reabsorvidos nos túbulos proximais (Goodnick e Schorr-Cain, 1991). O Li^+ compete com o Na^+ para reabsorção, e a retenção de Li^+ pode ser aumentada pela perda de Na^+ relacionada ao uso de diurético ou doenças febris, diarreicas ou outras doenças GI. A transpiração profusa leva a secreção preferencial do Li^+ , em comparação com o Na^+ (Jefferson e cols., 1982); no entanto, a repleção de sudorese excessiva com uso livre de água sem eletrólitos pode causar hiponatremia e promover a retenção do Li^+ . Os diuréticos tiazídicos depletam Na^+ e podem provocar reduções significativas na depuração de Li^+ que resulta em níveis tóxicos. Os diuréticos poupadores de K^+ triantereno, espironolactona e amilorida têm efeitos modestos na excreção de Li^+ , com aumentos concomitantemente menores nos níveis séricos. Os diuréticos de alça como a furosemida parecem ter impacto limitado sobre os níveis de Li^+ (Juurlink e cols., 2004). A excreção renal pode ser aumentada pela administração de diuréticos osmóticos ou acetazolamida, mas não suficientemente para o tratamento da intoxicação aguda por Li^+ . Através da alteração da perfusão renal, alguns anti-inflamatórios não esteroides podem facilitar a reabsorção do Li^+ nos túbulos renais proximais e assim aumentam suas concentrações séricas (Phelan e cols., 2003). Essa interação parece ser particularmente marcante com a indometacina, mas também pode ocorrer com o ibuprofeno, o naproxeno, os inibidores da COX-2 e possivelmente com menos intensidade com o sulindaco e o ácido acetilsalicílico (Phelan e cols., 2003). Os inibidores da enzima conversora da angiotensina, particularmente o lisinopril, que é renalmente eliminado, também provoca retenção do Li^+ , com relatos isolados de toxicidade entre pacientes estáveis tratados com lítio que mudaram de fosinopril para lisinopril (Meyer e cols., 2005).

Menos de 1% da dose ingerida de Li^+ é eliminado do organismo pelas fezes e 4-5% são secretados no suor (Sproule, 2002). O Li^+ é secretado na saliva em concentrações cerca de duas vezes maiores que a concentração plasmática, mas seu nível nas lágrimas é praticamente igual à concentração no plasma. Como observado na seção “Gravidez e Lactação” mais adiante neste capítulo, o Li^+ é secretado no leite humano, mas os níveis séricos nos lactentes que estão sendo amamentados são de aproximadamente 20% daquele dos níveis maternos, e não estão associados a efeitos comportamentais notáveis (Viguera e cols., 2007).

Monitoração dos níveis séricos e posologia. Tendo em vista o índice terapêutico baixo do Li^+ , as determinações periódicas das concentrações plasmáticas são cruciais. O Li^+ não pode ser usado com segurança satisfatória pelos pacientes que não possam ser testados regularmente. As concentrações consideradas eficazes e relativamente seguras oscilam entre 0,6 e 1,25 mEq/L. A faixa de 1,0-1,5 mEq/L é preferível para o tratamento dos pacientes com mania ou hipomania aguda (Sproule, 2002). Níveis um pouco menores (0,6-1,0 mEq/L) são considerados suficientes e mais seguros para profilaxia a longo prazo. Observou-se que as concentrações séricas de Li^+ acompanham um relação dose-efeito evidente entre 0,4 e 1,0 mEq/L, mas com um aumento correspondente dependente da dose de poliúria e tremor como índices de efeitos adversos. Entretanto, os pacientes que mantêm níveis mínimos de 0,8-1,0 mEq/L apresentam redução do risco de recidiva em comparação com aqueles mantidos em concentrações séricas mais baixas. Há pacientes

que podem sentir-se bem com níveis séricos de 0,5-0,8 mEq/L, mas não há previsores clínicos ou biológicos atuais que possibilitem uma identificação *a priori* desses indivíduos. A individualização dos níveis séricos frequentemente é necessária para se obter uma relação risco-benefício favorável.

A concentração sanguínea do Li^+ geralmente é determinada na fase mais baixa das oscilações diárias causadas pela administração repetida do fármaco (ou seja, amostras obtidas 10-12 h depois da última dose oral do dia). Os picos podem ser 2-3 vezes maiores no estado de equilíbrio. O paciente pode ter intoxicação quando os picos forem atingidos, mesmo quando as concentrações nas amostras plasmáticas matutinas do nadir diário estiverem na faixa aceitável de 0,6-1,0 mEq/L. Doses diárias únicas geram oscilações relativamente grandes da concentração plasmática do Li^+ , mas níveis mínimos médios mais baixos do que com várias dosagens diárias estão associados a redução na extensão e no risco de poliúria (Schou e cols., 1982); além disso, uma dosagem única à noite significa que o pico de níveis séricos ocorre durante o sono, portanto queixas relacionadas a efeitos adversos no SNC são minimizadas. Embora relativamente incomum, as queixas GI são uma razão que leva a várias dosagens diárias ou uso de preparações com lítio de liberação lenta, considerando o aumento do risco de poliúria decorrente dessas estratégias.

Usos terapêuticos

Tratamento medicamentoso do transtorno bipolar. O tratamento com Li^+ idealmente é realizado em pacientes com funções renal e cardíaca normais. Ocasionalmente, os pacientes com doenças sistêmicas graves são tratados com Li^+ , desde que as indicações sejam convincentes, mas a necessidade de diuréticos, anti-inflamatórios não esteroides ou outros medicamentos que representam potenciais problemas cinéticos frequentemente impedem o uso de lítio em pacientes com vários problemas clínicos. O tratamento da mania aguda e a prevenção de recorrências da doença bipolar em adultos ou adolescentes são usos aprovados pelo FDA. O Li^+ é o único estabilizador do humor com dados sobre redução de suicídio em pacientes bipolares (Cipriani e cols., 2005; Goodwin e cols., 2003; Tondo e cols., 2001) e Li^+ também tem vários dados de eficácia para o aumento em pacientes com depressão unipolar, que respondem de maneira inadequada à terapia com antidepressivos (Bschor e cols., 2002).

Tratamento medicamentoso da mania. O tratamento moderno das fases maníaca, depressiva e do humor misto do transtorno bipolar foi revolucionado com a introdução de Li^+ e em 1949, sua aceitação gradual em todo o mundo por volta da década de 1960 e a aceitação tardia oficial nos EUA em 1970, inicialmente apenas para mania aguda e, mais tarde, principalmente para a prevenção de recorrências da mania. Embora o Li^+ , o valproato e a carbamazepina tenham eficácia na fase aguda da mania, na prática clínica eles são geralmente combinados com fármacos antipsicóticos atípicos, mesmo em pacientes maníacos sem características psicóticas, devido a seu atraso no início da ação. Preparações com Li^+ , carbamazepina e ácido valproico são eficazes apenas com a dose

diária que mantém os níveis séricos adequados e requer monitoramento do nível sérico. Os pacientes com mania são frequentemente irritáveis e pouco cooperativos com a administração do fármaco e flebotomia; assim, os fármacos antipsicóticos atípicos podem ser a única terapia inicial e comprovaram eficácia como monoterapia (Scherk e cols., 2007); além disso, formas agudas IM de olanzapina, ziprasidona e aripiprazol podem ser usadas para obter o controle rápido da psicose e da agitação. Os benzodiazepínicos frequentemente são utilizados de maneira adjuvante para agitação e indução do sono.

O Li^+ é eficaz na mania aguda, mas raramente é empregado como o único tratamento, por razões antes referidas, e pelo fato de serem necessários 5-7 dias para o efeito clínico. Uma dose de ataque de 600 mg de Li^+ pode ser administrada para acelerar o tempo para o estado estacionário e também pode ser usado para prever necessidades de dosagem baseadas no resultado sérico de 24 h do Li^+ , com um coeficiente de correlação muito alto ($r = 0,972$) (Cooper e cols., 1973). Pacientes com mania aguda podem exigir doses maiores para alcançar os níveis séricos terapêuticos e uma diminuição na dose pode ser necessária se o paciente estiver clinicamente bem. Quando há problema de adesão ao tratamento com cápsulas ou comprimidos via oral, pode-se usar citrato de Li^+ líquido. Cada 5 mL de xarope de citrato de lítio fornece 8,12 mEq de Li^+ , equivalente a 300 mg de carbonato de lítio.

O anticonvulsivante valproato de sódio promove efeitos anti-maniacos mais rápidos que o Li^+ , com benefício terapêutico observado em um período de 3-5 dias. A forma mais comum de valproato em uso é o divalproato de sódio, preferível ao ácido valproico devido à menor incidência de efeitos adversos GI e outros efeitos. O divalproex é iniciado com uma dose de 25 mg/kg 1 vez/dia que é ajustada para o efeito ou a concentração sérica desejada. As concentrações séricas de 90-120 $\mu\text{g/mL}$ apresentam a melhor resposta em estudos clínicos (Bowden e cols., 2006). Com formas de liberação imediata de preparações de ácido valproico e divalproato de sódio, níveis mínimos em 12 h são utilizados para orientar o tratamento. Com a preparação de divalproato de liberação prolongada, os pacientes respondem melhor quando os níveis mínimos de 24 h estão no alto da faixa terapêutica (Bowden e cols., 2006).

A carbamazepina é eficaz no tratamento da mania aguda. As formas de liberação imediata de carbamazepina não podem ser de ataque ou rapidamente tituladas durante 24 h, como o valproato, devido ao desenvolvimento de efeitos adversos neurológicos, tais como tonturas e ataxia, mesmo dentro da faixa terapêutica (6-12 $\mu\text{g/mL}$) (Post e cols., 2007); a forma de liberação prolongada de carbamazepina foi aprovada pelo FDA para a mania aguda em 2005. A forma de liberação prolongada é mais bem tolerada em comparação com as preparações mais antigas e eficazes como monoterapia com única dosagem diária (Weisler e cols., 2006). As taxas de resposta da carbamazepina são inferiores àsquelas para compostos de valproato ou Li^+ , com taxas médias de 45-60%, citadas na literatura (Post e cols., 2007). No entanto, determinados indivíduos respondem à carbamazepina após falharem com o Li^+ e o valproato. As doses iniciais são de 400 mg/dia, sendo que a maior dose é administrada na hora de dormir devido às propriedades sedativas da carbamazepina. A titulação prossegue em incrementos de 200 mg a cada 24-48 h, com base na resposta clínica e nos níveis séricos mínimos. Devido ao risco aumentado de síndrome de Stevens-Johnson em asiáticos (especialmente os da China, Hong Kong, Malásia e Filipinas, onde a prevalência de HLA-B*1502 é de mais de 15%), o teste de HLA deve ser realizado em populações de risco antes do tratamento.

A lamotrigina não tem nenhum papel na mania aguda devido à titulação lenta e prolongada necessária para minimizar o risco de síndrome de Stevens-Johnson (Hahn e cols., 2004).

Tratamento profilático do transtorno bipolar. A escolha da profilaxia contínua é determinada pela necessidade do uso continuado de fármacos antipsicóticos e para o uso de um agente de estabilização do humor. Ambos, o aripiprazol e a olanzapina, são eficazes como monoterapia para a profilaxia da mania, mas o uso da olanzapina é evitado devido à preocupação com os efeitos metabólicos e o aripiprazol não apresenta nenhum benefício na prevenção da recidiva da depressão.

Nos principais ensaios de manutenção, a dose de aripiprazol média de ponto final foi de 27,9 mg (Keck e cols., 2007), e a dose média de olanzapina de 16,2 mg (Tohen e cols., 2003). Em 2009, a risperidona ILA também foi aprovada para tratamento de manutenção do transtorno bipolar para ser utilizada adjuvantemente com Li^+ ou valproato, ou como monoterapia. Se usado como monoterapia, a cobertura com um antipsicótico oral é necessária para as primeiras quatro semanas após a injeção inicial. Quando os fármacos antipsicóticos foram empregados como agentes adjuvantes, a duração ideal do tratamento não é clara, mas a maioria dos médicos continua com o tratamento de combinação para 2-4 meses após a fase maníaca aguda ter sido controlada. A clozapina pode ser benéfica em pacientes com mania refratária como terapia adjuvante e como monoterapia (Hummel e cols., 2002).

A preocupação predominante que orienta o tratamento bipolar é a alta taxa de recorrência. Os indivíduos que têm mania apresentam um risco de 80-90% durante a vida de ter episódios maniacos subsequentes. Tal como acontece com a esquizofrenia, a falta de discernimento, apoio psicossocial precário e uso abusivo de substâncias interferem na adesão ao tratamento. Embora os anticonvulsivantes lamotrigina, carbamazepina e divalproato tenham dados que apoiam sua utilização na profilaxia bipolar, a única preocupação tem sido reduzir consistentemente o risco de suicídio em comparação aos não usuários de lítio (Cipriani e cols., 2005; Tondo e cols., 2001) e comparados a pacientes bipolares sob tratamento com derivados do ácido valproico (Goodwin e cols., 2003). Séries de casos iniciais e da literatura clínica retrospectiva indicaram benefício preferencial do valproato com relação à preocupação em pacientes com ciclagem rápida, mas um experimento recente de grande porte não conseguiu comprovar esse efeito e não encontrou diferenças significativas no tempo de recidiva entre os dois agentes (Calabrese e cols., 2005b). Com base principalmente nas subanálises dos ensaios da mania aguda, também há alegações de que o valproato pode ser superior à preocupação com pacientes que experimentam episódios mistos, mas a falta de dados prospectivos de experimentos randomizados também levanta questões sobre a validade dessas descobertas. A lamotrigina foi eficaz em dois grandes experimentos de manutenção, com 18 meses de duração, para pacientes bipolares cujo episódio mais recente foi humor deprimido ou maníaco, com maior efeito sobre a recidiva da depressão (Bowden e cols., 2003; Calabrese e cols., 2003). A capacidade de fornecer profilaxia para futuros episódios depressivos combinados com dados sobre depressão bipolar aguda (Hahn e cols., 2004) tornou a lamotrigina uma escolha útil

para o tratamento bipolar, já que os pacientes bipolares I e II passam grandes quantidades de tempo nas fases de depressão (32 e 50%, respectivamente) (Judd e cols., 2003).

O transtorno bipolar é uma doença que ocorre durante toda a vida, com altos índices de recorrência. Os indivíduos que experimentam um episódio de mania devem ser orientados sobre a provável necessidade de tratamento contínuo. Interromper o tratamento estabilizador de humor pode ser considerado em pacientes que tenham sofrido apenas um episódio maníaco durante a vida, especialmente quando pode ter havido um precipitante farmacológico (p. ex., uso de substância ou uso de antidepressivo) e que se apresentem eutímicos por períodos prolongados. Para os pacientes bipolares II o impacto da hipomania é relativamente limitado; assim, a decisão de recomendar um tratamento de manutenção prolongado com um estabilizador do humor é baseada na resposta clínica e na razão risco:benefício. A descontinuação do tratamento de manutenção com Li^+ em pacientes bipolares I tem um risco elevado de recorrência e de comportamento suicida durante um período de vários meses, mesmo que o tratamento tenha sido bem-sucedido durante muitos anos. A recorrência é muito mais rápida do que o previsto pela história natural do transtorno bipolar não tratado, em que a média de duração do ciclo é de aproximadamente um ano. Este risco pode ser moderado pela remoção lenta e gradual do Li^+ , enquanto a interrupção rápida deve ser evitada, a menos que determinada por emergências médicas.

Outros usos do lítio. Demonstrou-se que o Li^+ era eficaz como terapia adjuvante para a depressão maior resistente ao tratamento (Bschor e cols., 2002). Os dados clínicos também apoiam o uso de Li^+ como monoterapia para a depressão unipolar. Metanálises indicam que o benefício do lítio na redução de suicídio estende-se para os pacientes com transtorno unipolar do humor (Cipriani e cols., 2005; Tondo e cols., 2001). Embora os níveis de manutenção de Li^+ de 0,6-1,0 mEq/L sejam usados para a profilaxia bipolar, uma faixa menor (0,4-0,8 mEq/L) é recomendada para a potencialização do antidepressivo.

Com base nas suas propriedades neuroprotetoras, considerou-se o uso do tratamento com Li^+ para as condições associadas a morte celular por apoptose e excitotoxicidade, como acidente vascular encefálico e lesão da medula espinal, bem como em transtornos neurodegenerativos, como demência do tipo Alzheimer, acidente vascular encefálico, doença de Parkinson, doença de Huntington, esclerose lateral amiotrófica, paralisia supranuclear progressiva e ataxia espinocerebelar tipo I (Aghdam e Barger, 2007; Bauer e cols., 2003; Chuang, 2004).

Interações com outros fármacos. As interações entre o Li^+ e os diuréticos (especialmente tiazídicos, espironolactona e amilorida), inibidores da enzima conversora da angiotensina e agentes anti-inflamatórios não esteroides têm sido discutidas anteriormente. A amilorida tem sido usada com segurança para reverter a síndrome do diabetes insípido nefrogênico associado à terapia com Li^+ , mas exige acompanhamento cuidadoso e redução da dosagem de Li^+ para evitar toxicidade do lítio (Kosten e Forrest, 1986).

Efeitos adversos

Efeitos no SNC. O efeito mais comum no SNC do Li^+ no âmbito da dose terapêutica é o tremor fino postural das mãos, indistinguível do tremor essencial. A gravidade e risco para tremor são dependentes da dose, sendo que a incidência varia de 15-70%. Pode-se desenvolver alguma tolerância ao longo do tempo, mas o tremor pode ser suficientemente incômodo para exigir intervenção. Além de evitar a

caféina e outros agentes que aumentam o tremor, as opções terapêuticas incluem a redução da dose (tendo em mente o aumento do risco de recidiva com níveis séricos menores de Li^+) ou, naqueles sem contraindicações para bloqueio β -adrenérgico, o uso de propranolol, a partir de 20 mg/dia em doses divididas e com aumento gradual até se atingir o efeito clínico desejado (geralmente em doses iguais ou inferiores a 160 mg/dia). O tratamento com valproato apresenta problema semelhante e a solução para conter o tremor induzido por valproato é idêntica. Nos níveis séricos de pico (e no SNC), alguns indivíduos podem queixar-se de falta de coordenação, ataxia ou fala arrastada, os quais podem ser evitados através tomada da Li^+ na hora de dormir. Os pacientes podem também queixar-se de fadiga mental ou embotamento cognitivo com níveis séricos mais elevados de Li^+ , mas isso deve ser cuidadosamente avaliado para determinar se reflete um verdadeiro efeito adverso ou um desejo de recuperar o estado mental normal, saindo da hipomania.

O Li^+ rotineiramente provoca alterações no EEG caracterizadas por desaceleração difusa, espectro de frequência ampliado e potencialização com a desorganização do ritmo de fundo. As convulsões foram relatadas em pacientes não epiléticos, com concentrações plasmáticas terapêuticas de Li^+ . O tratamento com Li^+ também tem sido associado a aumento do risco de confusão após eletroconvulsoterapia e geralmente é reduzido de forma gradual antes de um curso de ECT.

O tratamento com Li^+ (e valproato) resulta em ganho significativo de peso, um problema que é aumentado pelo uso concomitante de fármacos antipsicóticos. O ganho de peso médio em um ano em experimentos prospectivos com Li^+ varia de -1 a +4 kg, mas a proporção de indivíduos que ganham mais de 5% do peso no momento basal é de 13-62% (Keck e McElroy, 2003). Embora o mecanismo não seja claro, o estímulo central do apetite em locais hipotalâmicos é a explicação mais plausível (Keck e McElroy, 2003).

Efeitos renais. Os efeitos renais a longo prazo do tratamento com Li^+ são uma preocupação importante. A capacidade dos rins de concentrar a urina diminui durante o tratamento com Li^+ e aproximadamente 60% dos indivíduos expostos ao Li^+ apresentam alguma forma de poliúria e polidipsia compensatória. O mecanismo de poliúria não está esclarecido, mas o resultado é a diminuição da estimulação feita pela vasopressina da reabsorção renal de água, e o quadro clínico de diabetes insípido nefrogênico. Os volumes médios urinários de 24 h de 3 L/dia são comuns entre usuários de Li^+ de longo prazo, mas a interrupção do Li^+ ou a mudança para uma única dose diária pode reverter o impacto sobre a capacidade de concentração renal em pacientes com menos de cinco anos de exposição ao Li^+ (Kusalic e Engelsmann, 1996). Os pacientes expostos a várias doses diárias ou a preparações com Li^+ de liberação prolongada estão em grande risco para efeitos renais. A função renal deve ser monitorada com níveis séricos bianuais de ureia e creatinina, cálculo da TFG estimada utilizando fórmulas (Morris e Benjamin, 2008) e medição anual do volume urinário de 24 h. A reavaliação do tratamento com Li^+ , exames de função renal mais frequentes e possível consulta de nefrologia devem ser considerados quando a TFG estimada é inferior a 60 mL/min em várias medições periódicas, o volume urinário diário é superior a 4 L, ou a creatinina sérica continua a aumentar em três ocasiões diferentes (Morris e Benjamin, 2008).

Efeitos tireoidianos e endócrinos. Um pequeno número de pacientes em tratamento com Li^+ desenvolve um aumento da tireoide benigno, difuso, não sensível, sugestivo de comprometimento da função da tireoide, embora muitos destes pacientes venham a ter função normal da tireoide. Os efeitos mensuráveis do Li^+ nos índices da tireoide são observados em uma fração dos pacientes: 7-10% desenvolvem hipotireoidismo evidente (Jefferson, 2000) e 23% têm

doença subclínica, sendo que as mulheres têm um risco 3-9 vezes maior (Kleiner e cols., 1999). Não parece haver nenhum platô na incidência de hipotireoidismo em estudos que cobrem exposição de até 10 anos; portanto, o monitoramento contínuo de TSH e T_4 livre é recomendado ao longo do curso de tratamento com Li^+ . O desenvolvimento de hipotireoidismo é facilmente tratado através de reposição exógena, e não é motivo para interromper o tratamento com Li^+ . Também existem relatos raros de hipertireoidismo durante o tratamento com Li^+ (Jefferson, 2000).

Efeitos no ECG. O uso prolongado de Li^+ provoca um achatamento benigno e reversível da onda T em aproximadamente 20% dos pacientes e o surgimento de ondas U, efeitos não relacionados à depleção de Na^+ ou K^+ . Em concentrações terapêuticas há relatos raros de efeitos induzidos pelo Li^+ sobre a condução cardíaca e automaticidade do marca-passo, efeitos que se tornam pronunciados durante a *overdose* e levam a bradicardia sinusal, a bloqueios atrioventriculares e a possível comprometimento cardiovascular. O monitoramento de rotina com ECG não é recomendado em pacientes mais jovens, mas pode ser considerado em pacientes idosos, particularmente naqueles com história de arritmia ou doença cardíaca coronária.

Efeitos na pele. Reações alérgicas como dermatite, foliculite e vasculite podem ocorrer com a administração de Li^+ . Piora da acne vulgar, psoríase e outras doenças dermatológicas são um problema comum que em geral é tratado com medidas tópicas, mas em um pequeno número pode melhorar apenas com a interrupção do Li^+ . Alguns pacientes sob tratamento com Li^+ (e valproato) podem sofrer alopecia; a suplementação diária com um multivitamínico de pelo menos 100 μg de selênio e 15 mg de zinco pode ser benéfica.

Gravidez e lactação. O Li^+ é classificado como categoria de risco D (ver Apêndice I). O uso de Li^+ no início da gravidez pode estar associado a um aumento na incidência de anomalias cardiovasculares do recém-nascido, especialmente malformação de Ebstein (Freeman e Freeman, 2006). O risco basal de anomalia de Ebstein de aproximadamente 1 por 20.000 nascidos vivos pode aumentar várias vezes durante o primeiro trimestre com exposição ao Li^+ , mas provavelmente não seja superior a 1 por 2.500. Além disso, o defeito geralmente é detectável *in utero* pela ultrassonografia e muitas vezes é corrigido por meio de cirurgia após o nascimento. Embora os anticonvulsivantes ácido valproico e carbamazepina também sejam categoria D de risco na gravidez, esses agentes estão associados a defeitos do tubo neural que são irreversíveis. Ao equiparar o risco e o benefício de uso de Li^+ na gravidez, é importante avaliar o risco de profilaxia inadequada para o paciente com transtorno bipolar e risco subsequente que a mania representa para o paciente e o feto. Em pacientes que escolhem abster-se da exposição ao medicamento durante o primeiro trimestre, tratamentos potencialmente mais seguros para a mania aguda incluem fármacos antipsicóticos ou ECT (Dodd e Berk, 2006; Yonkers e cols., 2004).

Na gravidez, a poliúria materna pode ser agravada pelo uso de Li^+ . O uso concomitante de Li^+ com medicamentos que perdem Na^+ ou uma dieta com baixo Na^+ durante a gravidez pode contribuir para a intoxicação materna e neonatal por Li^+ . O Li^+ cruza livremente a placenta e pode haver desenvolvimento de toxicidade fetal ou neonatal ao Li^+ quando os níveis sanguíneos maternos estão dentro da faixa terapêutica. A exposição fetal ao Li^+ está associada ao bócio neonatal, depressão do SNC, hipotonia (síndrome do “bebê flácido”) e sopro cardíaco. A maioria recomenda suspender a terapia com lítio por 24-48 h antes do parto, e isso é considerado prática padrão para evitar os aumentos potencialmente tóxicos dos níveis séricos de Li^+ maternos e fetais associados à diurese pós-parto. Este breve período de

interrupção resulta em uma redução média de 0,28 mEq/L nas concentrações maternas de Li^+ (Newport e cols., 2005). As sequelas físicas e do SNC decorrentes da exposição tardia ao Li^+ neonatal são reversíveis; quando a exposição ao Li^+ cessa não se observam consequências neurocomportamentais de longo prazo (Viguera e cols., 2007).

Outros efeitos. Ocorre um aumento benigno, prolongado, dos leucócitos polimorfonucleares circulantes (12.000-15.000 células/mm³) durante o uso crônico de Li^+ , que é revertido em uma semana após o término do tratamento. Alguns pacientes queixam-se de paladar metálico, o que torna os alimentos menos palatáveis. A miastenia gravis pode piorar durante o tratamento com Li^+ .

Toxicidade aguda e overdose. A ocorrência de efeitos tóxicos está relacionada com a concentração sérica do Li^+ e com sua taxa de elevação depois da administração. A intoxicação aguda caracteriza-se por vômitos, diarreia profusa, tremor grosseiro, ataxia, coma e convulsões. Os sinais e sintomas da toxicidade mais branda são mais prováveis durante o pico absorptivo do Li^+ e incluem náuseas e vômitos, dor abdominal, diarreia, sedação e tremor fino. Os efeitos mais graves referem-se ao sistema nervoso e incluem confusão mental, hiperreflexia, tremor grosseiro, disartria, convulsões, déficits dos nervos cranianos e outros sinais neurológicos focais, algumas vezes com progressão para o coma e a morte. Em alguns casos, os déficits neurológicos cognitivos e motores podem ser irreversíveis, sendo que o tremor cerebelar persistente é o mais comum (El-Mallakh, 1986). Outros efeitos tóxicos são arritmias cardíacas, hipotensão e albuminúria.

Tratamento da intoxicação pelo lítio. Não há antídoto específico para a intoxicação pelo Li^+ e o tratamento baseia-se em medidas de suporte, como intubação se indicado e monitoramento cardíaco contínuo. Os níveis superiores a 1,5 mEq/L são considerados tóxicos, mas a admissão clínica do paciente internado geralmente não é indicada (na ausência de sintomas) até que os níveis excedam 2 mEq/L. É importante ter o cuidado de assegurar que o paciente não tenha depleção de Na^+ e água. A diálise é o método mais eficaz para remover o Li^+ do corpo e é necessária nos casos de intoxicação grave, ou seja, pacientes com sinais e sintomas de toxicidade, ou indivíduos com concentrações séricas de Li^+ iguais ou superiores a 3 mEq/L nas *overdoses* agudas. Uma revisão de 213 relatos de casos de toxicidade aguda do Li^+ entre 1948 e 1984 encontraram que a recuperação completa ocorreu com um nível máximo médio de 2,5 mEq/L, sintomas neurológicos permanentes com níveis médios de 3,2 mEq/L e morte com níveis máximos médios de 4,2 mEq/L (El-Mallakh, 1986). As sequelas neurológicas mais comuns são causadas por dano cerebelar e manifestam-se clinicamente como ataxia, tremor, disartria e dismetria (Mangano e cols., 1997).

Uso nas populações pediátricas e geriátricas

Uso pediátrico. Os anticonvulsivantes têm indicações pediátricas para epilepsia, mas somente o Li^+ é aprovado pelo FDA para o tratamento do transtorno bipolar em crianças e adolescentes para idades iguais ou superiores a 12 anos (Tueth e cols., 1998). Recentemente, o aripiprazol e a risperidona foram aprovados pelo FDA para o tratamento da mania aguda em crianças e adolescentes com idades entre 10-17 anos. As crianças e adolescentes têm maiores volumes de água no corpo e TGF mais elevadas que os adultos. A meia-vida mais curta resultante exige aumentos da dosagem em uma base de mg/kg e frequentemente é necessária uma dosagem diária múltipla. Em crianças com idades entre 6-12 anos, uma dose de 30 mg/kg/dia administrada em três doses divididas produzirá uma concentração de Li^+ de 0,6-1,2 mEq/L em cinco dias (Danielyan e Kowatch, 2005), embora a dosagem contínua seja sempre guiada pelos níveis séricos e pela resposta clínica. O uso em crianças com

menos de 12 anos representa um uso fora da bula para o Li^+ e os cuidadores devem estar alertas para evidências de desenvolvimento de toxicidade. Assim como ocorre com adultos, o monitoramento contínuo da função renal e da tireoide é importante, juntamente com pesquisa clínica sobre a extensão da poliúria.

Um número limitado de estudos controlados sugere que o valproato tem eficácia comparável ao do Li^+ para mania em crianças ou adolescentes (Danielyan e Kowatch, 2005). Assim como com o Li^+ , o ganho de peso e tremor podem ser problemáticos; além disso, há relatos de hiperamonemia em crianças com transtornos no ciclo de ureia. O monitoramento contínuo das plaquetas e dos testes de função hepática, além dos níveis séricos do fármaco, é recomendado. Não houve estudos controlados da carbamazepina para o tratamento de crianças e adolescentes com mania, embora haja dados de segurança substanciais para indicações de epilepsia nesta faixa etária.

Uso geriátrico. A maioria dos pacientes idosos em terapia com Li^+ é daqueles mantidos na medicação. Menos de 10% dos indivíduos com transtorno bipolar sofrem seu primeiro episódio maniaco aos 50 anos de idade ou mais. Os pacientes idosos frequentemente tomam inúmeros medicamentos para outras doenças e o potencial de contraindicações ou interações medicamentosas é substancial. Para pacientes virgens de tratamento com Li^+ , estas questões podem ser abordadas de maneira relativamente fácil antes do início do tratamento com Li^+ . A decisão clínica mais difícil gira em torno da mudança de tratamento em pacientes estáveis que tomaram Li^+ durante anos ou décadas com resposta clínica excelente. Além disso, as reduções relacionadas com a idade da água corporal total e depuração de creatinina reduzem a margem de segurança para o tratamento com Li^+ em pacientes idosos. Almejar níveis séricos de manutenção mais baixos (0,6-0,8 mEq/L) pode reduzir o risco de toxicidade. Como TFG cai abaixo de 60 mL/min, deve-se considerar fortemente uma busca de agentes alternativos, apesar das vantagens terapêuticas do lítio (Morris e Benjamim, 2008). A toxicidade do Li^+ ocorre mais frequentemente em pacientes idosos, em parte como resultado do uso concomitante de diuréticos de alça e inibidores da enzima conversora da angiotensina (Juurlink e cols., 2004). Os anticonvulsivantes, especialmente divalproato de liberação prolongada, são uma alternativa razoável para o Li^+ . Os pacientes idosos que são virgens de tratamento podem ser mais sensíveis aos efeitos adversos no SNC de todos os tipos de medicações usadas para a mania aguda, especialmente parkinsonismo e discinesia tardia decorrente de antagonismo de D_2 , complicação decorrente de medicamentos antipsicóticos com propriedades antimuscarínicas e ataxia ou sedação decorrente do Li^+ ou anticonvulsivantes.

Principais fármacos disponíveis na classe

Formulações. A maioria das preparações com Li^+ utilizadas hoje nos EUA é de comprimidos ou cápsulas com carbonato de lítio de 150, 300 e 600 mg. Também existem preparações de carbonato de lítio com liberação lenta de 300 e 450 mg, assim como xarope de citrato de lítio (com 8 mEq de Li^+ /5 mL de citrato líquido, equivalentes a 300 mg de carbonato de lítio). Além do carbonato, também têm sido usados outros sais, mas o carbonato é preferido para comprimidos e cápsulas porque é relativamente menos higroscópico e menos irritante para o intestino que os outros sais, principalmente o cloreto. Como as formas de liberação lenta apresentam um aumento de risco para poliúria, seu uso deve ser limitado a pacientes que sofrem efeitos adversos GI relacionados com a absorção rápida.

Novos tratamentos para psicose e mania

Existem vários alvos moleculares para o desenvolvimento de fármacos antipsicóticos, como os sistemas receptores de glutamato, serotonina e colinérgicos. A hipótese de hipofunção de glutamato para a esquizofrenia abriu a porta para a exploração de agonistas e antagonistas do receptor metabotrópico de glutamato em locais de cotransmissor. A família de receptores de glutamato é dividida em receptores excitatórios ionotrópicos, amplamente distribuídos no SNC, e receptores metabotrópicos do glutamato que exercem funções moduladoras (Capítulo 14). Os primeiros não são alvos viáveis para a atividade do fármaco, devido ao impacto global sobre a função do SNC que pode ocorrer. Os receptores metabotrópicos de glutamato são uma promessa significativa, com agentes sintetizados com base na distribuição dos três grupos de receptores (Krivoy e cols., 2008).

O agonista do receptor mGlu 2/3 LY2140023 mostrou eficácia em um experimento de fase 2 de quatro semanas de monoterapia para esquizofrenia (Patil e cols., 2007) e embora os dados subsequentes sejam problemáticos, compostos semelhantes ainda estão em desenvolvimento.

A glicina é um cotransmissor para os receptores de glutamato cuja ação sináptica é terminada pelos transportadores de recaptação pré-sináptica. Existem duas formas humanas de bomba de recaptação da glicina: GliT1, que está localizada em áreas corticais e GliT2, que está concentrada na medula espinal. O inibidor de GliT1 SSR504734 foi tão eficaz quanto o haloperidol no bloqueio de alterações metabólicas do SNC induzidas por PCP em camundongos. A lurasidona é um novo antagonista de 5-HT_{2A} que entrou com pedido de aprovação do FDA no final de 2009. A lurasidona possui potente atividade nos locais dos receptores de 5-HT_{2A}, ações que, com base em estudos pré-clínicos e clínicos iniciais, pode estar associada a benefícios cognitivos (Meyer e cols., 2009). Os moduladores de receptores muscarínicos em locais de M₁ e M₄ passaram por vários testes pré-clínicos com antipsicóticos (Chan e cols., 2008; Janowsky e Davis, 2009) e a xanomelina, um agonista de M₁/M₄, apresentou influências antipsicóticas e procognitivas em um experimento duplo-cego, placebo-controlado, de 4 semanas de esquizofrenia (Shekhar e cols., 2008). Determinados alvos (p. ex., receptores nicotínicos $\alpha 7$ e $\alpha 4\beta 2$) estão sendo explorados unicamente para fins de aprimoramento cognitivo na esquizofrenia e podem não conferir atividade antipsicótica (Buchanan e cols., 2007).

O papel expandido para antipsicóticos atípicos no tratamento bipolar é principalmente na mania aguda, embora a quetiapina possua eficácia exclusiva para depressão bipolar, baseada em propriedades antidepressivas conferidas pelo metabólito norquetiapina. Uma melhor compreensão da base biológica para Li^+ e das ações anticonvulsivantes na mania tem gerado vários alvos possíveis. Nenhum agente que atua em IP₃ foram desenvolvidos, mas vários inibidores da GSK-3 β que são compostos de 3-4-benzofuranil-4-indolilmaleimida foram identificados, sendo que um apresentou atividade em um modelo murino de mania (Kozikowski e cols., 2007). A inibição de PKC surgiu como o novo candidato mais viável para atividade antimania, com base em vários experimentos positivos para tamoxifeno na mania aguda (Einat e cols., 2007; Yildiz e cols., 2008; Zarate e cols., 2007). Ainda não há um medicamento que possua o amplo espectro exclusivo do lítio de atividades farmacológicas para transtorno bipolar e aspectos específicos das ações do lítio, que são abordadas de maneira limitada pelos fármacos atuais (p. ex., lamotrigina e quetiapina para depressão bipolar), ou não são abordadas (p. ex., neuroproteção), continuam sendo alvos importantes para novos tratamentos (Quiroz e cols., 2004).

Apesar de décadas de dados que justifiquem a eficácia superior do Li^+ em pacientes bipolares, incluindo a redução do suicídio, o Li^+ permanece subutilizado. Estudos a longo prazo que abrangem 10 ou mais anos demonstram que, embora a poliúria possa ser relativamente comum, diminuições significativas na função renal e insuficiência renal são raras durante o tratamento com Li^+ . Muitos agentes são eficazes para a mania aguda, mas o tratamento a longo prazo requer uma consideração cuidadosa da extensão e da gravidade dos episódios depressivos anteriores, história pregressa de resposta ao tratamento, doença clínica concomitante e uso de medicamentos, preferência do paciente e preocupações com determinados efeitos adversos (p. ex., ganho de peso). A combinação de estabilizadores de humor e antipsicóticos apresenta maior benefício para a mania aguda do que a monoterapia de qualquer classe de agentes, mas pode ser associada a aumento do ganho de peso a longo prazo. Uma discussão realista com os pacientes sobre os efeitos colaterais a longo prazo para vários tratamentos e desfechos clínicos é fundamental para melhorar a adesão ao tratamento. o monitoramento dos níveis séricos é necessário para o Li^+ , compostos de ácido valproico e carbamazepina. A lamotrigina pode ser particularmente útil em pacientes bipolares tipo II, nos quais a profilaxia da mania não é uma preocupação. Os dados clínicos são um argumento convincente para o Li^+ como o tratamento de escolha no transtorno bipolar I. Pesquisas em andamento sobre o mecanismo do lítio podem produzir novos agentes sem o perfil de efeitos adversos do lítio e precursores genéticos de resposta ao Li^+ .

BIBLIOGRAFIA

- Aghdam SY, Barger SW. Glycogen synthase kinase-3 in neurodegeneration and neuroprotection: Lessons from lithium. *Curr Alzheimer Res*, **2007**, 4:21–31.
- Agid O, Kapur S, Arenovich T, Zipursky RB. Delayed-onset hypothesis of antipsychotic action: A hypothesis tested and rejected. *Arch Gen Psychiatry*, **2003**, 60:1228–1235.
- Altamura AC, Sassella F, Santini A, et al. Intramuscular preparations of antipsychotics: uses and relevance in clinical practice. *Drugs*, **2003**, 63:493–512.
- American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity, Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. *Diabetes Care*, **2004**, 27:596–601.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders IV-Text Revision*, American Psychiatric Press, Washington, DC, **2000**.
- Barten DM, Albright CF. Therapeutic strategies for Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol*, **2008**, 37:171–186.
- Bartzokis G, Lu PH, Turner J, et al. Adjunctive risperidone in the treatment of chronic combat-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*, **2005**, 57:474–479.
- Bauer M, Alda M, Priller J, Young LT, and International Group for the Study of Lithium Treated Patients. Implications of the neuroprotective effects of lithium for the treatment of bipolar and neurodegenerative disorders. *Pharmacopsychiatry*, **2003**, 36(Suppl 3):S250–S254.
- Baum AE, Akula N, Cabanero M, et al. A genome-wide association study implicates diacylglycerol kinase eta (DGKH) and several other genes in the etiology of bipolar disorder. *Mol Psychiatry*, **2008**, 13:197–207.
- Berman RM, Marcus RN, Swanink R, et al. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: A multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled study. *J Clin Psychiatry*, **2007**, 68:843–853.
- Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*, **2003**, 60:392–400.
- Bowden CL, Swann AC, Calabrese JR, et al. A randomized, placebo-controlled, multicenter study of divalproex sodium extended release in the treatment of acute mania. *J Clin Psychiatry*, **2006**, 67:1501–1510.
- Bschor T, Berghofer A, Strohle A, et al. How long should the lithium augmentation strategy be maintained? A 1-year follow-up of a placebo-controlled study in unipolar refractory major depression. *J Clin Psychopharmacol*, **2002**, 22:427–430.
- Buchanan RW, Freedman R, Javitt DC, et al. Recent advances in the development of novel pharmacological agents for the treatment of cognitive impairments in schizophrenia. *Schizophrenia Bull*, **2007**, 33:1120–1130.
- Burris KD, Molski TF, Xu C, et al. Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D2 receptors. *J Pharmacol Exp Ther*, **2002**, 302:381–389.
- Cade JFJ. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Austral*, **1949**, 2:349–352.
- Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*, **2003**, 64:1013–1024.
- Calabrese JR, Keck PE Jr., Macfadden W, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry*, **2005a**, 162:1351–1360.
- Calabrese JR, Shelton MD, Rapport DJ, et al. A 20-month, double-blind, maintenance trial of lithium versus divalproex in rapid-cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, **2005b**, 162:2152–2161.
- Carlsson A. Antipsychotic drugs, neurotransmitters, and schizophrenia. *Am J Psychiatry*, **1978**, 135:165–173.
- Carpenter WT, Koenig JI. The evolution of drug development in schizophrenia: past issues and future opportunities. *Neuropsychopharmacology*, **2008**, 33:2061–2079.
- Chan WY, McKinzie DL, Bose S, et al. Allosteric modulation of the muscarinic M4 receptor as an approach to treating schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA*, **2008**, 105: 10978–10983.
- Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, et al. Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults. *J Am Geriatr Soc*, **2008**, 56:1333–1341.
- Chuang DM. Neuroprotective and neurotrophic actions of the mood stabilizer lithium: Can it be used to treat neurodegenerative diseases? *Crit Rev Neurobiol*, **2004**, 16:83–90.
- Cipriani A, Pretty H, Hawton K, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: A systematic review of randomized trials. *Am J Psychiatry*, **2005**, 162:1805–1819.
- Ciranni MA, Kearney TE, Olson KR. Comparing acute toxicity of first-and second-generation antipsychotic drugs: A 10-year, retrospective cohort study. *J Clin Psychiatry*, **2009**, 70:122–129.

- Cooper TB, Bergner PE, Simpson GM. The 24-hour serum lithium level as a prognosticator of dosage requirements. *Am J Psychiatry*, **1973**, 130:601–603.
- Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P. Does antipsychotic polypharmacy increase the risk for metabolic syndrome? *Schizophr Res*, **2007**, 89:91–100.
- Danielyan A, Kowatch RA. Management options for bipolar disorder in children and adolescents. *Paediatr Drugs*, **2005**, 7: 277–294.
- de Leon J, Diaz FJ, Wedlund P, *et al.* Haloperidol half-life after chronic dosing. *J Clin Psychopharmacol*, **2004**, 24: 656–660.
- Dixon JF, Hokin LE. Lithium acutely inhibits and chronically up-regulates and stabilizes glutamate uptake by presynaptic nerve endings in mouse cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*, **1998**, 95:8363–8368.
- Dodd S, Berk M. The safety of medications for the treatment of bipolar disorder during pregnancy and the puerperium. *Curr Drug Saf*, **2006**, 1:25–33.
- Einat H, Yuan P, Szabo ST, *et al.* Protein kinase C inhibition by tamoxifen antagonizes manic-like behavior in rats: Implications for the development of novel therapeutics for bipolar disorder. *Neuropsychobiology*, **2007**, 55:123–131.
- El-Mallakh RS. Acute lithium neurotoxicity. *Psychiatr Dev*, **1986**, 4:311–328.
- Emsley R, Rabinowitz J, Medori R. Time course for antipsychotic treatment response in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*, **2006**, 163:743–745.
- Expert Consensus Panel for Optimizing Pharmacologic Treatment of Psychotic Disorders. The expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. *J Clin Psychiatry*, **2003**, 64(Suppl 12):2–97.
- Fanous AH, Kendler KS. Genetics of clinical features and subtypes of schizophrenia: A review of the recent literature. *Curr Psychiatr Rep*, **2008**, 10:164–170.
- Fitzgerald PB, Kapur S, Remington G, *et al.* Predicting haloperidol occupancy of central dopamine D2 receptors from plasma levels. *Psychopharmacology*, **2000**, 149:1–5.
- Flacker JM, Lipsitz LA. Serum anticholinergic activity changes with acute illness in elderly medical patients. *J Gerontol Series A Biol Sci Med Sci*, **1999**, 54:M12–M16.
- Freeman MP, Freeman SA. Lithium: Clinical considerations in internal medicine. *Am J Med*, **2006**, 119:478–481.
- Glick ID, Peselow ED. New antipsychotic agents. *Prim Psychiatry*, **2008**, 15:57–64.
- Goodnick PJ, Schorr-Cain CB. Lithium pharmacokinetics. *Psychopharmacology Bulletin*, **1991**, 27:475–491.
- Goodwin FK, Fireman B, Simon GE, *et al.* Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex. *JAMA*, **2003**, 290:1467–1473.
- Gothelf D, Falk B, Singer P, *et al.* Weight gain associated with increased food intake and low habitual activity levels in male adolescent schizophrenic inpatients treated with olanzapine. *Am J Psychiatry*, **2002**, 159:1055–1057.
- Green MF, Kern RS, Heaton RK. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophrenia Res*, **2004**, 72:41–51.
- Gründer G, Hippus H, Carlsson A. The “atypicality” of antipsychotics: A concept re-examined and re-defined. *Nat Rev Drug Disc*, **2009**, 8:197–202.
- Hahn CG, Gyulai L, Baldassano CF, Lenox RH. The current understanding of lamotrigine as a mood stabilizer. *J Clin Psychiatry*, **2004**, 65:791–804.
- Hopkins HS, Gelenberg AJ. Serum lithium levels and the outcome of maintenance therapy of bipolar disorder. *Bipolar Disord*, **2000**, 2:174–179.
- Houseknecht KL, Robertson AS, Zavadoski W, *et al.* Acute effects of atypical antipsychotics on whole body insulin resistance in rats: Implications for adverse metabolic effects. *Neuropsychopharmacology*, **2007**, 32:289–297.
- Hsieh TT, Fong TG, Marcantonio ER, Inouye SK. Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: A synthesis of current evidence. *J Gerontol Series A Biol Sci Med Sci*, **2008**, 63: 764–772.
- Hummel B, Dittmann S, Forsthoef A, *et al.* Clozapine as add-on medication in the maintenance treatment of bipolar and schizoaffective disorders. A case series. *Neuropsychobiology*, **2002**, 45(Suppl 1):37–42.
- Janowsky DS, Davis JM. Antipsychotic properties of muscarinic drugs. *Am J Psychiatry*, **2009**, 166:110.
- Jefferson JW. Lithium-associated clinical hypothyroidism. *Int Drug Ther Newsletter*, **2000**, 35:84–86.
- Jefferson JW, Greist JH, Clagnaz PJ, *et al.* Effect of strenuous exercise on serum lithium level in man. *Am J Psychiatry*, **1982**, 139:1593–1595.
- Jensen NH, Rodriguiz RM, Caron MG, *et al.* N-desalkylquetiapine, a potent norepinephrine reuptake inhibitor and partial 5-HT1A agonist, as a putative mediator of quetiapine’s antidepressant activity. *Neuropsychopharmacology*, **2008**, 33:2303–2312.
- Jeste DV, Blazer D, Casey D, *et al.* ACNP White Paper: update on use of antipsychotic drugs in elderly persons with dementia. *Neuropsychopharmacology*, **2008**, 33:957–970.
- Jin H, Meyer JM, Jeste DV. Phenomenology of and risk factors for new-onset diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis associated with atypical antipsychotics: An analysis of 45 published cases. *Ann Clin Psychiatry*, **2002**, 14:59–64.
- Jin H, Meyer JM, Jeste DV. Atypical antipsychotics and glucose dysregulation: A systematic review. *Schizophrenia Res*, **2004**, 71:195–212.
- Jope RS. A bimodal model of the mechanism of action of lithium. *Mol Psychiatry*, **1999**, 4:21–25.
- Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS, *et al.* Long-term symptomatic status of bipolar I vs. bipolar II disorders. *Int J Neuropsychopharmacol*, **2003**, 6:127–137.
- Juurlink DN, Mamdani MM, Kopp A, *et al.* Drug-induced lithium toxicity in the elderly: A population-based study. *J Am Geriatr Soc*, **2004**, 52:794–798.
- Kapur S, Zipursky R, Jones C, *et al.* Relationship between 453 dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: A double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*, **2000b**, 157:514–520.
- Kapur S, Zipursky RB, Remington G. Clinical and theoretical implications of 5-HT2 and D2 receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, **1999**, 156:286–293.
- Keck PE Jr, Calabrese JR, McIntyre RS, *et al.* Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in bipolar I disorder: a 100-week, double-blind study versus placebo. *J Clin Psychiatry*, **2007**, 68:1480–1491.
- Keck PE Jr, McElroy SL. Bipolar disorder, obesity, and pharmacotherapy-associated weight gain. *J Clin Psychiatry*, **2003**, 64:1426–1435.
- Kim SF, Huang AS, Snowman AM, *et al.* Antipsychotic drug-induced weight gain mediated by histamine H1 receptor-linked activation of hypothalamic AMP-kinase. *Proc Natl Acad Sci USA*, **2007**, 104:3456–3459.
- Kleiner J, Altshuler L, Hendrick V, Hershman JM. Lithium-induced subclinical hypothyroidism: Review of the literature and guidelines for treatment. *J Clin Psychiatry*, **1999**, 60:249–255.
- Kosten TR, Forrest JN. Treatment of severe lithium-induced polyuria with amiloride. *Am J Psychiatry*, **1986**, 143: 1563–1568.
- Kozikowski AP, Gaisina IN, Yuan H, *et al.* Structure-based design leads to the identification of lithium mimetics that block mania-like effects in rodents. possible new GSK-3beta therapies for bipolar disorders. *J Am Chem Soc*, **2007**, 129: 8328–8332.

- Krivoj A, Fischel T, Weizman A. The possible involvement of metabotropic glutamate receptors in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol*, **2008**, 18:395–405.
- Kusalic M, Engelsmann F. Renal reactions to changes of lithium dosage. *Neuropsychobiology*, **1996**, 34:113–116.
- Lacasse H, Perreault MM, Williamson DR. Systematic review of antipsychotics for the treatment of hospital-associated delirium in medically or surgically ill patients. *Ann Pharmacother*, **2006**, 40:1966–1973.
- Lenox RH, Wang L. Molecular basis of lithium action: integration of lithium-responsive signaling and gene expression networks. *Mol Psychiatry*, **2003**, 8:135–144.
- Leucht S, Barnes TRE, Kissling W, *et al.* Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: A systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry*, **2003**, 160:1209–1222.
- Leucht S, Corves C, Arbter D, *et al.* Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: A meta-analysis. *Lancet*, **2009**, 373:31–41.
- Li Z, Huang M, Ichikawa J, *et al.* N-desmethylozapine, a major metabolite of clozapine, increases cortical acetylcholine and dopamine release in vivo via stimulation of M1 muscarinic receptors. *Neuropsychopharmacology*, **2005**, 30: 1986–1995.
- Lieberman JA, Bymaster FP, Meltzer HY, *et al.* Antipsychotic drugs: Comparison in animal models of efficacy, neurotransmitter regulation, and neuroprotection. *Pharmacol Rev*, **2008**, 60:358–403.
- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, *et al.* Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*, **2005**, 353:1209–1223.
- Mahmoud RA, Pandina GJ, Turkoz I, *et al.* Risperidone for treatment-refractory major depressive disorder: A randomized trial. *Ann Intern Med*, **2007**, 147:593–602.
- Mamo D, Graff A, Mizrahi R, *et al.* Differential effects of aripiprazole on D(2), 5-HT(2), and 5-HT(1A) receptor occupancy in patients with schizophrenia: A triple tracer PET study. *Am J Psychiatry*, **2007**, 164:1411–1417.
- Mamo D, Kapur S, Shammi CM, *et al.* A PET study of dopamine D2 and serotonin 5-HT2 receptor occupancy in patients with schizophrenia treated with therapeutic doses of ziprasidone. *Am J Psychiatry*, **2004**, 161:818–825.
- Mamo DC, Uchida H, Vitcu I, *et al.* Quetiapine extended-release versus immediate-release formulation: A positron emission tomography study. *J Clin Psychiatry*, **2008**, 69:81–86.
- Mangano WE, Montine TJ, Hulette CM. Pathologic assessment of cerebellar atrophy following acute lithium intoxication. *Clin Neuropathol*, **1997**, 16:30–33.
- Manji HK, Chen G. PKC, MAP kinases and the bcl-2 family of proteins as long-term targets for mood stabilizers. *Mol Psychiatry*, **2002**, 7(Suppl 1):S46–S56.
- Manji HK, Lenox RH. Signaling: Cellular insights into the pathophysiology of bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, **2000**, 48:518–530.
- Marek GJ, Carpenter LL, McDougall CJ, Price LH. Synergistic action of 5-HT2A antagonists and selective serotonin reuptake inhibitors in neuropsychiatric disorders. *Neuropsychopharmacology*, **2003**, 28:402–412.
- McDougall CJ, Epperson CN, Pelton GH, *et al.* A double-blind, placebo-controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, **2000**, 57:794–801.
- McMahon FJ, Buervenich S, Charney D, *et al.* Variation in the gene encoding the serotonin 2A receptor is associated with outcome of antidepressant treatment. *Am J Hum Genet*, **2006**, 78:804–814.
- Meyer JM. Effects of atypical antipsychotics on weight and serum lipid levels. *J Clin Psychiatry*, **2001**, 62(Suppl 27): 27–34; discussion 40–21.
- Meyer JM. A retrospective comparison of weight, lipid, and glucose changes between risperidone and olanzapine-treated inpatients: Metabolic outcomes after 1 year. *J Clin Psychiatry*, **2002**, 63:425–433.
- Meyer JM. Drug-drug interactions with antipsychotics. *CNS Spectrums*, **2007**, 12:6–9.
- Meyer JM, Davis VG, Goff DC, *et al.* Change in metabolic syndrome parameters with antipsychotic treatment in the CATIE Schizophrenia Trial: Prospective data from phase 1. *Schizophrenia Res*, **2008**, 101:273–286.
- Meyer JM, Dollahide A, Tuan IL. Lithium toxicity after switch from fosinopril to lisinopril. *Int Clin Psychopharmacol*, **2005**, 20:115–118.
- Meyer JM, Koro CE. The effects of antipsychotic therapy on serum lipids: A comprehensive review. *Schizophrenia Res*, **2004**, 70:1–17.
- Meyer JM, Nasrallah HA, eds. *Medical Illness and Schizophrenia*, 2nd ed. American Psychiatric Press, Washington, D.C., **2009**.
- Meyer JM, Schweizer E. Lurasidone: A new drug in development for schizophrenia. *Expert Opin Invest Drugs*, **2009**, 18:1–12.
- Morris R, Benjamin B. Lithium and eGFR: A new routinely available tool for the prevention of chronic kidney disease. *Br J Psychiatry*, **2008**, 193:93–95.
- Need AC, Ge D, Weale ME, *et al.* A genome-wide investigation of SNPs and CNVs in schizophrenia. *PLoS Genetics*, **2009**, 5:e1000373.
- Newport DJ, Viguera AC, Beach AJ, *et al.* Lithium placental passage and obstetrical outcome: Implications for clinical management during late pregnancy. *Am J Psychiatry*, **2005**, 162:2162–2170.
- Nielsen J, Toft E. The spectrum of cardiovascular disease in schizophrenia. In: *Medical Illness and Schizophrenia*, 2nd ed. (Meyer JM, Nasrallah HA, eds.) American Psychiatric Press, Washington, D.C., **2009**, pp. 187–228.
- Otani K, Aoshima T. Pharmacogenetics of classical and new antipsychotic drugs. *Ther Drug Monitor*, **2000**, 22: 118–121.
- Patil ST, Zhang L, Martenyi F, *et al.* Activation of mGlu2/3 receptors as a new approach to treat schizophrenia: A randomized phase 2 clinical trial. *Nat Med*, **2007**, 13:1102–1107.
- Phelan KM, Mosholder AD, Lu S. Lithium interaction with the cyclooxygenase 2 inhibitors rofecoxib and celecoxib and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Clin Psychiatry*, **2003**, 64:1328–1334.
- Porteous D. Genetic causality in schizophrenia and bipolar disorder: out with the old and in with the new. *Curr Opin Genet Dev*, **2008**, 18:229–234.
- Post RM, Ketter TA, Uhde T, Ballenger JC. Thirty years of clinical experience with carbamazepine in the treatment of bipolar illness: Principles and practice. *CNS Drugs*, **2007**, 21: 47–71.
- Quiroz JA, Gould TD, Manji HK. Molecular effects of lithium. *Mol Interv*, **2004**, 4:259–272.
- Rao JS, Lee HJ, Rapoport SI, Bazinet RP. Mode of action of mood stabilizers: Is the arachidonic acid cascade a common target? *Mol Psychiatry*, **2008**, 13:585–596.
- Rapoport SI, Bosetti F. Do lithium and anticonvulsants target the brain arachidonic acid cascade in bipolar disorder? *Arch Gen Psychiatry*, **2002**, 59:592–596.
- Rausser L, Savage JE, Meltzer HY, Roth BL. Inverse agonist actions of typical and atypical antipsychotic drugs at the human 5-hydroxytryptamine(2C) receptor. *J Pharmacol Exp Ther*, **2001**, 299:83–89.
- Ray WA, Chung CP, Murray KT, *et al.* Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med*, **2009**, 360:225–235.
- Rosenheck RA, Leslie DL, Sindelar J, *et al.* Cost-effectiveness of second-generation antipsychotics and perphenazine in a randomized trial of treatment for chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry*, **2006**, 163:2080–2089.

- Rostami-Hodjegan A, Amin AM, Spencer EP, *et al.* Influence of dose, cigarette smoking, age, sex, and metabolic activity on plasma clozapine concentrations: A predictive model and nomograms to aid clozapine dose adjustment and to assess compliance in individual patients. *J Clin Psychopharmacol*, **2004**, *24*:70–78.
- Rothschild AJ, Williamson DJ, Tohen MF, *et al.* A double-blind, randomized study of olanzapine and olanzapine/fluoxetine combination for major depression with psychotic features. *J Clin Psychopharmacol*, **2004**, *24*:365–373.
- Scherk H, Pajonk FG, Leucht S. Second-generation antipsychotic agents in the treatment of acute mania: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gen Psychiatry*, **2007**, *64*:442–455.
- Schou M, Amdisen A, Thomsen K, *et al.* Lithium treatment regimens and renal water handling: the significance of dosage pattern and tablet type examined through comparison of results from two clinics with different treatment regimens. *Psychopharmacology*, **1982**, *77*:387–390.
- Shaldubina A, Agam G, Belmaker RH. The mechanism of lithium action: Atate of the art, ten years later. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*, **2001**, *25*:855–866.
- Shaltiel G, Mark S, Kofman O, *et al.* Effect of valproate derivatives on human brain myo-inositol-1-phosphate (MIP) synthase activity and amphetamine-induced rearing. *Pharmacol Rep*, **2007**, *59*:402–407.
- Shekhar A, Potter WZ, Lightfoot J, *et al.* Selective muscarinic receptor agonist xanomeline as a novel treatment approach for schizophrenia. *Am J Psychiatry*, **2008**, *165*:1033–1039.
- Sikich L, Frazier JA, McClellan J, *et al.* Double-blind comparison of first- and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizo-affective disorder: findings from the treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS) study. *Am J Psychiatry*, **2008**, *165*:1420–1431.
- Smith DA. Treatment of the dyslipidemia of insulin resistance. *Med Clin North Am*, **2007**, *91*:1185–1210.
- Soares JC, Boada F, Keshavan MS. Brain lithium measurements with (7)Li magnetic resonance spectroscopy (MRS): A literature review. *Eur Neuropsychopharmacol*, **2000**, *10*:151–158.
- Söderpalm B. Anticonvulsants: Aspects of their mechanism of action. *Eur J Pain*, **2002**, *6*:3–9.
- Sodhi M, Wood KH, Meador-Woodruff J. Role of glutamate in schizophrenia: Integrating excitatory avenues of research. *Expert Rev Neurother*, **2008**, *8*:1389–1406.
- Sproule B. Lithium in bipolar disorder: can drug concentrations predict therapeutic effect? *Clin Pharmacokinet*, **2002**, *41*: 639–660.
- Swerdlow NR, Light GA, Cadenhead KS, *et al.* Startle gating deficits in a large cohort of patients with schizophrenia: Relationship to medications, symptoms, neurocognition, and level of function. *Arch Gen Psychiatry*, **2006**, *63*:1325–1335.
- Tarazi FI, Zhang K, Baldessarini RJ. Long-term effects of olanzapine, risperidone, and quetiapine on dopamine receptor types in regions of rat brain: Implications for antipsychotic drug treatment. *J Pharmacol Exp Ther*, **2001**, *297*:711–717.
- Tarazi FI, Zhang K, Baldessarini RJ. Long-term effects of olanzapine, risperidone, and quetiapine on serotonin 1A, 2A and 2C receptors in rat forebrain regions. *Psychopharmacology*, **2002**, *161*:263–270.
- Tauscher J, Jones C, Remington G, *et al.* Significant dissociation of brain and plasma kinetics with antipsychotics. *Mol Psychiatry*, **2002**, *7*:317–321.
- Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, *et al.* Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: A double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *J Clin Psychopharmacol*, **2006**, *26*:600–609.
- Tohen M, Ketter TA, Zarate CA, *et al.* Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: A 47-week study. *Am J Psychiatry*, **2003**, *160*:1263–1271.
- Tondo L, Hennen J, Baldessarini RJ. Lower suicide risk with long-term lithium treatment in major affective illness: A meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*, **2001**, *104*:163–172.
- Tueth MJ, Murphy TK, Evans DL. Special considerations: Use of lithium in children, adolescents, and elderly populations. *J Clin Psychiatry*, **1998**, *59*:66–73.
- Viguera AC, Newport DJ, Ritchie J, *et al.* Lithium in breast milk and nursing infants: Clinical implications. *Am J Psychiatry*, **2007**, *164*:342–345.
- Viguera AC, Varkula M, Donovan K, Baldessarini RJ. Managing health outcomes of women with schizophrenia during pregnancy and breastfeeding. In, *Medical Illness and Schizophrenia*, 2nd ed. (Meyer JM, Nasrallah HA, eds.) American Psychiatric Press, Washington, D.C., **2009**, pp. 483–506.
- Watson DG, Lenox RH. Chronic lithium-induced down-regulation of MARCKS in immortalized hippocampal cells: Potentiation by muscarinic receptor activation. *J Neurochem*, **1996**, *67*:767–777.
- Weiner DM, Burstein ES, Nash N, *et al.* 5-hydroxytryptamine_{2A} receptor inverse agonists as antipsychotics. *J Pharmacol Exp Ther*, **2001**, *299*:268–276.
- Weisler RH, Hirschfeld R, Cutler AJ, *et al.* Extended-release carbamazepine capsules as monotherapy in bipolar disorder: Pooled results from two randomised, double-blind, placebo controlled trials. *CNS Drugs*, **2006**, *20*:219–231.
- Williams RSB, Cheng L, Mudge AW, Harwood AJ. A common mechanism of action for three mood-stabilizing drugs. *Nature*, **2002**, *417*:292–295.
- Yildiz A, Guleryuz S, Ankerst DP, *et al.* Protein kinase C inhibition in the treatment of mania: A double-blind, placebo-controlled trial of tamoxifen. *Arch Gen Psychiatry*, **2008**, *65*: 255–263.
- Yonkers KA, Wisner KL, Stowe Z, *et al.* Management of bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. *Am J Psychiatry*, **2004**, *161*:608–620.
- Zahodne LB, Fernandez HH. Course, prognosis, and management of psychosis in Parkinson's disease: Are current treatments really effective? *CNS Spectrums*, **2008**, *13*:26–33.
- Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, *et al.* Efficacy of a protein kinase C inhibitor (tamoxifen) in the treatment of acute mania: A pilot study. *Bipolar Disord*, **2007**, *9*:561–570.

17

Capítulo

Hipnóticos e sedativos

S. John Mihic e
R. Adron Harris

Muitos agentes são capazes de deprimir a função do sistema nervoso central e produzir calma e sonolência (sedação). Os depressores do SNC discutidos neste capítulo incluem os benzodiazepínicos, outros agonistas do receptor benzodiazepínico (os “compostos Z”), os barbitúricos e os agentes sedativo-hipnóticos de estrutura química variada. Os fármacos sedativo-hipnóticos mais antigos deprimem o SNC de maneira dependente da dose, produzindo progressivamente um espectro de respostas que vão desde a sedação branda até o coma e a morte.

Um fármaco *sedativo* diminui a atividade, modera a excitação e acalma a pessoa que o recebe, ao passo que um fármaco *hipnótico* produz sonolência e facilita o início e a manutenção do sono que lembra o natural em suas características eletroencefalográficas e do qual o indivíduo pode ser facilmente acordado.

A sedação é um efeito colateral de muitos fármacos que geralmente não são depressores do SNC (p. ex., agentes anti-histamínicos e antipsicóticos). Embora esses agentes possam intensificar os efeitos dos depressores do SNC, eles em geral produzem efeitos terapêuticos mais específicos com concentrações muito menores do que aquelas que causam substancial depressão do SNC. Por exemplo, eles não conseguem induzir anestesia cirúrgica na ausência de outros agentes. Os sedativo-hipnóticos benzodiazepínicos são semelhantes a esses agentes; embora possa ocorrer coma com doses muito altas, nem a anestesia para cirurgia nem a intoxicação fatal é produzida por benzodiazepínicos na ausência de outros fármacos com ações depressoras do SNC; uma exceção importante é o midazolam, que foi associado a redução do volume respiratório e da frequência respiratória. Além disso, existem antagonistas específicos dos benzodiazepínicos. Esta enorme quantidade de propriedades afasta os agonistas do receptor benzodiazepínico de outros fármacos sedativo-hipnóticos e partilha uma medida de segurança de que os benzodiazepínicos e os compostos Z mais recentes têm substituído amplamente os agentes mais antigos para o tratamento da insônia e da ansiedade.

Os fármacos sedativo-hipnóticos que não almejam especificamente o receptor benzodiazepínico pertencem a um grupo de

agentes com ação depressora dependente da dose sobre o SNC que progressivamente produzem calma ou sonolência (sedação), sono (hipnose farmacológica), inconsciência, coma, anestesia cirúrgica e depressão fatal da respiração e da regulação cardiovascular. Eles compartilham essas propriedades com um grande número de produtos químicos, incluindo os anestésicos gerais (ver Capítulo 19) e os alcoóis alifáticos, mais notavelmente o etanol (ver Capítulo 23). Neste contínuo de depressão do SNC produzida por concentrações crescentes desses agentes, apenas dois pontos de referência podem ser definidos com um razoável grau de precisão: a anestesia cirúrgica, um estado no qual os estímulos dolorosos não evocam resposta comportamental ou autonômica (ver Capítulo 19), e a morte, que resulta da depressão dos neurônios bulbares em grau suficiente para desorganizar a coordenação da função cardiovascular e da respiração. Os “critérios finais” obtidos em concentrações mais baixas dos depressores do SNC são definidos — com menor precisão — em termos de déficits da função cognitiva (incluindo a atenção aos estímulos ambientes), das habilidades motoras (p. ex., ataxia) ou em termos da intensidade dos estímulos sensoriais necessários para evocar alguma resposta reflexa ou comportamental. Outros índices importantes da diminuição da atividade do SNC, como a analgesia ou a supressão de convulsões, não se situam, necessariamente, em um ponto determinado ao longo deste contínuo; podem estar ausentes em concentrações subanestésicas de um fármaco depressor do SNC (p. ex., um barbitúrico) ou podem estar presentes com sedação mínima ou outras evidências mínimas de depressão do SNC (como ocorre, por exemplo, com baixas doses de opioides, fenitoína ou etossuximida).

História. Desde a antiguidade, bebidas alcoólicas e poções contendo láudano e várias ervas foram usadas para induzir o sono. O brometo foi o primeiro agente especificamente introduzido como um sedativo-hipnótico, na metade do século XIX. O hidrato de cloral, o paraaldeído, o uretano e o sulfonal entraram em uso antes da introdução do barbital em 1903 e do fenobarbital em 1912. O sucesso destes últimos determinou a síntese e o teste de 2.500 ou mais barbitúricos, dos quais aproximadamente 50 chegaram a ser distribuídos comercialmente. Os barbitúricos predominaram de tal forma que menos de uma dúzia de outros sedativo-hipnóticos foram comercializados com sucesso antes de 1960.

A separação parcial entre as propriedades sedativas, hipnóticas e anestésicas e as propriedades anticonvulsivantes, presentes no fenobarbital, levou à pesquisa de agentes com efeitos mais seletivos sobre as funções do SNC. Como consequência, anticonvulsivantes relativamente não sedativos, notavelmente a fenitoína e a trimetadiona, foram desenvolvidos no final da década de 1930 e início da década de 1940 (ver Capítulo 21). O advento da clorpromazina e do

meprobamato no início da década de 1950, com sua capacidade de amansar animais, e o desenvolvimento de métodos crescentemente sofisticados de avaliar os efeitos comportamentais dos fármacos, preparou o terreno para a síntese do clordiazepóxido por Sternbach na década de 1950 e para a descoberta do seu padrão de ações singular por Randall. A introdução do clordiazepóxido na medicina clínica em 1961 deu início à era dos benzodiazepínicos. A maioria dos benzodiazepínicos que chegou ao mercado foi selecionada por sua alta potência ansiolítica, em relação à sua ação depressora do SNC. Entretanto, todos os benzodiazepínicos possuem propriedades sedativo-hipnóticas em graus variados; essas propriedades são exploradas extensamente na clínica, especialmente para facilitar o sono. Principalmente por causa de sua capacidade notavelmente baixa de produzir depressão fatal do SNC, os benzodiazepínicos substituíram os barbitúricos como agentes sedativo-hipnóticos.

BENZODIAZEPÍNICOS

Todos os benzodiazepínicos em uso clínico são capazes de promover a ligação de um importante neurotransmissor inibitório, o ácido γ -aminobutírico (GABA), aos receptores de GABA do subtipo GABA_A, que existem como canais de cloreto formados por múltiplas subunidades e controlados por ligando, intensificando desse modo as correntes iônicas induzidas pelo GABA através desses canais (ver Figura 14-11). Dados farmacológicos sugerem heterogeneidade dos locais de ligação e ação dos benzodiazepínicos; as investigações bioquímicas e de biologia molecular revelam a grande variedade das subunidades que compõem os canais de cloreto controlados por GABA expressos em diferentes neurônios. Como a composição das subunidades dos receptores parece governar a interação com esses canais dos seus vários moduladores alostéricos, houve uma intensificação dos esforços destinados a encontrar agentes que exibissem diferentes combinações de propriedades, similares às dos benzodiazepínicos, que pudessem refletir ações seletivas em um ou mais dos subtipos de receptores de GABA. Esses esforços levaram ao desenvolvimento do zolpidem, uma imidazopiridina, a pirazolopirimidina zaleplona e as ciclopirlonas zopiclona e eszopiclona; desses chamados “compostos Z” aparentemente todos exercem efeitos sedativo-hipnóticos interagindo apenas com um subconjunto dos locais de ligação dos benzodiazepínicos.

Embora os benzodiazepínicos exerçam efeitos clínicos qualitativamente similares, há em seus espectros farmacodinâmicos e em suas propriedades farmacocinéticas importantes diferenças quantitativas que determinam vários padrões de aplicação terapêutica. Supõe-se que diferentes mecanismos de ação contribuam para os efeitos sedativo-hipnóticos, relaxantes da musculatura, ansiolíticos e anticonvulsivantes dos benzodiazepínicos e que subunidades específicas do receptor GABA_A sejam responsáveis por diferentes propriedades farmacológicas desses fármacos. Embora somente os benzodiazepínicos usados primariamente para hipnose sejam discutidos com detalhes, este capítulo descreve as propriedades gerais do

grupo e as importantes diferenças entre os agentes individuais (ver também Capítulos 15 e 21).

Química. As estruturas dos benzodiazepínicos em uso nos EUA, bem como as dos poucos compostos a eles relacionados discutidos adiante, são mostradas no Quadro 17-1.

O termo *benzodiazepínico* refere-se à parte da estrutura composta de um anel benzeno (A) fusionado a um anel diazepínico de sete membros (B). Como todos os benzodiazepínicos importantes contêm um substituinte 5-arila (anel C) e um anel 1,4-diazepina, o termo acabou significando as 5-arilas-1,4-benzodiazepinas. Várias modificações na estrutura do sistema de anéis resultaram em compostos com atividades similares, incluindo as 1,5-benzodiazepinas (p. ex., o clonazepam) e compostos nos quais o anel benzeno fusionado é substituído por sistemas heteroaromáticos, como o tieno (p. ex., brotizolam). A natureza química dos substituintes nas posições 1-3 pode variar amplamente e pode incluir anéis triazol ou imidazol fusionados nas posições 1 e 2. A substituição do anel C por uma função cetona na posição 5 e por um substituinte metila na posição 4 é um aspecto estrutural importante do antagonista do receptor benzodiazepínico flumazenil.

Além dos vários derivados benzodiazepínicos ou imidazobenzodiazepínicos, um grande número de compostos não benzodiazepínicos compete com os benzodiazepínicos clássicos ou com o flumazenil pela ligação em locais específicos no SNC. Esses compostos incluem representantes das β -carbólinas (contendo um núcleo indol fusionado a um anel piridina), as imidazopiridinas (p. ex., zolpidem, discutido adiante), as imidazopirimidinas, as imidazoquinolonas e ciclopirlonas (p. ex., eszopiclona).

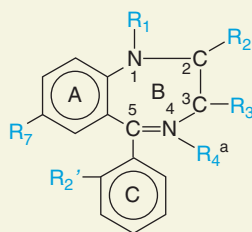
Propriedades farmacológicas

Quase todos os efeitos dos benzodiazepínicos resultam de suas ações sobre o SNC. Os mais proeminentes desses efeitos são a sedação, a hipnose, a redução da ansiedade, o relaxamento muscular, a amnésia anterógrada e a atividade anticonvulsivante. Apenas dois dos efeitos desses fármacos resultam de ações periféricas: a vasodilatação coronária, observada após administração intravenosa de doses terapêuticas de certos benzodiazepínicos, e o bloqueio neuromuscular, que se observa apenas com doses muito altas.

Alguns efeitos benzodiazepínicos são observáveis *in vivo* e *in vitro* e classificados como *efeitos agonistas plenos* (i.e., que mimetizam fielmente agentes como o diazepam com uma ocupação proporcional relativamente baixa dos locais de ligação) ou *efeitos agonistas parciais* (i.e., efeitos máximos menos intensos e/ou que requerem ocupação proporcional relativamente alta dos locais de ligação, em comparação com agentes como o diazepam). Alguns compostos produzem efeitos opostos aos do diazepam na ausência de agonistas com efeitos similares aos dos benzodiazepínicos e foram denominados *agonistas inversos*; também foram identificados agonistas inversos parciais (Capítulos 2 e 3). A vasta maioria dos efeitos dos agonistas e dos agonistas inversos pode ser revertida ou prevenida pelo antagonista benzodiazepínico flumazenil, que compete com os agonistas e agonistas inversos pela ligação com o receptor GABA_A.

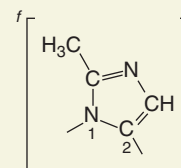
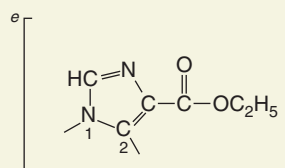
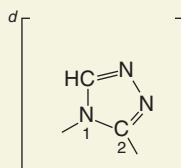
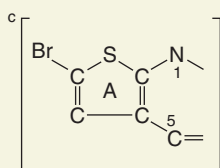
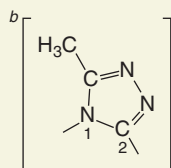
Quadro 17-1

Benzodiazepínicos: nomes e estruturas*



BENZODIAZEPÍNICO	R ₁	R ₂	R ₃	R ₇	R ₂ '
Alprazolam	[Anel triazol fusionado] ^b		—H	—Cl	—H
Brotizolam [†]	[Anel triazol fusionado] ^b		—H	[Anel tieno A] ^c	—Cl
Clordiazepóxido ^a	(—)	—NHCH ₃	—H	—Cl	—H
Clobazam ^{a,†}	—CH ₃	=O	—H	—Cl	—H
Clonazepam	—H	=O	—H	—NO ₂	—Cl
Clorazepato	—H	=O	—COO [—]	—Cl	—H
Demoxepam ^{a,†,‡}	—H	=O	—H	—Cl	—H
Diazepam	—CH ₃	=O	—H	—Cl	—H
Estazolam	[Anel triazol fusionado] ^d		—H	—Cl	—H
Flumazenil ^a	[Anel imidazol fusionado] ^e		—H	—F	[=O a C ₅] ^g
Flurazepam	—CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	=O	—H	—Cl	—F
Lorazepam	—H	=O	—OH	—Cl	—Cl
Midazolam	[Anel imidazol fusionado] ^f		—H	—Cl	—F
Nitrazepam [†]	—H	=O	—H	—NO ₂	—H
Nordazepam ^{†,§}	—H	=O	—H	—Cl	—H
Oxazepam	—H	=O	—OH	—Cl	—H
Prazepam [†]	—CH ₂ —CH—CH ₂ CH ₂	=O	—H	—Cl	—H
Quazepam	—CH ₂ CF ₃	=O	—H	—Cl	—F
Temazepam	—CH ₃	=O	—OH	—Cl	—H
Triazolam	[Anel triazol fusionado] ^b		—H	—Cl	—Cl

*As notas alfabéticas que remetem ao pé da figura referem-se a alterações da fórmula geral; as que empregam símbolos destinam-se a outros comentários. [†] Indisponível para uso clínico, nos EUA. [‡] Metabólito importante do clordiazepóxido. [§] Metabólito importante do diazepam e de outros; também denominado nordiazepam e desmetildiazepam. ^a Nenhuma substituição na posição 4, exceto para o clordiazepóxido e demoxepam, que são N-óxidos; R₄ é —CH₃ no flumazenil, no qual não há dupla ligação entre as posições 4 e 5; R₄ é =O no clobazam, no qual há um C na posição 4 e um N na posição 5.



^gNão há anel C.

Sistema nervoso central. Embora os benzodiazepínicos modifiquem a atividade de todos os níveis do eixo, algumas estruturas são preferencialmente afetadas. Os benzodiazepínicos não produzem os mesmos graus de depressão neuronal produzidos pelos barbitúricos e anestésicos voláteis. Todos os benzodiazepínicos têm perfis farmacológicos similares. Entretanto, esses fármacos diferem em seletividade e assim a utilidade clínica de cada um deles varia consideravelmente.

À medida que a dose de um benzodiazepínico é aumentada, a sedação progride para a hipnose e daí para o

estupor. A literatura clínica refere-se frequentemente a usos e efeitos “anestésicos” de determinados benzodiazepínicos, mas esses fármacos não produzem uma verdadeira anestesia geral, pois a consciência geralmente persiste e não se pode obter imobilidade suficiente que possibilite a cirurgia. Entretanto, em doses “pré-anestésicas” há amnésia para os eventos subsequentes à administração do fármaco. Embora tenham sido feitas tentativas consideráveis de separar as ações ansiolíticas dos benzodiazepínicos de seus efeitos sedativo-hipnóticos, distinguir entre esses comportamentos ainda é problemático.

É difícil medir ansiedade e sedação em seres humanos e a validade dos modelos animais de ansiedade e sedação é incerta. A existência de múltiplos receptores para os benzodiazepínicos pode explicar, em parte, a diversidade das respostas farmacológicas em diferentes espécies.

Modelos animais de ansiedade. Nos modelos animais de ansiedade, a maior parte das atenções se concentra na capacidade que têm os benzodiazepínicos de aumentar o comportamento locomotor, alimentar e ingestão de água que tinham sido suprimidos por estímulos insólitos ou aversivos. Em um dos modelos, o comportamento dos animais previamente recompensados com alimentos ou água passa a ser periodicamente punido por um choque elétrico. O momento no qual os choques são aplicados é assinalado por algum indício auditivo ou visual e a atividade dos animais não tratados cessa quase completamente quando o indício é percebido. A diferença entre as respostas comportamentais durante os períodos em que há ou não punição é eliminada por agonistas dos receptores benzodiazepínicos, habitualmente em doses que não reduzem a taxa de respostas na ausência de punição nem produzem outros sinais de comprometimento da função motora. Similarmente, ratos colocados em um ambiente pouco familiar mostram normalmente uma notável redução do comportamento exploratório (neofobia), o que não se verifica quando são tratados com benzodiazepínicos. Os analgésicos opioides e os antipsicóticos não intensificam os comportamentos suprimidos, e o fenobarbital e o meprobamato habitualmente o fazem apenas em doses que também reduzem os comportamentos espontâneos ou não punidos, ou que produzem ataxia.

A diferença entre a dose necessária para comprometer a função motora e aquela para intensificar o comportamento punido varia amplamente entre os benzodiazepínicos e dependem da espécie e do protocolo de experimentação. Embora tais diferenças possam ter encorajado a comercialização de alguns benzodiazepínicos como agentes sedativo-hipnóticos seletivos, elas não preveem com qualquer acurácia a magnitude dos efeitos sedativos dos benzodiazepínicos comercializados como agentes ansiolíticos.

Tolerância aos benzodiazepínicos. Estudos sobre tolerância realizados em animais de laboratório são frequentemente citados para apoiar a crença de que os efeitos desinibitórios dos benzodiazepínicos são distintos de seus efeitos sedativo-atáxicos. Por exemplo, a tolerância aos efeitos depressores sobre o comportamento recompensado ou neutro ocorre após vários dias de tratamento; os efeitos desinibitórios dos fármacos sobre o comportamento punido inicialmente aumentam, declinando após 3 ou 4 semanas (ver File, 1985). Embora a maioria dos pacientes que ingerem benzodiazepínicos de modo crônico descreva que a sonolência se desvaneca em poucos dias, não se observa tolerância ao comprometimento de algumas medidas de desempenho psicomotor (p. ex., rastreamento visual). O desenvolvimento de tolerância aos seus efeitos ansiolíticos é matéria de debate. Muitos pacientes conseguem manter-se sob uma dose constante; aumentos ou diminuições nas doses parecem corresponder a mudanças nos problemas e estresses. Por outro lado, alguns pacientes não reduzem as doses quando há alívio do estresse ou as elevam progressivamente. Tal comportamento pode associar-se ao desenvolvimento de dependência ao fármaco (ver Capítulo 24).

Alguns benzodiazepínicos induzem hipotonia muscular sem interferir na locomoção normal e podem diminuir a rigidez em pacientes com paralisia cerebral. Em contraste com os efeitos observados em animais, em seres humanos há apenas um grau limitado de seletividade. O clonazepam em doses não sedativas causa

relaxamento muscular, mas o diazepam e muitos outros benzodiazepínicos não o fazem. Ocorre tolerância aos efeitos relaxantes musculares e atáxicos desses fármacos.

Em condições experimentais, os benzodiazepínicos inibem a atividade convulsiva induzida pelo pentilenotetrazol ou pela picrotoxina, mas as convulsões induzidas por estricnina ou eletrochoques máximos são suprimidas apenas em doses que também limitam gravemente a atividade locomotora. O clonazepam, o nitrazepam e o nordazepam têm atividade anticonvulsivante mais seletiva que a maioria dos outros benzodiazepínicos. Os benzodiazepínicos também suprimem as convulsões fônicas em babuínos e as convulsões por abstinência alcoólica em seres humanos. Entretanto, o desenvolvimento de tolerância aos efeitos anticonvulsivantes limitou a sua utilidade no tratamento dos distúrbios convulsivos recorrentes em seres humanos (ver Capítulo 21).

Embora tenham sido observados efeitos analgésicos dos benzodiazepínicos em animais de laboratório, os seres humanos exibem apenas analgesia transitória após a administração intravenosa. Tais efeitos podem, na verdade, estar relacionados com a produção de amnésia. Diferentemente dos barbitúricos, os benzodiazepínicos não causam hiperalgesia.

Efeitos sobre o eletrencefalograma (EEG) e sobre os estágios do sono. Os efeitos dos benzodiazepínicos sobre o EEG de vigília lembram os de outros fármacos sedativo-hipnóticos. A atividade α é reduzida, mas há um aumento na atividade de baixa voltagem. Ocorre tolerância a esses efeitos.

Os benzodiazepínicos, especialmente quando usados pela primeira vez, diminuem a latência do sono, o número de despertares e o tempo gasto no estágio zero (um estágio de vigília). O tempo no estágio um (sonolência descendente) habitualmente diminui e há uma proeminente redução do tempo gasto no sono de ondas lentas (estágios 3 e 4). A maioria dos benzodiazepínicos aumenta o tempo que vai desde o início do sono em fusos até o primeiro episódio de sono com movimentos oculares rápidos (REM). O tempo gasto no sono REM é habitualmente reduzido. Entretanto, o número de ciclos de sono REM em geral aumenta, na maior parte das vezes tardiamente, no decorrer do sono. O zolpidem e a zaleplona suprimem o sono REM em menor extensão que os benzodiazepínicos e podem assim ser superiores a eles quando usados como hipnóticos (Dujardin e cols., 1998).

A despeito do encurtamento do estágio quatro e do sono REM, a administração de benzodiazepínicos tipicamente prolonga muito o tempo total de sono ao aumentar o tempo gasto no estágio dois (que é a principal fração do sono não REM). O efeito é maior em indivíduos com os tempos basais de sono total mais curtos. Além disso, a despeito do maior número de ciclos REM, o número de deslocamentos para estágios de sono mais leve (1 e 0) e a quantidade de movimentos corporais diminuem. Os picos noturnos da secreção de hormônio de crescimento, prolactina, e hormônio luteinizante não são afetados. Durante o uso noturno crônico de benzodiazepínicos, os efeitos sobre os vários estágios do sono habitualmente declinam em poucas noites. Quando o uso é interrompido, o padrão de alterações induzidas pelo fármaco nos parâmetros do sono tem possibilidade de sofrer um “rebote”, podendo ser especialmente proeminente um aumento na quantidade e na densidade de sono REM. Se a dose não foi excessiva, os pacientes de modo geral notarão apenas um encurtamento do tempo de sono, em vez de uma exacerbação da insônia.

Embora algumas diferenças já tenham sido notadas nos padrões de efeitos exercidos pelos vários benzodiazepínicos, o seu uso habitualmente confere uma sensação de sono profundo ou reparador. Não se sabe exatamente a qual efeito sobre os parâmetros do

sono essa sensação pode ser atribuída. Em consequência, as variações nas propriedades farmacocinéticas de cada benzodiazepínico individual parecem ser determinantes muito mais importantes de seus efeitos sobre o sono do que quaisquer possíveis diferenças em suas propriedades farmacodinâmicas.

Alvos moleculares para as ações dos benzodiazepínicos no SNC. Os benzodiazepínicos parecem exercer a maior parte dos seus efeitos interagindo com receptores de neurotransmissores inibitórios ativados diretamente por GABA (Capítulo 14). Os receptores ionotrópicos GABA_A são constituídos de cinco subunidades que se dispõem de modo a formar um canal de cloreto completo (Figura 14-11). Eles são responsáveis pela maior parte da neurotransmissão inibitória no SNC. Os benzodiazepínicos atuam nos receptores GABA_A ligando-se diretamente a um local específico distinto do ponto de ligação do GABA. Ao contrário dos barbitúricos, os benzodiazepínicos não ativam os receptores GABA_A diretamente; em vez disso, os benzodiazepínicos atuam de maneira alostérica modulando os efeitos do GABA. Os benzodiazepínicos e os análogos do GABA ligam-se a seus respectivos locais nas membranas cerebrais com afinidade nanomolar. Os fármacos modulam a ligação do GABA e este altera a ligação dos benzodiazepínicos de modo alostérico.

Os benzodiazepínicos e os compostos a eles relacionados podem agir como agonistas, antagonistas ou agonistas inversos no local de ligação sobre os receptores GABA_A. Nesse local de ligação, os agonistas aumentam e os agonistas inversos diminuem a quantidade de corrente de cloreto gerada pela ativação do receptor GABA_A. Os agonistas no local de ligação dos benzodiazepínicos deslocam para a esquerda a curva de concentração-resposta do GABA, ao passo que os agonistas inversos desviam a curva para a direita. Esses efeitos são bloqueados por antagonistas do local de ligação dos benzodiazepínicos. Na ausência de um agonista ou agonista inverso, um antagonista para o local de ligação não afeta a função do receptor GABA_A. Um desses antagonistas, o flumazenil, é usado clinicamente para reverter os efeitos de altas doses de benzodiazepínicos. Os resultados comportamentais e eletrofisiológicos dos benzodiazepínicos também podem ser reduzidos ou prevenidos pelo tratamento prévio com antagonistas do local de ligação do GABA (p. ex., bicuculina).

A evidência mais forte de que os benzodiazepínicos agem diretamente sobre os receptores GABA_A é obtida com a expressão recombinante do cDNA que codifica subunidades do complexo receptor, o que resulta na formação de locais de ligação de benzodiazepínicos de alta afinidade e no aparecimento de condutâncias de cloreto ativadas por GABA, que são intensificadas pelos agonistas do receptor dos benzodiazepínicos (Burt, 2003). As propriedades dos receptores expressos lembram geralmente as dos receptores GABA_A encontrados na maior parte dos neurônios do SNC. Acredita-se que cada receptor GABA_A consista de um pentâmero de subunidades homólogas. Até agora já foram identificadas cerca de 16 subunidades, classificadas em sete famílias de subunidades: seis α , três β , três γ e as subunidades isoladas δ , ϵ , π e θ . Uma complexidade adicional surge de variantes de remontagem do RNA de algumas dessas subunidades (p. ex., $\gamma 2$ e $\alpha 6$). Ainda não se conhece a estrutura exata das subunidades dos receptores GABA nativos, mas supõe-se que a maior parte dos receptores GABA é composta por subunidades α , β e γ que se arrumam com uma estequiometria ainda incerta. A multiplicidade de subunidades gera a heterogeneidade dos receptores GABA_A e é responsável, pelo menos em parte, pela diversidade farmacológica dos efeitos dos benzodiazepínicos nos estudos comportamentais, bioquímicos e funcionais. Estudos desses receptores clonados demonstraram que a montagem de uma subunidade γ com subunidades α e β confere aos receptores

GABA_A sensibilidade aos benzodiazepínicos (Burt, 2003). Os receptores compostos somente de subunidades α e β produzem receptores GABA_A funcionais, que respondem também aos barbitúricos, mas que não ligam nem são afetados por benzodiazepínicos. Acredita-se que os benzodiazepínicos se liguem na interface entre as subunidades α e γ e que ambas as subunidades determinem a farmacologia do seu local de ligação (Burt, 2003). Por exemplo, receptores contendo a subunidade $\alpha 1$ são farmacologicamente distintos daqueles contendo as subunidades $\alpha 2$, $\alpha 3$ ou $\alpha 5$ (Pritchett e Seeburg, 1990), lembrando a heterogeneidade farmacológica detectada em estudos de ligação de radioligandos usando membranas cerebrais. Receptores que contêm a subunidade $\alpha 6$ não mostram ligação de alta afinidade ao diazepam e parecem ser seletivos para o agonista inverso do receptor de benzodiazepínicos RO 15-4513, que foi testado como um antagonista do álcool (Lüddens e cols., 1990). O subtipo de subunidade γ presente também modula a farmacologia dos benzodiazepínicos, observando-se ligação de baixa afinidade em receptores contendo a subunidade $\gamma 1$. Embora cerca de um milhão de receptores GABA_A diferentes possam ser teoricamente gerados a partir de todas essas diferentes subunidades, o seu número é aparentemente limitado por restrições na montagem dos receptores (Sieghart e cols., 1999).

O conhecimento de quais subunidades do receptor GABA_A são responsáveis por cada efeito particular dos benzodiazepínicos *in vivo* já existe. A mutação de um resíduo de histidina para arginina presente na posição 101 da subunidade $\alpha 1$ do receptor GABA_A torna os receptores que contêm essas subunidades insensíveis aos efeitos intensificadores do GABA do diazepam (Kleingoor e cols., 1993). Os camundongos que expressam essas subunidades mutacionais são incapazes de exibir os efeitos sedativos e amnésicos e, em parte, os efeitos anticonvulsivantes do diazepam, ao mesmo tempo em que retêm a sensibilidade aos resultados ansiolíticos, de relaxamento muscular e intensificador dos efeitos do etanol. Ao contrário, camundongos que expressam a mutação equivalente na subunidade $\alpha 2$ do receptor GABA_A são insensíveis aos efeitos ansiolíticos do diazepam (Burt, 2003). A atribuição de efeitos comportamentais específicos dos benzodiazepínicos a subunidades individuais do receptor ajudará no desenvolvimento de novos compostos com menos efeitos colaterais indesejáveis.

Estudos eletrofisiológicos *in vitro* mostraram que o aumento das correntes de cloreto induzidas por GABA pelos benzodiazepínicos resulta principalmente de um aumento na frequência de surtos de abertura do canal de cloreto produzida por quantidades submáximas de GABA (Twyman e cols., 1989). A transmissão sináptica inibitória medida após estimulação das fibras aferentes é potencializada por benzodiazepínicos em concentrações terapeuticamente relevantes. Também foi observado o prolongamento espontâneo de correntes pós-sinápticas inibitórias em miniatura (IPSCs) pelos benzodiazepínicos. Embora os barbitúricos sedativos também aumentem estas correntes, eles o fazem prolongando a duração dos eventos de abertura do canal individual. Medições macroscópicas de correntes mediadas pelo receptor GABA_A indicam que os benzodiazepínicos desviam a curva de concentração-resposta de GABA para a esquerda sem aumentar a corrente máxima evocada com GABA. Esses achados são coletivamente compatíveis com um modelo no qual os benzodiazepínicos exercem suas principais ações aumentando o ganho de neurotransmissão inibitória mediado por receptores GABA_A.

As subunidades do receptor GABA_A também podem ter papel no encaminhamento dos receptores já montados para as suas localizações adequadas nas sinapses. Em camundongos nocaute desprovidos do gene para a subunidade $\gamma 2$, os receptores GABA_A não se localizam nas sinapses, embora sejam formados e translocados

para a superfície da célula (Essrich e cols., 1998). A molécula de aglomeração sináptica gefrina também tem um papel na localização do receptor.

Eventos elétricos mediados pelo receptor GABA_A: propriedades *in vivo*.

A notável segurança dos benzodiazepínicos relaciona-se provavelmente ao fato de que os seus efeitos *in vivo* dependem da liberação pré-sináptica de GABA; na ausência dele, os benzodiazepínicos não têm efeitos sobre a função do receptor GABA_A. Embora os barbitúricos também intensifiquem os efeitos do GABA em baixas concentrações, em concentrações mais altas eles ativam diretamente os receptores GABA, podendo levar a uma profunda depressão do SNC (discutida adiante). Além disso, os efeitos comportamentais e sedativos dos benzodiazepínicos podem ser em parte atribuídos à potencialização das vias GABAérgicas que regulam o disparo de neurônios contendo várias monoaminas (Capítulo 14). Esses neurônios são conhecidos por promover a estimulação comportamental e são importantes mediadores dos efeitos inibitórios que o medo e a punição exercem sobre o comportamento. Finalmente, os efeitos inibitórios sobre a hipertonia muscular ou sobre a disseminação da atividade convulsiva podem ser explicados pela potencialização de circuitos inibitórios GABAérgicos em vários níveis no neuroeixo. Na maior parte dos estudos conduzidos *in vivo* ou *in situ*, a administração sistêmica ou local de benzodiazepínicos reduz a atividade espontânea ou eletricamente evocada dos neurônios principais (grandes) em todas as regiões do cérebro e da medula espinal. A atividade desses neurônios é regulada em parte por pequenos interneurônios inibitórios (predominantemente GABAérgicos) arranjados em circuitos em que há retro e pró-alimentação. A magnitude dos efeitos produzidos pelos benzodiazepínicos varia amplamente, dependendo de fatores como o tipo de circuito inibitório em operação, a origem e a intensidade das aferências excitatórias e o modo pelo qual as manipulações experimentais foram realizadas e avaliadas. Por exemplo, os circuitos de retroalimentação frequentemente envolvem poderosas sinapses inibitórias, situadas sobre o soma neuronal, próximas à eminência do axônio, que são supridas de forma predominante por vias recorrentes. As aplicações sináptica ou exógena de GABA a essa região aumentam a condutância de cloreto e podem impedir a descarga neuronal pelo desvio das correntes elétricas que, de outro modo, despolarizariam a membrana do segmento inicial. Assim, os benzodiazepínicos prolongam notavelmente o período que se segue à breve ativação de vias GABAérgicas recorrentes, e durante o qual nem os estímulos excitatórios espontâneos nem os aplicados podem provocar a descarga neuronal: esse efeito é revertido pelo antagonista do receptor GABA_A bicuculina (ver Figura 14-10).

O complexo macromolecular contendo canais de cloreto regulados por GABA também pode ser o local da ação dos anestésicos gerais, etanol, drogas inalatórias ilícitas e certos metabólitos de esteroides endógenos (Whiting, 2003). Entre estes últimos, a alopregnanolona (3 α -hidroxi, 5 α -diidroprogesterona) é de particular interesse. Esse composto, um metabólito da progesterona que pode formar-se no cérebro a partir de precursores circulantes e também ser sintetizado pelas células gliais, produz efeitos similares aos dos barbitúricos, incluindo a promoção de correntes de cloreto induzidas por GABA e a intensificação da ligação dos benzodiazepínicos e agonistas dos receptores GABA. Da mesma forma que ocorre com os barbitúricos, altas concentrações do esteroide ativam correntes de cloreto mesmo na ausência de GABA e os seus efeitos não requerem a presença de subunidades γ nos receptores GABA_A expresso em células transfectadas. Ao contrário dos barbitúricos, entretanto, o esteroide não pode reduzir as respostas excitatórias ao glutamato (discutida adiante). Esses efeitos produzem-se muito rapidamente e são aparentemente mediados por interações que se dão em locais

situados sobre a superfície celular. Um congênere da alopregnanolona (a alfaxalona) já foi usado previamente fora dos EUA para a indução anestésica.

Respiração. Doses hipnóticas de benzodiazepínicos não têm efeitos sobre a respiração em indivíduos normais, mas deve-se ter especial cuidado no tratamento de crianças (Kriel e cols., 2000) e de indivíduos com comprometimento da função hepática, como alcoólicos (Guglielminotti e cols., 1999). Em doses mais altas, como as usadas para medicação pré-anestésica ou para endoscopia, os benzodiazepínicos deprimem levemente a ventilação alveolar e causam acidose respiratória não como consequência da redução do estímulo hipercápnico, mas sim do estímulo hipóxico; esses efeitos são maiores em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), o que pode resultar em hipoxia alveolar e/ou narcose por CO₂. Eles podem causar apneia durante a anestesia ou quando administrados com opioides. Pacientes gravemente intoxicados por benzodiazepínicos requerem assistência respiratória apenas quando ingerirem outro fármaco depressor do SNC, mais comumente o etanol.

Em contraste, doses hipnóticas de benzodiazepínicos podem piorar os distúrbios respiratórios relacionados ao sono, por afetarem de maneira adversa o controle sobre os músculos das vias respiratórias superiores, ou por diminuir a resposta ventilatória ao CO₂. Este último efeito pode causar hipoventilação e hipoxemia em alguns pacientes com DPOC grave, embora os benzodiazepínicos possam, em algumas instâncias, melhorar o sono e a sua estrutura. Em pacientes com apneia obstrutiva do sono (AOS), doses hipnóticas de benzodiazepínicos podem diminuir o tônus muscular das vias respiratórias superiores e exagerar o impacto dos episódios apneicos sobre a hipoxia alveolar, a hipertensão pulmonar e a carga ventricular cardíaca. Muitos clínicos consideram a presença de AOS como uma contraindicação ao uso de álcool ou de qualquer agente sedativo hipnótico, incluindo os benzodiazepínicos; deve-se também ter cautela com pacientes que roncam regularmente, pois a obstrução parcial das vias respiratórias pode converter-se, sob a influência desses fármacos, em uma AOS. Além disso, os benzodiazepínicos podem promover o surgimento de episódios de apneia durante o sono REM (associados a decréscimos na saturação de oxigênio) em pacientes que estão se recuperando de um infarto do miocárdio. Entretanto, não há descrição de qualquer impacto desses fármacos sobre a sobrevivência de pacientes com doença cardíaca.

Sistema cardiovascular. Os efeitos cardiovasculares dos benzodiazepínicos não têm importância em indivíduos normais, exceto na intoxicação grave; os efeitos adversos em pacientes com distúrbios obstrutivos relacionados ao sono ou com doença cardíaca já foram relatados anteriormente. Em doses pré-anestésicas, todos os benzodiazepínicos diminuem a pressão sanguínea e aumentam a frequência cardíaca. Com o midazolam, os efeitos parecem estar relacionados a uma diminuição da resistência periférica, mas com o diazepam eles são secundários a um decréscimo no trabalho ventricular esquerdo e no débito cardíaco. O diazepam aumenta o fluxo coronário, possivelmente porque provoca um crescimento das concentrações intersticiais de adenosina. O acúmulo desse metabólito cardiodepressor também pode explicar os efeitos inotrópicos negativos do fármaco. Em grandes doses, o midazolam diminui consideravelmente o fluxo sanguíneo e a assimilação de oxigênio do cérebro (Nugent e cols., 1982).

Trato GI. Alguns gastroenterologistas julgam que os benzodiazepínicos são capazes de melhorar uma variedade de distúrbios gastrintestinais “relacionados com a ansiedade”. Há poucas evidências de ação direta. Eles protegem parcialmente contra as úlceras de estresse

em ratos, e o diazepam diminui notavelmente a secreção gástrica noturna em seres humanos. Outros agentes são consideravelmente mais eficazes nos distúrbios ácido-pépticos (ver Capítulo 45).

Absorção, destino e excreção. As propriedades físico-químicas e farmacocinéticas dos benzodiazepínicos afetam grandemente a sua utilidade clínica. Todos eles têm altos coeficientes de distribuição lipídeo-água na sua forma não ionizada; entretanto, a lipofilia varia 50 vezes mais conforme a polaridade e a eletronegatividade de vários substituintes.

Todos os benzodiazepínicos são completamente absorvidos, com exceção do *clorazepato*; este fármaco é rapidamente descarboxilado no suco gástrico a *N*-desmetildiazepam (nordazepam), que em seguida é completamente absorvido.

Os fármacos que agem sobre os receptores de benzodiazepínicos podem ser divididos em quatro categorias com base em suas meias-vidas de eliminação:

- Benzodiazepínicos de ação ultrarrápida
- Agentes de ação curta (meias-vidas de menos de 6 h), incluindo o triazolam e os não benzodiazepínicos zolpidem (meia-vida de aproximadamente 2 h) e zopiclona (meia-vida de 5-6 h)
- Agentes de ação intermediária (meias-vidas de 6-24 h), incluindo o estazolam e o temazepam
- Agentes de longa ação (meias-vidas de mais de 24 h), incluindo o flurazepam, diazepam e quazepam

O flurazepam em si tem uma meia-vida curta (aproximadamente 2-3 h), mas um metabólito ativo principal, *N*-desalquil-flurazepam, tem vida longa (meia-vida de 47-100 h), o que complica a classificação dos benzodiazepínicos individualmente.

Os benzodiazepínicos e seus metabólitos ativos ligam-se às proteínas plasmáticas. A extensão da ligação correlaciona-se fortemente com a solubilidade em lipídeos e varia de cerca 70% para o alprazolam a quase 99% para o diazepam. A concentração no líquido cerebrospinal é aproximadamente igual a do fármaco livre no plasma. Embora possa ocorrer competição com outros fármacos que se ligam às proteínas, não há descrição de qualquer exemplo clinicamente significativo.

As concentrações plasmáticas da maior parte dos benzodiazepínicos exibem padrões consistentes com modelos de dois compartimentos (Capítulo 2), mas modelos de três compartimentos parecem ser mais apropriados para os compostos com alta solubilidade em lipídeos. Assim, há uma rápida captação dos benzodiazepínicos para o interior do cérebro e de outros órgãos altamente perfundidos após a administração intravenosa (ou a administração oral de um composto rapidamente absorvido); essa rápida captação é seguida por uma fase de redistribuição para o interior dos tecidos menos bem perfundidos, especialmente os músculos e a gordura. A redistribuição é mais rápida para fármacos com solubilidade mais alta em lipídeos. Nos regimes usados para a sedação noturna, a taxa de redistribuição pode ter às vezes uma influência maior que a taxa de biotransformação sobre a duração dos efeitos sobre o SNC (Dettli, em Symposium, 1986a). As cinéticas de redistribuição do diazepam e de outros benzodiazepínicos lipofílicos tornam-se mais complexas pela existência de circulação êntero-hepática. Os volumes de

distribuição dos benzodiazepínicos são grandes e em muitos casos maiores nos pacientes idosos. Esses fármacos cruzam a barreira placentária e são secretados pelo leite materno.

Os benzodiazepínicos são extensamente metabolizados pelas CYP hepáticas, particularmente CYPs 3A4 e 2C19. Alguns, como o oxazepam, são diretamente conjugados e não são metabolizados por essas enzimas (Tanaka, 1999). Eritromicina, claritromicina, ritonavir, itraconazol, cetoconazol, nefazodona e suco de pomelo são inibidores da CYP3A4 (Capítulo 6) e podem afetar o metabolismo dos benzodiazepínicos (Dresser e cols., 2000). Como os metabólitos ativos de alguns benzodiazepínicos são biotransformados mais lentamente que os compostos originais, a duração da ação de muitos benzodiazepínicos tem pouca relação com a meia-vida de eliminação do fármaco precursor administrado, como observado anteriormente para o flurazepam. De forma oposta, a taxa de biotransformação de agentes inativados pela reação inicial é um importante determinante da duração da sua ação; eles incluem o oxazepam, o lorazepam, o temazepam, o triazolam e o midazolam.

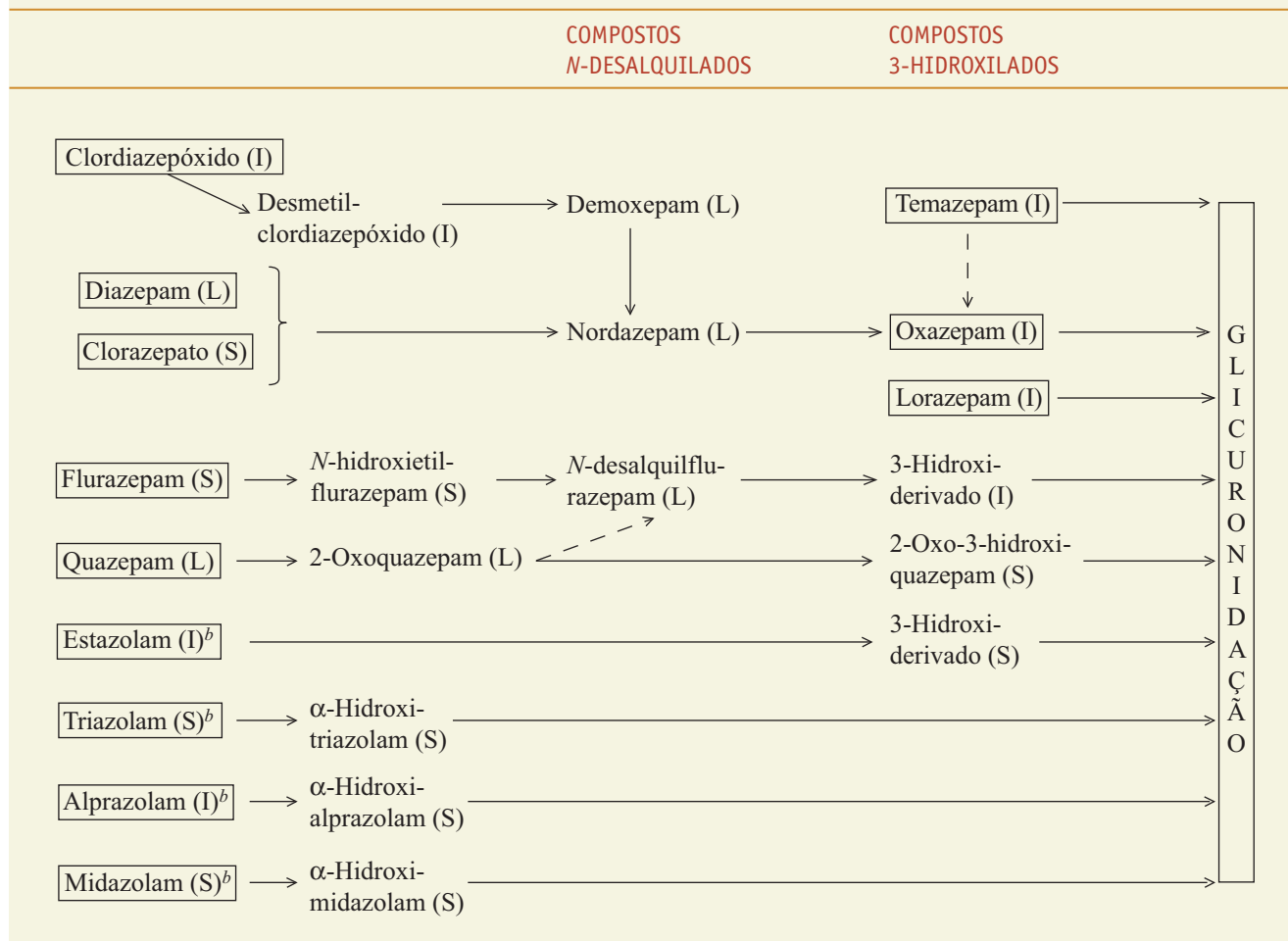
O metabolismo dos benzodiazepínicos ocorre em três estágios principais. Esses estágios e as relações entre os fármacos e seus metabólitos são mostrados no Quadro 17-2.

Para os benzodiazepínicos com um substituinte na posição 1 (ou 2) do anel diazepínico, a fase inicial e mais rápida do metabolismo envolve a modificação e/ou a remoção do substituinte. Com exceção do triazolam, alprazolam, estazolam e midazolam, que contêm ou um anel triazol ou imidazol fusionado, os produtos finais são compostos *N*-desalquilados biologicamente ativos. Um desses compostos, o nordazepam, é um importante metabólito, comum à biotransformação do diazepam, clorazepato e prazepam; é também formado a partir do demoxepam, um importante metabólito do clordiazepóxido.

A segunda fase do metabolismo envolve a hidroxilação na posição três e também habitualmente resulta em um derivado ativo (p. ex., o oxazepam a partir do nordazepam). Essas reações têm taxas habitualmente muito mais lentas que as do primeiro estágio (meias-vidas > 40-50 h) de tal modo que não ocorre um apreciável acúmulo de produtos hidroxilados com substituintes intactos na posição um. Há duas importantes exceções a esta regra: (1) pequenas quantidades de temazepam acumulam-se durante a administração crônica de diazepam e (2) após a substituição do enxofre pelo oxigênio no quazepam, a maior parte do 2-oxoquazepam resultante é lentamente hidroxilado na posição três, sem remoção do grupo *N*-alquil. Entretanto, apenas pequenas quantidades do derivado 3-hidroxila se acumulam durante a administração crônica de quazepam, pois esse composto é conjugado a uma taxa extraordinariamente rápida. Em contraste, o *N*-desalquilflurazepam formado pela via metabólica “menor” acumula-se durante a administração de quazepam e contribui significativamente para o efeito clínico global.

A terceira das principais fases do metabolismo é a conjugação dos compostos 3-hidroxila, principalmente com o ácido glicurônico; as meias-vidas dessas reações são em geral de 6-12 h e os produtos são invariavelmente inativos. A conjugação é apenas uma das principais vias de metabolismo do oxazepam e do lorazepam e é a via preferencial para o temazepam, por causa da conversão mais lenta desse composto a oxazepam. O triazolam e alprazolam são metabolizados principalmente por uma hidroxilação inicial do grupo metila sobre o anel triazol fusionado; a ausência de um resíduo de cloro no anel C do alprazolam reduz significativamente essa reação. Os produtos, às vezes denominados *compostos α-hidroxilados*, são

Quadro 17-2

Principais relações metabólicas entre alguns benzodiazepínicos^a

^aOs compostos contidos nos retângulos são comercializados nos EUA. As meias-vidas aproximadas dos vários compostos estão assinaladas entre parênteses; S (ação curta), meia-vida < 6 h; I (ação intermediária), meia-vida = 6-24 h; L (ação prolongada), meia-vida ≥ 24 h. Com exceção do clorazepato, todos os compostos são biologicamente ativos; a atividade do 3-hidroxi-desalquilfluorazepam não foi determinada. O clonazepam (que não é mostrado) é um composto *N*-desalquil, sendo metabolizado principalmente por redução do grupo 7-NO₂ à correspondente amina (inativa), seguida de acetilação; sua meia-vida é de 20-40 h. [†]Ver o texto para uma discussão sobre as outras vias metabólicas.

bastante ativos, mas metabolizados de forma muito rápida, principalmente por conjugação com o ácido glicurônico, de modo que não há acúmulo apreciável dos metabólitos ativos. O anel triazol fusionado do estazolam carece de um grupo metila e é hidroxilado apenas em extensão limitada; a principal via de metabolismo envolve a formação de derivado 3-hidroxila. Os derivados hidroxila correspondentes ao triazolam e ao alprazolam também formam-se em significativa extensão. Comparada com a dos compostos sem o anel triazol, a taxa dessa reação para os três fármacos é extraordinariamente rápida, e os compostos 3-hidroxila são rapidamente conjugados ou oxidados de forma adicional a derivados benzofenônicos antes da excreção.

O midazolam é logo metabolizado, principalmente por hidroxilação do grupo metila no anel imidazol fusionado; formam-se apenas pequenas quantidades de compostos 3-hidroxila. O composto α-hidroxilado, que tem apreciável atividade biológica, é eliminado após a conjugação com ácido glicurônico, com uma meia-vida de 1 hora. Um acúmulo variável e às vezes substancial deste metabólito já foi observado durante a infusão intravenosa (Oldenhof e cols., 1988).

Os anéis aromáticos (A e C) dos benzodiazepínicos são hidroxilados apenas em pequena extensão. O único metabolismo importante nesses locais é a redução dos substituintes 7-nitro do clonazepam, nitrazepam e flunitrazepam; as meias-vidas destas reações são habitualmente 20-40 h. As aminas resultantes são inativas e acetiladas em vários graus antes da excreção.

Como os benzodiazepínicos aparentemente não induzem de modo significativo a síntese de CYP hepática, a sua administração crônica em geral não resulta em aceleração do metabolismo de outras substâncias ou dos próprios benzodiazepínicos. A cimetidina e os contraceptivos orais inibem a *N*-desalquilação e 3-hidroxilação dos benzodiazepínicos. O etanol, a isoniazida e a fenitoína são menos eficazes a esse respeito. Nos pacientes idosos e naqueles com doença hepática crônica essas reações são habitualmente reduzidas em maior extensão do que as que envolvem conjugação.

Farmacocinética e hipnótico ideal. Um agente hipnótico ideal teria um início de ação rápido quando tomado ao deitar, uma ação suficientemente prolongada para facilitar o sono durante toda a noite e nenhuma ação residual na manhã seguinte. Entre os benzodiazepínicos

usados de forma mais comum como agentes hipnóticos, o triazolam é o que na teoria mais proximamente se adapta a essa descrição. Por causa da lenta taxa de eliminação do desalquilflurazepam, o flurazepam (ou o quazepam) pode parecer inadequado para essa finalidade. Na prática, parece haver algumas desvantagens para o uso dos agentes com taxa relativamente rápida de desaparecimento, incluindo a insônia que alguns pacientes experimentam no início da manhã e maior probabilidade de insônia de rebote na interrupção do fármaco (ver Gillin e cols., 1989; Roth e Roehrs, 1992). Com uma seleção cuidadosa das doses, o flurazepam e outros benzodiazepínicos com taxas de eliminação mais lentas que as do triazolam podem ser empregados de modo eficaz. A biotransformação e as propriedades farmacocinéticas dos benzodiazepínicos já foram revistas (Laurijssens e Greenblatt, 1996).

Usos terapêuticos

Os usos terapêuticos e as vias de administração dos benzodiazepínicos individuais comercializados nos EUA estão resumidos no Quadro 17-3. A maior parte dos benzodiazepínicos pode ser usada de forma intercambiável. Por exemplo, o diazepam pode ser usado para a abstinência alcoólica, e a maior parte dos benzodiazepínicos age como hipnóticos. Em geral, os usos terapêuticos de um dado benzodiazepínico dependem da sua meia-vida e podem não se ajustar às indicações aprovadas pelo FDA. Os benzodiazepínicos úteis como anticonvulsivantes têm meia-vida longa e a entrada rápida no cérebro é necessária para a eficácia no tratamento do estado epilético. Uma meia-vida de eliminação curta é desejável para os hipnóticos, embora isso traga a desvantagem de maior propensão ao uso abusivo e de maior gravidade da abstinência após a interrupção do fármaco. Os agentes usados contra a ansiedade, em contraste, devem ter meia-vida longa, a despeito da desvantagem trazida pelo risco de déficits neuropsicológicos causados pelo seu acúmulo.

Efeitos adversos. No momento em que a concentração plasmática atinge o pico, é previsível que doses hipnóticas de benzodiazepínicos causem graus variáveis de delírio, lassidão, aumento dos tempos de reação, falta de coordenação motora, comprometimento das funções mentais e motoras, confusão e amnésia anterógrada. A cognição parece ser menos afetada que o desempenho motor. *Todos esses efeitos podem comprometer grandemente a capacidade de conduzir veículos e outras habilidades psicomotoras, especialmente quando combinados aos efeitos do etanol.* Quando o fármaco é dado na hora de dormir, a persistência desses resultados durante as horas que se seguem ao despertar é considerada um efeito adverso. Esses efeitos residuais, relacionados com a dose, podem ter caráter insidioso, porque a maior parte dos indivíduos subestima o grau de seu comprometimento. Pode ocorrer também sonolência diurna residual, mesmo que um tratamento farmacológico bem-sucedido possa reduzir a sonolência diurna resultante da insônia crônica (Dement, 1991). A intensidade e a incidência de toxicidade para o SNC geralmente aumentam com a idade; estão ao mesmo tempo envolvidos fatores farmacocinéticos e farmacodinâmicos (Monane, 1992).

Outros efeitos colaterais relativamente comuns dos benzodiazepínicos são fraqueza, dor de cabeça, visão borrada, vertigem, náuseas e vômitos, desconforto epigástrico e diarreia; são muito mais raras as dores articulares, torácicas e a incontinência. Às vezes, os

benzodiazepínicos anticonvulsivantes na verdade aumentam a frequência de convulsões em pacientes com epilepsia. Os possíveis efeitos adversos das alterações no padrão de sono são discutidos adiante.

Efeitos psicológicos adversos. Os benzodiazepínicos podem causar efeitos paradoxais. O flurazepam aumenta ocasionalmente a incidência de pesadelos — especialmente durante a primeira semana de uso — e às vezes causa tagarelice, ansiedade, irritabilidade, taquicardia e suores. A ocorrência de amnésia, euforia, inquietação, alucinações, sonambulismo, falar ao dormir, outros comportamentos complexos e comportamento hipomaniaco já foi descrita durante o uso de vários benzodiazepínicos. A estimulação de um comportamento bizarro e desinibido já foi notada em alguns usuários, ao passo que em outros podem ocorrer hostilidade e raiva; essas reações são às vezes coletivamente chamadas de *reações de desinibição* ou de *descontrole*. O uso desses agentes ocasionalmente também é acompanhado de paranoia, depressão e ideação suicida. Essas reações paradoxais ou de desinibição são raras e parecem estar relacionadas com a dose. Em consequência da descrição de maior incidência de confusão e de comportamentos anormais, o triazolam foi proibido no Reino Unido, embora o FDA o tenha declarado seguro e eficaz em doses baixas de 0,125-0,25 mg. Pesquisas realizadas no Reino Unido após a proibição verificaram que os pacientes não tinham menos efeitos colaterais com os tratamentos de substituição (Hindmarch e cols., 1993), o que é consistente com estudos controlados que não suportam a conclusão de que tais reações ocorrem mais frequentemente com um benzodiazepínico qualquer do que com todos os outros (Jonas e cols., 1992; Rothschild, 1992).

O uso crônico de benzodiazepínicos traz o risco de desenvolver dependência e uso abusivo (Woods e cols., 1992), mas não com a mesma extensão observada em sedativos mais antigos e em outros fármacos de reconhecido potencial para o uso indiscriminado (Uhlenhuth e cols., 1999). O uso abusivo de benzodiazepínicos inclui a administração de flunitrazepam (não licenciado para uso nos EUA) como “droga de estupro” (*date-rape drug*) (Woods e Winger, 1997). Uma leve dependência pode desenvolver-se em muitos pacientes que tomaram doses terapêuticas de benzodiazepínicos de forma regular por períodos prolongados. Os sintomas de abstinência podem incluir a intensificação temporária dos problemas que originalmente levaram ao uso (p. ex., insônia e ansiedade). Disforia, irritabilidade, suores, sonhos desagradáveis, tremores, anorexia, síncope e tonturas também podem ocorrer, especialmente quando a abstinência de benzodiazepínicos ocorre subitamente (Petursson, 1994). Por esse motivo é prudente reduzir gradualmente as doses, quando o tratamento está para ser interrompido. A despeito dos seus efeitos adversos, os benzodiazepínicos são relativamente seguros. Mesmo doses enormes raramente são fatais, a menos que outros fármacos sejam usados concomitantemente. O etanol é um contribuinte comum para as mortes envolvendo o uso de benzodiazepínicos, e o coma verdadeiro é incomum na ausência de outros depressores do SNC. Embora a *overdose* de um benzodiazepínico raramente cause depressão cardiovascular ou respiratória grave, doses terapêuticas podem comprometer ainda mais a respiração em pacientes com DPOC ou apneia obstrutiva do sono (ver “Respiração” anteriormente neste capítulo).

Pode ocorrer uma ampla variedade de reações alérgicas, hepatotóxicas e hematológicas graves aos benzodiazepínicos, mas a incidência é bem baixa; essas reações já foram associadas ao uso de flurazepam e de triazolam e temazepam. Grandes doses tomadas antes ou durante o trabalho de parto podem causar hipotermia, hipotonia e leve depressão respiratória no neonato. O uso abusivo por parte da gestante pode resultar em síndrome de abstinência no neonato.

Quadro 17-3

Vias de administração e usos terapêuticos dos benzodiazepínicos

COMPOSTO	VIAS DE ADMINISTRAÇÃO ^a	EXEMPLOS DE USOS TERAPÊUTICOS ^b	COMENTÁRIOS	MEIA-VIDA, EM HORAS ^c	DOSES SEDATIVO-HIPNÓTICAS HABITUAIS, EM mg ^d
Alprazolam	Oral	Transtornos de ansiedade, agorafobia	Sintomas de abstinência podem ser especialmente graves	12 ± 2	—
Clordiazepóxido	Oral, IM, IV	Transtornos de ansiedade, tratamento da abstinência alcoólica, pré-medicação anestésica	Ação longa e que por si só determina retirada gradual, por causa dos metabólitos ativos	10 ± 3,4	50-100, 1-4 vezes/dia ^e
Clonazepam	Oral	Distúrbios convulsivos, tratamento adjuvante na mania aguda e em determinados distúrbios do movimento	Surge tolerância aos efeitos anticonvulsivantes	23 ± 5	—
Clorazepato	Oral	Transtornos de ansiedade, distúrbios convulsivos	Um pró-fármaco; a atividade se deve à formação de nordazepam durante a absorção	2,0 ± 0,9	3,75-20, 2-4 vezes/dia ^e
Diazepam	Oral, IM, IV, retal	Transtornos de ansiedade, estado epiléptico, relaxamento muscular esquelético, pré-medicação anestésica	Benzodiazepínico prototípico	43 ± 13	5-10, 3-4 vezes/dia ^e
Estazolam	Oral	Insônia	Contém um anel triazol; os efeitos adversos podem ser semelhantes aos do triazolam	10-24	1-2
Flurazepam	Oral	Insônia	Metabólitos ativos acumulam-se com o uso crônico	74 ± 24	15-30
Lorazepam	Oral, IM, IV	Transtornos de ansiedade, medicação pré-anestésica	Metabolizado somente por conjugação	14 ± 5	2-4
Midazolam	IV, IM	Medicação pré-anestésica e intraoperatória	Rapidamente inativado	1,9 ± 0,6	— ^f
Oxazepam	Oral	Transtornos de ansiedade	Metabolizado somente por conjugação	8,0 ± 2,4	15-30, 3-4 vezes/dia ^e
Quazepam	Oral	Insônia	Metabólitos ativos acumulam-se com o uso crônico	39	7,5-15
Temazepam	Oral	Insônia	Metabolizado principalmente por conjugação	11 ± 6	7,5-30
Triazolam	Oral	Insônia	Rapidamente inativado; pode causar efeitos colaterais inoportunos diurnos	2,9 ± 1,0	0,125-0,25

^aIM, injeção intramuscular; IV, administração intravenosa. ^bOs usos terapêuticos citados como exemplo foram escolhidos para enfatizar que os benzodiazepínicos podem ser, em sua maior parte, usados de forma intercambiável. Em geral, os usos terapêuticos de um determinado benzodiazepínico relacionam-se com a sua meia-vida e podem não condizer com as indicações com as quais é comercializado. Este assunto é abordado mais extensamente no texto. ^cA meia-vida do metabólito ativo pode variar. Ver Apêndice II para informações adicionais. ^dPara informações adicionais acerca das doses, ver o Capítulo 13 (anestesia), o Capítulo 17 (ansiedade) e o Capítulo 19 (distúrbios convulsivos). ^eAprovado como um sedativo-hipnótico apenas para o tratamento da abstinência alcoólica; as doses em um indivíduo não tolerante devem ser menores. ^fAs doses recomendadas variam consideravelmente com cada uso específico, com a condição de cada paciente e com a administração concomitante de outros fármacos.

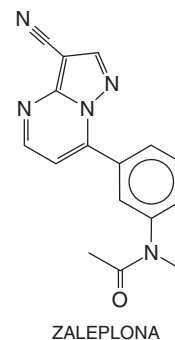
Exceto pelos seus efeitos aditivos com o de outros fármacos sedativos ou hipnóticos, os relatos de interações farmacodinâmicas de importância clínica entre esses e os benzodiazepínicos não são frequentes. O etanol aumenta a taxa de absorção dos benzodiazepínicos e a depressão do SNC a eles associada. A combinação de *valproato* com benzodiazepínicos pode causar episódios psicóticos. As interações farmacocinéticas foram discutidas previamente.

Novos agonistas dos receptores benzodiazepínicos

Os hipnóticos nessa classe são comumente chamados de “compostos Z”. Eles incluem zolpidem, zaleplona, zopiclona (não comercializado nos EUA) e eszopiclona, que é um enantiômero S(+) da zopiclona. Embora os compostos Z não sejam estruturalmente relacionados um ao outro e aos benzodiazepínicos, seu efeito terapêutico como hipnóticos é devido aos efeitos agonistas no local benzodiazepínico do receptor GABA_A. Em comparação com os benzodiazepínicos, os compostos Z são menos eficazes como anticonvulsivantes ou relaxantes musculares, o que pode estar relacionado a sua relativa seletividade para receptores GABA_A que contêm a subunidade α_1 . Durante a última década, os compostos Z substituíram amplamente os benzodiazepínicos no tratamento da insônia. Os compostos Z foram inicialmente promovidos como tendo menos potencial para dependência e para uso abusivo do que os benzodiazepínicos tradicionais. Entretanto, com base na experiência clínica após a comercialização com zopiclona e zolpidem, pode-se esperar tolerância e dependência física durante o uso prolongado de compostos Z, especialmente com doses mais altas (Zammit, 2009). Há cada vez mais relatos de uso abusivo de compostos Z em todo o mundo (Victorri-Vigneau, 2007). A zopiclona e seus isômeros são classificados como fármacos de classe IV nos EUA. A apresentação clínica da *overdose* com compostos Z é semelhante à *overdose* dos benzodiazepínicos e pode ser tratada com o antagonista do benzodiazepínicos flumazenil.

A zaleplona e o zolpidem são eficazes em aliviar a insônia motivada pela incapacidade de conciliar o sono. Ambos já foram aprovados pelo FDA para uso contínuo por até 7-10 dias. Têm eficácia hipnótica prolongada, sem ocorrência de insônia de rebote na interrupção súbita (Mitler, 2000, Walsh e cols., 2000). Têm graus similares de eficácia. O zolpidem tem uma meia-vida de cerca de 2 h, suficiente para cobrir a maior parte de um período típico de 8 h de sono e é atualmente aprovado apenas para uso ao deitar. A zaleplona tem meia-vida mais curta, de cerca de 1 hora, o que oferece a possibilidade de dose segura mais tarde à noite, até 4 h antes da hora prevista para levantar. Como resultado, a zaleplona é aprovada para uso imediato ao deitar ou quando o paciente tem dificuldade de conciliar o sono após essa hora. Em decorrência de sua curta meia-vida, ela não se mostrou diferente do placebo em mensurações da duração do sono e do número de despertares. A zaleplona e o zolpidem podem diferir em efeitos colaterais residuais; a administração do zolpidem muito tarde à noite já se associou à sedação matutina, ao retardo dos tempos de reação e à amnésia anterógrada, situação em que a zaleplona não difere do placebo.

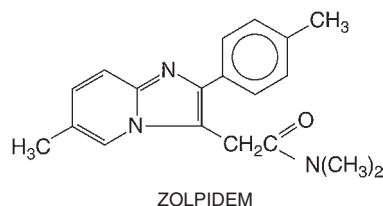
Zaleplona. A zaleplona é um não benzodiazepínico da classe das pirazolpirimidinas.



A zaleplona se conecta preferencialmente ao local de ligação dos benzodiazepínicos sobre os receptores GABA_A que contêm subunidades α_1 . Ela é rapidamente absorvida e alcança concentrações plasmáticas de pico em cerca de 1 hora. Sua biodisponibilidade é de aproximadamente 30%, por causa do metabolismo pré-sistêmico. Tem um volume de distribuição de aproximadamente 1,4 L/kg e uma ligação às proteínas plasmáticas de aproximadamente 60%. É metabolizada em grande parte por aldeído oxidase e em menor extensão pela CYP3A4. Seus metabólitos oxidativos são convertidos em glicuronídeos e eliminados na urina. Menos de 1% da zaleplona é excretada de forma inalterada na urina. Nenhum dos seus metabólitos é farmacologicamente ativo.

A zaleplona (habitualmente administrada em doses de 5, 10 e 20 mg) tem sido estudada em ensaios clínicos envolvendo pacientes com insônia crônica ou transitória (Dooley e Plosker, 2000), concentrando-se nos seus efeitos em diminuir a latência do sono. Indivíduos com insônia crônica ou transitória tratados com zaleplona experimentaram períodos mais curtos de latência do sono do que indivíduos tratados com placebo.

Zolpidem. O zolpidem é um fármaco sedativo-hipnótico não benzodiazepínico. É classificado como um imidazopiridina:



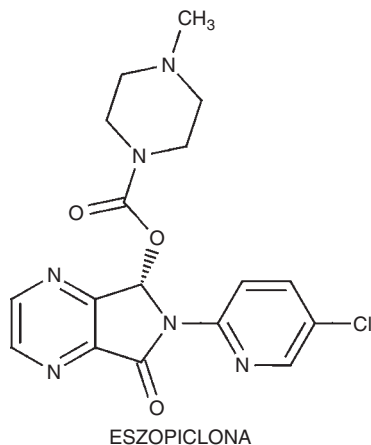
Embora suas ações se devam a efeitos agonistas sobre os receptores GABA_A e geralmente lembrem às dos benzodiazepínicos, o zolpidem produz apenas efeitos anticonvulsivantes fracos em animais de laboratório, e suas ações sedativas relativamente fortes parecem mascarar os efeitos ansiolíticos em vários modelos animais de ansiedade (ver Langtry e Benfield, 1990). Embora sua administração crônica a roedores não produza nem tolerância aos seus efeitos sedativos nem sinais de abstinência quando é interrompido e o flumazenil é injetado (Perrault e cols., 1992), já se observaram tolerância e dependência física na administração crônica de zolpidem a babuínos (Griffiths e cols., 1992). Durante experimentos clínicos nos EUA, os efeitos de abstinência em um período de 48 h de descontinuação do fármaco ocorreram a uma incidência de 1%

ou menos. Foram registrados relatos de uso abusivo, dependência e abstinência após a comercialização.

Ao contrário dos benzodiazepínicos, em humanos normais o zolpidem tem pouco efeito sobre os estágios do sono. Ele é tão eficaz quanto os benzodiazepínicos em diminuir a latência do sono e em prolongar o tempo de sono total em pacientes com insônia. Após a sua interrupção, os efeitos benéficos sobre o sono persistem, segundo relatos, por até uma semana (Herrmann e cols., 1993), mas também já se descreveu insônia de rebote leve, na primeira noite. Apenas raramente e sob circunstâncias pouco habituais surgem tolerância e dependência física (Cavallaro e cols., 1993; Morselli, 1993). De fato, a melhora do tempo de sono induzida pelo zolpidem nos indivíduos com insônia crônica manteve-se durante até 6 meses de tratamento sem sinais de abstinência ou rebote após a sua interrupção (Kummer e cols., 1993). No entanto, para insônia, ele é aprovado apenas para tratamentos de curta duração. Em doses terapêuticas (5-10 mg), a produção de sedação diurna residual ou amnésia não é frequente, sendo também baixa a incidência de outros efeitos adversos (p. ex., queixas gastrintestinais ou tonturas). Tal como ocorre com os benzodiazepínicos, a *overdose* de zolpidem não produz depressão respiratória grave, a menos que outros agentes (p. ex., etanol) também sejam ingeridos (Garnier e cols., 1994). Doses hipnóticas aumentam a hipoxia e a hipercapnia dos pacientes com apneia obstrutiva do sono.

O zolpidem é prontamente absorvido a partir do trato gastrintestinal; o metabolismo hepático de primeira passagem resulta em uma biodisponibilidade oral de cerca de 70%, mas este valor é mais baixo quando o fármaco é ingerido com alimentos, por causa da absorção mais lenta e do aumento do fluxo sanguíneo hepático. É eliminado quase que inteiramente por conversão a produtos inativos no fígado, em grande parte por oxidação dos grupos metila existentes sobre os anéis fenila e imidazopiridina aos correspondentes ácidos carboxílicos. Sua meia-vida plasmática é de aproximadamente 2 h em indivíduos com função e fluxo sanguíneo hepático normais. Esse valor pode elevar-se duas vezes ou mais nos indivíduos com cirrose e também tende a ser maior em indivíduos idosos; o ajuste das doses é com frequência necessário em ambas as categorias de pacientes. Embora pouco ou nenhum zolpidem inalterado seja encontrado na urina, a eliminação é mais lenta em pacientes com insuficiência renal crônica, em grande parte devido a um aumento no seu volume aparente de distribuição.

Eszopiclona. A eszopiclona é o enantiômero S(+) ativo da zopiclona. A eszopiclona não tem semelhança estrutural com benzodiazepínicos, zolpidem ou zaleplona.



A eszopiclona é usada para tratamento prolongado de insônia e para a manutenção do sono. É prescrita para pacientes que têm dificuldades para dormir, assim como para aqueles que têm dificuldade de permanecer dormindo e está disponível em comprimidos de 1, 2 ou 3 mg.

A eszopiclona foi aprovada pelo FDA com base em seis experimentos clínicos placebo-controlados randomizados que mostraram sua eficácia no tratamento da insônia transitória (Rosenberg e cols., 2005) e crônica. No estudo de insônia transitória, os indivíduos que receberam o fármaco apresentaram redução da latência para manter-se dormindo, aumento da eficiência do sono e menos ocorrências de despertar, como medido tanto por polissonografia quanto questionário de manhã. Não houve efeitos psicomotores posteriores observados no dia seguinte. A eszopiclona também possui eficácia como auxiliar do sono quando tomado cronicamente, por até 12 meses (Melton e cols., 2005). Todos os estudos crônicos conduzidos até o momento constataram que a eszopiclona reduziu a latência para início do sono. Não foi observada nenhuma tolerância, nem sinais de abstinência grave, como convulsões ou insônia de rebote, notadas com a descontinuação do fármaco. Entretanto, há relatos desse tipo para a zopiclona, o racemato usado fora dos EUA. Abstinência branda que consiste em sonhos anormais, ansiedade, náuseas e mal-estar estomacal podem ocorrer (taxa igual ou inferior a 2%). Um efeito adverso menor da eszopiclona foi paladar amargo. A eszopiclona é uma substância controlada da Lista IV nos EUA.

A eszopiclona é absorvida rapidamente após administração oral, com uma biodisponibilidade de aproximadamente 80% e apresenta ampla distribuição em todo o corpo. É 50-60% ligada às proteínas plasmáticas e tem uma meia-vida de aproximadamente 6 h. É metabolizada por CYP 3A4 e 2E1. Acredita-se que a eszopiclona exerça seus efeitos promotores do sono através de seu aumento da função do receptor de GABA_A no local de ligação benzodiazepínico (Hanson e cols., 2008; Jia e cols., 2009).

FLUMAZENIL: UM ANTAGONISTA DO RECEPTOR DE BENZODIAZEPÍNICOS

O flumazenil, o único membro desta classe, é um imidazobenzodiazepínico (Quadro 17-1) que se comporta como um antagonista do receptor benzodiazepínico específico (Hoffman e Warren, 1993). O flumazenil liga-se com alta afinidade a locais específicos sobre o receptor GABA_A, onde antagoniza competitivamente a ligação e os efeitos alostéricos dos benzodiazepínicos e de outros ligandos. O flumazenil antagoniza tanto os efeitos eletrofisiológicos quanto os comportamentais dos benzodiazepínicos agonistas e agonistas inversos e das β -carbolinas. O fármaco é administrado por via intravenosa.

Em modelos animais, as ações farmacológicas intrínsecas do flumazenil são sutis: em doses baixas, efeitos que lembram os dos agonistas inversos são às vezes detectados, ao passo que em doses altas leves efeitos similares aos dos benzodiazepínicos são frequentemente evidentes. As evidências de atividade intrínseca em indivíduos humanos são ainda mais vagas, exceto por modestos efeitos anticonvulsivantes em doses altas. Entretanto, não se pode confiar nesses efeitos para uso terapêutico, pois em certas circunstâncias a administração de flumazenil pode precipitar convulsões (discutido adiante).

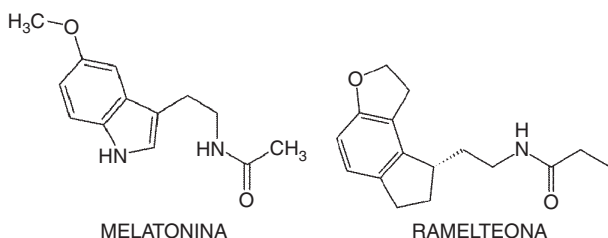
O flumazenil está disponível apenas para administração intravenosa. Com administração intravenosa, o flumazenil é eliminado quase inteiramente por metabolismo hepático para inativar produtos com uma meia-vida de aproximadamente 1 hora; a duração dos efeitos clínicos em geral é de apenas 30-60 min. Embora absorvido rapidamente após a administração oral, 25% ou menos alcançam a circulação sistêmica devido ao extenso metabolismo de primeira passagem; doses orais eficazes tendem a causar cefaleia e tonturas.

As principais indicações para o seu uso são o tratamento das suspeitas de *overdose* por benzodiazepínicos e a reversão dos efeitos sedativos produzidos por benzodiazepínicos administrados durante a anestesia geral ou durante procedimentos diagnósticos e/ou terapêuticos.

A administração de uma série de pequenas injeções é preferível à de uma única injeção em bolo. Uma dose total de 1 mg de flumazenil, dada durante 1-3 min, é com frequência, suficiente para abolir os efeitos de doses terapêuticas de benzodiazepínicos: pacientes com suspeita de *overdose* por benzodiazepínicos devem responder adequadamente a uma dose cumulativa de 1-5 mg administrados durante 2-10 min; a ausência de resposta a 5 mg de flumazenil sugere fortemente que um benzodiazepínico não é a principal causa da sedação. Cursos adicionais de tratamento com flumazenil podem ser necessários após 20-30 min, se a sedação reaparece. Ele não é eficaz na *overdose* de barbitúricos ou de antidepressivos tricíclicos usados isoladamente. Ao contrário, a administração de flumazenil nesse contexto pode desencadear convulsões, especialmente em pacientes envenenados por antidepressivos tricíclicos (Spivey, 1992). Convulsões ou outros sintomas de abstinência também podem ser precipitados em pacientes que estiveram tomando benzodiazepínicos por períodos prolongados e nos quais podem ter se desenvolvido tolerância e/ou dependência.

CONGÊNERES DA MELATONINA

Ramelteona. A ramelteona é um análogo tricíclico sintético da melatonina com nome químico (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetraidro-2H-indenol[5,4-b]furan-8-il)etil]propionamida. Foi aprovado nos EUA em 2005 para o tratamento de insônia, especificamente dificuldades para iniciar o sono. Diferentemente dos outros fármacos licenciados pelo FDA para insônia, a ramelteona não é uma substância controlada.



Mecanismo de ação. Os níveis de melatonina no núcleo supraquiasmático elevam-se e caem de maneira circadiana, sendo que a concentração aumenta à noite quando o indivíduo prepara-se para dormir, e depois atinge um platô e finalmente cai à medida que a noite prossegue. Os dois GPCR para melatonina, MT₁ e MT₂, são encontrados no núcleo supraquiasmático, sendo que cada um desempenha um papel diferente no sono. A ligação de agonistas, como a melatonina, em receptores MT₁ promove o início do sono enquanto a ligação da melatonina aos

receptores MT₂ muda a sincronia do sistema circadiano (Liu e cols., 1997). A ramelteona liga-se tanto aos receptores MT₁ quanto MT₂ com alta afinidade mas, diferentemente da melatonina, não se liga de maneira apreciável a quinona redutase 2, o receptor estruturalmente não relacionado de MT₃ (Nosjean e cols., 2000). Não se sabe se a ramelteona liga-se a qualquer outra classe de receptores, como acetilcolina nicotínica, neuropeptídeos, dopamina ou receptores opiáceos ou local de ligação ao benzodiazepínico nos receptores GABA_A.

Farmacologia clínica. As diretrizes de prescrição sugerem que se deve tomar um comprimido de 8 mg aproximadamente 30 min antes de dormir. A ramelteona é rapidamente absorvida no trato gastrointestinal e obtém-se um pico de concentração sérica em 1 hora (Hibberd e Stevenson, 2004). Devido ao significativo metabolismo de primeira passagem que ocorre após administração oral, a biodisponibilidade da ramelteona é menos de 2% (Amakye e cols., 2004). Na corrente sanguínea, aproximadamente 80% da ramelteona são ligados à proteína (Takeda Pharmaceuticals North America, 2006). O fármaco é amplamente metabolizado pelas CYP 1A2, 2C e 3A4 com meia-vida de aproximadamente 2 h em seres humanos. Dos quatro metabólitos, um, M-II, atua como um agonista nos receptores MT₁ e MT₂ e pode contribuir para os efeitos promotores do sono da ramelteona.

A ramelteona é eficaz no combate à insônia transitória e crônica. Os indivíduos que receberam 16 ou 64 mg de ramelteona em um experimento clínico apresentaram latência significativamente menor para início do sono, assim como aumento do tempo total de sono, comparado com controles placebo (Roth e cols., 2005); o fármaco geralmente foi bem tolerado pelos pacientes e não prejudicou a função cognitiva no dia seguinte. A ramelteona também é útil no tratamento da insônia crônica, sendo que não ocorre tolerância em sua redução da latência do início do sono mesmo após 6 meses de administração do fármaco (Mayer e cols., 2009). Demonstrou-se que a latência do sono, avaliada por polissonografia, assim como por questionários subjetivos, é menor em pacientes que recebem ramelteona comparados com controles placebo (Erman e cols., 2006; Zammit e cols., 2007). Não se observou nenhuma evidência de insônia de rebote ou efeitos de abstinência com a retirada da ramelteona. A ramelteona parece atuar produzindo um avanço de fase do ritmo circadiano endógeno (Richardson e cols., 2008).

Em animais, a ramelteona não produz efeitos de estímulo discriminatório semelhantes àqueles dos agonistas do receptor benzodiazepínico e a administração a longo prazo não tem efeitos sobre os comportamentos espontâneos ou operantes, na atividade motora ou na postura (France e cols., 2006). Além disso, a ramelteona não demonstrou efeitos de reforço positivo nos experimentos de auto-administração intravenosa realizados em macacos *rhesus* e não há indicação de risco de uso abusivo em seres humanos (Griffiths e Johnson, 2005).

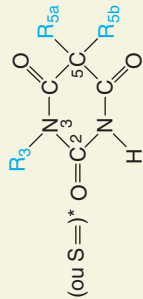
BARBITÚRICOS

Os barbitúricos já foram extensamente usados como sedativo-hipnóticos. Exceto por uns poucos usos especializados, foram em grande parte substituídos por benzodiazepínicos muito mais seguros.

Química. O ácido barbitúrico é a 2,4,6-trioxoexaidropirimidina. Esse composto carece de atividade depressora central, mas a presença de grupos alquila e arila na posição cinco confere atividade sedativo-hipnótica e às vezes outras atividades. A fórmula estrutural para os barbitúricos e as estruturas de alguns compostos selecionados estão incluídas no Quadro 17-4.

Quadro 17-4

Estruturas e principais propriedades farmacológicas de alguns barbitúricos selecionados



COMPOSTO	R ₃	R _{5a}	R _{5b}	VIAS DE ADMINISTRAÇÃO ^b	MEIA-VIDA (horas)	USOS TERAPÊUTICOS	COMENTÁRIOS
Amobarbital	—H	—C ₂ H ₅	—CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	IM, IV	10-40	Insônia, sedação pré-operatória, conduta de emergência nas convulsões	Apenas o sal sódico é administrado por via parenteral
Butobarbital	—H	—C ₂ H ₅	—CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	Oral	35-50	Insônia, sedação pré-operatória	A redistribuição encurta para 8 h a duração da ação de uma única dose
Mefobarbital	—CH ₃	—C ₂ H ₅		Oral	10-70	Distúrbios convulsivos, sedação diurna	Anticonvulsivante de segunda linha
Metóexital	—CH ₃	—C ₂ CH=CH ₂	—CH(CH ₃)C≡CCCH ₂ CH ₃ CH ₃	IV	3-5 ^c	Indução e manutenção de anestesia	Apenas o sal sódico está disponível; uma única injeção resulta em 5-7 min de anestesia ^c
Pentobarbital	—H	—C ₂ H ₅	—CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₃	Oral, IM, IV, retal	15-50	Insônia, sedação pré-operatória, conduta de emergência nas convulsões	Apenas o sal sódico é administrado por via parenteral
Fenobarbital	—H	—C ₂ H ₅		Oral, IM, IV	80-120	Distúrbios convulsivos, estado epiléptico, sedação diurna	Anticonvulsivante de primeira linha; apenas o sal sódico é administrado por via parenteral
Secobarbital	—H	—C ₂ CH=CH ₂	—CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₃	Oral	15-40	Insônia, sedação pré-operatória	Apenas o sal sódico está disponível
Tiopental	—H	—C ₂ H ₅	—CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₃	IV	8-10 ^c	Indução e/ou manutenção de anestesia, sedação pré-operatória, conduta de emergência nas convulsões	Apenas o sal sódico está disponível; injeções únicas resultam em períodos curtos de anestesia ^c

^aCom exceção do tiopental, onde é substituído por S. ^bIM, injeção intramuscular; IV, administração intravenosa; ^cO valor representa a meia-vida terminal determinada pelo metabolismo hepático; a redistribuição que ocorre após a administração parenteral produz efeitos que duram apenas uns poucos minutos.

O grupo carbonila na posição dois toma um caráter ácido por causa do tautomerismo lactama-lactima (“ceto”-“enol”) favorecido pela sua localização entre os dois nitrogênios amido eletro-negativos. A forma lactima é favorecida em solução alcalina, o que resulta em sais. Os barbitúricos nos quais o oxigênio em C2 é substituído por um enxofre são às vezes chamados tiobarbitúricos. Esses compostos são mais lipossolúveis que os correspondentes oxibarbitúricos. Em geral, as alterações estruturais que aumentam a lipossolubilidade diminuem a duração da ação, reduzem a latência do início da atividade, aceleram a degradação metabólica e aumentam a potência hipnótica.

Propriedades farmacológicas

Os barbitúricos deprimem reversivelmente a atividade de todos os tecidos excitáveis. O SNC é extraordinariamente sensível, mas os efeitos diretos sobre os tecidos excitáveis periféricos são fracos mesmo quando são administrados em concentrações anestésicas. Entretanto, déficits sérios da função cardiovascular e de outras funções periféricas ocorrem na intoxicação aguda por barbitúricos.

Sistema nervoso central

Locais e mecanismos de ação sobre o SNC. Os barbitúricos agem por todo o SNC; doses não anestésicas suprimem preferencialmente as respostas polissinápticas. A facilitação é reduzida e a inibição habitualmente se intensifica. O local de inibição é ora pós-sináptico, como nas células piramidais cerebelares e corticais, no núcleo cuneado, substância negra e neurônios de retransmissão talâmicos, ou pré-sinápticos, como na medula espinal. A intensificação da inibição ocorre primariamente nas sinapses onde a neurotransmissão é mediada pela ação do GABA sobre os receptores GABA_A.

Os barbitúricos exercem vários efeitos distintos sobre a transmissão sináptica excitatória e inibitória. Por exemplo, o (-)-pentobarbital potencializa os aumentos induzidos por GABA na condutância de cloreto e deprime, em concentrações similares (abaixo de 10 μ M), as correntes de Ca²⁺ ativadas por voltagem em neurônios de hipocampo isolados; acima de 100 μ M, a condutância de cloreto aumenta mesmo na ausência de GABA (French-Mullen e cols., 1993). O fenobarbital é menos eficaz e muito menos potente na produção desses efeitos, ao passo que o (+)-pentobarbital tem apenas fraca atividade. Assim, as propriedades anticonvulsivantes mais seletivas do fenobarbital e o seu índice terapêutico mais alto podem ser explicados por sua capacidade mais baixa de deprimir a função neuronal, quando comparado aos barbitúricos anestésicos.

Os mecanismos subjacentes às ações dos barbitúricos sobre os receptores GABA_A parecem diferentes dos do GABA ou benzodiazepínicos, por motivos que incluem o seguinte:

- Assim como os benzodiazepínicos, os barbitúricos intensificam a ligação do GABA com os receptores GABA_A de modo dependente de cloreto e sensível a picrotoxina; no entanto, os barbitúricos promovem (em vez de reduzir) a ligação dos benzodiazepínicos.
- Os barbitúricos potencializam as correntes de cloreto induzidas por GABA, prolongando os períodos durante os quais ocorrem

os surtos de abertura do canal, em vez de aumentar a frequência desses surtos, tal como fazem os benzodiazepínicos.

- Apenas as subunidades α e β (e não γ) são necessárias para a ação dos barbitúricos.
- Aumentos induzidos por barbitúricos na condutância de cloreto não são afetados pela supressão dos resíduos de tirosina e treonina na subunidade β que governa a sensibilidade dos receptores GABA_A à ativação por agonistas (Amin e Weiss, 1993).

Concentrações subanestésicas de barbitúricos também podem reduzir as despolarizações induzidas por glutamato (Macdonald e McLean, 1982) (Capítulo 12); apenas os subtipos AMPA de receptores de glutamato sensíveis ao ácido cáinico (Figura 14-10) ou ácido quisquálico parecem afetados (Marszalec e Narahashi, 1993). Em concentrações mais altas que produzem anestesia, o pentobarbital suprime o disparo neuronal repetitivo de alta frequência, aparentemente como resultado da inibição da função de canais de Na⁺ sensíveis à tetrodotoxina dependentes de voltagem (Figura 11-4); nesse caso, entretanto, ambos os estereoisômeros são quase igualmente eficazes (Frenkel e cols., 1990). Em concentrações ainda mais altas, as condutâncias de K⁺ dependentes de voltagem são reduzidas. Consideradas em conjunto, as descobertas de que os barbitúricos ativam os receptores inibitórios GABA_A e inibem os receptores excitatórios AMPA podem explicar os seus efeitos depressores sobre o SNC (Saunders e Ho, 1990).

Os barbitúricos podem produzir todos os graus de depressão do SNC, variando desde leve sedação até anestesia geral. Seu uso para anestesia geral é discutido no Capítulo 19. Determinados barbitúricos, particularmente aqueles contendo um substituinte 5-fenila (p. ex., o fenobarbital e o mefobarbital), têm atividade anticonvulsivante seletiva (Capítulo 21). A sua ação contra a ansiedade é inferior à dos benzodiazepínicos.

Exceto pela atividade anticonvulsivante do fenobarbital e seus congêneres, os barbitúricos possuem baixo grau de seletividade e pequeno índice terapêutico. Assim, não é possível obter um efeito desejado sem evidências de depressão geral do SNC. A percepção e a reação à dor são relativamente poupadas até quase o momento da inconsciência e, em pequenas doses, os barbitúricos aumentam as reações aos estímulos dolorosos. Por essa razão não se pode confiar neles para produzir sedação ou sono na presença de dor, ainda que moderada.

Efeitos sobre os estágios do sono. Doses hipnóticas de barbitúricos aumentam o tempo de sono total e alteram os estágios do sono de modo dependente da dose. Tal como os benzodiazepínicos, eles diminuem a latência do sono, o número de despertares e as durações do sono REM e de ondas lentas. Com a repetição da administração noturna, ocorre em poucos dias alguma tolerância aos efeitos sobre o sono, e o efeito sobre o tempo de sono total pode reduzir-se em até 50% após 2 semanas de uso. A interrupção leva a aumentos de rebote em todos os parâmetros para os quais se descreve uma redução pelos barbitúricos.

Tolerância. Pode ocorrer tolerância farmacodinâmica (funcional) e farmacocinética aos barbitúricos. A primeira contribui mais para a diminuição dos efeitos do que a última. Com a administração crônica de doses gradualmente crescentes, a tolerância farmacodinâmica continua a se desenvolver durante um período de semanas a meses, dependendo do esquema de doses, ao passo que a farmacocinética alcança seu pico em um período de uns poucos dias a 1 semana. A tolerância aos efeitos sobre o humor, a sedação e a hipnose ocorre mais prontamente e é maior que a tolerância aos efeitos anticonvulsivantes e letais; assim, à medida que ela aumenta, o índice terapêutico diminui. A tolerância farmacodinâmica aos barbitúricos confere tolerância cruzada a todos os fármacos depressores do SNC, inclusive o etanol.

Uso abusivo e dependência. Tal como ocorre com os outros depressores do SNC, os barbitúricos estão sujeitos ao uso abusivo, e alguns indivíduos desenvolvem dependência (Capítulo 24). Além do mais, podem ter efeitos euforizantes.

Estruturas nervosas periféricas. Os barbitúricos deprimem seletivamente a transmissão nos gânglios autônomos e reduzem a excitação nicotínica pelos ésteres de colina. Esse efeito pode responder, pelo menos em parte, pela queda da pressão arterial produzida pelos oxibarbítúricos intravenosos e pela intoxicação grave por barbitúricos. Nas junções neuromusculares esqueléticas, os efeitos bloqueadores da *tubocurarina* e do *decametônio* são igualmente intensificados durante a anestesia com barbitúricos. Essas ações provavelmente resultam da capacidade dos barbitúricos de inibir, em concentrações hipnóticas e anestésicas, a passagem de corrente através dos receptores colinérgicos nicotínicos. Vários mecanismos distintos parecem envolvidos e há pouca evidência de estereosseletividade.

Respiração. Os barbitúricos deprimem igualmente o impulso respiratório e os mecanismos responsáveis pelo caráter rítmico da respiração. O impulso neurogênico é reduzido por doses hipnóticas, mas habitualmente não mais do que durante o sono natural. Entretanto, esse impulso é essencialmente eliminado por uma dose 3 vezes maior que a usada normalmente para induzir o sono. Tais doses também suprimem o impulso hipóxico e, em menor extensão, o quimiorreceptor. Em doses ainda maiores, o poderoso impulso hipóxico também falha. Entretanto, a margem de segurança entre os planos mais superficiais da anestesia cirúrgica e a depressão respiratória perigosa é suficientemente grande para permitir que os barbitúricos de ação ultracurta sejam usados, com as devidas precauções, como agentes anestésicos.

Os barbitúricos deprimem apenas levemente os reflexos protetores, até que o grau de intoxicação seja suficiente para produzir grave depressão respiratória. Tosse, espirros, soluços e laringospasmo podem ocorrer quando se empregam barbitúricos como anestésicos intravenosos. De fato, o laringospasmo é uma das principais complicações da anestesia com barbitúricos.

Sistema cardiovascular. Quando administrados por via oral em doses sedativas ou hipnóticas, os barbitúricos não produzem efeitos cardiovasculares significativos e declarados, exceto por uma leve diminuição da pressão arterial e da frequência cardíaca, tal como ocorre no sono normal. Em geral, os efeitos da anestesia com tiopental sobre o sistema cardiovascular são benignos, em comparação com os dos agentes anestésicos voláteis; não há habitualmente alteração ou queda na pressão arterial média (Capítulo 19).

Aparentemente, uma diminuição do débito cardíaco é em geral suficiente para compensar um aumento na resistência periférica, que às vezes se acompanha de um aumento na frequência cardíaca. Os reflexos cardiovasculares estão embotados pela inibição parcial da transmissão ganglionar. Isto é mais evidente em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva ou choque hipovolêmico, cujos reflexos já estão operando maximamente e em quem os barbitúricos podem causar uma queda exagerada da pressão arterial. Como os barbitúricos também comprometem os ajustes cardiovasculares

reflexos à inflação pulmonar, a respiração por pressão positiva deve ser usada com cautela e apenas quando necessário para manter a ventilação pulmonar adequada em pacientes anestesiados ou intoxicados com um barbitúrico.

Observam-se com frequência outras alterações cardiovasculares quando o tiopental e outros tiobarbitúricos intravenosos são administrados após medicação pré-anestésica convencional, incluindo redução do fluxo sanguíneo renal e cerebral, com notável queda na pressão do LCS. Embora as arritmias cardíacas sejam observadas apenas infrequentemente, a anestesia intravenosa com barbitúricos pode aumentar a incidência de arritmias ventriculares, especialmente quando a epinefrina ou o halotano estão também presentes. As concentrações anestésicas de barbitúricos têm efeitos eletrofisiológicos diretos sobre o coração: além de deprimir os canais de Na^+ , eles reduzem a função de pelo menos dois tipos de canais de K^+ (Nattel e cols., 1990; Pancrazio e cols., 1993). Entretanto, a depressão direta da contratilidade cardíaca ocorre apenas quando são administradas doses várias vezes superiores às necessárias para anestesiá-lo, o que provavelmente contribui para a depressão cardiovascular que acompanha o envenenamento agudo por barbitúrico.

Trato GI. Os oxibarbítúricos tendem a diminuir o tônus da musculatura gastrointestinal e a amplitude das contrações rítmicas. O *locus* da ação é em parte periférico e em parte central, dependendo da dose. Uma dose hipnótica não retarda significativamente o esvaziamento gástrico em seres humanos. Provavelmente, o alívio de vários sintomas GI por doses sedativas se deve em grande parte à ação depressora central.

Fígado. Os efeitos mais bem conhecidos dos barbitúricos sobre o fígado são os exercidos sobre o sistema metabolizador microsomal de fármacos (Capítulo 6), um local no qual podem ocorrer interações medicamentosas significativas. Esses efeitos variam com a duração da exposição ao barbitúrico.

Agudamente, os barbitúricos se combinam a várias enzimas do CYP e inibem a biotransformação de um número de outros fármacos e substratos endógenos, como os esteroides; outros substratos podem inibir reciprocamente as biotransformações dos barbitúricos. Podem ocorrer interações medicamentosas mesmo quando as outras substâncias e os barbitúricos são oxidados por diferentes sistemas enzimáticos microsomais.

A administração crônica de barbitúricos aumenta notavelmente o conteúdo de proteína e lipídeos no retículo endoplasmático liso hepático, bem como a atividade da glicuroniltransferase e das CYPs 1A2, 2C9, 2C19 e 3A4. A indução dessas enzimas aumenta o metabolismo de um número de fármacos e substâncias endógenas, incluindo hormônios esteroides, colesterol, sais biliares e vitaminas K e D. Isto também resulta em um aumento da taxa de metabolismo dos barbitúricos, o que responde parcialmente pela tolerância aos barbitúricos. Muitos sedativo-hipnóticos, vários anestésicos e o etanol também são metabolizados por e/ou induzem as enzimas microsomais, e algum grau de tolerância cruzada pode, portanto, ocorrer. *Nem todas as biotransformações de fármacos e de substratos endógenos são afetadas igualmente, mas uma regra prática conveniente é que na indução máxima em seres humanos, as suas taxas são aproximadamente dobradas.* O efeito indutor não se limita às enzimas microsomais; há, por exemplo, aumentos na sintetase do ácido δ -aminolevulínico (AAL), uma enzima mitocondrial, e na aldeído desidrogenase, uma enzima citosólica. O efeito dos barbitúricos sobre a sintetase do AAL pode causar perigosas exacerbações mórbidas em pessoas com porfiria intermitente.

Rim. No envenenamento barbitúrico agudo podem ocorrer oligúria grave ou anúria, em grande parte devido à notável hipotensão.

Absorção, destino e excreção. Para uso sedativo-hipnótico, os barbitúricos são habitualmente administrados por via oral (Quadro 17-4). Essas doses têm absorção rápida e provavelmente completa; os sais de sódio são absorvidos mais rapidamente do que os ácidos livres correspondentes, especialmente quando em formulações líquidas. O início da ação varia de 10-60 min, dependendo do agente e da formulação, e sofre retardo pela presença de alimentos no estômago. Quando necessárias, as injeções intramusculares de soluções de sais de sódio devem ser feitas profundamente em músculos grandes, para evitar a dor e a possível necrose que podem resultar de injeções mais superficiais. A via intravenosa habitualmente é reservada para o tratamento do estado epilético (fenobarbital sódico) ou para a indução e/ou manutenção de anestesia geral (p. ex., tiopental ou metoexital).

Os barbitúricos distribuem-se amplamente e cruzam prontamente a placenta. Os altamente lipossolúveis, liderados pelos que são usados para induzir anestesia, sofrem redistribuição após a injeção intravenosa. A captação pelos tecidos menos vasculares, especialmente os músculos e a gordura, leva a um declínio da concentração de barbitúrico no plasma e no cérebro. Com o tiopental e o metoexital, o resultado é que os pacientes despertem em 5-15 min após a injeção de doses anestésicas habituais (Capítulo 19).

Exceto pelos menos lipossolúveis aprobarbital e fenobarbital, o metabolismo quase completo e/ou a conjugação dos barbitúricos no fígado precedem a sua excreção renal. A oxidação de radicais em C5 é a mais importante biotransformação que termina a atividade biológica. A oxidação resulta na formação de alcoóis, cetonas, fenóis e ácidos carboxílicos que podem aparecer na urina como tais ou como conjugados de ácido glicurônico. Em algumas instâncias (p. ex., fenobarbital), a *N*-glicosilação é uma importante via metabólica. Outras biotransformações incluem a *N*-hidroxilação, a desulfuração de tiobarbitúricos a oxibarbitúricos, abertura do anel do ácido barbitúrico e a *N*-desalquilação dos *N*-alquilbarbitúricos a metabólitos ativos (p. ex., mefobarbital a fenobarbital). Cerca de 35% do fenobarbital e quase todo o aprobarbital são excretados inalterados na urina. A sua excreção renal pode ser grandemente aumentada por diurese osmótica e/ou pela alcalinização da urina.

A eliminação metabólica dos barbitúricos é mais rápida em pessoas jovens do que em idosos e lactentes, e as meias-vidas aumentam durante a gestação, em parte por causa da expansão do volume de distribuição. A doença hepática crônica, especialmente a cirrose, aumenta frequentemente a meia-vida dos barbitúricos biotransformáveis. A administração repetida, especialmente de fenobarbital, diminui a meia-vida dos barbitúricos metabolizados, em consequência da indução de enzimas microsomais.

Nenhum dos barbitúricos usados para hipnose nos EUA parece ter uma meia-vida de eliminação curta o suficiente para que ocorra eliminação quase completa em 24 h (Quadro 17-4). Entretanto, a relação entre a duração da ação e a meia-vida de eliminação torna-se complexa pelo fato de que enantiômeros de barbitúricos opticamente ativos frequentemente diferem tanto em suas potências biológicas quanto nas taxas de biotransformação. *Todos esses barbitúricos irão acumular durante a administração repetida, a menos que ajustes apropriados sejam feitos nas doses. Além do mais, a persistência no plasma durante o dia favorece o desenvolvimento de tolerância e o uso abusivo.*

Usos terapêuticos

Os principais usos de cada barbitúrico estão listados no Quadro 17-4. Tal como ocorre com os benzodiazepínicos, a seleção de um deles para uma determinada indicação terapêutica baseia-se principalmente em considerações farmacocinéticas.

Usos para o SNC. Os benzodiazepínicos e outros compostos para a sedação substituíram os barbitúricos de maneira ampla. Os barbitúricos, especialmente o butabarbital e o fenobarbital, são usados às vezes para antagonizar os indesejáveis efeitos estimulantes do SNC de vários fármacos, como a efedrina, a dextroanfetamina e a teofilina, embora uma abordagem preferida fosse o ajuste da dose e a substituição dos agentes primários por um tratamento alternativo (ver Capítulo 24).

Efeitos adversos

Pós-efeitos. A sonolência pode durar apenas umas poucas horas após uma dose hipnótica de barbitúricos, mas a depressão residual do SNC é às vezes evidente no dia seguinte; alterações sutis do humor podem ser demonstráveis, bem como o comprometimento do julgamento e das habilidades motoras finas. Já se demonstrou, por exemplo, que uma dose de 200 mg de secobarbital compromete por 10-22 h o desempenho para dirigir veículos ou a habilidade para pilotar aviões. Os efeitos residuais também tomam a forma de vertigens, náuseas, vômitos ou diarreia, ou às vezes podem manifestar-se como franca excitação. O usuário pode despertar levemente intoxicado e sentir-se eufórico e energético; mais tarde, à medida que as demandas das atividades diurnas desafiam as faculdades possivelmente comprometidas, o usuário pode exibir irritabilidade e mau humor.

Excitação paradoxal. Em algumas pessoas, os barbitúricos produzem excitação em vez de depressão e o paciente pode parecer embriagado. Esse tipo de idiosincrasia é relativamente comum entre pacientes geriátricos e debilitados e ocorre mais frequentemente com o fenobarbital e com os *N*-metilbarbitúricos. Os barbitúricos podem causar inquietação, excitação e até mesmo delírio quando ministrados na presença de dor e podem piorar a percepção da dor.

Hipersensibilidade. Ocorrem reações alérgicas, especialmente em pessoas com asma, urticária, angioedema ou condições similares. As reações de hipersensibilidade incluem tumefações localizadas, particularmente das pálpebras, bochechas ou lábios, e dermatite eritematosa. Raramente, o fenobarbital pode causar dermatite esfoliativa potencialmente fatal; a erupção cutânea pode associar-se a febre, delírio e notáveis alterações degenerativas do fígado e de outros órgãos parenquimatosos.

Interações medicamentosas. Os barbitúricos combinam-se com outros depressores do SNC causando depressão grave; o etanol é o mais frequente agressor, sendo também comuns as interações com anti-histamínicos de primeira geração. A isoniazida, o metilfenidato e os inibidores da monoaminoxidase também aumentam os efeitos depressores sobre o SNC.

Os barbitúricos inibem por competição o metabolismo de certos outros fármacos; entretanto, o maior número de interações medicamentosas resulta da indução das enzimas do CYP hepáticas e da aceleração da eliminação de muitos fármacos e substâncias endógenas. O metabolismo das vitaminas D e K se acelera, o que pode comprometer a mineralização óssea e diminuir a absorção de Ca^{2+} em pacientes que tomam fenobarbital e responder pelos defeitos de

coagulação descritos em neonatos cujas mães tenham tomado fenobarbital. A indução de enzimas hepáticas aumenta o metabolismo de hormônios esteroides endógenos, o que pode causar distúrbios endócrinos; e falha dos contraceptivos orais, podendo resultar em gestação indesejada. Os barbitúricos também induzem a geração hepática de metabólitos tóxicos dos clorocarbônicos (clorofórmio, tricloroetileno, tetracloreto de carbono) e promovem, consequentemente, a peroxidação dos lipídeos, o que facilita a necrose periporta do fígado causada por esses agentes.

Outros efeitos adversos. Como aumentam a síntese de porfirina, os barbitúricos são absolutamente contraindicados em pacientes com porfiria intermitente aguda ou porfiria variegada. Em doses hipnóticas, são pequenos os efeitos dos barbitúricos sobre o controle da respiração; entretanto, na presença de insuficiência pulmonar, pode ocorrer depressão respiratória grave, e por este motivo são contraindicados. A injeção intravenosa rápida de um barbitúrico pode causar colapso cardiovascular antes que venha a anestesia, de modo que os sinais de profundidade da anestesia originados do SNC podem não alertar adequadamente sobre a iminente toxicidade. A pressão arterial pode cair para níveis de choque; mesmo a injeção intravenosa lenta de barbitúricos com frequência produz apneia e às vezes laringospasmo, tosse e outras dificuldades respiratórias.

Intoxicação por barbitúricos. A incidência de envenenamento por barbitúrico declinou notavelmente, em grande parte devido a seu menor uso como agentes sedativo-hipnóticos. Não obstante, o envenenamento por barbitúricos é um problema clínico significativo, ocorrendo morte em um pequeno percentual dos casos (Gary e Tresznewsky, 1983). A maior parte dos casos resulta de tentativas deliberadas de suicídio, mas alguns são envenenamentos acidentais de crianças ou de viciados em drogas. A dose letal de barbitúrico varia, mas é provável que haja envenenamento grave quando for ingerida uma dose 10 ou mais vezes maior que a dose hipnótica plena. Se houver também a presença de álcool ou de outros fármacos depressores, as concentrações de barbitúrico que podem causar a morte são mais baixas.

Na intoxicação grave, o paciente está comatoso; a respiração é afetada precocemente. A respiração pode ser ora lenta, ora rápida e superficial. Por fim, a pressão arterial cai, por causa do efeito do fármaco e da hipoxia sobre os centros vasomotores do bulbo; a depressão de contratilidade cardíaca e dos gânglios simpáticos também contribui. As complicações pulmonares (p. ex., atelectasia, edema e broncopneumonia) e a insuficiência renal serão provavelmente as complicações fatais no envenenamento grave por barbitúricos.

O tratamento da intoxicação aguda por barbitúricos baseia-se em medidas gerais de suporte, aplicáveis a muitos aspectos do envenenamento por qualquer depressor do SNC. A hemodiálise ou a hemoperfusão raramente é necessária e o uso de estimulantes do SNC é contraindicado, pois aumenta a letalidade. Se as funções renal e cardíaca são satisfatórias, e se o paciente está hidratado, a diurese forçada e a alcalinização da urina acelerarão a excreção do fenobarbital. Devem-se tomar medidas destinadas a impedir ou tratar a atelectasia e a ventilação mecânica deve ser iniciada quando indicada. Ver Capítulo 4, “Toxicidade por Fármacos e Intoxicação”.

Na intoxicação aguda grave por barbitúricos, o colapso circulatório é uma ameaça importante. Muitas vezes o paciente chega ao hospital com grave hipotensão e choque, e a desidratação é frequentemente grave. Se necessário, a hipovolemia deve ser corrigida, e a manutenção da pressão arterial pode ser auxiliada com dopamina. A insuficiência renal aguda consequente ao choque e à hipoxia responde por cerca de um sexto das mortes. Na eventualidade de insuficiência renal, deve-se instituir a hemodiálise.

OUTROS FÁRMACOS SEDATIVO-HIPNÓTICOS

Muitos fármacos, com diferentes estruturas, foram empregados por suas propriedades sedativo-hipnóticas, como a ramelteona, o paraldeído, o hidrato de cloral e o meprobamato. Com exceção da ramelteona e do meprobamato, as ações farmacológicas desses fármacos geralmente lembram a dos barbitúricos; todos eles são depressores gerais do SNC e podem produzir profunda hipnose com pouca ou nenhuma analgesia; seus efeitos nos estágios do sono são similares aos dos barbitúricos; seus índices terapêuticos são limitados e a intoxicação aguda, que produz depressão respiratória e hipotensão, é conduzida de modo similar ao empregado para o envenenamento por barbitúricos; seu uso crônico pode resultar em tolerância e dependência física; e a síndrome que ocorre após o uso crônico pode ser grave e potencialmente fatal. As propriedades do meprobamato têm alguma semelhança com as dos benzodiazepínicos, mas tem um potencial de uso indiscriminado claramente mais alto e não exerce efeitos seletivos contra a ansiedade.

O uso clínico desses agentes diminuiu acentuada e merecidamente. Alguns deles podem ser úteis em determinadas situações, particularmente em pacientes hospitalizados. As estruturas químicas e as principais propriedades farmacológicas do paraldeído, etclorvinol, hidrato de cloral, meprobamato, glutetímida, metiprilona e etinamato podem ser encontradas em edições anteriores deste livro.

Paraldeído. O paraldeído é um polímero do acetaldeído, basicamente como um poliéter cíclico. O paraldeído tem odor forte e gosto desagradável. Por via oral é um irritante para a garganta e para o estômago e não é administrado por via parenteral por seus efeitos agressivos sobre os tecidos. O uso do paraldeído foi descontinuado nos EUA.

Hidrato de cloral. O hidrato de cloral é formado pela adição de uma molécula de água ao grupo carbonila do cloral (2,2,2-tricloroacetaldeído). O hidrato de cloral pode ser usado para tratar pacientes com reações paradoxais aos benzodiazepínicos. O hidrato de cloral é rapidamente reduzido ao composto ativo, o tricloroetanol ($\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{OH}$), em grande parte pela álcool desidrogenase hepática; após sua administração oral, não se encontram, quantidades significativas de hidrato de cloral no sangue. Portanto, os seus efeitos farmacológicos são provavelmente causados pelo tricloroetanol. De fato, este último composto pode exercer *in vitro* efeitos similares aos dos barbitúricos sobre os canais do receptor GABA_A (Lovinger e cols., 1993).

O hidrato de cloral é mais conhecido nos EUA como um veneno literário, as “gotas nocauteantes” adicionadas a uma bebida alcoólica forte pode produzir um “Mickey Finn” ou “Mickey”, um coquetel dado a um bebedor inadvertido para torná-lo maleável ou inconsciente, sendo o mais famoso deles Sam Spade no romance de 1930 de Dashiell Hammett, *The Maltese Falcon**. Atualmente, quando os detetives bebem vinho em vez de uísque, este uso “fora de bula” (*off-label*) do cloral hidratado desapareceu.

* N. de R.T. Publicado em edição brasileira como “O Falcão Maltês”.

Meprobamato. O meprobamato é um éster *bis*-carbamato; foi introduzido como um agente para combater a ansiedade, e esse continua sendo seu único uso aprovado nos EUA. Entretanto, o meprobamato também se popularizou como um fármaco sedativo-hipnótico e é discutido aqui principalmente por causa da persistência do seu uso para essa finalidade. Se as ações sedativas e ansiolíticas do meprobamato diferem é ainda uma questão não respondida e não há prova clínica da sua eficácia como um agente ansiolítico seletivo em seres humanos.

As propriedades farmacológicas do meprobamato são semelhantes, de diversos modos, às dos benzodiazepínicos. O meprobamato pode, em doses que causam pouco comprometimento da atividade locomotora, liberar os comportamentos suprimidos em animais de laboratório e, embora possa causar depressão difusa do SNC, não produz anestesia. Entretanto, a ingestão de grandes doses de meprobamato isoladamente pode causar depressão respiratória grave e até mesmo fatal, além de hipotensão, choque e insuficiência cardíaca. O meprobamato parece exercer um efeito analgésico leve em pacientes com dores musculoesqueléticas e aumenta o efeito analgésico de outros fármacos.

O meprobamato é bem absorvido quando administrado por via oral. Não obstante, um importante aspecto da intoxicação por meprobamato é a formação de bezoares gástricos, constituídos de comprimidos de meprobamato não dissolvidos; por esta razão o tratamento pode necessitar de endoscopia, com a remoção mecânica do bezoar. A maior parte do fármaco é metabolizada no fígado, principalmente a um derivado hidróxi de cadeia lateral e a glicuronato; a cinética de eliminação pode depender da dose. A meia-vida do meprobamato pode prolongar-se durante a administração crônica, mesmo que possa induzir algumas enzimas CYP hepáticas.

Os principais efeitos indesejáveis das doses sedativas habituais de meprobamato são sonolência e ataxia; doses maiores produzem considerável comprometimento do aprendizado e da coordenação motora e o prolongamento do tempo de reação. Da mesma forma que os benzodiazepínicos, ele aumenta a depressão do SNC produzida por outros fármacos.

A utilização indiscriminada de meprobamato persistiu a despeito de uma substancial redução do seu uso clínico. O *carisoprodol*, um relaxante muscular cujo metabólito ativo é o meprobamato, também tem potencial para uso abusivo e tornou-se popular como uma “droga de rua” (Reeves e cols., 1999). Indivíduos com história de uso abusivo de drogas, preferem-no aos benzodiazepínicos. Após medicação prolongada, a interrupção súbita provoca uma síndrome de abstinência em geral caracterizada por ansiedade, insônia, tremores e, com frequência, alucinações; ocorrem convulsões generalizadas em cerca de 10% dos casos. A intensidade dos sintomas depende da dose utilizada.

Outros agentes. O etomidato é usado nos EUA e em outros países como um anestésico intravenoso, frequentemente em combinação com a fentanila. Sua vantagem é carecer de atividade depressiva pulmonar e vascular, embora tenha um efeito inotrópico negativo sobre o coração. Sua farmacologia e usos anestésicos são descritos no Capítulo 13. Ele também é usado em alguns países como um fármaco sedativo-hipnótico em unidades de cuidados intensivos, durante a respiração por pressão positiva intermitente, na anestesia epidural e em outras situações. Como é administrado apenas por via intravenosa, o seu uso é limitado a contextos hospitalares. A mioclonia comumente observada após doses anestésicas não ocorre após doses sedativo-hipnóticas.

O clometiazol tem propriedades sedativas, relaxante-musculares e anticonvulsivantes. É usado fora dos EUA para hipnose de

idosos e pacientes institucionalizados, para sedação pré-anestésica e especialmente para o tratamento da abstinência de etanol (ver Symposium, 1986b). Administrado isoladamente, os seus efeitos sobre a respiração são leves e o índice terapêutico é alto. Entretanto, são relativamente frequentes as mortes por interações adversas com etanol.

O propofol é um diisopropilfenol altamente lipofílico e rapidamente ativo usado na indução e manutenção de anestesia geral (ver Capítulo 19), bem como na manutenção de uma sedação a longo prazo. A sedação com propofol é de qualidade semelhante à produzida pelo midazolam. O surgimento de sedação ocorre rapidamente devido à sua rápida depuração (McKeage e Perry, 2003). O propofol tem utilidade na sedação durante os cuidados intensivos em adultos (McKeage e Perry, 2003), bem como durante procedimentos de endoscopia gastrointestinal (Heuss e Inauen, 2004) e recuperação transvaginal de oócitos (Dell e Cloote, 1998). Embora seus mecanismos de ação não sejam completamente compreendidos, acredita-se que o propofol aja primariamente pela intensificação da função do receptor GABA_A. Também foram descritos efeitos sobre outros canais controlados por ligandos e GPCR (Trapani e cols., 2000).

Fármacos hipnóticos vendidos sem prescrição. Como parte de uma revisão sistemática dos produtos farmacêuticos vendidos sem receita (VSR) atualmente em curso, o FDA regulamentou que a difenidramina é o único anti-histamínico reconhecido como geralmente seguro e eficaz para uso sem prescrição na promoção do sono. A despeito dos proeminentes efeitos colaterais sedativos encontrados durante o uso de doxilamina e pirilamina, esses agentes foram subsequentemente eliminados dos ingredientes dos medicamentos de promoção do sono noturno vendidos sem receita, nos EUA. Em 2004, a doxilamina recebeu novamente aprovação do FDA como auxiliar do sono e voltou ao mercado sob a forma de comprimidos de 25 mg. Com meia-vida de eliminação de cerca de 9 h (difendramina) e 10 h (doxilamina), esses anti-histamínicos podem ser associados a uma notável sonolência residual diurna quando tomados na noite anterior como auxiliar para o sono.

TRATAMENTO DA INSÔNIA

A insônia é uma das queixas mais comuns na prática médica geral e o seu tratamento depende de um diagnóstico adequado. Embora a função precisa do sono não seja conhecida, um sono adequado melhora a qualidade da vigília diurna e os hipnóticos devem ser judiciosamente usados para evitar o seu comprometimento.

Há vários agentes farmacológicos disponíveis para o tratamento da insônia. O hipnótico “perfeito” deveria possibilitar a ocorrência de um sono com arquitetura normal, em vez de produzir um sono com padrão farmacologicamente alterado. Ele não causaria efeitos no dia seguinte, seja ansiedade de rebote ou persistência da sedação, e não interagiria com outros medicamentos. Seu uso crônico não provocaria dependência ou insônia de rebote após a interrupção. O exercício moderado regular satisfaz todos esses critérios, mas em geral não é eficaz por si só e muitos pacientes são incapazes de exercitar-se. Entretanto, mesmo pequenas sessões de exercício são frequentemente eficazes para promover o sono.

A controvérsia no tratamento da insônia gira em torno de duas questões:

- Tratamento farmacológico *versus* o não farmacológico
- Uso de hipnóticos de curta ação *versus* o de longa ação

Os efeitos colaterais dos medicamentos hipnóticos devem ser ponderados frente às sequelas da insônia crônica, que incluem um aumento de até quatro vezes em acidentes sérios (Balter e Uhlenhuth, 1992). Além da prática farmacológica apropriada, o tratamento da insônia deveria eliminar as causas identificáveis, corrigir a higiene inadequada do sono, interromper o processo de ansiedade que impede de conciliar o sono, treinar o relógio biológico de modo que o máximo de sono ocorra na hora em que se pretende dormir e suprimir o uso de álcool e de outros medicamentos soníferos vendidos sem prescrição (Nino-Murcia, 1992).

Categorias de insônia. A Conferência de Elaboração do Consenso do *National Institute of Mental Health* (1984) dividiu a insônia em três categorias:

- A *insônia transitória* dura menos de três dias, sendo habitualmente causada por um breve estressor ambiental e situacional. Ela pode responder às regras de higiene do sono. Quando são prescritos hipnóticos, eles devem ser usados na menor dose possível e por apenas 2 ou 3 noites. Por outro lado, benzodiazepínicos ministrados em situações agudas, antes de importantes eventos da vida, como exames, podem resultar em comprometimento do desempenho (James e Savage, 1984).
- A *insônia de curto prazo* dura de três dias a três semanas, sendo habitualmente causada por um estressor pessoal, como doença, sofrimentos ou problemas de trabalho. Novamente, a educação para a higiene do sono é o primeiro passo. Os hipnóticos podem ser usados como adjuvantes por 7-10 noites. Eles são mais bem utilizados de maneira intermitente durante esse tempo, fazendo com que o paciente omita uma dose após uma ou duas noites de sono satisfatório.
- A *insônia de longo prazo* é a que dura três semanas ou mais e na qual nenhum estressor específico pode ser identificado. Uma avaliação médica mais completa é necessária nesses pacientes, mas a maior parte não necessita que o sono seja estudado por toda a noite.

Insônia que acompanha doenças psiquiátricas importantes. A insônia causada por doenças psiquiátricas importantes com frequência responde ao tratamento farmacológico específico da doença psiquiátrica. Nos episódios depressivos maiores acompanhados de insônia, por exemplo, os inibidores seletivos da recaptação de serotonina, que podem normalmente causar insônia como um efeito colateral, resultarão de forma habitual em melhora do sono, pois tratam a síndrome depressiva. Em pacientes cuja depressão está respondendo a um inibidor de recaptação da serotonina, mas que têm insônia

persistente como um efeito colateral do medicamento, o uso vespertino judicioso de trazodona pode melhorar o sono (Nierenberg e cols., 1994) e aumentar o efeito antidepressivo do inibidor de recaptação. Entretanto, o paciente deve ser monitorado quanto a ocorrência de priapismo, hipotensão ortostática e arritmias.

O controle adequado da ansiedade em pacientes com transtornos de ansiedade frequentemente produz resolução adequada da insônia associada. O uso de sedativos nesse tratamento está diminuindo por causa da crescente percepção da eficácia de outros agentes, como os antagonistas do receptor β -adrenérgico (ver Capítulo 12) para a ansiedade de desempenho e os inibidores de recaptação de serotonina para transtornos obsessivo-compulsivos e, talvez, para o distúrbio de ansiedade generalizada. A insônia intensa em pacientes com psicose aguda decorrente de esquizofrenia ou mania responde habitualmente a antagonistas dos receptores de dopamina (Capítulos 13 e 16). Os benzodiazepínicos são frequentemente usados como adjuntos nessa situação, para reduzir a agitação; o seu uso deve resultar em melhora do sono.

Insônia que acompanha outras doenças clínicas. Para a insônia de longo prazo decorrente de outras doenças clínicas, o tratamento adequado do distúrbio subjacente, como insuficiência cardíaca congestiva, asma ou DPOC, pode resolver a insônia.

O tratamento adequado da dor em situações de dor crônica, incluindo a dor do câncer terminal, tratará igualmente a dor e a insônia e pode tornar desnecessários os hipnóticos.

Muitos pacientes simplesmente administram mal o seu sono. *Atenção adequada à higiene do sono, incluindo a redução da ingestão de cafeína, a não utilização de álcool, o exercício adequado e a estipulação de horários regulares para dormir e acordar, com frequência reduzirá a insônia.*

Insônia condicionada (aprendida). Nos que não têm nenhuma doença psiquiátrica importante ou qualquer outra doença clínica e nos quais a atenção à higiene do sono é ineficaz, o cuidado deve dirigir-se à insônia condicionada (aprendida). Esses pacientes associaram o quarto de dormir a atividades consistentes com a vigília e não com o sono. Para eles, a cama deve passar a ser usada apenas para o sexo e para o sono. Todas as outras atividades associadas à vigília, mesmo quando quiescentes, como ler ou ver televisão, devem ser feitas fora do quarto de dormir.

Má percepção do estado de sono. Alguns pacientes se queixam de sono ruim, mas não demonstraram evidências polissonográficas objetivas de insônia. O seu tratamento é difícil.

Insônia de longo prazo. Os tratamentos não farmacológicos são importantes para todos os pacientes com insônia de longo prazo. Esses incluem a educação sobre a higiene do sono, o exercício adequado (quando possível), o treinamento de relaxamento e abordagens de modificação comportamental, como restrição do sono e terapias de estímulo e controle. No tratamento pela restrição do sono, o paciente mantém um diário do tempo habitualmente gasto na cama e então estabelece que permanecerá na cama 30-60 min menos. Isso induz um leve déficit, que ajudará depois a conciliar o sono. Nos tratamentos de estímulo e controle, o paciente é instruído a ir para a cama apenas quando sonolento, a usar o quarto de dormir apenas para o sono e para o sexo, a levantar e deixar o quarto de dormir se o sono não ocorrer em 15-20 min, a retornar para a cama apenas quando sonolento, a levantar à mesma hora cada manhã, independente da qualidade do sono na noite precedente, e a evitar os cochilos diurnos. Já se verificou que os tratamentos não farmacológicos para a insônia são particularmente eficazes em reduzir a latência do início do sono e do tempo para despertar após o seu início (Morin e cols., 1994).

Os efeitos colaterais dos agentes hipnóticos podem limitar a sua utilidade para o tratamento da insônia. O seu uso para a insônia de longo prazo é problemático por muitas razões. A utilização de hipnóticos a longo prazo leva a uma diminuição da sua eficácia e pode produzir uma insônia de rebote na interrupção. Quase todos alteram a arquitetura do sono. Os barbitúricos reduzem o sono REM; os benzodiazepínicos reduzem o sono não REM de ondas lentas e, em menor extensão, o sono REM. Embora o significado dessas descobertas não seja claro, está emergindo um consenso de que o sono de ondas lentas é particularmente importante para os processos de restauração física. O sono REM pode ajudar na consolidação do aprendizado. O bloqueio do sono de ondas lentas por benzodiazepínicos pode responder em parte pela diminuição de sua eficácia a longo prazo e também explicar a sua eficácia em bloquear os terrores noturnos, um distúrbio do despertar do sono de ondas lentas.

Os benzodiazepínicos de ação longa podem causar confusão no dia seguinte, com um concomitante aumento das quedas, ao passo que os agentes de curta ação podem produzir ansiedade de rebote. Paradoxalmente, os efeitos amnésicos agudos dos benzodiazepínicos podem ser responsáveis pela descrição subsequente, por parte do paciente, de um sono reparador. Postulou-se que o triazolam induz alterações cognitivas que dificultam a distinção subjetiva entre o despertar e o sono (Mendelson, 1993). A amnésia anterógrada pode ser mais comum com o triazolam. Embora os efeitos deletérios do álcool e da difenidramina sobre o desempenho sejam reduzidos por um cochilo, os do triazolam não o são (Roehrs e cols., 1993).

Os benzodiazepínicos podem piorar a apneia do sono. Alguns pacientes com hipersônia não se sentem reparados após uma noite de sono e por esse motivo pedem pílulas de dormir para melhorar a qualidade do sono. O consenso é de que os hipnóticos não devem ser administrados a pacientes com apneia do sono, especialmente a do tipo obstrutiva, porque diminuem o tônus dos músculos das vias respiratórias superiores ao mesmo tempo em que reduzem a resposta de despertar frente à hipoxia (Robinson e Zwillich, 1989). Esses indivíduos se beneficiam do estudo de seu sono por toda a noite para guiar o tratamento.

Insônia em pacientes idosos. O idoso, tal como o indivíduo muito jovem, tende a dormir em um padrão *polifásico* (múltiplos episódios de sono por dia) em vez do padrão *monofásico* característico dos adultos jovens. Eles podem ter, além do sono noturno, cochilos diurnos únicos ou múltiplos. Esse padrão dificulta a avaliação do tempo adequado de sono. Qualquer um que cochile regularmente irá ter uma redução do tempo de sono noturno sem evidência de comprometimento da vigília diurna, independente da idade. Esse padrão é exemplificado nas culturas onde há sesta e é provavelmente adaptativo.

Nos idosos, há alterações dos perfis farmacocinéticos dos agentes hipnóticos, por causa da redução da água corporal e da função renal e pelo aumento da gordura corporal, que fazem com que os benzodiazepínicos tenham uma meia-vida mais longa. Uma dose que produz um sono prazeroso e uma vigília adequada durante o dia ao longo de uma semana de administração poderá causar confusão diurna e amnésia por volta da terceira semana, à medida que o nível continua a subir, particularmente com o uso de hipnóticos de longa ação. O diazepam, por exemplo, é altamente lipossolúvel e excretado pelo rim. Com o aumento da gordura corporal e com a diminuição na excreção renal que tipicamente ocorrem dos 20 aos 80 anos de idade, a meia-vida do fármaco pode, durante esse intervalo, aumentar quatro vezes.

Pessoas idosas que vivem plenamente, sem comprometimento das vigílias diurnas, podem queixar-se de insônia porque não estão dormindo tanto quanto faziam quando eram mais jovens. O uso não criterioso de hipnóticos nesses indivíduos pode produzir comprometimento diurno da cognição e desse modo degradar a qualidade global de vida.

Uma vez que um paciente idoso tenha tomado benzodiazepínicos por um longo período, seja por ansiedade diurna, ou por sedação noturna, a interrupção do fármaco pode ser um processo longo e complexo. Como as tentativas de abstinência podem não ser bem-sucedidas, torna-se necessário manter o paciente medicado, com especial atenção para os efeitos colaterais diurnos.

Conduta nos pacientes após tratamento de longo prazo com agentes hipnóticos. Pacientes que tomaram hipnóticos por muitos meses ou até mesmo anos são um problema especial (Fleming, 1993). Se um benzodiazepínico foi usado regularmente por duas semanas ou mais, ele deve ser reduzido em vez de interrompido subitamente. Em alguns pacientes fazendo uso de hipnóticos com meia-vida curta, é mais fácil substituí-lo primeiro por um hipnótico com meia-vida longa e só então ir reduzindo as doses. O início dos sintomas de abstinência de medicamentos com meia-vida longa pode tardar. Consequentemente, o paciente deve ser alertado acerca dos sintomas associados à abstinência.

Diretrizes para a prescrição médica no tratamento da insônia. O uso de hipnóticos que agem nos receptores GABA_A, incluindo os hipnóticos benzodiazepínicos e os novos agentes zolpidem, zopiclona e zaleplona, é preferível ao de um barbitúrico, pois têm um índice terapêutico maior, são menos tóxicos em caso de *overdose*, têm efeitos deletérios menores sobre a arquitetura do sono e menor potencial de uso abusivo. Os compostos com meia-vida mais curta devem ser preferidos em pacientes com insônia que se manifesta no início do sono sem ansiedade diurna significativa e que necessitam exercer suas funções com plena eficácia durante o dia. Esses compostos também são apropriados para os idosos pelo reduzido risco de quedas e de depressão respiratória. Entretanto, o paciente e o médico devem estar cientes de que podem também ocorrer o despertar muito precoce pela manhã, a ansiedade diurna de rebote e os episódios amnésicos. Esses efeitos indesejáveis são mais comuns com altas doses de benzodiazepínicos.

Os benzodiazepínicos com meias-vidas mais longas são preferidos por pacientes que têm ansiedade diurna significativa, que são capazes de tolerar a sedação do dia seguinte e que seriam ainda mais comprometidos por uma ansiedade diurna de rebote. Esses benzodiazepínicos também são apropriados para pacientes que recebem tratamento para episódios depressivos maiores, pois os de curta ação podem piorar o despertar muito precoce pela manhã. Entretanto, os benzodiazepínicos de longa ação podem associar-se ao comprometimento cognitivo no dia seguinte ou a um comprometimento cognitivo diurno retardado (*i.e.*, após duas ou quatro semanas de tratamento), como resultado do acúmulo do fármaco pela administração repetida.

Agentes mais antigos, como os barbitúricos, hidrato de cloral e meprobamato, devem ser evitados no tratamento da insônia. Eles têm um alto potencial de uso indiscriminado e são perigosos em caso de *overdose*.

- Amakye DD, Hibberd M, Stevenson SJ. A phase I study to investigate the absolute bioavailability of a single oral dose of ramelteon (TAK-375) in healthy male subjects. *Sleep*, **2004**, 27(Abstract Suppl):A54.
- Amin J, Weiss DS. GABA_A receptor needs two homologous domains of the β -subunit for activation by GABA but not by pentobarbital. *Nature*, **1993**, 366:565–569.
- Balter MB, Uhlenhuth EH. New epidemiologic findings about insomnia and its treatment. *J Clin Psychiatry*, **1992**, 53(Suppl):34–39.
- Burt DR. Reducing GABA receptors. *Life Sci*, **2003**, 73:1741–1758.
- Cavallaro R, Regazzetti MG, Covelli G, Smeraldi E. Tolerance and withdrawal with zolpidem. *Lancet*, **1993**, 342:374–375.
- Dell RG, Cloote AH. Patient-controlled sedation during transvaginal oocyte retrieval: An assessment of patient acceptance of patient-controlled sedation using a mixture of propofol and alfentanil. *Eur J Anaesthesiol*, **1998**, 15:210–215.
- Dement WC. Objective measurements of daytime sleepiness and performance comparing quazepam with flurazepam in two adult populations using the Multiple Sleep Latency Test. *J Clin Psychiatry*, **1991**, 52(Suppl):31–37.
- Dooley M, Plosker GL. Zaleplon: A review of its use in the treatment of insomnia. *Drugs*, **2000**, 60:413–445.
- Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic–pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. *Clin Pharmacokinet*, **2000**, 38:41–57.
- Dujardin K, Guieu JD, Leconte-Lambert C, et al. Comparison of the effects of zolpidem and flunitrazepam on sleep structure and daytime cognitive functions: A study of untreated insomniacs. *Pharmacopsychiatry*, **1998**, 31:14–18.
- Erman M, Seiden D, Zammit G, et al. An efficacy, safety, and dose response study of ramelteon in patients with chronic primary insomnia. *Sleep Med*, **2006**, 7:17–24.
- Essrich C, Lorez M, Benson JA, et al. Postsynaptic clustering of major GABA_A receptor subtypes requires the $\gamma 2$ subunit and gephyrin. *Nature Neurosci*, **1998**, 1:563–571.
- File SE. Tolerance to the behavioral actions of benzodiazepines. *Neurosci Biobehav Rev*, **1985**, 9:113–121.
- Fleming JA. The difficult to treat insomniac patient. *J Psychosom Res*, **1993**, 37(Suppl 1):45–54.
- France CP, Weltman RH, Koek W, et al. Acute and chronic effects of ramelteon in rhesus monkeys (macaca mulatta): Dependence liability studies. *Behav Neurosci*, **2006**, 120:535–541.
- French-Mullen JM, Barker JL, Rogawski MA. Calcium current block by (–)-pentobarbital, phenobarbital, and CHEB but not (+)-pentobarbital in acutely isolated hippocampal CA1 neurons: Comparison with effects on GABA-activated Cl[–] current. *J Neurosci*, **1993**, 13:3211–3221.
- Frenkel C, Duch DS, Urban BW. Molecular actions of pentobarbital isomers on sodium channels from human brain cortex. *Anesthesiology*, **1990**, 72:640–649.
- Garnier R, Guerault E, Muzard D, et al. Acute zolpidem poisoning—analysis of 344 cases. *J Toxicol Clin Toxicol*, **1994**, 32:391–404.
- Gary NE, Tresznewsky O. Clinical aspects of drug intoxication: Barbiturates and a potpourri of other sedatives, hypnotics, and tranquilizers. *Heart Lung*, **1983**, 12:122–127.
- Gillin JC, Spinweber CL, Johnson LC. Rebound insomnia: A critical review. *J Clin Psychopharmacol*, **1989**, 9:161–172.
- Greenblatt DJ. Benzodiazepine hypnotics: Sorting the pharmacokinetic facts. *J Clin Psychiatry*, **1991**, 52(Suppl):4–10.
- Griffiths RR, Johnson MW. Relative abuse liability of hypnotic drugs: A conceptual framework and algorithm for differentiating among compounds. *J Clin Psychiatry*, **2005**, 66(Suppl 9): 31–41.
- Griffiths RR, Sannerud CA, Ator NA, Brady JV. Zolpidem behavioral pharmacology in baboons: Self-injection, discrimination, tolerance and withdrawal. *J Pharmacol Exp Ther*, **1992**, 260:1199–1208.
- Guglielminotti J, Maury E, Alzieu M, et al. Prolonged sedation requiring mechanical ventilation and continuous flumazenil infusion after routine doses of clonazepam for alcohol withdrawal syndrome. *Intensive Care Med*, **1999**, 25:1435–1436.
- Hanson SM, Morlock EV, Satyshur KA, et al. Structural requirements for eszopiclone and zolpidem binding to the gamma-aminobutyric acid type-A (GABA_A) receptor are different. *J Med Chem*, **2008**, 51:7243–7252.
- Herrmann WM, Kubicki ST, Boden S, et al. Pilot controlled, double-blind study of the hypnotic effects of zolpidem in patients with chronic “learned” insomnia: Psychometric and polysomnographic evaluation. *J Int Med Res*, **1993**, 21: 306–322.
- Heuss LT, Inauen W. The dawning of a new sedative: Propofol in gastrointestinal endoscopy. *Digestion*, **2004**, 69:20–26.
- Hibberd M, Stevenson SJ. A phase-I open-label study of the absorption, metabolism, and excretion of (14C)-ramelteon (TAK-375) following a single oral dose in healthy male subjects. *Sleep*, **2004**, 27(Abstract Suppl):A54.
- Hindmarch I, Fairweather DB, Rombaut N. Adverse events after triazolam substitution. *Lancet*, **1993**, 341:55.
- Hoffman, E.J., and Warren, E.W. Flumazenil: A benzodiazepine antagonist. *Clin Pharmacol*, **1993**, 12:641–656.
- Holm KJ, Goa KL. Zolpidem: An update of its pharmacology, therapeutic efficacy and tolerability in the treatment of insomnia. *Drugs*, **2000**, 59:865–889.
- James I, Savage I. Beneficial effect of nadolol on anxiety-induced disturbances of performance in musicians: A comparison with diazepam and placebo. *Am Heart J*, **1984**, 108: 1150–1155.
- Jia F, Goldstein PA, Harrison NL. The modulation of synaptic GABA_A receptors in the thalamus by eszopiclone and zolpidem. *J Pharmacol Exp Ther*, **2009**, 328:1000–1006.
- Jonas JM, Coleman BS, Sheridan AQ, Kalinske RW. Comparative clinical profiles of triazolam versus other shorter-acting hypnotics. *J Clin Psychiatry*, **1992**, 53(Suppl):19–31.
- Kato K, Hirai K, Nishiyama K, et al. Neurochemical properties of ramelteon (TAK-375), a selective MT1/MT2 receptor agonist. *Neuropharmacology*, **2005**, 48:301–310.
- Kleingoor C, Wieland HA, Korpi ER, et al. Current potentiation by diazepam but not GABA sensitivity is determined by a single histidine residue. *Neuroreport*, **1993**, 4:187–190.
- Kriel RL, Cloyd JC, Pellock JM. Respiratory depression in children receiving diazepam for acute seizures: A prospective study. *Dev Med Child Neurol*, **2000**, 42:429–430.
- Kummer J, Guendel L, Linden J, et al. Long-term polysomnographic study of the efficacy and safety of zolpidem in elderly psychiatric in-patients with insomnia. *J Int Med Res*, **1993**, 21:171–184.
- Lader M, File S. The biological basis of benzodiazepine dependence. *Psychol Med*, **1987**, 17:539–547.
- Langtry HD, Benfield P. Zolpidem: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs*, **1990**, 40:291–313.
- Laurijssens BE, Greenblatt DJ. Pharmacokinetic–pharmacodynamic relationships for benzodiazepines (review). *Clin Pharmacokinet*, **1996**, 30:52–76.
- Liu C, Weaver DR, Jin X, et al. Molecular dissection of two distinct actions of melatonin on the suprachiasmatic circadian clock. *Neuron*, **1997**, 19:91–102.
- Lovinger DM, Zimmerman SA, Levitin M, et al. Trichloroethanol potentiates synaptic transmission mediated by γ -aminobutyric acid_A receptors in hippocampal neurons. *J Pharmacol Exp Ther*, **1993**, 264:1097–1103.

- Lüddens H, Pritchett DB, Köhler M, *et al.* Cerebellar GABA_A receptor selective for a behavioural alcohol antagonist. *Nature*, **1990**, 346:648–651.
- Macdonald RL, McLean MJ. Cellular bases of barbiturate and phenytoin anticonvulsant drug action. *Epilepsia*, **1982**, 23(Suppl 1):S7–S18.
- Marszalec W, Narahashi T. Use-dependent pentobarbital block of kainate and quisqualate currents. *Brain Res*, **1993**, 608:7–15.
- Mayer G, Wang-Weigand S, Roth-Schechter B, *et al.* Efficacy and safety of 6-month nightly ramelteon administration in adults with chronic primary insomnia. *Sleep*, **2009**, 32: 351–360.
- McKeage K, Perry CM. Propofol: A review of its use in intensive care sedation of adults. *CNS Drugs*, **2003**, 17:235–272.
- Melton ST, Wood JM, Kirkwood CK, *et al.* Eszopiclone for Insomnia. *Ann Pharmacother*, **2005**, 39:1659–1666.
- Mendelson WB. Pharmacologic alteration of the perception of being awake or asleep. *Sleep*, **1993**, 16:641–646.
- Meyer BR. Benzodiazepines in the elderly. *Med Clin North Am*, **1982**, 66:1017–1035.
- Mitler MM. Nonselective and selective benzodiazepine receptor agonists—where are we today? *Sleep*, **2000**, 23(Suppl 1): S39–S47.
- Monane M. Insomnia in the elderly. *J Clin Psychiatry*, **1992**, 53(Suppl):23–28.
- Morin CM, Culbert JP, Schwartz SM. Nonpharmacological interventions for insomnia: A meta-analysis of treatment efficacy. *Am J Psychiatry*, **1994**, 151:1172–1180.
- Morselli PL. Zolpidem side effects. *Lancet*, **1993**, 342:868–869.
- National Institute of Mental Health Consensus Development Conference. Drugs and insomnia: The use of medications to promote sleep. *JAMA*, **1984**, 251:2410–2414.
- Nattel S, Wang ZG, Matthews C. Direct electrophysiological actions of pentobarbital at concentrations achieved during general anesthesia. *Am J Physiol*, **1990**, 259:H1743–H1751.
- Nierenberg AA, Adler LA, Peselow E, *et al.* Trazodone for antidepressant-associated insomnia. *Am J Psychiatry*, **1994**, 151:1069–1072.
- Nino-Murcia G. Diagnosis and treatment of insomnia and risks associated with lack of treatment. *J Clin Psychiatry*, **1992**, 53(Suppl):43–47.
- Nosjean O, Ferro M, Coge F, *et al.* Identification of the melatonin binding site MT3 as the quinone reductase 2. *J Biol Chem*, **2000**, 275:31311–31317.
- Nugent M, Artru AA, Michenfelder JD. Cerebral metabolic, vascular and protective effects of midazolam maleate: Comparison to diazepam. *Anesthesiology*, **1982**, 56:172–176.
- Oldenhof H, de Jong M, Steenhoek A, Janknegt R. Clinical pharmacokinetics of midazolam in intensive care patients, a wide interpatient variability? *Clin Pharmacol Ther*, **1988**, 43:263–269.
- Pancrazio JJ, Frazer MJ, Lynch C III. Barbiturate anesthetics depress the resting K⁺ conductance of myocardium. *J Pharmacol Exp Ther*, **1993**, 265:358–365.
- Perrault G, Morel E, Sanger DJ, Zivkovic B. Lack of tolerance and physical dependence upon repeated treatment with the novel hypnotic zolpidem. *J Pharmacol Exp Ther*, **1992**, 263:298–303.
- Pettersson H. The benzodiazepine withdrawal syndrome. *Addiction*, **1994**, 89:1455–1459.
- Pritchett DB, Seeburg PH. γ -Aminobutyric acid A receptor $\alpha 5$ -subunit creates novel type II benzodiazepine receptor pharmacology. *J Neurochem*, **1990**, 54:1802–1804.
- Reeves RR, Carter OS, Pinkofsky HB, *et al.* Carisoprodol (SOMA): Abuse potential and physician unawareness. *J Addict Dis*, **1999**, 18:51–56.
- Richardson GS, Zee PC, Wang-Weigand S, *et al.* Circadian phase-shifting effects of repeated ramelteon administration in healthy adults. *J Clin Sleep Med*, **2008**, 4:456–461.
- Robinson RW, Zwillich CW. The effect of drugs on breathing during sleep. In, *Principles and Practice of Sleep Medicine*. (Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds.) Saunders, Philadelphia, **1989**.
- Roehrs T, Claiborne D, Knox M, Roth T. Effects of ethanol, diphenhydramine, and triazolam after a nap. *Neuropsychopharmacology*, **1993**, 9:239–245.
- Rosenberg R, Caron J, Roth T, *et al.* An assessment of the efficacy and safety of eszopiclone in the treatment of transient insomnia in healthy adults. *Sleep Med*, **2005**, 6:15–22.
- Roth T, Roehrs TA. Issues in the use of benzodiazepine therapy. *J Clin Psychiatry*, **1992**, 53(Suppl):14–18.
- Roth T, Stubbs C, Walsh JK. Ramelteon (TAK-375), a selective MT1/MT2-receptor agonist, reduces latency to persistent sleep in a model of transient insomnia related to a novel sleep environment. *Sleep*, **2005**, 28:303–307.
- Rothschild AJ. Disinhibition, amnesic reactions, and other adverse reactions secondary to triazolam: A review of the literature. *J Clin Psychiatry*, **1992**, 53(Suppl):69–79.
- Saunders PA, Ho IK. Barbiturates and the GABA_A receptor complex. *Prog Drug Res*, **1990**, 34:261–286.
- Sieghart W, Fuchs K, Tretter V, *et al.* Structure and subunit composition of GABA_A receptors. *Neurochem Int*, **1999**, 34: 379–385.
- Spivey WH. Flumazenil and seizures: An analysis of 43 cases. *Clin Ther*, **1992**, 14:292–305.
- Symposium (various authors). Modern hypnotics and performance. (Nicholson A, Hippus H, Rütger E, Dunbar G, eds.) *Acta Psychiatr Scand Suppl*, **1986a**, 332:3–174.
- Symposium (various authors). Chlormethiazole 25 years: Recent developments and historical perspectives. (Evans JG, Feuerlein W, Glatt MM, *et al.*, eds.) *Acta Psychiatr Scand Suppl*, **1986b**, 329:1–198.
- Takeda Pharmaceuticals North America. Rozerem prescribing information. **2006**.
- Tanaka E. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with benzodiazepines. *J Clin Pharm Ther*, **1999**, 24: 347–355.
- Trapani G, Altomare C, Liso G, *et al.* Propofol in anesthesia: Mechanism of action, structure–activity relationships, and drug delivery. *Curr Med Chem*, **2000**, 7:249–271.
- Twyman RE, Rogers CJ, Macdonald RL. Differential regulation of γ -aminobutyric acid receptor channels by diazepam and phenobarbital. *Ann Neurol*, **1989**, 25:213–220.
- Uhlenhuth EH, Balter MB, Ban TA, Yang K. International study of expert judgment on therapeutic use of benzodiazepines and other psychotherapeutic medications: IV. Therapeutic dose dependence and abuse liability of benzodiazepines in the long-term treatment of anxiety disorders. *J Clin Psychopharmacol*, **1999**, 19(Suppl 2):23S–29S.
- Victorri-Vigneau C, Dailly E, Veyrac G, Joliet P. Evidence of zolpidem abuse and dependence: results of the French Center for Evaluation and Information on Pharmacodependence (CEIP) network survey. *Br J Clin Pharmacol*, **2007**, 64:198–209.
- Walsh JK, Vogel GW, Scharf M, *et al.* A five-week polysomnographic assessment of zaleplon 10 mg for the treatment of primary insomnia. *Sleep Med*, **2000**, 1:41–49.
- Whiting PJ. The GABA_A receptor gene family: New opportunities for drug development. *Curr Opin Drug Discov Dev*, **2003**, 6:648–657.
- Woods JH, Katz JL, Winger G. Benzodiazepines: Use, abuse, and consequences. *Pharmacol Rev*, **1992**, 44:151–347.
- Woods JH, Winger G. Abuse liability of flunitrazepam. *J Clin Psychopharmacol*, **1997**, 17:1S–57S.
- Zammit G. Comparative tolerability of newer agents for insomnia. *Drug Safety*, **2009**, 32:735–748.
- Zammit G, Erman M, Wang-Weigand S, *et al.* Evaluation of the efficacy and safety of ramelteon in subjects with chronic insomnia. *J Clin Sleep Med*, **2007**, 3:495–504.

18

Capítulo

Opioides, analgesia e tratamento da dor

Tony L. Yaksh e Mark S. Wallace

A dor é um componente presente virtualmente em todas as patologias clínicas e seu tratamento é um imperativo clínico fundamental. Os opioides constituem a base do tratamento da dor, mas o controle eficaz da dor pode envolver, dependendo da condição dolorosa, uma ou mais classes de fármacos, inclusive anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), anticonvulsivantes e antidepressivos. As propriedades desses fármacos não opioides estão descritas nos Capítulos 34, 21 e 15. Este capítulo enfatiza primeiramente as propriedades bioquímicas, farmacológicas e funcionais do sistema opioide, que definem os efeitos dos opioides no processamento da dor, funções endócrino-autônomicas gastrointestinal – e nos circuitos de gratificação-dependência. Em seguida, o capítulo descreve os princípios que governam a utilização dos fármacos opioides e não opioides no tratamento dos estados dolorosos encontrados na prática clínica.

O termo *opióceo* refere-se aos compostos relacionados estruturalmente com os produtos encontrados no ópio, uma palavra deriva de *opos*, o vocábulo grego para “suco”, porque os opiáceos naturais eram derivados da resina retirada da papoula do ópio (*Papaver somniferum*). Os *opióceos* incluem os alcaloides vegetais naturais como morfina, *codeína*, tebaína e muitos derivados semissintéticos. Opióide é qualquer composto, independentemente da sua estrutura, que possua as propriedades funcionais e farmacológicas de um opiáceo. Os opioides endógenos, entre os quais muitos são peptídeos, são os ligandos naturais dos receptores opioides encontrados nos animais. O termo *endorfina* é usado como sinônimo de peptídeos opioides endógenos, mas também se refere a um opioide endógeno específico, β -endorfina. O termo *narcótico* deriva da palavra grega *narkotikos*, que significa “entorpecimento” ou “estupor”. Embora esse termo tenha sido aplicado inicialmente a qualquer fármaco que causasse narcose ou sono, a palavra passou a ser ligada aos opioides e geralmente é usada no contexto legal para descrever várias substâncias que podem causar abuso ou drogadição.

História. A primeira referência inquestionável ao ópio encontra-se nos escritos de Teofrasto, no século III AC. Os médicos árabes eram

bem versados no uso do ópio; os comerciantes árabes introduziram a droga no Oriente, onde era empregado principalmente para o controle da disenteria. Em 1680, Sydenham enalteceu o ópio com as seguintes palavras: “Entre os remédios que Deus Todo Poderoso houve por bem dar ao homem para aliviar-lhe os sofrimentos, nenhum é tão universal e tão eficaz quanto o ópio.”

O ópio contém > 20 alcaloides distintos. Em 1806, Frederick Sertürner, assistente de farmacêutico, descreveu o isolamento por cristalização de uma substância pura no ópio e a denominou morfina, em referência a Morfeu, o deus grego dos sonhos. Na metade do século XIX, o uso de alcaloides puros no lugar de preparações grosseiras de ópio começou a disseminar-se entre os médicos, um fato que coincidiu com o desenvolvimento da seringa hipodérmica e das agulhas ocas, permitindo a injeção direta dessas preparações hidrossolúveis “sob a pele” dos pacientes.

Do mesmo modo que os seus notáveis efeitos benéficos, os efeitos colaterais tóxicos e o potencial de causar dependência dos opioides são também conhecidos há séculos. Durante a guerra civil americana, a administração da “alegria dos soldados” comumente causava a “doença dos soldados”, ou seja, a drogadição opioide desencadeada pela droga usada para controlar as dores crônicas causadas por feridas de guerra. Esses problemas estimularam a busca por analgésicos opioides sintéticos potentes, livres do potencial de causar dependência e outros efeitos colaterais. Em 1874, a descoberta inicial do produto sintético denominado heroína por C. R. Alder Wright em 1874 foi seguida de sua utilização disseminada como supressor da tosse e sedativo que, segundo se afirmava, não causava dependência. Infelizmente, a heroína e todos os compostos sintéticos subsequentes introduzidos na prática clínica compartilham as mesmas propriedades dos opioides clássicos, inclusive seu potencial de causar dependência. Entretanto, a busca por novos agonistas opioides levou à síntese de antagonistas opioides e de compostos com propriedades agonistas-antagonistas mistas, que expandiram as opções terapêuticas e forneceram importantes ferramentas para explorar os mecanismos das ações dos opioides.

Até o início da década de 1970, os efeitos da morfina, da heroína e dos outros opioides como substâncias antinociceptivas e causadoras de dependência estavam bem descritas, mas os mecanismos responsáveis pela interação dos alcaloides opioides com os sistemas biológicos eram desconhecidos. Estudos fisiológicos *in vitro* e *in vivo*, que investigaram a farmacologia dos agonistas opiáceos, seus antagonistas e a tolerância cruzada geraram a hipótese da existência de três receptores opioides diferentes: mu (μ), kappa (κ) e delta (δ) (Martin e cols., 1976). Esses resultados foram complementados pelos estudos demonstrando os diversos sítios de ligação dos ligandos marcados radioativamente para os opiáceos nas membranas das células cerebrais (Goldstein e cols., 1971;

Pert e cols., 1973). A hipótese dos três receptores foi confirmada pela clonagem subsequente, que indicou a existência de três tipos principais de receptores na farmacologia dos opioides (Waldhoer e cols., 2004). Em 2000, o *Committee on Receptor Nomenclature and Drug Classification of the International Union of Pharmacology* adotou os termos de receptores MOP, DOP e KOP (**mu opioid peptide**, ou peptídeo opioide mu etc.). Simultaneamente à identificação desses receptores opioides, Kostelitz e colaboradores (Hughes e cols., 1975) identificaram um fator semelhante aos opiáceos endógenos, que denominaram de *encefalina* (“originada do cérebro”). Pouco depois, foram isoladas duas classes adicionais de peptídeos endógenos, que passaram a ser conhecidos como endorfinas e dinorfinas (Akil e cols., 1984). No trabalho original de Martin, o receptor sigma (σ) foi identificado e parecia representar um sítio de ligação responsável pelos efeitos excitatórios paradoxais dos opiáceos; hoje se sabe que este receptor é o sítio de ligação da fenciclidina e, em termos estritos, não é propriamente um receptor ou sítio receptor dos opiáceos.

SISTEMAS OPIOIDES ENDÓGENOS: AGONISTAS E RECEPTORES

As substâncias presentes no cérebro que atuam por meio de um receptor opioide são conhecidas como opioides endógenos. Existem descritas várias famílias diferentes de opioides endógenos, principalmente encefalinas, endorfinas e dinorfinas. Essas famílias possuem várias propriedades em comum:

- Cada família origina-se de uma proteína precursora grande diferente: pré-pró-opiomelanocortina (POMC), pré-pró-encefalina e pré-pró-dinorfina, respectivamente, que são codificadas por seus genes correspondentes.
- Cada precursor está sujeito a processos de clivagem complexos por enzimas diferentes semelhantes à tripsina, geralmente nos sítios designados por pares de aminoácidos dibásicos, além de várias modificações pós-translacionais que resultam na síntese de vários peptídeos, dos quais alguns são ativos.
- A maioria dos peptídeos opioides com atividade em determinado receptor compartilha da mesma sequência aminoterminal de Tir-Gli-Gli-Fen-(Met ou Leu), seguida de várias extensões C-terminais que formam peptídeos compostos de poucas (5) ou muitas moléculas (Quadro 18-1; as endorfinas com sequências terminais diferentes são exceções).

A sequência da POMC contém vários peptídeos não opioides, inclusive o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), o hormônio estimulador dos melanócitos (α MSH) e a β -lipotropina (β -LPH), todos formados pela clivagem proteolítica da molécula original (POMC). O principal peptídeo opioide derivado da clivagem adicional da β -lipotropina é o agonista opioide potente conhecido como β -endorfina. Embora a β -endorfina contenha a sequência da metencefalina em sua extremidade aminoterminal, ela não é convertida a este peptídeo. A distribuição anatômica das

células que produzem POMC é relativamente limitada ao interior do SNC, ocorrendo principalmente no núcleo arqueado do hipotálamo e no núcleo do trato solitário. Esses neurônios projetam-se amplamente para as áreas límbicas e do tronco cerebral e para a medula espinal. A expressão da POMC também ocorre nos lobos anterior e intermediário da hipófise e nas células das ilhotas pancreáticas. A β -endorfina circulante origina-se principalmente da hipófise, de onde ela e outros hormônios hipofisários são liberados (Capítulo 38).

A pró-encefalina contém muitas cópias da meta-encefalina, bem como uma única cópia da leu-encefalina. Os peptídeos da pra-encefalina estão presentes nas áreas do SNC que parecem estar relacionadas com o processamento dos estímulos dolorosos (p. ex., lâminas I e II da medula espinal, o núcleo trigêmeo espinal e a substância cinzenta periaquedutal), a modulação do comportamento afetivo (p. ex., amígdala, hipocampo, substância ferruginosa e córtex cerebral frontal), a modulação do controle motor (p. ex., núcleo caudado e globo pálido), a regulação do sistema nervoso autônomo (p. ex., bulbo) e funções neuroendócrinas (p. ex., eminência mediana). Embora existam uns poucos tratos de fibras encefalinérgicas longas, estes peptídeos estão presentes principalmente nos interneurônios com axônios curtos. Os peptídeos derivados da pró-encefalina também podem ser encontrados nas células cromafínicas da medula suprarrenal e nos plexos nervosos e nas glândulas exócrinas do estômago e do intestino. Os produtos da pró-encefalina circulante parecem originar-se principalmente dessas áreas.

A pró-dinorfina contém três peptídeos de dimensões diferentes e todos começam com a sequência da leuencefalina: dinorfina A, dinorfina B e neoendorfina (Figura 18-1). Os peptídeos derivados da pró-dinorfina estão amplamente distribuídos nos neurônios e, em menores quantidades, nos astrócitos presentes em todo o cérebro e medula espinal; além disso, estes peptídeos estão comumente coexpressos com outros precursores dos peptídeos opioides.

O peptídeo nociceptina está presente nos neurônios amplamente distribuídos por todo o cérebro (córtex, hipocampo, tronco cerebral e, em menores quantidades, hipotálamo, tálamo, núcleos da rafe e substância cinzenta periaquedutal) e nas estruturas da medula espinal. Além disso, esse peptídeo foi encontrado nos neurônios, nos astrócitos e nos neutrófilos.

Mais recentemente, pesquisadores identificaram uma família de peptídeos que foram denominados de endomorfina: endomorfina-1 (Tir-Pro-Trp-Fen-NH₂) e endorfina-2 (Tir-Pro-Fen-Fen-NH₂) (Zadina e cols., 1997). Em comparação com outros peptídeos opioides, as endomorfina têm estruturas atípicas e demonstram seletividade pelo receptor opioide μ (Fichna e cols., 2007).

É importante ressaltar alguns pontos:

- Nem todas as células que produzem um precursor dos pró-hormônios opioides armazenam e liberam a mesma mistura de peptídeos opioides; isto é atribuído ao processamento diferencial secundário às variações do complemento celular de peptidases que produzem e degradam os fragmentos opioides ativos (Hook e cols., 2008).
- O processamento desses peptídeos é alterado pelas demandas fisiológicas, resultando na liberação de misturas diferentes de peptídeos derivados pós-translação por determinada célula em diferentes condições.
- Os peptídeos opioides estão presentes no plasma e isto reflete sua liberação pelos sistemas secretores como a hipófise e as glândulas suprarrenais, que não dependem da liberação neuroaxial. Por outro lado, os níveis desses peptídeos no cérebro ou na medula espinal e no líquido cerebrospinal (LCS) dependem dos sistemas neuroaxiais e não dos sistemas periféricos.

Quadro 18-1

Ações e seletividades de alguns opioides nos receptores μ , δ e κ

LIGANDOS OPIOIDES	TIPOS DE RECEPTORES		
	μ	δ	κ
Agonistas			
Etorfina	+++	+++	+++
Fentanila	+++		
Hidromorfona	+++		+
Levorfanol	+++		
Metadona	+++		
Morfina ^a	+++		+
Sufentanila	+++	+	+
DAMGO ^a (D-Ala ² ,MeFen ⁴ ,Gli(ol) ⁵]encefalina)	+++		
DPDPE ^b (D-Pen ² ,D-Pen ⁵]encefalina)		++	
[D-Ala ² ,Glu ⁴]deltorfina		++	
DSLET ([D-Ser ² ,Leu ⁵]encefalina-Tre ⁶)	+	++	
SNC80		++	
Bremazocina	+++	++	+++
Buprenorfina	P		--
Butorfanol	P		+++
Etilcetociclazocina	P	+	+++
Nalbufina	--		++
Espiradolina ^c	+		+++
U50,488 ^c			+++
U69,593 ^c			+++
Peptídeos endógenos			
Metencefalina (Tir-Gli-Gli-Fen-Met)	++	+++	
Leuencefalina (Tir-Gli-Gli-Fen-Leu)	++	+++	
β -Endorfina (Tir-Gli-Gli-Fen-Met -Tre-Ser-Glu-Lis-Ser-Gln-Tre-Pro-Leu-Val-Tre-Leu-Fen-Lis-Asn-Ala-Ile-Ile-Lis-Asn-Ala-Tre-Lis-Lis-Gli-Glu)	+++	+++	
Dinorfina A (Tir-Gli-Gli-Fen-Leu -Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lis-Leu-Lis-Trp-Asp-Asn-Gln)	++		+++
Dinorfina B (Tir-Gli-Gli-Fen-Leu -Arg-Arg-Gln-Fen-Lis-Val-Val-Tre)	+		+++
α -Neoendorfina (Tir-Gli-Gli-Fen-Leu -Arg-Lis-Tir-Pro-Lis)	+	+	+++
Endomorfina-1 (Tir-Pro-Trp-Fen-NH ₂)	+++	+	
Nociceptina (orfanina FQ) (Fen-Gli-Gli-Fen-Tre-Gli-Ala-Arg-Lis-Ser-Ala-Arg-Lis-Leu-Ala-Asn-Gln)	-	-	-

(continua)

Quadro 18-1

Ações e seletividades de alguns opioides nos receptores μ , δ e κ (Continuação)

LIGANDOS OPIOIDES	TIPOS DE RECEPTORES		
	μ	δ	κ
Antagonistas			
Naloxona ^d	---	-	--
Naltrexona ^d	---	-	---
CTOP ^a	---		
Diprenorfina	---	--	---
β -Flunaltrexamina ^{a,e}	---	-	++
Naloxonazina	---	-	-
Nor-binaltorfimina	-	-	---
Naltrindol ^b	-	---	-
Naloxona benzoil-hidrazona	---	-	-

^aProtótipo μ preferencial. ^bProtótipo δ preferencial. ^cProtótipo κ preferencial. ^dLigando universal. ^eLigando irreversível. +, agonista; -, antagonista; P, agonista parcial. O número de símbolos é uma medida da potência; a razão para determinado fármaco refere-se à seletividade. Esses valores foram obtidos principalmente de uma revisão conjunta dos resultados fornecidos por estudos farmacológicos com animais *in vitro/in vivo* e por estudos sobre ligação e atividade dos ligandos e devem ser extrapolados cautelosamente aos seres humanos.

Fonte: Reproduzido, com autorização, de Raynor e cols., 1994.

RECEPTORES OPIOIDES

Principais classes dos receptores e sua distribuição

Os três receptores opioides — δ , μ e κ — pertencem à família da rodopsina das GPCRs (Capítulo 3) e apresentam homologia de sequência muito ampla (55-58%). A maior diversidade é encontrada em suas alças extracelulares. Além disso, todos os receptores opioides possuem duas moléculas conservadas de cisteína na primeira e na segunda alças extracelulares, formando uma ponte dissulfídica.

Os receptores opioides μ , κ e δ estão amplamente distribuídos e essa distribuição foi estudada detalhadamente por meio da imuno-histoquímica, da hibridização *in situ* e, mais recentemente, pelas técnicas de imageamento não invasivo. Os efeitos profundos e diversos nas funções do SNC são compatíveis com a densidade e a distribuição diversa dos receptores no cérebro e na medula espinal (Henriksen e cols., 2008). Além disso, esses receptores estão expressos em uma grande variedade de tecidos periféricos, inclusive vasos sanguíneos, coração, vias respiratórias/pulmões, intestino e em muitas células imunes/inflamatórias fixas e circulantes (descritas mais adiante).

Após a clonagem dos receptores opioides clássicos, a proteína semelhante ao receptor opiáceo acoplado à proteína G (ORL1 ou NOP) foi clonada com base em sua homologia estrutural (semelhança de 48-49%) com outros membros da família de receptores

opioides; este receptor tem um ligando endógeno, que é a nociceptina/orfanina (FQ:N/OFQ) (Stevens, 2009). Ver Figura 18-2. Como esse sistema não tem farmacologia opioide (Fioravanti e cols., 2008), ele não será descrito detalhadamente neste capítulo.

Os sítios de ligação da N/OFQ foram localizados principalmente no SNC e estão densamente distribuídos nas regiões corticais, no prosencéfalo ventral, no hipocampo, no tronco cerebral e na medula espinal, bem como em algumas células periféricas como basófilos, células endoteliais e macrófagos.

Subtipos dos receptores dos opiáceos

A existência de três classes de receptores dos opiáceos (MOR, DOR e KOR) é amplamente aceita. Os receptores opioides apareceram precocemente ao longo da evolução dos vertebrados e já estavam presentes com o aparecimento dos vertebrados mandibulados. Os receptores opioides humanos foram mapeados no cromossomo 1p355-33 (DOR), no cromossomo 8q11.23-21 (KOR), no cromossomo 6q25-26 (MOR) e no cromossomo 20q13.33 (NOR) (Dreborg e cols., 2008). As técnicas de hibridização de baixa seletividade não identificaram outros tipos de receptores opioides, além dos que já foram clonados. No entanto, estudos farmacológicos sugeriram a possível existência de no mínimo dois subtipos para cada receptor. Embora os estudos de clonagem não tenham confirmado a existência desses subtipos como classes diferentes, a especificidade modificada para os ligandos opiáceos pode ser causada por vários eventos subjacentes.

Heterodimerização. Na membrana, os receptores opioides podem formar homodímeros e heterodímeros. A dimerização pode alterar as propriedades farmacológicas dos respectivos receptores. Por exemplo, os DORs formam heterodímeros com MORs e KORs. Desse modo, os heterodímeros MOR-DOR e DOR-KOR demonstram menos afinidade pelos agonistas altamente seletivos, menos circulação do receptor induzida pelo agonista e sinergismo mútuo

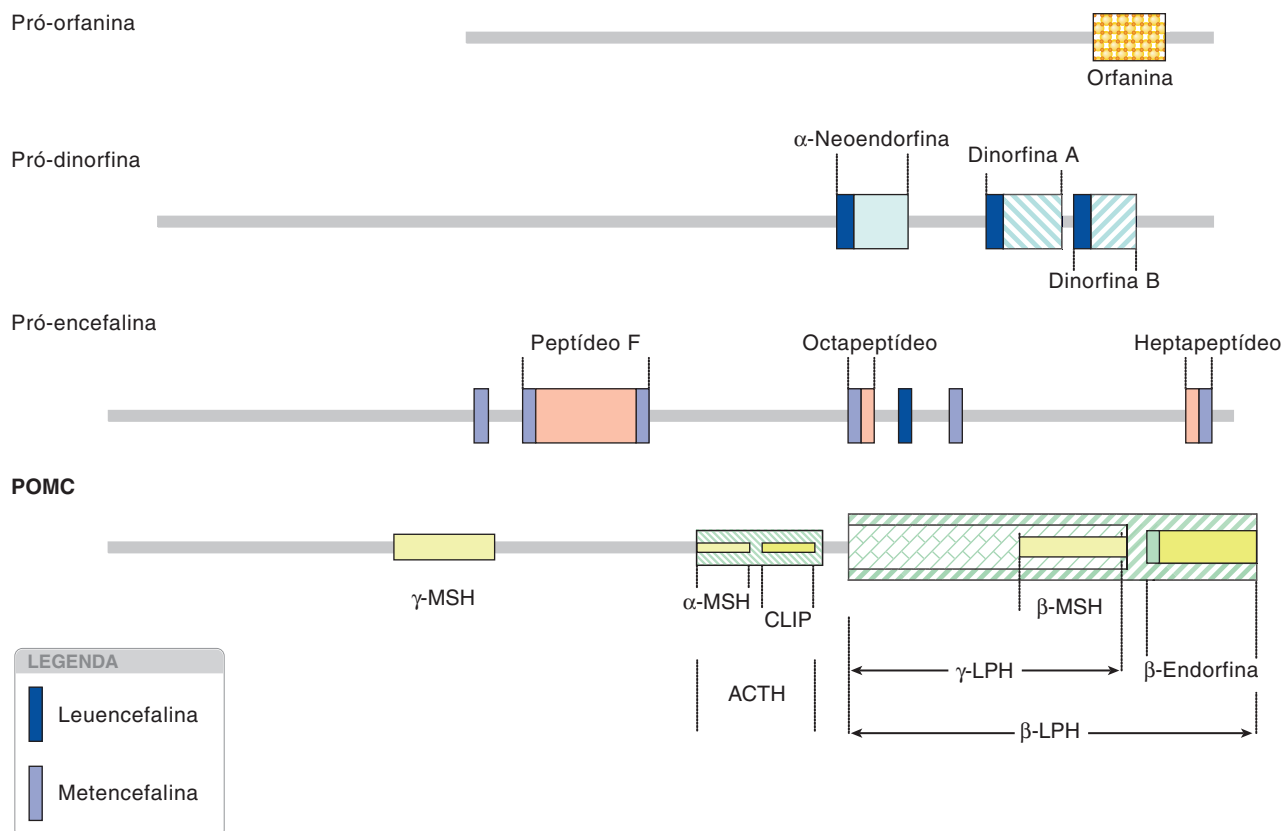


Figura 18-1 Precursores peptídicos. (Reproduzida, com autorização, de Akil e cols., 1998. Direitos autorais © da Elsevier.)

entre os agonistas seletivos do receptor na ligação aos agonistas respectivos e também na sinalização intracelular induzida pelo agonista (Gupta e cols., 2006).

Splicing alternativo do receptor RNA

O *splicing* alternativo do receptor RNA heteronuclear (p. ex., salto de éxons e retenção de introns) parece desempenhar um papel importante na geração da diversidade *in vivo* entre os diversos membros da superfamília GPCR (Capítulo 3). Variantes de montagem existem em cada uma das três famílias de receptores opioides e este *splicing* alternativo dos transcritos do receptor pode ser crucial para a diversidade dos receptores opioides. Por exemplo, o gene *Oprm* humano tem no mínimo dois éxons múltiplos promotores, com muitos éxons gerando no mínimo 11 variantes de montagem, que codificam várias isoformas de ligação da morfina, variando basicamente em sua terminação carboxílica (intracelular). Tendo em vista a importância funcional dos componentes intracelulares das GPCRs, não é surpreendente que existam diferenças significativas nas isoformas dos receptores em termos de ativação da proteína G induzida pelo agonista e interiorização do receptor. É importante ressaltar que estudos demonstraram que essas variantes de montagem estavam expressas *in vivo* (Pan, 2005).

Agonistas/antagonistas dos subtipos de receptores

Os estudos sobre a existência e a função desses receptores dependiam da convergência entre os estudos de estrutura-atividade dos agonistas/antagonistas e de vários ensaios funcionais realizados em sistemas de receptores biológicos e clonados. Foram desenvolvidos agonistas altamente seletivos, que demonstram afinidade específica

pelo respectivo sítio de ligação e ativação do *reporter* acoplado à proteína G nos sistemas de expressão clonada (p. ex., DAMGO para MOR, DPDPE para DOR e U-50,488, e U-69,593 para KOR) (Quadro 18-1). O estudo das funções biológicas dos receptores opioides *in vivo* foi facilitado pela síntese dos antagonistas seletivos. Entre os antagonistas utilizados mais comumente estão os análogos cíclicos da somatostatina, inclusive a CTOP como antagonista do receptor MOR, um derivado da naloxona conhecido como naltrindol como antagonista do receptor DOR, e um derivado bivalente da naltrexona conhecido como nor-binaltorfimina (nor-BNI) como antagonista do receptor KOR. Esses recursos possibilitaram a caracterização da distribuição da ligação que, em conjunto com os estudos imunistoquímicos utilizando anticorpos derivados dos receptores clonados, ajudaram a definir a distribuição anatômica dos receptores e as funções dos respectivos receptores nas funções biológicas. A tomografia por emissão de pósitrons (PET) foi usada para caracterizar a ligação *in vivo* no cérebro com ligandos seletivos marcados isotopicamente (Henriksen e Willoch, 2008). A administração *in vivo* de antagonistas e agonistas seletivos em regiões específicas do cérebro determinou os tipos de receptores e a distribuição anatômica responsável pela mediação dos diversos efeitos dos opioides (ver adiante).

Estrutura dos receptores

Cada receptor consiste em um segmento N-terminal extracelular, sete hélices transmembrana, três alças extracelulares e intracelulares e um segmento C-terminal intracelular característico das GPCRs. Os receptores opioides também têm duas moléculas conservadas de cisteína na primeira e na segunda alças extracelulares, que formam uma ponte dissulfídica.



98-127: nocistatina MPRVRSLFQEEPEPGMEEAGEMEQLQLQ

130-146: orfanina FGGFTGARKSARKLANQ

149-165: orfanina-2 FSEFMRQYLVLSMQSSQ

Figura 18-2 Peptídeos derivados da pró-orfanina humana.

Correlatos estruturais dos requisitos de ligação/acoplamento dos ligandos opiáceos

Estruturas dos receptores opiáceos. Os estudos dos receptores quiméricos e da mutagênese sítio dirigida dos receptores clonados forneceram esclarecimentos definitivos quanto aos determinantes estruturais da interação entre ligando-receptor opioide. Embora haja complexidade significativa (Kane e cols., 2006), vários princípios gerais definem a ligação e a seletividade. Primeiramente, todos os receptores opiáceos apresentam uma bolsa de ligação formada por TM₃-TM₇. Em segundo lugar, a bolsa do respectivo receptor está parcialmente coberta pelas alças extracelulares que, junto com as terminações extracelulares dos segmentos TM, formam um portão que assegura a seletividade e permite que ligandos (principalmente peptídeos) tenham acesso diferenciado aos diferentes tipos de receptor. Desse modo, os alcaloides (p. ex., morfina) ligam-se ao centro da porção transmembrana do receptor, enquanto os ligandos peptídicos longos ligam-se às alças extracelulares. Como foi mencionado, as alças extracelulares demonstram a maior diversidade estrutural entre os receptores. Em terceiro lugar, a seletividade foi atribuída às alças extracelulares: primeira e terceira para os receptores MORs, segunda para os KORs e terceira para os DORs (Waldhoer e cols., 2004). Os antagonistas alcaloides parecem ligar-se a uma região mais profunda da bolsa, impedindo estericamente as alterações conformacionais que resultam no antagonismo funcional.

Relações entre estrutura e atividade. A seletividade dos receptores aos diversos antagonistas opiáceos geralmente é explicada em termos de “mensagem-endereço” (Takemori e Portoghesi, 1992). Desse modo, os elementos compartilhados por todas as estruturas (que refletem os compostos que se ligam a todos os sítios, como a naltrexona) representam a “mensagem”, enquanto os elementos associados ao acoplamento de um ligando a um receptor específico representam o “endereço” estrutural. Os aspectos estruturais comuns que constituem a mensagem são:

- um nitrogênio protonado
- um anel fenólico (que forma tiramina com o nitrogênio protonado)
- um domínio hidrofóbico

A essa “mensagem” são acrescentados uma região “acopladora” variável e o “endereço” que especifica a seletividade do receptor opioide (Figura 18-3). Os refinamentos desse modelo de mensagem-acoplador-endereço resultaram na síntese de novos compostos com especificidade prevista. Para os receptores KOR e DOR, os elementos que constituem o endereço foram definidos. Desse modo, no caso do receptor KOR, um segundo grupo hidrofóbico básico está implicado na formação de uma ponta salina específica; no caso do receptor DOR, um grupo hidrofóbico (p. ex., indol) forma

o endereço. Os ligandos do receptor MOR como a morfina não possuem uma molécula química comum e, desse modo, outros elementos parecem contribuir para a especificidade dos ligandos por este receptor (Kane e cols., 2006).

Correlação entre receptor opiáceo e função da membrana

A ligação dos agonistas causa alterações conformacionais da GPCR e inicia o ciclo de ativação/inativação da proteína G (Capítulo 3). Os receptores μ , κ e δ ligam-se principalmente por meio das proteínas G_i/G_o sensíveis à toxina *pertussis* (embora ocasionalmente também a G_s ou G₁₂). Com a ativação do receptor, o acoplamento G_i/G_o desencadeia vários eventos intracelulares, inclusive:

- Inibição da atividade da adenililciclase
- Redução da abertura dos canais de Ca²⁺ controlados por voltagem
- Estimulação da corrente de K⁺ por vários canais, inclusive os canais de K⁺ retificadores internos ativados pelas proteínas G (GIRKs)
- Ativação da PKC e da PLC β

Assim como ocorre com outras GPCRs, a segunda alça intracelular é responsável pela eficácia da ativação da proteína G, enquanto a terceira alça define a subunidade α que será ativada (Gether, 2000).

Regulação da disposição dos receptores opiáceos

Como ocorre com outras GPCRs, os receptores MORs e DORs podem sofrer interiorização rápida mediada por um agonista por meio de uma via endocítica clássica mediada pela β -arrestina, enquanto os receptores KORs não são interiorizados a exposição prolongada a um agonista (Chu e cols., 1997). Aparentemente, a interiorização dos receptores MORs e DORs ocorre por vias endocíticas parcialmente diferentes, sugerindo interações receptor-específicas com diferentes mediadores do tráfego intracelular. Esses processos podem ser induzidos diferencialmente em função da estrutura do ligando. Por exemplo, alguns agonistas como a etorfina e as encefalinas causam interiorização rápida do receptor, enquanto a morfina não provoca a interiorização do receptor MOR, mesmo que reduza com igual eficácia a atividade da adenililciclase. Além disso, um receptor truncado com acoplamento normal às proteínas G é reciclado constitutivamente da membrana para o citosol (Segredo e cols., 1997), sugerindo que a ativação da transdução dos sinais e a interiorização sejam controladas por mecanismos moleculares diferentes. Esses estudos também reforçam a hipótese de que ligandos diferentes induzam alterações conformacionais diversas no receptor, resultando em reações intracelulares divergentes; isto também pode explicar as diferenças no espectro dos efeitos dos vários opiáceos.

Consequências funcionais da ativação aguda e crônica dos receptores opiáceos

A perda do efeito com a exposição aos opiáceos ocorre depois de intervalos curtos e longos.

Dessensibilização. A ocupação aguda dos receptores opiáceos pelos agonistas resulta na ativação do sistema de sinalização intracelular descrito anteriormente. Em face da ativação transitória (minutos a horas), pode-se observar um fenômeno conhecido como tolerância aguda ou dessensibilização, que é específico para cada receptor e desaparece à medida que ocorre a depuração do agonista com o tempo. A dessensibilização aguda provavelmente depende da fosforilação dos receptores, resultando no desacoplamento do receptor de sua proteína G e/ou na interiorização do receptor.

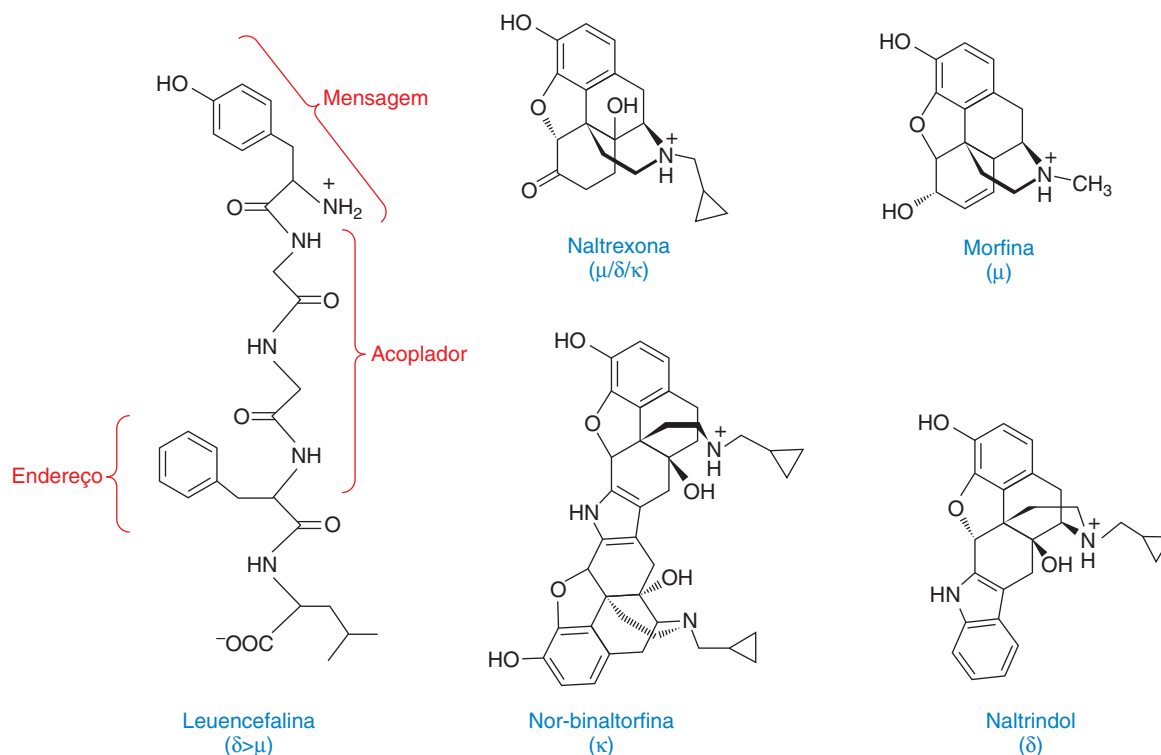


Figura 18-3 Aspectos estruturais dos ligandos opioides contribuem para a seletividade do receptor. O sistema “mensagem-acoplador-destino” (Takemore e Portoghese, 1992) foi refinada e usada para sintetizar ligandos não peptídicos que apresentam especificidade prevista para os receptores opioides. Os ligandos ilustrados acima demonstram alguns dos aspectos comuns (mensagem) e variáveis (acoplador e destino) que parecem contribuir para as interações entre ligando e receptor, tanto para os agonistas quanto os antagonistas dos receptores opioides.

Tolerância. A administração prolongada de um agonista opioide (dias ou semanas) resulta na perda progressiva do efeito do fármaco. Nesse caso, a tolerância depende da redução da eficácia aparente do fármaco com a administração repetida ou contínua do agonista; com a remoção do agonista, a tolerância desaparece depois de várias semanas. Essa tolerância é refletida pela redução do efeito máximo alcançável, ou por um desvio da curva de dose-efeito à direita. Esse fenômeno pode ser evidenciado no nível da cascata intracelular (p. ex., inibição reduzida da adenililciclase) e no nível dos sistemas do organismo (p. ex., perda dos efeitos sedativos e analgésicos).

Essa perda de efeito com a exposição persistente a um agonista opiáceo demonstra várias propriedades essenciais:

- As alterações da resposta são tempo-dependentes, ou seja, as alterações ocorrem a curto prazo (minutos ou horas, como é o caso da dessensibilização) e a longo prazo (semanas ou meses).
- A tolerância ao efeito do fármaco é sobrepujável por doses mais altas do opioide.
- A tolerância é reversível com o tempo, depois da interrupção do uso do fármaco.
- Cada resposta fisiológica desenvolve tolerância com velocidades variáveis. Desse modo, no nível dos sistemas do organismo, alguns pontos terminais demonstram pouca ou nenhuma tolerância (miose pupilar), alguns apresentam tolerância moderada (constipação, vômitos, analgesia e sedação) e outros desenvolvem tolerância rápida (efeito euforizante).
- Em geral, os agonistas opiáceos de determinada classe comumente mostram resposta reduzida em um sistema que se tornou tolerante a outro fármaco da mesma classe (p. ex., tolerância cruzada entre os agonistas μ , com a morfina e a fentanila).

A totalidade dessa tolerância cruzada não é invariável e forma a base da alternância entre os fármacos opioides utilizados no tratamento clínico. Alguns pesquisadores sugeriram que essa tolerância cruzada parcial reflete diferenças pequenas, embora importantes, nos receptores com os quais se ligam os diversos opiáceos da mesma classe (Pasternak, 2005).

Dependência. No estado de tolerância, observa-se o fenômeno da dependência. O termo dependência descreve um estado de adaptação evidenciada pela síndrome de abstinência específica para a classe de receptor/fármaco, que é produzida pela interrupção da exposição à substância (p. ex., abstinência do uso de uma droga) ou pela administração de um antagonista (p. ex., naloxona). A abstinência evidencia-se pela ocorrência exagerada de sinais exacerbados de ativação celular. No SNC, as alterações descritas incluem atividade aumentada da adenililciclase, a liberação de aminoácidos e citocinas excitatórias, a ativação da microglia e dos astrócitos e a iniciação dos processos de apoptose. Esses indicadores de hiperexcitabilidade também são encontrados nos plexos periféricos como os que existem no trato GI e nos gânglios autonômicos (descritos adiante). No nível dos sistemas do organismo, a abstinência evidencia-se por ativações somatomotora e autonômica significativas (manifestada por agitação, hiperalgesia, hipertermia, hipertensão, diarreia, dilatação pupilar e secreção de quase todos os hormônios hipofisários e adrenomedulares) (Kreek e cols., 1998). Esses fenômenos são considerados altamente aversivos e motivam o usuário da droga a fazer esforços extremos para evitar o estado de abstinência. Coerente com a seletividade dos efeitos para cada receptor, os sinais de abstinência observados nos animais tolerantes a determinado opiáceo podem ser suprimidos pela administração de outro fármaco da mesma classe.

Drogadição. A drogadição é um padrão comportamental evidenciado pelo uso compulsivo de uma droga e o envolvimento incontrolável com sua busca e utilização. Os efeitos recompensadores positivos dos opiáceos são considerados o componente motivador para a iniciação do uso ilícito destas drogas. Nos seres humanos e nos animais, essa propriedade recompensadora positiva está sujeita ao desenvolvimento de tolerância. Em vista da natureza aversiva dos sintomas da abstinência no organismo dependente, não é surpreendente que a evitação e o alívio destes sintomas possam transformar-se na motivação principal para o uso compulsivo da droga (Kreek e Koob, 1998). Quando o estímulo para adquirir a droga gera comportamentos de busca que ocorrem apesar dos danos físicos, emocionais ou sociais sofridos pelo usuário da droga, a obsessão ou a compulsão de adquirir e usar a droga parece refletir um estado de drogadição. Nos animais, isso pode ser evidenciado pela disposição a tolerar condições de muito estresse para conseguir a liberação da droga. Nos seres humanos, os comportamentos anômalos considerados como sinais de drogadição incluem a falsificação de prescrições, o roubo das drogas de outros usuários e a obtenção de drogas vendidas sob prescrição de fontes não médicas; estes comportamentos são considerados indícios de um problema de drogadição. É importante salientar que a dependência da droga *não* é sinônimo de drogadição. Qualquer indivíduo exposto por determinado período aos opiáceos desenvolverá algum grau de tolerância e, se o uso da substância for interrompido repentinamente, ele terá sinais de abstinência, cuja gravidade dependerá da dose e da duração da exposição à droga. Esta condição não significa que o indivíduo seja dependente químico. Desse modo, tolerância e dependência são respostas fisiológicas observadas em todos os pacientes, em vez de indicadores de drogadição (Capítulo 24). Por exemplo, a dor associada ao câncer geralmente requer tratamento prolongado com doses altas de opioides, que causam tolerância e dependência. Contudo, o uso abusivo nesses casos não é considerado comum (Foley, 1993).

Mecanismos da tolerância/dependência-abstinência

Existem controvérsias quanto aos mecanismos responsáveis pela tolerância e dependência crônicas/abstinência. Vários tipos de respostas parecem contribuir para isso.

Disposição do receptor. Com a exposição crônica aos opiáceos, o consenso geral é que a perda do efeito não esteja relacionada com a densidade dos receptores na membrana. Como foi mencionado, a dessensibilização aguda ou a interiorização dos receptores pode desempenhar um papel importante na iniciação da tolerância crônica, mas não é suficiente para explicar as alterações persistentes observadas com a exposição crônica. Desse modo, ao contrário dos outros agonistas dos receptores μ , a morfina não provoca a interiorização ou a fosforilação e a dessensibilização a estes receptores (Koch e cols., 2005; von Zastrow e cols., 2003). Esses estudos sugeriram que a dessensibilização e a hiporregulação dos receptores sejam específicas para cada agonista. Os estudos das GPCRs indicaram que a endocitose e o sequestro dos receptores nem sempre resulta em sua degradação, mas também pode causar desfosforilação e reciclagem dos receptores para a superfície da célula (Krupnick e Benovic, 1998). Desse modo, a tolerância aos opioides pode não estar relacionada com a dessensibilização dos receptores, mas sim com a falta de dessensibilização. Os agonistas que interiorizam rapidamente os receptores opioides também poderiam dessensibilizar rapidamente as vias de sinalização, mas esta dessensibilização poderia ser ao menos em parte restabelecida pela reciclagem dos receptores opioides “reativados”. A falta de dessensibilização causada pela morfina pode ser responsável pela sinalização prolongada do receptor que, embora

seja menos eficiente que a observada com outros agonistas, poderia causar outras adaptações celulares subsequentes que agravam o desenvolvimento da tolerância. A mensuração da sinalização agonista relativa *versus* endocitose (RAVE) para os agonistas opioides poderia prever o potencial de desenvolvimento de tolerância (Waldhoer e cols., 2004).

Adaptação dos mecanismos de sinalização intracelular dos neurônios que possuem receptores opioides. O acoplamento do MOR aos efetores celulares — inibição da adenililciclase, ativação dos canais de K^+ retificadores internos, inibição das correntes de Ca^{2+} e inibição da liberação final dos transmissores — demonstra o independência funcional entre a ocupação do receptor e a função efetora (Williams e cols., 2001). Nesse sentido, é importante mencionar que o efeito opioide crônico inicia alterações contrarreguladoras adaptativas. O melhor exemplo desses processos contrarreguladores celulares é o aumento reflexo dos níveis do AMP cíclico celular produzido pela “superativação” da adenililciclase e hiper-regulação da quantidade de enzima disponível. Essa superativação induz um estado excitatório mediado pelo aumento do transporte de cátions por meio da ativação da PKA. Desse modo, a secreção final do neurotransmissor geralmente aumenta durante a abstinência dos opioides (Bailey e Connor, 2005).

Contra-adaptação no nível sistêmico. Com a exposição crônica aos opiáceos, observa-se perda inequívoca do efeito das drogas. Uma linha importante de especulação sustenta que a perda aparente do efeito inibitório possa refletir um estado de excitabilidade exacerbada do *link* regulado. Desse modo, a tolerância ao efeito analgésico dos opiáceos μ administrados por períodos longos pode resultar na ativação das vias bulboespinais, que aumenta a excitabilidade das vias de transmissão da dor no corno dorsal da medula. Do mesmo modo, com a exposição crônica aos opiáceos, a ocupação dos receptores opioides resulta na ativação da PKC, que pode fosforilar e, consequentemente, ampliar a ativação dos receptores locais de glutamato do tipo N-metil-D-aspartato (NMDA) (Capítulo 14). Esses receptores são conhecidos por sua capacidade de mediar um estado facilitado que aumenta o processamento da dor no nível espinal. O bloqueio desses receptores pode ao menos em parte atenuar a perda da eficácia analgésica com a exposição contínua aos opiáceos (Trujillo e Akil, 1991). Essas hipóteses de contra-adaptação no nível sistêmico podem representar os mecanismos que se aplicam aos sistemas específicos (p. ex., modulação da dor), mas não necessariamente a outros sistemas (p. ex., sedação ou miose) (Christie, 2008).

Desenvolvimento de tolerância diferencial e requisitos de ocupação percentual. Um problema interessante quando se tenta explicar a tolerância diz respeito às velocidades diferentes de desenvolvimento de tolerância observadas antes. Ainda não está claro porque respostas como a miose não mostram tolerância com a exposição prolongada (na verdade, este sinal é considerado sugestivo de *overdose* de droga nos pacientes altamente tolerantes), enquanto a analgesia e a sedação tendem a mostrar atenuação. Uma possibilidade é que a tolerância represente o desacoplamento funcional de parte dos receptores disponíveis e que parâmetros fisiológicos diferentes possam exigir a ativação de porcentagens diferentes dos seus receptores acoplados para produzir determinado efeito fisiológico. Desse modo, seria coerente observar que os receptores das vias da miose necessitam ativar uma pequena porcentagem dos seus receptores, em comparação com os dos sistemas que medeiam o controle da dor, de forma a produzir uma ação fisiológica significativa (p. ex., os sistemas que medeiam a miose têm uma reserva mais ampla de receptores funcionantes).

Perfil de efeitos dos opioides utilizados clinicamente

Dependendo das suas preferências pelos receptores, os opiáceos produzem vários efeitos compatíveis com o papel desempenhado pelos sistemas do organismo com os quais os receptores estão associados. Embora o uso clínico principal dos opioides seja baseado em suas propriedades analgésicas, estes fármacos produzem muitos outros efeitos. Isso não é surpreendente, tendo em vista a distribuição ampla dos receptores opioides no cérebro e nas estruturas periféricas. No sistema nervoso, esses efeitos variam da analgesia aos efeitos na motivação e no efeito de nível superior (euforia), excitação e alguns processos autonômicos, hormonais e motores. Na periferia, os opiáceos podem afetar vários sistemas visceromotores, inclusive os que estão relacionados com a motilidade GI e o tônus da musculatura lisa. As seções seguintes analisam esses tipos de ações e seus mecanismos.

Analgesia. Nos seres humanos, os fármacos semelhantes à morfina produzem analgesia, sonolência, alterações do humor e obnubilação mental. Quando doses terapêuticas de morfina são administradas aos pacientes com dor, eles descrevem que a dor é menos intensa ou desapareceu por completo. Em geral, os pacientes relatam que a dor, embora ainda esteja presente, é tolerável e que se sentem mais confortáveis. Além do alívio do sofrimento, alguns pacientes podem apresentar euforia. Um aspecto significativo da analgesia é que ela geralmente ocorre sem perda da consciência, embora seja comum observar sonolência (ver “Respiração” nas seções subsequentes deste capítulo). Nessas doses, a morfina não tem atividade anticonvulsivante e geralmente não causa distúrbios da fala, labilidade emocional ou perda significativa da coordenação motora.

Quando se administra morfina nas mesmas doses aos indivíduos normais sem dor, os pacientes podem relatar que a experiência com o fármaco é definitivamente desagradável. Pode haver sonolência, dificuldade de realizar atividades mentais, apatia e redução da atividade física. À medida que se aumenta a dose, os efeitos subjetivos, analgésicos e tóxicos, incluindo depressão respiratória, tornam-se mais pronunciados.

Especificidade dos efeitos analgésicos. O alívio da dor pelos opioides semelhantes à morfina é relativamente seletivo, no sentido de que outras modalidades sensoriais (p. ex., toque suave, propriocepção e sensibilidade às temperaturas moderadas) não são afetadas. Estudos psicofísicos sistemáticos demonstraram que as doses baixas de morfina produzem reduções no componente afetivo da dor, mas não na intensidade percebida da dor, enquanto doses mais altas (e clinicamente eficazes) reduzem a intensidade percebida e o componente afetivo que, de outro modo, seria desencadeado pelos estímulos dolorosos agudos experimentados (Price e cols., 1985). Em geral, a dor difusa e contínua (p. ex., produzida pela lesão e a inflamação dos tecidos) é aliviada de modo mais eficaz que a dor aguda intermitente (p. ex., a dor associada ao movimento de uma articulação

inflamada); contudo, com doses suficientes do opioide, é possível aliviar até mesmo a dor dilacerante grave associada à cólica biliar ou renal aguda.

Estados dolorosos e mecanismos responsáveis pelos diferentes tipos de dor. Qualquer descrição esclarecedora da ação dos analgésicos deve incluir a consideração de que a dor nem sempre é igual e que algumas variáveis contribuem para a queixa de dor do paciente e, conseqüentemente, para o efeito do analgésico. Heuristicamente, pode-se entender o mecanismo da dor como vários conjuntos distintos de eventos, que estão descritos nas seções subsequentes.

Nociceção aguda. A ativação aguda dos pequenos aferentes sensoriais de limiar alto (fibras Aδ e C) gera estimulação transitória da medula espinal que, por sua vez, resulta na ativação dos neurônios que se projetam contralateralmente ao tálamo e daí ao córtex somatossensorial. Uma projeção espinofugal paralela dirige-se ao tálamo e daí para o córtex cingulado anterior, que faz parte do sistema límbico. A resposta produzida pela ativação aguda desse sistema ascendente é suficiente para provocar queixas de dor. Exemplos desses estímulos são o contato com uma xícara de café quente, uma picada de agulha ou uma incisão.

Lesão dos tecidos. Depois da lesão dos tecidos ou da inflamação localizada (p. ex., queimadura da pele local, dor de dente, artrite reumatoide), tem início um estado doloroso persistente que se caracteriza por ardência, sensação de pulsação ou dor difusa e contínua com resposta anormal à dor (hiperalgesia), que pode ser evocada por estímulos inócuos em outras condições ou ligeiramente aversivos (banho com água tépida depois de uma queimadura solar; extensão moderada de uma articulação inflamada). Em geral, essa dor reflete os efeitos dos fatores ativos (como prostaglandinas, bradicinina, citocinas e íons H^+ , entre muitos outros mediadores) liberados no local lesado e que podem ativar as terminações dos pequenos aferentes de limiar alto (fibras Aδ e C) e reduzir a intensidade do estímulo necessária para ativar estas fibras aferentes sensoriais

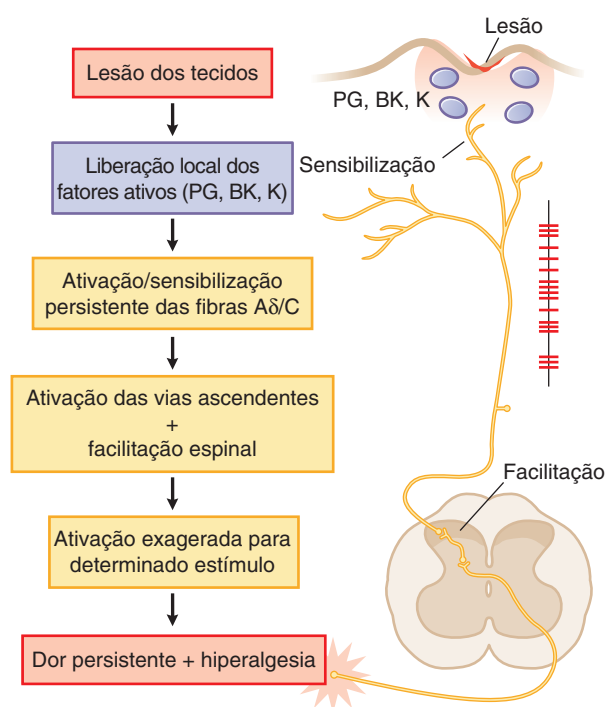


Figura 18-4 Diagrama da sequência de eventos da nociceção evocada pela lesão dos tecidos.

(sensibilização periférica). Além disso, o tráfego aferente contínuo desencadeado pela lesão provoca a ativação das vias facilitadoras espinais, ampliando o grau de ativação do cérebro por determinado estímulo. Essa facilitação parece ser responsável pelos estados hiperálgicos. Em geral, essa dor provocada pela lesão dos tecidos é conhecida como “nociceptiva” (Figura 18-4) (Sorkin e Wallace, 1999). Exemplos desse tipo de dor seriam queimaduras, incisões, abrasão da pele, inflamação articular e lesão musculoesquelética.

Lesão neural. A lesão do nervo periférico desencadeia alterações anatômicas e bioquímicas complexas no nervo e na medula espinal, que causam disestesias espontâneas (dor em pontadas ou ardência) e alodinia (dor ao toque suave). Esse estado doloroso causado pela lesão neural pode não depender da ativação dos pequenos aferentes, mas pode ser desencadeado pelos aferentes sensoriais de limiar baixo (p. ex., fibras A β). Essas lesões neurais resultam no desenvolvimento de atividade ectópica originada dos neuromas formados pela lesão do nervo e dos gânglios das raízes dorsais dos axônios lesados, além de resultar na reorganização do corno dorsal, de forma que os estímulos aferentes de limiar baixo transmitidos pelas fibras A β evocam um estado doloroso. Essa reorganização do corno dorsal reflete as alterações da inibição persistente e da excitabilidade dos neurônios que se projetam ao corno dorsal (Latremoliere e Woolf, 2009). Exemplos desse tipo de lesão neural incluem o traumatismo ou a compressão nervosa (síndrome do túnel do carpo), quimioterapia (p. ex., antineoplásica), diabetes e dor pós-herpética (herpes-zóster). Esses estados dolorosos são descritos como neuropáticos (Figura 18-5). Muitas síndromes clínicas dolorosas, inclusive o câncer, geralmente representam uma combinação desses mecanismos inflamatórios e neuropáticos. Embora a dor nociceptiva geralmente responda aos analgésicos opioides, a dor neuropática é comumente menos suscetível ao tratamento com estes analgésicos (McQuay, 1988).

Componentes sensorial versus afetivo. As informações geradas por um estímulo periférico de alta intensidade iniciam a atividade das vias específicas que ativam os sistemas de ordem superior, que refletem a magnitude aversiva do estímulo. Isso representa a dimensão *sensório-discriminativa* da experiência dolorosa (p. ex., capacidade de estimar e caracterizar com precisão o estado doloroso). Os estímulos dolorosos possuem certa capacidade de desencadear componentes emocionais fortes, que refletem uma distinção entre dor como sensação específica mediada por estruturas neurofisiológicas

distintas e dor como sofrimento (sensação original acrescida pelas reações evocadas pela dimensão afetivo-motivacional) (Melzack e Casey, 1968). Quando a dor não evoca suas respostas habituais (ansiedade, medo, pânico e sofrimento), a capacidade de o paciente tolerar a dor pode aumentar de forma expressiva, mesmo quando a capacidade de perceber a sensação está relativamente preservada. Entretanto, é evidente que a alteração da reação emocional aos estímulos dolorosos não é o único mecanismo da analgesia. Desse modo, a administração intratecal dos opioides pode causar analgesia segmentar profunda sem causar alteração significativa da função sensorial ou motora, ou dos efeitos subjetivos (Yaksh, 1988).

Mecanismos da analgesia induzida pelos opioides. Após a administração sistêmica, os efeitos analgésicos dos opiáceos parecem ser atribuídos às ações no cérebro, na medula espinal e nos tecidos periféricos (em alguns casos).

Ações supraespinais. A microinjeção de opiáceos por meio de cânulas de microinjeção implantadas por longos períodos em áreas específicas do cérebro demonstrou que os agonistas opioides, de acordo com sua respectiva atividade nos receptores MORs, bloqueiam o comportamento da dor após a aplicação em algumas regiões cerebrais muito bem delimitadas e que estes efeitos analgésicos são revertidos pela naloxona. A área mais bem caracterizada é a substância branca periaquedutal (SBP) do mesencéfalo. As microinjeções de morfina nessa região bloqueiam as respostas nociceptivas de todas as espécies estudadas, desde roedores a primatas; a naloxona reverte estes efeitos.

Existem vários mecanismos por meio dos quais os opiáceos com ação limitada à SBP podem atuar e alterar a transmissão nociceptiva. Esses mecanismos estão resumidos na Figura 18-6. Os agonistas do receptor MOR bloqueiam a liberação do transmissor inibitório GABA pelos sistemas tonicamente ativos da SBP, que regulam a atividade das projeções ao bulbo. As projeções da SBP ao bulbo ativam a secreção bulboespinal de NE e 5-HT no corno dorsal da medula. Essa secreção pode atenuar a excitabilidade do corno dorsal (Yaksh, 1997). Curiosamente, essa organização da SBP também pode aumentar a excitabilidade da rafe dorsal e da substância ferruginosa, de onde se originam as projeções serotoninérgicas e noradrenérgicas ascendentes ao prosencéfalo límbico (a função da 5-HT e da NE no prosencéfalo como mediadores do tônus emocional está descrita no Capítulo 15). Nos seres humanos, não é possível acessar rotineiramente o sítio de ação cerebral onde os opiáceos podem atuar de forma a alterar a transmissão nociceptiva, como é possível realizar nos modelos pré-clínicos. Contudo, a administração dos opioides dentro dos ventrículos cerebrais tem sido utilizada nos seres humanos para aliviar a dor associada ao câncer. Desse modo, parece provável que o nível supraespinal de ação dos opiáceos nos seres humanos, assim como em outros modelos animais, esteja próximo da luz ventricular (Karavelis e cols., 1996).

Ação espinal dos opiáceos. A ação local dos opiáceos na medula espinal deprime seletivamente a descarga dos neurônios do corno dorsal, que são provocadas pelas fibras nervosas aferentes finas (limiar alto), mas não pelas fibras calibrosas (limiar baixo). A administração intratecal dos opioides aos animais (desde camundongos a seres humanos) atenua confiavelmente a resposta do organismo a vários estímulos somáticos e viscerais que, de outro modo, provocariam estados dolorosos. A ligação do opiáceo e a proteína receptora específica ficam limitadas em grande parte à substância gelatinosa do corno dorsal superficial, região na qual os aferentes sensoriais finos (limiar alto) têm suas terminações principais. Uma porcentagem significativa desses receptores opioides está associada às fibras C

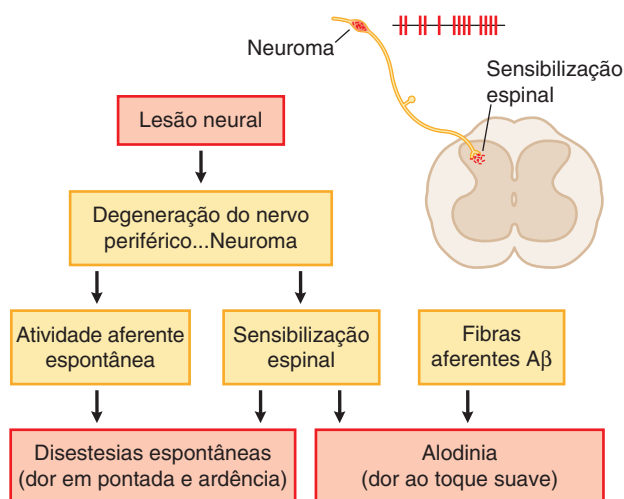


Figura 18-5 Diagrama da sequência de eventos da nocicepção desencadeada pela lesão neural.

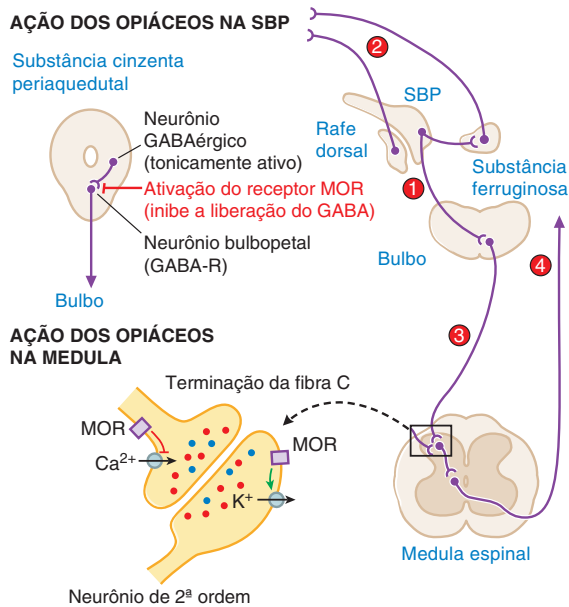


Figura 18-6 Mecanismos de ação dos opiáceos na produção de analgesia. Ao alto e à esquerda: ilustração esquemática da organização da ação dos opiáceos na substância cinzenta periaquedutal. Ao alto e à direita: vias da SBP sensíveis aos opiáceos. As ações dos opiáceos μ bloqueiam a liberação do GABA pelos sistemas tonicamente ativos que, de outro modo, regulam as projeções ao bulbo (1), resultando na ativação do sistema da SBP, que ativa os receptores das monoaminas do prosencéfalo (2) e da medula (3), que regulam as projeções espinais (4) que fornecem estímulos sensoriais aos centros mais elevados e ao humor. Embaixo e à esquerda: ilustração esquemática da sinapse aferente primária com o neurônio de segunda ordem do corno dorsal da medula, demonstrando os receptores opioides pré-sinápticos e pós-sinápticos acoplados aos canais de Ca^{2+} e K^{+} , respectivamente. A ligação ao receptor opioide está expressa em grandes quantidades na superfície do corno dorsal da medula (substância gelatinosa). Esses receptores estão localizados antes das sinapses das terminações dos aferentes primários pequenos (fibras C) e depois da sinapse dos neurônios de segunda ordem. Antes da sinapse, a ativação do receptor MOR bloqueia a abertura do canal de Ca^{2+} sensível à voltagem, resultando em hiperpolarização. Desse modo, um agonista opiáceo que atue simultaneamente nesses níveis serviria para atenuar a excitação do neurônio de segunda ordem desencadeada pelos estímulos aferentes.

aferentes primárias peptidérgicas, enquanto as demais estão situadas nos neurônios do corno dorsal. Essa observação é compatível com a síntese e o transporte da proteína do receptor opioide pelas pequenas células do gânglio da raiz dorsal.

A confirmação da ação pré-sináptica é fornecida pela observação de que os opiáceos espinais reduzem a secreção dos principais transmissores peptídicos aferentes, inclusive a substância P presente nos pequenos aferentes (Yaksh e cols., 1980). A ação pré-sináptica corresponde à capacidade que os opiáceos têm de evitar a abertura dos canais de Ca^{2+} sensíveis à voltagem e, desse modo, impedir a secreção dos transmissores. A ação pós-sináptica é demonstrada pela capacidade que os opiáceos têm de bloquear a excitação dos neurônios do corno dorsal evocada diretamente pelo glutamato, refletindo a ativação direta dos neurônios que se projetam ao corno dorsal. A ativação dos canais de K^{+} desses neurônios pós-sinápticos com hiperpolarização resultante é compatível com a inibição pós-sináptica direta. A capacidade simultânea de os opiáceos espinais reduzirem a secreção dos neurotransmissores excitatórios pelas

fibras C e diminuir a excitabilidade dos neurônios do corno dorsal parece explicar o efeito seletivo e potente destes fármacos no processamento nociceptivo medular. Nos seres humanos, existem vários estudos indicando que diversos opiáceos administrados por via espinal (intratecal ou epidural) podem causar analgesia potente revertida pelas doses baixas de naloxona administrada por via sistêmica (Yaksh, 1997).

Ação periférica. Historicamente, um dos princípios fundamentais da ação dos opiáceos é que estas substâncias atuam no “nível central”. A aplicação direta dos opiáceos em concentrações altas em um nervo periférico pode, na verdade, causar um efeito semelhante ao dos anestésicos locais, mas esta ação não é revertida pela naloxona e parece refletir uma ação “inespecífica”. Além disso, nos estudos que avaliaram animais normais, era possível demonstrar que as ações analgésicas eram limitadas se a substância não penetrasse facilmente no cérebro. Por outro lado, os estudos que utilizaram injeções diretas dos opioides nos tecidos periféricos demonstraram que, nas condições inflamatórias em que há sensibilidade terminal exacerbada que resulta em uma resposta exagerada à dor (p. ex., hiperalgesia), a ação local dos opiáceos pode normalizar os limiares aumentados. Isso foi demonstrado para a resposta à estimulação mecânica aplicada em uma pata inflamada, ou nas articulações do joelho inflamado. Quando não há inflamação, os opioides não produzem qualquer efeito periférico local. Essa ação parece ser mediada pelos receptores opioides existentes nas terminações periféricas dos pequenos aferentes primários. A aplicação local dos opiáceos na articulação do joelho e na pele pode reduzir os disparos das fibras aferentes ativadas de forma espontânea, que são observados quando há inflamação nestes tecidos. Ainda não está claro se os efeitos limitam-se à terminação aferente, se o opiáceo atua nas células inflamatórias que liberam produtos que sensibilizam a terminação nervosa ou se as duas hipóteses combinadas (Stein e Lang, 2009).

Alterações do humor e propriedades gratificantes. Os mecanismos pelos quais os opioides produzem euforia, tranquilidade e outras alterações do humor (incluindo as propriedades gratificantes) não estão inteiramente claros. Os sistemas neurais parecem mediar o reforço do uso dos opioides, que se superpõe, mas é diferente dos que estão envolvidos na dependência física e na analgesia (Koob e cols., 1988). Dados comportamentais e farmacológicos sugerem uma função fundamental do sistema dopaminérgico mesocorticolímbico (MCL), que é um circuito longo do prosencéfalo basal implicado na gratificação e na motivação (Figura 18-7).

O sistema dopaminérgico mesolímbico origina-se da área tegmentar ventral (ATV) e projeta-se ao núcleo acumbente (NAc) no prosencéfalo. As projeções dopaminérgicas e glutamatérgicas provenientes da ATV e do córtex pré-frontal (CPF), respectivamente, estabelecem sinapses com os neurônios GABAérgicos do NAc. Essas células projetam-se ao pálido ventral (PV). No NAc, os receptores ionotrópicos do glutamato ativam, enquanto os receptores dopaminérgicos D_2 inibem os neurônios GABAérgicos. Em geral, as intervenções que suprimem a via GABAérgica do NAc-PV e aumentam a secreção de dopamina são consideradas positivamente gratificantes (p. ex., favorecem a autoadministração). Desse modo, a dopamina aplicada diretamente dentro do NAc, simulando a secreção extracelular aumentada, é um estímulo reforçador potente. Os opiáceos aumentam a secreção de DA no NAc e os animais

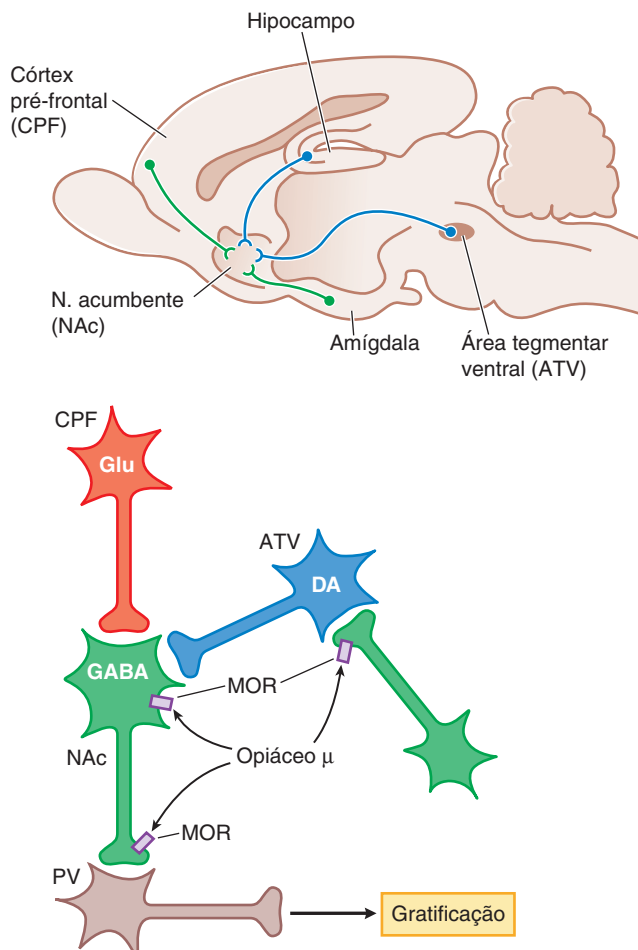


Figura 18-7 Ilustração esquemática das vias responsáveis pelas propriedades gratificantes dos opiáceos. Gravura superior: esse corte sagital do encéfalo de rato demonstra simplificada os estímulos de DA e GABA provenientes da área tegmentar ventral (ATV) e do córtex pré-frontal (CPF), respectivamente, que chegam ao núcleo acumbente (NAc). Painel inferior: os neurônios estão assinalados por seus neurotransmissores principais. No nível celular, os agonistas do receptor MOR reduzem a excitabilidade e a liberação do neurotransmissor nos pontos indicados por inibição da entrada de Ca^{2+} e ampliação do fluxo de K^{+} (ver Figura 18-6). Desse modo, a inibição induzida pelos opiáceos na ATV sobre os interneurônios GABAérgicos ou no NAc reduz a inibição mediada pelo GABA e aumenta os estímulos gerados pelo pálido ventral (PV), que parece correlacionar-se com um estado reforçador positivo (gratificação aumentada).

cateterizados ativam a administração dos opiáceos aplicados diretamente em sua ATV e seu NAc, enfatizando a importância deste sistema na sensação de gratificação produzida pelos opiáceos. No NAc, os receptores MORs estão presentes depois da sinapse dos neurônios GABAérgicos. Os efeitos reforçadores dos opiáceos na ATV parecem ser mediados pela inibição da atividade dos neurônios GABAérgicos locais que, de outro modo, atuam no sentido de inibir a secreção de DA (Xi e Stein, 2002).

Respiração. Embora os efeitos respiratórios sejam demonstrados facilmente, a depressão respiratória clinicamente significativa raramente ocorre com as doses analgésicas convencionais, desde que não existam outras variáveis contribuintes (descritas nas seções seguintes). Entretanto,

é importante ressaltar que a *depressão respiratória* é a *causa principal de morbidade secundária ao tratamento com opiáceos*. Nos seres humanos, as mortes por intoxicação opioide quase sempre se devem à parada ou à obstrução respiratória (Pattinson, 2008). Os opiáceos deprimem todos os componentes da atividade respiratória (frequência, volume por minuto e volume corrente) e causam respiração irregular e aperiódica. A redução do volume respiratório é atribuída basicamente à diminuição da frequência respiratória; com as doses tóxicas dos opiáceos, a frequência pode diminuir para 3-4 respirações por minuto. A depressão respiratória é detectável mesmo quando são administradas doses muito pequenas para deprimir a consciência e aumenta progressivamente à medida que as doses são elevadas. Após a administração de grandes doses de morfina ou outros agonistas, os pacientes respiram se forem instruídos a fazê-lo, mas permanecem relativamente apnéicos quando não recebem instruções para respirar. Desse modo, os opiáceos devem ser utilizados com cautela em pacientes com asma, DPOC, *cor pulmonale*, reserva respiratória reduzida, depressão respiratória pré-existente, hipoxia ou hiper-capnia para evitar apneia secundária à redução do estímulo respiratório, que se superpõe ao aumento da resistência nas vias respiratórias. Embora a depressão respiratória não seja considerada um efeito terapêutico favorável dos opiáceos, sua capacidade de suprimir o *drive* respiratório é usada terapêuticamente para tratar a dispnéia resultante (p. ex., pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica [DPOC], nos quais a ânsia por respirar causa agitação extrema, desconforto e respirações ofegantes; do mesmo modo, os opiáceos são úteis nos pacientes que necessitam de respiração artificial) (Clemens e Klaschik, 2007).

Mecanismos responsáveis pela depressão respiratória. A frequência respiratória e o volume corrente dependem dos geradores de ritmo intrínsecos localizados no bulbo ventrolateral. Esses sistemas geram um ritmo “respiratório”, estimulado pelos impulsos aferentes que refletem a pressão parcial de O_2 arterial captada por quimiossensores localizados nos corpos carotídeos e aórticos o nível de CO_2 captado pelos quimiossensores existentes no tronco cerebral. Os opiáceos semelhantes à morfina deprimem a respiração por meio dos receptores MORs e DORs, em parte por um efeito depressor direto na geração do ritmo com alterações do padrão e da frequência das respirações observadas com doses menores que as alterações do volume corrente. Uma característica fundamental dos efeitos dos opiáceos na respiração é a depressão da resposta ventilatória à elevação do CO_2 . Esse efeito é mediado pela depressão da excitabilidade dos neurônios quimiossensores do tronco cerebral, causada pelos opiáceos. Além dos efeitos na resposta ao CO_2 , os opiáceos deprimem a ventilação que, de outro modo, seria estimulada pela hipoxia por seus efeitos nos quimiossensores dos corpos carotídeos e aórticos. É importante ressaltar que, com os opiáceos, a estimulação hipóxica dos quimiorreceptores ainda pode ser eficaz quando estes fármacos deprimem a reatividade ao CO_2 e a inalação de O_2 pode suprimir o estímulo residual do nível alto de PO_2 e causar apneia (Pattinson, 2008). Além dos efeitos no ritmo e na quimiossensibilidade respiratória, os opiáceos podem produzir efeitos mecânicos na função das vias respiratórias porque aumentam a rigidez da parede torácica e diminuem a patência das vias respiratórias superiores (Lalley, 2008).

Fatores que agravam a depressão respiratória induzida pelos opiáceos.

Existem alguns fatores que reconhecidamente aumentam o risco de depressão respiratória induzida pelos opiáceos, mesmo quando utilizados em doses terapêuticas:

- **Outros fármacos.** A combinação dos opiáceos com outros agentes depressores como os anestésicos gerais, os tranquilizantes, o álcool ou os hipnótico-sedativos produz depressão aditiva da atividade respiratória.
- **Sono.** O sono natural diminui a sensibilidade do centro bulbar ao CO₂ e os efeitos depressores da morfina e do sono são no mínimo aditivos. A apneia obstrutiva do sono é considerada um fator de risco importante para o aumento da probabilidade de ocorrer depressão respiratória fatal.
- **Idade.** Os recém-nascidos podem desenvolver depressão respiratória e insaturação significativas; isto pode ser evidenciado com os escores de Apgar mais baixos, caso os opioides sejam administrados por via parenteral às gestantes pouco antes do parto (2-4 h), em consequência da transferência transplacentária dos fármacos. Os pacientes idosos estão mais sujeitos à depressão respiratória porque seus pulmões são menos elásticos, as paredes torácicas são rígidas e a capacidade vital está reduzida.
- **Doenças.** Os opiáceos podem causar efeitos depressores mais graves nos pacientes com doenças cardiopulmonares ou renais crônicas, porque estes indivíduos podem ter dessensibilização da resposta à elevação do CO₂.
- **DPOC.** A depressão respiratória grave também pode ocorrer em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e apneia do sono secundária à diminuição do estímulo hipóxico.
- **Alívio da dor.** Como a dor estimula a respiração, a eliminação da condição dolorosa (p. ex., analgesia resultante do uso terapêutico do opiáceo) deprime o estímulo ventilatório e causa depressão respiratória aparente.

Sedação. Os opiáceos podem causar sonolência e disfunção cognitiva. Essa depressão pode agravar a disfunção respiratória. Esses efeitos são observados mais comumente após o início do tratamento com opiáceos ou após o aumento de suas doses. É importante salientar que esses efeitos ao despertar regridem depois de alguns dias. Assim como ocorre com a depressão respiratória, a gravidade do efeito farmacológico pode ser aumentada por vários fatores predisponentes do paciente, inclusive demência, encefalopatias ou tumores cerebrais, bem como por outros fármacos depressores, inclusive indutores do sono, anti-histamínicos, antidepressivos e ansiolíticos (Cherny, 1996).

Diversidade dos opiáceos. Vários estudos compararam a morfina e os opioides semelhantes quanto às suas razões entre as atividades analgésica e depressora respiratória e a maioria deles demonstrou que, quando se empregam doses equianalgésicas, não há diferença significativa. A depressão respiratória máxima ocorre em 5-10 min após a administração intravenosa da morfina ou em 30-90 min após a injeção intramuscular ou subcutânea. Os efeitos depressores respiratórios máximos ocorrem mais rapidamente quando se utilizam fármacos mais lipossolúveis. Depois do uso de doses terapêuticas, o volume respiratório por minuto pode ser reduzido por até 4-5 h. Os fármacos que possuem cinética prolongada, inclusive metadona, devem ser monitorados cuidadosamente, em especial após o aumento de suas doses.

Tratamento da depressão associada aos opiáceos. A depressão respiratória potencialmente fatal causada por qualquer agonista opiáceo pode ser revertida prontamente pela administração de um antagonista opioide. Por outro lado, a capacidade de reverter a sonolência do paciente é considerada um indicio do efeito produzido pelo opioide. É importante lembrar que a maioria dos antagonistas opioides tem

ações relativamente breves em comparação com o agonista (p. ex., morfina ou metadona) e, caso o paciente não seja mantido sob observação, pode ocorrer “renarcotização” fatal.

Efeitos neuroendócrinos. A regulação da secreção dos hormônios e dos fatores hipofisários é controlada por mecanismos complexos por receptores opioides existentes no eixo hipotalâmico-hipofisário-suprarrenal (HPSR). Em termos gerais, os opioides como a morfina bloqueiam a secreção de alguns hormônios desse sistema.

Hormônios sexuais. Nos homens, o tratamento de curta duração com opiáceos reduz os níveis plasmáticos do cortisol, da testosterona e das gonadotropinas. A inibição da função suprarrenal é refletida pela produção reduzida de cortisol e pelos níveis baixos dos androgênios suprarrenais (diidroepiandrosterona, DHEA). Nas mulheres, a morfina também diminui a secreção do LH e do FSH. Nos dois sexos, o tratamento crônico pode causar endocrinopatias como hipogonadismo hipogonadotrópico. Nos homens, isso pode diminuir a libido e, com a exposição prolongada, obscurecer as características sexuais secundárias. Nas mulheres, essas exposições estão associadas às irregularidades do ciclo menstrual. É importante salientar que essas alterações são reversíveis com a interrupção da exposição aos opiáceos.

Os mecanismos da regulação da secreção das gonadotropinas pelos opioides podem refletir um efeito direto nas células hipofisárias secretoras e uma ação indireta por seu efeito nos receptores existentes nos neurônios hipotalâmicos de forma a bloquear as secreções do hormônio de liberação das gonadotropinas (GnRH) e do hormônio de liberação da corticotropina (CRH). Essa redução dos fatores de liberação diminui a secreção do hormônio luteinizante (LH), do hormônio folículo-estimulante (FSH), do ACTH e da β -endorfina. Esse conjunto de alterações diminui os níveis circulantes da testosterona e do cortisol. A secreção do hormônio de liberação dos hormônios tireoides (tireotropina) é relativamente preservada.

Prolactina. A secreção de prolactina pelas células lactotrópicas da hipófise anterior está sob o controle inibitório da dopamina liberada pelos neurônios tuberoinfundibulares do núcleo arqueado. Os agonistas dos receptores MORs atuam antes das sinapses dessas terminações que liberam dopamina de forma a inibir sua liberação e, deste modo, aumentar o nível plasmático da prolactina.

Hormônio do crescimento. O hormônio do crescimento (GH) é secretado em um padrão pulsátil pelas células somatotrópicas da hipófise anterior. Os neurônios que secretam o hormônio de liberação do GH (GHRH) presentes no núcleo arqueado do hipotálamo e os estímulos inibitórios gerados pelas células secretoras de somatostatina (SST) existentes no núcleo periventricular regulam esse processo. Embora alguns opiáceos aumentem a secreção do GH, possivelmente por inibição da secreção da SST, a exposição aguda à morfina produz poucos efeitos na concentração plasmática deste hormônio (Bluet-Pajot e cols., 2001).

Hormônio antidiurético e ocitocina. Os efeitos dos opiáceos nas secreções do ADH e da ocitocina são complexos. Esses hormônios são sintetizados no pericário dos neurônios magnocelulares dos núcleos paraventriculares e supraópticos do hipotálamo e liberados pela hipófise posterior (Capítulo 38). A secreção do ADH (vasopressina) pode ser secundária ao estresse cirúrgico, à hipovolemia, à hipotensão e à osmolaridade baixa, enquanto a ocitocina geralmente é liberada por estímulos aferentes relacionados com as vias neurais de ejeção do leite. Os agonistas dos receptores KORs inibem as secreções da ocitocina e do hormônio antidiurético (e causam diurese profusa). Nos seres humanos, a administração dos agonistas dos receptores

MORs produz pouco efeito ou tende a produzir efeitos antiútericos. A morfina reduz a secreção da ocitocina nas mulheres que estão amamentando (Lindow e cols., 1999). É importante salientar que os fármacos como a morfina podem causar hipotensão secundária à liberação de histamina e que isso poderia ser um estímulo para a secreção do ADH. Com base na eletrofisiologia e na localização dos receptores opioides, estes efeitos nas secreções da vasopressina e da ocitocina podem refletir uma ação direta na secreção terminal e também ações indiretas nas projeções moduladoras dopaminérgicas e noradrenérgicas que estendem-se aos núcleos paraventriculares e supraópticos do hipotálamo (Gimpl e Fahrenholz, 2001).

Miose. A iluminação da pupila ativa um arco reflexo que, por meio do circuito local existente no núcleo de Edinger Westphal, ativa o sistema parassimpático por meio do gânglio ciliar que se conecta à pupila e, desse modo, produz constrição. Os opiáceos MOR causam constrição pupilar (miose) no indivíduo acordado e bloqueiam a dilatação reflexa das pupilas durante a anestesia. A estimulação parassimpática é regulada localmente pelos interneurônios GABAérgicos. Os opiáceos parecem bloquear a inibição mediada por esses interneurônios (Larson, 2008). Com as doses altas dos agonistas, a miose é extrema e as pupilas puntiformes são patognômicas; contudo, quando a asfixia começa, o paciente apresenta midríase. Embora haja alguma tolerância ao efeito miótico, os dependentes com concentrações circulantes altas dos opioides continuam a apresentar pupilas mióticas. As doses terapêuticas da morfina aumentam a capacidade de acomodação e diminuem a pressão intraocular dos indivíduos normais e dos pacientes com glaucoma.

Crises epiléticas e convulsões. Nas crianças maiores e nos adultos, as doses moderadamente mais altas dos opiáceos causam lentidão no EEG. Nos recém-nascidos, estudos demonstraram que a morfina produz atividade epileptiforme (Young e da Silva, 2000) e, ocasionalmente, atividade convulsiva. Embora geralmente ocorra aumento da rigidez da mandíbula e da parede torácica com as doses usadas na indução da anestesia, as crises epiléticas e as convulsões bem caracterizadas comumente ocorrem apenas com doses muito acima das que são necessárias para produzir analgesia profunda. Existem relatos de mioclonia e convulsões, principalmente nos pacientes tolerantes aos opioides que são tratados com doses altas dos opiáceos semelhantes à morfina (p. ex., fentanila), como observado nos hospitais para pacientes terminais e nos estágios finais do tratamento da dor (Vella-Brincat e Macleod, 2007). Contudo, as convulsões produzidas por alguns fármacos como a meperidina podem ocorrer com doses apenas moderadamente mais altas que as necessárias para obter analgesia, principalmente nas crianças e depois da administração repetida.

Vários mecanismos estão certamente envolvidos nessas ações excitatórias:

- **Inibição dos interneurônios inibitórios.** Os fármacos semelhantes à morfina excitam determinados grupos de neurônios, principalmente as células piramidais do hipocampo, provavelmente por inibição da liberação do GABA pelos interneurônios (McGinty, 1988).
- **Efeitos estimuladores diretos.** Os opiáceos podem interagir com os receptores acoplados por meio de proteínas G inibitórias e estimuladoras com o acoplamento inibitório, mas não com o acoplamento excitatório reduzindo a tolerância depois da exposição prolongada (King e cols., 2005).
- **Ações mediadas pelos receptores não opioides.** Os metabólitos de vários opiáceos foram implicados na atividade convulsiva, principalmente morfina-3-glicuronídeo (derivado da morfina) e a normeperidina (derivado da meperidina) (Seifert e Kenedy, 2004; Smith, 2000).

Um caso especial é a síndrome de abstinência originada por um estado de dependência opioide do adulto e do recém-nascido filho de uma gestante dependente de opioides. Nesses casos, a abstinência (seja causada pela administração de antagonistas ou pela interrupção da exposição) pode causar ativação proeminente no EEG, tremor e rigidez. As condutas recomendadas para o tratamento dessa ativação são discutíveis. Entre as medidas recomendadas estão a renarcotização com doses reduzidas progressivamente e o controle dos sintomas com anticonvulsivantes e anestésicos (Farid e cols., 2008). Os agentes anticonvulsivantes nem sempre são eficazes para suprimir as convulsões induzidas pelos opioides (Capítulo 21).

Tosse. A morfina e os opioides relacionados deprimem o reflexo da tosse, ao menos em parte por um efeito direto sobre o centro bulbar da tosse e isso pode ser conseguido sem alterar a função protetora da glote. Não existe qualquer relação obrigatória entre a depressão da respiração e a da tosse e há agentes antitussígenos eficazes que não deprimem a respiração (os antitussígenos estão descritos nas seções subsequentes deste capítulo). A supressão da tosse por esses fármacos parece envolver receptores bulbares menos sensíveis à naloxona (um antagonista opioide) que os receptores responsáveis pela analgesia (Chung e Pavord, 2008).

A tosse é um reflexo protetor desencadeado pela estimulação das vias respiratórias e consiste na expulsão rápida do ar contra a glote transitoriamente fechada. Esse reflexo é complexo e envolve os sistemas nervosos central e periférico, bem como a musculatura lisa da árvore brônquica. A irritação da mucosa brônquica causa broncoconstrição que, por sua vez, estimula os receptores da tosse (que provavelmente constituem um tipo especial de receptor de estiramento) localizados nas vias traqueobrônquicas. A condução aferente dos estímulos gerados por esses receptores ocorre pelas fibras do nervo vago; os componentes centrais do reflexo provavelmente incluem vários mecanismos ou centros independentes dos mecanismos envolvidos na regulação da respiração.

Efeitos nauseantes e eméticos. Náusea é a sensação prodrômica uma característica comum do desconforto gástrico que está associado com motilidade gástrica reduzida e aumento das secreções. O vômito é a seqüela motora da náusea e é um reflexo complexo evidenciado por contrações simultâneas dos músculos inspiratórios e expiratórios, elevação da pressão gástrica, relaxamento do esfíncter esofágico e propulsão reflexa retrógrada do conteúdo gástrico. As náuseas e os vômitos produzidos por fármacos semelhantes à morfina são efeitos colaterais causados pela estimulação direta da zona quimiorreceptora do gatilho emético situado na área postrema do bulbo. A apomorfina é um análogo estrutural da morfina que não possui ação opioide, mas produz efeitos emetogênicos proeminentes.

Náuseas e vômitos são relativamente incomuns em pacientes em decúbito (hospitalizados) que recebem doses terapêuticas de morfina, mas as náuseas ocorrem em aproximadamente 40% e os vômitos em 15% dos pacientes ambulatoriais tratados com 15 mg deste fármaco por via subcutânea. Isso sugere que um componente vestibular também esteja implicado. De fato, os efeitos nauseantes e eméticos da morfina intensificam-se notavelmente pela estimulação vestibular e a morfina e os analgésicos sintéticos relacionados acentuam a sensibilidade do sistema vestibular. Um dos componentes das náuseas provavelmente se deve à estase gástrica que ocorre no

pós-operatório e que é agravada pelas doses analgésicas da morfina (Greenwood-Van Meerveld, 2007). Todos os agonistas clinicamente úteis produzem algum grau de náuseas e vômitos. Estudos clínicos controlados minuciosos demonstram que, em geral, a incidência desses efeitos colaterais não é significativamente menor que a observada com a morfina. Os antagonistas do receptor de serotonina (5-HT₃) suplantaram as fenotiazinas e os medicamentos usados no tratamento da cinetose como fármacos preferidos para controlar as náuseas e os vômitos induzidos pelos opiáceos. Os agentes procinéticos gástricos como a metoclopramida também são antinauseantes e antieméticos úteis (Cameron e cols., 2003); contudo, recomenda-se cautela em razão da propensão de a metoclopramida causar discinesia tardia (Capítulo 46).

Sistema cardiovascular. No paciente em posição supina, as doses terapêuticas dos opioides semelhantes à morfina não produzem efeitos expressivos na pressão arterial ou na frequência e no ritmo cardíacos. Contudo, essas doses produzem vasodilatação periférica, diminuem a resistência periférica e inibem os reflexos barorreceptores. Portanto, quando os pacientes deitados põem-se de pé, podem ocorrer hipotensão ortostática e síncope. A vasodilatação arteriolar e venosa periférica produzida pela morfina envolve vários mecanismos:

- liberação de histamina pelos mastócitos induzida pela morfina, que causa vasodilatação (revertida pela naloxona e bloqueada apenas em parte pelos antagonistas H₁)
- atenuação da vasoconstrição reflexa causada pela PCO₂ elevada

Altas doses de antagonistas MOR, tais como fentanila e sufentanila, usadas como agente de indução anestésica, têm somente efeitos modestos sobre a estabilidade hemodinâmica, em parte porque elas não causam liberação de histamina (Monk e cols., 1988).

Os efeitos miocárdicos não são significativos nos indivíduos normais. Nos pacientes com doença das artérias coronárias, mas sem distúrbios clínicos agudos, 8-15 mg de morfina administrados por via intravenosa diminuem o consumo de O₂, a pressão ventricular diastólica final e o trabalho cardíaco; os efeitos no índice cardíaco habitualmente são leves. Nos pacientes com infartos agudos do miocárdio, as respostas cardiovasculares à morfina podem ser mais variáveis que nos indivíduos normais e a magnitude das alterações (p. ex., redução na pressão arterial) pode ser mais pronunciada (Roth e cols., 1988). As doses de indução anestésica (descritas adiante) dos opiáceos MOR causam aumento da estimulação vagal cardíaca mediada por mecanismos centrais e bradicardia reversível com atropina.

A morfina pode produzir seu bem conhecido efeito terapêutico no tratamento da angina de peito e do infarto agudo do miocárdio pela diminuição da pré-carga, do inotropismo e do cronotropismo, alterando favoravelmente os determinantes do consumo miocárdico de O₂ e ajudando a aliviar a isquemia. Ainda não está claro se as propriedades analgésicas da morfina nessa situação devem-se à reversão da acidose, que pode estimular os canais de íons locais sensíveis ao ácido (McCleskey e Gold, 1999), ou ao efeito analgésico direto sobre os aferentes nociceptivos do coração.

Quando é administrada antes da isquemia experimental, a morfina pode produzir efeitos cardioprotetores. Esse fármaco pode mimetizar o fenômeno de pré-condicionamento isquêmico, no qual um breve episódio isquêmico paradoxalmente protege o coração contra a isquemia adicional. Esse efeito parece ser mediado por receptores que sinalizam por meio de um canal de K⁺ mitocondrial sensível ao ATP nos miócitos cardíacos; o efeito também é produzido por outras GPCRs que sinalizam através da G_i (Fryer e cols., 2000). Alguns pesquisadores sugeriram que os opioides possam ser antiarrítmicos e antifibrilatórios durante e depois dos períodos de isquemia (Fryer e cols., 2000), enquanto outros dados sugerem que estes fármacos possam ser arritmogênicos (McIntosh e cols., 1992).

Os opioides semelhantes à morfina devem ser usados com cautela nos pacientes com redução do volume sanguíneo, pois podem agravar o choque hipovolêmico. A morfina deve ser usada com grande cuidado em pacientes com *cor pulmonale* porque já foram descritas mortes após doses terapêuticas comuns. O uso concomitante de certas fenotiazinas pode aumentar o risco de hipotensão induzida por morfina.

A circulação cerebral não é diretamente afetada pelas doses terapêuticas dos opiáceos. Entretanto, a depressão respiratória e a retenção de CO₂ induzidas pelos opioides podem resultar em vasodilatação cerebral e aumentar a pressão do líquido cefalorraquidiano. Esse aumento da pressão não ocorre quando a P_{CO2} é mantida em níveis normais pela ventilação artificial. No entanto, os opioides produzem alterações no nível de consciência, que podem obscurecer a evolução clínica dos pacientes com traumatismo craniano.

Tônus motor. Com as doses terapêuticas necessárias para obter analgesia, os opiáceos produzem poucos efeitos no tônus ou na função muscular. Contudo, as doses altas desses fármacos (p. ex., utilizadas na indução da anestesia) causam rigidez muscular nos seres humanos. Desse modo, a rigidez da parede torácica e do músculo masseter, que é grave a ponto de comprometer a respiração e dificultar a intubação, é comum durante a anestesia e geralmente requer a administração de miorrelaxantes.

A mioclonia, que pode variar de tremores suaves até espasmos generalizados, é um efeito colateral ocasional descrito com todos os agonistas opiáceos utilizados clinicamente; embora possa ser observada com doses terapêuticas mais baixas, a mioclonia é especialmente comum nos pacientes internados em hospitais para doentes terminais e que são tratados com doses altas (Lyss e cols., 1997). A hipertonía muscular certamente é mediada por um efeito central, embora os mecanismos responsáveis por esses efeitos não estejam claros. As doses altas dos opiáceos administrados por via espinal podem aumentar o tônus motor, possivelmente por inibição dos interneurônios inibitórios do corno ventral da medula. Por outro lado, a administração intracraniana pode provocar rigidez nos modelos animais e isso possivelmente reflete a hiperatividade do sistema extrapiramidal. Como já mencionado, esses dois efeitos são revertidos pelos antagonistas dos opiáceos.

Trato GI. Os opiáceos produzem efeitos importantes em todos os componentes da função GI. Algumas estimativas sugeriram que 40-95% dos pacientes tratados com opioides tenham constipação e as alterações da função intestinal podem ser demonstradas mesmo depois da administração por períodos curtos (Benyamin e cols., 2008). Os receptores opioides estão profusamente distribuídos nos neurônios entéricos entre os plexos mientérico e submucoso e em várias células secretoras. A expressão mais marcante da ação mediada por esses receptores será revista nas seções seguintes. É importante ressaltar que a exposição aos opioides pode dificultar o diagnóstico ou o acompanhamento da evolução clínica dos pacientes com distúrbios abdominais agudos.

Esôfago. O esfíncter esofágico está sob o controle dos reflexos do tronco cerebral, que ativam os neurônios motores colinérgicos do plexo miotérico esofágico. Esse sistema regula a passagem do bolo alimentar do esôfago para o estômago e impede a regurgitação; por outro lado, ele permite o relaxamento durante os vômitos. A morfina inibe o relaxamento do esfíncter esofágico inferior induzido pela deglutição e pela distensão do esôfago. Esse efeito parece ser mediado no nível central, porque os opiáceos com ações limitadas às estruturas periféricas (p. ex., loperamida) não alteram o tônus do esfíncter esofágico (Sidhu e Triadafilopoulos, 2008).

Estômago. A passagem dos alimentos pelo estômago depende das contrações coordenadas do antro e do tônus em repouso do reservatório gástrico. Doses relativamente baixas de morfina aumentam a contração tônica da musculatura do antro (secundária à inibição dos neurônios inibitórios locais) e do segmento proximal do duodeno e reduzem o tônus em repouso da musculatura do reservatório gástrico (secundária à inibição dos neurônios motores da musculatura do reservatório) e, desse modo, prolonga o tempo de esvaziamento gástrico e aumenta a probabilidade de ocorrer refluxo esofágico. A passagem do conteúdo gástrico pelo duodeno pode ser retardada em até 12 h e a absorção dos fármacos administrados por via oral também é mais lenta. A morfina e outros agonistas geralmente diminuem a secreção de ácido clorídrico, embora a estimulação às vezes seja evidente. A ativação dos receptores opioides existentes nas células parietais intensifica a secreção, mas os efeitos indiretos, incluindo o aumento da secreção de somatostatina pelo pâncreas e a redução da liberação de acetilcolina, parecem predominar na maior parte das circunstâncias (Kromer, 1988).

Intestino. A morfina diminui a atividade propulsátil dos intestinos delgado e grosso e reduz as secreções intestinais.

Atividade propulsátil. Os agonistas opiáceos suprimem as redes neurogênicas locais que produzem a inibição rítmica do tônus muscular, causando aumentos concomitantes do tônus basal da musculatura lisa dos intestinos delgado e grosso. Isso aumenta a amplitude das contrações fásicas, que não são propulsoras.

A porção superior do intestino delgado, particularmente o duodeno, é mais afetada que o íleo. Um período de relativa atonia pode seguir-se à hipertonia. A taxa reduzida de trânsito do conteúdo intestinal, somada à redução das secreções intestinais, aumenta a absorção de água e a viscosidade do conteúdo intestinal, agrava a constipação. O tônus do esfíncter anal aumenta significativamente e o relaxamento reflexo diminui em resposta à distensão retal. Essas ações, combinadas com a dificuldade de perceber os estímulos sensoriais normais para o reflexo de defecação em decorrência das ações centrais do fármaco, contribuem para a constipação induzida pela morfina (Wood e Galligan, 2004).

A relevância clínica da função dos receptores opioides periféricos na regulação da motilidade GI depois da administração sistêmica destes fármacos é reforçada pelas seguintes evidências:

- A eficácia como antidiarreicos dos agonistas opioides com ação limitada às estruturas periféricas, inclusive loperamida
- A possibilidade de reverter as ações constipantes dos agonistas opioides sistêmicos com a administração dos antagonistas opioides de ação limitada às estruturas periféricas, inclusive metilnaltrexona

A infusão direta dos opioides nos ventrículos cerebrais ou no espaço intratecal espinal também poderia inibir a atividade propulsora, tanto que a inervação extrínseca do intestino esteja preservada. Embora ocorra alguma tolerância aos efeitos dos opioides na motilidade GI, os pacientes que utilizam estes fármacos por longos períodos desenvolvem constipação.

Secreções intestinais. Quando há aumento das secreções intestinais (p. ex., nos pacientes com diarreia), os fármacos como a morfina inibem a transferência de líquidos e eletrólitos para o lúmen intestinal por suas ações sensíveis à naloxona na mucosa intestinal e no SNC (Kromer, 1988). As secreções intestinais originam-se da ativação dos enterócitos pelos neurônios secretomotores colinérgicos do plexo submucoso. Os opioides atuam nos receptores μ/δ desses neurônios secretomotores e inibem sua atividade excitatória nos enterócitos e, desse modo, diminuem as secreções intestinais.

Trato biliar. O fluxo biliar é regulado pelas contrações periódicas do esfíncter de Oddi, que é relaxado pela inervação inibitória. Essa inervação inibitória é suprimida pelos opioides. Depois da injeção subcutânea de 10 mg de sulfato de morfina, o esfíncter de Oddi contrai e a pressão no ducto biliar comum pode aumentar mais de 10 vezes em 15 min; este efeito pode persistir por 2 h ou mais. A pressão do líquido pode aumentar na vesícula biliar e produzir sintomas que variam de desconforto epigástrico a uma cólica biliar típica.

Alguns pacientes com cólica biliar experimentam exacerbção em vez de alívio da dor quando recebem opioides. O espasmo do esfíncter de Oddi é provavelmente responsável pelas elevações da amilase e da lipase plasmáticas, que ocorrem ocasionalmente após administração de morfina. Todos os opioides podem causar espasmo biliar. A atropina evita apenas parcialmente o espasmo biliar induzido pela morfina, mas os antagonistas opioides diminuem ou evitam este efeito. A papaverina, outro alcaloide derivado da papoula, embora não possua atividade opioide, causa relaxamento da musculatura lisa e é usada terapêuticamente para atenuar as cólicas GI, uretrais e biliares e outros distúrbios não viscerais (p. ex., embolia e angina do peito) acompanhados de espasmo da musculatura lisa.

Outros músculos lisos

Úter e bexiga. A micção é uma resposta altamente organizada, desencadeada pelos aferentes ativados pelo enchimento da bexiga e pelos arcos reflexos espinobulboespiniais, que resultam na contração da bexiga e no relaxamento reflexo do esfíncter urinário externo (Fowler e cols., 2008). A morfina inibe o refluxo miccional e aumenta o tônus do esfíncter externo, com elevação resultante do volume da bexiga. Nos modelos animais, esse efeito é mediado pelos agonistas dos receptores MORs e DORs. A estimulação desses dois tipos de receptores no cérebro ou na medula espinal tem efeitos similares sobre a motilidade da bexiga (Dray e Nunan, 1987). Há tolerância a esses efeitos dos opioides sobre a bexiga. Clinicamente, a inibição da micção mediada pelos opiáceos pode ser tão intensa que, em alguns casos, é necessário realizar a cateterização depois da administração de doses terapêuticas da morfina, principalmente quando o opioide é administrado por via espinal. É importante salientar que nos seres humanos a inibição dos efeitos miccionais dos opioides sistêmicos é revertida pelos antagonistas de ação unicamente periférica (Rosow e cols., 2007).

Útero. Se o útero estiver hiperativo pela ação de ocitócicos, a morfina tende a normalizar o tônus, a frequência e a amplitude das contrações.

Pele. As doses terapêuticas de morfina causam dilatação dos vasos sanguíneos cutâneos. A pele da face, do pescoço e da parte superior do tórax frequentemente torna-se ruborizada. Essas alterações podem, em parte, dever-se à liberação de histamina e podem ser responsáveis pela sudorese e por parte do prurido que comumente se segue à administração sistêmica de morfina (descrita adiante). A liberação de histamina provavelmente explica a urticária comumente observada no local da injeção. Embora existam controvérsias, esse efeito não é bloqueado pela naloxona e não parece ser mediado pelos receptores opioides. O prurido é referido imediatamente quando se utilizam morfina e meperidina, mas é muito menos comum com

a oximorfona, a metadona, a fentanila ou o sufentanila. Esse prurido é uma complicação comum e potencialmente incapacitante do uso dos opioides. Pode ser desencadeado pelas injeções sistêmicas e intraespinhais de doses terapêuticas dos opioides, mas parece ser mais intenso após injeção epidural ou intratecal (Ballantyne e cols., 1988). O efeito espinal reversível com a naloxona pode refletir a desinibição dos neurônios específicos do prurido, que foram localizados no corno dorsal da medula espinal (Schmelz, 2002).

Sistema imune. Os efeitos dos opioides no sistema imune são complexos. Os opioides modulam a função imunológica por efeitos diretos nas células do sistema imune e indiretamente por mecanismos neuronais mediados centralmente (Sharp e Yaksh, 1997). Os efeitos imunomoduladores agudos centrais dos opioides podem ser mediados pela ativação do sistema nervoso simpático; os efeitos crônicos podem envolver a modulação do eixo hipotalâmico-pituitário-suprarrenal (HPA) (Mellon e Bayer, 1998).

Os efeitos diretos sobre as células imunes podem envolver variantes únicas parcialmente caracterizadas dos receptores opioides neuronais clássicos, entre as quais as variantes dos receptores MORs são as mais proeminentes (Sharp e Yaksh, 1997). Os receptores atípicos poderiam explicar o fato de que tem sido muito difícil demonstrar ligação significativa dos opioides às células imunes, a despeito da observação de fortes efeitos funcionais. Por outro lado, a supressão imune induzida pela morfina é amplamente anulada nos camundongos geneticamente suprimidos, que não possuem o gene deste receptor, sugerindo que este receptor seja um importante alvo das ações da morfina no sistema imune (Gaveriaux-Ruff e cols., 1998). Um mecanismo proposto para os efeitos imunossupressores da morfina nos neutrófilos é a inibição da ativação do NF-κB dependente de óxido nítrico (Welters e cols., 2000). Outros autores sugeriram que a indução e a ativação das cinases MAP também possam ser importantes (Chuang e cols., 1997).

Em geral, os efeitos dos opioides parecem ser moderadamente imunossupressores e estudos demonstraram aumentos da suscetibilidade às infecções e à disseminação de tumores. Em algumas situações, os efeitos imunes parecem ser mais proeminentes com a administração aguda que com a crônica e isto poderia ter importantes implicações para o cuidado de pacientes em estado crítico (Sharp e Yaksh, 1997). Por outro lado, estudos demonstraram que os opioides reverteram a imunossupressão e o aumento do potencial metastático tumoral induzidos pela dor em modelos animais (Page e Ben-Eliyahu, 1997). Portanto, os opioides podem ora inibir ora aumentar a função imune, dependendo do contexto no qual são usados. Esses estudos também indicam que, na presença de dor, a suspensão dos opioides ministrados aos pacientes imunossuprimidos pode, na verdade, deteriorar ainda mais a função imune. Tomados em conjunto, os estudos indicam que a supressão imune induzida por opioides pode ser clinicamente relevante, tanto no tratamento da dor grave quanto na suscetibilidade às infecções dos pacientes dependentes de opioides (p. ex., infecção pelo vírus da imunodeficiência humana [HIV] e tuberculose). Diferentes agonistas opioides também podem ter propriedades imunomoduladoras singulares. Por fim, a compreensão mais clara dessas propriedades deverá ajudar a orientar o uso racional dos opioides nos pacientes com câncer ou sob risco de infecção ou imunossupressão.

Regulação da temperatura. Os opioides alteram o ponto de equilíbrio dos mecanismos termorreguladores hipotalâmicos, de modo que a temperatura corporal em geral diminui ligeiramente. Estudos sistemáticos demonstraram que os agonistas MOR como o alfentanila e a meperidina, que atuam no SNC, aumentam ligeiramente os limiares de transpiração e reduzem bastante as temperaturas limítrofes para a produção de vasoconstrição e calafrios (Sessler, 2008). Na síndrome

de abstinência experimental, as temperaturas corporais altas são comuns e isto é compatível com o relato de que a administração crônica de doses altas pode aumentar a temperatura corporal (Martin, 1983).

CLASSES FUNCIONAIS DOS OPIOIDES

A maioria dos agonistas opioides utilizados clinicamente e descritos a seguir é relativamente seletiva para os receptores MORs. Esses fármacos produzem analgesia, alteram o humor e o comportamento de busca de gratificação e afetam as funções respiratórias, cardiovasculares, GI e neuroendócrinas. Com poucas exceções, os agonistas dos receptores KOR (p. ex., butorfanol) geralmente não são utilizados no tratamento de longa duração porque produzem efeitos disfóricos e psicomiméticos. Os agonistas dos receptores DORs, embora produzam efeitos analgésicos nos animais, não têm qualquer utilidade clínica e os agonistas dos receptores NORs são praticamente destituídos de efeitos analgésicos. Os opiáceos relativamente seletivos para determinado receptor em doses mais baixas interagem com outros tipos de receptores quando são administrados em doses altas. Isso é particularmente válido à medida que as doses são aumentadas para superar a tolerância.

Os agonistas-antagonistas mistos geralmente interagem com mais de um tipo de receptor quando são usados nas doses clínicas habituais. As ações desses fármacos são particularmente interessantes porque eles podem atuar como agonistas em um receptor e antagonistas em outro. Os compostos agonistas-antagonistas mistos foram desenvolvidos com a expectativa de que tivessem menos potencial de drogadição e causassem menos depressão respiratória que a morfina e os fármacos semelhantes. Contudo, na prática, considerando-se o mesmo grau de analgesia, os efeitos colaterais que ocorrem têm a mesma intensidade. Em geral, com os opioides mistos (p. ex., buprenorfina aprovada para o tratamento da dependência dos opioides), há um “efeito máximo” que limita o grau de analgesia alcançável. Alguns agonistas-antagonistas mistos como a pentazocina e a nalorfina (não disponível nos EUA) podem desencadear a síndrome de abstinência nos pacientes tolerantes aos opioides. Por essas razões, com exceção do uso sancionado da buprenorfina para tratar a dependência opioide, a utilidade clínica desses fármacos mistos geralmente é limitada.

As recomendações posológicas e a duração da ação dos diversos opioides utilizados terapeuticamente estão resumidas no Quadro 18-2.

MORFINA E AGONISTAS ESTRUTURALMENTE RELACIONADOS

Embora existam muitos compostos com propriedades farmacológicas semelhantes às da morfina, este fármaco ainda é o padrão com o qual os analgésicos novos são comparados.

Quadro 18-2

Posologia dos analgésicos opioides utilizados na prática clínica

FÁRMACO	DOSE ORAL EQUIANALGÉSICA APROXIMADA	DOSE PARENTERAL EQUIANALGÉSICA APROXIMADA	DOSE INICIAL RECOMENDADA (adultos > 50 kg)		DOSE INICIAL RECOMENDADA (crianças e adultos < 50 kg) ^a	
			ORAL	PARENTERAL	ORAL	PARENTERAL
Agonistas opioides						
Morfina ^b	30 mg a cada 3-4 h (doses administradas ao longo das 24 h) 60 mg a cada 3-4 h (dose única ou administração intermitente)	10 mg a cada 3-4 h	15 mg a cada 3-4 h	5 mg a cada 3-4 h	0,3 mg/kg a cada 3-4 h	0,1 mg/kg a cada 3-4 h
Codeína ^c	130 mg a cada 3-4 h	75 mg a cada 3-4 h	30 mg a cada 3-4 h	30 mg a cada 2 h (IM/SC)	1 mg/kg a cada 3-4 h ^d	Não é recomendada
Hidromorfona ^b	7,5 mg a cada 3-4 h	1,5 mg a cada 3-4 h	4 mg a cada 3-4 h	1 mg a cada 3-4 h	0,06 mg/kg a cada 3-4 h	0,015 mg/kg a cada 3-4 h
Hidrocodona	30 mg a cada 3-4 h	Indisponível	5 mg a cada 3-4 h	Indisponível	0,2 mg/kg a cada 3-4 h ^d	Indisponível
Levorfanol	4 mg a cada 6-8 h	2 mg a cada 6-8 h	2 mg a cada 6-8 h	1 mg a cada 6-8 h	0,04 mg/kg a cada 6-8 h	0,02 mg/kg a cada 6-8 h
Meperidina	300 mg a cada 2-3 h	100 mg a cada 3 h	Não é recomendada	50 mg a cada 3 h	Não é recomendada	0,75 mg/kg a cada 2-3 h
Metadona	20 mg a cada 6-8 h	10 mg a cada 6-8 h	2,5 mg a cada 12 h	2,5 mg a cada 12 h	0,2 mg/kg a cada 12 h	0,1 mg/kg a cada 6-8 h
Oxicodona	30 mg a cada 3-4 h	Indisponível	5 mg a cada 3-4 h	Indisponível	0,2 mg/kg a cada 3-4 h ^d	Indisponível
Oximorfona ^b	Indisponível	1 mg a cada 3-4 h	Indisponível	1 mg a cada 3-4 h	Não é recomendada	Não é recomendada
Propoxifeno	130 mg ^e	Indisponível	65 mg a cada 4-6 h ^e	Indisponível	Não é recomendada	Não é recomendada
Tramadol ^f	100 mg ^e	100 mg	50-100 mg a cada 6 h ^e	50-100 mg a cada 6 h ^e	Não é recomendada	Não é recomendado
Agonistas-antagonistas ou agonistas parciais opioides						
Buprenorfina	Indisponível	0,3-0,4 mg a cada 6-8 h	Indisponível	0,4 mg a cada 6-8 h	Indisponível	0,004 mg/kg a cada 6-8 h
Butorfanol	Indisponível	2 mg a cada 3-4 h	Indisponível	2 mg a cada 3-4 h	Indisponível	Não é recomendado
Nalbupina	Indisponível	10 mg a cada 3-4 h	Indisponível	10 mg a cada 3-4 h	Indisponível	0,1 mg/kg a cada 3-4 h

As Tabelas publicadas variam quanto às doses equianalgésicas recomendadas com relação à morfina. A resposta clínica é o critério que deve ser adotado em todos os casos; a titulação da dose com base na resposta clínica é necessária. Como não há tolerância cruzada completa entre esses fármacos, geralmente é necessário utilizar uma dose menor que a dose equianalgésica quando um fármaco é substituído por outro e também titular novamente a dose com base na resposta. *Cuidado:* as doses recomendadas não se aplicam aos pacientes com insuficiência renal ou hepática ou com outros distúrbios que afetam o metabolismo e a cinética dos fármacos. *aCuidado:* as doses recomendadas para os pacientes com peso corporal menor que 50 kg não podem ser usadas como doses iniciais para bebês com menos de 6 meses de vida. Consulte as doses recomendadas na seção sobre tratamento da dor dos recém-nascidos *Clinical Practice Guideline for Acute Pain Management: Operative or Medical Procedures and Trauma.* *b*Com a morfina, a hidromorfona e a oxímorfona, a administração retal é uma via alternativa para os pacientes que não conseguem ingerir fármacos orais, mas as doses equianalgésicas podem diferir das doses orais e parenterais em vista das diferenças farmacocinéticas. *cCuidado:* as doses de codeína acima de 65 mg geralmente não são recomendáveis porque a analgesia diminui à medida que as doses são aumentadas acima deste nível, enquanto a constipação e os outros efeitos colaterais continuam a aumentar. *dCuidado:* as doses de ácido acetilsalicílico e paracetamol combinadas com as preparações de opioides/AINE também devem ser ajustadas com base no peso corporal do paciente. Dose máxima do paracetamol: 4 g/dia para adultos, 90 mg/kg/dia para crianças. *e*As doses recomendadas de morfina para tratar dores moderadas não é necessariamente equivalente a 30 mg VO ou 10 mg por via parenteral. *f*Risco de convulsões: a preparação parenteral não está disponível nos EUA. *g*Existe (nos EUA) uma preparação de liberação estendida que contém até 160 mg de oxicodona por comprimido e o intervalo recomendado entre as doses é de 12 h. Esse fármaco tem sido utilizado abusivamente. Modificado com base na *Agency for Healthcare Policy and Research*, 1992.

Fonte e composição do ópio

Como a síntese de morfina é difícil, o fármaco ainda é obtido do ópio ou extraído da palha das papoulas. O ópio é obtido das cápsulas das sementes não germinadas da papoula, *Papaver somniferum*. O suco leitoso é desidratado e pulverizado para obter o pó de ópio, que contém vários alcaloides, dos quais apenas uns poucos — a morfina, a codeína e a papaverina — têm utilidade clínica. Esses alcaloides podem ser divididos em duas classes químicas distintas, os *fenantrenos* e as *benzilisquinolinas*. Os principais fenantrenos são a morfina (que constitui 10% do ópio), a codeína (0,5%) e a tebaína (0,2%). As principais benzilisquinoleínas são a papaverina (1%) e a *noscapina* (6%).

Química da morfina e seus congêneres

A estrutura da morfina está ilustrada na Figura 18-8. Muitos derivados semissintéticos são obtidos por modificações relativamente simples da morfina ou da tebaína. A codeína é metilmorfina, na qual a substituição da metila é acrescentada ao grupo hidroxila fenólico. A tebaína difere da morfina apenas porque os dois grupos hidroxila estão metilados e que o anel tem duas ligações duplas (6,7; 8,14). A tebaína tem pouca ação analgésica, mas é precursor de vários compostos 14-OH importantes, inclusive oxiconona e naloxona. Alguns derivados da tebaína têm potência mais de 1.000 vezes maior que a morfina (p. ex., etorfina). A diacetilmorfina, ou heroína, é produzida pela acetilação da morfina nas posições 3 e 6. A apomorfina, que também pode ser preparada a partir da morfina, é um emético potente e agonista dopaminérgico D1 e D2, mas não tem interações com os receptores opioides e não produz efeitos analgésicos (Capítulos 22 e 46). A hidromorfona, a oximorfona, a hidrocodona e a oxiconona também são produzidas por modificações da molécula da morfina. A Figura 18-8 ilustra as relações estruturais entre a morfina e alguns dos seus substitutos e agonistas.

Relação entre estrutura e atividade dos opioides semelhantes à morfina. Além da morfina, da codeína e dos derivados semissintéticos dos alcaloides do ópio natural, alguns fármacos de outras classes químicas estruturalmente diferentes têm ações farmacológicas semelhantes às da morfina. Os compostos clinicamente úteis incluem os morfínanos, os benzomorfanos, as metadonas, as fenilpiperidinas e as propionanilidas. Embora as representações bidimensionais desses compostos quimicamente diversos pareçam ser muito diferentes, os modelos moleculares mostram certas características comuns, como indicado pelas linhas cheias na estrutura da morfina mostrada na Figura 18-8. Entre as importantes propriedades dos opioides que podem ser alteradas por modificações estruturais estão suas afinidades pelos vários tipos de receptores opioides, suas atividades como agonistas *versus* antagonistas, suas lipossolubilidades e suas resistências à degradação metabólica. Por exemplo, o bloqueio da hidroxila fenólica na posição 3, como na codeína e heroína, reduz drasticamente a ligação aos receptores; estes compostos são convertidos *in vivo* nos potentes analgésicos morfina e 6-acetilmorfina, respectivamente.

Absorção, distribuição, metabolismo e excreção

Absorção. Em geral, os opioides são modestamente absorvidos no trato gastrointestinal; a absorção pela mucosa retal é adequada e alguns fármacos (p. ex., morfina e hidromorfona) estão disponíveis em supositórios. Os opioides mais lipofílicos são também prontamente

absorvidos pela mucosa nasal ou oral. Os opioides mais lipossolúveis também podem ser absorvidos por via transdérmica. Os opioides, principalmente a morfina, têm sido amplamente utilizados por infusão espinal para produzir analgesia por uma ação medular. Esses fármacos conseguem atravessar a dura-máter e isso permite sua aplicação por via epidural.

Com a maior parte dos opioides, incluindo a morfina, o efeito de determinada dose será menor depois da administração oral que da parenteral, em vista do metabolismo hepático de primeira passagem, que é variável, mas significativo. Por exemplo, a biodisponibilidade das preparações orais de morfina é de apenas ~ 25%. A configuração da curva tempo-efeito também varia com a via de administração, de modo que a ação geralmente é mais duradoura com a via oral. Quando se ajustam as doses de acordo com a variação do metabolismo de primeira passagem e com a depuração, pode-se obter alívio adequado da dor com a administração oral de morfina. Nos pacientes com câncer, a analgesia satisfatória pela morfina associa-se a uma variedade muito ampla de concentrações plasmáticas de equilíbrio (16-364 ng/mL) (Neumann e cols., 1982).

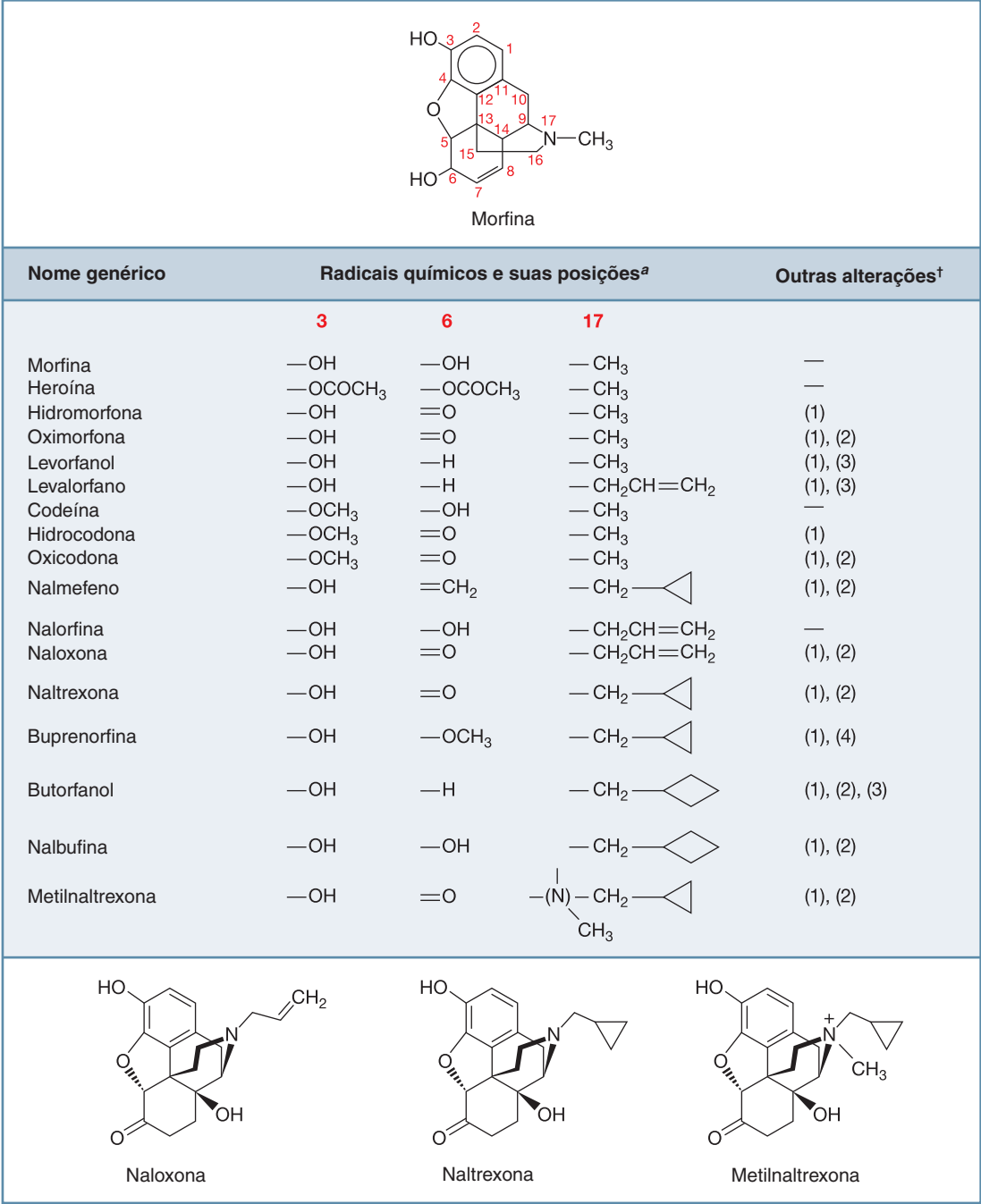
Quando são administradas por via intravenosa, a morfina e a maior parte dos opioides agem prontamente. Entretanto, os compostos mais lipossolúveis (p. ex., fentanila) atuam mais rapidamente que a morfina após administração subcutânea, em vista das diferenças nas taxas de absorção e entrada no SNC. Em comparação com os opioides mais lipossolúveis como a codeína, a heroína e a metadona, a morfina atravessa a barreira hematoencefálica a uma taxa consideravelmente menor.

Distribuição e metabolismo. Depois da administração de uma dose terapêutica, cerca de um terço da morfina plasmática está ligado às proteínas. A morfina propriamente dita não persiste nos tecidos e, 24 h após a última dose, as concentrações teciduais são baixas.

A via metabólica principal da morfina é a conjugação com ácido glicurônico. Os dois metabólitos principais produzidos são a morfina-6-glicuronídeo e a morfina-3-glicuronídeo. Além disso, também formam-se quantidades pequenas de morfina-3,6-diglicuronídeo. Embora os glicuronídeos 3 e 6 sejam muito polares, eles ainda conseguem atravessar a barreira hematoencefálica e produzir efeitos clínicos significativos (Christrup, 1997).

As ações farmacológicas da morfina-6-glicuronídeo são indistinguíveis das ações da morfina. Quando é administrada por via sistêmica, a morfina-6-glicuronídeo é duas vezes mais potente que a morfina nos modelos animais (Paul e cols., 1989) e nos seres humanos (Osborne e cols., 1988). Com a administração crônica, o 6-glicuronídeo é responsável por uma porcentagem significativa das ações analgésicas da morfina (Osborne e cols., 1988). Na verdade, com o uso oral crônico, os níveis sanguíneos da morfina-6-glicuronídeo geralmente são mais altos que os da morfina. Tendo em vista sua potência mais alta nos receptores MORs e sua concentração mais elevada, a morfina-6-glicuronídeo pode ser responsável pela maior parte da atividade analgésica da morfina nos pacientes tratados por períodos longos com este fármaco por via oral. A morfina-6-glicuronídeo é excretada pelos rins. Na insuficiência renal, os níveis da morfina-6-glicuronídeo podem aumentar e isto talvez explique a potência e a longa duração das ações da morfina nos pacientes com disfunção renal. Nos adultos, a meia-vida da morfina é de ~ 2 h, enquanto a meia-vida da morfina-6-glicuronídeo é um pouco mais longa. As crianças alcançam os níveis de função renal dos adultos em torno da idade de 6 meses. Nos pacientes idosos, recomenda-se a utilização de doses de morfina menores porque seu volume de distribuição é menor nesta população (Owen e cols., 1983) e a função renal geralmente é menor nos indivíduos idosos.

A morfina-3-glicuronídeo, outro metabólito importante, tem menos afinidade pelos receptores opioides, mas pode contribuir para



^aOs números 3, 6 e 17 referem-se às posições na molécula de morfina, conforme está ilustrado acima. [†]Outras alterações da molécula de morfina são: (1) Ligação simples em vez de dupla entre C7 e C8; (2) acréscimo de OH em C14; (3) ausência do oxigênio entre C4 e C5; (4) ligação endoeteno entre C6 e C14; substituição 1-hidroxi-1,2,2-trimetilpropil em C7.

Figura 18-8 Estruturas dos agonistas e antagonistas opioides semelhantes à morfina.

os efeitos excitatórios da morfina (Smith, 2000). A N-desmetilação da morfina em normorfina é uma via metabólica pouco expressiva nos seres humanos, mas é mais importante nos roedores (Yeh e cols., 1977). A N-desalquilação também é importante para o metabolismo de alguns congêneres da morfina.

Excreção. A morfina é eliminada por filtração glomerular, principalmente na forma de morfina-3-glicuronídeo; 90% da excreção total ocorre durante o primeiro dia. Quantidades muito pequenas de morfina são excretadas sem alterações. A circulação êntero-hepática da morfina e dos seus glicuronídeos também ocorre e explica

a presença de quantidades pequenas deste fármaco nas fezes e na urina por vários dias após a última dose.

Ao contrário da morfina, a codeína é ~ 60% tão eficaz por via oral quanto por via parenteral como analgésico e depressor respiratório. Os análogos da codeína como o levorfanol, a oxicodona e a metadona têm razão elevada de potência entre as preparações orais e parenterais. A eficácia oral maior desses fármacos reflete o metabolismo menor durante a primeira passagem pelo fígado. Após absorção, a codeína é metabolizada pelo fígado e seus metabólitos são excretados principalmente em formas inativas na urina. Uma pequena fração (~ 10%) da codeína administrada sofre O-desmetilação

em morfina e as formas livre, e conjugadas da morfina podem ser detectadas na urina depois da administração das doses terapêuticas de codeína. A codeína tem afinidade excepcionalmente baixa pelos receptores opioides e seu efeito analgésico é atribuído à sua conversão em morfina. Contudo, as ações antitussígenas da codeína podem envolver receptores diferentes que se ligam à própria codeína, que é utilizada comumente no tratamento da tosse. A meia-vida da codeína no plasma é de 2-4 h.

O CYP2D6 catalisa a conversão da codeína em morfina. Polimorfismos genéticos bem caracterizados do CYP2D6 levam à incapacidade de converter codeína em morfina, tornando-a assim ineficaz como analgésico em ~ 10% da população branca (Eichelbaum e Evert, 1996). Outros polimorfismos (p. ex., genótipo CYP2D6*2x2) podem resultar no metabolismo ultrarrápido e, deste modo, aumentar a sensibilidade aos efeitos da codeína em razão dos níveis séricos mais altos de morfina em 4-5% da população norte-americana e em 16-28% dos norte-africanos, etíopes e árabes (Eichelbaum e Evert, 1996). Também existem outras variações da eficiência metabólica entre os grupos étnicos. Por exemplo, os chineses produzem menos morfina a partir da codeína que os brancos e também são menos sensíveis aos efeitos da morfina. A sensibilidade reduzida à morfina pode ser atribuída à produção menor de morfina-6-glicuronídeo (Caraco e cols., 1999). Desse modo, é importante considerar a possibilidade de um polimorfismo das enzimas metabólicas em qualquer paciente que apresente efeitos tóxicos ou não consiga analgesia adequada com a codeína ou outros pró-fármacos opioides (p. ex., hidrocodona e oxycodona).

A heroína (diacetilmorfina) é rapidamente hidrolisada em 6-monoacetilmorfina (6-MAM) que, por sua vez, é hidrolisada em morfina. A heroína e a 6-MAM são mais lipossolúveis que a morfina e entram mais facilmente no cérebro. Algumas evidências sugerem que a morfina e a 6-MAM sejam responsáveis pelas ações farmacológicas da heroína. Essa droga é excretada principalmente na urina, em sua maior parte como morfina livre e conjugada.

Ações terapêuticas e precauções

A morfina e os opioides relacionados produzem amplo espectro de efeitos indesejáveis, incluindo depressão respiratória, náuseas, vômitos, tonturas, obnubilação mental, disforia, prurido, constipação, aumento da pressão do trato biliar, retenção urinária e hipotensão. As bases desses efeitos foram descritas previamente. É raro um paciente desenvolver delírio. Também pode ocorrer acentuação da sensibilidade à dor depois da regressão do efeito analgésico e durante a abstinência entre as doses.

Alguns fatores podem alterar a sensibilidade do paciente aos analgésicos opioides, incluindo a integridade da barreira hematoencefálica. Por exemplo, quando se administra morfina a um lactente recém-nato em doses apropriadas ao peso extrapoladas dos adultos, podem ser observados efeitos inesperadamente profundos (analgesia e depressão respiratória). Isso se deve à imaturidade da barreira hematoencefálica dos recém-nascidos. Como já mencionado antes, a morfina é hidrofílica e, por esta razão, quantidades proporcionalmente menores do fármaco conseguem entrar no SNC, em comparação com os opioides mais lipofílicos. Nos recém-nascidos ou quando a barreira hematoencefálica está violada, os opioides lipofílicos podem produzir resultados clínicos mais previsíveis que a morfina. Nos adultos, a duração da analgesia produzida pela morfina aumenta progressivamente com a idade; contudo, o grau de

analgesia obtida com determinada dose pouco se altera. As alterações dos parâmetros farmacocinéticos explicam apenas em parte essas observações. O paciente com dor intensa pode tolerar doses mais altas de morfina. Entretanto, à medida que a dor diminui, o paciente pode desenvolver sedação e até depressão respiratória, à medida que os efeitos estimuladores da dor são atenuados.

Todos os analgésicos opioides são metabolizados pelo fígado e devem ser usados com cautela em pacientes com doença hepática, em vista da maior biodisponibilidade após administração oral, ou podem ocorrer efeitos cumulativos. A doença renal também altera significativamente a farmacocinética da morfina, da codeína, da diidrocodeína, da meperidina e do propoxifeno. Embora as doses únicas de morfina sejam bem toleradas, o metabólito ativo, a morfina-6-glicuronídeo, pode acumular-se com a administração continuada e os sintomas de *overdose* opioide podem ocorrer (Chan e Matzke, 1987). Esse metabólito também se acumula durante a administração repetida de codeína aos pacientes com disfunção renal. Quando doses repetidas de meperidina são administradas a esses pacientes, a acumulação da normeperidina pode causar tremor e convulsões. Similarmente, a administração repetida de propoxifeno pode causar toxicidade cardíaca refratária à naloxona, que é atribuída à acumulação do norpropoxifeno (Chan e Matzke, 1987).

A morfina e os opioides relacionados devem ser usados com cautela nos pacientes com comprometimento da função respiratória (p. ex., enfisema, cifoescoliose ou obesidade grave). Existem relatos de mortes após a administração de doses terapêuticas de morfina aos pacientes com *cor pulmonale*. Embora muitos pacientes com essas condições pareçam ter suas funções dentro dos limites normais, eles já estão usando mecanismos compensatórios (p. ex., aumento da frequência respiratória). Muitos têm elevações crônicas dos níveis do CO₂ plasmático e podem ser menos sensíveis às ações estimuladoras do CO₂. A superposição dos efeitos depressores dos opioides e sua capacidade intrínseca de elevar a pressão intracraniana devem ser considerados nos pacientes com traumatismo craniano ou hipertensão intracraniana preexistente. Embora o traumatismo craniano não seja uma contraindicação absoluta ao uso dos opioides, a possibilidade de ocorrer depressão respiratória mais grave e a necessidade de controlar a ventilação do paciente devem ser consideradas. Por fim, como os opioides podem causar obnubilação mental e efeitos colaterais como miose e vômitos, que são sinais importantes para o acompanhamento da evolução clínica dos pacientes com traumatismos cranianos, a conveniência do uso destes fármacos deve ser comparada cuidadosamente com esses riscos.

Os pacientes com volume sanguíneo reduzido são significativamente mais suscetíveis aos efeitos vasodilatadores da morfina e dos fármacos relacionados, que devem ser utilizados com cautela nos pacientes com hipotensão de qualquer etiologia.

A morfina causa liberação de histamina, que pode desencadear broncoconstrição e vasodilatação. Esse fármaco também pode provocar ou exacerbar as crises de asma e deve ser evitado nos pacientes com história de asma. Os agonistas de outros receptores associados à incidência mais baixa de liberação de histamina, inclusive os derivados da fentanila, podem ser opções mais apropriadas a esses pacientes.

Além de sua capacidade de liberar histamina, os analgésicos opioides podem provocar fenômenos alérgicos, embora as respostas alérgicas verdadeiras não sejam comuns. Em geral, os efeitos evidenciam-se por urticária e outros tipos de erupção cutânea, inclusive erupções fixas; também ocorre dermatite de contato nos enfermeiros e nos profissionais que trabalham nas farmácias. As pápulas urticadas que se formam no local da injeção de morfina, codeína e fármacos semelhantes provavelmente são decorrentes da liberação

de histamina. Existem relatos de reações anafilactoides após administração intravenosa da codeína e da morfina, mas são raras. Essas reações podem contribuir para a morte súbita, para os episódios de edema pulmonar e para outras complicações que ocorrem nos indivíduos dependentes do uso de heroína intravenosa (Capítulo 24).

LEVORFANOL

O levorfanol é o principal agonista opioide da série dos morfínicos comercialmente disponível (ver estrutura na Figura 18-8). O isômero D (dextrorfanol) é relativamente desprovido de ação analgésica, mas pode ter efeitos inibitórios nos receptores NMDA. O levorfanol tem afinidade pelos receptores MORs, KORs e DORs e está disponível em preparações IV, IM e oral. Os efeitos farmacológicos do levorfanol são muito semelhantes aos da morfina. Contudo, relatos clínicos sugerem que ele possa causar menos náuseas e vômitos.

O levorfanol é metabolizado menos rapidamente que a morfina e tem meia-vida de 12-16 h; por essa razão, a administração repetida a intervalos curtos pode resultar em acúmulo do fármaco no plasma. Outros opioides desse grupo incluem a nalbufina e o butorfanol, que estão descritos na seção “Agonistas/Antagonistas e Agonistas Parciais Opioides” nas páginas subsequentes deste capítulo.

MEPERIDINA, DIFENOXILATO E LOPERAMIDA

As fórmulas estruturais da meperidina (uma fenilpiperidina) e de alguns dos seus congêneres estão ilustradas na Figura 18-9. Dois congêneres importantes são o difenoxilato e a loperamida. Esses fármacos são agonistas dos receptores MOR com efeitos farmacológicos predominantes no SNC e ações neurológicas no intestino.

Meperidina

A meperidina é predominantemente um agonista do receptor MOR, que produz um padrão de efeitos semelhantes, embora não idênticos aos que já foram descritos com referência à morfina.

Efeitos nos sistemas do organismo

Ações no SNC. A meperidina é um agonista potente dos receptores MORs e produz ações analgésicas potentes. O pico da depressão respiratória é observado 1 hora após a administração intramuscular e o retorno à normalidade tem início em ~ 2 h. Como ocorre com os outros opioides, a meperidina causa constrição pupilar, aumenta a sensibilidade do labirinto e tem efeitos sobre a secreção dos hormônios hipofisários semelhantes aos da morfina. Em alguns casos, a meperidina causa excitação do SNC, que se caracteriza por tremores, abalos musculares

e convulsões; estes efeitos são atribuídos em grande parte ao acúmulo de um metabólito, a normeperidina. Como também ocorre com a morfina, a depressão respiratória é responsável pela acumulação de CO₂ que, por sua vez, causa vasodilatação cerebral, aumento do fluxo sanguíneo do cérebro e elevação da pressão do líquido cefalorraquidiano.

Sistema cardiovascular. Os efeitos da meperidina no sistema cardiovascular geralmente se assemelham aos da morfina, incluindo a capacidade de liberar histamina depois da administração parenteral. A administração intramuscular de meperidina não afeta significativamente a frequência cardíaca, mas a injeção intravenosa geralmente causa taquicardia significativa.

Músculo liso. A meperidina produz efeitos em determinados músculos lisos que, sob o ponto de vista qualitativo, são semelhantes aos observados com outros opioides. A meperidina não causa tanta constipação quanto a morfina, mesmo quando administrada por longos períodos; isso pode estar relacionado com sua maior capacidade de penetrar no SNC e, desse modo, produzir analgesia em concentrações sistêmicas mais baixas. Como também ocorre com outros opioides, as doses clínicas de meperidina retardam o esvaziamento gástrico a ponto de prolongar significativamente a absorção de outros fármacos.

Em geral, o útero da mulher que não está grávida é estimulado suavemente pela meperidina. Quando é administrada antes de um ocitócico, a meperidina não produz qualquer efeito antagonista. As doses terapêuticas administradas durante o trabalho de parto ativo não retardam o processo do nascimento; na verdade, a frequência, a duração e a amplitude das contrações uterinas podem aumentar em alguns casos (Zimmer e cols., 1988). A meperidina não interfere com as contrações normais ou a involução uterina depois do parto e não aumenta a incidência de hemorragias puerperais. Ver também “Indicações terapêuticas” nas seções subsequentes deste capítulo.

Absorção, distribuição, metabolismo e excreção. A meperidina é absorvida por todas as vias de administração, mas a velocidade de absorção pode ser errática depois da injeção intramuscular. A concentração plasmática de pico ocorre habitualmente em ~ 45 min, mas a variação é ampla. Após administração oral, apenas ~ 50% escapam ao metabolismo de primeira passagem e entram na circulação e as concentrações plasmáticas de pico geralmente ocorrem em 1-2 h.

Nos seres humanos, a meperidina é hidrolisada ao ácido meperidínico que, por sua vez, é parcialmente conjugado. Esse fármaco também é N-desmetilado a normeperidina, que então pode ser hidrolisada a ácido normeperidínico e depois conjugada. O significado clínico da formação de normeperidina está descrito com mais detalhes adiante. A meperidina é metabolizada principalmente no fígado com meia-vida de ~ 3 h. Nos pacientes com cirrose, a biodisponibilidade da meperidina aumenta até 80% ou mais e as meias-vidas da meperidina e da normeperidina são prolongadas. Cerca de 60% da meperidina plasmática ligam-se às proteínas. Apenas uma pequena quantidade de meperidina é excretada sem alterações.

Efeitos adversos, precauções e contraindicações. O padrão e a incidência global dos efeitos adversos que se seguem ao uso de meperidina são similares aos observados depois das doses equianalgésicas de morfina, exceto que a constipação e a retenção urinária podem

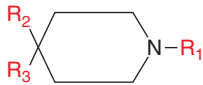
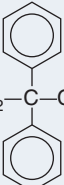
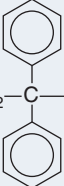
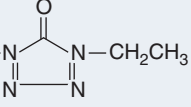
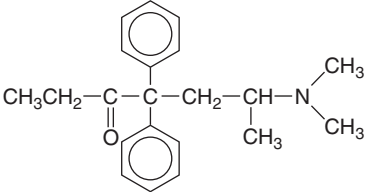
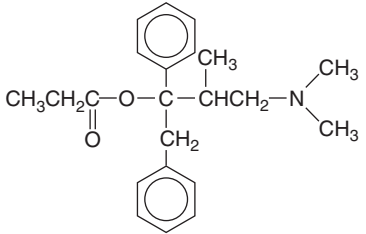
				
Composto	R_1	R_2	R_3	
Meperidina	$-\text{CH}_3$		$-\text{COCH}_2\text{CH}_3$ 	
Difenoxilato	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(\text{CN})(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ 		$-\text{COCH}_2\text{CH}_3$ 	
Loperamida	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_2-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 		$-\text{OH}$	
Fentanila	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ 	$-\text{H}$	$-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 	
Sufentanila	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_4\text{H}_4\text{S}$ 	$-\text{CH}_2\text{OCH}_3$	$-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 	
Alfentanila	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_4\text{N}_2)=\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 	$-\text{CH}_2\text{OCH}_3$	$-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 	
Remifentanila	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 	$-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 	$-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 	
 Metadona  Propoxifeno				

Figura 18-9 Estruturas químicas dos analgésicos piperidínicos e fenilpiperidínicos.

ser menos comuns. Os pacientes que têm náuseas e vômitos com a morfina podem não ter com meperidina; o inverso também pode ser verdadeiro. Como também ocorre com outros opioides, desenvolve-se tolerância a alguns destes efeitos. As contraindicações geralmente são as mesmas que as dos outros opioides. Nos pacientes ou indivíduos dependentes e tolerantes aos efeitos depressores da meperidina, grandes doses repetidas a intervalos curtos podem produzir uma síndrome excitatória que inclui alucinações, tremores, abalos musculares, pupilas dilatadas, reflexos hiperativos e convulsões. Esses sinais e sintomas excitatórios devem-se ao acúmulo da normeperidina, que tem meia-vida de 15-20 h, em comparação com as 3 h da meperidina. Como a normeperidina é eliminada pelos rins e pelo fígado, a disfunção hepática ou renal aumenta as chances de ocorrerem efeitos tóxicos. Em razão dessas propriedades, a meperidina não é recomendada para o tratamento das dores crônicas, em vista da preocupação com os efeitos tóxicos dos metabólitos. Esse fármaco não deve ser utilizado por mais de 48 h ou em doses maiores que 600 mg/dia (ver www.ahrq.gov).

Interações com outros fármacos. Reações graves podem seguir-se à administração de meperidina aos pacientes tratados com inibidores da MAO. Dois tipos básicos de interação podem ser observados. O mais proeminente é uma reação excitatória (“síndrome da serotonina”) com *delirium*, hipertermia, cefaleia, hipertensão ou hipotensão, rigidez, convulsões, coma e morte. Essa reação pode dever-se à capacidade da meperidina de bloquear a recaptação neuronal da 5-HT, resultando em hiperatividade serotoninérgica (Stack e cols., 1988). Por outro lado, a interação da meperidina com os inibidores da MAO pode assemelhar-se à *overdose* aguda de narcóticos em consequência da inibição das CYPs hepáticas. Portanto, a meperidina e os seus congêneres estão contraindicados aos pacientes que utilizam inibidores da MAO, ou nos primeiros 14 dias após a interrupção do tratamento com estes fármacos. Do mesmo modo, o dextrometorfano (um análogo do levorfanol utilizado como supressor não narcótico da tosse) também inibe a captação neuronal da 5-HT e deve ser evitado nesses pacientes. Além disso, o tramadol e o tapentadol (analgésicos opioides sintéticos de ação central, descritos adiante) inibem a captação de norepinefrina e 5-HT e não devem ser usados junto com inibidores da MAO ou inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS).

Como também ocorre com os antidepressivos tricíclicos, a clorpromazina aumenta os efeitos depressores respiratórios da meperidina, mas o mesmo não ocorre com o diazepam. A administração simultânea de fármacos como a prometazina ou a clorpromazina também pode intensificar acentuadamente a sedação induzida pela meperidina, sem prolongar o seu tempo de depuração. O tratamento com fenobarbital ou fenitoína aumenta a depuração sistêmica e diminui a biodisponibilidade da meperidina oral; isso está associado à elevação da concentração plasmática da normeperidina (Edwards e cols., 1982). Como também ocorre com a morfina, estudos demonstraram que a administração concomitante de anfetamina intensifica os efeitos analgésicos da meperidina e de seus congêneres, ao mesmo tempo em que neutraliza a sedação.

Indicações terapêuticas. A indicação principal da meperidina é a analgesia. Ao contrário da morfina e dos seus congêneres, a meperidina não é usada para o tratamento da tosse ou da diarreia. Os efeitos analgésicos da meperidina são detectáveis ~ 15 min após a administração oral, alcançam intensidade máxima em 1-2 h e regredem gradativamente. O início do efeito analgésico é mais rápido (em 10 min) após a administração subcutânea ou intramuscular e os efeitos atingem intensidade máxima em ~ 1 hora,

correspondendo diretamente às concentrações plasmáticas de pico. Na prática clínica, a duração da analgesia eficaz é de ~ 1,5-3 h. Em geral, a dose de 75-100 mg do cloridrato de meperidina é administrada por via parenteral e equivale a ~ 10 mg de morfina; em doses equianalgésicas, a meperidina produz tanta sedação, depressão respiratória e euforia quanto a morfina. Em termos de efeito analgésico total, em comparação com a administração parenteral, a meperidina tem eficácia de um terço quando é administrada por via oral. Alguns pacientes podem desenvolver disforia.

As doses únicas também parecem ser eficazes no tratamento dos calafrios pós-anestésicos. A meperidina (25-50 mg) é usada comumente com anti-histamínicos, corticoides, paracetamol ou anti-inflamatórios não hormonais (AINEs) para evitar ou atenuar os tremores e os calafrios que acompanham a infusão intravenosa de anfotericina B, aldesleucina (interleucina 2), trastuzumabe e alentuzumabe.

A meperidina atravessa a barreira placentária e, mesmo em doses analgésicas razoáveis, causa aumento significativo da porcentagem dos bebês que mostram retardo da respiração, diminuição do volume respiratório por minuto ou redução da saturação de oxigênio, ou que requerem reanimação. A depressão respiratória fetal e a materna induzidas pela meperidina podem ser tratadas com naloxona. A fração do fármaco que se liga às proteínas é menor no feto; por esta razão, suas concentrações livres podem ser consideravelmente mais altas que na mãe. No entanto, a meperidina produz menos depressão respiratória nos recém-nascidos que uma dose equianalgésica de morfina ou metadona (Fishburne, 1982).

Difenoxilato

O difenoxilato é um congênere da meperidina com efeito constipante bem definido nos seres humanos e foi aprovado apenas para o tratamento da diarreia (Capítulo 46). Embora as doses únicas na faixa terapêutica (ver adiante) produzam pouco ou nenhum efeito subjetivo semelhante aos da morfina, em altas doses (40-60 mg) o difenoxilato apresenta atividade opioide típica, incluindo euforia, supressão da síndrome de abstinência à morfina e dependência física semelhante à da morfina depois da administração crônica. O difenoxilato tem a característica singular de que mesmo os seus sais são praticamente insolúveis em soluções aquosas, evitando-se assim a possibilidade de uso abusivo por via parenteral.

O cloridrato de difenoxilato está disponível apenas em combinação com o sulfato de atropina. A dose diária recomendada de difenoxilato para o tratamento da diarreia dos adultos é de 20 mg em doses divididas. A diarreia refratária às doses máximas de difenoxilato administrado por 10 dias provavelmente não pode ser controlada com o prolongamento do tratamento. A difenoxina, um metabólito do difenoxilato, tem ações semelhantes às do composto original. Como também ocorre com o difenoxilato, a difenoxina é comercializada em doses fixas com atropina para o tratamento da diarreia.

Loperamida

Assim como o difenoxilato, a loperamida é um derivado da piperidina (Figura 18-3). Esse fármaco reduz a

motilidade GI exercendo efeitos nos músculos circulares e longitudinais do intestino, presumivelmente como resultado de suas interações com receptores opioides do intestino. Parte do seu efeito antidiarreico pode dever-se à redução da secreção gastrointestinal (descrita anteriormente) (Kromer, 1988). No controle da diarreia crônica, a loperamida é tão eficaz quanto o difenoxilato. Em estudos clínicos, o efeito colateral mais comum foi cólica abdominal. Há pouca tolerância ao seu efeito constipante.

Em voluntários humanos que tomaram grandes doses de loperamida, as concentrações plasmáticas chegam ao pico em ~ 4 h depois da ingestão; esta longa latência pode dever-se à inibição da motilidade gastrointestinal e à circulação êntero-hepática do fármaco. A meia-vida de eliminação aparente é de 7-14 h. A loperamida não é bem absorvida após a administração oral e, além disso, aparentemente não penetra bem no cérebro em virtude da atividade exportadora da glicoproteína P, que está amplamente expressa no endotélio cerebral (Sadeque e cols., 2000). Camundongos com supressões de um dos genes que codificam a glicoproteína P transportadora têm níveis cerebrais muito mais altos e efeitos centrais significativos após a administração de loperamida (Schinkel e cols., 1996). A inibição da glicoproteína P por muitos fármacos usados clinicamente, como a quinidina e o verapamil, pode intensificar os efeitos centrais da loperamida.

Em geral, é improvável que haja uso abusivo de loperamida por via parenteral, por causa da sua baixa solubilidade; as doses altas administradas aos voluntários humanos não produziram os efeitos prazerosos típicos dos opioides. A dose habitual é 4-8 mg/dia e a dose diária total não deve exceder 16 mg.

FENTANILA E CONGÊNERES

Fentanila

A fentanila é um opioide sintético relacionado com as fenilpiperidinas (Figura 18-9). As ações da fentanila e as dos seus congêneres sufentanila, remifentanila e alfentanila são semelhantes às dos outros agonistas do receptor MOR. A alfentanila é raramente utilizada. A fentanila e a sufentanila são fármacos muito importantes na prática anestésica em razão do intervalo relativamente curto até produzir seu efeito analgésico máximo, a interrupção rápida dos efeitos após a administração de pequenas doses intermitentes, os efeitos depressores diretos mínimos no miocárdio e sua capacidade de reduzir expressivamente as doses necessárias dos anestésicos voláteis (“*MAC-sparing*”; ver Capítulo 19). Além da sua utilidade em anestesia, a fentanila também é usada no tratamento das dores graves.

Propriedades farmacológicas

Efeitos no SNC. A fentanila e seus congêneres são analgésicos extremamente potentes e, em geral, têm ação muito curta quando são administrados por via parenteral. Assim como ocorre com outros opioides, podem ocorrer náuseas, vômitos e prurido. Embora possa ocorrer após administração de todos os narcóticos, a rigidez muscular parece ser mais comum após administração das doses altas utilizadas na indução anestésica. A rigidez pode ser controlada por bloqueadores neuromusculares despolarizantes ou não despolarizantes, ao mesmo tempo em que se estabiliza a ventilação do paciente. É importante

ter o cuidado de assegurar que o paciente não esteja simplesmente imobilizado, mas consciente. A depressão respiratória é semelhante à observada com outros agonistas dos receptores opioides, mas seu início é mais rápido. Como também ocorre com a analgesia, a depressão respiratória produzida pelas doses baixas tem duração mais breve que a causada pela morfina, mas sua duração é semelhante depois da administração de doses altas ou das infusões prolongadas. Assim como ocorre com a morfina e a meperidina, a depressão respiratória tardia também pode ser observada depois da administração da fentanila ou da sufentanila, possivelmente em consequência da circulação êntero-hepática. As doses altas da fentanila podem causar excitação neurológica e raramente atividade convulsiva nos seres humanos (Bailey e Stanley, 1994). A fentanila produz efeitos mínimos na pressão intracraniana quando a ventilação é controlada e não se permite que a concentração arterial do CO₂ aumente.

Sistema cardiovascular. A fentanila e seus derivados reduzem a frequência cardíaca e podem diminuir levemente a pressão arterial. Entretanto, esses fármacos não liberam histamina e os efeitos depressores diretos no miocárdio são mínimos. Por essa razão, doses altas da fentanila ou da sufentanila são utilizadas comumente como anestésico principal para pacientes submetidos a operações cardiovasculares ou com função cardíaca comprometida.

Absorção, distribuição, metabolismo e excreção. Esses fármacos são altamente lipossolúveis e atravessam prontamente a barreira hematoencefálica. Isso é refletido na meia-vida de equilíbrio entre o plasma e o líquido cerebrospinal de ~ 5 min com a fentanila e a sufentanila. Os níveis no plasma e no líquido cerebrospinal declinam rapidamente em consequência da redistribuição da fentanila dos tecidos profusamente perfundidos para outros tecidos como músculos e gordura. À medida que ocorre a saturação dos tecidos menos perfundidos, a duração dos efeitos da fentanila e da sufentanila aproxima-se da sua meia-vida de eliminação (3-4 h). A fentanila e a sufentanila são metabolizadas no fígado e excretadas pelos rins. Com a utilização de doses mais altas ou infusões prolongadas, há acúmulo do fármaco, saturação progressiva dos mecanismos de depuração e prolongamento das ações da fentanila e da sufentanila.

Indicações terapêuticas. O citrato de fentanila e o citrato de sufentanila adquiriram ampla popularidade como coadjuvantes anestésicos (Capítulo 19). Esses fármacos são comumente usados por via intravenosa, epidural ou intratecal. Os efeitos analgésicos da fentanila e da sufentanila são semelhantes aos da morfina e outros opioides. A fentanila é ~ 100 vezes mais potente que a morfina, enquanto a sufentanila é ~ 1.000 vezes mais potente que este último opioide. O intervalo até alcançar o efeito analgésico máximo depois da administração intravenosa da fentanila e da sufentanila (~ 5 min) é expressivamente menor que o da morfina e da meperidina (~ 15 min). A recuperação dos efeitos analgésicos também ocorre mais rapidamente. Entretanto, com as doses mais altas ou as infusões prolongadas, os efeitos desses fármacos tornam-se mais duradouros e as durações das ações tornam-se semelhantes às dos opioides de ação prolongada (descritos adiante).

O uso epidural da fentanila e da sufentanila na analgesia pós-operatória ou durante o trabalho de parto conquistou popularidade significativa. A combinação dos opioides epidurais com os anestésicos locais permite a redução das doses dos dois componentes e a atenuação dos efeitos colaterais destes últimos fármacos (*i.e.*, bloqueio motor) e dos opioides (*i.e.*, retenção urinária, prurido e depressão respiratória tardia no caso da morfina). Um problema importante com a administração espinal é que, em virtude de sua depuração rápida, esses fármacos em doses analgésicas espinais podem produzir níveis sanguíneos semelhantes aos que causam efeitos após a administração sistêmica (Bernards, 2004).

O uso da fentanila e da sufentanila no tratamento das dores crônicas tornou-se mais difundido. O desenvolvimento de novas vias de administração minimamente invasivas para a fentanila facilitou o uso desses compostos no tratamento das dores crônicas. Existem placas transdérmicas que produzem liberação contínua de fentanila por 48-72 h. Entretanto, os fatores que aumentam a absorção (p. ex., febre) podem causar *overdose* relativa e agravamento dos efeitos colaterais (ver “Vias de administração dos analgésicos” nas seções subsequentes deste capítulo). A absorção bucal com a utilização de comprimidos, películas bucais solúveis e pastilhas semelhantes a pirulito permite a absorção rápida e tem sido útil ao tratamento das dores agudas e ao alívio da dor do câncer refratária às outras medidas. Como a fentanila não é bem absorvida pelo trato GI, a melhor absorção ocorre por via bucal. Por essa razão, existe pouca possibilidade de *overdose* por essa via.

Remifentanila

Esse composto foi desenvolvido na tentativa de criar um analgésico cujo efeito tivesse início mais rápido e término previsível. A potência da remifentanila é praticamente igual à da fentanila e suas propriedades farmacológicas são semelhantes às da fentanila e da sufentanila. Esses fármacos produzem incidências semelhantes de náuseas, vômitos e rigidez muscular dependente da dose. Náuseas, vômitos, prurido e cefaleia já foram descritos quando a remifentanila foi usada para analgesia consciente durante procedimentos dolorosos. As alterações da pressão intracraniana são mínimas quando a ventilação é controlada. Também existem relatos de convulsões depois da administração da remifentanila (Beers e Camporesi, 2004).

Absorção, metabolismo e excreção. A remifentanila tem ação analgésica de início mais rápido que a da fentanila ou sufentanila. Os efeitos analgésicos ocorrem em 1-1,5 min após administração intravenosa. A depressão respiratória máxima depois das doses intermitentes da remifentanila ocorre depois de 5 min (Patel e Spencer, 1996). A remifentanila é metabolizada pelas esterases plasmáticas e tem meia-vida de 8-20 min (Burkle e cols., 1996). Não há prolongamento do efeito com doses repetidas ou infusão prolongada. A idade e o peso podem afetar a depuração da remifentanila, exigindo a redução das doses dos idosos e seu ajuste com base na massa corporal magra. Contudo, nenhuma dessas condições causa alterações significativas na duração do efeito. Depois das infusões de remifentanila por 3-5 h, a recuperação da função respiratória ocorre em minutos; a recuperação completa de todos os efeitos deste fármaco é observada em 15 min (Glass e cols., 1999). O metabólito principal (ácido remifentanílico) tem 0,05-0,025% da potência do composto original e é excretado pelos rins.

Indicações terapêuticas. O cloridrato de remifentanila é útil para procedimentos curtos e dolorosos que requerem intensa analgesia e atenuação das respostas ao estresse; este fármaco é administrado rotineiramente por infusão intravenosa contínua porque a duração curta de sua ação torna impraticável a administração intermitente. A possibilidade de titular a remifentanila e sua consistente e rápida neutralização a tornam ideal para procedimentos cirúrgicos curtos, nos quais a recuperação rápida é desejável. A remifentanila também tem sido usada com sucesso em procedimentos neurocirúrgicos mais longos, nos quais a emergência rápida da anestesia pode ser importante. Entretanto, quando a analgesia pós-operatória é necessária, o

uso isolado da remifentanila não é uma boa opção. Nesses casos, deve-se combinar um opioide de ação mais longa ou outra modalidade analgésica com a remifentanila para obter analgesia prolongada, ou outro opioide deve ser administrado. A remifentanila não é administrada por via intraespinal porque sua fórmula contém glicina, um transmissor inibitório no corno dorsal da medula.

METADONA E PROPOXIFENO

Metadona

A metadona (Figura 18-9) é um agonista MOR de ação longa com propriedades farmacológicas qualitativamente semelhantes às da morfina. A atividade analgésica da metadona (um racemato) deve-se quase inteiramente ao seu teor de L-metadona, que é 8-50 vezes mais potente que o isômero D. A D-metadona também demonstra ação depressora respiratória significativa e potencial de drogadição, mas possui atividade antitussígena.

Efeitos no SNC. As propriedades mais notáveis da metadona são sua atividade analgésica, sua eficácia por via oral, sua ação estendida na supressão dos sintomas de abstinência dos pacientes com dependência física e sua tendência a produzir efeitos persistentes com a administração repetida. Os efeitos mióticos e depressores da respiração podem ser detectados por mais de 24 h após uma única dose; com a administração repetida, alguns pacientes apresentam sedação acentuada. Os efeitos na tosse, na motilidade intestinal, no tônus biliar e na secreção dos hormônios hipofisários são qualitativamente semelhantes aos da morfina.

Absorção, distribuição, metabolismo e excreção. A metadona é bem absorvida pelo trato GI e pode ser detectada no plasma 30 min depois da ingestão oral; as concentrações de pico são alcançadas em ~ 4 h. Depois das doses terapêuticas, ~ 90% da metadona liga-se às proteínas plasmáticas. As concentrações de pico no cérebro ocorrem 1-2 h depois da administração subcutânea ou intramuscular e isso se correlaciona bem com a intensidade e a duração da analgesia. A metadona também pode ser absorvida pela mucosa bucal.

A metadona sofre biotransformação extensiva no fígado. Os principais metabólitos, resultantes da N-desmetilação e ciclização do fármaco para formar pirrolidinas e pirrolina, são excretados na urina e na bile juntamente com pequenas quantidades do fármaco inalterado. A quantidade de metadona excretada na urina aumenta quando esta é acidificada. A meia-vida da metadona é longa (15-40 h).

A metadona parece ligar-se firmemente às proteínas em vários tecidos, incluindo o cérebro. Depois da administração repetida, há acúmulo gradativo nos tecidos. Quando a administração é interrompida, as concentrações baixas são mantidas no plasma por liberação lenta dos sítios de ligação extravasculares; este processo provavelmente explica a síndrome de abstinência relativamente branda, porém duradoura.

Efeitos adversos, toxicidade, interações farmacológicas e precauções. Os efeitos adversos, a toxicidade, as condições que alteram a sensibilidade, bem como o tratamento da intoxicação aguda, são semelhantes aos descritos para a morfina. Durante a administração

prolongada, pode haver sudorese excessiva, linfocitose e aumento das concentrações de prolactina, albumina e globulinas no plasma. A rifampicina e a fenitoína aceleram o metabolismo da metadona e podem desencadear sintomas de abstinência. Ao contrário dos outros opioides, a metadona está associada à síndrome do QT prolongado e tem efeitos aditivos com os fármacos que comprovadamente prolongam o intervalo QT. Durante o tratamento com metadona, podem ser observadas arritmias cardíacas graves, inclusive *torsade de pointes*.

Indicações terapêuticas. As indicações principais do cloridrato de metadona são o alívio da dor crônica, o tratamento das síndromes de abstinência dos opioides e o tratamento dos usuários de heroína. Nos EUA, a prescrição da metadona para a síndrome de abstinência e a manutenção dos usuários de heroína é regulada por lei federal (*Federal Opioid Treatment Standards*, 42 CRF 8.12). O início da analgesia ocorre 10-20 min após administração parenteral e 30-60 min após ingestão oral. A concentração analgésica eficaz mínima média no sangue é de ~ 30 ng/mL (Gourlay e cols., 1986). A dose oral habitual varia de 2,5-10 mg a cada 8-12 h, conforme a necessidade, dependendo da gravidade da dor e da resposta do paciente. É importante ter cuidado ao aumentar a dose desse fármaco porque a meia-vida é longa e existe tendência a acúmulo em um período de vários dias de administração repetida. *Overdoses* iatrogênicas ocorreram no início do tratamento e durante a titulação da dose da metadona, em consequência da titulação muito rápida ou do uso simultâneo de fármacos depressores. Os efeitos depressores respiratórios de pico da metadona geralmente ocorrem mais tarde e persistem por mais tempo que seus efeitos analgésicos máximos e, por esta razão, é necessário cuidado e instruir claramente os pacientes a evitarem automedicação com depressores do SNC, principalmente no início do tratamento e durante a titulação da dose. A metadona não é amplamente utilizada como supressor da peristalse intestinal e não deve ser administrada durante o trabalho de parto.

A despeito de sua meia-vida plasmática mais longa, a duração da ação analgésica de doses únicas é praticamente a mesma que a da morfina. Com o uso repetido, observam-se efeitos cumulativos, de modo que é possível o emprego de doses mais baixas ou de intervalos mais longos entre as doses. Em contraste com a morfina, a metadona e muitos dos seus congêneres retêm considerável eficácia quando administrados por via oral. Em termos de efeitos analgésicos totais, a metadona administrada por via oral tem ~ 50% da eficácia da mesma dose administrada por via intramuscular; entretanto, a razão entre as potências oral-parenteral é consideravelmente menor quando se considera o efeito analgésico de pico. Em doses equianalgésicas, o padrão e a incidência dos efeitos indesejáveis causados pela metadona e pela morfina são semelhantes.

Em razão de sua biodisponibilidade oral e sua meia-vida longa, a metadona tem sido amplamente utilizada como modalidade substitutiva para tratar dependência de heroína. Como também ocorre com outros opiáceos, a metadona produz tolerância e dependência. Desse modo, os dependentes que recebem doses subcutâneas ou orais diárias desenvolvem tolerância parcial aos efeitos nauseantes, anoréxicos, mióticos, sedativos, depressores respiratórios e cardiovasculares da metadona. Muitos ex-usuários de heroína tratados com metadona oral praticamente não demonstram efeitos comportamentais (Mattick e cols., 2009). O desenvolvimento de dependência física durante a administração prolongada da metadona pode ser demonstrado após a interrupção súbita do fármaco ou pela administração de um antagonista opioide. Do mesmo modo, a administração subcutânea de metadona aos ex-dependentes de opioides causa euforia com mesma duração que a causada pela morfina e seu potencial global de uso abusivo é semelhante ao da morfina.

Propoxifeno

O propoxifeno é estruturalmente relacionado com a metadona (Figura 18-9) e seu efeito analgésico depende no isômero D. Contudo, o L-propoxifeno parecer ter alguma atividade antitussígena. O D-propoxifeno pode ser combinado com alguns coadjuvantes como o paracetamol ou o ácido acetilsalicílico. Uma variante do propoxifeno é sua formulação como sal napsilato, que retarda a absorção e reduz a solubilidade (para evitar o uso indevido por via IV).

Ações farmacológicas. Embora seja ligeiramente menos seletivo que a morfina, o propoxifeno liga-se principalmente aos receptores opioides μ e produz analgesia e outros efeitos no SNC, que são semelhantes aos observados com opioides semelhantes à morfina. É provável que, em doses equianalgésicas, a incidência de efeitos colaterais como náuseas, anorexia, constipação, dor abdominal e sonolência seja igual à da codeína.

Como analgésico, o propoxifeno tem ~ 50-66% da potência da codeína administrada por via oral. As doses de 90-120 mg do cloridrato de propoxifeno administrado por via oral teria efeitos analgésicos iguais aos de 60 mg de codeína, quantidade que habitualmente produz quase tanta analgesia quanto 600 mg de ácido acetilsalicílico. As combinações de propoxifeno e ácido acetilsalicílico, bem como de codeína com ácido acetilsalicílico, produzem níveis mais altos de analgesia que se fosse administrado apenas um dos fármacos (Beaver, 1988).

Absorção, distribuição, metabolismo e excreção. Após administração oral, as concentrações plasmáticas do propoxifeno alcançam seus valores mais altos em 1 ou 2 h. Há grande variabilidade entre os indivíduos no que diz respeito à taxa de depuração e às concentrações plasmáticas obtidas. A meia-vida média do propoxifeno no plasma depois de uma única dose é de 6-12 h, ou seja, maior que a da codeína. Nos seres humanos, a principal via de metabolismo é a N-desmetilação para formar norpropoxifeno. A meia-vida do norpropoxifeno é de ~ 30 h e seu acúmulo com doses repetidas pode ser responsável por alguns dos efeitos tóxicos observados (Chan e Matzke, 1987).

Toxicidade. Quando é administrado por via oral, o efeito depressor respiratório do propoxifeno é cerca de um terço do que é causado pela codeína oral. Em geral, as doses moderadamente tóxicas causam depressão do SNC e da respiração, mas com doses ainda maiores o quadro clínico pode ser complicado por convulsões, além da depressão respiratória. Ilusões, alucinações, confusão, cardiotoxicidade e edema pulmonar também foram efeitos tóxicos descritos. Os efeitos depressores respiratórios são significativamente exacerbados quando o etanol ou os hipnóticos-sedativos são ingeridos simultaneamente. A naloxona antagoniza os efeitos depressores respiratórios, convulsivantes e alguns efeitos cardiotoxícos do propoxifeno. Outro aspecto da toxicidade desse fármaco são os efeitos tóxicos, hepáticos ou renais, que ocorrem quando se utiliza uma combinação contendo paracetamol ou ácido acetilsalicílico, respectivamente, somada à ingestão de um destes fármacos separadamente, resultando em *overdose* nítida destes compostos coadjuvantes.

Tolerância e dependência. Doses muito grandes (800 mg de cloridrato de propoxifeno ou 1.200 mg/dia de napsilato) reduzem a intensidade da síndrome de abstinência de morfina com eficácia um pouco menor que as doses de 1.500 mg de codeína. As dosagens

máximas toleradas são equivalentes a 20-25 mg/dia de morfina por via subcutânea. O uso de doses mais altas de propoxifeno é acompanhado por efeitos adversos, inclusive psicose tóxicas. Doses muito grandes produzem alguma depressão respiratória nos indivíduos dependentes da morfina, sugerindo que a tolerância cruzada entre o propoxifeno e a morfina seja parcial. A interrupção súbita do cloridrato de propoxifeno administrado prolongadamente (até 800 mg/dia durante quase 2 meses) resulta em fenômenos de abstinência branda, enquanto as doses orais grandes (300-600 mg) produzem efeitos subjetivos que são considerados prazerosos pelos ex-dependentes. O fármaco é muito irritante quando administrado pela via intravenosa ou subcutânea, de modo que o uso abusivo por estas vias resulta em danos graves das veias e dos tecidos moles.

Indicações terapêuticas. Em 2009, a European Medicines Agency concluiu uma revisão da segurança e da eficácia dos fármacos que contêm dextropropoxifeno e concluiu que os benefícios não superam os riscos e recomendou a suspensão gradativa da autorização para comercialização na União Europeia (European Medicines Agency, 2009). A conclusão publicada por esse órgão incluía a afirmação de que os fármacos que contêm dextropropoxifeno são analgésicos fracos com pouca eficácia no tratamento da dor e índice terapêutico exíguo. Além disso, esse órgão considerou que as combinações de paracetamol (acetaminofeno) e dextropropoxifeno eram mais eficazes que o paracetamol utilizado isoladamente. Nos EUA, o propoxifeno foi aprovado para o tratamento das dores brandas a moderadas desde 1957. Recentemente, a bula do fármaco acrescentou alertas adicionais quanto ao risco de efeitos rapidamente fatais durante uma *overdose* (FDA, 2009). Desse modo, nos EUA, o propoxifeno não deve ser prescrito aos pacientes suicidas em potencial ou que têm história de ideação suicida. Além disso, níveis séricos de propoxifeno maiores que os previstos devem ser esperados com a administração simultânea dos inibidores potentes da CYP3A4, inclusive ritonavir, cetoconazol, itraconazol, claritromicina, neflavin, nefazadona, amiodarona, amprenavir, aprepitanto, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir, suco de pomelo (*grapefruit*, toronja, toranja) e verapamil. As alternativas ao propoxifeno devem ser consideradas para os pacientes tratados com um inibidor de CYP3A4 e outros indivíduos sob risco de *overdose*, principalmente se tiverem cardiopatia pré-existente.

Outros agonistas opioides

Tramadol. O tramadol é um análogo sintético da codeína e um agonista MOR fraco. Parte do seu efeito analgésico é produzida por inibição da captação da norepinefrina e da serotonina. No tratamento das dores brandas a moderadas, o tramadol é tão eficaz quanto a morfina ou a meperidina. Contudo, para o tratamento das dores graves ou crônicas, o tramadol é menos eficaz. O tramadol é tão eficaz quanto a meperidina no tratamento da dor do trabalho de parto e pode causar menos depressão respiratória neonatal.

Farmacocinética. O tramadol tem biodisponibilidade de 68% depois de uma única dose oral e de 100% quando é administrado por via intramuscular. Sua afinidade pelos receptores opioides μ é de apenas 1/6.000 quando comparado com a morfina. Contudo, o metabólito O-desmetilado principal do tramadol é 2-4 vezes mais potente que o composto original e pode explicar parte do seu efeito analgésico. O tramadol é fornecido como uma mistura racêmica, que é mais eficaz que se um dos enantiômeros fosse administrado isoladamente. O (+) enantiômero liga-se ao receptor e inibe a captação da serotonina. O (-) enantiômero inibe a captação da norepinefrina e estimula os receptores α_2 -adrenérgicos (Lewis e Han, 1997). O tramadol é amplamente metabolizado no fígado por algumas enzimas, inclusive a CYP2D6 e

a CYP3A4, bem como por conjugação seguida de excreção renal. A taxa de produção do metabólito ativo depende da CYP2D6 e, consequentemente, está sujeita à indução e à inibição metabólicas. A meia-vida de eliminação é de 6 h para o tramadol e de 7,5 h para o metabólito ativo. A analgesia começa em uma hora com a administração oral e alcança intensidade máxima em 2-3 h. A duração da analgesia é de ~ 6 h e a dose diária máxima recomendada é de 400 mg.

Efeitos adversos. Os efeitos adversos comuns do tramadol incluem náuseas, vômitos, tontura, boca seca, sedação e cefaleia. A depressão respiratória parece ser menor que com as doses equianalgésicas da morfina e a gravidade da constipação é menor que a observada após o uso de doses equianalgésicas de codeína (Duthie, 1998). O tramadol pode causar convulsões e, possivelmente, agravar as crises convulsivas dos pacientes com fatores predisponentes. Embora a analgesia induzida pelo tramadol não seja totalmente reversível pela naloxona, a depressão respiratória induzida por este fármaco é revertida pela naloxona. Contudo, o uso desse último fármaco aumenta o risco de convulsão nos pacientes tratados com tramadol. O uso indevido ou ilícito, a dependência física, o uso abusivo, a drogadição e a síndrome de abstinência foram associados ao uso de tramadol. Estudos demonstraram que o tramadol reinicia a dependência física em alguns pacientes que eram dependentes de outros opioides no passado e, por esta razão, deve ser evitado nos pacientes com história de drogadição. A precipitação da síndrome de abstinência exige que a dose do tramadol seja reduzida progressivamente antes de interromper o tratamento. O tramadol não deve ser usado nos pacientes tratados com inibidores da MAO (Lewis e Han, 1997), ISRS ou outros fármacos que reduzam o limiar convulsivo (descritos anteriormente).

Tapentadol. O tapentadol é estruturalmente semelhante ao tramadol e tem mecanismos de ação comparáveis. O primeiro tem atividade opioide branda e atua como inibidor da recaptção das monoaminas. O tapentadol é considerado semelhante ao tramadol no que se refere à atividade, à eficácia e ao perfil de efeitos colaterais. Como também ocorre com o tramadol, o tapentadol não deve ser utilizado simultaneamente com os fármacos que aumentam a atividade das monoaminas ou reduzem o limiar convulsivo, inclusive inibidores da MAO e ISRS. A principal via metabólica do tapentadol é conjugação com ácido glicônico e ~ 70% da dose são excretados na urina na forma conjugada.

AGONISTAS/ANTAGONISTAS E AGONISTAS PARCIAIS OPIOIDES

Os fármacos descritos nesta seção diferem dos agonistas dos receptores opioides μ utilizados clinicamente. Os fármacos como a nalbufina e o butorfanol são antagonistas MOR competitivos, mas produzem seus efeitos analgésicos atuando como agonistas nos receptores KORs. A pentazocina assemelha-se qualitativamente a esses fármacos, mas pode ser um antagonista mais fraco ou um agonista parcial nos receptores MORs, embora conserve sua atividade como agonista KOR. Por outro lado, a buprenorfina é um agonista parcial dos receptores MORs. O estímulo para o desenvolvimento dos fármacos agonistas/antagonistas mistos foi a necessidade de ter analgésicos que causem menos depressão respiratória e tenham menos potencial de drogadição. Contudo, o uso clínico desses compostos é limitado pelos efeitos adversos indesejáveis e pelos efeitos analgésicos precários.

Pentazocina

A pentazocina foi sintetizada como parte de um esforço deliberado para desenvolver um analgésico eficaz com pouco ou nenhum potencial de uso abusivo. Esse fármaco tem ações agonistas e atividade antagonista opioide fraca.

Ações farmacológicas e efeitos adversos. O padrão de efeitos produzidos pela pentazocina no SNC geralmente é similar ao dos opioides semelhantes à morfina, incluindo analgesia, sedação e depressão respiratória. Os efeitos analgésicos da pentazocina são atribuídos às suas ações agonistas nos receptores opioides. As doses mais altas de pentazocina (60-90 mg) produzem efeitos disfóricos e psicotomiméticos. Os mecanismos responsáveis por esses efeitos adversos não são conhecidos, mas poderiam envolver a ativação de receptores supraespinhais, porque alguns estudos sugeriram que estes efeitos indesejáveis possam ser suprimidos pela naloxona.

As respostas cardiovasculares à pentazocina diferem das observadas com os agonistas típicos dos receptores opioides, porque as doses altas causam aumentos da pressão arterial e da frequência cardíaca. A pentazocina que atua como antagonista fraco ou agonista parcial dos receptores opioides e não antagoniza a depressão respiratória produzida pela morfina. Contudo, quando é administrada aos pacientes dependentes de morfina ou outros agonistas MOR, a pentazocina pode desencadear a síndrome de abstinência. Os efeitos limitantes da analgesia e da depressão respiratória são observados com doses acima de 50-100 mg de pentazocina (Bailey e Stanley, 1994).

Indicações terapêuticas. A injeção do lactato de pentazocina está indicada para aliviar as dores moderadas a graves e também é usada como fármaco pré-operatório e suplemento à anestesia. Os comprimidos de pentazocina para uso oral estão disponíveis apenas em combinações de doses fixas de paracetamol ou naloxona. A combinação de pentazocina com naloxona reduz o potencial de uso abusivo dos comprimidos como substituto da pentazocina injetável porque produz efeitos indesejáveis nos indivíduos dependentes dos opioides. Após ingestão oral, a naloxona é rapidamente destruída pelo fígado. A dose oral de ~ 50 mg de pentazocina causa analgesia equivalente à produzida por 60 mg de codeína administrada por via oral.

Nalbufina

A nalbufina está relacionada estruturalmente com a naloxona e a oximorfona (Figura 18-8). Em geral, a nalbufina é considerada um opioide agonista KOR e antagonista MOR com espectro de efeitos qualitativamente semelhantes ao da pentazocina; contudo, acredita-se que este primeiro fármaco tenha menos tendência de produzir efeitos adversos disfóricos que a pentazocina.

Ações farmacológicas e efeitos adversos. A dose intramuscular de 10 mg de nalbufina é equianalgésica a 10 mg de morfina, com os efeitos analgésicos e subjetivos tendo início e duração semelhantes. A nalbufina deprime a respiração tanto quanto doses equianalgésicas de morfina. Entretanto, a nalbufina possui um efeito limitante, de modo que aumentos das doses acima de 30 mg não produzem depressão respiratória ou analgesia adicional. Em contraste com a pentazocina e o butorfanol, 10 mg de nalbufina administrados aos pacientes com doença estável das artérias coronárias não aumenta o índice cardíaco, a pressão arterial pulmonar ou o trabalho car-

díaco e a pressão arterial sistêmica não se altera significativamente; estes índices também permanecem relativamente estáveis quando se administra nalbufina aos pacientes com infarto agudo do miocárdio (Roth e cols., 1988); no entanto, a morfina geralmente é considerada a primeira opção para o tratamento dos distúrbios cardíacos agudos de forma a atenuar a dor torácica e a ansiedade. Os efeitos GI da nalbufina provavelmente são semelhantes aos da pentazocina. A nalbufina produz poucos efeitos colaterais em doses de 10 mg ou menos; sedação, sudorese e cefaleia são os mais comuns. Em doses muito mais altas (70 mg), podem ocorrer efeitos adversos psicotomiméticos (p. ex., disforia, pensamentos acelerados e distorções da imagem corporal). A nalbufina é metabolizada no fígado e tem meia-vida plasmática de 2-3 h e sua eficácia por via oral é de 20-25% da potência após administração intramuscular. Nos EUA, não existem disponíveis no comércio preparações para uso oral.

Tolerância e dependência física. Nos indivíduos dependentes de doses baixas de morfina (60 mg/dia), a nalbufina precipita uma síndrome de abstinência. A administração prolongada desse fármaco pode produzir dependência física. A síndrome de abstinência tem intensidade semelhante à que se observa com a pentazocina. O potencial de uso abusivo da nalbufina parenteral em indivíduos não dependentes de agonistas dos receptores opioides é semelhante ao da pentazocina parenteral.

Indicações terapêuticas. O cloridrato de nalbufina é usado para produzir analgesia. Como é um agonista-antagonista, a administração aos pacientes que estavam recebendo opioides similares à morfina pode criar dificuldades, a menos que se interponha um curto intervalo livre de fármacos. A dose habitual para adultos é de 10 mg por via parenteral a cada 3 ou 6 h esta dose pode ser aumentada para 20 mg nos pacientes sem tolerância. Atenção: estudos demonstraram que os fármacos que atuam por meios dos receptores KORs são mais eficazes em mulheres que em homens (Gear e cols., 1999).

Butorfanol

O butorfanol é um congênere morfinano cujo perfil de ações é similar ao da pentazocina e da nalbufina: opioide agonista KOR e antagonista MOR. A fórmula estrutural do butorfanol está ilustrada na Figura 18-8.

Indicações terapêuticas. Em geral, o tartarato de butorfanol é considerado mais adequado para o alívio da dor aguda (p. ex., pós-operatória) e, em vista da sua capacidade de antagonizar os agonistas MOR, não deve ser utilizado simultaneamente com estes últimos. Em consequência dos seus efeitos colaterais no coração, o butorfanol é menos útil que a morfina ou a meperidina nos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva ou infarto do miocárdio. A dose habitual é de 4 mg IM, ou 0,5-2 mg IV, a cada 3-4 h. Existe uma preparação nasal que se mostrou eficaz no alívio da dor, inclusive da enxaqueca. Esta formulação pode ser particularmente útil para pacientes com cefaleias graves, que não respondam às outras formas de tratamento.

Ações farmacológicas e efeitos adversos. Nos pacientes pós-operatórios, a dose parenteral de 2-3 mg de butorfanol produz analgesia e depressão respiratória praticamente iguais às que são produzidas por 10 mg de morfina ou 80-100 mg de meperidina; o início, o pico e a duração da ação são semelhantes aos que se observam após administração de morfina. A meia-vida plasmática do butorfanol é de ~ 3 h. Como também ocorre com a pentazocina, as doses analgésicas do butorfanol aumentam a pressão arterial pulmonar e o trabalho cardíaco; a pressão arterial sistêmica diminui ligeiramente (Popio e cols., 1978).

Os efeitos adversos principais do butorfanol são sonolência, fraqueza, sudorese, sensações de flutuação e náuseas. Embora a incidência dos efeitos adversos psicomiméticos seja menor que com as doses equianalgésicas da pentazocina, qualitativamente eles são semelhantes. A administração nasal causa sonolência e tontura e os pacientes podem desenvolver dependência física.

Buprenorfina

A buprenorfina é um agonista MOR altamente lipofílico derivado da tebaína (Figura 18-8). Esse fármaco é 25-50 vezes mais potente que a morfina, embora seja considerado um agonista MOR parcial (p. ex., tem atividade intrínseca) e, conseqüentemente, possa produzir antagonismo quando é administrado com um agonista pleno (ver adiante).

Ações farmacológicas e efeitos adversos. A buprenorfina produz analgesia e outros efeitos no SNC, que são qualitativamente semelhantes aos da morfina. A dose de ~ 0,4 mg de buprenorfina é equianalgésica a 10 mg de morfina intramuscular (Wallenstein e cols., 1986). Embora seja variável, a duração da analgesia geralmente é mais longa que a da morfina. Alguns efeitos subjetivos e depressores da respiração têm início inequivocamente mais lento e duram mais que os da morfina. Por exemplo, a miose máxima ocorre ~ 6 h após injeção intramuscular, ao passo que a depressão respiratória máxima é observada após 3 h.

Como a buprenorfina é um agonista MOR parcial, ela pode causar sintomas de abstinência nos pacientes que utilizam agonistas dos receptores opioides há várias semanas. A buprenorfina antagoniza a depressão respiratória produzida pelas doses anestésicas da fentanila, assim como ocorre com a naloxona, sem reverter por completo a analgesia opioide (Boysen e Hertel, 1988). Embora a depressão respiratória não seja um problema importante, não está claro se há um efeito máximo (tal como se observa com a nalbufina e a pentazocina). A depressão respiratória e outros efeitos da buprenorfina podem ser evitados pela administração prévia de naloxona, mas não são prontamente revertidos pelas doses altas de naloxona quando já ocorreram. Isso sugere que a buprenorfina dissocia-se muito lentamente dos receptores opioides. A meia-vida de dissociação do receptor é de 166 min para a buprenorfina, em contraste com 7 min para a fentanila (Boas e Villiger, 1985). Portanto, os níveis plasmáticos de buprenorfina podem não acompanhar os efeitos clínicos. Os efeitos colaterais cardiovasculares e de outros sistemas (p. ex., sedação, náuseas, vômitos, tonturas, suores e cefaleia) são aparentemente semelhantes aos dos opioides similares à morfina.

A buprenorfina é relativamente bem absorvida por muitas vias. Quando é administrada por via sublingual (0,4-0,8 mg), o fármaco produz analgesia satisfatória aos pacientes pós-operatórios. As concentrações sanguíneas atingem o pico 5 min após a injeção intramuscular e 1-2 h após a administração oral ou sublingual. Embora a meia-vida plasmática seja de ~ 3 h, este valor não guarda qualquer relação com a velocidade e o desaparecimento dos efeitos (descritos anteriormente). Metabólitos N-desalquilados e conjugados são detectados na urina, mas a maior parte é excretada inalterada nas fezes. Cerca de 96% do fármaco circulante estão ligados às proteínas.

Dependência física. Quando a buprenorfina é interrompida, o paciente desenvolve uma síndrome de abstinência tardia, que começa após 2-14 dias e consiste nos sinais e sintomas típicos da abstinência da morfina, embora geralmente não sejam tão graves e persistam por 1-2 semanas (Fudala e cols., 1989).

Indicações terapêuticas. A injeção de buprenorfina está indicada como analgésico. Nos EUA, o uso das preparações orais da buprenorfina e das combinações de doses fixas de buprenorfina com naloxona limita-se ao tratamento da dependência opioide, de acordo com a Lei DATA (*Drug Addiction Treatment Act*) de 2000 (21 U.S.C. 823[g]). Essa lei criou a oportunidade de os médicos com treinamento especial prescindirem de autorização para obter uma licença especial junto à DEA para utilizarem buprenorfina no tratamento drogadição opioide. A dose intramuscular ou intravenosa habitual para analgesia é de 0,3 mg a cada 6 h. A buprenorfina é metabolizada para norbuprenorfina pela CYP3A4. Assim, deve-se ter cuidado ao tratar pacientes que também utilizem fármacos que sabidamente inibem a CYP3A4 (p. ex., antifúngicos azólicos, antibióticos macrolídeos e inibidores da protease do HIV), bem como fármacos que induzem a atividade da CYP3A4 (p. ex., alguns anticonvulsivantes e rifampicina).

No tratamento da drogadição opioide, a buprenorfina é iniciada com a preparação sublingual seguida do tratamento de manutenção com uma combinação de doses fixas de buprenorfina e naloxona. As propriedades agonistas parciais da buprenorfina limitam sua utilidade no tratamento dos dependentes que necessitam de altas doses de manutenção dos opioides (Kreek e cols., 2002).

ANTAGONISTAS OPIOIDES

Vários fármacos que ligam-se competitivamente a um ou mais receptores opioides, demonstram pouca ou nenhuma atividade intrínseca e antagonizam fortemente os agonistas desses receptores. Esses compostos têm utilidade terapêutica inequívoca no tratamento da *overdose* de opioides. Em condições habituais, esses antagonistas opioides causam poucos efeitos na ausência de um agonista exógeno. Contudo, em determinadas condições (p. ex., choque) nas quais os sistemas opioides endógenos estão ativados, a administração isolada de um antagonista opioide pode ter consequências evidentes.

Química. Alterações relativamente pequenas da estrutura de um opioide podem converter um fármaco predominantemente agonista em outro com ações antagonistas em um ou mais tipos de receptores opioides. A mais comum dessas substituições é de uma molécula maior (p. ex., um grupo alil ou metilciclopropil) pelo grupo N-metila típico dos agonistas MORs. Essas substituições transformam a morfina em nalorfina, o levorfanol em levorfanol e a oximorfona em naloxona ou naltrexona (Figura 18-8). Em alguns casos, os congêneres produzidos são antagonistas competitivos dos receptores MORs, mas também têm ações agonistas nos receptores KORs. A nalorfina e o levorfanol têm essas propriedades. Outros congêneres, especialmente a naloxona e a naltrexona, parecem ser desprovidos de ações agonistas e interagem com todos os tipos de receptores opioides, embora com afinidades até certo ponto diferentes (Martin, 1983). O nalmefeno (retirado do mercado nos EUA) é um antagonista MOR relativamente puro e mais potente que a naloxona (Dixon e cols., 1986). Também foram desenvolvidos alguns antagonistas não peptídicos, que são relativamente seletivos para determinados tipos de receptores opioides. Isso inclui a ciprodima e a β -funaltrexamina para os receptores MORs; o naltrindol para os receptores DORs; e a norbinaltorfina para os receptores KORs (Portoghese, 1989), embora estes compostos não sejam utilizados clinicamente.

A maioria dos compostos citados anteriormente é relativamente lipossolúvel e mostra biodisponibilidade excelente no SNC

após administração sistêmica. O reconhecimento da necessidade de um antagonista limitado aos sítios periféricos resultou no desenvolvimento dos fármacos que mostram pouca biodisponibilidade no SNC, inclusive a metilnaltrexona.

Propriedades farmacológicas

Quando os sistemas opioides endógenos não estão ativados, o perfil farmacológico dos efeitos dos antagonistas opioides depende da presença ou da ausência do agonista opioide e do grau de dependência física do paciente.

Efeitos na ausência dos agonistas opioides. As doses subcutâneas da naloxona de até 12 mg não produzem efeitos subjetivos discerníveis nos seres humanos e a dose de 24 mg causa apenas sonolência branda. A naltrexona também parece ser um antagonista relativamente puro, embora com eficácia oral maior e duração de ação mais longa.

Os efeitos dos antagonistas dos receptores opioides geralmente são sutis e limitados. Quase certamente, isso reflete os níveis baixos de atividade tônica e a complexidade organizacional dos sistemas opioides nos diversos compartimentos fisiológicos (Drolet e cols., 2001). Em presença de vários fatores de estresse físico (dor) ou psicológicos, há aumento da liberação de vários peptídeos opioides. Muitos fatores de estresse ativam os circuitos centrais. As alterações dos níveis circulantes das endorfinas plasmáticas geralmente são detectadas nos eventos como a “excitação dos corredores”, embora estas alterações periféricas tenham pouco significado nos sistemas centrais, tendo em vista a capacidade mínima de estes peptídeos atravessarem a barreira hematoencefálica.

Dor. Nos seres humanos o antagonismo opioide está associado a várias consequências, desde nenhum efeito até hiperalgesia branda e até mesmo hipotalgesia, conforme evidenciada por vários estudos experimentais controlados sobre a dor (France e cols., 2007). Contudo, alguns estudos sugeriram que os fármacos como a naloxona parecem atenuar os efeitos analgésicos do placebo e da acupuntura (Benedetti e Amanzio, 1997).

Estresse. Mesmo com doses altas dos diferentes antagonistas, os indivíduos normais geralmente apresentam alterações modestas da pressão arterial ou da frequência cardíaca. Nos animais de laboratório, a administração da naloxona reverte ou atenua a hipotensão associada ao choque de diversas causas, inclusive o que é causado por anafilaxia, endotoxina, hipovolemia e traumatismo raquimedular; os agonistas opioides agravam estas condições (Amir, 1988; Faden, 1988).

Afeto. As doses altas da naltrexona pareceram causar disforia branda em um estudo, mas pouco ou nenhum efeito subjetivo em outros (Gonzalez e Brogden, 1988).

Efeitos endócrinos. Os peptídeos opioides endógenos participam da regulação da secreção hipofisária, aparentemente por exercer efeitos inibitórios tônicos sobre a liberação de certos hormônios hipotalâmicos (Capítulo 38). Desse modo, a administração de naloxona ou de naltrexona aumenta a secreção do hormônio de liberação das gonadotropinas e do hormônio de liberação da corticotropina e eleva as concentrações plasmáticas do LH, do FSH e do ACTH, bem como dos hormônios esteroides produzidos pelos seus órgãos alvo. Nos homens, os antagonistas não alteram consistentemente as concentrações plasmáticas da prolactina basais ou induzidas por estresse; paradoxalmente, a naloxona estimula a liberação de prolactina nas

mulheres. Os antagonistas opioides intensificam as elevações das concentrações plasmáticas do cortisol e das catecolaminas, que normalmente acompanham o estresse ou o exercício.

Os peptídeos opioides endógenos provavelmente têm algum papel na regulação da alimentação ou do metabolismo energético: nos modelos de laboratório, os antagonistas opioides aumentam o consumo calórico e interrompem a hibernação em certas espécies, induzem perda de peso e impedem a ingestão excessiva e a obesidade induzidas pelo estresse. Essas observações resultaram no uso experimental dos agonistas opioides no tratamento da obesidade humana, principalmente a que está associada aos distúrbios alimentares provocados pelo estresse. Entretanto, a naltrexona não acelera a perda de peso dos indivíduos muito obesos, mesmo que a administração de curta duração dos antagonistas opioides reduza a ingestão alimentar dos indivíduos magros e obesos (Atkinson, 1987).

Mesmo depois da administração prolongada isolada de doses de um antagonista, a interrupção da naloxona não é seguida por qualquer síndrome de abstinência reconhecível e a abstinência da naltrexona (outro antagonista relativamente puro) produz poucos sinais e sintomas. Entretanto, a administração prolongada dos antagonistas aumenta a densidade de receptores opioides no cérebro e causa acentuação transitória das respostas à administração subsequente dos agonistas opioides (Yoburn e cols., 1988). A naltrexona e a naloxona não têm potencial conhecido de uso abusivo.

Efeitos em presença dos agonistas opioides

Alterações dos efeitos opioides agudos. Doses pequenas (0,4-0,8 mg) de naloxona administradas por via intramuscular ou intravenosa evitam ou revertem *imediatamente* os efeitos dos agonistas opioides. Nos pacientes com depressão respiratória, o aumento da frequência respiratória ocorre em 1-2 min. Os efeitos sedativos são revertidos e a pressão arterial, quando está reduzida, volta ao normal. Doses mais altas de naloxona são necessárias para antagonizar os efeitos depressores respiratórios da buprenorfina; a dose intravenosa de 1 mg de naloxona bloqueia completamente os efeitos de 25 mg de heroína. A naloxona reverte os efeitos psicotomiméticos e disfóricos dos agonistas-antagonistas como a pentazocina, mas doses muito maiores (10-15 mg) são necessárias. A duração dos efeitos antagonistas depende da dose, mas geralmente é de 1-4 h. O antagonismo dos efeitos opioides pela naloxona geralmente é acompanhada de um fenômeno de “efeito excessivo”. Por exemplo, a frequência respiratória deprimida pelos opioides torna-se transitoriamente maior que antes do período de depressão. A liberação reflexa das catecolaminas pode causar hipertensão, taquicardia e arritmias ventriculares. Também existem casos descritos de edema pulmonar depois da administração da naloxona.

Efeitos nos pacientes dependentes dos opioides. Nos pacientes dependentes dos opioides semelhantes à morfina, doses subcutâneas pequenas de naloxona (0,5 mg) desencadeiam uma síndrome de abstinência moderada a grave, que é muito semelhante à observada após a interrupção súbita do uso dos opioides, exceto que a síndrome começa alguns minutos depois da administração e regride em ~ 2 h. A gravidade e a duração da síndrome

estão relacionadas com a dose do antagonista e o grau e o tipo de dependência. Doses mais altas de naloxona desencadeiam uma síndrome de abstinência nos pacientes dependentes de pentazocina, butorfanol ou nalbufina. A naloxona produz fenômenos de antagonismo excessivo sugestivo de dependência física aguda 6-24 h depois de uma única dose de um agonista μ (Heishman e cols., 1989). Nos pacientes dependentes, os efeitos colaterais periféricos principalmente a redução da motilidade GI e a constipação podem ser revertidos pela metilnaltrexona em doses de 0,15 mg/kg por via subcutânea, produzindo evacuações regulares e nenhuma outra evidência de sinais de abstinência mediada por mecanismos centrais (Thomas e cols., 2008).

Absorção, distribuição, metabolismo e excreção

Embora seja prontamente absorvida no trato gastrintestinal, a naloxona é quase completamente metabolizada pelo fígado antes de alcançar a circulação sistêmica e, por esta razão, deve ser administrada por via parenteral. O fármaco é rapidamente absorvido dos locais de injeção parenteral e é metabolizado no fígado principalmente por conjugação ao ácido glicurônico; outros metabólitos são produzidos em pequenas quantidades. A meia-vida da naloxona é de ~ 1 hora e a duração da ação clinicamente eficaz pode ser ainda menor.

Em comparação com a naloxona, a naltrexona retém muito mais sua eficácia quando é administrada por via oral e a duração da sua ação aproxima-se de 24 h depois das doses orais moderadas. As concentrações plasmáticas de pico são alcançadas em 1-2 h e, em seguida, declinam com meia-vida aparente de aproximadamente 3 h; este valor não se altera com o uso prolongado. A naltrexona é metabolizada a 6-naltrexol, que é um antagonista fraco, mas tem meia-vida mais longa (~ 13 h). A naltrexona é muito mais potente que a naloxona e doses orais de 100 mg administradas aos pacientes dependentes de opioides produzem concentrações teciduais suficientes para bloquear os efeitos euforizantes de doses intravenosas de 25 mg de heroína por 48 h (Gonzalez e Brogden, 1988). A metilnaltrexona é metabolizada por mecanismos semelhantes aos da naltrexona: a droga é convertida em isômeros do metil-6-naltrexol e eliminada em grande parte principalmente na forma inalterada por secreção renal ativa significativa. A meia-vida de disposição terminal da metilnaltrexona é de ~ 8 h.

Usos terapêuticos

Tratamento da overdose de opioides. Os antagonistas opioides, principalmente a naloxona, têm uso estabelecido no tratamento da toxicidade induzida por opioides, especialmente a depressão respiratória. Sua especificidade é tão grande que a reversão da depressão respiratória por esse fármaco praticamente confirma o diagnóstico da intoxicação opioide como causa da depressão. A naloxona atua rapidamente e reverte a depressão respiratória associada às doses altas dos opioides. A naloxona deve ser utilizada com cuidado porque também pode desencadear uma síndrome de abstinência nos pacientes dependentes e causa efeitos adversos cardiovasculares indesejáveis. Com a titulação cuidadosa da dose da naloxona,

geralmente é possível antagonizar rapidamente as ações depressoras respiratórias sem precipitar uma síndrome de abstinência completa. A duração da ação da naloxona é relativamente curta e, em geral, ela deve ser administrada repetidamente ou em infusão contínua. Os antagonistas opioides também têm sido empregados de modo eficaz para diminuir a depressão respiratória neonatal secundária à administração intravenosa ou intramuscular de opioides à mãe. No recém-nascido, a dose inicial é de 10 μ g/kg por via intravenosa, intramuscular ou subcutânea.

Tratamento da constipação. Os antagonistas com ação limitada aos tecidos periféricos (p. ex., metilnaltrexona) desempenham um papel importante no tratamento da constipação e da redução da motilidade GI encontradas nos pacientes em tratamento crônico com opioides (p. ex., dor crônica ou manutenção com metadona) e foram aprovados pelo FDA para esta indicação. Com distribuição limitada aos tecidos periféricos, esses fármacos não alteram as ações centrais dos agonistas opioides. O FDA está revisando relatos preocupantes de perfuração GI nessas condições. O Capítulo 46 descreve outras estratégias para tratar a constipação causada pelos opioides.

Tratamento das síndromes de uso abusivo. Existe considerável interesse em torno da utilização dos agonistas opioides (p. ex., naltrexona) como coadjuvantes para o tratamento de várias síndromes de dependência não opioide, inclusive alcoolismo (Capítulos 23 e 24), nas quais o antagonista opioide reduz as chances de recidiva (Anton, 2008). Curiosamente, os pacientes com um polimorfismo de um único nucleotídeo (SNP) do gene MOR têm índices significativamente menores de recidiva do alcoolismo, quando são tratados com naltrexona (Haile e cols., 2008). A naltrexona foi aprovada pelo FDA para o tratamento do alcoolismo.

Traumatismo. Alguns autores citaram a utilidade potencial dos antagonistas opioides no tratamento do choque, do acidente vascular encefálico, dos traumatismos craniano e raquimedular e de outros distúrbios que podem envolver a mobilização dos peptídeos opioides endógenos; contudo, os antagonistas opioides não produziram efeitos neuroprotetores demonstráveis e seu estudo no trauma foi praticamente abandonado (Hawryluk e cols., 2008).

ANTITUSSÍGENOS DE AÇÃO CENTRAL

A tosse é um mecanismo fisiológico útil, que serve para limpar as vias respiratórias de material estranho e do excesso de secreções e não deve ser suprimida indiscriminadamente. Há, entretanto, muitas situações nas quais a tosse não serve a nenhum propósito útil e pode, em vez disso, apenas aborrecer o paciente ou impedir o seu descanso ou sono, ou dificultar a adesão aos outros regimes terapêuticos que, de outro modo, poderiam ser benéficos (p. ex., tosse induzida por um inibidor da enzima convertora da angiotensina [IECA]). A tosse crônica pode contribuir para a fadiga, especialmente nos pacientes idosos. Em tais situações, o médico deve tentar substituir por um fármaco com perfil de efeitos colaterais diferente (p. ex., um antagonista do AT_1 no lugar de um inibidor de IECA), ou acrescentar um antitussígeno que reduza a frequência ou a intensidade da tosse (Capítulos 12 e 36).

Alguns fármacos reduzem a tosse em consequência de suas ações centrais, inclusive os analgésicos opioides

(codeína, hidrocodona e diidrocodeína são os opioides utilizados mais comumente para suprimir a tosse). A supressão da tosse geralmente é conseguida com doses dos opioides menores, que as necessárias para obter analgesia. A dose oral de 10 ou 20 mg de codeína, embora não produza qualquer analgesia, produz efeito antitussígeno demonstrável, enquanto as doses maiores conseguem suprimir mais eficazmente a tosse crônica. A seguir, estão descritos alguns outros antitussígenos.

Dextrometorfano

O dextrometorfano (D-3-metoxi-N-metilmorfinano) é o isômero D do análogo da codeína conhecido como metorfano; entretanto, ao contrário do isômero L, ele não tem propriedades analgésicas e viciantes e não age através dos receptores opioides. Esse fármaco atua centralmente e eleva o limiar para a tosse. Sua eficácia nos pacientes com tosse patológica foi demonstrada em estudos controlados; sua potência é quase igual à da codeína. Em comparação com a codeína, o dextrometorfano produz menos efeitos colaterais subjetivos e gastrintestinais (Matthys e cols., 1983). Em doses terapêuticas, o fármaco não inibe a atividade ciliar e seus efeitos antitussígenos persistem por 5-6 h. Sua toxicidade é baixa, mas doses extremamente altas podem produzir depressão do SNC.

As estruturas às quais o dextrometorfano liga-se foram identificadas nas membranas de várias regiões do cérebro (Craviso e cols., 1983). Embora se saiba que o dextrometorfano funciona como um antagonista do receptor de NMDA, os seus locais de ligação não se limitam à distribuição conhecida destes receptores (Elliott e cols., 1994). Por essa razão, o mecanismo pelo qual o dextrometorfano exerce seu efeito antitussígeno ainda não foi elucidado por completo.

A dose média do bromidato de dextrometorfano para adultos é de 10-30 mg, 3-6 vezes/dia, sem ultrapassar a dose diária de 120 mg. Esse fármaco é comercializado para venda sem prescrição em líquidos, xaropes, cápsulas, tiras solúveis, pastilhas e *freezer pops**, ou em combinações com anti-histamínicos, broncodilatadores, expectorantes e descongestionantes. A suspensão de dextrometorfano de liberação prolongada foi aprovada para administração duas vezes ao dia.

Outros dois antitussígenos, que hoje não são aceitos pelo FDA como geralmente seguros e eficazes (*generally safe and effective* [GRAS/E]), o carbetapentano fentoxiverina e o caramifeno, são conhecidos por se ligarem avidamente aos sítios de ligação do dextrometorfano; mas a codeína, o levopropoxifeno e outros opioides antitussígenos (bem como a naloxona) não se ligam. Embora a noscapina (descrita adiante) aumente a afinidade do dextrometorfano, ela parece interagir com sítios de ligação distintos (Karlsson e cols., 1988). A relação entre esses locais e as ações antitussígenas não é conhecida; entretanto, estas observações, somadas à capacidade da naloxona em antagonizar os efeitos antitussígenos da codeína, mas não os do dextrometorfano, indicam que a supressão da tosse pode ser conseguida por alguns mecanismos diferentes.

Outros antitussígenos

A *folcodina* [3-O-(2-morfolinoetil) morfina] é usada clinicamente em muitos países, exceto nos EUA. Embora seja estruturalmente relacionada com os opioides, ela não produz ações similares às dos opioides porque há uma substituição na posição 3, que não é removida pelo metabolismo. A folcodina é um antitussígeno pelo menos

* N. de R.T. "Gelatinas" na forma de palitos que são congelados. Seria mais ou menos um picolé fininho, sem o palito.

tão eficaz quanto a codeína, tem meia-vida longa e pode ser administrada 1 ou 2 vezes/dia.

O benzonatato é um derivado poliglicólico de cadeia longa relacionado quimicamente com a procaina e tido como capaz de exercer ação antitussígena nos receptores da tosse ou de estiramento do pulmão, bem como por um mecanismo central. Esse fármaco está disponível em cápsulas orais e a dose é de 100 mg 3 vezes/dia; doses de até 600 mg/dia foram utilizadas sem riscos.

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DOS ANALGÉSICOS

Além das preparações de opioides orais e parenterais tradicionais, muitos outros métodos de administração foram desenvolvidos na tentativa de aumentar a eficácia terapêutica e, ao mesmo tempo, minimizar os efeitos adversos. Em geral, essas vias alternativas facilitam o uso dos opioides e, até certo ponto, aumentam a satisfação do paciente.

Analgesia controlada pelo paciente (ACP)

Com essa modalidade, o paciente tem controle limitado sobre a dose de opioide liberada por uma bomba de infusão programada dentro de parâmetros rigorosamente controlados. A ACP pode ser usada para infusão intravenosa, epidural ou intratecal dos opioides. Essa técnica evita quaisquer atrasos inerentes à administração e permite maior correspondência entre o controle da dose e as diferenças individuais de percepção da dor e resposta aos opioides. A técnica da ACP também confere ao paciente maior sensação de controle da dor. Com os opioides de ação mais curta, raramente ocorrem toxicidade grave ou uso excessivo; entretanto, recomenda-se cautela em razão da possibilidade de ocorrerem erros graves de medicação associados a esse método de administração. A ACP é adequada para adultos e crianças capazes de compreender os princípios envolvidos. Em geral, considera-se que a APC seja preferível às injeções intramusculares para o controle da dor pós-operatória.

Administração raquidiana

A administração de opioides no interior do espaço epidural ou intratecal proporciona acesso mais direto à primeira sinapse processadora da dor no corno dorsal da medula espinal. Isto permite o uso de doses substancialmente menores que as necessárias para administração oral ou parenteral (Quadro 18-3). Desse modo, é possível reduzir os efeitos adversos sistêmicos. Para o controle da dor pós-operatória, as injeções epidurais de liberação prolongada são realizadas com a incorporação de morfina a uma formulação lipossômica, que proporciona alívio da dor por até 48 h (Hartrick e Hartrick, 2008). O tratamento da dor crônica com opiáceos espinais tem sido conseguido com a utilização de cateteres intratecais implantados por longos períodos, que ficam ligados a uma bomba recarregável implantada sob a pele (Wallace e Yaksh, 2000).

Quadro 18-3

Opioides epidurais ou intratecais para o tratamento da dor aguda (bolo) ou crônica (infusão)

FÁRMACO	DOSE ÚNICA (mg) ^a	TAXA DE INFUSÃO (mg/h) ^b	INÍCIO (minutos)	DURAÇÃO DO EFEITO DE UMA ÚNICA DOSE (h) ^c
Epidural				
Morfina	1-6	0,1-1,0	30	6-24
Meperidina	20-150	5-20	5	4-8
Metadona	1-10	0,3-0,5	10	6-10
Hidromorfona	1-2	0,1-0,2	15	10-16
Fentanila	0,025-0,1	0,025-0,10	5	2-4
Sufentanila	0,01-0,06	0,01-0,05	5	2-4
Alfentanila	0,5-1	0,2	15	1-3
Subaracnóidea (intratecal)				
Morfina	0,1-0,3		15	8-24+
Fentanila	0,005-0,025		5	3-6

^aAs doses baixas podem ser eficazes quando são administradas aos idosos ou quando são injetadas na região torácica.

^bSe for necessário combinar um anestésico local, considerar o uso de bupivacaína a 0,0625%.

^cA duração da analgesia é muito variável; doses mais altas produzem efeitos mais duradouros. Com exceção da morfina epidural/intratecal ou da sufentanila epidural, a utilização de todos os outros opioides por via intraespinal é considerada “experimental”.

Adaptado da *International Association for the Study of Pain*, 1992.

Embora tenham indicações terapêuticas importantes, os opioides epidurais e intratecais causam efeitos adversos dependentes da dose, inclusive prurido, náuseas, vômitos, depressão respiratória e retenção urinária. Os opioides hidrofílicos como a morfina têm tempos de permanência mais longos no líquido cefalorraquidiano; por esta razão, após administração intratecal ou epidural de morfina, pode-se observar depressão respiratória tardia por até 24 h depois de uma dose intermitente. Embora o risco de depressão respiratória tardia seja menor com os opioides lipofílicos, esta possibilidade não é eliminada. Vigilância rigorosa e monitoração apropriada são necessárias a todos os pacientes que nunca utilizaram opioides e começam a ser tratados com narcóticos intraespinhais. O uso dos opioides intraespinhais nesses pacientes é reservado para o controle da dor pós-operatória no ambiente hospitalar monitorado. A administração epidural dos opioides tornou-se popular como tratamento da dor pós-operatória e como analgesia durante o trabalho de parto e o nascimento. Níveis sistêmicos mais baixos dos opioides são conseguidos com a administração epidural, resultando em menos transferência placentária e menos possibilidade de causar depressão respiratória do recém-nascido (Shnider e Levinson, 1987). Muitos opioides e outros coadjuvantes são utilizados comumente por administração neuraxial aos adultos e às crianças; contudo, a maioria dos compostos utilizados não foi submetida a estudos pré-clínicos de avaliação da segurança e não tem aprovação para essas indicações clínicas; por essa razão, estas indicações são consideradas “fora da bula”. Consequentemente, hoje, os fármacos aprovados para administração espinal incluem algumas preparações do sulfato de morfina sem preservativos e sufentanila. É importante lembrar que a via de administração intraespinal representa um novo ambiente, no qual o neuroeixo pode ficar exposto às concentrações excessivamente altas de um fármaco por períodos longos; além disso, a segurança da administração por outra via (p. ex., oral, IV) pode não se aplicar com a administração intraespinal (Yaksh e Allen, 2004).

Os pacientes em tratamento crônico com opioides intraespinhais também têm menos tendência a desenvolver depressão respiratória. Alguns pacientes que não conseguem responder ao tratamento conservador para dor crônica podem receber opioides intraespinhais por longos períodos por meio de uma bomba programável implantada.

Como também ocorre com a relação entre os opioides sistêmicos e os AINEs, os narcóticos intraespinhais comumente são combinados com outros fármacos, inclusive anestésicos locais, bloqueadores do canal de Ca^{2+} tipo N (p. ex., ziconotida), agonistas α_2 -adrenérgicos e agonistas do GABA_B. Isso assegura o sinergismo entre fármacos com diferentes mecanismos de ação e permite o uso de concentrações mais baixas dos dois compostos, reduzindo os efeitos colaterais e as complicações induzidas pelos opioides (Wallace e Yaksh, 2000).

Ação local dos fármacos

Os receptores opioides existentes nos nervos sensoriais periféricos respondem aos opioides liberados localmente durante os processos inflamatórios (Stein, 1993). A analgesia periférica permite a aplicação local de doses mais baixas que as necessárias para obter um efeito sistêmico. O alívio da dor conseguido por essa via de administração é limitado, mas estudos demonstraram sua eficácia no controle da dor pós-operatória (Stein, 1993). O desenvolvimento desses compostos e a ampliação das aplicações clínicas dessa técnica são áreas de experimentação ativa.

Administração retal

Essa via é uma alternativa para pacientes com dificuldade de deglutir ou outra morbidade oral e que preferem uma via menos invasiva que a administração parenteral. Essa via não é bem tolerada pela maioria das crianças. O início da ação começa em 10 min. Nos EUA, apenas a morfina e a hidromorfona estão disponíveis em preparações de supositórios retais.

Administração por inalação

Os opioides podem ser administrados por nebulizador. Contudo, esse método de administração raramente é utilizado em razão da absorção errática pelos pulmões e das variações extremas do efeito terapêutico.

Administração pela mucosa oral

Os opioides podem ser absorvidos pela mucosa oral mais rapidamente que através do estômago. A biodisponibilidade é maior

porque se evita o metabolismo de primeira passagem e os opioides lipofílicos são mais bem absorvidos por essa via que os compostos hidrofílicos como a morfina. Um sistema de liberação transmucosa composta de fentanila suspensa em um pirulito composto de açúcar dissolvível, ou um comprimido bucal que se dissolve-se rapidamente, foi aprovado para o tratamento da dor do câncer; nestes casos, a fentanila transmucosa alivia a dor em 15 min e os pacientes podem titular facilmente a dose apropriada. A “película” de fentanila para administração bucal foi aprovada pelo FDA para o tratamento da dor do câncer. A película é aplicada na mucosa bucal e dissolve-se lentamente, liberando a fentanila que penetra na mucosa e entra na corrente sanguínea. O FDA recebeu uma solicitação para registro de uma nova preparação de comprimido sublingual. Além disso, a fentanila transmucosa foi estudada como pré-medicação para crianças; contudo, esta técnica foi praticamente abandonada em razão dos efeitos adversos indesejáveis, inclusive depressão respiratória, sedação, náuseas, vômitos e prurido.

Administração transnasal

O butorfanol, um agonista KOR e antagonista MOR, tem sido administrado por via intranasal. Hoje, o *spray* de fentanila à base de pectina transnasal está sendo estudado clinicamente para o tratamento da dor associada ao câncer. Esse método de administração é bem tolerado e o alívio da dor ocorre ~ 10 min após a aplicação (Kress e cols., 2009).

Administrações transdérmica e iontoforética

Os adesivos transdérmicos de fentanila foram aprovados para uso nos pacientes com dor contínua. O opioide permeia a pele e forma-se um “depósito” no nível do estrato córneo. Ao contrário dos outros sistemas transdérmicos (*i.e.*, escopolamina transdérmica), a posição anatômica do adesivo não afeta a absorção. Entretanto, a febre e as fontes externas de calor (bolsas de água quente, banhos quentes) podem aumentar a absorção de fentanila e potencialmente levar a uma *overdose* (Rose e cols., 1993). Essa modalidade é muito apropriada para o tratamento da dor associada ao câncer, por causa da facilidade do seu uso, da ação prolongada e da estabilidade dos níveis sanguíneos (Portenoy e cols., 1993). O início da analgesia pode demorar até 12 h e o efeito clínico pleno começar em até 16 h. Os níveis plasmáticos estabilizam-se após duas aplicações sequenciais dos adesivos e a cinética não parece alterar-se com as aplicações

repetidas (Portenoy e cols., 1993). Entretanto, pode haver grande variação dos níveis plasmáticos depois de uma determinada dose. A meia-vida plasmática após a remoção do adesivo é de ~ 17 h. Assim, se houver sedação excessiva ou depressão respiratória, pode ser necessário manter, por um longo período, infusões de um antagonista. Os efeitos adversos dermatológicos dos adesivos, como exantema e prurido, são habitualmente leves.

A iontoforese é o transporte de íons solúveis através da pele pelo uso de uma corrente elétrica fraca. Essa técnica já foi empregada com morfina (Ashburn e cols., 1992). Ao contrário dos opioides transdérmicos, não se desenvolve um reservatório do fármaco na pele e, desse modo, os efeitos desejáveis e indesejáveis são limitados. Os sistemas iontoforéticos controlados pelo paciente com fentanila transdérmica foram utilizados no passado, mas hoje não estão mais disponíveis no comércio.

USO TERAPÊUTICO DOS OPIÁCEOS NO CONTROLE DA DOR

O tratamento da dor é um componente importante de qualquer intervenção terapêutica. A impossibilidade de controlar adequadamente a dor pode ter consequências negativas importantes na função fisiológica, inclusive hiper-reatividade autonômica (aumentos da pressão arterial e da frequência cardíaca, supressão da motilidade gastrointestinal, redução das secreções), limitação da mobilidade com perda do condicionamento físico, atrofia muscular, enrijecimento articular e descalcificação e pode contribuir para as alterações deletérias do estado psicológico (depressão, síndromes de desesperança, ansiedade). Por exigência de muitas organizações de credenciamento hospitalar e por lei em muitos estados, a avaliação e o controle adequados da dor são considerados padrões de assistência, e a dor é classificada como “quinto sinal vital”.

Os comentários apresentados a seguir servem apenas como orientação geral acerca dos princípios do tratamento da dor. Esforços extensivos realizados por muitos

Quadro 18-4

Fontes de consulta sobre o tratamento da dor

TIPO DE DOR	REFERÊNCIAS
Dores aguda (pós-operatória) e do câncer	American Pain Society Recommendations for Improving the Quality of Acute and Cancer Pain Management, American Pain Society, 2005, www.ampainsoc.org/pub/bulletin/fal05/inno1.htm Guidelines for the Management of Cancer Pain in Adults and Children, American Pain Society, 2005, www.guideline.gov/summary/summary.aspx?ss=15 Principles of Analgesic Use in the Treatment of Acute pain and Cancer Pain, American Pain Society, 2008, www.ampainsoc.org/pub/pub/principles.htm
Neuropática	Pharmacologic Management of Neuropathic Pain: Evidence-Based Recommendations, International Association for the Study of Pain, 2007, www.guideline.gov/summary/summary.aspx?ss=15 European Federation of Neurologic Societies Guidelines on Pharmacologic Treatment of Neuropathic Pain, European Federation of Neurologic Societies, 2007, www.guideline.gov/summary/summary.aspx?ss=15 ; www.efns.org

Fonte: Dworkin e cols., 2007.

indivíduos e organizações resultaram na publicação de muitas diretrizes úteis ao controle dos estados dolorosos, inclusive dores agudas, dor associada ao câncer e dor neuropática (Quadro 18-4). No caso da dor associada ao câncer, estudos demonstraram que a adesão aos protocolos padronizados melhora expressivamente o controle da dor (Du Pen e cols., 1999). As seções subsequentes descrevem as diretrizes da seleção racional dos fármacos, analisam outras vias de administração além dos métodos oral e parenteral tradicionais e delineiam os princípios gerais dos opioides nos estados dolorosos agudos e crônicos.

Diretrizes posológicas dos opioides

Embora o protocolo de três etapas da Organização Mundial de Saúde tenha enfatizado inicialmente o tratamento da dor associada ao câncer, é prática corrente utilizar este protocolo também para tratar outros tipos de dor crônica (Quadro 18-5). O protocolo de três etapas recomenda a utilização das abordagens terapêuticas mais conversadoras antes de iniciar o tratamento com opioides. Contudo, em presença de dor grave, o uso desses fármacos deve ser considerado imediatamente.

Várias sociedades e órgãos publicaram diretrizes para a utilização dos opioides potentes no tratamento da dor, inclusive a *American Academy of Pain Medicine*, a

American Pain Society, a *Federation of State Medical Boards* (FSMB) e a *Drug Enforcement Agency*. Embora sejam ligeiramente diferentes quanto aos detalhes, todas as diretrizes publicadas até hoje compartilham dos critérios estabelecidos pela FSMB (Quadro 18-6).

O Quadro 18-2 resume as recomendações das doses orais e parenterais dos opioides comumente utilizados. *As Tabelas como as que são apresentadas neste capítulo servem apenas como orientação geral.* Em geral, essas Tabelas são elaboradas com base na utilização desses fármacos para o controle da dor aguda dos pacientes que ainda não utilizaram opioides. Alguns fatores contribuem para a dose necessária (descritos nas seções subsequentes).

A metadona é considerada separadamente no Quadro 18-7 porque as informações atualizadas relativas à segurança foram publicadas mais recentemente. Em 2006, o FDA notificou os profissionais de saúde sobre relatos de mortes e eventos adversos potencialmente fatais (inclusive depressão respiratória e arritmias cardíacas) nos pacientes tratados com metadona. Esse fármaco parece estar envolvido em cerca de um terço de todos os óbitos relacionados ao uso de opioides sob prescrição, superando em muito a hidrocodona e a oxycodona, embora seja prescrita com uma frequência 10 vezes menor. Isso motivou revisões das doses recomendadas na bula.

Variáveis que modificam a resposta terapêutica aos opiáceos

As respostas aos opioides variam significativamente caso a caso. A dose intramuscular padronizada de 10 mg do sulfato de morfina aliviam satisfatoriamente a dor em apenas 2 dentre 3 pacientes. A concentração analgésica eficaz mínima dos opioides como morfina, meperidina (petidina), alfentanila e sufentanila varia individualmente em uma razão de 5-10 (Woodhouse e Mather, 2000). As doses devem ser ajustadas de acordo com a resposta clínica. Em geral, a terapêutica eficaz depende da adoção de uma abordagem terapêutica que controle mais eficazmente o estado doloroso, reduza o potencial de efeitos farmacológicos indesejáveis e leve em consideração as variáveis que podem afetar a resposta de cada paciente à analgesia opioide.

Intensidade da dor. Piora na intensidade da dor pode exigir ajuste de doses para produzir analgesia aceitável com efeitos colaterais toleráveis.

Tipo de estado doloroso. Os sistemas afetados por um estado doloroso podem ser classificados *grossa modo* como mediados por eventos secundários à lesão e à inflamação e pela lesão dos aferentes sensoriais ou do sistema nervoso. Os distúrbios neuropáticos podem ser controlados menos eficazmente pelos opiáceos que a dor secundária à lesão e à inflamação dos tecidos. Essas condições dolorosas são tratadas mais eficazmente por uma combinação de modalidades terapêuticas.

Acuidade e cronicidade da dor. A condição dolorosa de determinado distúrbio clínico geralmente não é constante e varia com o

Quadro 18-5

Protocolo analgésico progressivo da Organização Mundial de Saúde^a

1ª etapa: dor branda a moderada

Analgésico não opioide ± coadjuvante

- Recomenda-se utilizar paracetamol ou um AINE, a menos que haja contraindicação. Os coadjuvantes são fármacos que aumentam a eficácia dos analgésicos, tratam os sintomas coexistentes que agravam a dor e/ou possuem atividade analgésica independente em determinados tipos de dor

2ª etapa: dor branda a moderada, ou dor incontrolável pelas medidas da 1ª etapa

Opioide de ação curta conforme a necessidade ± analgésico não opioide em doses contínuas ± coadjuvante

- A morfina, a oxycodona ou a hidromorfona deve ser combinada com paracetamol ou um AINE para possibilitar flexibilidade máxima da dose do opioide

3ª etapa: dor moderada a grave, ou dor incontrolável pelas medidas da 2ª etapa

Opioide de liberação prolongada ou ação longa em doses contínuas, ou infusão contínua + opioide de ação curta conforme a necessidade ± analgésico não opioide ± coadjuvante

- Oxycodona, morfina ou oximorfona de liberação contínua, ou fentanila transdérmica, conforme a necessidade

^a<http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en>

Quadro 18-6

Diretrizes para o uso dos opioides no tratamento da dor crônica

- **Avaliação do paciente:** a história médica e o exame físico completo devem ser realizados e documentados no prontuário médico.
- **Plano terapêutico:** o plano terapêutico deve descrever os parâmetros objetivos utilizados para determinar o sucesso do tratamento.
- **Consentimento informado e concordância:** o médico deve conversar com o paciente sobre os riscos, os benefícios e as alternativas ao tratamento crônico com opioides. Muitos profissionais elaboraram um “contrato de uso dos opioides”, que descreve as responsabilidades do médico e do paciente relativas à prescrição continuada de substâncias controladas.
- **Revisão periódica:** a intervalos razoáveis, o paciente deve ser atendido pelo médico para revisar a evolução do tratamento e documentar os resultados dos pareceres médicos, os exames diagnósticos e laboratoriais e o sucesso do tratamento.
- **Parecer médico:** quando necessário, o médico deve encaminhar seu paciente a outro profissional de forma a obter um parecer.
- **Documentação/prontuários médicos:** o médico deve manter prontuários médicos completos e atualizados que incluam: (a) anamnese e exame físico; (b) resultados dos exames diagnósticos e laboratoriais e das intervenções terapêuticas; (c) reavaliação e pareceres; (d) objetivos do tratamento; (e) descrição dos riscos e benefícios; (f) tratamento; (g) fármacos usados, inclusive data, tipo, dose e quantidade prescrita; (h) instruções e concordância; e (i) revisões periódicas.
- **Adesão à lei e às regulamentações sobre substâncias controladas:** para prescrever, dispensar ou administrar substâncias controladas, o médico precisa estar autorizado em seu estado e seguir as regulamentações estaduais e federais aplicáveis.

tempo. Nos estados dolorosos crônicos, a intensidade diária da dor pode variar (p. ex., mais intensa pela manhã ou ao acordar). Os distúrbios artríticos produzem exacerbações que estão associadas ao agravamento da dor. As alterações da intensidade da dor ocorrem durante a rotina diária, resultando em “dor refratária” durante eventos transitórios como trocar as roupas (dor incidente). Esses exemplos enfatizam a necessidade do tratamento individualizado do aumento ou da redução dos níveis de dor, utilizando-se doses analgésicas basais suplementadas pela administração dos fármacos de “resgate” de ação curta, conforme a necessidade. Nos casos de dor grave e persistente, os analgésicos devem ser administrados continuamente ou “ao longo das 24 h”, em vez de apenas conforme a necessidade. Isso assegura níveis analgésicos mais consistentes e evita sofrimento desnecessário (Vashi e cols., 2005).

Tolerância aos opioides. A exposição crônica a um agonista opioide geralmente diminui a eficácia dos outros agonistas opioides. A intensidade da tolerância pode ser notável. Por exemplo, 10 mg de um opioide oral (como a morfina) são considerados uma dose alta

para os pacientes que nunca foram tratados com estes fármacos, enquanto 100 mg por via IV podem causar apenas sedação mínima nos pacientes com tolerância grave.

Estado físico do paciente e variáveis genéticas. A codeína, a hidrocodona e a oxycodona são pró-drogas analgésicas fracas, que depois são metabolizadas pela CYP2D6 em analgésicos muito mais eficazes como morfina, hidromorfona e oximorfona, respectivamente (Supernaw, 2001). As propriedades analgésicas da morfina, da hidromorfona, da oximorfona, do propoxifeno e da fentanila são atribuídas em grande parte à sua atuação direta nos receptores opioides e não dependem do seu metabolismo adicional, embora o primeiro metabólito do propoxifeno (norpropoxifeno) também seja um analgésico eficaz com meia-vida longa. A atividade da CYP2D6 está geneticamente reduzida em 7% dos brancos, 3% dos negros e 1% dos asiáticos (Eichelbaum e Gross, 1990) e isto torna a oxycodona, a hidrocodona e a codeína analgésicos relativamente ineficazes para esses “metabolizadores fracos” e analgésicos potencialmente tóxicos para “metabolizadores ultrarrápidos”.

A atividade da CYP2D6 é inibida pelos inibidores seletivos da recaptação da serotonina, inclusive fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina e bupropiona — estes fármacos são administrados comumente aos pacientes com dor. A inibição da CYP2D6 resultante dessas interações farmacológicas pode tornar os opioides menos eficazes como analgésicos em alguns pacientes. Embora a atividade reduzida da isoenzima CYP2D6 diminua a eficácia das pró-drogas opioides, o contrário ocorre com a metadona. Embora a metadona seja metabolizada principalmente pela isoenzima CYP3A4, os polimorfismos genéticos que causam deficiências das isoenzimas CYP2C9, CYP2C19 E CYP2D6 podem resultar em concentrações plasmáticas surpreendentemente altas de metadona e causar *overdoses*.

Os opioides ligam-se amplamente às proteínas e os fatores como o pH plasmático podem alterar drasticamente esta ligação. Além disso, a α_1 -glicoproteína ácida (AAG) é uma proteína reagente da fase aguda, que aumenta nos pacientes com câncer e tem grande afinidade por fármacos básicos como a metadona e a meperidina. A morfina e a meperidina devem ser evitadas nos pacientes com disfunção renal porque a morfina-6-glicuronídeo (um metabólito da

Quadro 18-7

Diretrizes de conversão das doses orais de morfina em metadona

DOSE DIÁRIA DE MORFINA (mg/24 h, via oral)	RAZÕES DE CONVERSÃO		
	MORFINA (oral)	:	METADONA (oral)
< 100	3	:	1
101-300	5	:	1
301-600	10	:	1
601-800	12	:	1
801-1.000	15	:	1
> 1.001	20	:	1

morfina) e a normeperidina (um metabólito da meperidina) são excretados pelos rins e acumulam-se, causando efeitos tóxicos. Outras condições que podem aumentar o risco de efeitos adversos dos opioides incluem doença pulmonar obstrutiva crônica, apneia do sono, demência, hipertrofia prostática benigna, instabilidade da marcha e constipação antes de iniciar o tratamento com opioide.

Vias de administração disponíveis. Nos estados dolorosos crônicos, o objetivo é dar preferência à utilização das vias de administração menos invasivas, inclusive as vias oral, bucal ou transdérmica. As vias IV são mais úteis ao controle hospitalar perioperatório da dor e nos serviços para pacientes terminais. Os pacientes com distúrbios dolorosos crônicos nos quais os efeitos colaterais da administração sistêmica são intoleráveis e são candidatos à administração intraespinhal; contudo, isto pode requerer um procedimento cirúrgico para a colocação do cateter de longa permanência e da bomba de infusão.

Seleção/titulação da dose. A abordagem conservadora recomendada no início do tratamento crônico com opioides sugere iniciar com doses baixas que possam ser aumentadas de acordo com a farmacocinética do fármaco. Nos estados dolorosos crônicos, o objetivo deve ser utilizar fármacos de ação longa que permitam a administração de uma ou duas doses por dia (p. ex., preparações de liberação controlada ou metadona). Esses fármacos alcançam o estado de equilíbrio lentamente. Os aumentos rápidos devem ser evitados e os fármacos de “resgate” devem ficar disponíveis para controlar a dor refratária durante a titulação inicial da dose.

Rotação dos opioides. A rotação dos opioides é a prática de substituir por um fármaco diferente quando o paciente não obtém o benefício esperado ou surgem efeitos colaterais antes de conseguir analgesia satisfatória. Em uma revisão retrospectiva, os autores demonstraram que o primeiro opioide prescrito foi eficaz em 36% dos pacientes, foi interrompido em consequência de efeitos adversos em 30% dos casos e foi interrompido porque era ineficaz em 34% (Quang-Cantagrel e cols., 2000). Entre os pacientes restantes, o segundo opioide prescrito depois do insucesso do primeiro foi eficaz em 31%, o terceiro em 40%, o quarto em 56% e o quinto em 14% dos casos. Desse modo, se for necessário alterar a prescrição de um opioide em consequência de efeitos colaterais intoleráveis ou da ineficácia do fármaco, a porcentagem cumulativa de eficácia aumenta a cada novo opioide experimentado. A ineficácia ou a intolerância a um opioide não prevê necessariamente a resposta ou a aceitação de outro fármaco pelo paciente. Na prática, a rotação dos opioides consiste em aumentar a dose de determinado fármaco (p. ex., morfina) até surgirem efeitos adversos e quando a analgesia não é suficiente. Nesse ponto, o primeiro fármaco pode ser substituído por um opioide alternativo em doses equianalgésicas. Em geral, os fármacos utilizados nessas sequências de rotação incluem vários opioides orais (p. ex., morfina, metadona, meperidina e oxícodona) e sistemas de placa transdérmica de fentanila. É importante ter o cuidado de titular as doses e monitorar cuidadosamente o paciente durante as transições de um fármaco para outro.

Tratamento combinado. Em geral, a utilização das combinações de fármacos com o mesmo perfil farmacocinético não se justifica (p. ex., morfina por metadona) e também quando os fármacos têm alvos de ação superpostos e efeitos contrários (p. ex., combinação de um agonista MOR com outro fármaco que tenha propriedades agonistas/antagonistas mistas). Por outro lado, algumas combinações de opioides são úteis. Por exemplo, para os estados dolorosos crônicos com dor refratária ou incidente periódica, o paciente poderia utilizar uma preparação de liberação lenta de morfina para o alívio da dor basal, enquanto a dor aguda incidente poderia ser controlada com uma preparação de início rápido e duração curta, como a fentanila bucal.

Para a dor inflamatória ou nociceptiva, geralmente se recomenda que os opioides sejam combinados com outros analgésicos como AINEs e paracetamol. Desse modo, pode aproveitar os efeitos analgésicos produzidos pelo coadjuvante e reduzir a dose necessária do opioide. Em algumas situações, os AINEs podem produzir analgesia comparável à obtida por 60 mg de codeína. O sinergismo analgésico entre os opioides e os fármacos semelhantes do ácido acetilsalicílico estão descritos adiante e também no Capítulo 34. No caso da dor neuropática, outras classes farmacológicas podem ser úteis quando combinadas com o opioide. Por exemplo, os antidepressivos que bloqueiam a recaptação das aminas (p. ex., amitriptilina ou duloxetine) e os anticonvulsivantes (p. ex., gabapentina) podem aumentar o efeito analgésico e ter ação sinérgica em alguns distúrbios dolorosos. As diferentes classes farmacológicas podem ter eficácia variável nos diferentes modelos de processamento da dor (Quadro 18-8).

A estratégia de “poupar opioide” é fundamental ao protocolo de “analgesia progressiva” para o controle da dor, que foi proposta pela Organização Mundial de Saúde. Os opioides mais fracos podem ser substituídos pelos fármacos mais potentes quando a dor é moderada a grave. Os antidepressivos como a duloxetine e a amitriptilina são utilizados no tratamento da dor neuropática crônica, mas têm ações analgésicas intrínsecas limitadas na dor aguda. Contudo, os antidepressivos podem aumentar a analgesia produzida pela morfina (Levine e cols., 1986).

USOS NÃO ANALGÉSICOS DOS OPIOIDES

Dispneia

A morfina é usada para aliviar a dispneia da insuficiência ventricular esquerda aguda e do edema pulmonar, nos quais a resposta à morfina intravenosa pode ser espetacular. O mecanismo subjacente a esse alívio não está claro, mas pode envolver uma alteração na reação do paciente ao comprometimento da função respiratória e uma redução indireta do trabalho do coração, decorrente da diminuição do medo e da apreensão. Entretanto, é mais provável que o principal benefício deva-se aos efeitos cardiovasculares, como a redução da resistência periférica e o aumento da capacitância dos compartimentos vasculares periférico e esplâncnico. A nitroglicerina, que também causa vasodilatação, pode ser mais eficaz que a morfina nessa condição (Hoffman e Reynolds, 1987). Nos pacientes com gases arteriais normais, mas que apresentam dispneia grave secundária à obstrução crônica do fluxo ventilatório (“sopradores rosados”), a administração da dose oral de 15 mg de diidrocodeína antes de realizar atividades físicas atenua a sensação de dispneia e aumenta a tolerância aos esforços (Johnson e cols., 1983). Não obstante, os opioides geralmente estão contraindicados no edema pulmonar, a menos que haja também dor grave.

Coadjuvantes anestésicos

As doses altas dos opioides, principalmente fentanila e sufentanila, são amplamente utilizadas como agentes anestésicos principais em muitos procedimentos cirúrgicos. Estes têm poderosos efeitos de “poupadores de MAC” (p. ex., reduzem as concentrações do anestésico volátil que, de outro modo, seriam necessárias para conseguir a profundidade anestésica adequada. Embora a respiração seja deprimida a ponto de necessitar suporte ventilatório, os pacientes conseguem manter a consciência. Por essa razão, quando se utilizam opioides como anestésico principal, é importante administrar também um fármaco que provoque inconsciência e produza amnésia, inclusive benzodiazepinas ou anestésicos voláteis em concentrações baixas. As doses altas dos opioides também causam rigidez acen-

Quadro 18-8

Sumário de fármaco alvo, local de ação das classes de fármacos mais comuns e eficácia relativa em relação ao estado doloroso

CLASSE DO FÁRMACO (AGENTES MAIS REPRESENTATIVOS ENTRE PARÊNTESES)	AÇÃO DO FÁRMACO	LOCAL DE AÇÃO ^a	EFICÁCIA RELATIVA NO ESTADO DOLOROSO ^b
AINEs (ibuprofeno, ácido acetilsalicílico, paracetamol)	Inibidor inespecífico das COX	Periférico e espinal	Lesão tecidual >> estímulo agudo = lesão nervosa = 0 (Hamza e Dionne, 2009; Svensson e Yaksh, 2002)
Inibidor da COX-2 (celecoxibe)	Inibidor seletivo da COX-2	Periférico e espinal	Lesão tecidual >> estímulo agudo = lesão nervosa = 0 (Hamza e Dionne, 2009)
Opioides (morfina)	Agonista do receptor μ	Supraespinal e espinal	Lesão tecidual = estímulo agudo $\geq$ lesão nervosa > 0 (ver neste capítulo)
Anticonvulsivantes (gabapentina)	Bloqueador do canal de Na^+ , subunidade α 2 δ do canal de Ca^{2+}	Supraespinal e espinal	Lesão nervosa > lesão tecidual = estímulo agudo = 0 (Lai e cols., 2004; Taylor, 2009)
Antidepressivos tricíclicos (amitriptilina)	5-HT/NE	Supraespinal e espinal	Lesão nervosa $\geq$ lesão tecidual >> estímulo agudo = 0 (Mochizucki, 2004)

^aEstudos baseados na liberação local em modelos pré-clínicos, p. ex., microinjeção intracranial ou injeções intraventriculares, liberação lombar intratecal ou no local da lesão. ^bOs estados dolorosos são definidos por modelos pré-clínicos: agudo: placa quente/retirada da camada/compressão mecânica aguda; lesão tecidual: injeção intraplantar de irritantes, lesão térmica focal; lesão de nervo: compressão/ligação do nervo ciático ou seus ramos ou das raízes nervosas; liberação sistêmica de quimioterapia – rápidas. Ver Mogil, 2009.

tuada da parede torácica e dos músculos masseteres e isto exige a coadministração de miorrelaxantes para permitir a intubação e a ventilação artificial.

TRATAMENTO DA INTOXICAÇÃO OPIOIDE AGUDA

A intoxicação opioide aguda pode ser causada por uma *overdose* clínica, uma *overdose* acidental, ou tentativas de suicídio. Em alguns casos, pode ocorrer uma intoxicação tardia depois da injeção de um opioide nas áreas cutâneas resfriadas, ou nos pacientes com hipotensão arterial e choque. Nesses casos, o fármaco não é inteiramente absorvido e, por esta razão, pode ser administrada uma dose adicional. Quando a circulação normal é recuperada, o organismo pode absorver repentinamente uma quantidade excessiva. É difícil definir a quantidade exata de qualquer opioide que é tóxica ou letal aos seres humanos. Experiências recentes com metadona indicaram que, nos indivíduos sem tolerância, os efeitos tóxicos graves possam ocorrer depois da ingestão oral de 40-60 mg. Estudos mais antigos sugeriram que, no caso da morfina, o adulto normal virgem de opioides em sem dor provavelmente não morrerá em seguida a ingestão de doses orais < 120 mg, ou desenvolva efeitos tóxicos graves depois da administração parenteral de < 30 mg.

Sinais, sintomas e diagnóstico

O paciente com *overdose* de opioide geralmente apresenta estupor ou, se a *overdose* for acentuada, pode apresentar-se em coma profundo. A frequência respiratória é muito baixa ou o paciente pode

estar em apneia com cianose. À medida que as trocas respiratórias diminuem, a pressão arterial, que tende a estar normal inicialmente, diminui de forma gradativa. Quando a oxigenação é recuperada rapidamente, a pressão arterial aumenta; quando a hipoxia persiste, pode haver lesão capilar e podem ser necessárias medidas para reverter o choque. As pupilas são simétricas e puntiformes; contudo, se a hipoxia for grave, as pupilas podem estar dilatadas. O débito urinário diminui, a temperatura corporal cai e a pele fica fria e úmida. Os músculos esqueléticos ficam flácidos, a mandíbula relaxa e a língua pode retroceder e bloquear as vias respiratórias. Em alguns lactentes e crianças, podem ser observadas convulsões nítidas. Quando o óbito ocorre, quase sempre é secundário à insuficiência respiratória. Mesmo que a respiração seja recuperada, o óbito ainda pode ocorrer em consequência das complicações que se desenvolvem durante o período em coma, inclusive pneumonia ou choque. O edema pulmonar não cardiogênico é comum na intoxicação opioide e provavelmente não se deve aos contaminantes ou às reações anafiláticas; esta complicação foi observada após administração de doses tóxicas de morfina, metadona, propoxifeno e heroína pura.

A tríade de coma, pupilas puntiformes e depressão respiratória é muito sugestiva de intoxicação opioide. A detecção de marcas de agulha que sugerem drogadição reforça essa hipótese. Contudo, as intoxicações mistas também são comuns. O exame da urina e do conteúdo gástrico para detectar drogas pode facilitar o diagnóstico, mas os resultados geralmente ficam disponíveis em uma fase muito tardia para influenciar o tratamento.

Tratamento

As primeiras medidas são estabelecer uma via respiratória aberta e ventilar o paciente. Os antagonistas opioides podem produzir reversão grave da depressão respiratória intensa e a naloxona é o fármaco preferido para essa finalidade. Contudo, deve-se ter o cuidado de evitar a precipitação da síndrome de abstinência nos pacientes dependentes, que podem ser extremamente sensíveis aos antagonistas opioides. A abordagem mais segura é diluir a dose tradicional

de naloxona (0,4 mg) e administrar lentamente por via intravenosa com monitoração do nível de consciência e da função respiratória. Com cuidado, geralmente é possível reverter a depressão respiratória sem causar uma síndrome de abstinência significativa. Se não houver resposta depois da primeira dose, outras podem ser administradas. Os pacientes devem ser observados quanto à ocorrência de aumentos reflexos da atividade do sistema nervoso simpático, que podem causar arritmias cardíacas e edema pulmonar. Para reverter a intoxicação opioide das crianças, a dose inicial da naloxona é de 0,01 mg/kg. Se não for detectado qualquer efeito depois da dose total de 10 mg, pode-se seguramente questionar a exatidão do diagnóstico. Em alguns casos, o edema pulmonar associado à *overdose* de opioides pode ser tratado por respiração com pressão positiva. As convulsões tônico-clônicas que fazem parte das síndromes tóxicas da meperidina, do propoxifeno e do tramadol são controladas pelo tratamento com naloxona.

A presença de depressores gerais do SNC não impede o efeito benéfico da naloxona e, nos casos de intoxicações mistas, as condições do paciente melhoram em grande parte devido ao antagonismo dos efeitos depressores respiratórios do opioide. Entretanto, algumas evidências indicam que a naloxona e a naltrexona também possam antagonizar algumas das ações depressoras dos hipnótico-sedativos. Não é necessário tentar recobrar a consciência plena do paciente. A duração da ação dos antagonistas disponíveis é menor que a de muitos opioides; por esta razão, os pacientes podem voltar a entrar em coma. Isso é particularmente importante quando a *overdose* é causada pela metadona. Os efeitos depressores desse fármaco podem persistir por 24-72 h e alguns óbitos ocorreram em consequência da interrupção prematura do tratamento com naloxona. Nos casos de *overdoses* desses fármacos, deve-se considerar a infusão contínua de naloxona. A intoxicação causada pelas *overdoses* de pentazocina e outros opioides com ações mistas pode exigir doses mais altas de naloxona.

RESUMO CLÍNICO

Os analgésicos opioides promovem alívio sintomático da dor, mas a doença subjacente permanece. O médico deve pesar os benefícios desse alívio contra os possíveis riscos para o paciente, que podem ser muito diferentes nas doenças agudas e crônicas.

Nos distúrbios agudos, os opioides reduzem a intensidade da dor. Entretanto, os sinais físicos (como rigidez abdominal do abdome agudo) geralmente permanecem. O alívio da dor pode facilitar a obtenção da história, a realização do exame físico no setor de emergência e a tolerância do paciente aos procedimentos diagnósticos. Na maioria dos casos, os analgésicos não devem deixar de ser usados em razão da preocupação de que possam obscurecer a progressão da doença subjacente.

Os problemas que surgem durante o tratamento das dores associadas às condições crônicas são mais complexos. A administração diária repetida de analgésicos opioides acabará por produzir tolerância e algum grau de dependência física. Esse grau dependerá do fármaco em questão, da frequência da administração, e da quantidade administrada, da predisposição genética e das condições psicossociais do paciente. A decisão de controlar qualquer sintoma crônico, especialmente a dor, pela administração repetida de um opioide deve ser tomada com

cuidado. Quando a dor se deve a uma doença crônica não maligna, as medidas conservadoras baseadas na utilização de analgésicos não opioides devem ser adotadas antes de recorrer aos opiáceos. Essas medidas incluem a administração de AINEs, os bloqueios nervosos locais, os antidepressivos, a estimulação elétrica, a acupuntura, a hipnose e a modificação do comportamento.

Alguns subgrupos de pacientes com dores crônicas não associadas ao câncer podem certamente ser mantidos adequadamente com opioides por longos períodos. A seleção cuidadosa dos pacientes é importante antes de iniciar o tratamento crônico com esses fármacos. Todos os pacientes devem passar por uma avaliação do risco de uso abusivo, desvio e dificuldade de adesão utilizando-se um questionário validado de avaliação. Os pacientes com dores crônicas e riscos mais altos de abuso não devem ser necessariamente excluídos do uso dos opioides; contudo, estes pacientes exigem monitoração mais rigorosa (*i.e.*, testes aleatórios da urina, suprimentos limitados, contagem dos comprimidos) e, possivelmente, devem ser encaminhados a um especialista em dor ou drogadição para ajudar no tratamento.

Com as doses habituais, os fármacos semelhantes à morfina aliviam o sofrimento alterando o componente emocional da experiência dolorosa e também produzindo analgesia. O controle da dor, especialmente se for crônica, deve dar atenção aos fatores psicológicos e ao impacto social da doença, que às vezes tem papel dominante na gênese do sofrimento experimentado pelo paciente. O médico deve considerar as variações significativas da tolerância dos pacientes à dor e das suas respostas aos opioides. Alguns médicos, motivados por uma preocupação exagerada com a possibilidade de induzirem drogadição, tendem a prescrever doses iniciais de opioides muito pequenas, ou administradas a intervalos muito longos para atenuar a dor; em seguida, estes profissionais reagem às queixas do paciente acentuando ainda mais sua preocupação quanto à dependência química, apesar da probabilidade alta de que a solicitação de mais fármaco seja apenas a consequência previsível da dose insuficiente prescrita inicialmente. Os lactentes e as crianças provavelmente estão mais sujeitos a receber tratamento inadequado para a dor que os adultos, em vista das dificuldades de comunicação, da falta de familiaridade do médico com os métodos apropriados de avaliação da dor nessa população e da inexperiência com o uso de opioides potentes em crianças. Quando uma doença ou um procedimento causa dor nos adultos, não há razão para supor que produziria menos dor nas crianças (Yaster e Deshpande, 1988).

Dores do câncer e das doenças terminais

Os opioides não estão indicados em todos os casos de doença terminal, mas a analgesia, a tranquilidade e até mesmo a euforia fornecida pelo seu uso podem tornar os últimos dias de vida bem menos sofridos para o paciente

e para a sua família. Embora a dependência física e a tolerância possam desenvolver-se, esta possibilidade não deve, em hipótese alguma, impedir que o médico cumpra com a sua obrigação primordial de aliviar o desconforto do paciente. O médico não deve esperar até que a dor se transforme em agonia; nenhum paciente jamais deve desejar a morte em decorrência da relutância do médico em empregar opioides *eficazes* em quantidades adequadas. Ocasionalmente, isso pode exigir o uso regular de analgésicos opioides em doses substanciais. Embora possam estar fisicamente dependentes, esses pacientes não são “viciados”, mesmo que necessitem de grandes doses repetidas regularmente. Dependência física não é o mesmo que drogadição (ver Capítulo 24).

A maior parte dos médicos experientes no controle da dor crônica associada à doença maligna ou terminal recomenda a administração contínua (ao longo das 24 h) de um opioide básico de ação longa, de forma que a dor fique continuamente sob controle e os pacientes não tenham seu reaparecimento (Foley, 1993). Durante os episódios de dor refratária, pode-se administrar um opioide com início de ação rápida e duração curta. A quantidade de fármaco que impede a recorrência da dor é menor que a necessária para aliviar a dor que já se instalou. A morfina ainda é o opioide de escolha na maior parte dessas situações e a via e a dose devem ser ajustadas às necessidades de cada paciente. A morfina oral é adequada na maior parte dessas situações. Existem preparações orais de liberação prolongada de morfina ou oxicodona, que podem ser administradas a intervalos de 8, 12 ou 24 h (morfina), ou de 8-12 h (oxicodona); desse modo, geralmente é possível obter controle mais eficaz da dor com menos efeitos colaterais utilizando-se a mesma dose diária; a redução das oscilações das concentrações plasmáticas da morfina pode ser parcialmente responsável por isso.

A constipação é um problema extremamente comum com o uso de opioides e a administração de emolientes fecais e laxantes deve ser iniciada precocemente; as modalidades mais novas incluem a utilização dos antagonistas opiáceos periféricos, inclusive metilnaltrexona. As anfetaminas melhoram o humor e produzem efeitos analgésicos, aumentam a analgesia induzida pelos opioides e podem reverter a sedação causada por estes fármacos. Entretanto, nem todos os pacientes terminais necessitam dos efeitos euforizantes da anfetamina e alguns desenvolvem efeitos colaterais como anorexia. Estudos controlados não demonstraram qualquer superioridade da heroína oral sobre a morfina oral. Similarmente, depois do ajuste para potência, a heroína parenteral não era superior à morfina, em termos de analgesia, de efeitos sobre o humor e de efeitos colaterais (Sawynok, 1986). Embora desenvolvam tolerância aos opioides orais, muitos pacientes obtêm alívio com as mesmas doses por semanas ou meses. Nos casos em que o opioide perde a eficácia, substituí-lo por outro pode proporcionar maior alívio da dor. Existe “tolerância cruzada” entre os opioides, mas

clínica e experimentalmente a tolerância cruzada entre os agonistas dos receptores relacionados não é completa. As razões para isso não são claras, mas podem estar relacionadas com as diferenças entre os vários agonistas no que diz respeito às características da sua ligação ao receptor e das interações com a sinalização celular subsequente.

Quando os opioides e outros analgésicos orais não são mais satisfatórios, podem ser necessários opioides subcutâneos ou intravenosos, bloqueios nervosos ou neurólise, se a natureza da doença permitir. A administração epidural ou intratecal dos opioides pode ser útil quando as vias habituais não proporcionam mais o alívio adequado da dor.

BIBLIOGRAFIA

- Agency for Health Care Policy and Research. *Acute Pain Management in Infants, Children, and Adolescents: Operative and Medical Procedures*. No. 92-0020. U.S. Dept. of Health and Human Services, Rockville, MD, **1992a**.
- Agency for Health Care Policy and Research. *Acute Pain Management: Operative or Medical Procedures and Trauma*. No. 92-0032. U.S. Dept. of Health and Human Services, Rockville, MD, **1992b**.
- Agency for Health Care Policy and Research. *Management of Cancer Pain*. No. 94-0592. U.S. Dept. of Health and Human Services, Rockville, MD, **1994**.
- Akil H, Owens C, Gutstein H, *et al*. Endogenous opioids: Overview and current issues. *Drug Alcohol Depend*, **1998**, 51:127-140.
- Akil H, Watson SJ, Young E, *et al*. Endogenous opioids: Biology and function. *Annu Rev Neurosci*, **1984**, 7:223-255.
- Amir S. Anaphylactic shock: Catecholamine actions in the responses to opioid antagonists. *Prog Clin Biol Res*, **1988**, 264:265-274.
- Anton RF. Naltrexone for the management of alcohol dependence. *N Engl J Med*, **2008**, 359:715-721.
- Ashburn MA, Stephen RL, Ackerman E, *et al*. Iontophoretic delivery of morphine for postoperative analgesia. *J Pain Symptom Manage*, **1992**, 7:27-33.
- Atkinson RL. Opioid regulation of food intake and body weight in humans. *Fed Proc*, **1987**, 46:178-182.
- Bailey CP, Connor M. Opioids: Cellular mechanisms of tolerance and physical dependence. *Curr Opin Pharmacol*, **2005**, 5:60-68.
- Bailey PL, Stanley TH. *Intravenous opioid anesthetics*. In: *Anesthesia*, 4th ed. (Miller RD, ed.) Churchill Livingstone, New York, **1994**, pp. 291-387.
- Ballantyne JC, Loach AB, Carr DB. Itching after epidural and spinal opiates. *Pain*, **1988**, 33:149-160.
- Beaver WT. Impact of non-narcotic oral analgesics on pain management. *Am J Med*, **1988**, 84:3-15.
- Beers R, Camporesi E. Remifentanyl update: Clinical science and utility. *CNS Drugs*, **2004**, 18:1085-1104.
- Benedetti F, Amanzio M. The neurobiology of placebo analgesia: From endogenous opioids to cholecystokinin. *Prog Neurobiol*, **1997**, 52:109-125.
- Benyamin R, Trescot AM, Datta S, *et al*. Opioid complications and side effects. *Pain Physician*, **2008**, 11:S105-S120.
- Bernards CM. Recent insights into the pharmacokinetics of spinal opioids and the relevance to opioid selection. *Curr Opin Anaesthesiol*, **2004**, 17:441-447.
- Bluet-Pajot MT, Tolle V, Zizzari P, *et al*. Growth hormone secretagogues and hypothalamic networks. *Endocrine*, **2001**, 14:1-8.
- Boas RA, Villiger JW. Clinical actions of fentanyl and buprenorphine. The significance of receptor binding. *Br J Anaesth*, **1985**, 57:192-196.

- Boysen K, Hertel S, Chraemmer-Jorgensen B, *et al.* Buprenorphine antagonism of ventilatory depression following fentanyl anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*, **1988**, 32:490–492.
- Burkle H, Dunbar S, Van Aken H. Remifentanyl: A novel, short-acting, mu-opioid. *Anesth Analg*, **1996**, 83:646–651.
- Cameron D, Gan TJ. Management of postoperative nausea and vomiting in ambulatory surgery. *Anesthesiol Clin North Am*, **2003**, 21:347–365.
- Caraco Y, Sheller J, Wood AJ. Impact of ethnic origin and quini-dine coadministration on codeine's disposition and pharmacodynamic effects. *J Pharmacol Exp Ther*, **1999**, 290:413–422.
- Chan GL, Matzke GR. Effects of renal insufficiency on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of opioid analgesics. *Drug Intell Clin Pharm*, **1987**, 21:773–783.
- Cherny NI. Opioid analgesics: Comparative features and prescribing guidelines. *Drugs*, **1996**, 51:713–737.
- Christie MJ. Cellular neuroadaptations to chronic opioids: Tolerance, withdrawal and addiction. *Br J Pharmacol*, **2008**, 154:384–396.
- Christrup LL. Morphine metabolites. *Acta Anaesthesiol Scand*, **1997**, 41:116–122.
- Chu P, Murray S, Lissin D, von Zastrow M. Delta and kappa opioid receptors are differentially regulated by dynamin-dependent endocytosis when activated by the same alkaloid agonist. *J Biol Chem*, **1997**, 272:27124–27130.
- Chuang LF, Killam KF Jr, Chuang RY. Induction and activation of mitogen-activated protein kinases of human lymphocytes as one of the signaling pathways of the immunomodulatory effects of morphine sulfate. *J Biol Chem*, **1997**, 272: 26815–26817.
- Chung KF, Pavord ID. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. *Lancet*, **2008**, 371:1364–1374.
- Clemens KE, Klaschik E. Symptomatic therapy of dyspnea with strong opioids and its effect on ventilation in palliative care patients. *J Pain Symptom Manage*, **2007**, 33:473–481.
- Craviso GL, Musacchio JM. High-affinity dextromethorphan binding sites in guinea pig brain. II. Competition experiments. *Mol Pharmacol*, **1983**, 23:629–640.
- Dixon R, Howes J, Gentile J, *et al.* Nalmefene: Intravenous safety and kinetics of a new opioid antagonist. *Clin Pharmacol Ther*, **1986**, 39:49–53.
- Dray A, Nunan L. Supraspinal and spinal mechanisms in morphine-induced inhibition of reflex urinary bladder contractions in the rat. *Neuroscience*, **1987**, 22:281–287.
- Dreborg S, Sundstrom G, Larsson TA, Larhammar D. Evolution of vertebrate opioid receptors. *Proc Natl Acad Sci USA*, **2008**, 105:15487–15492.
- Drolet G, Dumont EC, Gosselin I, *et al.* Role of endogenous opioid system in the regulation of the stress response. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, **2001**, 25:729–741.
- Duce MA, Hernande LF. Origins of the hypodermic syringe and local anesthesia. Their influence on hernia surgery. *Hernia*, **1999**, 3:103–106.
- Du Pen SL, Du Pen AR, Polissar N, *et al.* Implementing guidelines for cancer pain management: Results of a randomized controlled clinical trial. *J Clin Oncol*, **1999**, 17:361–370.
- Duthie DJ. Remifentanyl and tramadol. *Br J Anaesth*, **1998**, 81:51–57.
- Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, *et al.* Advances in neuropathic pain: Diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol*, **2003**, 60:1524–1534.
- Edwards DJ, Svensson CK, Visco JP, Lalka D. Clinical pharmacokinetics of pethidine: 1982. *Clin Pharmacokinet*, **1982**, 7: 421–433.
- Eichelbaum M, Evert B. Influence of pharmacogenetics on drug disposition and response. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, **1996**, 23:983–985.
- Eichelbaum M, Gross AS. The genetic polymorphism of debrisoquine/sparteine metabolism—clinical aspects. *Pharmacol Ther*, **1990**, 46:377–394.
- Elliott K, Hynansky A, Inturrisi CE. Dextromethorphan attenuates and reverses analgesic tolerance to morphine. *Pain*, **1994**, 59:361–368.
- Evans CJ, Keith DE Jr, Morrison H, *et al.* Cloning of a delta opioid receptor by functional expression. *Science*, **1992**, 258: 1952–1955.
- Faden AI. Role of thyrotropin-releasing hormone and opiate receptor antagonists in limiting central nervous system injury. *Adv Neurol*, **1988**, 47:531–546.
- Farid WO, Dunlop SA, Tait RJ, Hulse GK. The effects of maternally administered methadone, buprenorphine and naltrexone on offspring: Review of human and animal data. *Curr Neuropharmacol*, **2008**, 6:125–150.
- Fichna J, Janecka A, Costentin J, Do Rego JC. The endomorphin system and its evolving neurophysiological role. *Pharmacol Rev*, **2007**, 59:88–123.
- Fioravanti B, Vanderah TW. The ORL-1 receptor system: Are there opportunities for antagonists in pain therapy? *Curr Top Med Chem*, **2008**, 8:1442–1451.
- Fishburne JI. Systemic analgesia during labor. *Clin Perinatol*, **1982**, 9:29–53.
- Foley KM. Opioid analgesics in clinical pain management. In, BOOK TITLE NEEDED. (Herz A, ed.) Springer-Verlag, Berlin, **1993**, pp. 693–743.
- Fowler CJ, Griffiths D, de Groat WC. The neural control of micturition. *Nat Rev Neurosci*, **2008**, 9:453–466.
- France CR, al'Absi M, Ring C, *et al.* Nociceptive flexion reflex and pain rating responses during endogenous opiate blockade with naltrexone in healthy young adults. *Biol Psychol*, **2007**, 75:95–100.
- Fryer RM, Hsu AK, Nagase H, Gross GJ. Opioid-induced cardioprotection against myocardial infarction and arrhythmias: Mitochondrial versus sarcolemmal ATP-sensitive potassium channels. *J Pharmacol Exp Ther*, **2000**, 294:451–457.
- Fudala PJ, Johnson RE, Bunker E. Abrupt withdrawal of buprenorphine following chronic administration. *Clin Pharmacol Ther*, **1989**.
- Gaveriaux-Ruff C, Matthes HW, Peluso J, Kieffer BL. Abolition of morphine-immunosuppression in mice lacking the mu-opioid receptor gene. *Proc Natl Acad Sci USA*, **1998**, 95: 6326–6330.
- Gear RW, Miaskowski C, Gordon NC, *et al.* The kappa opioid nalbuphine produces gender- and dose-dependent analgesia and antianalgesia in patients with postoperative pain. *Pain*, **1999**, 83:339–345.
- Gether U. Uncovering molecular mechanisms involved in activation of G protein-coupled receptors. *Endocr Rev*, **2000**, 21: 90–113.
- Gimpl G, Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiol Rev*, **2001**, 81:629–683.
- Glass PS, Gan TJ, Howell S. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. *Anesth Analg*, **1999**, 89:S7–S14.
- Goldstein A, Lowney LI, Pal BK. Stereospecific and nonspecific interactions of the morphine congener levorphanol in subcellular fractions of mouse brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, **1971**, 68:1742–1747.
- Gonzalez JP, Brogden RN. Naltrexone. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of opioid dependence. *Drugs*, **1988**, 35:192–213.
- Gourlay GK, Cherry DA, Cousins MJ. A comparative study of the efficacy and pharmacokinetics of oral methadone and morphine in the treatment of severe pain in patients with cancer. *Pain*, **1986**, 25:297–312.

- Greenwood-Van Meerveld B. Emerging drugs for postoperative ileus. *Expert Opin Emerg Drugs*, **2007**, 12:619–626.
- Gupta A, Decaillet FM, Devi LA. Targeting opioid receptor heterodimers: strategies for screening and drug development. *Aaps J*, **2006**, 8:E153–E159.
- Haile CN, Kosten TA, Kosten TR. Pharmacogenetic treatments for drug addiction: alcohol and opiates. *Am J Drug Alcohol Abuse*, **2008**, 34:355–381.
- Hamza M, Dionne RA. Mechanisms of non-opioid analgesics beyond cyclooxygenase enzyme inhibition. *Curr Mol Pharmacol*, **2009**, 2:1–14.
- Hartrick CT, Hartrick KA. Extended-release epidural morphine (DepoDur): Review and safety analysis. *Expert Rev Neurother*, **2008**, 8:1641–1648.
- Hawryluk GWJ, Rowland J, Kwon BK, *et al.* Protection and repair of the injured spinal cord: a review of completed, ongoing, and planned clinical trials for acute spinal cord injury. *Neurosurg Focus*, **2008**, 25:E14.
- Heishman SJ, Stitzer ML, Bigelow GE, Liebson IA. Acute opioid physical dependence in postaddict humans: Naloxone dose effects after brief morphine exposure. *J Pharmacol Exp Ther*, **1989**, 248:127–134.
- Henriksen G, Willoch F. Imaging of opioid receptors in the central nervous system. *Brain*, **2008**, 131:1171–1196.
- Hoffman JR, Reynolds S. Comparison of nitroglycerin, morphine and furosemide in treatment of presumed pre-hospital pulmonary edema. *Chest*, **1987**, 92:586–593.
- Hook V, Funkelstein L, Lu D, *et al.* Proteases for processing pro-neuropeptides into peptide neurotransmitters and hormones. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, **2008**, 48:393–423.
- Hughes J, Smith TW, Kosterlitz HW, *et al.* Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature*, **1975**, 258:577–580. International Association for the Study of Pain. *Management of Acute Pain: A Practical Guide*. IASP Publications, Seattle, WA, **1992**.
- Johnson MA, Woodcock AA, Geddes DM. Dihydrocodeine for breathlessness in “pink puffers.” *Br Med J (Clin Res Ed)*, **1983**, 286:675–677.
- Kane BE, Svensson B, Ferguson DM. Molecular recognition of opioid receptor ligands. *AAPS J*, **2006**, 8:E126–E137.
- Karavelis A, Foroglou G, Selviaridis P, Fountzilas G. Intraventricular administration of morphine for control of intractable cancer pain in 90 patients. *Neurosurgery*, **1996**, 39:57–61; discussion 61–52.
- Karlsson MO, Dahlstrom B, Neil A. Characterization of high-affinity binding sites for the antitussive [3H]noscipine in guinea pig brain tissue. *Eur J Pharmacol*, **1988**, 145: 195–203.
- King T, Ossipov MH, Vanderah TW, *et al.* Is paradoxical pain induced by sustained opioid exposure an underlying mechanism of opioid antinociceptive tolerance? *Neurosignals*, **2005**, 14:194–205.
- Koch T, Widera A, Bartsch K, *et al.* Receptor endocytosis counteracts the development of opioid tolerance. *Mol Pharmacol*, **2005**, 67:280–287.
- Koob GF, Bloom FE. Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. *Science*, **1988**, 242:715–723.
- Kreek MJ, Koob GF. Drug dependence: Stress and dysregulation of brain reward pathways. *Drug Alcohol Depend*, **1998**, 51:23–47.
- Kreek MJ, LaForge KS, Butelman E. Pharmacotherapy of addictions. *Nat Rev Drug Discov*, **2002**, 1:710–726.
- Kress HG, Oronska A, Kaczmarek Z, *et al.* Efficacy and tolerability of intranasal fentanyl spray 50 to 200 µg for breakthrough pain in patients with cancer: A phase III, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial with a 10-month, open-label extension treatment period. *Clin Ther*, **2009**, 31:1177–1191.
- Kromer W. Endogenous and exogenous opioids in the control of gastrointestinal motility and secretion. *Pharmacol Rev*, **1988**, 40:121–162.
- Krupnick JG, Benovic JL. The role of receptor kinases and arrestins in G protein-coupled receptor regulation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, **1998**, 38:289–319.
- Lai J, Porreca F, Hunter JC, Gold MS. Voltage-gated sodium channels and hyperalgesia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, **2004**, 44:371–397.
- Lalley PM. Opioidergic and dopaminergic modulation of respiration. *Respir Physiol Neurobiol*, **2008**, 164:160–167.
- Larson MD. Mechanism of opioid-induced pupillary effects. *Clin Neurophysiol*, **2008**, 119:1358–1364.
- Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: A generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain*, **2009**, 10:895–926.
- Levine JD, Gordon NC, Smith R, McBryde R. Desipramine enhances opiate postoperative analgesia. *Pain*, **1986**, 27: 45–49.
- Lewis KS, Han NH. Tramadol: A new centrally acting analgesic. *Am J Health Syst Pharm*, **1997**, 54:643–652.
- Lindow SW, Hendricks MS, Nugent FA, *et al.* Morphine suppresses the oxytocin response in breast-feeding women. *Gynecol Obstet Invest*, **1999**, 48:33–37.
- Lyss AP, Portenoy RK. Strategies for limiting the side effects of cancer pain therapy. *Semin Oncol*, **1997**, 24:S16–28–34.
- Martin WR. Pharmacology of opioids. *Pharmacol Rev*, **1983**, 35:283–323.
- Martin WR, Eades CG, Thompson JA, *et al.* The effects of morphine- and nalorphine- like drugs in the nondependent and morphine-dependent chronic spinal dog. *J Pharmacol Exp Ther*, **1976**, 197:517–532.
- Matthys H, Bleicher B, Bleicher U. Dextromethorphan and codeine: Objective assessment of antitussive activity in patients with chronic cough. *J Int Med Res*, **1983**, 11:92–100.
- Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*, **2009**, CD002209.
- McCleskey EW, Gold MS. Ion channels of nociception. *Annu Rev Physiol*, **1999**, 61:835–856.
- McGinty JF. What we know and still need to learn about opioids in the hippocampus. *NIDA Res Monogr*, **1988**, 82:1–11.
- McIntosh M, Kane K, Parratt J. Effects of selective opioid receptor agonists and antagonists during myocardial ischaemia. *Eur J Pharmacol*, **1992**, 210:37–44.
- McQuay H.J. Pharmacological treatment of neuralgic and neuropathic pain. *Cancer Surv*, **1988**, 7:141–159.
- Mellon RD, Bayer BM. Evidence for central opioid receptors in the immunomodulatory effects of morphine: Review of potential mechanism(s) of action. *J Neuroimmunol*, **1998**, 83: 19–28.
- Melzack R, Casey KL. *Sensory, Motivational and Central Control Determinants of Pain: A New Conceptual Model*. Thomas, Springfield, IL, **1968**.
- Meng F, Xie GX, Thompson RC, *et al.* Cloning and pharmacological characterization of a rat kappa opioid receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*, **1993**, 90:9954–9958.
- Mochizuki D. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors in animal models of pain. *Hum Psychopharmacol*, **2004**, 19(suppl 1):S15–A19.
- Mogil JS. Animal models of pain: progress and challenges. *Nat Rev Neurosci*, **2009**, 10:283–294.
- Monk JP, Beresford R, Ward A. Sufentanil. A review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs*, **1988**, 36:286–313.
- Moulin DE, Clark AJ, Gilron I, *et al.* Pharmacological management of chronic neuropathic pain—consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manage*, **2007**, 12:13–21.

- Neumann PB, Henriksen H, Grosman N, Christensen CB. Plasma morphine concentrations during chronic oral administration in patients with cancer pain. *Pain*, **1982**, 13:247–252.
- Osborne R, Joel S, Trew D, Slevin M. Analgesic activity of morphine-6-glucuronide. *Lancet*, **1988**, 1:828.
- Owen JA, Sitar DS, Berger L, et al. Age-related morphine kinetics. *Clin Pharmacol Ther*, **1983**, 34:364–368.
- Page GG, Ben-Eliyahu S. The immune-suppressive nature of pain. *Semin Oncol Nurs*, **1997**, 13:10–15.
- Pan YX. Diversity and complexity of the mu opioid receptor gene: Alternative pre-mRNA splicing and promoters. *DNA Cell Biol*, **2005**, 24:736–750.
- Pasternak GW. Molecular biology of opioid analgesia. *J Pain Symptom Manage*, **2005**, 29:S2–S9.
- Patel SS, Spencer CM. Remifentanyl. *Drugs*, **1996**, 52:417–427; discussion 428.
- Pattinson KT. Opioids and the control of respiration. *Br J Anaesth*, **2008**, 100:747–758.
- Paul D, Standifer KM, Inturrisi CE, Pasternak GW. Pharmacological characterization of morphine-6 beta-glucuronide, a very potent morphine metabolite. *J Pharmacol Exp Ther*, **1989**, 251:477–483.
- Pert CB, Snyder SH. Opiate receptor: Demonstration in nervous tissue. *Science*, **1973**, 179:1011–1014.
- Popio KA, Jackson DH, Ross AM, et al. Hemodynamic and respiratory effects of morphine and butorphanol. *Clin Pharmacol Ther*, **1978**, 23:281–287.
- Portenoy RK, Southam MA, Gupta SK, et al. Transdermal fentanyl for cancer pain. Repeated dose pharmacokinetics. *Anesthesiology*, **1993**, 78:36–43.
- Portoghese PS. Bivalent ligands and the message-address concept in the design of selective opioid receptor antagonists. *Trends Pharmacol Sci*, **1989**, 10:230–235.
- Price DD, Von der Gruen A, Miller J, et al. A psychophysical analysis of morphine analgesia. *Pain*, **1985**, 22:261–269.
- Quang-Cantagrel ND, Wallace MS, Magnuson SK. Opioid substitution to improve the effectiveness of chronic non-cancer pain control: A chart review. *Anesth Analg*, **2000**, 90: 933–937.
- Raynor K, Kong H, Chen Y, et al. Pharmacological characterization of the cloned kappa-, delta-, and mu-opioid receptors. *Mol Pharmacol*, **1994**, 45:330–334.
- Rose PG, Macfee MS, Boswell MV. Fentanyl transdermal system overdose secondary to cutaneous hyperthermia. *Anesth Analg*, **1993**, 77:390–391.
- Rosow CE, Gomery P, Chen TY, et al. Reversal of opioid-induced bladder dysfunction by intravenous naloxone and methylnaltrexone. *Clin Pharmacol Ther*, **2007**, 82:48–53.
- Roth A, Keren G, Gluck A, et al. Comparison of nalbuphine hydrochloride versus morphine sulfate for acute myocardial infarction with elevated pulmonary artery wedge pressure. *Am J Cardiol*, **1988**, 62:551–555.
- Sadeque AJ, Wandel C, He H, et al. Increased drug delivery to the brain by P-glycoprotein inhibition. *Clin Pharmacol Ther*, **2000**, 68:231–237.
- Sawynok J. The therapeutic use of heroin: A review of the pharmacological literature. *Can J Physiol Pharmacol*, **1986**, 64:1–6.
- Schinkel AH, Wagenaar E, Mol CA, van Deemter L. P-glycoprotein in the blood-brain barrier of mice influences the brain penetration and pharmacological activity of many drugs. *J Clin Invest*, **1996**, 97:2517–2524.
- Schmelz M. Itch—mediators and mechanisms. *J Dermatol Sci*, **2002**, 28:91–96.
- Segredo V, Burford NT, Lameh J, Sadee W. A constitutively internalizing and recycling mutant of the mu-opioid receptor. *J Neurochem*, **1997**, 68:2395–2404.
- Seifert CF, Kennedy S. Meperidine is alive and well in the new millennium: Evaluation of meperidine usage patterns and frequency of adverse drug reactions. *Pharmacotherapy*, **2004**, 24:776–783.
- Sessler DI. Temperature monitoring and perioperative thermoregulation. *Anesthesiology*, **2008**, 109:318–338.
- Sharp B, Yaksh T. Pain killers of the immune system. *Nat Med*, **1997**, 3:831–832.
- Shnider SM, Levinson G. *Anesthesia for Obstetrics*. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, **1987**.
- Sidhu AS, Triadafilopoulos G. Neuro-regulation of lower esophageal sphincter function as treatment for gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol*, **2008**, 14:985–990.
- Smith MT. Neuroexcitatory effects of morphine and hydromorphone: Evidence implicating the 3-glucuronide metabolites. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, **2000**, 27:524–528.
- Sorkin LS, Wallace MS. Acute pain mechanisms. *Surg Clin North Am*, **1999**, 79:213–229.
- Stack CG, Rogers P, Linter SP. Monoamine oxidase inhibitors and anaesthesia. A review. *Br J Anaesth*, **1988**, 60:222–227.
- Stein C. Peripheral mechanisms of opioid analgesia. *Anesth Analg*, **1993**, 76:182–191.
- Stein C, Lang LJ. Peripheral mechanisms of opioid analgesia. *Curr Opin Pharmacol*, **2009**, 9:3–8.
- Stevens CW. The evolution of vertebrate opioid receptors. *Front Biosci*, **2009**, 14:1247–1269.
- Supernaw RB. CYP2D6 and the efficacy of codeine and codeine-like drugs. *Am J Pain Manage*, **2001**, 11:30–31.
- Svensson CI, Yaksh TL. The spinal phospholipase-cyclooxygenase-prostanoid cascade in nociceptive processing. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, **2002**, 42:553–583.
- Takemori AE, Portoghese PS. Selective naltrexone-derived opioid receptor antagonists. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, **1992**, 32: 239–269.
- Taylor CP. Mechanisms of analgesia by gabapentin and pregabalin—calcium channel alpha2-delta [Cavalpha2-delta] ligands. *Pain*, **2009**, 142:13–16.
- Thomas J, Karver S, Cooney GA, et al. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med*, **2008**, 358:2332–2343.
- Thompson RC, Mansour A, Akil H, Watson SJ. Cloning and pharmacological characterization of a rat mu opioid receptor. *Neuron*, **1993**, 11:903–913.
- Trujillo KA, Akil H. Inhibition of morphine tolerance and dependence by the NMDA receptor antagonist MK-801. *Science*, **1991**, 251:85–87.
- Vashi V, Harris S, El-Tahtawy A, et al. Clinical pharmacology and pharmacokinetics of once-daily hydromorphone hydrochloride extended-release capsules. *J Clin Pharmacol*, **2005**, 45:547–554.
- Vella-Brincat J, Macleod AD. Adverse effects of opioids on the central nervous systems of palliative care patients. *J Pain Palliat Care Pharmacother*, **2007**, 21:15–25.
- von Zastrow M, Svingos A, Haberstock-Debic H, Evans C. Regulated endocytosis of opioid receptors: cellular mechanisms and proposed roles in physiological adaptation to opiate drugs. *Curr Opin Neurobiol*, **2003**, 13:348–353.
- Waldhoer M, Bartlett SE, Whistler JL. Opioid receptors. *Annu Rev Biochem*, **2004**, 73:953–990.
- Wallace M, Yaksh TL. Long-term spinal analgesic delivery: a review of the preclinical and clinical literature. *Reg Anesth Pain Med*, **2000**, 25:117–157.
- Wallenstein SL, Kaiko RF, Rogers AG, Houde RW. Crossover trials in clinical analgesic assays: studies of buprenorphine and morphine. *Pharmacotherapy*, **1986**, 6:228–235.
- Welters ID, Menzebach A, Goumon Y, et al. Morphine inhibits NF-kappaB nuclear binding in human neutrophils and monocytes by a nitric oxide-dependent mechanism. *Anesthesiology*, **2000**, 92:1677–1684.

- Williams JT, Christie MJ, Manzoni O. Cellular and synaptic adaptations mediating opioid dependence. *Physiol Rev*, **2001**, *81*:299–343.
- Wood JD, Galligan JJ. Function of opioids in the enteric nervous system. *Neurogastroenterol Motil*, **2004**, *16*(suppl 2):17–28.
- Woodhouse A, Mather LE. The minimum effective concentration of opioids: a revisitation with patient controlled analgesia fentanyl. *Reg Anesth Pain Med*, **2000**, *25*:259–267.
- Xi ZX, Stein EA. GABAergic mechanisms of opiate reinforcement. *Alcohol Alcohol*, **2002**, *37*:485–494.
- Yaksh TL. CNS mechanisms of pain and analgesia. *Cancer Surv*, **1988**, *7*:5–28.
- Yaksh TL. Pharmacology and mechanisms of opioid analgesic activity. *Acta Anaesthesiol Scand*, **1997**, *41*:94–111.
- Yaksh TL, Allen JW. The use of intrathecal midazolam in humans: A case study of process. *Anesth Analg*, **2004**, *98*: 1536–1545.
- Yaksh TL, Jessell TM, Gamse R, *et al*. Intrathecal morphine inhibits substance P release from mammalian spinal cord in vivo. *Nature*, **1980**, *286*:155–157.
- Yaster M, Deshpande JK. Management of pediatric pain with opioid analgesics. *J Pediatr*, **1988**, *113*:421–429.
- Yeh SY, Gorodetzky CW, Krebs HA. Isolation and identification of morphine 3- and 6-glucuronides, morphine 3,6-diglucuronide, morphine 3-etheral sulfate, normorphine, and normorphine 6-glucuronide as morphine metabolites in humans. *J Pharm Sci*, **1977**, *66*:1288–1293.
- Yoburn BC, Luke MC, Pasternak GW, Inturrisi CE. Upregulation of opioid receptor subtypes correlates with potency changes of morphine and DADLE. *Life Sci*, **1988**, *43*:1319–1324.
- Young GB, da Silva OP. Effects of morphine on the electroencephalograms of neonates: A prospective, observational study. *Clin Neurophysiol*, **2000**, *111*:1955–1960.
- Zadina JE, Hackler L, Ge LJ, Kastin AJ. A potent and selective endogenous agonist for the mu-opiate receptor. *Nature*, **1997**, *386*:499–502.
- Zimmer EZ, Divon MY, Vadasz A. Influence of meperidine on fetal movements and heart rate beat-to-beat variability in the active phase of labor. *Am J Perinatol*, **1988**, *5*: 197–200.

Anestésicos gerais

Os anestésicos gerais deprimem o sistema nervoso central em grau suficiente para possibilitar a realização de cirurgias e outros procedimentos nocivos ou desagradáveis. Inevitavelmente, os anestésicos também suprimem os reflexos homeostáticos normais. Não surpreende que os anestésicos gerais tenham baixos índices terapêuticos e por esse motivo a sua administração requeira grande cuidado. Embora todos produzam um estado anestésico relativamente parecido, eles são bem diferentes em suas ações secundárias (efeitos colaterais) sobre outros sistemas orgânicos. Para produzir anestesia geral, a seleção de um determinado fármaco, bem como da sua via de administração, faz-se com base nas suas propriedades farmacocinéticas e nos efeitos secundários esperados no contexto do procedimento diagnóstico ou cirúrgico proposto, considerando, para cada paciente, a idade, a condição médica associada e o uso concomitante de outros medicamentos. Conforme a situação, os anesthesiologistas também empregam sedativos (Capítulo 17), bloqueadores neuromusculares (Capítulo 11) e anestésicos locais (Capítulo 20).

Perspectivas históricas. Crawford Long, um médico do interior rural da Geórgia, empregou pela primeira vez a anestesia por éter em 1842. William T.G. Morton, um dentista e estudante de medicina de Boston, realizou a primeira demonstração pública de anestesia geral usando dietil éter em 1846, quando Gilbert Abbott foi submetido a uma excisão cirúrgica de um tumor no pescoço no Massachusetts General Hospital no centro cirúrgico atualmente conhecido como “catedral do éter”. Começou a era da anestesia moderna e uma revolução no atendimento clínico do paciente cirúrgico.

O éter foi o “primeiro” anestésico ideal. Líquido em temperatura ambiente, o éter evapora com rapidez e era de fácil administração. O éter, ao contrário do óxido nitroso, era potente e podia produzir anestesia sem diluir o ar da sala até níveis hipóxicos. Era relativamente não tóxico e produzia pouco comprometimento da respiração e da circulação. O éter manteve um papel na anestesia clínica até a década de 1950.

O dentista Horace Wells observou, em uma apresentação de teatro, que um dos participantes com uma lesão não sentia dor sob

a influência do óxido nitroso. No dia seguinte, Wells teve um dente extraído enquanto respirava óxido nitroso. Em 1845, uma tentativa de Wells de demonstrar a sua descoberta no Hospital Geral de Massachusetts, em Boston, terminou em fracasso quando o paciente gritou e o óxido nitroso caiu em desuso. Em 1868, Edmond Andrews, um cirurgião de Chicago, descreveu a coadministração de óxido nitroso e oxigênio, uma prática que se mantém até hoje.

O obstetra escocês James Simpson introduziu o clorofórmio em 1847. O clorofórmio tinha um odor mais agradável que o éter e não era inflamável. No entanto, era uma hepatotóxina e um depressor cardiovascular grave, o que limitou sua utilidade final. Apesar de incidentes com mortes intraoperatórias e pós-operatórias associadas ao clorofórmio, seu uso continuou, especialmente na Grã-Bretanha, por quase 100 anos.

As propriedades anestésicas do ciclopropano foram descobertas acidentalmente em 1929 por químicos que analisavam as impurezas do propileno. O ciclopropano é um gás de odor agradável que produz indução anestésica e recuperação rápidas e foi amplamente utilizado como anestésico geral durante 30 anos. Entretanto, o ciclopropano é explosivo quando misturado com ar, oxigênio ou óxido nitroso. Em 1956, ocorreu a introdução do halotano, um alcano halogenado, volátil, não inflamável que rapidamente tornou-se o anestésico predominante.

Em 1935, Lundy demonstrou a utilidade clínica do tiopental, um agente de ação rápida que poderia ser administrado por via intravenosa; no entanto, as doses anestésicas do tiopental resultaram em depressão grave dos sistemas circulatório, respiratório e nervoso. O desenvolvimento de outros agentes anestésicos intravenosos como o propofol, combinado com outros anestésicos intravenosos adjuvantes como o midazolam, dexmedetomidina e remifentanila, levaram ao uso da anestesia intravenosa total (AIVT) como uma ferramenta clinicamente útil na prática anestésica.

PRINCÍPIOS GERAIS DA ANESTESIA CIRÚRGICA

De modo diferente do que praticam as outras especialidades da medicina, a anestesia não tem, habitualmente, objetivos terapêuticos nem diagnósticos. As exceções a isso, como o tratamento do estado asmático com halotano ou da angina intratável com anestésicos locais epidurais, não devem obscurecer esse ponto crítico, que permeia todo o treinamento e a prática da especialidade. Daí decorre que a administração de anestesia geral foi,

tal como o desenvolvimento de novos agentes anestésicos e novas técnicas de monitoração fisiológica, sempre impulsionada por três objetivos gerais:

1. *Minimizar os efeitos diretos e indiretos potencialmente deletérios dos agentes e técnicas anestésicos.*
2. *Manter a homeostase fisiológica durante procedimentos cirúrgicos* que possam acarretar grandes perdas de sangue, isquemia tecidual, reperfusão de tecidos isquêmicos, desvio de líquidos, exposição a ambientes frios e comprometimento da coagulação.
3. *Melhorar os desfechos pós-operatórios* pela escolha de técnicas que bloqueiem ou tratem os componentes da resposta ao estresse cirúrgico, que podem deixar sequelas a curto e a longo prazos.

Efeitos hemodinâmicos da anestesia geral. O efeito fisiológico mais proeminente da indução anestésica, associado igualmente à maioria dos agentes intravenosos e inalatórios, é uma redução da pressão arterial sistêmica. As causas incluem ação vasodilatadora direta, depressão do miocárdio, ou ambas; um embotamento do controle barorreceptor e uma diminuição generalizada no tônus simpático central. Os agentes variam quanto à magnitude de seus efeitos específicos (discutidos adiante neste capítulo), mas em todos os casos a resposta hipotensiva é intensificada pela depleção subjacente de volume ou pela disfunção miocárdica pré-existente. Mesmo os anestésicos com tendências hipotensivas mínimas em condições normais (p. ex., o *etomidato* e a *cetamina*) devem ser usados com cautela em vítimas de traumatismo, nos quais a depleção do volume intravascular está sendo compensada por uma intensa descarga simpática. Empregam-se doses menores que as normais em pacientes presumivelmente sensíveis aos efeitos hemodinâmicos dos anestésicos.

Efeitos respiratórios da anestesia geral. É essencial manter a desobstrução das vias respiratórias após a indução da anestesia, já que quase todos os anestésicos gerais reduzem ou eliminam o impulso ventilatório e os reflexos que mantêm essa desobstrução. Portanto, a ventilação deve geralmente ser assistida ou controlada, ao menos por algum período, durante a cirurgia. Perde-se o reflexo do vômito e o estímulo à tosse fica embotado. O tônus do esfíncter esofágico inferior reduz-se e regurgitação passiva e a ativa podem ocorrer. A intubação endotraqueal, introduzida por Kuhn no início da década de 1900, foi a principal razão para o declínio no número de mortes por aspiração durante a anestesia geral. O relaxamento muscular é valioso durante a indução da anestesia geral, pois facilita o controle das vias respiratórias, incluindo a intubação endotraqueal. Bloqueadores neuromusculares são em geral usados para efetivar tal relaxamento (Capítulo 11), reduzindo o risco de tosse ou de náuseas durante a instrumentação das vias respiratórias assistida

por laringoscopia e assim diminuir o risco de aspiração existente antes que se possa assegurar o posicionamento de um tubo endotraqueal. As alternativas a esse tubo incluem a máscara facial e a laríngea, uma máscara inflável colocada na orofaringe de modo a formar um selo em torno da glote. A escolha da conduta em relação às vias respiratórias baseia-se no tipo de procedimento e nas características do paciente.

Hipotermia. Durante a cirurgia, os pacientes comumente desenvolvem hipotermia (temperatura corporal $< 36^{\circ}\text{C}$). As razões para a hipotermia incluem a baixa temperatura ambiente, a exposição das cavidades corporais, os líquidos intravenosos frios, a alteração do controle termorregulatório e a redução da taxa metabólica. Os anestésicos gerais diminuem o ponto de regulação da temperatura central a partir do qual a vasoconstrição termorregulatória é ativada para a defesa contra a perda de calor. Além do mais, a vasodilatação produzida pela anestesia geral ou regional sobrepuja a vasoconstrição periférica induzida pelo frio, redistribuindo desse modo o calor dos compartimentos centrais do corpo para os periféricos, o que leva a um declínio da temperatura central (Sessler, 2000). As taxas metabólicas e o consumo corporal total de oxigênio diminuem com a anestesia geral em cerca de 30%, reduzindo a geração de calor.

Mesmo pequenas quedas nas temperaturas corporais podem levar a um aumento da morbidade perioperatória, incluindo complicações cardíacas, infecções da ferida e comprometimento da coagulação. A prevenção da hipotermia emergiu como um importante objetivo no cuidado anestésico. Os modos de manter a normotermia incluem o uso de líquidos intravenosos aquecidos, trocadores de calor no circuito de anestesia, cobertas com ar aquecido artificialmente e novas tecnologias envolvendo trajes preenchidos com água, em que a temperatura central é mantida em um determinado ponto de regulação por retroalimentação controlada por microprocessadores.

Náuseas e vômitos. As náuseas e os vômitos do período pós-operatório, que continuam sendo problemas importantes após a anestesia geral, são causados por uma ação dos anestésicos sobre a zona quimiorreceptora do gatilho e sobre o centro dos vômitos no tronco cerebral, que são modulados por serotonina (5-HT), histamina, acetilcolina e dopamina. Os antagonistas do receptor 5-HT₃ de serotonina, ondassetrona e dolassetrona (Capítulos 13 e 46) são muito eficazes em suprimir as náuseas e os vômitos. Tratamentos comuns consistem também no uso de droperidol, metoclopramida, dexametasona e em evitar o emprego de N₂O. O uso de propofol como agente de indução e do fármaco anti-inflamatório não esteroide cetorolaco como substituto para os opioides pode diminuir a incidência e a gravidade das náuseas e dos vômitos.

Outros fenômenos pós-operatórios e da recuperação anestésica. À medida que o sistema nervoso simpático retoma o seu tônus, é comum a ocorrência de hipertensão e taquicardia intensificadas

pela dor. Em pacientes com doença das artérias coronarianas, a isquemia do miocárdio pode surgir ou piorar notavelmente durante a recuperação anestésica. Ocorre excitação durante a recuperação em 5-30% dos pacientes, caracterizada por taquicardia, inquietação, gritos, gemidos e agitação. Vários sinais neurológicos, como delírio, espasticidade, hiperreflexia e sinal de Babinski, frequentemente manifestam-se no paciente que está saindo da anestesia. Os calafrios pós-anestésicos frequentemente ocorrem devido a hipotermia central. Uma pequena dose de meperidina (12,5 mg) diminui a temperatura a partir da qual os calafrios se desencadeiam e interrompe eficazmente sua atividade. A incidência de todos esses fenômenos de emergência reduz-se bastante quando opioides e α_2 agonistas (dexmedetomidina) são empregados como parte do esquema intra-operatório.

Pode ocorrer a obstrução das vias respiratórias durante o período pós-operatório, pois os efeitos anestésicos residuais continuam a embotar parcialmente a consciência e os reflexos (especialmente em pacientes que normalmente roncam ou têm apneia durante o sono). Esforços inspiratórios fortes contra a glote fechada podem levar ao edema pulmonar por pressão negativa. Em todos os tipos de anestesia e cirurgia a função pulmonar reduz-se no pós-operatório, podendo ocorrer hipoxemia. A hipertensão pode ser descomunal, exigindo com frequência tratamento incisivo.

O controle da dor pode complicar-se no período pós-operatório imediato. A supressão respiratória associada aos opioides pode ser problemática nos pacientes pós-operados ainda acometidos de um substancial efeito anestésico residual. Eles podem alternar, em questão de alguns momentos, estados de dor excruciante e de sonolência com a obstrução respiratória. Para uma analgesia sem depressão respiratória, o anti-inflamatório não esteroide ceterolaco (30-60 mg IV) é frequentemente eficaz, sendo promissor o desenvolvimento de inibidores injetáveis da ciclo-oxigenase-2 (Capítulo 34). Além disso, técnicas de anestesia regional são parte importante de uma abordagem perioperatória multimodal, que emprega a infiltração de feridas com anestésicos locais; os bloqueios epidural, espinal e de plexos; e fármacos anti-inflamatórios não esteroides, opioides, agonistas dos receptores α_2 -adrenérgicos e antagonistas dos receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA). A administração de analgésicos intravenosos e epidurais controlada pelo paciente emprega uma pequena bomba computadorizada, ativada por demanda, mas programada com limites de segurança, de modo a impedir a superdosagem. Os agentes usados são opioides (frequentemente a morfina) por via intravenosa e opioides anestésicos locais ou ambos, por via epidural. Essas técnicas revolucionaram a conduta pós-operatória da dor e podem ser mantidas por horas ou dias, promovendo a deambulação e a melhora da função intestinal até que possam ser iniciados medicamentos orais para a dor.

AÇÕES E MECANISMOS DOS ANESTÉSICOS GERAIS

0 estado anestésico

Os anestésicos gerais são uma classe estruturalmente diversa de fármacos que produzem um objetivo final comum — um estado comportamental conhecido como *anestesia geral*. No seu sentido mais amplo, a anestesia geral pode ser definida como uma depressão global, mas reversível, da função do sistema nervoso central, resultando na perda da percepção e da resposta a todos os estímulos

externos. Embora esta definição seja interessante em sua simplicidade, ela é inútil por duas razões: primeiro, é inadequada, pois a anestesia não é simplesmente um estado de desaferenciação; por exemplo, a amnésia é um importante aspecto do estado anestésico. Segundo, nem todos os anestésicos gerais produzem padrões idênticos de desaferenciação. Os barbituratos, por exemplo, são muito eficazes em produzir amnésia e perda da consciência, mas não são analgésicos eficazes.

Um outro modo de definir o estado anestésico é considerá-lo como uma coleção de “componentes”, ou seja, como uma coletânea de diferentes alterações do comportamento ou da percepção. Os componentes do estado anestésico incluem:

- *amnésia*
- *imobilidade* em resposta a estímulo nocivo
- *atenuação das reações autonômicas* aos estímulos nocivos
- *analgesia*
- *inconsciência*

É importante lembrar que a anestesia geral é útil apenas na medida em que facilita a realização de cirurgias ou de outros procedimentos invasivos. A realização de cirurgias em geral requer um paciente imobilizado, que não tenha uma excessiva resposta autonômica à cirurgia (pressão arterial e frequência cardíaca) e que desenvolva amnésia em relação ao procedimento. Na verdade, quando um anestésico produz amnésia profunda, pode ser difícil, a princípio, determinar se ele também produz analgesia ou inconsciência.

Medida da potência anestésica

A potência dos agentes anestésicos gerais é habitualmente medida determinando a concentração necessária para impedir o movimento em resposta à estimulação cirúrgica. Para os anestésicos inalatórios, a potência é medida em unidades CAM, sendo uma unidade CAM definida como a *concentração alveolar mínima* necessária para impedir o movimento em resposta à estimulação cirúrgica em 50% dos indivíduos.

As vantagens da CAM como unidade são que:

- as concentrações alveolares podem ser monitoradas continuamente, pela medida da concentração expiratória final do anestésico por meio de espectroscopia infravermelha ou espectrometria de massa
- ela correlaciona-se diretamente com a concentração livre do anestésico no seu local ou locais de ação no SNC
- ela corresponde a um critério final de fácil mensuração e que reflete um importante objetivo clínico

Outros critérios finais que não a imobilização também podem ser usados para medir a potência anestésica. Por exemplo, a habilidade de responder a comandos verbais (CAM_{acordado}) e a capacidade de memorizar também já foram correlacionadas com a concentração anestésica alveolar. Curiosamente, a resposta verbal e a formação de memória são suprimidas a uma fração da CAM. Além do mais, a razão entre as concentrações anestésicas necessárias para produzir amnésia e imobilidade varia significativamente entre os

Quadro 19-1

Propriedades dos anestésicos inalatórios

ANESTÉSICO	CAM ^a (vol %)	CAM _{acordado} ^b (vol %)	CE ₅₀ ^c PARA A SUPRESSÃO DA MEMÓRIA (vol %)	PRESSÃO DE VAPOR (mmHg a 20°C)	COEFICIENTE DE PARTIÇÃO A 37°C			RECUPERADOS COMO METABÓLITOS (%)
					Sangue: gás	Cérebro: sangue	Gordura: sangue	
Halotano	0,75	0,41	—	243	2,3	2,9	51	20
Isoflurano	1,2	0,4	0,24	250	1,4	2,6	45	0,2
Enflurano	1,6	0,4	—	175	1,8	1,4	36	2,4
Sevoflurano	2	0,6	—	160	0,65	1,7	48	3
Desflurano	6	2,4	—	664	0,45	1,3	27	0,02
Óxido nitroso	105	60,0	52,5	Gas	0,47	1,1	2,3	0,004
Xenônio	71	32,6	—	Gas	0,12	—	—	0

^aOs valores da CAM (concentração alveolar mínima) são expressos em percentual de volume, ou seja, a porcentagem do anestésico na atmosfera. Um valor de CAM acima de 100% implica a necessidade de condições hiperbáricas.
^bA CAM_{acordado} é a concentração na qual se perdem as respostas apropriadas às ordens.
^cA CE₅₀ é a concentração que suprime a memória em 50% dos pacientes. —, não disponível.

diferentes anestésicos inalatórios (óxido nitroso *versus* isoflurano) (Quadro 19-1), sugerindo que os anestésicos podem produzir esses critérios finais comportamentais através de diferentes mecanismos celulares e moleculares. A potência dos anestésicos intravenosos é algo mais difícil de determinar; não possuímos métodos para medir continuamente a concentração sanguínea ou plasmática do anestésico, e não conseguimos determinar a concentração livre do fármaco no seu local de ação. Geralmente, a potência dos agentes intravenosos é definida como a concentração plasmática livre (no equilíbrio) que elimina a resposta à incisão cirúrgica (ou satisfaz outros critérios finais) em 50% dos indivíduos.

Mecanismos da anestesia

Os mecanismos moleculares e celulares pelos quais os anestésicos gerais produzem os seus efeitos já foram um dos grandes mistérios da farmacologia. Durante a maior parte do século XX, teorizou-se que todos os anestésicos agiam por um mecanismo comum (*a teoria unitária da anestesia*). A principal teoria unitária era a de que a anestesia se produz por uma perturbação nas propriedades físicas das membranas celulares. Este pensamento baseava-se em grande parte na observação de que a potência anestésica de um gás correlacionava-se com a sua solubilidade em óleo de oliva. Essa correlação, referida como a *regra de Meyer-Overton*, foi interpretada como uma evidência de que a dupla camada lipídica era o provável alvo da ação anestésica. Claras exceções à regra de Meyer-Overton já foram observadas (Franks, 2006). Por exemplo, os agentes inalatórios e intravenosos podem ser enantiosseletivos em sua ação como anestésicos (etomidato, esteroides, isoflurano). O fato de que os enantiômeros com propriedades físicas idênticas têm ações exclusivas indica que propriedades diferentes da solubilidade global são importantes para determinar

a ação anestésica. Consequentemente, a teoria lipídica de anestesia foi amplamente descartada (Franks, 2006). Essa percepção dirigiu as especulações no sentido de identificar locais de ligação proteica específicos para os anestésicos.

Um volume de trabalho substancial indica que um agente anestésico produz os diferentes componentes de um estado anestésico por meio de ações em diferentes locais anatômicos no sistema nervoso e que pode produzi-los por diferentes ações celulares e moleculares. Além do mais, crescentes evidências apoiam a hipótese de que diferentes anestésicos produzem componentes específicos da anestesia por meio de ações em diferentes alvos moleculares. Em decorrência dessas percepções, a teoria unitária da anestesia foi em grande parte abandonada.

Mecanismos celulares da anestesia. No nível celular, a anestesia geral produz dois importantes efeitos fisiológicos.

Primeiro, os anestésicos inalatórios podem hiperpolarizar neurônios. Este pode ser um importante efeito sobre os neurônios que servem de marca-passo e sobre os circuitos geradores de padrão. Também pode ser importante na comunicação sináptica, já que a redução da excitabilidade em um neurônio pós-sináptico pode diminuir a probabilidade de que um potencial de ação seja iniciado em resposta à liberação de neurotransmissor.

Segundo, em concentrações anestésicas, os inalatórios e os intravenosos têm efeitos substanciais sobre a transmissão sináptica e muito menores sobre a geração ou a propagação do potencial de ação.

Os anestésicos inalatórios inibem as sinapses excitatórias e excitam as sinapses inibitórias em várias preparações. Esses efeitos provavelmente são produzidos por ações pré e pós-sinápticas dos

anestésicos inalatórios. É o caso do isoflurano que pode claramente inibir a liberação de neurotransmissor, embora a pequena redução na amplitude do potencial de ação pré-sináptico produzida por ele (3% de redução na CAM) seja o que substancialmente inibe essa liberação (Wu e cols., 2004b). Este último efeito ocorre porque a redução do potencial de ação pré-sináptico é amplificada em uma redução muito maior no influxo de Ca^{2+} pré-sináptico que, por seu turno, é amplificada em outra ainda maior na liberação do transmissor. Este efeito pode responder pela maior parte da redução da liberação de transmissor determinada pelos anestésicos inalatórios em algumas sinapses excitatórias. Esses anestésicos também podem agir em situação pós-sináptica, alterando a resposta ao neurotransmissor liberado. Supõe-se que essas ações se devam a interações específicas dos agentes anestésicos com os receptores do neurotransmissor.

Os anestésicos intravenosos produzem uma faixa mais estreita de efeitos fisiológicos. As suas principais ações dão-se na sinapse, onde têm efeitos profundos e relativamente específicos sobre a resposta pós-sináptica ao neurotransmissor liberado. A maior parte dos intravenosos age predominantemente pela intensificação da neurotransmissão inibitória, ao passo que a cetamina impede de forma preponderante a neurotransmissão excitatória nas sinapses glutamatérgicas.

Ações moleculares dos anestésicos gerais. Vários canais iônicos controlados por ligando, receptores e proteínas de transdução de sinal são modulados por anestésicos gerais. Desses, existe a maior evidência de efeito direto dos anestésicos para os receptores GABA_A e NMDA e os canais de K^+ de dois poros, como descrito adiante nessa seção.

Os canais de cloreto controlados por receptores GABA_A inibitórios (Capítulos 14 e 17) são sensíveis a concentrações clínicas de uma ampla variedade de anestésicos, incluindo os agentes inalatórios halogenados e muitos intravenosos (propofol, barbituratos, etomidato e neuroesteroides). Em concentrações clínicas, os anestésicos gerais aumentam a sensibilidade do receptor GABA_A ao GABA, intensificando assim a neurotransmissão inibitória e deprimindo a atividade do sistema nervoso central. A ação dos anestésicos sobre o receptor GABA_A é provavelmente mediada pela ligação do anestésico a locais específicos sobre a proteína do receptor GABA_A , já que mutações pontuais do receptor podem eliminar os efeitos do anestésico sobre a função do canal iônico (Rudolph e Antkowiak, 2004). A partir da análise da capacidade de mutações em várias regiões (e subunidades) do receptor GABA_A de afetar seletivamente as ações de vários anestésicos, provavelmente existem locais de ligação específicos para pelo menos várias classes de anestésicos (Belelli e cols., 1997). Notavelmente, nenhum dos anestésicos gerais compete com o GABA pelo seu local de ligação sobre o receptor. A capacidade do propofol e do etomidato de inibir a resposta a estímulos nocivos é mediada por um local específico na subunidade β_3 do receptor GABA_A , ao passo que os efeitos sedativos destes anestésicos são mediados pelo mesmo local na subunidade β_2 (Reynolds e cols., 2003). Esses resultados indicam que dois componentes da anestesia *podem* ser

mediados pelos receptores GABA_A . Para outros anestésicos que não o propofol e o etomidato, permanece como dúvida que componentes de anestesia *são* produzidos por ações sobre os receptores GABA_A .

Outros canais iônicos controlados por ligando, incluindo os receptores de glicina e os de acetilcolina nicotínicos neuroniais, relacionam-se com os receptores GABA_A , sob o aspecto estrutural. Os receptores de glicina podem ter um papel em mediar a inibição determinada pelos anestésicos às respostas a estímulos nocivos. As concentrações de anestésicos inalatórios obtidas clinicamente intensificam a capacidade da glicina em ativar os canais de cloreto controlados por ela (receptores glicinérgicos), que têm um importante papel na neurotransmissão inibitória na medula espinal e no tronco cerebral. O propofol, os neuroesteroides e os barbituratos também potencializam as correntes ativadas por glicina, ao passo que o etomidato e a cetamina não o fazem. Concentrações subanestésicas de anestésicos inalatórios inibem algumas classes de receptores de acetilcolina nicotínicos neuroniais (Violet e cols., 1997). Entretanto, essas ações não parecem mediar a imobilização anestésica (Eger e cols., 2002); pelo contrário, os receptores nicotínicos neuroniais podem mediar outros componentes da anestesia, como a analgesia ou a amnésia.

Os únicos anestésicos gerais que não têm efeitos significativos sobre os receptores GABA_A ou de glicina são a cetamina, o óxido nitroso, o ciclopropano e o *xenônio*. Estes agentes inibem um tipo diferente de canal iônico controlado por ligando, o receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) (Capítulo 14). Os receptores de NMDA são canais de cátion controlados por glutamato, algo seletivos para o cálcio, envolvidos na modulação a longo prazo das respostas sinápticas (potencialização a longo prazo) e na neurotoxicidade mediada por glutamato. A cetamina inibe os receptores de NMDA ao ligar-se ao local da fenciclidina sobre a proteína do receptor NMDA, e o receptor NMDA é tido como o principal alvo molecular para as ações anestésicas da cetamina. O óxido nitroso (Jevtovic-Todorovic e cols., 1998), o ciclopropano (Raines e cols., 2001) e o xenônio (de Sousa e cols., 2000) são inibidores potentes e seletivos das correntes ativadas por NMDA, sugerindo que esses agentes também podem produzir inconsciência por meio de ações sobre os receptores NMDA.

Os anestésicos inalatórios têm dois outros alvos moleculares conhecidos, que podem mediar algumas de suas ações. Os halogenados ativam alguns membros de uma classe dos canais de K^+ conhecida como canais com domínios de dois poros (Patel e cols., 1999); outros membros da família desses canais são ativados por xenônio, óxido nitroso e ciclopropano (Franks, 2006). Esses canais estão localizados tanto em locais pré-sinápticos quanto pós-sinápticos. Os canais pós-sinápticos são importantes para determinar o potencial de repouso da membrana dos neurônios e podem ser o *locus* molecular pelo qual

esses agentes hiperpolarizam os neurônios. A ativação dos canais pré-sinápticos pode levar a hiperpolarização do terminal pré-sináptico, reduzindo assim a liberação do neurotransmissor. A modulação de liberação do neurotransmissor também pode ser modulada pela interação dos anestésicos com o maquinário molecular envolvido na liberação do neurotransmissor. A ação dos anestésicos inalatórios requer a presença de um complexo proteico (syntaxina, SNAP-25 e sinaptobrevina) envolvido na liberação do neurotransmissor sináptico (van Swinderen e cols., 1999). Essas interações moleculares podem explicar em parte a capacidade desses anestésicos em causar inibição pré-sináptica no hipocampo e devem contribuir para seu efeito amnésico.

Locais anatômicos para ação anestésica. Em princípio, os anestésicos gerais poderiam interromper a função do sistema nervoso central em vários níveis, incluindo os neurônios sensoriais periféricos, a medula espinal, o tronco cerebral e o córtex cerebral. O delineamento dos locais anatômicos exatos de ação é difícil porque muitos anestésicos inibem de maneira difusa a atividade elétrica no SNC. Por exemplo, o isoflurano em CAM 2 pode provocar silêncio elétrico no cérebro. Entretanto, estudos *in vitro* mostram que as vias corticais específicas exibem sensibilidades acentuadamente diferentes tanto a anestésicos de inalação e intravenosos (MacIver e Roth, 1988), sugerindo que os anestésicos produzem componentes específicos do estado anestésico através de ações em locais específicos no SNC. Compatível com esta possibilidade, os anestésicos inalatórios produzem imobilização na resposta a uma incisão cirúrgica (objetivo final usado para determinar CAM) pela ação na medula espinal (Rampil, 1994). Como a amnésia ou a inconsciência não podem resultar de ações anestésicas na medula espinal, conclui-se que componentes diferentes de anestesia são produzidos em diferentes locais no SNC. Na verdade, estudos recentes mostram que os efeitos sedativos do pentobarbital e do propofol (anestésicos GABAérgicos) são mediados por receptores GABA_A no núcleo tuberomamilar (Nelson e cols., 2002) e os efeitos sedativos do anestésico intravenoso dexmedetomidina (um agonista do receptor α_2 -adrenérgico) são produzidos por ações na substância ferruginosa (Mizobe e cols., 1996). Esses achados sugerem que as ações sedativas de alguns anestésicos partilham as vias neuronais no sono endógeno.

Exames de imagem funcionais do cérebro acordado e anestesiado revelaram que a maioria dos anestésicos provoca, com algumas exceções, uma redução global da taxa metabólica cerebral (TMC) e no fluxo sanguíneo cerebral (FSC); efeitos específicos do agente na TMC e FSC serão descritos adiante no capítulo. Uma característica consistente da anestesia geral é uma supressão do metabolismo no tálamo (Alkire e cols., 2008). Isto não é surpreendente dada a demonstração de que os anestésicos inalatórios deprimem a excitabilidade dos neurônios talâmicos. O tálamo atua como um transmissor maior pelo qual o impulso sensorial da periferia sobe até o córtex. A supressão da atividade talâmica pode isolar o córtex do impulso ascendente. Assim, o tálamo pode atuar como um interruptor entre os estados de vigília e anestesia (Franks, 2008). Além disso, a anestesia geral resulta na supressão da atividade em regiões específicas do córtex, como o córtex parietal mesial, córtex posterior cingulado, precúneo e córtex parietal inferior. Interessa a observação recente de que a atividade elétrica no córtex é suprimida antes da do tálamo. Isto sugere que é a supressão cortical que, através das fibras corticotálâmicas, leva à supressão talâmica, tornando assim o córtex o alvo primário de anestésicos (Alkire e cols., 2008).

Entretanto, as relações temporais entre a atividade talâmica e a cortical (desativação) sob anestesia geral exigem maior esclarecimento antes que se conheça a importância relativa de cada local para a perda de consciência induzida pelo anestésico (Franks, 2008).

As semelhanças entre o sono natural e o estado anestesiado sugerem que os anestésicos poderiam também modular as vias de regulação do sono endógeno, que incluem núcleos pré-ópticos ventrolaterais (POVL) e tuberomamillares. O POVL projeta fibras GABAérgicas inibitórias para os núcleos ascendentes de excitação, que por sua vez projetam para o córtex, prosencéfalo e áreas sub-corticais; a liberação de histamina, 5-HT, orexina, NE e ACh medeiam a vigília (Sanders e Maze, 2007). Os agentes intravenosos e inalatórios com atividade nos receptores GABA_A podem aumentar os efeitos inibitórios de POVL, suprimindo assim a consciência. A dexmedetomidina, um agonista α_2 , também aumenta a inibição mediada por POVL suprimindo o efeito inibitório dos neurônios da substância ferruginosa em POVL (Sanders e cols., 2007). Finalmente, tanto os anestésicos intravenosos quanto os inalatórios deprimem a neurotransmissão hipocampal (Kendig e cols., 1991), um *locus* provável para seus efeitos amnésicos.

Resumo. As evidências atuais apoiam a concepção de que a maior parte dos anestésicos gerais intravenosos age predominantemente através de receptores GABA_A e talvez por algumas interações com outros canais iônicos controlados por ligando como os receptores de NMDA e canais de K⁺ de dois poros. Os agentes inalatórios halogenados têm uma variedade de alvos moleculares, o que é consistente com a sua condição de anestésicos completos (dotados de todos os componentes). O óxido nítrico, a cetamina e o xenônio constituem uma terceira categoria de anestésicos gerais que provavelmente produzem inconsciência pela inibição dos receptores de NMDA e/ou a ativação dos canais de K⁺ com domínios de dois poros.

ANESTÉSICOS PARENTERAIS

Princípios farmacocinéticos

Os anestésicos parenterais são pequenas moléculas hidrofóbicas, aromáticas ou heterocíclicas substituídas (Figura 19-1). A hidrofobicidade é um fator-chave para determinar sua farmacocinética. Após uma única dose intravenosa em bolo, esses fármacos particionam-se preferencialmente nos tecidos altamente perfundidos e lipofílicos do cérebro e da medula espinal, onde já produzem anestesia após uma única circulação. Os níveis sanguíneos caem rapidamente depois, o que resulta em redistribuição do fármaco, com sua saída do SNC de volta para o sangue. O anestésico difunde-se então para os tecidos menos perfundidos, como os músculos e as vísceras e, em uma taxa mais lenta, para o tecido adiposo, que é pouco perfundido mas altamente hidrofóbico. O término da anestesia após doses únicas de anestésicos parenterais administradas em bolo reflete essa redistribuição e a saída do SNC, e não o metabolismo (Figura 19-2). Após a redistribuição, os níveis sanguíneos do anestésico caem

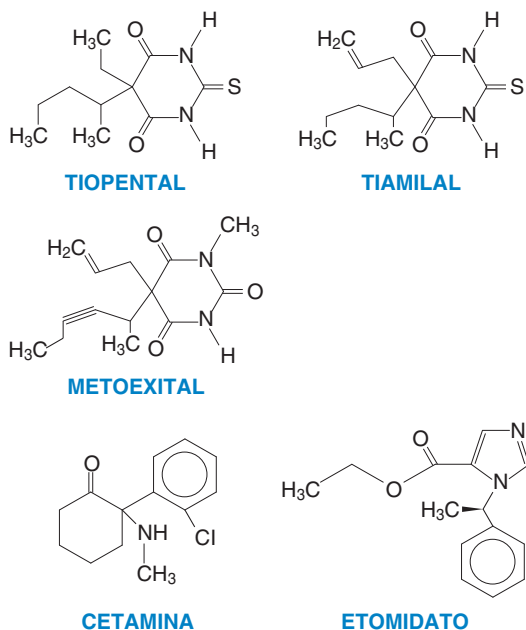


Figura 19-1 Estrutura de alguns anestésicos parenterais.

de acordo com uma interação complexa entre a taxa metabólica e a quantidade e lipofilia do fármaco armazenado nos compartimentos periféricos. Assim, as meias-vidas dos anestésicos parenterais são “sensíveis ao contexto”, e o grau dessa contextualidade varia grandemente de um fármaco para outro, como pode ser previsto com base nos seus diferentes graus de hidrofobicidade e de depuração metabólica (Quadro 19-2 e Figura 19-3). Por exemplo, após dose única em bolo de tiopental, os pacientes habitualmente se recuperam da anestesia em 10 min; entretanto, um paciente pode necessitar de mais de um dia para acordar de uma infusão prolongada de tiopental.

A maior parte da variação individual na sensibilidade aos anestésicos parenterais pode ser atribuída a fatores farmacocinéticos. Por exemplo, em pacientes com débito cardíaco mais baixo, a perfusão relativa do cérebro e a fração da dose do anestésico liberada para este órgão é mais alta; desse modo, pacientes em choque séptico ou com cardiomiopatia habitualmente requerem doses mais baixas de anestésico. Os idosos tipicamente também requerem uma dose anestésica menor, principalmente por causa do menor volume inicial de distribuição. Tal como será descrito posteriormente nesse capítulo, princípios similares governam a farmacocinética dos anestésicos inalatórios hidrofóbicos, com a complexidade adicional inerente a um fármaco assimilado por inalação.

AGENTES PARENTERAIS ESPECÍFICOS

Barbituratos

Química e formulações. Os barbitúricos são derivados do ácido barbitúrico (2,4,6-trioxoexaidropirimidina), ora

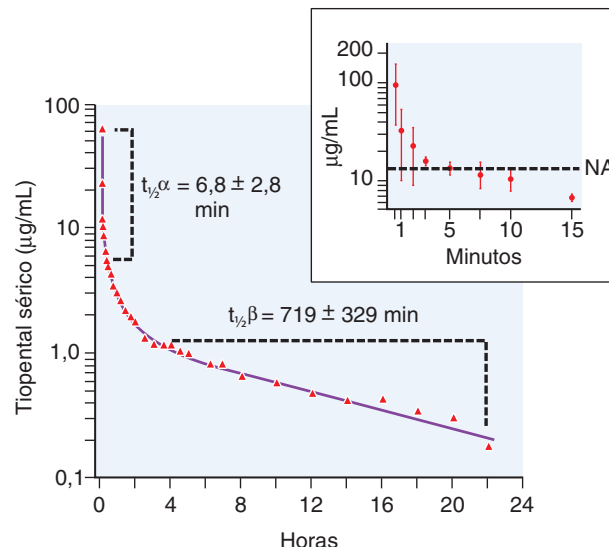


Figura 19-2 Níveis séricos do tiopental após uma única dose intravenosa de indução. Os níveis séricos de tiopental após uma dose em bolo podem ser descritos por duas constantes de tempo, $t_{1/2\alpha}$ e $t_{1/2\beta}$. A queda inicial é rápida ($t_{1/2\alpha} < 10$ min) e se deve à redistribuição do fármaco do plasma, do cérebro e da medula espinal intensamente perfundidos para os tecidos menos bem perfundidos, como o músculo e a gordura. Durante essa fase de redistribuição, a concentração sérica de tiopental cai para níveis nos quais os pacientes despertam (NA, nível do acordar; ver inserto — a concentração sérica média de tiopental em 12 pacientes após uma dose intravenosa em bolo de 6 mg/kg de tiopental). O metabolismo e a eliminação subsequentes são muito mais lentos e caracterizados por uma meia-vida ($t_{1/2\beta}$) de mais de 10 h (Adaptada com permissão de Burch e Stanski, *The role of metabolism and protein binding in thiopental anesthesia*. *Anesthesiology*, **1983**, 58:146-152. Copyright Lippincott Williams & Wilkins. <http://lww.com>.)

com um oxigênio, ora com um enxofre na posição 2 (Figura 19-1). Os três barbituratos mais comumente utilizados para anestesia clínica são o tiopental, o tiamilal e o metoexital sódicos. O tiopental sódico já foi usado mais frequentemente para produzir anestesia. O tiamilal é licenciado nos EUA apenas para uso veterinário. Os barbitúricos são fornecidos como misturas racêmicas, a despeito da enantiosseletividade de sua potência anestésica. São formulados como sais sódicos em carbonato de sódio a 6% e reconstituídos em água ou solução fisiológica produzindo soluções alcalinas a 2,5% (tiopental), 2% (tiamilal) ou 1% (metoexital) ($10 \leq \text{pH} \leq 11$). A mistura de barbitúricos com fármacos em soluções ácidas durante a indução anestésica pode resultar na precipitação do barbiturato como um ácido livre; assim, o padrão é retardar a administração de outros fármacos até que o barbiturato tenha sido eliminado do equipamento intravenoso.

Doses e uso clínico. As doses intravenosas recomendadas para os anestésicos parenterais em um adulto jovem saudável estão listadas no Quadro 19-2.

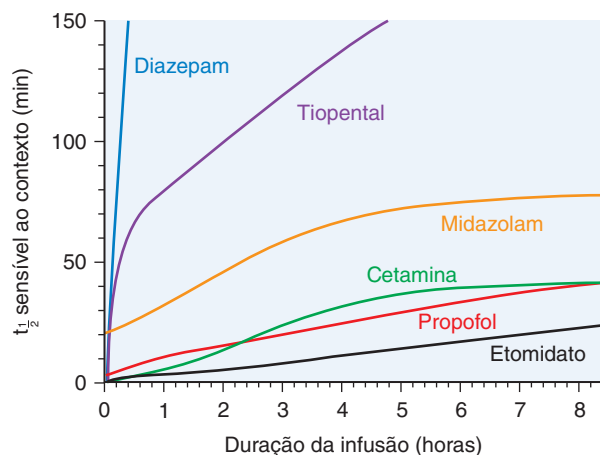


Figura 19-3 Meia-vida dos anestésicos gerais de acordo com o contexto. A duração da ação das doses intravenosas únicas de anestésicos/hipnóticos é similarmente curta para todos eles e é determinada pela redistribuição dos fármacos, que os retira de seus locais ativos (ver Figura 19-2). Entretanto, após infusões prolongadas, as meias-vidas e as durações da ação tornam-se dependentes de uma interação complexa entre a taxa de redistribuição, a quantidade acumulada na gordura e a taxa metabólica do fármaco. Esse fenômeno foi denominado *meia-vida sensível ao contexto*; isto é, a meia-vida de um fármaco pode ser estimada apenas quando se conhece o contexto — a dose total e ao longo de quanto tempo foi administrada. Note-se que as meias-vidas de alguns, como o etomidato, propofol e cetamina, aumentam apenas discretamente com as administrações prolongadas; as de outros (p. ex., diazepam e tiopental) aumentam drasticamente. (Reproduzida com permissão de Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA, e cols.: *Intravenous anesthetics*, em Miller RD e cols., (eds): *Miller's Anesthesia*, 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010, p. 718. Copyright © Elsevier.)

A dose típica de indução (3-4 mg/kg) de tiopental produz inconsciência em 10-30 s. O pico do efeito ocorre em 1 minuto e a duração da anestesia é de 5-8 min. Neonatos e lactentes habitualmente requerem uma dose de indução mais alta (5-8 mg/kg), ao passo que os idosos e as gestantes requerem menos (1-3 mg/kg) (Gin e cols., 1997). O cálculo da dose com base na massa corporal magra reduz as variações individuais na posologia necessária. As doses podem ser reduzidas em 10-50% após a pré-medicação com benzodiazepínicos, opiáceos e agonistas α_2 -adrenérgicos, por causa dos seus efeitos hipnóticos aditivos (Nishina e cols., 1994; Short e cols., 1991; Wang e cols., 1996). O tiamilal é aproximadamente equipotente e em todos os aspectos similar ao tiopental. O metoexital é três vezes mais potente, mas, fora isso, é similar ao tiopental quanto ao início e à duração da ação. O tiopental e o tiamilal produzem pouca ou nenhuma dor na injeção; o metoexital provoca dor moderada. A irritação das veias pode ser reduzida pela injeção em veias maiores e não localizadas na mão, ou ainda pela injeção intravenosa prévia de lidocaína (0,5-1 mg/kg). Para a indução de pacientes pediátricos sem acesso venoso, qualquer um dos três fármacos pode ser administrado “fora da bula” (*off-label*) por via retal em doses aproximadamente 10 vezes maiores que as venosas.

Farmacocinética e metabolismo. Os parâmetros farmacocinéticos para os anestésicos parenterais estão listados no Quadro 19-2. Tal como discutido anteriormente, o principal mecanismo a limitar a duração da anestesia após doses únicas é a redistribuição desses fármacos hidrofóbicos desde o cérebro para os outros tecidos. Entretanto,

após doses ou infusões múltiplas, a duração da ação dos barbituratos varia consideravelmente, na dependência das suas depurações.

O metoexital difere dos outros dois barbituratos intravenosos pela sua depuração muito mais rápida; assim, ele se acumula menos durante as infusões prolongadas. As infusões prolongadas ou doses muito grandes de tiopental e tiamilal podem produzir inconsciência que dura vários dias, por causa da sua eliminação lenta e dos seus grandes volumes de distribuição. Mesmo doses únicas de indução com tiopental e, em menor grau, com metoexital podem produzir comprometimento psicomotor que dura até 8 h (Beskow e cols., 1995). O propofol tem suplantado o metoexital amplamente para procedimentos ambulatoriais que requerem retorno rápido para um estado de alerta (ver “Propofol” adiante neste capítulo).

Todos os três barbitúricos são eliminados principalmente por metabolismo hepático e excreção renal de metabólitos inativos; uma pequena fração do tiopental passa por dessulfuração em pentobarbital hipnótico de longa ação. Em pacientes com cirrose, um volume maior de distribuição combinado com uma redução da depuração pode resultar em prolongamento da ação clínica dos barbitúricos. Esses fármacos são altamente ligados à proteína (Quadro 19-2). A doença hepática ou outras condições que reduzem a concentração sérica de proteínas irá aumentar a concentração livre inicial e o efeito hipnótico de uma dose de indução; isto é observado em pacientes com cirrose avançada nos quais a capacidade de síntese da proteína do fígado é altamente comprometida.

Efeitos colaterais

Sistema nervoso. Os barbituratos suprimem o EEG e podem produzir surto-supressão no EEG. Eles reduzem de forma dependente da dose a taxa metabólica cerebral medida pelo consumo cerebral de oxigênio (TMC- O_2). A dose de indução de tiopental reduz a TMC- O_2 em 25-30%, ocorrendo a redução máxima de 55% com doses 2-5 vezes maiores (Stullken e cols., 1977). Em consequência da diminuição da TMC- O_2 , o fluxo sanguíneo cerebral e a pressão intracraniana reduzem-se de maneira semelhante.

Como o metabolismo cerebral diminui de forma considerável, o tiopental foi usado como um protetor contra a isquemia cerebral; no entanto, doses grandes necessárias e a subsequente sedação prolongada impediram seu uso clinicamente para esse propósito. O tiopental também reduz a pressão intraocular. Talvez em parte por sua atividade depressora do SNC, os barbituratos são anticonvulsivantes eficazes. O tiopental é um medicamento particularmente seguro no tratamento do estado epilético. O metoexital pode aumentar a atividade ictal e convulsões foram descritas nos pacientes que receberam doses suficientes para produzir surto-supressão no EEG (Todd e cols., 1984). Esta propriedade torna o metoexital uma boa escolha para anestesia nos pacientes que são submetidos a eletroconvulsivoterapia.

Sistema cardiovascular. Os barbituratos anestésicos produzem reduções dependentes da dose na pressão arterial. O efeito se deve em primeiro lugar à vasodilatação, particularmente à venodilatação e, em grau menor, à redução direta da contratilidade cardíaca. Tipicamente, a frequência cardíaca aumenta como uma resposta compensatória à redução da pressão arterial, embora os barbituratos possam também embotar o reflexo barorreceptor. O tiopental mantém a proporção entre demanda e suprimento de O_2 miocárdico em pacientes com doença coronariana dentro de uma faixa de pressão arterial normal.

A hipotensão pode ser grave em pacientes com comprometimento da capacidade de compensar a venodilatação, como naqueles com hipovolemia, cardiomiopatia, doença cardíaca valvar, doença

das artérias coronárias, tamponamento cardíaco ou bloqueio β -adrenérgico. Nenhum dos barbituratos já se mostrou arritmogênico.

Sistema respiratório. Os barbituratos são depressores respiratórios. Doses de indução de tiopental diminuem o volume-minuto e o volume corrente, com uma redução menor e inconsistente da frequência respiratória (Grounds e cols., 1987). As respostas reflexas à hipercapnia e à hipoxia são reduzidas pelos barbituratos anestésicos (Hirshman e cols., 1975); e pode haver apneia com doses mais altas ou na presença de outros depressores respiratórios, como os opiáceos. Com exceção das reações anafilactoides incomuns, esses fármacos têm poucos efeitos no tônus brônquiomotor (Kingston e Hirshman, 1984). Em comparação com o propofol, os barbitúricos produzem uma incidência maior de sibilos nos asmáticos, atribuída à liberação de histamina dos mastócitos, durante a indução da anestesia (Pizov e cols., 1995).

Outros efeitos colaterais. A administração de barbituratos por períodos curtos não tem efeitos clinicamente significativos sobre os sistemas hepático, renal ou endócrino. Uma única dose de indução de tiopental não altera o tônus do útero grávido, mas pode produzir leve e transitória depressão da atividade do recém-nascido. São raras as verdadeiras alergias aos barbituratos; entretanto, a liberação de histamina induzida diretamente pelos fármacos é ocasionalmente vista (Sprung e cols., 1997).

Os barbituratos podem induzir ataques fatais de porfíria em pacientes com porfíria aguda intermitente ou variegada e são contraindicados para esses pacientes. A síntese anormal de protoporfirina (importante na produção de hemoglobina) resulta no excesso de porfobilinogênio. Os barbitúricos induzem síntese de ácido aminolevulínico, uma enzima responsável pela síntese de porfobilinogênio. Isto leva a níveis excessivos de porfobilinogênio e pode precipitar crises porfíricas agudas que são manifestadas por dor abdominal intensa, náuseas, vômitos, transtornos psiquiátricos e anormalidades neurológicas.

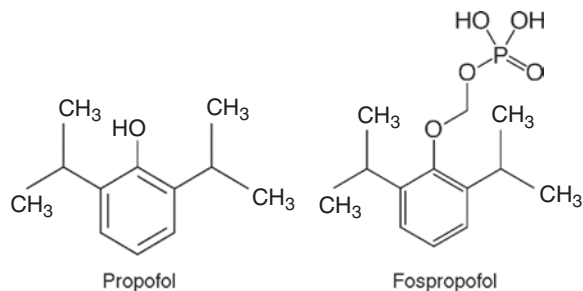
O metoexital pode produzir mais dor à injeção que o tiopental. A injeção intra-arterial inadvertida de tiobarbitúricos pode induzir uma reação inflamatória grave e potencialmente necrótica que pode ameaçar a sobrevivência do membro. O metoexital e, em menor grau, outros barbitúricos, pode produzir sintomas excitatórios à indução como tosse, soluço, tremores musculares, espasmo e hipertonia.

Ao contrário dos anestésicos inalatórios e de suxametonio, os barbituratos e todos os outros anestésicos parenterais aparentemente não desencadeiam a hipertermia maligna (Rosenberg e cols., 1997).

Propofol

O propofol é o anestésico parenteral mais comumente usado nos EUA. O propofol é uma forma de pró-fármaco convertida em propofol *in vivo*. As propriedades farmacológicas clínicas do propofol estão resumidas no Quadro 19-2.

Química e formulações. O ingrediente ativo do propofol, o 2,6-diisopropilfenol, é um óleo em temperatura ambiente, insolúvel em soluções aquosas. O propofol é formulado para administração IV como uma emulsão a 1% (10 mg/mL) em óleo de soja a 10%, em glicerol a 2,25% e em fosfatídeo de ovo purificado a 1,2%. Nos EUA, o EDTA dissódico (0,05 mg/mL) ou o metabissulfato de sódio (0,25 mg/mL) são adicionados para inibir o crescimento bacteriano. Entretanto, a contaminação bacteriana significativa dos frascos abertos foi associada a infecções graves do paciente; o propofol deve ser



administrado em um período de 4 h de sua remoção da embalagem estéril; o fármaco não utilizado deve ser descartado.

A formulação em emulsão lipídica do propofol está associada a dor significativa à injeção e hiperlipidemia. Uma nova formulação aquosa de propofol, fospropofol, que não está associada a esses efeitos adversos, foi aprovada recentemente para uso para sedação em pacientes submetidos a procedimentos diagnósticos. O fospropofol, que em si é inativo, é um pró-fármaco de éster fosfato de propofol que é hidrolisado por fosfatases alcalinas endoteliais produzindo propofol, fosfato e formaldeído. O formaldeído é rapidamente convertido em ácido fórmico, que é então metabolizado por tetraidrofolato desidrogenase em CO_2 e água (Fechner e cols., 2008).

Doses e uso clínico. A dose de indução de propofol em um adulto saudável é de 2-2,5 mg/kg e o início e a duração da anestesia são semelhantes aos do tiopental (Quadro 19-2). Tal como com os barbituratos, as doses devem ser reduzidas nos idosos e na presença de outros sedativos, mas elevadas em crianças. Por causa da sua meia-vida de eliminação razoavelmente curta, o propofol é frequentemente usado para manutenção da anestesia, bem como para indução. Para procedimentos rápidos, são eficazes pequenas doses em bolo (10-50% da dose de indução) a cada 5 min ou conforme necessário. Uma infusão de propofol produz um nível mais estável do fármaco (100-300 $\mu\text{g/kg/min}$), sendo mais adequada para manutenção anestésica prolongada. As taxas de infusão devem ser adaptadas à resposta do paciente e aos níveis dos outros hipnóticos. Doses sedativas correspondem a 20-50% das necessárias para anestesia geral. Entretanto, mesmo nestas doses mais baixas, o profissional deve estar vigilante e preparado para o surgimento de todos os efeitos colaterais do propofol discutidos anteriormente, em particular a obstrução das vias respiratórias e a apneia.

O fospropofol produz sedação dependente da dose e pode ser administrado em indivíduos saudáveis em outros aspectos a uma dose intravenosa de 2-8 mg/kg (administrados como bolo ou infusão curta durante 5-10 min). A dose ideal para a sedação é de aproximadamente 6,5 mg/kg. Isto resulta em uma perda da consciência em aproximadamente 10 min. A duração do efeito sedativo é de aproximadamente 45 min.

Farmacocinética e metabolismo. A farmacocinética do propofol é governada pelos mesmos princípios que se aplicam aos barbituratos. O início e a duração da anestesia após uma única dose em bolo são similares aos do tiopental. Já se demonstrou que a recuperação após múltiplas doses ou uma infusão contínua é muito mais rápida com o propofol do que com o tiopental ou mesmo com o metoexital.

O propofol tem uma meia-vida sensível ao contexto de aproximadamente 10 min com uma infusão que dura 3 h e aproximadamente 40 min para infusões que duram até 8 h (Figura 19-3). A menor duração da ação do propofol após a infusão pode ser explicada por sua depuração muito alta, juntamente com a sua lenta difusão desde o compartimento periférico para o central (Figura 19-3).

A rápida depuração do propofol explica a saída rápida da anestesia em comparação com os barbituratos; isso facilita a saída mais rápida da sala de recuperação.

O propofol é metabolizado no fígado pela conjugação com sulfato e glicuronida em metabólitos menos ativos que são excretados pelo rim; entretanto, a sua depuração excede o fluxo sanguíneo hepático e um metabolismo extra-hepático, particularmente nos pulmões e nos rins, já foi demonstrado (Veroli e cols., 1992). Em pacientes com cirrose moderada, o volume de distribuição do propofol é aumentado de maneira significativa. Entretanto, a meia-vida de eliminação terminal e o acordar da anestesia com propofol não é substancialmente diferente em pacientes saudáveis (Servin e cols., 1990). O propofol liga-se intensamente às proteínas e sua farmacocinética, tal como a dos barbituratos, pode ser afetada por condições que alteram os níveis séricos de proteínas.

A depuração do propofol é reduzida nos idosos; como o volume central de distribuição do propofol também é reduzido, a dose necessária de propofol tanto para indução quanto manutenção da anestesia pode ser reduzida. Em recém-nascidos, a depuração do propofol também é reduzida (Allegaert e cols., 2007). A infusão do propofol nos recém-nascidos, portanto, tem o potencial de acúmulo substancial e um consequente atraso no acordar da anestesia ou da sedação. Em contrapartida, em crianças em tenra idade, uma depuração mais rápida em combinação com um volume central maior pode exigir doses maiores de propofol para indução e manutenção da anestesia (Kataria e cols., 1994).

A meia-vida para hidrólise de fospropofol é de 8 min. O fospropofol tem um volume pequeno de distribuição e uma meia-vida terminal de aproximadamente 46 min. Os dados farmacocinéticos atualmente publicados sobre o fospropofol foram obtidos com o uso de um método analítico que atualmente é impreciso; os dados farmacocinéticos corretos ainda não estão disponíveis (Fechner e cols., 2008).

Farmacologia e efeitos colaterais

Sistema nervoso. A sedação e as ações hipnóticas do propofol são mediadas por sua ação nos receptores GABA_A; o agonismo nesses receptores resulta em um aumento da condução de cloreto e hiperpolarização dos neurônios. O propofol suprime o EEG e, em doses adequadas, pode produzir surto-supressão no EEG. O propofol reduz a TMC-O₂, o fluxo sanguíneo cerebral e as pressões intracraniana e intraocular com aproximadamente a mesma intensidade que o tiopental. Tal como o tiopental, ele já foi usado em pacientes sob risco de isquemia cerebral; entretanto, nenhum estudo de desfechos foi realizado em seres humanos para determinar a sua eficácia como neuroprotetor. Os fenômenos excitatórios, como movimentos coreiformes e opistótono, foram observados após injeção de propofol com a mesma frequência que a observada com tiopental, mas menos do que com metoexital. Esses movimentos, que são transitórios, não estão associados a atividade convulsiva. Os resultados obtidos nos estudos sobre os seus efeitos anticonvulsivantes foram heterogêneos; alguns dados sugerem até que ele tem atividade pró-convulsiva quando combinado a outros fármacos. Entretanto, o propofol mostrou suprimir a atividade convulsiva em modelos experimentais e tem sido utilizado para o tratamento de estado epiléptico em seres humanos (Parviainen e cols., 2007).

Sistema cardiovascular. O propofol produz na pressão arterial um decréscimo dependente da dose significativamente maior que o produzido pelo tiopental. A queda na pressão arterial pode ser explicada ao mesmo tempo tanto pela vasodilatação quanto possivelmente pela leve depressão da contratilidade miocárdica. Ele parece embotar o reflexo barorreceptor e reduzir a atividade do nervo simpático

(Ebert e Muzi, 1994). Da mesma forma que ocorre com o tiopental, o propofol deve ser usado com cautela em pacientes sob risco ou intolerantes a quedas da pressão arterial; isto inclui os pacientes com perda sanguínea significativa e hipovolemia.

Sistema respiratório. Em doses equipotentes, o propofol produz um grau levemente maior de depressão respiratória, em comparação ao tiopental (Blouin e cols., 1991). Os pacientes que recebem propofol devem ser monitorados para assegurar a oxigenação e a ventilação adequadas. Ele parece ser menos propenso que os barbituratos a provocar broncospasmo e pode ser o agente de indução de escolha nos asmáticos (Pizov e cols., 1995). As propriedades broncodilatadoras do propofol podem ser atenuadas pelo conservante metabissulfito em algumas formulações de propofol (Brown e cols., 2001).

Outros efeitos colaterais. O propofol não tem efeitos clinicamente significativos sobre os sistemas hepático, renal ou endócrino. Ao contrário do tiopental, o propofol não tem efeito antianalgésico. Tem uma ação antiemética significativa. O propofol desencadeia dor à injeção que pode ser reduzida com lidocaína e o uso das veias antecubitais de maior porte do braço. O propofol provoca reações anafilactoides com a mesma baixa frequência do tiopental; a liberação de histamina (na ausência de reações anafiláticas ou anafilactoides) que ocorre com a administração do tiopental é maior do que com o propofol. Embora atravessasse as membranas placentárias, o seu uso nas gestantes é considerado seguro. Assim como o tiopental, o propofol deprime a atividade do recém-nascido apenas transitoriamente (Abboud e cols., 1995). O propofol não desencadeia hipertermia maligna.

Uma complicação rara mas potencialmente fatal, chamada de síndrome da infusão de propofol (SIP), foi descrita principalmente em infusões prolongadas de altas doses de propofol em pacientes jovens ou com traumatismo craniano. A síndrome é caracterizada por acidose metabólica, hiperlipidemia, rabdomiólise e aumento do fígado. Embora os mecanismos exatos pelos quais ocorre SIP não estão esclarecidos, as alterações no metabolismo da mitocôndria e da função da cadeia de transporte de elétrons foram descritos (Kam e Cardone, 2007).

O perfil de efeitos colaterais do fospropofol é semelhante ao do propofol. O início mais lento da sedação do fospropofol (devido à necessidade de hidrólise do pró-fármaco) resulta em menor incidência de hipotensão, depressão respiratória, apneia e perda da patência da via respiratória. Entretanto, os níveis mais profundos não intencionais de sedação podem ocorrer com fospropofol e o fármaco deve portanto ser usado apenas por indivíduos que podem manter uma via respiratória adequada e dar suporte à função cardiorrespiratória.

Não se sabe atualmente se o fospropofol também provoca SIP (Fechner e cols., 2008). Um subproduto metabólico do fospropofol é o ácido fórmico. Ele é degradado em CO₂ e água por tetraidrofolato desidrogenase, uma enzima que exige folato como cofator. Em pacientes que tem deficiência de folato, há um risco teórico de acúmulo de ácido fórmico. Até o momento, esse evento adverso não foi relatado.

Etomidato

O etomidato é um imidazol substituído fornecido como o D-isômero ativo (Figura 19-1). É precariamente solúvel em água e formulado como uma solução de 2 mg/mL em propilenoglicol a 35%. Uma solução aquosa de etomidato com uso de sulfobutil éter-7β-ciclodextrina como agente solubilizante foi desenvolvida; esta formulação não está atualmente disponível para uso clínico nos EUA.

Diferentemente do tiopental, o etomidato não sofre precipitação com os bloqueadores neuromusculares ou outros fármacos administrados em geral durante a indução anestésica. As propriedades farmacológicas clínicas do etomidato estão listadas no Quadro 19-2.

Dose e uso clínico. O etomidato é usado principalmente para indução anestésica de pacientes sob risco de hipotensão.

As doses de indução (0,2-0,6 mg/kg) determinam ação de início rápido e de curta duração (Quadro 19-2) e são acompanhadas de uma alta incidência de dor à injeção e de movimentos mioclônicos. A lidocaína reduz de forma eficaz a dor da injeção, ao passo que os movimentos mioclônicos podem ser reduzidos pela pré-medicação com benzodiazepínicos ou opiáceos. Esses movimentos mioclônicos, que são semelhantes a convulsões, não estão associados a atividade convulsiva no EEG. A farmacocinética do etomidato é adequada à infusão para manutenção anestésica (10 µg/kg/min) ou sedação (5 µg/kg/min); entretanto, não se recomendam infusões prolongadas (ver adiante, em “Efeitos respiratórios e outros efeitos colaterais”). Ele também pode ser dado por via retal (6,5 mg/kg), o que resulta em ação que se inicia após cerca de 5 min.

Farmacocinética e metabolismo. Uma dose de indução de etomidato resulta em ação de início rápido; a redistribuição limita a duração da ação (Quadro 19-2). Ocorre metabolismo no fígado, primariamente a compostos inativos. A eliminação é renal (78%) e biliar (22%). Em comparação com o tiopental, a ação do etomidato prolonga-se menos com doses repetidas (Figura 19-3). A sua ligação às proteínas plasmáticas é intensa, mas menor do que a dos barbituratos e a do propofol (Quadro 19-2).

Efeitos colaterais

Sistema nervoso. O etomidato produz hipnose e não tem efeitos analgésicos. Os efeitos do etomidato sobre o fluxo sanguíneo e o metabolismo cerebrais e sobre as pressões intracraniana e intraocular são semelhantes aos do tiopental (sem queda da pressão arterial média) (Modica e Tempelhoff, 1992). Já foi usado como um protetor contra a isquemia cerebral; entretanto, estudos em animais não puderam demonstrar um efeito benéfico consistente (Drummond e cols., 1995) e em seres humanos nenhum estudo controlado foi realizado. O etomidato produz aumento da atividade no EEG nos focos epileptogênicos e foi associado a convulsões (Ebrahim e cols., 1986).

Sistema cardiovascular. A estabilidade cardiovascular após a indução é uma importante vantagem do etomidato sobre os barbituratos ou o propofol. Doses de indução tipicamente produzem um pequeno aumento da frequência cardíaca e pouca ou nenhuma redução da pressão arterial ou do débito cardíaco. Tem pouco efeito sobre a pressão de perfusão nas coronárias, ao mesmo tempo em que reduz o consumo de oxigênio miocárdico (Kettler e cols., 1974). Assim, de todos os agentes de indução, o etomidato é o mais adequado para manter a estabilidade cardiovascular em pacientes com doença das artérias coronárias, cardiomiopatias, doença vascular cerebral e hipovolemia.

Sistema respiratório e outros efeitos colaterais. O grau da depressão respiratória causado pelo etomidato parece ser menor que o causado pelo tiopental. Assim como o metoexital, o etomidato pode induzir soluços, mas não estimula de modo significativo a liberação de histamina. A despeito dos efeitos cardíacos e respiratórios mínimos, ele tem duas importantes desvantagens. O etomidato está associado a náuseas e vômitos. O fármaco também inibe as enzimas biossintéticas suprarrenais necessárias à produção de cortisol e de

alguns outros esteroides. Doses únicas de indução podem reduzir leve e transitoriamente os níveis de cortisol, mas não se encontrou nenhuma diferença significativa nos desfechos após a administração por períodos curtos, até para variáveis que sabida e especificamente se associam à supressão adrenocortical (Wagner e cols., 1984). Assim, embora não seja recomendado para infusão prolongada, o etomidato parece ser seguro para a indução anestésica e tem algumas vantagens únicas em pacientes propensos à instabilidade hemodinâmica. Um análogo rapidamente metabolizado de ultra curta duração, o metoxicarboniletomidato, foi desenvolvido para reter as propriedades farmacológicas favoráveis do etomidato, mas não produzir supressão adrenocortical após dosagem em bolo (Cotton e Claing, 2009).

Cetamina

A cetamina é uma arilcicloexilamina, um congênere da fenciclidina (Figura 19-1). Os dados farmacológicos farmacocinéticos para cetamina estão no Quadro 19-2.

A cetamina é fornecida como uma mistura de isômeros R+ e S-, embora o isômero S seja mais potente e tenha menos efeitos colaterais. Apesar de ser mais lipofílica que o tiopental, a cetamina é solúvel em água e disponível como soluções de 10, 50 e 100 mg/mL em cloreto de sódio adicionado de cloreto de benzetônio como conservante.

Dose e uso clínico. A cetamina tem propriedades especiais que a tornam útil para anestesiá-los pacientes sob risco de hipotensão e broncospasmo e para certos procedimentos pediátricos. Entretanto, efeitos colaterais significativos limitam o seu uso rotineiro. Gera rapidamente um estado hipnótico bem diferente dos produzidos pelos outros anestésicos. Os pacientes têm profunda analgesia, não respondem a ordens, e desenvolvem amnésia, mas mantêm os olhos abertos, movem os seus membros involuntariamente e respiram de modo espontâneo. Esse estado cataléptico foi denominado *anestesia dissociativa*. Demonstrou-se que a administração da cetamina reduz o desenvolvimento de tolerância ao uso a longo prazo de opioides. A infusão de doses baixas de cetamina para este propósito foi defendida em pacientes que desenvolveram tolerância significativa aos opioides (Himmelseher e Durieux, 2005).

A cetamina é tipicamente administrada por via intravenosa, mas também é eficaz pelas vias intramuscular, oral e retal. As doses de indução são 0,5-1,5 mg/kg IV, 4-6 mg/kg IM e 8-10 mg/kg por via retal. O início da ação após uma dose intravenosa é similar ao dos outros anestésicos parenterais, mas a duração com uma única dose é mais longa (Quadro 19-2). Para manutenção anestésica, a cetamina é ocasionalmente administrada como uma infusão contínua (25-100 µg/kg/min). Não provoca dor à injeção, ou um comportamento verdadeiramente excitatório como o descrito para o metoexital, embora os movimentos involuntários produzidos por ela possam ser tomados por excitação anestésica.

Farmacocinética e metabolismo. O início e a duração da ação após uma dose de indução com cetamina são determinados pelos mesmos mecanismos de distribuição/redistribuição operativos para todos os anestésicos parenterais.

A cetamina é metabolizada no fígado pela norcetamina, que tem atividade reduzida no SNC; a norcetamina é posteriormente metabolizada e excretada na urina e na bile. A cetamina tem um grande volume de distribuição e uma depuração rápida, o que a torna adequada para infusão contínua sem que haja um prolongamento

da ação, como o observado com o tiopental (Quadro 19-2 e Figura 19-3). A ligação proteica é muito menos intensa com ela do que com os outros anestésicos parenterais (Quadro 19-2).

Efeitos colaterais

Sistema nervoso. A cetamina tem atividade simpaticomimética indireta e pode dar suporte à pressão arterial na indução anestésica em pacientes que estão em risco de desenvolver hipotensão significativa. Os seus efeitos comportamentais são diferentes dos produzidos pelos outros anestésicos. O estado cataléptico induzido pela cetamina é acompanhado de nistagmo com dilatação pupilar, salivação, lacrimejamento e movimentos espontâneos dos membros, com aumento global do tônus muscular. Embora a cetamina não produza o estado anestésico clássico, os pacientes ficam amnésicos e não respondem a estímulos dolorosos. A cetamina produz profunda analgesia, uma notável vantagem sobre os outros anestésicos parenterais.

Ao contrário dos outros anestésicos parenterais, a cetamina aumenta o fluxo cerebral e a pressão intracraniana (PIC) com alteração mínima do metabolismo cerebral. A mistura racêmica de cetamina pode aumentar a taxa metabólica cerebral (TMC) e o fluxo sanguíneo cerebral (FSC), particularmente no córtex cingulado anterior e frontal, tálamo e putâmen (Langsjo e cols., 2004). A cetamina S produz alterações semelhantes na TMC e no FSC enquanto a cetamina R+ reduz tanto TMC quanto FSC (Vollenweider e cols., 1997). Essas propriedades da cetamina produziram a preocupação de que a PIC pode aumentar em pacientes com complacência intracraniana comprometida. Entretanto, a cetamina não aumenta a PIC em pacientes com hipertensão intracraniana (Bourgoin e cols., 2005). Além disso, os efeitos da cetamina não FSC podem ser imediatamente atenuados pela administração simultânea de sedativos hipnóticos (propofol, midazolam, barbitúricos). Juntos, os dados disponíveis sugerem que a contraindicação da cetamina em pacientes com patologia intracraniana ou isquemia cerebral precisa de reavaliação (Himmelseher e cols., 2005).

Em alguns estudos, ela aumentou a pressão intraocular e o seu uso para indução em pacientes com lesões abertas do olho é controverso (Whitacre e Ellis, 1984). Os seus efeitos sobre a atividade convulsiva parecem variar, sem uma forte atividade pró ou anticonvulsivante. O delírio que surge na recuperação anestésica, caracterizado por alucinações, sonhos vívidos e ilusões, é uma complicação frequente da cetamina, que pode resultar em séria insatisfação por parte dos pacientes e complicar a conduta pós-operatória. Os sintomas de delírio são mais frequentes nas primeiras quatro horas após a recuperação e parecem ocorrer menos frequentemente em crianças. Os benzodiazepínicos reduzem a incidência do delírio na recuperação (Dundee e Lilburn, 1978).

Sistema cardiovascular. Sem semelhança com outros anestésicos, as doses de cetamina usadas para indução em geral aumentam a pressão arterial, a frequência e o débito cardíacos. Os efeitos cardiovasculares são indiretos e na sua maioria mediados pela inibição da captação de catecolaminas em nível central e periférico. A cetamina tem atividades inotrópica negativa e vasodilatadora diretas, mas esses efeitos são habitualmente sobrepujados pela ação simpaticomimética indireta (Pagel e cols., 1992). Assim, ela é um fármaco útil, juntamente com o etomidato, para pacientes sob risco de hipotensão durante a anestesia. Embora não seja arritmogênica, a cetamina aumenta o consumo de oxigênio por parte do miocárdio e não é um fármaco ideal para pacientes sob risco de isquemia miocárdica.

Sistema respiratório. Os efeitos respiratórios da cetamina são talvez a melhor indicação para o seu uso. A dose usada para indução

produz pequenos e transitórios decréscimos no volume-minuto, mas a depressão respiratória é menos grave do que a dos outros anestésicos gerais. A cetamina é, devido a sua atividade simpaticomimética indireta, um potente broncodilatador. Assim, é particularmente adequada para a anestesia de pacientes sob alto risco de broncospasmo. O aumento da salivação que ocorre após a administração de cetamina pode ser efetivamente evitado com agentes anticolinérgicos como o glicopirrolato.

Resumo dos anestésicos parenterais

Os anestésicos parenterais são os fármacos mais comumente usados para a indução anestésica em adultos. Sua lipofilia, juntamente com a perfusão relativamente alta do cérebro e da medula espinal, resulta em ação de início rápido e curta duração após uma dose única em bolo. Entretanto, eles acabam por acumular-se no tecido adiposo, prolongando a recuperação quando múltiplas doses são administradas, particularmente quando se empregam fármacos com baixas taxas de depuração. Cada anestésico tem o seu próprio conjunto único de propriedades e efeitos colaterais (Quadro 19-3). O propofol e o tiopental são os dois agentes parenterais mais comumente usados. O propofol é vantajoso para procedimentos onde o rápido retorno ao estado mental pré-operatório é desejável. O tiopental tem um histórico de segurança há longo tempo estabelecido. O etomidato é habitualmente reservado para pacientes sob risco de hipotensão e/ou isquemia miocárdica. A cetamina é mais adequada para pacientes com asma ou para crianças submetidas a procedimentos rápidos e dolorosos.

ANESTÉSICOS INALATÓRIOS

Introdução

Uma ampla variedade de gases e líquidos voláteis pode produzir analgesia. As estruturas dos anestésicos inalatórios usados com frequência são exibidas na Figura 19-4. Um dos aspectos problemáticos dos anestésicos inalatórios é a sua baixa margem de segurança. Eles têm índices terapêuticos (DL_{50}/DE_{50}) que variam entre 2 e 4, o que os coloca entre os mais perigosos fármacos em uso clínico.

A toxicidade deles é em grande parte uma função dos seus efeitos colaterais e cada um tem um perfil particular desses efeitos. Decorre daí que a seleção de um anestésico inalatório consiste frequentemente em ajustar a fisiopatologia do paciente ao perfil de efeitos colaterais. Os efeitos adversos específicos de cada um são enfatizados nas seções seguintes.

O Quadro 19-1 lista as propriedades físicas amplamente variadas dos inalatórios em uso clínico. Essas propriedades são importantes porque governam sua farmacocinética deles. Idealmente, um agente inalatório produziria uma rápida indução de anestesia e recuperação imediata, após a interrupção.

Quadro 19-3

Alguns efeitos farmacológicos dos anestésicos parenterais^a

FÁRMACO	FSC	TMC-O ₂	PIC	PAM	FC	DC	FR	$\dot{V}_E$
Tiopental	---	---	---	-	+	-	-	--
Etomidato	---	---	---	0	0	0	-	-
Cetamina	++	0	++	+	++	+	0	0
Propofol	---	---	---	--	+	-	--	---

ABREVIATURAS: FSC, fluxo sanguíneo cerebral; TMC-O₂, consumo cerebral de oxigênio; PIC, pressão intracraniana; PAM, pressão arterial média; FC, frequência cardíaca; DC, débito cardíaco; FR, frequência respiratória; $\dot{V}_E$, volume-minuto.

^aEfeitos típicos de uma única dose de indução em seres humanos; ver texto para as referências. Escala qualitativa desde --- até +++ = leve, moderado, ou grande decréscimo ou acréscimo, respectivamente; 0 indica que não houve alteração significativa.

Princípios farmacocinéticos

Os anestésicos inalatórios estão entre os poucos fármacos administrados como gases. O fato de se comportarem como gases e não como líquidos requer que diferentes elaborações farmacológicas sejam usadas na análise da sua assimilação e distribuição.

É essencial entender que eles se redistribuem entre os tecidos (ou entre o sangue e o gás) até que ocorra equilíbrio, obtido quando a pressão parcial do gás anestésico é igual nos dois tecidos. Quando uma pessoa respirou um anestésico inalatório por tempo suficientemente longo para que todos os tecidos estejam equilibrados, a pressão parcial do anestésico em todos os tecidos será igual à sua pressão parcial no gás inspirado. Entretanto, é importante

observar que embora a sua pressão parcial possa ser igual em todos os tecidos, a concentração em cada tecido será diferente. De fato, os coeficientes de partição são definidos como a razão entre as concentrações de anestésico em dois tecidos quando as pressões parciais nos dois tecidos são iguais. Os coeficientes de partição sangue:gás, cérebro:sangue e gordura:sangue para os vários agentes inalatórios estão listados no Quadro 19-1. Esses coeficientes de partição mostram que os anestésicos inalatórios são mais solúveis em alguns tecidos (p. ex., gordura) do que em outros (p. ex., sangue) e que há, nesses tecidos, significativa variação da solubilidade dos vários agentes inalatórios.

Na prática clínica, pode-se monitorar o equilíbrio de um paciente com o gás anestésico. Há equilíbrio quando a pressão parcial do gás inspirado for igual à do gás (alveolar) expiratório final. Em outras palavras, o equilíbrio é o ponto no qual não há mais qualquer captação *final* de anestésico a partir dos alvéolos para o sangue. Para os inalatórios muito solúveis no sangue ou em qualquer outro tecido, ele é rapidamente obtido, como ilustrado para o óxido nitroso na Figura 19-5. Se um agente é mais solúvel em um tecido como a gordura, o equilíbrio pode tardar muitas horas. Isso ocorre porque a gordura representa um enorme reservatório para o anestésico, que deve forçosamente ser preenchido apenas lentamente, devido ao fluxo sanguíneo modesto para esse tecido. Na Figura 19-5 isso está ilustrado pela lenta aproximação entre a pressão parcial alveolar e a inspirada de halotano.

Ao considerar a farmacocinética, um importante parâmetro é a velocidade de indução anestésica. A anestesia é produzida quando a pressão parcial do anestésico no cérebro é igual ou maior que a CAM. Como o cérebro é bem perfundido, a pressão parcial no cérebro se iguala àquela no gás alveolar (e no sangue) no decorrer de alguns minutos. Portanto, a anestesia é obtida logo após a pressão parcial alveolar alcançar a CAM. Embora a velocidade de elevação da pressão parcial alveolar seja menor para os anestésicos altamente solúveis no sangue

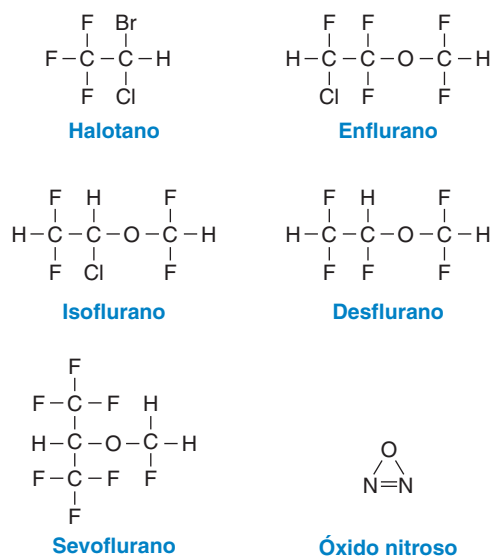


Figura 19-4 Estrutura dos anestésicos gerais inalatórios. Note-se que, afóra o halotano e o óxido nitroso, todos os anestésicos gerais inalatórios são éteres e que o flúor substitui progressivamente os outros halogênios no desenvolvimento dos agentes halogenados. Todas as diferenças estruturais estão associadas a diferenças importantes nas propriedades farmacológicas.

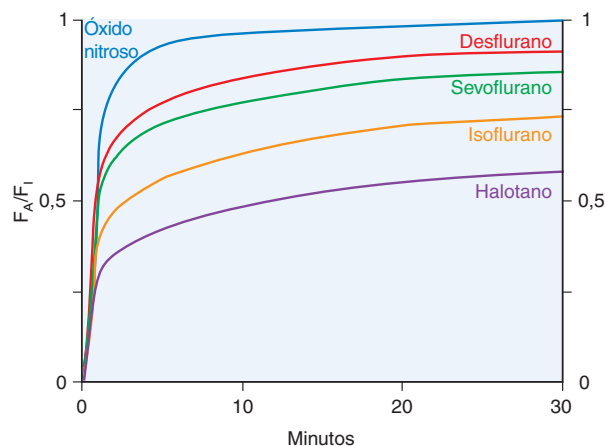


Figura 19-5 Captação dos anestésicos gerais inalatórios. A elevação da concentração alveolar expiratória final do anestésico (F_A) em direção à concentração inspirada (F_I) é mais rápida com os anestésicos menos solúveis, o óxido nitroso e o desflurano, e mais lenta com o anestésico mais solúvel, o halotano. Todos os dados são de estudos em seres humanos. (Reproduzida com permissão de Eger EI, II: Inhaled anesthetics: Uptake and distribution, em Miller RD e cols., (eds): *Miller's Anesthesia*, 7th ed. Filadélfia: Churchill Livingstone, 2010, p. 540. Copyright © Elsevier.)

e em outros tecidos, essa limitação da velocidade de indução pode ser em grande parte contornada pela administração de pressões parciais inspiradas mais altas do anestésico.

A eliminação dos anestésicos inalatórios se dá em grande parte por um processo reverso ao da captação. Para agentes com baixa solubilidade no sangue e nos tecidos, a recuperação anestésica deve espelhar a indução anestésica, independentemente da duração da administração. Para os inalatórios com alta solubilidade no sangue e nos tecidos, a recuperação será em função da duração da administração do anestésico. Isso porque as quantidades acumuladas nos reservatórios de gordura impedirão que as pressões parciais no sangue (e portanto alveolares) caiam rapidamente. Os pacientes poderão ser despertados quando a pressão parcial alveolar alcança a CAM acordado, uma pressão um pouco mais baixa que a da CAM (Quadro 19-1).

Halotano

O halotano é o 2-bromo-2-cloro-1,1,1-trifluoroetano (Figura 19-4). É um líquido volátil em temperatura ambiente e deve ser armazenado em um recipiente hermético. Como é sensível à luz e também sujeito a degradação espontânea, é comercializado em garrafas de vidro âmbar com a adição de timol como conservante. A mistura de halotano com oxigênio ou ar não é inflamável nem explosiva.

Farmacocinética. O halotano tem um coeficiente de partição sangue:gás e um coeficiente de partição

gordura:sangue alto (Quadro 19-1). A indução com halotano é portanto relativamente lenta, e a concentração alveolar continua substancialmente mais baixa que a inspirada durante muitas horas de administração. Como é solúvel em gordura e em outros tecidos corporais, o halotano irá acumular-se durante a administração prolongada. Portanto, a velocidade da recuperação anestésica com o halotano se prolonga em função da duração da administração.

Aproximadamente 60-80% do halotano assimilado pelo corpo são eliminados de forma inalterada pelos pulmões nas primeiras 24 h após a sua administração. Uma substancial quantidade não eliminada no gás exalado é biotransformada pelos CYP hepáticos. O principal metabólito do halotano é o ácido trifluoroacético, formado pela remoção dos íons de bromo e cloro. O ácido trifluoroacético, o bromo e o cloro podem ser todos detectados na urina. O cloreto de trifluoroacetila, um intermediário do metabolismo oxidativo do halotano, pode trifluoroacetilar várias proteínas hepáticas. Uma reação imune a essas proteínas alteradas pode ser responsável por raros casos de necrose hepática fulminante induzida por halotano. Uma via de redução menos importante, que responde por aproximadamente 1% do metabolismo do halotano, é geralmente observada apenas sob condições hipóxicas.

Uso clínico. O halotano, introduzido em 1956, foi o primeiro dos anestésicos inalatórios halogenados modernos usados na prática clínica. É um agente potente, usado de forma habitual para a manutenção da anestesia. Não é pungente, sendo portanto bem tolerado para a indução de anestesia por inalação, que é mais comumente feita em crianças, nas quais a colocação pré-operatória de um cateter intravenoso pode ser difícil. Ele produz anestesia em concentrações expiratórias finais de 0,7-1%. Na última década, o seu uso nos EUA diminuiu substancialmente, em virtude da introdução de novos agentes inalatórios com melhores perfis farmacocinéticos e de efeitos colaterais. O halotano continua a ser extensamente usado em crianças porque é bem tolerado para a indução por inalação e porque os efeitos colaterais sérios parecem ser menores em crianças. É de baixo custo e por essa razão ainda é largamente empregado nos países em desenvolvimento.

Efeitos colaterais

Sistema cardiovascular. O efeito colateral mais previsível do halotano é uma redução dependente da dose da pressão arterial. A pressão arterial média tipicamente diminui cerca de 20-25% nas concentrações equivalentes à CAM de halotano. Essa redução é principalmente o resultado da depressão miocárdica direta, levando à redução do débito cardíaco (Figura 19-6). A depressão miocárdica é tida como um resultado da atenuação dos transientes intracelulares de cálcio induzidos pela despolarização. A hipotensão induzida pelo halotano ora é acompanhada de bradicardia, ora de uma frequência cardíaca normal. A atenuação da função do reflexo barorreceptor diminui as respostas cronotrópicas e inotrópicas à redução da pressão arterial (Constant e cols., 2004). Durante a anestesia com halotano a frequência cardíaca pode ser elevada pela administração de catecolamina exógena ou por estimulação simpático-suprarrenal.

As reduções da pressão arterial e da frequência cardíaca induzidas pelo halotano geralmente desaparecem após algumas horas de administração constante, presumivelmente por causa da progressiva estimulação simpática.

O halotano não causa alteração significativa da resistência vascular sistêmica. Não obstante, altera a resistência e a autorregulação de leitos vasculares específicos, ocasionando a redistribuição do fluxo sanguíneo. Dilata diretamente os leitos vasculares da pele e do cérebro, levando a um aumento do fluxo sanguíneo cerebral e da perfusão da pele. Em contrapartida, a autorregulação dos fluxos sanguíneos renal, esplâncnico e cerebral é inibida pelo halotano, reduzindo, em face da hipotensão arterial, a perfusão desses órgãos. A autorregulação coronária está em grande parte preservada durante a anestesia com esse gás. Finalmente, o halotano inibe a vasoconstricção pulmonar hipóxica, aumentando a perfusão de regiões mal ventiladas do pulmão e o gradiente de oxigênio alveolar:arterial.

O halotano tem também significantes efeitos sobre o ritmo cardíaco. Com frequência ocorrem bradicardia sinusal e ritmos atrioventriculares durante a anestesia, mas habitualmente são benignos. Esses ritmos resultam principalmente de um efeito depressivo direto do halotano sobre a descarga do nodo sinoatrial. O halotano também pode sensibilizar o miocárdio aos efeitos arritmogênicos da epinefrina (Sumikawa e cols., 1983). Contrações ventriculares prematuras e taquicardia ventricular prolongada podem surgir durante a anestesia com halotano, quando a administração exógena ou a produção suprarrenal endógena elevam os níveis plasmáticos de epinefrina.

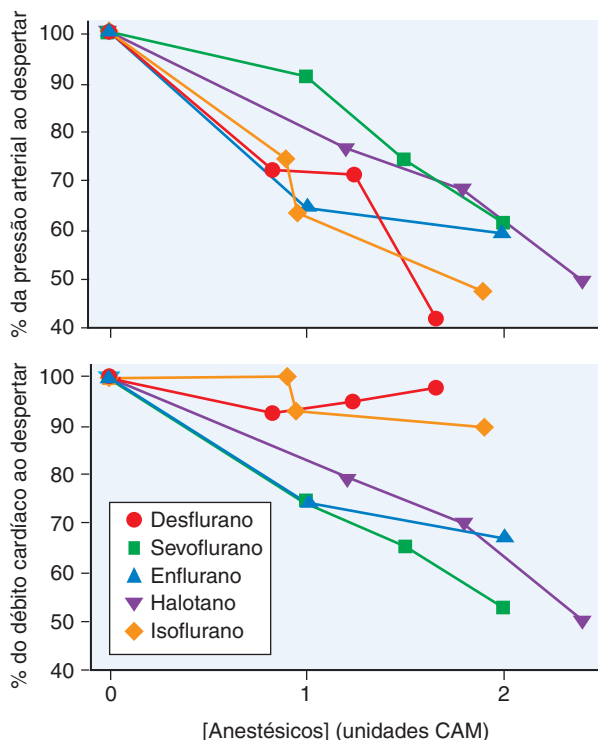


Figura 19-6 Influência dos anestésicos gerais inalatórios sobre a circulação sistêmica. Embora todos os anestésicos inalatórios reduzam a pressão arterial sistêmica de modo relacionado com a dose (*acima*), a figura inferior mostra que o débito cardíaco é bem preservado com o isoflurano e com o desflurano e, portanto, que as causas da hipotensão variam conforme cada agente. (Dados de Bahlman e cols., 1972; Calverley e cols., 1978; Cromwell e cols., 1971; Stevens e cols., 1971; Weiskopf e cols., 1991.)

Sistema respiratório. A respiração espontânea é rápida e superficial durante a anestesia com halotano. A redução da ventilação alveolar resulta em elevação da tensão arterial de CO_2 de 40 mmHg para > 50 mmHg em concentrações equivalentes à CAM (Figura 19-7). A elevação do CO_2 não provoca um aumento compensatório na ventilação, pois o halotano inibe de forma dependente da concentração a resposta ventilatória ao CO_2 . Supõe-se que essa ação seja mediada pela depressão dos mecanismos quimiorreceptores centrais. Ele também inibe as respostas quimiorreceptoras periféricas à hipoxemia arterial. Assim, durante a anestesia, não se observam respostas hemodinâmicas (taquicardia e hipertensão) nem ventilatórias à hipoxemia, o que torna prudente a monitoração direta da oxigenação arterial. O halotano também é um eficaz broncodilatador (Yamakage, 1992) e já foi usado com sucesso como um último recurso para o tratamento de pacientes em estado asmático (Gold e Helrich, 1970).

Sistema nervoso. Na maior parte das situações, o halotano dilata a vasculatura cerebral e aumenta o fluxo sanguíneo cerebral e o volume sanguíneo cerebral. Esse aumento pode resultar em uma elevação da pressão intracraniana, especialmente em pacientes com massas expansivas intracranianas, edema cerebral ou hipertensão intracraniana preexistente. O halotano atenua a autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral de maneira dependente da dose. Assim, o fluxo sanguíneo cerebral pode aumentar até mesmo com redução modesta da pressão arterial. Com uma redução da pressão arterial que fique abaixo do limite inferior de autorregulação, o fluxo sanguíneo cerebral pode diminuir significativamente. O halotano suprime o metabolismo cerebral e a taxa metabólica cerebral é reduzida.

Músculos. O halotano causa, por meio de efeitos depressores centrais, algum relaxamento dos músculos esqueléticos. Potencializa também a ação dos relaxantes musculares não despolarizantes (fármacos curariformes; Capítulo 11), aumentando tanto a sua duração quanto a magnitude do seu efeito. O halotano e outros anestésicos inalatórios halogenados podem deflagrar a hipertermia maligna, uma síndrome caracterizada por contração muscular grave, rápido desenvolvimento de hipertermia e aumento maciço da taxa metabólica em pacientes geneticamente suscetíveis. Essa síndrome é frequentemente fatal, sendo tratada pela imediata interrupção do anestésico e administração de dantroleno.

O músculo uterino é relaxado pelo halotano. Essa é uma propriedade útil para a manipulação do feto (versão) no período pré-natal e para a liberação da placenta retida no período pós-natal. O halotano, entretanto, inibe as contrações uterinas durante a parturição, prolongando o trabalho e aumentando a perda sanguínea, não sendo portanto usado como analgésico ou anestésico no trabalho e no parto vaginal.

Rim. Pacientes anestesiados com halotano eliminam habitualmente um pequeno volume de urina concentrada. Isso é consequência da redução induzida pelo halotano no fluxo sanguíneo renal e na taxa de filtração glomerular, que pode diminuir em 40-50% em concentrações equivalentes à CAM. As alterações induzidas pelo halotano na função renal são plenamente reversíveis e não se associam a nenhuma toxicidade a longo prazo.

Fígado e trato GI. O halotano diminui o fluxo sanguíneo esplâncnico e o hepático em consequência da redução da pressão de perfusão, tal como discutido anteriormente. Essa redução do fluxo sanguíneo não se mostrou capaz de produzir efeitos deletérios sobre a função hepática ou GI.

O halotano pode produzir necrose hepática fulminante em um pequeno número de pacientes. Essa síndrome geralmente se

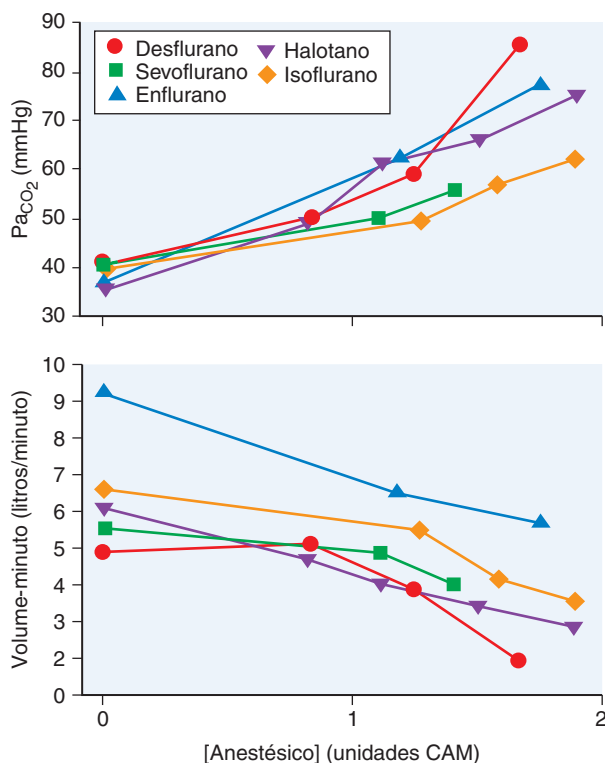


Figura 19-7 Efeitos respiratórios dos anestésicos inalatórios. A ventilação espontânea com todos os anestésicos inalatórios halogenados reduz o volume-minuto de maneira dependente da dose (*painel inferior*). Isso resulta em aumento da tensão de dióxido de carbono arterial (*painel superior*). As diferenças entre os agentes são modestas. (Dados de Calverley e cols., 1978; Doi e Ikeda, 1987; Fourcade e cols., 1971; Lockhart e cols., 1991; Munson e cols., 1966.)

caracteriza por febre, anorexia, náuseas e vômitos, e surge vários dias após a anestesia, podendo acompanhar-se de um exantema e de eosinofilia periférica. Há rápida progressão para insuficiência hepática, com uma letalidade de aproximadamente 50%. Ocorre em 1 entre cada 10.000 pacientes que recebem halotano e é denominada *hepatite por halotano* (Study, 1966). Atualmente pensa-se que a hepatite por halotano resulta de uma resposta imune a proteínas hepáticas trifluoroacetiladas em consequência do metabolismo do halotano (ver seção “Farmacocinética” para halotano anteriormente no capítulo).

Isoflurano

O isoflurano é o 1-cloro-2,2,2-trifluorometil éter (Figura 19-4). É um líquido volátil em temperatura ambiente que não é inflamável nem explosivo em misturas com ar ou oxigênio.

Farmacocinética. O isoflurano tem um coeficiente de partição sangue:gás substancialmente mais baixo que o do halotano ou o do enflurano (Quadro 19-1). Em consequência, a indução e a recuperação anestésicas com o isoflurano são mais rápidas do que com o halotano. Alterações da profundidade anestésica também podem ser obtidas mais rapidamente com o isoflurano do que com o halotano ou o enflurano.

Mais de 99% do isoflurano inalado é excretado inalterado pelos pulmões. Aproximadamente 0,2% do isoflurano absorvido sofre metabolismo oxidativo pelo CYP2E1. Essa pequena quantidade de produtos de degradação do isoflurano não é suficiente para produzir qualquer toxicidade renal, hepática ou de outro órgão. O isoflurano não parece ser mutagênico, teratogênico ou carcinogênico.

Uso clínico. O isoflurano é um anestésico inalatório de uso comum em todo o mundo.

É tipicamente empregado, por causa do seu odor pungente, para a manutenção da anestesia *após a indução* com outros agentes, embora a indução possa ser obtida em 10 min ou menos em uma concentração inalada de 3% de isoflurano em O₂; esta concentração é reduzida a 1 ou 2% (aproximadamente 1-2 CAM) para a manutenção da anestesia. O uso de outros fármacos, como os opioides ou o óxido nitroso, reduz a concentração de isoflurano necessária para a anestesia cirúrgica.

Efeitos colaterais

Sistema cardiovascular. O isoflurano reduz a pressão arterial de forma dependente da concentração. Ao contrário do halotano, no entanto, o débito cardíaco mantém-se bem com o isoflurano, e a hipotensão resulta da diminuição da resistência vascular sistêmica (Figura 19-6). Ele produz vasodilatação na maior parte dos leitos vasculares, com efeitos particularmente pronunciados na pele e nos músculos. É um potente vasodilatador coronariano, produzindo simultaneamente aumento do fluxo sanguíneo coronariano e diminuição do consumo de O₂ pelo miocárdio. Em teoria, isso o tornaria um anestésico particularmente seguro para o uso em pacientes com doença cardíaca isquêmica. O temor de que o isoflurano possa produzir isquemia miocárdica induzindo um “roubo coronariano” não se substanciou em estudos feitos em animais e em seres humanos. O isoflurano atenua de maneira significativa a função do barorreceptor. Pacientes anestesiados com isoflurano geralmente têm a frequência cardíaca levemente aumentada, como uma resposta compensatória à redução da pressão arterial; entretanto, rápidas alterações da sua concentração podem produzir taquicardia transitória e hipertensão, devido à estimulação simpática induzida por ele.

Sistema respiratório. O isoflurano produz depressão da ventilação de forma dependente da concentração. Os pacientes que o respiram espontaneamente têm uma frequência respiratória normal, mas redução do volume corrente, o que acarreta notável redução na ventilação alveolar e aumento da tensão arterial de CO₂ (Figura 19-7). O isoflurano é particularmente eficaz em deprimir a resposta ventilatória à hipercapnia e à hipoxia (Hirshman e cols., 1977). Embora seja um eficaz broncodilatador, é também um irritante das vias respiratórias e pode, durante a indução da anestesia, estimular reflexos das vias respiratórias que determinam tosse e laringospasmo.

Sistema nervoso. O isoflurano dilata a vasculatura cerebral, aumentando o fluxo sanguíneo cerebral; essa atividade de vasodilatação é menor do que a do halotano ou enflurano (Drummond e cols., 1983). Há um risco modesto de aumento da pressão intracraniana em pacientes com hipertensão intracraniana pré-existente. O isoflurano reduz o consumo metabólico cerebral de O₂ de maneira dependente da dose. Com CAM de 1,5-2,0, o isoflurano produz surto-supressão no EEG e reduz a taxa metabólica cerebral em aproximadamente 50%. Os modestos efeitos do isoflurano sobre o fluxo sanguíneo

cerebral podem ser prontamente revertidos pela hiperventilação (McPherson e cols., 1989).

Músculos. O isoflurano produz, por meio de seus efeitos centrais, algum relaxamento do músculo esquelético. Ele também intensifica os efeitos dos relaxantes musculares despolarizantes e não despolarizantes. É mais forte que o halotano em potencializar os bloqueadores neuromusculares. Tal como os outros anestésicos inalatórios halogenados, o isoflurano relaxa o músculo liso uterino e não é recomendado para a analgesia ou anestesia durante o trabalho e o parto vaginal.

Rim. O isoflurano reduz o fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular, o que resulta em um pequeno volume de urina concentrada. As alterações da função renal observadas durante a anestesia com isoflurano são rapidamente reversíveis, sem nenhuma sequela ou toxicidade renal a longo prazo.

Fígado e trato gastrointestinal. Com o aumento das doses de isoflurano, os fluxos sanguíneos esplâncnico e hepático se reduzem, à medida que a pressão arterial sistêmica diminui. Os testes de função hepática são minimamente afetados pelo isoflurano e não há nenhuma descrição de toxicidade.

Enflurano

O enflurano é o 2-cloro-1,1,2-trifluoroetil difluorometil éter (Figura 19-4).

É um líquido claro e incolor em temperatura ambiente, com um odor suave e doce. Tal como os outros anestésicos inalatórios, é volátil e deve ser armazenado em garrafas hermeticamente fechadas. Não é inflamável ou explosivo quando misturado ao ar ou ao oxigênio.

Farmacocinética. Por causa do seu coeficiente de partição sangue: gás relativamente alto, a indução e a recuperação anestésicas com o enflurano são relativamente lentas (Quadro 19-1).

O enflurano é metabolizado em modesta extensão, e 2-8% do enflurano absorvido sofrem metabolismo oxidativo no fígado pela ação do CYP2E1. Íons fluoreto são um subproduto do metabolismo do enflurano, mas os níveis plasmáticos de fluoreto são baixos e não tóxicos. Os pacientes que tomam isoniazida exibem uma intensificação do metabolismo do enflurano, que resulta em concentrações séricas de fluoreto significativamente elevadas (Mazze e cols., 1982).

Uso clínico. Tal como ocorre com o isoflurano, o enflurano é usado primariamente para manter, e não para induzir, a anestesia.

A anestesia cirúrgica pode ser induzida em 10 min ou menos com ele em uma concentração inalada de 4% em oxigênio. A anestesia pode ser mantida com concentrações de 1,5-3%. Tal como ocorre com os outros anestésicos, as concentrações de enflurano necessárias para produzir anestesia são menores quando ele é coadministrado com óxido nítrico ou opioides. Com o advento de novos agentes inalatórios, o enflurano raramente é utilizado para anestesia clínica em países desenvolvidos.

Efeitos colaterais

Sistema cardiovascular. O enflurano diminui a pressão arterial com intensidade dependente da sua concentração. A hipotensão se deve,

em parte, à depressão da contratilidade miocárdica, com alguma contribuição da vasodilatação periférica (Figura 19-6). Tem efeitos mínimos sobre a frequência cardíaca e não produz a bradicardia observada com o halotano nem a taquicardia vista com o isoflurano.

Sistema respiratório. Os efeitos respiratórios do enflurano são similares aos do halotano. A ventilação espontânea produz um padrão de respiração rápida e superficial. O volume-minuto diminui notavelmente e uma P_{aCO_2} de 60 mmHg pode ser observada em concentrações equivalentes à CAM do enflurano (Figura 19-7). A depressão produzida nas respostas ventilatórias à hipoxia e à hipercapnia é maior do que a produzida pelo halotano ou pelo isoflurano (Hirshman e cols., 1977). O enflurano, tal como os outros anestésicos inalatórios, é um eficaz broncodilatador.

Sistema nervoso. O enflurano é um vasodilatador cerebral e pode por este motivo aumentar a pressão intracraniana em alguns pacientes. Assim como os outros anestésicos inalatórios, ele reduz o consumo metabólico cerebral de O_2 . Tem a inusitada propriedade de induzir atividade elétrica de caráter convulsivo. Altas concentrações de enflurano ou o surgimento de profunda hipocapnia durante a anestesia com enflurano resultam em um padrão eletroencefalográfico (EEG) característico, com alta voltagem e alta frequência, que progride para complexos de ponta-e-domo. O padrão de ponta-e-domo pode ser intercalado por franca atividade convulsiva que pode ou não ser acompanhada por manifestações motoras periféricas. As convulsões são autolimitadas e não se acredita que produzam lesão permanente. Os pacientes epiléticos não são particularmente suscetíveis às convulsões induzidas por ele. Não obstante, o enflurano não é geralmente usado em pacientes com desordens convulsivas.

Músculo. O enflurano produz significativo relaxamento do músculo esquelético mesmo na ausência de relaxantes musculares. Ele também aumenta significativamente os efeitos dos relaxantes musculares não despolarizantes. Tal como ocorre com os outros agentes inalatórios, ele relaxa o músculo liso uterino. Não é geralmente usado para anestesia obstétrica.

Rim. Da mesma forma que os outros anestésicos inalatórios, o enflurano reduz o fluxo sanguíneo renal, a taxa de filtração glomerular e o débito urinário. Esses efeitos são rapidamente revertidos mediante a interrupção do fármaco. Seu metabolismo produz níveis plasmáticos significativos de íons fluoreto (20-40 μ mol) e após administração prolongada pode produzir defeitos transitórios da concentração urinária (Mazze e cols., 1977). Há poucas evidências de nefrotoxicidade a longo prazo após o uso de enflurano e a sua utilização em pacientes com comprometimento renal é segura, desde que a profundidade da anestesia e a duração da administração não sejam excessivas.

Fígado e trato GI. O enflurano reduz o fluxo sanguíneo esplâncnico e hepático de forma proporcional à redução da pressão arterial. Ele não parece alterar a função hepática ou ser hepatotóxico.

Desflurano

O desflurano é o difluorometil 1-fluoro-2,2,2-trifluorometil éter (Figura 19-4). É um líquido altamente volátil em temperatura ambiente (pressão de vapor = 681 mmHg) e por este motivo deve ser armazenado em frascos rigorosamente herméticos.

A liberação de quantidades exatas requer o uso de um vaporizador especialmente aquecido, que libera vapor puro que é então

diluído de modo apropriado com outros gases (O_2 , ar ou N_2O). O desflurano não é inflamável ou explosivo em contato com ar ou oxigênio.

Farmacocinética. O desflurano tem um coeficiente de partição sangue:gás muito baixo (0,42) e também não é muito solúvel em gordura ou outros tecidos periféricos (Quadro 19-1). Por esta razão, a concentração alveolar (e sanguínea) sobe rapidamente até o nível da concentração inspirada.

De fato, com 5 min de administração a concentração alveolar alcança 80% da inspirada. Isso resulta em uma indução muito rápida da anestesia e em imediatas alterações da sua profundidade após modificações feitas na concentração inspirada. A recuperação anestésica é também muito rápida com o desflurano. O tempo necessário para que o paciente desperte é mais curto que para o halotano ou o sevoflurano e, na ausência de outros agentes sedativos, habitualmente não excede 5-10 min (La Colla e cols., 2007).

O desflurano é metabolizado em mínima extensão, e 99% ou mais são eliminados de forma inalterada pelos pulmões. Uma pequena quantidade de desflurano absorvido sofre metabolismo oxidativo pela ação dos CYP hepáticos. Quase nenhum íon fluoreto é detectável no soro após a sua administração, mas baixas concentrações de ácido trifluoroacético são detectáveis no soro e na urina (Koblin e cols., 1988).

Uso clínico. O desflurano é um anestésico amplamente usado para cirurgias ambulatoriais por causa do rápido início da sua ação e da rápida recuperação anestésica. O fármaco irrita a árvore traqueobrônquica e pode provocar tosse, salivação e broncospasmo. Por este motivo a anestesia é habitualmente induzida com um agente intravenoso e o desflurano subsequentemente administrado para mantê-la. A manutenção da anestesia requer habitualmente concentrações inaladas de 6-8% (CAM de aproximadamente 1). Concentrações mais baixas são suficientes se ele for coadministrado com óxido nitroso ou opioides.

Efeitos colaterais

Sistema cardiovascular. O desflurano, tal como todos os anestésicos inalatórios, causa redução da pressão arterial de forma dependente da concentração. Tem um efeito inotrópico negativo muito modesto e produz hipotensão primariamente pelo decréscimo da resistência vascular sistêmica (Eger, 1994) (Figura 19-6). Assim, o débito cardíaco é bem preservado durante a anestesia, da mesma forma como o é o fluxo sanguíneo para os leitos vasculares nos principais órgãos (esplâncnico, renal, cerebral e coronariano). Notáveis aumentos da frequência cardíaca são habitualmente observados durante a indução de anestesia com desflurano ou durante os aumentos abruptos da concentração administrada. Essa taquicardia transitória resulta da estimulação do sistema nervoso simpático induzida por ele (Ebert e Muzi, 1993). Ao contrário de alguns anestésicos inalatórios, os seus efeitos hipotensivos não desaparecem após a administração prolongada.

Sistema respiratório. Similarmente ao halotano e ao enflurano, o desflurano, de modo dependente da concentração, diminui o volume corrente e aumenta a frequência respiratória. Em baixas concentrações (menores que 1 CAM), o efeito global é preservar o volume-minuto. Em concentrações maiores que 1 CAM, o volume-minuto

reduz-se notavelmente, resultando em elevação da tensão arterial de CO_2 (Pa_{CO_2}) (Figura 19-7). Os pacientes que respiram desflurano espontaneamente em concentrações de 1,5 CAM ou mais terão elevações extremas da Pa_{CO_2} e podem tornar-se apneicos. O desflurano, tal como os outros agentes inalatórios, é um broncodilatador. Entretanto, ele também é um forte irritante das vias respiratórias e pode causar tosse, retenção da respiração, laringospasmo e excesso de secreções respiratórias. *Em decorrência de suas propriedades irritativas, não é usado para a indução anestésica.*

Sistema nervoso. O desflurano diminui a resistência vascular cerebral e o consumo metabólico cerebral de O_2 . O padrão surto-supressão no EEG é atingido com aproximadamente 2 CAM de desflurano; nesse nível, TMC- O_2 é reduzida em aproximadamente 50%. Em condições de normocapnia e normotensão, aumenta o fluxo sanguíneo cerebral e pode assim elevar a pressão intracraniana em pacientes com má complacência intracraniana. A resposta vasoconstritora à hipocapnia é preservada durante a anestesia com desflurano e os aumentos da pressão intracraniana podem assim ser prevenidos pela hiperventilação.

Músculo. O desflurano relaxa diretamente o músculo esquelético e intensifica também os efeitos dos bloqueadores neuromusculares não despolarizantes e despolarizantes (Caldwell e cols., 1991).

Rim. Consistente com a sua degradação metabólica mínima, o desflurano não apresenta nefrotoxicidade relatada.

Fígado e trato GI. Ao que se sabe, o desflurano não afeta os testes de função hepática nem causa hepatotoxicidade.

Desflurano e monóxido de carbono. Os anestésicos inalatórios são administrados através de um sistema de circuito circular que possibilita o fluxo unidirecional do gás. Esse sistema possibilita respirar novamente os gases exalados que contêm CO_2 . Para evitar respirar novamente o CO_2 (que pode levar a hipercapnia), os absorvedores de CO_2 são incorporados aos circuitos de distribuição da anestesia. Esses absorvedores de CO_2 continham $Ca(OH)_2$ ou $Ba(OH)_2$ e quantidades menores de álcalis mais potentes, NaOH e KOH. A interação dos anestésicos inalados com esses álcalis fortes resulta na formação de CO. A quantidade de CO produzida é insignificante pois o absorvente de CO_2 é suficientemente hidratado. Com dessecação quase completa dos absorventes de CO_2 , quantidades substanciais de CO podem ser produzidas. Esse efeito é maior com desflurano e pode ser evitado pelo uso de absorvente de CO_2 fresco, bem hidratado.

Sevoflurano

O sevoflurano é o fluorometil 2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometil)etil éter (Figura 19-4). É um líquido claro, incolor e volátil em temperatura ambiente, que deve ser armazenado em uma garrafa hermética. Não é inflamável ou explosivo em contato com ar ou oxigênio. Entretanto, o sevoflurano pode sofrer uma reação exotérmica com o absorvente de CO_2 já dessecado, de modo a produzir queimaduras nas vias respiratórias (Fatheree e Leighton, 2004), combustão espontânea, explosão e incêndio (Wu e cols., 2004a).

Deve-se estar seguro de que o sevoflurano jamais seja usado em uma máquina de anestesia na qual o absorvente de CO_2 já tenha sido dessecado por um prolongado fluxo de gás através do absorvente. A reação do

sevoflurano com o absorvente de CO₂ dessecado também pode produzir CO, que é capaz de resultar em lesão grave no paciente; esse efeito é menor do que com desflurano.

Farmacocinética. A baixa solubilidade do sevoflurano no sangue e em outros tecidos redonda em imediata indução de anestesia, rápida alteração na profundidade da anestesia após modificações da concentração administrada e rápida emergência após a interrupção da administração (Quadro 19-1).

Cerca de 3% do sevoflurano absorvido sofrem biotransformação. Ele é metabolizado no fígado pelo CYP2E1, sendo o produto predominante o hexafluoroisopropanol (Kharasch e cols., 1995). Seu metabolismo hepático também produz fluoreto inorgânico. As concentrações séricas de fluoreto alcançam o pico logo após a cirurgia e declinam rapidamente. A interação do sevoflurano com a cal sodada também gera produtos de decomposição. O principal produto de interesse é descrito como composto A, o pentafluoroisopropenil fluorometil éter (ver “Rim” em “Efeitos colaterais”) (Hanaki e cols., 1987).

Uso clínico. O sevoflurano é amplamente usado, em particular para anestesia de pacientes ambulatoriais, por causa do seu rápido perfil de recuperação. É bem adequado à indução inalatória da anestesia (particularmente em crianças) porque não é irritante para as vias respiratórias. A indução de anestesia é obtida de forma rápida usando concentrações inaladas de 2-4% de sevoflurano.

Efeitos colaterais

Sistema cardiovascular. O sevoflurano, como os outros anestésicos inalatórios halogenados, diminui a pressão arterial de forma dependente da concentração. Esse efeito hipotensivo se deve primariamente à vasodilatação sistêmica, embora também diminua o débito cardíaco de forma dependente da concentração (Figura 19-6). De modo distinto do isoflurano ou do desflurano, o sevoflurano não produz taquicardia e pode assim ser preferível em pacientes propensos a isquemia miocárdica.

Sistema respiratório. Em pacientes que respiram espontaneamente, o sevoflurano, de forma dependente da concentração, reduz o volume corrente e aumenta a frequência respiratória. A frequência respiratória maior não compensa essa redução, sendo o efeito final uma redução do volume-minuto e um aumento da PaCO₂ (Doi e Ikeda, 1987) (Figura 19-7). O sevoflurano não é irritante para as vias respiratórias e é um potente broncodilatador. Por esta combinação de propriedades, é o mais eficaz broncodilatador entre os anestésicos inalatórios (Rooke e cols., 1997).

Sistema nervoso. O sevoflurano tem efeitos sobre a resistência vascular cerebral, consumo metabólico cerebral de O₂ e o fluxo sanguíneo cerebral que são muito semelhantes aos produzidos pelo isoflurano e pelo desflurano. Sua capacidade de vasodilatação cerebral é menor do que a do isoflurano, e particularmente a do desflurano. Com anestesia com aproximadamente 2 CAM, o sevoflurano produz surto-supressão no EEG e, nesse nível, TCM-O₂ é reduzida em aproximadamente 50%. Embora o sevoflurano possa aumentar a pressão intracraniana em pacientes com má complacência intracraniana, a resposta à hipocapnia está preservada durante a anestesia com sevoflurano e o aumento da pressão intracraniana pode ser prevenido pela hiperventilação. Em crianças, o sevoflurano é

associado a delírio sob anestesia de emergência. Esse delírio, cujas causas não estão esclarecidas, tem vida curta e não apresentou sequelas adversas a longo prazo.

Músculos. O sevoflurano relaxa o músculo esquelético e intensifica os efeitos dos bloqueadores neuromusculares não despolarizantes e despolarizantes. Seus efeitos são similares aos dos outros anestésicos inalatórios halogenados.

Rim. Há controvérsias sobre o potencial nefrotóxico do composto A, o produto de degradação gerado pela interação do sevoflurano com a cal sodada empregada como absorvente de CO₂. Evidências bioquímicas de lesão renal transitória já foram descritas em voluntários humanos (Eger e cols., 1997). Estudos clínicos amplos não demonstraram nenhuma evidência de aumento dos níveis séricos de creatinina e ureia, nem qualquer outra evidência de comprometimento renal após a sua administração (Mazze e cols., 2000). *O FDA recomenda que o sevoflurano seja administrado com fluxos de gás fresco de pelo menos 2 L/min, para minimizar o acúmulo do composto A.*

Fígado e trato GI. Ao que se sabe, o sevoflurano não causa hepatotoxicidade ou alteração dos testes de função hepática.

Óxido nitroso

O óxido nitroso (monóxido de dinitrogênio; N₂O) é um gás incolor e inodoro em temperatura ambiente (Figura 19-4).

O N₂O é vendido em cilindros de aço e deve ser administrado por fluxômetro calibrado, disponível em todas as máquinas de anestesia. O óxido nitroso não é inflamável nem explosivo, mas contribui para a combustão com tanta eficácia quanto o oxigênio, quando presente em concentrações adequadas junto a um anestésico ou material inflamável.

Farmacocinética. O óxido nitroso é muito insolúvel no sangue e em outros tecidos (Quadro 19-1). Isso resulta no rápido equilíbrio entre as concentrações alveolares administradas do anestésico, em rápida indução de anestesia e, após a interrupção da administração, em rápida recuperação anestésica. A imediata assimilação do N₂O desde o gás alveolar concentra os anestésicos halogenados coadministrados; esse efeito (o “efeito do segundo gás”) acelera a indução da anestesia.

Na interrupção da administração de N₂O, ele pode difundir-se do sangue para os alvéolos, diluindo o O₂ no pulmão. Isso pode produzir um efeito chamado *hipoxia por difusão*. *Para evitar a hipoxia, O₂ a 100% em vez de ar deve ser administrado quando o N₂O é interrompido.*

O óxido nitroso é quase completamente eliminado pelos pulmões, com mínima difusão pela pele. Não sofre biotransformação enzimática no tecido humano e 99,9% do óxido nitroso absorvidos são eliminados de forma inalterada. O óxido nitroso pode oxidar a forma do cobalto I (Co⁺) da vitamina B₁₂ em Co³⁺ (Sanders e cols., 2007), evitando assim que a vitamina B₁₂ atue como cofator para metionina sintetase. Essa última é importante na síntese de inúmeros produtos, como DNA, RNA e mielina. Na verdade, a atividade de metionina sintetase é drasticamente reduzida após 3-4 h de exposição ao N₂O; a atividade da enzima é restaurada em 3-4 dias.

A inativação da metionina sintetase pode produzir sinais de deficiência de vitamina B₁₂, como anemia megaloblástica e neuropatia periférica. Isso é particularmente preocupante em pacientes desnutridos, com deficiência de vitamina B₁₂ ou alcoolismo. Por esta razão, o N₂O não é usado como analgésico crônico ou como sedativo no contexto de cuidados críticos.

Uso clínico. O óxido nitroso é um agente anestésico fraco que tem efeitos analgésicos significativos. A atividade antagonista não competitiva no receptor NMDA contribui para seu mecanismo anestésico. Entretanto, a profundidade da anestesia cirúrgica somente é atingida sob condições hiperbáricas. Em contrapartida, a analgesia é produzida em concentrações tão baixas quanto 20%.

A propriedade analgésica do óxido nitroso é uma função da ativação dos neurônios opioideérgicos na substância cinzenta periaquedutal (Fang e cols., 1997) e os neurônios adrenérgicos na substância ferruginosa (Sawamura e cols., 2000). Pelo menos parte da ativação da substância ferruginosa é causada pela liberação de fator de liberação da corticotropina a partir do hipotálamo como resultado de antagonismo do receptor NMDA.

Em doses que se aproximam de 70-80%, produz-se sedação significativa. Portanto, o óxido nitroso frequentemente é usado em concentrações de aproximadamente 50% para promover analgesia e sedação branda em pacientes odontológicos ambulatoriais. O óxido nitroso não pode ser usado em concentrações acima de 80%, pois isso limita a administração de uma quantidade adequada de oxigênio. Por causa dessa limitação, ele é principalmente usado como um adjuvante dos outros anestésicos inalatórios e intravenosos. Reduz substancialmente a necessidade de anestésicos inalatórios. Por exemplo, com óxido nitroso a 70%, a CAM para os outros agentes inalatórios é reduzida em cerca de 60%, permitindo concentrações menores dos anestésicos halogenados e menos efeitos colaterais.

Um importante problema com o N₂O é a sua troca por N₂ em qualquer cavidade do corpo contendo ar. Além do mais, em decorrência dos seus diferentes coeficientes de partição sangue:gás, o óxido nitroso irá entrar na cavidade mais rápido que o nitrogênio escapa, aumentando deste modo o volume e/ou a pressão da cavidade. Exemplos de coleções de ar que podem expandir-se pelo óxido nitroso incluem pneumotórax, ouvidos médios obstruídos, embolias gasosas, alças intestinais obstruídas, bolhas intraoculares de ar, bolhas pulmonares e ar intracraniano. O óxido nitroso deve ser evitado nessas situações clínicas.

Efeitos colaterais

Sistema cardiovascular. Embora o N₂O produza um efeito inotrópico negativo sobre o músculo cardíaco *in vitro*, não se observam geralmente efeitos depressivos sobre a função cardíaca dos pacientes, por causa dos efeitos estimulatórios do óxido nitroso sobre o sistema nervoso simpático. Os efeitos cardiovasculares são também intensamente influenciados pela administração concomitante de outros agentes anestésicos. Quando é coadministrado com anestésicos inalatórios, ele geralmente aumenta a frequência cardíaca, a pressão arterial e o débito cardíaco. Em contraste, quando é coadministrado com um opioide, o óxido nitroso geralmente diminui a pressão arterial e o débito cardíaco. O óxido nitroso também aumenta o tônus venoso da vasculatura periférica e pulmonar. Seus efeitos na resistência vascular pulmonar podem estar exacerbados em pacientes com hipertensão pulmonar pré-existente; assim, o fármaco não é geralmente usado nesses casos.

Sistema respiratório. O óxido nitroso causa modestos aumentos da frequência respiratória e moderadas reduções do volume corrente em pacientes que respiram espontaneamente. O efeito final é que o volume-minuto não se altera significativamente e que a PaCO₂ permanece normal. Entretanto, mesmo concentrações modestas de óxido nitroso deprimem notavelmente a resposta ventilatória à hipoxia. Assim, é prudente monitorar diretamente a saturação arterial de O₂ em pacientes que recebem ou estão se recuperando da administração de óxido nitroso.

Sistema nervoso. Quando administrado isoladamente, o óxido nitroso pode aumentar de forma expressiva o fluxo sanguíneo cerebral e a pressão intracraniana. Essa capacidade vasodilatadora cerebral do óxido nitroso é significativamente atenuada por administração simultânea de agentes intravenosos como opiláceos e propofol. Em contrapartida, a combinação de N₂O e agentes inalatórios resulta em maior vasodilatação do que a administração de agente inalado isolado em profundidade anestésica equivalente.

Músculo. O óxido nitroso não relaxa o músculo esquelético e não intensifica o efeito dos bloqueadores neuromusculares. Ao contrário dos anestésicos halogenados, ele não desencadeia hipertermia maligna.

Rim, fígado e trato GI. Ao que se sabe, o óxido nitroso não produz qualquer alteração na função renal ou hepática, não sendo nefrotóxico nem hepatotóxico.

Xenônio

O xenônio é um gás inerte cuja ação anestésica foi identificada pela primeira vez em 1951. Seu uso não é aprovado nos EUA e é improvável que venha a gozar de ampla aceitação, uma vez que é um gás raro, que não pode ser manufaturado e deve ser extraído do ar. Isso limita a quantidade disponível e o encarece muito. Avanços recentes na tecnologia de fabricação, juntamente com o desenvolvimento de sistemas de circuito de baixo fluxo que possibilitam reciclagem de xenônio levaram ao ressurgimento do interesse pelo xenônio como agente anestésico. Grande parte desse entusiasmo baseia-se na observação de que o xenônio, diferentemente de outros agentes anestésicos, tem efeitos colaterais cardiorrespiratórios mínimos (Lynch e cols., 2000).

O xenônio exerce seus efeitos analgésicos e anestésicos em inúmeros sistemas receptores no SNC. Desse, o antagonismo não competitivo do receptor NMDA e agonismo no canal TREK (um membro da família do canal de K⁺ de dois poros) são considerados mecanismos centrais de ação do xenônio (Franks e Honore, 2004).

O xenônio é extremamente insolúvel no sangue e em outros tecidos, o que acarreta rápidas indução e recuperação anestésicas (Quadro 19-1). Ele é suficientemente potente para produzir anestesia cirúrgica quando administrado com oxigênio a 30%. Entretanto, a suplementação com um agente intravenoso como o propofol parece ser necessário para anestesia clínica (Rasmussen e cols., 2006). O xenônio é bem tolerado em pacientes de idade avançada. Não foram relatados efeitos colaterais a longo prazo decorrentes da anestesia com xenônio.

Sistema cardiovascular. O xenônio tem efeitos mínimos na função cardiovascular. A pressão arterial, diferentemente da situação com outros agentes anestésicos, é bem mantida. A contratilidade ventricular esquerda não é afetada e a frequência cardíaca e resistência vascular sistêmica essencialmente não apresentam alterações. A função autonômica é mais bem mantida sob anestesia com xenônio do que sob anestesia com propofol e anestésicos inalatórios (Hanss e cols., 2006). Mesmo em pacientes com doença cardíaca importante, o xenônio mantém um perfil favorável (Lockwood e cols., 2006).

Sistema respiratório. Sob anestesia com xenônio, a frequência respiratória é ligeiramente reduzida. Entretanto, um aumento do volume corrente mantém a ventilação minuto, indicando que há depressão respiratória mínima. Há aumento da pressão na via respiratória; isso tem sido atribuído a uma maior densidade e viscosidade do xenônio (comparado com o oxigênio) e não devido a alterações no tônus broncomotor (Baumert e cols., 2002).

Sistema nervoso central. Assim como outros agentes anestésicos, o xenônio reduz o metabolismo cerebral em 25-30%. Essa redução no metabolismo é acompanhada por uma redução correspondente do fluxo sanguíneo cerebral. Consequentemente, não se espera que o xenônio aumente a pressão intracraniana.

Fígado, rim e trato GI. O xenônio é um agente inerte e não passa por metabolismo. A toxicidade hepática ou renal com seu uso não foi relatada.

ADJUVANTES ANESTÉSICOS

Um anestésico geral é raramente administrado de forma isolada. Os adjuvantes anestésicos são habitualmente utilizados para aumentar componentes específicos da anestesia, permitindo doses menores do anestésico geral e menos efeitos colaterais. Como esses fármacos são parte integrante dos esquemas anestésicos gerais, o seu uso como adjuvantes anestésicos é descrito brevemente aqui. A farmacologia detalhada de cada um deles é abordada em outros capítulos.

Benzodiazepínicos

Embora possam produzir anestesia similar à dos barbituratos, os benzodiazepínicos (ver Capítulo 17) são mais comumente usados para sedação e não para anestesia, pois as suas doses anestésicas podem resultar em prolongada amnésia e sedação. Como adjuvantes, eles são usados como ansiolíticos, amnésicos e sedativos antes da indução da anestesia ou simplesmente para sedação durante os procedimentos que não requerem anestesia geral. O mais usado no período perioperatório é o midazolam, seguido bem de longe pelo diazepam e pelo lorazepam.

O midazolam é solúvel em água, sendo tipicamente administrado por via intravenosa, embora possa também ser ministrado por vias oral, intramuscular ou retal; a formulação oral é particularmente útil para a sedação de crianças pequenas. Produz irritação venosa mínima, ao contrário do diazepam e do lorazepam, que são

formulados em propilenoglicol e dolorosos no momento da injeção, às vezes produzindo tromboflebite. O midazolam tem a vantagem farmacocinética, particularmente sobre o lorazepam, de ter efeito de início mais rápido e duração mais curta. Doses sedativas de midazolam (0,01-0,05 mg/kg por via intravenosa) alcançam o efeito máximo em cerca de 2 min e determinam sedação por cerca de 30 min. Pacientes idosos tendem a ser mais sensíveis e a terem uma recuperação mais lenta com os benzodiazepínicos (Jacobs e cols., 1995); assim, a titulação de doses menores, feita até que se obtenha o efeito desejado, é prudente nessa faixa etária. O midazolam é metabolizado no fígado com uma depuração (6-11 mL/min/kg) similar à do metoexital e cerca de 7-20 vezes mais alta que a do lorazepam e diazepam, respectivamente. Seja para sedação prolongada, ou para manutenção da anestesia geral, ele é mais adequado para infusão que os outros benzodiazepínicos, embora a duração da sua ação aumente significativamente com a infusão prolongada (Figura 19-3). Os benzodiazepínicos reduzem o fluxo sanguíneo e o metabolismo cerebrais, mas em doses equianestésicas são, a este respeito, menos potentes que os barbituratos. São anticonvulsivantes eficazes às vezes ministrados no tratamento da epilepsia. Os benzodiazepínicos diminuem de forma moderada a pressão arterial e o impulso respiratório, resultando ocasionalmente em apneia. Assim, a pressão arterial e a frequência respiratória devem ser monitoradas em pacientes sedados com benzodiazepínicos intravenosos.

Agonistas α_2 -adrenérgicos. A dexmedetomidina é um derivado do imidazol altamente seletivo para o agonista do receptor α_2 -adrenérgico (Kamibayashi e Maze, 2000). A dexmedetomidina é aprovada pelo FDA para sedação de curto prazo (menos de 24 h) de adultos criticamente doentes e sedação anterior a e/ou durante procedimentos cirúrgicos ou outros clínicos em pacientes não intubados. A ativação do receptor α_{2A} -adrenérgico pela dexmedetomidina produz sedação e analgesia, mas não há segurança quanto à obtenção de anestesia geral, mesmo nas doses máximas (Lakhlani e cols., 1997).

A dexmedetomidina é um sedativo-hipnótico que fornece analgesia com pouca depressão respiratória e, na maioria dos pacientes, redução tolerável da pressão arterial e da frequência cardíaca. O fármaco tem propensão a ser utilizado cada vez mais para sedação e como anestésico adjuvante.

Os efeitos colaterais mais comuns incluem hipotensão e bradicardia, atribuídas à redução da liberação de catecolaminas determinada pela ativação do receptor α_{2A} -adrenérgico na periferia e no SNC (Lakhlani e cols., 1997). Náuseas e boca seca são também reações adversas comuns. Em altas concentrações do fármaco, o subtipo α_{2B} é ativado, resultando em hipertensão e em redução adicional da frequência e do débito cardíacos. A dexmedetomidina tem a propriedade muito útil de produzir sedação e analgesia com mínima depressão respiratória (Belleville e cols., 1992); é assim particularmente útil na sedação de pacientes que não são submetidos a intubação endotraqueal e ventilação mecânica. Já se observou que a sedação produzida pela dexmedetomidina é semelhante ao sono natural, sendo o despertar dos pacientes relativamente fácil (Hall e cols., 2000). Entretanto, a dexmedetomidina não parece resultar em amnésia confiável e pode ser necessário empregar agentes adicionais se a ausência de lembranças for desejável.

A dexmedetomidina é fornecida como uma solução aquosa do sal cloridrato e deve ser diluída em solução fisiológica comum até uma concentração final de 4 µg/mL para administração intravenosa, a única via aprovada de administração. A dose de ataque recomendada é de 1 µg/kg administrados durante 10 min, seguida por infusão contínua a uma taxa de 0,2-0,7 µg/kg/h. Deve-se considerar a redução das doses em pacientes com fatores de risco para hipotensão grave. A distribuição e as meias-vidas terminais são de 6 min e 2 h respectivamente. A dexmedetomidina liga-se intensamente às proteínas e é primariamente metabolizada no fígado; os conjugados com glicuronídeo e metilados são excretados na urina.

Analgésicos

Com exceção da cetamina, nenhum dos anestésicos parenterais ou inalatórios disponíveis atualmente é um analgésico eficaz. Assim, analgésicos são tipicamente administrados com os anestésicos gerais para reduzir a necessidade do anestésico e minimizar as alterações hemodinâmicas produzidas pelos estímulos dolorosos. Os anti-inflamatórios não esteroides, os inibidores da ciclo-oxigenase-2 ou o paracetamol (Capítulo 34) resultam às vezes em analgesia adequada aos procedimentos cirúrgicos menores. Entretanto, os opioides são os principais analgésicos usados durante o período perioperatório devido à analgesia rápida e profunda que produzem.

A fentanila, sufentanila, alfentanila, remifentanila, meperidina e morfina são os principais opioides parenterais usados no período perioperatório. A atividade analgésica primária de cada um desses fármacos é produzida pela sua atividade agonista sobre os receptores μ -opíoides. A ordem das suas potências (em relação à morfina) é: sufentanila (1.000×), remifentanila (300×), fentanila (100×), alfentanila (15×), morfina (1×), meperidina (0,1×). Esses agentes são discutidos com mais detalhes no Capítulo 18.

A escolha de um opioide para o período perioperatório fundamenta-se principalmente na duração da ação, dado que, em doses apropriadas, todos produzem analgesia e efeitos colaterais similares. A remifentanila tem uma ação ultracurta (cerca de 10 min) e acumula-se minimamente após doses repetidas ou infusão contínua; é particularmente adequada para procedimentos brevemente dolorosos, mas para os quais pouca analgesia é necessária no pós-operatório. Doses únicas de fentanila, alfentanila e sufentanila resultam em ações de duração intermediária similares (30, 20 e 15 min, respectivamente), mas a recuperação após a administração prolongada varia consideravelmente. Com o emprego de infusões, a duração da ação da fentanila é a que mais se prolonga, a da sufentanila se prolonga bem menos e a da alfentanila é a que menos se prolonga. Exceto pela remifentanila, todos os opioides mencionados antes são metabolizados no fígado, sendo os metabólitos em seguida eliminados por excreções renal e biliar. A remifentanila é hidrolisada por esterases teciduais e plasmáticas. Devido à sua rápida eliminação, o término dos efeitos da remifentanila pode resultar em dor no paciente cirúrgico. Consequentemente, os opiáceos de ação mais longa são frequentemente administrados antes da descontinuação da remifentanila.

Durante o período perioperatório, os opioides são frequentemente administrados na indução, para prevenir respostas a estímulos

dolorosos previsíveis (p. ex., intubação endotraqueal ou incisão cirúrgica). Doses subsequentes, ora em bolo, ora em infusão, são tituladas conforme o estímulo cirúrgico e a resposta hemodinâmica do paciente. Notáveis reduções das frequências respiratória e cardíaca, com reduções muito menores na pressão arterial, são observadas em graus variáveis com todos os opioides. Uma rigidez muscular que pode comprometer a ventilação se segue, às vezes, a grandes doses de opioides. A incidência de espasmo do esfíncter de Oddi aumenta com todos os opioides, embora a morfina pareça ser a mais potente a esse respeito (Hahn e cols., 1988). Todos os opioides aumentam com a mesma intensidade a frequência e a gravidade das náuseas, vômitos e pruridos que surgem após a recuperação anestésica. Um efeito colateral útil da meperidina é a sua capacidade de reduzir calafrios, um problema comum durante a recuperação anestésica (Pauca e cols., 1984); outros opioides não são tão eficazes contra calafrios, talvez devido à menor atividade agonista sobre o receptor κ . Finalmente, os opioides são frequentemente administrados por vias intratecal e epidural para o tratamento da dor aguda e crônica (Capítulo 18). Os opioides neuroaxiais podem, com ou sem anestésicos locais, proporcionar profunda analgesia para muitos procedimentos cirúrgicos; entretanto, a depressão respiratória e o prurido habitualmente restringem o seu uso a grandes cirurgias.

Agentes bloqueadores neuromusculares

Os aspectos práticos do uso de bloqueadores neuromusculares como adjuvantes anestésicos serão brevemente descritos aqui. A farmacologia detalhada dessa classe de fármacos é apresentada no Capítulo 11.

Relaxantes musculares despolarizantes (p. ex., suxametônio) e não despolarizantes (p. ex., vecurônio) são com frequência administrados durante a indução anestésica, para relaxar os músculos da mandíbula, do pescoço e das vias respiratórias, facilitando deste modo a laringoscopia e a intubação endotraqueal. Os barbituratos precipitarão quando misturados aos relaxantes musculares e deve-se esperar que desapareçam do cateter intravenoso antes que o relaxante muscular seja infundido. Após a indução, a manutenção do relaxamento muscular é desejável em muitos procedimentos, para ajudar a exposição cirúrgica e proporcionar segurança adicional quanto à imobilidade. Naturalmente, os relaxantes musculares não são por si só anestésicos e não devem substituir uma anestesia de profundidade adequada. A ação dos relaxantes musculares não despolarizantes é habitualmente antagonizada, quando a paralisia muscular não é mais desejada, por um inibidor da acetilcolinesterase como a neostigmina ou o edrofônio (Capítulo 10) combinados a um antagonista do receptor muscarínico (p. ex., glicopirrolato ou atropina; Capítulo 9), de modo a sobrepujar a ativação muscarínica resultante da inibição da esterase. Afora a liberação de histamina por alguns agentes, os relaxantes musculares não despolarizantes usados dessa maneira têm poucos efeitos colaterais. Entretanto, o suxametônio tem múltiplos efeitos colaterais graves (bradicardia, hiperpotassemia e mialgia grave), incluindo a indução de hipertermia maligna em indivíduos suscetíveis.

A visão convencional da anestesia geral é a de que os anestésicos produzem uma perda reversível da consciência e que a função do SNC volta aos níveis basais após o término da anestesia e a recuperação da consciência. Dados recentes, no entanto, trouxeram dúvidas a esse respeito. A exposição de roedores a agentes anestésicos durante o período de sinaptogênese (nos primeiros 10 dias após o nascimento) resulta em neurodegeneração disseminada do desenvolvimento cerebral (Jevtovic-Todorovic e cols., 2003). Essa lesão neuronal, que é de natureza apoptótica, resulta em perturbação da função eletrofisiológica e disfunção cognitiva em roedores adolescentes e adultos que foram expostos a anestésicos durante o período neonatal. Uma variedade de agentes, como o isoflurano, propofol, midazolam, óxido nítrico e tiopental, manifesta essa toxicidade (Patel e Sun, 2009).

Embora a etiologia não seja clara, o agonismo de GABA_A e o antagonismo do receptor NMDA desempenham um papel. Em particular, a combinação do agonista GABA_A e do antagonista do receptor NMDA produzem a maior toxicidade. Até que a ocorrência dessa neurotoxicidade durante o desenvolvimento cerebral seja estabelecida nos estudos pré-clínicos, sua relevância para o uso de anestésicos em seres humanos não estará clara. Até o momento, não há dados para sugerir que a administração de anestesia em recém-nascidos e lactentes submetidos a cirurgia produz qualquer neurotoxicidade. Experimentos clínicos em andamento devem esclarecer isso nos próximos anos.

Em contrapartida, os anestésicos reduzem a lesão isquêmica em uma variedade de tecidos, incluindo o cérebro e o coração. Esse efeito protetor é grande e resulta em melhores desfechos funcionais em comparação com lesão isquêmica que ocorre em indivíduos acordados não anestesiados. Com relação à lesão isquêmica do cérebro, os anestésicos (agentes inalatórios, propofol, barbitúricos, cetamina, lidocaína, midazolam) suprimem a lesão excitotóxica produzida por liberação excessiva do glutamato, reduzem a inflamação e promovem a sinalização pró-sobrevivência (Head e cols., 2007). Além disso, a exposição a anestesia resulta na ativação dos canais de K⁺ dependentes de ATP plasmalemais e mitocondriais, ativação das vias de transdução do sinal (NO sintase, PAM cinases) e síntese proteica que torna o cérebro menos vulnerável à lesão isquêmica subsequente. De maneira semelhante, os anestésicos voláteis e, sob algumas condições, propofol e barbitúricos, reduzem a lesão miocárdica de isquemia-reperusão (Frassdorf e cols., 2009). Os mecanismos moleculares que levam à proteção cardíaca por anestésicos voláteis envolvem ativação das vias da sinalização pré-condicionantes “clássicas” (p. ex., GPCR, NO sintase endotelial, proteinocinasas de sobrevivência, PKC, espécies de oxigênio reativo, canais de K⁺ dependentes de ATP e o poro de transição da permeabilidade mitocondrial) (Hausenloy e Scorrano, 2007). O propofol e os barbitúricos podem induzir componentes específicos das vias “clássicas” envolvidas na proteção cardíaca;

no entanto, o debate está em torno de se esses agentes são verdadeiramente protetores ou lesivos para o miocárdio isquêmico (Frassdorf e cols., 2009).

Gases terapêuticos

OXIGÊNIO

O oxigênio (O₂) é essencial à vida. Hipoxia é uma condição potencialmente fatal, na qual o fornecimento de oxigênio não é suficiente para atender às demandas metabólicas dos tecidos. Como esse fornecimento é o produto do fluxo sanguíneo pela concentração do oxigênio, a hipoxia pode ser causada por alterações da perfusão tecidual, pela redução da pressão do oxigênio no sangue ou pela diminuição da capacidade de transportar oxigênio. Além disso, ela pode resultar da limitação do transporte de oxigênio da microcirculação para as células, ou à sua utilização reduzida no interior das células. Um fornecimento inadequado de oxigênio leva à cessação do metabolismo aeróbico e da fosforilação oxidativa, à depleção dos compostos ricos em energia, à disfunção celular e à morte.

Oxigenação normal

O oxigênio constitui 21% do ar, que ao nível do mar está em uma pressão parcial de 21 kPa (158 mmHg). Embora a fração (porcentagem) de oxigênio permaneça constante qualquer que seja a pressão atmosférica, a pressão parcial do oxigênio (PO₂) diminui nas pressões atmosféricas mais baixas. Como a pressão parcial determina a difusão do oxigênio, a subida a altitudes elevadas diminui a captação e o fornecimento desse gás aos tecidos. Por outro lado, os aumentos da pressão atmosférica (p. ex., terapia hiperbárica ou respiração profunda) elevam a PO₂ do ar inspirado e aumentam a captação do gás. À medida que o ar é liberado para as vias respiratórias distais e aos alvéolos, a PO₂ diminui devido à diluição com o dióxido de carbono e o vapor d'água e com a captação para o sangue.

Em condições ideais, quando a ventilação e a perfusão estão bem equilibradas, a PO₂ alveolar oscila em torno de 14,6 kPa (110 mmHg). As pressões parciais alveolares correspondentes da água e do dióxido de carbono são, respectivamente, de 6,2 kPa (47 mmHg) e 5,3 kPa (40 mmHg). Em condições normais, há equilíbrio absoluto entre os gases alveolares e o sangue capilar e a PO₂ do sangue capilar distal geralmente reflete uma fração de um kPa da pressão alveolar. Em algumas doenças, a barreira de difusão ao transporte dos gases pode estar aumentada ou, durante o esforço, quando o débito cardíaco elevado reduz o tempo de trânsito capilar, o equilíbrio pleno pode não ocorrer e o gradiente alvéolo-capilar terminal da PO₂ pode aumentar.

Entretanto, a P_{O_2} do sangue arterial é reduzida ainda mais pela mistura venosa (*shunt*), ou seja, pelo acréscimo do sangue venoso misto proveniente das artérias pulmonares, que tem P_{O_2} em torno de 5,3 kPa (40 mmHg). A barreira de difusão, as discrepâncias entre ventilação e perfusão e a fração de *shunt* são, em conjunto, os determinantes principais do gradiente alvéolo-arterial de oxigênio, que normalmente varia de 1,3-1,6 kPa (10-12 mmHg) quando o indivíduo respira ar ambiente e de 4,0-6,6 kPa (30-50 mmHg) quando inspira oxigênio a 100%.

O oxigênio é liberado para os leitos capilares teciduais pela circulação e para deixar o sangue e entrar nas células também segue um gradiente de pressão. Em geral, a extração tecidual do oxigênio reduz a P_{O_2} do sangue venoso em mais 7,3 kPa (55 mmHg). Embora a P_{O_2} no local celular de utilização do oxigênio — as mitocôndrias — seja desconhecida, a fosforilação oxidativa pode continuar ainda que a P_{O_2} seja de apenas alguns milímetros de mercúrio.

No sangue, o oxigênio é transportado principalmente em combinação química com a hemoglobina, embora se encontre dissolvido em solução em uma fração diminuta. A quantidade de oxigênio ligada à hemoglobina depende da P_{O_2} , conforme está ilustrado pela curva sigmoide de dissociação da oxi-hemoglobina (Figura 19-8). A hemoglobina tem saturação de oxigênio em torno de 98% quando o indivíduo respira ar ambiente em condições normais e, quando está totalmente saturada, pode transportar cerca de 1,3 mL de oxigênio por grama. A inclinação abrupta dessa curva com a redução progressiva da P_{O_2} facilita a liberação do oxigênio ligado à hemoglobina para os tecidos e a recombinação quando o sangue venoso misto chega aos pulmões. O desvio da curva para a direita, com a elevação da temperatura, o aumento da PCO_2 e a redução do pH, como se observa nos tecidos metabolicamente ativos, reduz a

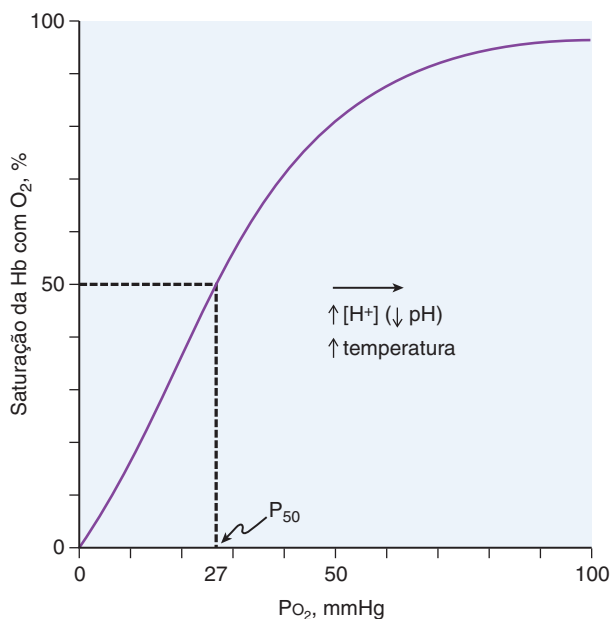


Figura 19-8 Curva de dissociação da oxi-hemoglobina no sangue total. Esta figura ilustra a relação entre P_{O_2} e saturação da hemoglobina (Hb). A P_{50} , ou P_{O_2} que resulta na saturação de 50% também está ilustrada. Um aumento da temperatura ou uma redução do pH (como se observa nos músculos em atividade) desvia essa relação para a direita, reduzindo a saturação da hemoglobina com a mesma P_{O_2} e, dessa forma, facilitando o fornecimento do oxigênio aos tecidos.

saturação de oxigênio com a mesma P_{O_2} e, desse modo, fornece quantidades adicionais de oxigênio onde e quando ele é mais necessário. Entretanto, o achatamento da curva com as P_{O_2} mais altas indica que a elevação da pressão sanguínea por meio da inspiração de misturas enriquecidas com oxigênio possa aumentar muito pouco a sua quantidade transportada pela hemoglobina. Aumentos adicionais da concentração sanguínea de oxigênio podem ocorrer apenas com a elevação da quantidade de oxigênio dissolvido no plasma. Em vista da solubilidade baixa do oxigênio (0,226 mL/L/kPa, ou 0,03 mL/L/mmHg à temperatura de 37°C), a respiração de oxigênio a 100% pode aumentar a quantidade dissolvida no sangue em apenas 15 mL/L, ou seja, menos de 33% das demandas metabólicas normais. Entretanto, se a P_{O_2} for aumentada para 3 atm (304 kPa), em uma câmara hiperbárica, a quantidade dissolvida é suficiente para atender as demandas metabólicas normais, mesmo na ausência da hemoglobina (Quadro 19-4).

Privação de oxigênio

A compreensão das causas e dos efeitos da deficiência de oxigênio é necessária ao uso terapêutico racional desse gás. *Hipoxia* é o termo usado para descrever a oxigenação inadequada dos tecidos. Em geral, o termo *hipoxemia* é utilizado para caracterizar a impossibilidade de o sistema respiratório oxigenar o sangue arterial.

Mecanismos pulmonares da hipoxemia. Classicamente, existem cinco causas de hipoxemia: redução da fração de oxigênio inspirado (F_{IO_2}), aumento da barreira de difusão, hipoventilação e desproporção entre ventilação e perfusão ($\dot{V}/\dot{Q}$) e *shunt* ou mistura venosa.

A redução da F_{IO_2} é responsável pela hipoxemia apenas nas altitudes elevadas, ou em presença de uma falha nos equipamentos (p. ex., funcionamento inadequado do misturador de gases ou erros de rotulagem do reservatório de gás comprimido). O aumento da barreira à difusão do oxigênio nos pulmões raramente causa hipoxemia nos indivíduos em repouso, exceto quando houver doença terminal do parênquima pulmonar. Esses dois problemas podem ser contornados pela administração de oxigênio suplementar, o primeiro por definição e o último pelo aumento do gradiente que impulsiona a difusão.

A hipoventilação causa hipoxemia pela redução da P_{O_2} alveolar, proporcionalmente à acumulação do dióxido de carbono nos alvéolos. Durante a hipoventilação, quantidades menores de oxigênio são liberadas para os alvéolos, enquanto sua extração do sangue permanece inalterada, o que faz com que sua concentração alveolar diminua. O contrário ocorre com o dióxido de carbono. Essa relação é descrita pela equação dos gases alveolares:

$$PA_{O_2} = PI_{O_2} - (PAC_{O_2}/R)$$

onde PA_{O_2} e PAC_{O_2} são as pressões parciais alveolares do oxigênio e do dióxido de carbono, PI_{O_2} é a pressão parcial de oxigênio no gás inspirado e R é o quociente respiratório.

Em condições normais, quando o indivíduo respira ar ambiente ao nível do mar (corrigido para pressão parcial do vapor d'água), a PI_{O_2} é de cerca de 20 kPa (150 mmHg), a PA_{O_2} varia em torno de 5,3 kPa (40 mmHg) e R é igual a 0,8; por essa razão, normalmente a PA_{O_2} é de cerca de 13,3 kPa (100 mmHg). Para que

Quadro 19-4

Transporte do oxigênio no sangue^a

PO ₂ ARTERIAL, kPa (mmHg)	Concentração do O ₂ arterial (mL de O ₂ /L)			Concentração do O ₂ no sangue venoso misto (mL de O ₂ /L)		
	DISSOLVIDO	LIGADO À HEMOGLOBINA	TOTAL	PO ₂ DO SANGUE VENOSO MISTO, kPa (mmHg)	DISSOLVIDO	LIGADO À HEMOGLOBINA
4,0 (30)	0,9	109	109,9	2,7 (20)	0,6	59
12,0 (90)	2,7	192	194,7	5,5 (41)	1,2	144
39,9 (300)	9,0	195	204	5,9 (44)	1,3	153
79,7 (600)	18	196	214	6,5 (49)	1,5	163
239 (1.800)	54	196	250	20,0 (150)	4,5	196
						O ₂ hiperbárico

^aEste quadro ilustra o transporte do oxigênio no sangue em várias condições. À medida que a pressão do O₂ arterial aumenta, a quantidade de O₂ dissolvido aumenta em proporção direta à PO₂, mas a quantidade de oxigênio ligado à hemoglobina chega ao nível máximo de 196 mL de O₂/L (saturação de 100% da hemoglobina a 15 g/dL). Aumentos adicionais da concentração do O₂ dependem da ampliação da fração do oxigênio dissolvido. Com a inalação de O₂ a 100%, o O₂ dissolvido ainda representa apenas uma fração pequena das necessidades totais. A oxigenoterapia hiperbárica é necessária para aumentar a quantidade de oxigênio dissolvido e atender a grande parte ou a todas as necessidades metabólicas. Observe que, durante a oxigenoterapia hiperbárica, a hemoglobina do sangue venoso misto permanece totalmente saturada de O₂. Os valores apresentados neste quadro são aproximados e estão baseados nos pressupostos de que a hemoglobina seja de 15 g/dL, a extração de oxigênio corporal total seja de 50 mL de O₂/L e o débito cardíaco seja invariável. Em presença de anemia grave, a PO₂ arterial permanece igual, mas a concentração arterial é menor; a extração de oxigênio não se altera, resultando em concentração e pressão mais baixas de O₂ no sangue venoso misto. Do mesmo modo, à medida que o débito cardíaco diminui significativamente, a mesma extração de oxigênio ocorre com um volume menor de sangue e resulta em níveis mais baixos de concentração e pressão de O₂ no sangue venoso misto.

a PA_{O_2} diminua abaixo de 7,8 kPa (60 mmHg), deve haver hiperventilação significativa com elevação da P_{ACO_2} acima de 9,8 kPa (72 mmHg). Essa causa de hipoxemia é prontamente revertida pela administração de pequenas quantidades de O_2 suplementar.

O *shunt* e a desproporção entre $\dot{V}/\dot{Q}$ são causas semelhantes de hipoxemia, mas com uma diferença importante em suas respostas ao oxigênio suplementar. A troca gasosa ideal ocorre quando o fluxo sanguíneo ($\dot{Q}$) e a ventilação ($\dot{V}$) são quantitativamente proporcionais. Entretanto, geralmente existem variações regionais da relação $\dot{V}/\dot{Q}$ nos pulmões, principalmente quando houver doença pulmonar. À medida que a ventilação aumenta relativamente ao fluxo sanguíneo, a PA_{O_2} alveolar (PA_{O_2}) também aumenta; em vista da configuração plana da curva de dissociação da oxi-hemoglobina com uma P_{O_2} alta (Figura 19-8), essa PA_{O_2} elevada não contribui muito para a concentração sanguínea do oxigênio. Por outro lado, à medida que a relação $\dot{V}/\dot{Q}$ diminui e a perfusão aumenta relativamente à ventilação, a PA_{O_2} do sangue que sai dessas regiões diminui em comparação com as regiões que apresentam relações mais proporcionais entre ventilação-perfusão. Como a curva de dissociação da oxi-hemoglobina tem inclinação abrupta com esses valores mais baixos de P_{O_2} , a saturação de oxigênio e a concentração do sangue venoso pulmonar diminuem significativamente. Com as relações $\dot{V}/\dot{Q}$ extremamente baixas, não há ventilação de uma região perfundida e o resultado é a produção de um *shunt* simples; desse modo, o sangue que deixa essa região tem a mesma P_{O_2} baixa e P_{ACO_2} alta que o sangue venoso misto.

O efeito deletério da desproporção entre $\dot{V}/\dot{Q}$ na oxigenação arterial é uma consequência direta da assimetria da curva de dissociação da oxi-hemoglobina. Em geral, o acréscimo de oxigênio suplementar compensa a redução da PA_{O_2} das unidades com $\dot{V}/\dot{Q}$ baixa e, dessa forma, melhora a oxigenação arterial. Entretanto, como não há ventilação nas unidades com *shunt* simples, o oxigênio suplementar não consegue reverter a hipoxemia causada por essa condição. Tendo em vista a curva íngreme de dissociação da oxi-hemoglobina com P_{O_2} baixa, mesmo as quantidades moderadas de *shunt* simples causam hipoxemia significativa, apesar da oxigenoterapia (Figura 19-9). Pela mesma razão, os fatores que reduzem a P_{O_2} no sangue venoso misto (p. ex., redução do débito cardíaco ou aumento do consumo de oxigênio) acentuam os efeitos hipoxêmicos da desproporção entre $\dot{V}/\dot{Q}$ e do *shunt*.

Causas não pulmonares de hipoxia. Além da incapacidade de o sistema respiratório oxigenar o sangue adequadamente, alguns fatores adicionais podem contribuir para a hipoxia tecidual. Esses fatores podem ser divididos em fornecimento e utilização do oxigênio. O fornecimento diminui globalmente quando o débito cardíaco é reduzido, ou localmente quando o fluxo sanguíneo regional está diminuído, como se observa na obstrução vascular (p. ex., estenose, trombose ou obstrução da microcirculação) ou na elevação da pressão distal (p. ex., síndrome compartimentar, estase venosa ou hipertensão venosa). Do mesmo modo, a redução da capacidade de transportar oxigênio no sangue diminui o fornecimento desse gás, como se observa na anemia, na intoxicação por monóxido de carbono ou nas hemoglobinopatias. Por fim, a hipoxia pode ocorrer quando o transporte de oxigênio dos capilares para os tecidos está dificultado (edema), ou a sua utilização pelas células está reduzida (intoxicação por cianeto).

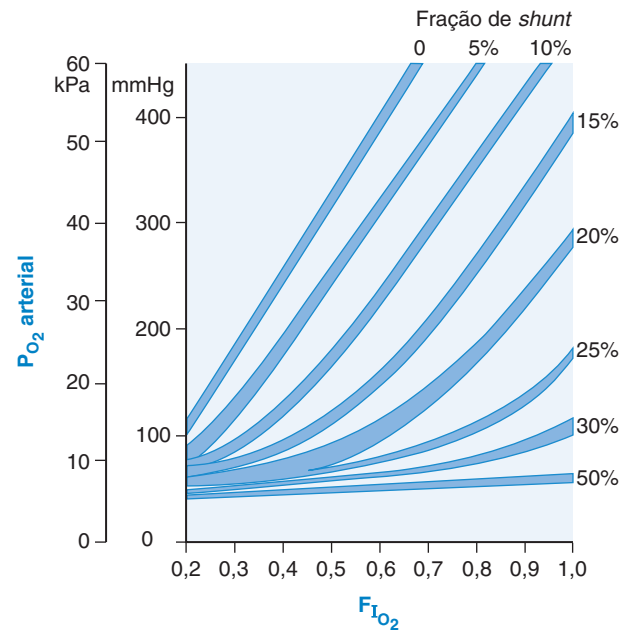


Figura 19-9 Efeito do shunt na oxigenação arterial. O diagrama iso-shunt mostra o efeito das alterações da concentração de oxigênio nos gases inspirados na oxigenação arterial, em presença de quantidades variáveis de *shunt* puro. À medida que a fração do *shunt* aumenta, mesmo a fração de oxigênio inspirado ($F_{I_{O_2}}$) de 1,0 não é suficiente para aumentar a P_{O_2} arterial. Essa estimativa supõe que a hemoglobina (Hb) esteja entre 10-14 g/dL, que a PCO_2 arterial seja de 3,3-5,3 kPa (25-40 mmHg) e que a diferença arteriovenosa (a-v) na concentração do O_2 seja de 5 mL/100 mL. (Redesenhada segundo Benatar SR, Hewlett AM, Nunn JF. *The use of iso-shunt lines for control of oxygen therapy*. *Fr J Anaesth*, 1973, 45:711-718, com permissão. Copyright © The Board of Management and Trustees of the British Journal of Anaesthesia. Reproduzida com permissão de Oxford University Press/British Journal of Anaesthesia.)

Efeitos da hipoxia. Nos últimos tempos, houve uma ampliação significativa em nossos conhecimentos acerca das alterações celulares e bioquímicas que ocorrem depois dos episódios agudos e crônicos de hipoxia. Independentemente da causa, ela provoca alteração acentuada da expressão genética, em parte mediada pelo fator $1-\alpha$ indutível pela hipoxia (Brahimi-Horn e Pouyssegur, 2009). Por fim, leva à cessação do metabolismo aeróbico, ao esgotamento das reservas intracelulares de compostos ricos em energia, à disfunção celular e à morte. O intervalo decorrido até a morte celular depende das demandas metabólicas relativas de cada tecido, das reservas de oxigênio e energia e da capacidade anaeróbica. Os tempos de sobrevivência (intervalo decorrido entre o início da parada circulatória e a ocorrência de disfunção significativa dos órgãos) variam de 1-2 min no córtex cerebral até cerca de 5 min no coração e 10 min no rim e no fígado; se a perfusão for reiniciada, há alguma possibilidade de recuperação. Os limites de recuperação (duração da hipoxia, além da qual a recuperação não é mais possível) são cerca de 4-5 vezes maiores. Os graus menos profundos de hipoxia

produzem efeitos fisiológicos progressivos nos diversos sistemas do organismo (Nunn, 2005b). As respostas de sistemas orgânicos individuais à hipoxia estão resumidos a seguir.

Sistema respiratório. A hipoxia estimula os barorreceptores das carótidas e da aorta a aumentarem a frequência e a profundidade das respirações. O volume-minuto quase duplica quando indivíduos normais inspiram gases com PO_2 de 6,6 kPa (50 mmHg). A dispnéia nem sempre ocorre com a hipoxia simples, mas se evidencia quando o volume respiratório por minuto aproxima-se da metade da capacidade respiratória máxima; isso pode ocorrer depois de esforços mínimos nos pacientes com capacidade respiratória máxima reduzida por doenças pulmonares. Em geral, há poucos sinais premonitórios antes da perda da consciência causada pela hipoxia.

Sistema cardiovascular. A hipoxia causa ativação reflexa do sistema nervoso simpático por mecanismos autônomos e humorais e provoca taquicardia e elevação do débito cardíaco. Entretanto, a resistência vascular periférica diminui principalmente por mecanismos de autorregulação local, cujo resultado final geralmente é a manutenção da pressão arterial, a menos que a hipoxia seja prolongada ou grave. Ao contrário da circulação sistêmica, a hipoxia causa vasoconstrição e hipertensão pulmonares, uma extensão da resposta vascular regional normal que equipara a perfusão à ventilação com o objetivo de otimizar a troca gasosa nos pulmões (vasoconstrição pulmonar hipóxica).

SNC. O SNC tem a menor capacidade de tolerar hipoxia, que se evidencia inicialmente por redução da capacidade intelectual, diminuição da capacidade de raciocinar e disfunção psicomotora. Esse estado progride para confusão e agitação e, por fim, leva o paciente ao estupor, ao coma e à morte, à medida que a PO_2 arterial diminui abaixo de 4-5,3 kPa (30-40 mmHg). Em geral, as vítimas não tomam consciência dessa progressão.

Efeitos celulares e metabólicos. Quando a PO_2 mitocondrial diminui a menos de cerca de 0,13 kPa (1 mmHg), o metabolismo aeróbico cessa e as reações glicolíticas anaeróbicas menos eficientes tornam-se responsáveis pela geração de energia para as células. Os produtos finais do metabolismo anaeróbico (p. ex., ácido láctico) são liberados na circulação em quantidades significativas. As bombas iônicas dependentes de energia ficam mais lentas e os gradientes iônicos transmembrana desaparecem. As concentrações intracelulares do Na^+ , Ca^{2+} e H^+ aumentam e, por fim, levam à morte celular. O intervalo decorrido até esse instante depende das demandas metabólicas relativas, da capacidade de armazenamento do oxigênio e da capacidade anaeróbica de cada órgão. Paradoxalmente, a recuperação da perfusão e oxigenação antes que haja morte celular por hipoxia pode resultar em uma forma acelerada de destruição celular (síndrome da isquemia-reperfusão), que parece ser atribuída à formação de radicais livres de oxigênio altamente reativos.

Adaptação à hipoxia. A hipoxia prolongada causa alterações fisiológicas adaptativas, que foram estudadas mais detalhadamente nos indivíduos expostos às altitudes elevadas. Essas adaptações incluem o aumento das quantidades de alvéolos pulmonares, elevações das concentrações da hemoglobina no sangue e da mioglobina nos músculos e a redução da resposta ventilatória à hipoxia. A exposição breve às altitudes elevadas produz alterações adaptativas semelhantes. Entretanto, nos indivíduos suscetíveis, a exposição súbita às altitudes elevadas pode causar o *mal agudo das*

montanhas, uma síndrome que se caracteriza por cefaleia, náuseas, dispnéia, distúrbios do sono e déficit de raciocínio com progressão para edemas pulmonar e cerebral. O mal das montanhas é tratado com repouso e analgésicos quando brando ou com administração de oxigênio suplementar, pela descida a uma altitude mais baixa, ou pela elevação da pressão ambiente quando mais grave. A acetazolamida (um inibidor da anidrase carbônica) e dexametasona também podem ser eficazes. Em geral, essa síndrome pode ser evitada pela ascensão lenta às altitudes elevadas, permitindo tempo para que ocorram adaptações.

Alguns aspectos da fisiologia fetal e neonatal são resquícios inequívocos dos mecanismos de adaptação encontrados nos animais tolerantes à hipoxia (Mortola, 1999), incluindo-se os desvios da curva de dissociação da oxi-hemoglobina (hemoglobina fetal), reduções da taxa metabólica e da temperatura corporal (modo do tipo hibernação), diminuições da frequência cardíaca e redistribuição circulatória (como se observa nos mamíferos mergulhadores) e redirecionamento da utilização da energia do crescimento para a manutenção do metabolismo. Essas adaptações provavelmente explicam a tolerância relativa do feto e do recém-nascido à hipoxia crônica (insuficiência uterina) e de curta duração.

Inalação de oxigênio

Efeitos fisiológicos da inalação de oxigênio. A inalação de oxigênio é usada principalmente para reverter ou evitar o desenvolvimento da hipoxia, as demais consequências geralmente são secundárias. Entretanto, quando o oxigênio é inspirado em quantidades excessivas ou por períodos prolongados, podem ocorrer alterações fisiológicas secundárias e efeitos tóxicos.

Sistema respiratório. A inalação de oxigênio a 1 atm ou mais causa depressão respiratória branda nos indivíduos normais, possivelmente como consequência da supressão da atividade tônica dos quimiorreceptores. Entretanto, a ventilação geralmente aumenta depois de alguns minutos da sua inalação, em virtude do aumento paradoxal da tensão do dióxido de carbono nos tecidos. Esse aumento é causado pela elevação da concentração da oxi-hemoglobina no sangue venoso, que resulta na remoção menos eficiente do dióxido de carbono presente nos tecidos.

Em uma porcentagem pequena dos pacientes, cujos centros respiratórios estão deprimidos pela retenção crônica do dióxido de carbono, por traumatismo ou por fármacos, a ventilação é mantida principalmente pela estimulação dos quimiorreceptores aórticos e carotídeos, fenômeno geralmente conhecido como *estímulo hipóxico*. O fornecimento de quantidades excessivas de oxigênio pode deprimir esse estímulo e causar acidose respiratória. Nesses casos, o oxigênio suplementar deve ser titulado cuidadosamente para assegurar uma saturação arterial adequada. Se houver hipoventilação, o paciente deverá receber suporte com respirador artificial, com ou sem intubação endotraqueal.

A expansão dos alvéolos pouco ventilados é mantida em parte pela concentração do nitrogênio no gás alveolar; o nitrogênio é pouco solúvel e, desta forma, permanece nos espaços aéreos enquanto o oxigênio é absorvido. As concentrações altas de oxigênio liberadas nas regiões pulmonares mal ventiladas diluem a concentração do nitrogênio e podem favorecer ao desenvolvimento de atelectasia de absorção, que em alguns casos acentua o *shunt* e causa agravamento paradoxal da hipoxemia depois de um período de oxigenoterapia.

Sistema cardiovascular. Além de reverter os efeitos da hipoxia, as consequências fisiológicas da inalação de oxigênio no sistema cardiovascular têm pouco significado. A frequência e o débito cardíacos são ligeiramente reduzidos quando o indivíduo respira oxigênio a 100% e a pressão arterial pouco se altera. Embora a pressão arterial pulmonar sofra pequenas alterações nos indivíduos normais tratados com inalação de oxigênio, as pressões arteriais pulmonares altas dos pacientes que vivem nas altitudes elevadas e têm hipertensão pulmonar associada à hipoxia crônica podem reverter com a oxigenoterapia, ou depois do retorno ao nível do mar. Em especial, nos recém-nascidos com cardiopatias congênitas e *shunt* do débito cardíaco da esquerda para a direita, a suplementação de oxigênio deve ser regulada cuidadosamente em vista do risco de reduzir ainda mais a resistência vascular pulmonar e ampliar o fluxo sanguíneo dos pulmões.

Metabolismo. A inalação de oxigênio a 100% não produz alterações detectáveis no consumo de oxigênio, na produção do dióxido de carbono, no quociente respiratório ou na utilização da glicose.

Administração de oxigênio

O oxigênio é fornecido sob a forma de gás comprimido em cilindros de aço e na pureza de 99% conhecida como *grau médico*. A maioria dos hospitais dispõe de oxigênio canalizado proveniente de recipientes isolados de oxigênio líquido, que é levado até as áreas de uso frequente. Por motivos de segurança, os cilindros e as tubulações de oxigênio têm código de cores (verde, nos EUA) e utiliza-se algum tipo de especificação das conexões mecânicas para evitar a ligação de outros gases aos sistemas de oxigênio. Para uso domiciliar, existem concentradores de oxigênio que utilizam as tecnologias de peneiramento molecular, membranas ou separação eletroquímica. Esses sistemas produzem oxigênio entre 30 e 95%, dependendo da taxa de fluxo.

O oxigênio é administrado por inalação, exceto durante a circulação extracorporeal, quando é dissolvido diretamente no sangue circulante. Para o controle preciso da FI_{O_2} , é necessário usar um sistema de fornecimento fechado com vedação de ar até a via respiratória do paciente e separação total dos gases inspirados e expirados. Em todos os outros sistemas, a FI_{O_2} realmente fornecida dependerá do padrão ventilatório (*i.e.*, volume corrente, relação entre os tempos inspiratório e expiratório e fluxo inspiratório) e das características do sistema de fornecimento.

Sistemas de baixo fluxo. Os sistemas de baixo fluxo, nos quais o fluxo de oxigênio é menor do que a taxa do fluxo inspiratório, têm capacidade limitada de elevar a FI_{O_2} porque dependem do ar ambiente retido para estabelecer o equilíbrio do gás inspirado. A FI_{O_2} desses sistemas é extremamente sensível às pequenas alterações do padrão ventilatório. As cânulas nasais — pequenos forcados flexíveis que se adaptam bem dentro das narinas — fornecem oxigênio a uma taxa entre 1-6 L/min. A nasofaringe funciona como reservatório para o armazenamento do oxigênio e os pacientes podem respirar pela boca ou pelo nariz, contanto que as vias nasais permaneçam desimpedidas. Em geral, esses dispositivos atingem FI_{O_2} entre 24 e 28% com volumes de 2-3 L/min. É possível conseguir FI_{O_2} de até 40% com taxas de fluxo maiores, embora isso não seja bem tolerado por perío-

dos mais longos porque há ressecamento das mucosas. A máscara facial simples, que é de plástico transparente com orifícios laterais para eliminação dos gases expirados e retenção do ar inspirado, é usada quando se torna necessário administrar concentrações mais altas de oxigênio sem controle preciso. A FI_{O_2} máxima da máscara facial pode ser aumentada de cerca de 60% com 6-15 L/min para 85% ou mais com o acréscimo de um reservatório de 600-1.000 mL. Com esse tipo de máscara de re-respiração parcial, a maior parte do volume inspirado é puxada para o reservatório, evitando a diluição pelo arrastamento do ar ambiente.

Sistemas de alto fluxo. O dispositivo de fornecimento de oxigênio de alto fluxo mais comumente utilizado é a máscara de Venturi, especialmente desenhada para captar o ar ambiente em uma taxa fixa e, desta forma, fornecer FI_{O_2} relativamente constante com taxas de fluxo comparativamente altas. Tipicamente, cada suplemento desenhado para operar com uma taxa específica de fluxo de oxigênio e são necessários suplementos diferentes para alterar a FI_{O_2} . Os valores mais baixos de FI_{O_2} fornecidos usam taxas de retenção maiores, o que resulta em fluxos totais mais altos (oxigênio mais ar retido) ao paciente variando entre 80 L/min com FI_{O_2} de 24%, até 40 L/min com FI_{O_2} de 50%. Embora essas taxas de fluxo sejam muito maiores do que as conseguidas com os dispositivos de baixo fluxo, elas ainda são menores do que os fluxos inspiratórios máximos dos pacientes em angústia respiratória e, por essa razão, a concentração efetivamente fornecida de oxigênio pode ser menor do que o valor nominal. Os nebulizadores de oxigênio, outro tipo de dispositivo de Venturi, fornecem oxigênio umidificado aos pacientes com FI_{O_2} entre 35 e 100% com taxas de fluxo altas. Por fim, os misturadores fornecem concentrações altas de oxigênio inspirado com taxas de fluxo muito altas. Esses dispositivos misturam ar comprimido e oxigênio sob alta pressão para atingir qualquer concentração de oxigênio entre 21 e 100% com taxas de fluxo de até 100 L/min. Esses mesmos misturadores são usados para assegurar o controle da FI_{O_2} de respiradores, aparelhos de CBAP/BiPAP, oxigenadores e outros dispositivos com demandas semelhantes. Também nesses casos, apesar dos fluxos altos, o fornecimento de FI_{O_2} alta a determinado paciente depende da manutenção da vedação bem adaptada à via respiratória e/ou a utilização de reservatórios para diminuir a retenção do ar ambiente diluente.

Monitoração da oxigenação. Monitoração e titulação são necessárias para atingir o objetivo terapêutico da oxigenoterapia e evitar complicações e efeitos colaterais. Embora a cianose seja um sinal físico de importância clínica significativa, ela não é um indicador precoce, sensível ou confiável da oxigenação. A cianose ocorre quando cerca de 5 g/dL de desoxiemoglobina estiverem presentes no sangue arterial, o que representa uma saturação de oxigênio em torno de 67% quando o indivíduo tiver quantidades normais de hemoglobina (15 g/dL). Entretanto, quando a anemia reduz a hemoglobina para 10 g/dL, a cianose não aparece senão quando a saturação do sangue arterial tiver diminuído a 50%. As abordagens invasivas usadas para monitorar a oxigenação são: análise laboratorial intermitente dos gases no sangue arterial ou venoso misto e colocação de cânulas intravasculares capazes de fazer a medição contínua da pressão de oxigênio. Esse último método baseia-se na oximetria de fibra óptica e é usado comumente para a monitoração contínua da saturação da hemoglobina do sangue venoso misto como indicador da taxa de extração tecidual de oxigênio, geralmente nos pacientes em estado crítico.

A monitoração não invasiva da saturação arterial de oxigênio pode ser conseguida com uso de oximetria transcutânea de pulso, na qual a saturação do oxigênio é medida a partir da absorção diferencial

da luz pela oxiemoglobina e desoxiemoglobina; a saturação arterial é determinada a partir do componente pulsátil desse sinal. A aplicação é simples e não é necessário calibrar o aparelho. A oximetria de pulso mede a saturação da hemoglobina e não a PO_2 . Esse método não é sensível aos aumentos da PO_2 acima dos níveis exigidos para saturar o sangue por completo. A oximetria de pulso é muito útil à monitoração da adequação da oxigenação durante procedimentos que necessitam de sedação ou anestesia; para a avaliação e monitoração rápidas dos pacientes potencialmente comprometidos; e para a titulação da oxigenoterapia nos casos em que houver preocupação quanto à toxicidade ou aos efeitos colaterais do excesso de oxigênio. A espectroscopia no infravermelho próximo (NIRS) é uma técnica não invasiva que está sendo usada para monitorar o teor de oxigênio no córtex cerebral. Diferentemente da oximetria de pulso, a NIRS mede toda a luz refletida tanto no sangue arterial pulsátil quanto no sangue venoso não pulsátil, o compartimento primário no leito vascular cerebral. NIRS é útil para monitorar a oxigenação cerebral nos procedimentos cirúrgicos envolvendo derivação cardiopulmonar e parada circulatória (Guarracino, 2008).

Complicações da oxigenoterapia. A administração de oxigênio suplementar não é isenta de complicações potenciais. Além da possibilidade de facilitar o desenvolvimento da atelectasia de absorção e deprimir a ventilação (analisadas nos parágrafos anteriores), os fluxos altos de oxigênio seco podem ressecar e irritar as superfícies mucosas das vias respiratórias e dos olhos, além de reduzir o transporte mucociliar e dificultar a eliminação das secreções. Por essa razão, o oxigênio umidificado deve ser usado quando for necessário tratar o paciente por períodos longos (> 1 hora). Por fim, qualquer atmosfera enriquecida com oxigênio acarreta risco de incêndio e devem ser tomadas precauções apropriadas no centro cirúrgico e nos lares dos pacientes tratados com oxigênio.

É importante compreender que a hipoxemia ainda pode ocorrer, apesar da administração de oxigênio suplementar. Além disso, quando se administram suplementos de oxigênio, a insaturação ocorre em uma fase mais tardia depois da obstrução das vias respiratórias ou da hipoventilação, o que pode retardar a detecção dessas complicações críticas. Portanto, independentemente da administração de oxigênio a um paciente sob risco de desenvolver essas complicações, é essencial que a saturação de oxigênio e a adequação da ventilação sejam avaliadas a intervalos frequentes.

Usos terapêuticos do oxigênio

Correção da hipoxia. A indicação terapêutica principal da administração de oxigênio é corrigir a hipoxia. Na maioria dos casos a hipoxia é uma consequência de uma doença subjacente e, desse modo, a administração de oxigênio deve ser entendida como uma medida temporária. Os esforços devem ser voltados para a eliminação da causa. Por exemplo, a obstrução das vias respiratórias provavelmente não melhora com o aumento da pressão de oxigênio inspirado, caso a obstrução não seja eliminada. O mais importante é que, embora a hipoxemia causada pela hipoventilação associada à *overdose* de narcóticos possa ser melhorada com a administração de oxigênio suplementar, o paciente ainda estará sob risco de desenvolver insuficiência respiratória, caso a ventilação não seja aumentada por estimulação, reversão dos efeitos dos narcóticos ou ventilação mecânica. A hipoxia causada pela maioria das doenças pulmonares pode ser atenuada, pelo menos em parte, pela administração de oxigênio, proporcionando tempo para que o tratamento definitivo reverta o processo primário. Por essa razão, a administração de oxigênio é uma medida terapêutica básica e importante a ser aplicada em todas as formas de hipoxia.

Redução da pressão parcial de um gás inerte. Como o nitrogênio constitui cerca de 79% do ar ambiente, ele é o gás predominante na maioria dos espaços do corpo preenchidos por ar. Em algumas situações, como a distensão intestinal por obstrução ou ileo, embolia gasosa intravascular ou pneumotórax, é recomendável reduzir o volume de espaços preenchidos por ar. Como o nitrogênio é relativamente insolúvel, a inalação de concentrações altas de oxigênio (e consequentemente de concentrações baixas de nitrogênio) diminui rapidamente a pressão parcial corporal total do nitrogênio e produz um gradiente significativo para a sua remoção dos espaços aéreos. A administração de oxigênio aos pacientes com embolia gasosa também é benéfica porque ajuda a corrigir a hipoxia localizada distalmente à obstrução vascular. No caso de *doença descompressiva* (ou *mal dos mergulhadores*), a redução da pressão dos gases inertes no sangue e nos tecidos por meio da inalação de oxigênio antes ou durante a descompressão barométrica reduz a supersaturação que ocorre depois da descompressão, de modo que não se formem bolhas de ar. Se houver formação de bolhas nos tecidos ou nos vasos sanguíneos, a administração de oxigênio terá a mesma indicação descrita nos casos de embolia gasosa.

Oxigenoterapia hiperbárica. O oxigênio pode ser administrado em pressão mais alta que a atmosférica em câmaras hiperbáricas (Thom, 2009). Os usos clínicos de oxigenoterapia hiperbárica incluem o tratamento de traumatismo, queimaduras, lesão por radiação, infecções, úlceras não cicatrizadas, enxertos de pele, espasticidade e outras condições neurológicas. As câmaras hiperbáricas podem resistir a pressões que variam de 200-600 kPa (2-6 atm), embora raramente se utilizem pressões de oxigênio inalado acima de 300 kPa (3 atm). As câmaras variam de unidades para uma única pessoa até estabelecimentos com vários quartos que contêm equipamento médico complexo.

A oxigenoterapia hiperbárica tem dois componentes: elevação da pressão hidrostática e aumento da pressão do oxigênio. Esses dois fatores são necessários ao tratamento da doença da descompressão e embolia gasosa. A pressão hidrostática reduz o volume das bolhas e a ausência do nitrogênio no gás inspirado aumenta o gradiente necessário à sua eliminação, reduzindo a hipoxia dos tecidos distais. O aumento da pressão do oxigênio no nível tecidual é o objetivo terapêutico principal para outras indicações da oxigenoterapia hiperbárica. Os aumentos ainda que discretos da PO_2 nas áreas isquêmicas acentuam a atividade bactericida dos leucócitos e estimulam a angiogênese. As exposições breves e repetidas ao oxigênio hiperbárico podem melhorar a terapia para osteomielite crônica refratária, osteorradionecrose, lesões por esmagamento ou recuperação de enxertos cutâneos e teciduais comprometidos. A pressão elevada do oxigênio pode ser bacteriostática e útil no tratamento da disseminação das infecções por *Clostridium perfringens* e mionecrose por clostrídeos (gangrena gasosa).

O oxigênio hiperbárico pode ser útil na hipoxia generalizada. Na intoxicação por CO, a hemoglobina (Hb) e mioglobina ficam indisponíveis para a ligação ao O_2 , tendo em vista a afinidade mais alta dessas proteínas pelo CO. A afinidade pelo CO é aproximadamente 250 vezes maior do que a do oxigênio; desse modo, a concentração alveolar de CO de 0,4 mmHg (1/250 da concentração de O_2 alveolar, que é de cerca de 100 mmHg) competirá em iguais condições pelos locais de ligação do O_2 à hemoglobina. A PO_2 alta facilita a competição do O_2 pelos locais de ligação da Hb, à medida que o CO é permutado nos alvéolos. Além disso, o oxigênio hiperbárico aumenta a disponibilidade de O_2 dissolvido no sangue (Quadro 19-4). Em uma experiência clínica randômica (Weaver e cols., 2002), o oxigênio hiperbárico diminuiu a incidência das sequelas neurológicas de curto e longo prazos depois da intoxicação por CO. O uso

ocasional do oxigênio hiperbárico na intoxicação por cianeto tem as mesmas bases teóricas. Ele pode ser útil aos pacientes com anemia aguda grave, porque quantidades suficientes de oxigênio podem ser dissolvidas no plasma a 3 atm para atender às demandas metabólicas. Esse tratamento deve ser limitado porque a toxicidade do oxigênio depende da PO_2 alta, não da concentração sanguínea do oxigênio.

Os efeitos adversos da oxigenoterapia hiperbárica incluem barotrauma do ouvido médio, toxicidade do SNC, convulsões, toxicidade pulmonar e pneumonia. As contraindicações à oxigenoterapia hiperbárica incluem pneumotórax e tratamento concomitante com doxorubicina, bleomicina ou dissulfiram. As contraindicações relativas incluem as infecções do trato respiratório, doença pulmonar obstrutiva crônica, febre, distúrbios convulsivos, neurite óptica, gravidez, uso concomitante de esteroide e claustrofobia.

Toxicidade do oxigênio

O oxigênio é usado na produção de energia celular e é crucial ao metabolismo das células. Contudo, ele tem ações deletérias no nível celular. A sua toxicidade pode resultar de produção aumentada de peróxido de hidrogênio e radicais reativos, como ânion superóxido, oxigênio singlete e radicais hidroxila, que agredem e lesam os lipídeos, as proteínas e outras macromoléculas, principalmente as que fazem parte das membranas biológicas. Alguns fatores limitam a toxicidade dos radicais reativos derivados do oxigênio, incluindo-se enzimas, como a superóxido dismutase, a glutathione peroxidase e a catalase, que eliminam os subprodutos tóxicos do oxigênio, assim como os agentes redutores como ferro, glutathione e ascorbato. Entretanto, esses fatores não são suficientes para evitar as ações destrutivas do oxigênio quando os pacientes ficam expostos às concentrações altas por períodos longos. Os tecidos mostram diferente sensibilidade aos seus efeitos tóxicos e isso provavelmente é resultante das diferenças na taxa de produção dos compostos reativos e dos mecanismos protetores de cada tecido.

Vias respiratórias. Em geral, o sistema pulmonar é o primeiro a evidenciar efeitos tóxicos em função da sua exposição contínua às pressões mais altas de oxigênio no corpo. Alterações sutis da função pulmonar podem ocorrer em 8-12 h depois do início da exposição ao oxigênio a 100%. Os aumentos da permeabilidade capilar, que ampliam o gradiente de oxigênio alvéolo-arterial e por fim agravam a hipoxemia, assim como a depressão da função respiratória, podem ser detectados depois de apenas 18 h de exposição (Clark, 1988). Entretanto, para que ocorram lesões graves e mortes, a exposição deve ser muito mais prolongada. A lesão pulmonar está diretamente relacionada com a pressão do oxigênio inspirado e concentrações iguais ou inferiores a 0,5 atm parecem ser seguras por longos períodos. O endotélio capilar é o tecido mais sensível do pulmão. A lesão endotelial acarreta perda de superfície por edema intersticial e extravasamento de líquidos para dentro dos alvéolos.

As reduções das concentrações do oxigênio inspirado ainda são a principal medida terapêutica para a sua toxicidade. A tolerância também pode ter um papel protetor contra a toxicidade do oxigênio, porque os animais expostos por curtos períodos a pressões elevadas de oxigênio ficaram depois mais resistentes aos efeitos tóxicos. Nos seres humanos, a sensibilidade também pode ser modificada pela exposição prévia às concentrações altas e baixas de oxigênio. Esses

estudos sugeriram claramente que as alterações do surfactante alveolar e os níveis celulares das enzimas antioxidantes desempenham um papel importante na proteção contra os efeitos tóxicos do oxigênio.

Sistema nervoso. A retinopatia da prematuridade (RDP) é uma doença ocular em lactentes prematuros que envolve a vascularização anormal do desenvolvimento da retina que pode resultar de toxicidade do oxigênio ou hipoxia relativa (Lutty e cols., 2006). Essas alterações da retina podem progredir para cegueira e provavelmente são causadas por proliferação fibrovascular. As complicações relacionadas com o SNC são raras e a toxicidade ocorre apenas em condições hiperbáricas, quando a exposição fica acima de 200 kPa (2 atm). Os sinais e sintomas são convulsões e alterações visuais, que regredem quando a pressão do oxigênio é trazida ao normal. As concentrações de oxigênio inspirado aumentadas frequentemente são administradas em pacientes que têm lesão do sistema nervoso central isquêmica aguda sustentada. Nos recém-nascidos prematuros e naqueles que tiveram asfixia *in utero*, a hiperoxia e a hipocapnia estão associadas a desfechos neurológicos piores (Klinger e cols., 2005). De maneira semelhante, em estudos pré-clínicos, a ressuscitação de parada cardíaca com concentrações altas de oxigênio inspirado leva a desfechos piores (Balan e cols., 2006). Esses dados indicam que a oxigenoterapia deve ser titulada para manter PO_2 aceitável e que a hiperoxemia deve ser evitada (Sola, 2008).

DIÓXIDO DE CARBONO

Transferência e eliminação do dióxido de carbono

O dióxido de carbono (CO_2) é produzido pelo metabolismo a uma taxa praticamente igual ao consumo de oxigênio. Em repouso, esse valor é de cerca de 3 mL/kg/min, mas pode aumentar acentuadamente durante a realização de exercícios extenuantes. Ele difunde-se rapidamente das células para a corrente sanguínea, onde é transportado em parte sob a forma de íon bicarbonato (HCO_3^-) e, parcialmente, em combinação química com a hemoglobina e as proteínas plasmáticas e o restante em solução a uma pressão parcial de cerca de 6 kPa (46 mmHg) no sangue venoso misto. É transportado aos pulmões, de onde normalmente é exalado na mesma taxa em que é produzido, resultando em uma pressão parcial de cerca de 5,2 kPa (40 mmHg) nos alvéolos e no sangue arterial. A elevação da PCO_2 causa acidose respiratória e pode ser decorrente da redução da ventilação ou da inalação de dióxido de carbono, enquanto a ampliação da ventilação diminui a PCO_2 e causa alcalose respiratória. Como o dióxido de carbono é facilmente difusível, as alterações da PCO_2 e do pH sanguíneos são imediatamente refletidas pelas alterações intracelulares da PCO_2 e do pH.

Efeitos do dióxido de carbono

As alterações da PCO_2 e do pH produzem efeitos generalizados no organismo, principalmente na respiração, na circulação e no SNC. Os livros de texto de fisiologia respiratória contêm discussões mais detalhadas desses e de outros efeitos do CO_2 (Nunn, 2005a).

Respiração. O dióxido de carbono atua como estímulo potente e rápido à ventilação em relação direta com a concentração do gás inspirado. Nos indivíduos normais, a inalação de dióxido de carbono a 10% pode produzir volumes-minuto de 75 L/min. O CO_2 estimula a respiração por acidificação dos quimiorreceptores centrais e corpos carotídeos periféricos (Guyenet, 2008). Os níveis altos de PCO_2 causam broncodilatação, enquanto a hipocapnia provoca contração da musculatura lisa das vias respiratórias; essas respostas podem desempenhar um papel importante no equilíbrio entre ventilação e perfusão (Duane e cols., 1979).

Circulação. Os efeitos circulatórios do dióxido de carbono resultam das suas ações locais diretas e dos seus resultados no sistema nervoso autônomo, que são mediados por suas ações centrais. O efeito direto do dióxido de carbono no coração — redução da contratilidade — é atribuído às alterações do pH e redução da responsividade ao Ca^{2+} do miofilamento (van den Bos e cols., 1979). O efeito direto nos vasos sanguíneos sistêmicos causa vasodilatação. O dióxido de carbono provoca ativação generalizada do sistema nervoso simpático e aumenta as concentrações plasmáticas da epinefrina, da norepinefrina, da angiotensina e de outros peptídeos vasoativos. Os resultados da ativação do sistema nervoso simpático geralmente são contrários aos efeitos locais do dióxido de carbono. Os efeitos simpáticos consistem em aumentos da contratilidade e frequência cardíacas e em vasoconstrição (Capítulo 12).

Por essa razão, o equilíbrio entre os efeitos locais e simpáticos contrários determina a resposta circulatória final ao dióxido de carbono. Os efeitos finais da inalação desse gás são elevações do débito e da frequência cardíacas, e da pressão arterial. Entretanto, nos vasos sanguíneos as ações vasodilatadoras diretas do dióxido de carbono parecem ser mais importantes e a resistência periférica total diminui quando a PCO_2 aumenta. O dióxido de carbono também é um estímulo potente à vasodilatação coronariana. As arritmias cardíacas associadas à elevação da PCO_2 são causadas pela liberação das catecolaminas.

A *hipocapnia* produz efeitos contrários: redução da pressão arterial e vasoconstrição da pele, dos intestinos, do cérebro, rim e coração. Na prática clínica, esses efeitos são utilizados favoravelmente com a hiperventilação para reduzir a hipertensão intracraniana.

SNC. A hipercapnia deprime a excitabilidade do córtex cerebral e aumenta o limiar de percepção da dor cutânea por meio de uma ação central. Essa depressão central tem importância terapêutica. Por exemplo, nos pacientes hipoventilados porque estão usando narcóticos ou anestésicos, a elevação da PCO_2 pode acentuar ainda mais a depressão do SNC que, por sua vez, pode aprofundar a depressão respiratória. Esse ciclo de retroalimentação positiva pode ter consequências letais. A inalação de concentrações altas do dióxido de carbono (cerca de 50%) causa depressão cortical e subcortical acentuada semelhante à que é produzida pelos agentes anestésicos.

Métodos de administração. O dióxido de carbono é comercializado em cilindros metálicos cinzas sob a forma de gás puro ou misturado com oxigênio. Em geral, esse gás é administrado por máscara facial em concentrações de 5-10% em combinação com o oxigênio. Outro método de administração temporária é a re-respiração (p. ex., por meio de um circuito respiratório para anestesia com derivação do tubo com cal de soda, ou por um método mais simples como respirar dentro de um saco de papel). Uma questão de segurança potencialmente importante é que os tanques contendo dióxido de carbono e oxigênio têm a mesma cor dos cilindros que contêm dióxido de carbono a 100%. Explosões e incêndios têm ocorrido depois da utilização inadvertida dos cilindros com a mistura dos gases em locais onde existe risco de incêndio (p. ex., utilização do eletrocautério durante a cirurgia laparoscópica).

Usos terapêuticos. O CO_2 é usado na insuflação necessária à realização dos procedimentos endoscópicos (p. ex., cirurgia laparoscópica), porque esse gás é altamente solúvel e não favorece a combustão. Por essa razão, qualquer embolia gasosa accidental é dissolvida e eliminada mais facilmente por meio do sistema respiratório. O dióxido de carbono pode ser usado para inundação do campo cirúrgico durante cirurgia cardíaca. Em virtude da sua densidade, esse gás desloca o ar que circunda o coração aberto, de modo que todas as bolhas de ar retidas no coração sejam de dióxido de carbono, em vez de nitrogênio insolúvel (Nadolny e Svensson, 2000). Pelas mesmas razões, o CO_2 é usado para dissolver bolhas durante a circulação extracorpórea e circuitos de oxigenação por membrana extracorpórea (OMEC). Esse gás é usado para ajustar o pH durante procedimentos de circulação extracorpórea, enquanto o paciente estiver resfriado.

Hipocapnia, com sua alcalose respiratória acompanhante, ainda tem alguns usos na anestesia. Ela contrai os vasos cerebrais, reduzindo ligeiramente o tamanho do cérebro e portanto pode facilitar o desempenho de neurocirurgias. Embora a hipocapnia de curto prazo seja eficaz para este propósito, a hipocapnia sustentada foi associada a desfechos piores em pacientes com traumatismo craniano (Muizelaar e cols., 1991). Consequentemente, a hipocapnia deve ser instituída com uma indicação claramente definida e a normocapnia deve ser reestabelecida assim que a indicação para hipocapnia não for mais aplicável.

ÓXIDO NÍTRICO

O óxido nítrico (NO) é um radical livre gasoso conhecido há muitos anos como poluente do ar e toxina potencial. O NO é atualmente conhecido como uma molécula de sinalização celular endógena essencial com um número crescente de potenciais aplicações terapêuticas.

O NO endógeno é produzido a partir da L-arginina por um grupo de enzimas conhecidas como NO sintetases (neural, induzível e endotelial). Esse gás é um mensageiro intracelular e intercelular implicado em várias reações fisiológicas e fisiopatológicas que ocorrem em diversos tipos de células, incluindo os sistemas cardiovascular, imune e nervoso. O NO ativa a guanililciclase solúvel e aumenta o nível do GMP cíclico celular (Capítulo 3). Nos vasos sanguíneos, a liberação basal do NO produzido pelas células endoteliais é o determinante principal do tônus vascular em repouso; esse gás causa vasodilatação quando é sintetizado em resposta ao estresse de cisalhamento ou a vários agentes vasodilatadores (Capítulo 27). Além disso, o NO inibe a agregação e aderência plaquetárias. A produção reduzida desse mediador foi implicada em doenças como aterosclerose, hipertensão, vasospasmo cerebral e coronariano e lesão por isquemia-reperfusão. No sistema imune, o NO funciona como efector da citotoxicidade mediada pelos macrófagos e a produção excessiva desse mediador é um estímulo para a inflamação. Nos neurônios, ele atua como mediador da potencialização a longo prazo, da citotoxicidade causada pelo *N*-metil-D-aspartato (NMDA) e da neurotransmissão não adrenérgica e não colinérgica. Além disso, esse gás foi implicado como mediador das vias nociceptivas centrais (Capítulos 8 e 18).

O NO é rapidamente inativado na circulação pela oxiemoglobina e pela reação do NO com ferro heme, levando à formação de nitrosilemoglobina. Pequenas quantidades de metemoglobina também são produzidas e essas são convertidas em forma ferrosa de ferro heme pelo citocromo b5 redutase. A maior parte do NO inalado é excretada

na urina na forma de nitrato. A retirada rápida do NO pode resultar em um aumento de rebote da pressão pulmonar; a retirada gradual deve minimizar o fenômeno de rebote (Griffiths e Evans, 2005).

Usos terapêuticos. O NO quando inalado seletivamente dilata os vasos sanguíneos pulmonares com efeitos cardiovascular sistêmicos mínimos devido a sua inativação rápida pela oxiemoglobina na circulação pulmonar (Cooper, 1999). O equilíbrio ventilação-perfusão é preservado ou melhorado pelo NO porque o gás inalado é distribuído apenas para as áreas ventiladas dos pulmões e dilata só os vasos sanguíneos situados em contato direto com os alvéolos ventilados. Desse modo, o NO inalado diminui a pressão arterial pulmonar elevada e a resistência vascular pulmonar elevada e geralmente melhora a oxigenação. A dose de NO necessária para uma melhora da oxigenação é mais baixa do que a necessária para uma redução da pressão pulmonar (Griffiths e Evans, 2005).

O NO inalado (iNO) tem potencial como tratamento para várias doenças associadas à elevação da resistência vascular pulmonar. Em pacientes com síndrome da distrição respiratória do adulto (SDRA), o iNO é mais frequentemente usado para melhorar a oxigenação do que reduzir a pressão pulmonar. O NO realmente melhora a oxigenação mas seu efeito é transitório. Além disso, o uso de terapia com iNO não está associado a uma redução da duração da ventilação mecânica ou na morbidade ou mortalidade (Taylor e cols., 2004). As reduções mediadas por iNO na pressão pulmonar estimularam seu uso em pacientes com hipertensão pulmonar em outras situações clínicas. A redução transitória da pressão pulmonar foi relatada em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca (Winterhalter e cols., 2008) e transplante pulmonar (Ardehali e cols., 2001). Embora ocorram melhoras fisiológicas transitórias, o desfecho de longo prazo encontra-se essencialmente inalterado (Meade e cols., 2003). Vários experimentos de pequeno porte e relatos de casos sugeriram benefícios potenciais da inalação de NO em diversos distúrbios, incluindo-se hipertensão pulmonar e insuficiência cardíaca direita associada a transplante cardíaco ortotópico, derrame de circulação extracorpórea em pacientes adultos e naqueles com cardiopatias congênitas, colocação de dispositivo de assistência ventricular, na hipertensão pulmonar primária, na embolia pulmonar, na síndrome torácica aguda dos pacientes falcêmicos, na hérnia diafragmática congênita, no edema pulmonar das altitudes elevadas e no transplante de pulmão (Haddad e cols., 2000). Experimentos de grande porte prospectivos randômicos para essas doenças ainda não foram realizados, ou não conseguiram confirmar quaisquer alterações do prognóstico.

O NO inalado é aprovado pelo FDA para apenas uma indicação, hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (Mourani e cols., 2004). Uma revisão sistemática recente dos dados disponíveis em recém-nascidos mostrou que em recém-nascidos muito doentes com oxigenação precária, o iNO melhora a oxigenação mas não a mortalidade, reduz a incidência de displasia broncopulmonar comum nesta população ou reduz a incidência de lesão cerebral (Hintz e cols., 2007; Su e Chen, 2008). Ainda é preciso determinar se há subgrupos de pacientes que podem ter uma resposta favorável ao iNO.

Usos diagnósticos. A inalação de NO também é usada com várias finalidades diagnósticas. Essa técnica pode ser usada durante a catecterização cardíaca para avaliar com segurança e seletividade a capacidade de vasodilatação pulmonar dos pacientes com insuficiência cardíaca e dos lactentes com cardiopatia congênita. A inalação de

NO também é usada para determinar a capacidade de difusão (DL) através da unidade alveolocapilar. Nessa indicação, o NO é mais eficaz do que o dióxido de carbono porque tem maior afinidade pela hemoglobina e porque é mais hidrossolúvel à temperatura corporal (Haddad e cols., 2000).

O NO é produzido pelas vias respiratórias nasais e pelos pulmões dos seres humanos normais e pode ser detectado nos gases exalados. A determinação do nível de NO exalado fracionado (FeNO) é um marcador não invasivo para inflamação da via respiratória com utilidade na avaliação das doenças respiratórias, como asma, infecções das vias respiratórias e doenças pulmonares crônicas (Taylor e cols., 2006).

Toxicidade. Administrado em concentrações baixas (0,1-50 ppm) por inalação, o NO parece ser seguro e destituído de efeitos colaterais significativos. Efeitos pulmonares tóxicos podem ocorrer com níveis acima de 50-100 ppm. No contexto da poluição atmosférica pelo NO, a *Occupational Safety and Health Administration* estabeleceu o limite de exposição a 7 h na concentração de 50 ppm. Parte da toxicidade do NO pode estar relacionada com a sua oxidação adicional em dióxido de nitrogênio (NO₂) em presença de concentrações altas de oxigênio. Mesmo as baixas concentrações (2 ppm) de NO₂ são altamente tóxicas nos modelos animais com alterações detectáveis na histopatologia pulmonar, incluindo-se destruição dos cílios, hipertrofia e hiperplasia focal do epitélio dos bronquíolos terminais. Por essa razão, é importante manter em níveis baixos a formação de NO₂ durante o tratamento com NO. Isso pode ser conseguido pela administração de NO em um local no circuito respiratório o mais próximo possível do paciente e com cronometragem da administração de NO na inspiração. Exames laboratoriais sugeriram outros efeitos tóxicos potenciais da exposição crônica às doses baixas de NO inalado, incluindo-se inativação do surfactante e formação de peroxinitrito depois da interação com o superóxido. O óxido e o peroxinitrito foram implicados nos mecanismos celulares de toxicidade do oxigênio no pulmão e sistema nervoso central (Allen e cols., 2009). A capacidade demonstrada pelo NO de inibir ou alterar a função de algumas proteínas contendo ferro ou heme — incluindo-se as ciclo-oxigenases, lipo-oxigenases e citocromos oxidativos — assim como suas interações com a ribosilação do ADP, sugerem a necessidade de estudar mais detalhadamente o potencial tóxico do NO em condições terapêuticas (Haddad e cols., 2000).

A ocorrência de metemoglobinemia é uma complicação significativa da inalação de NO nas concentrações mais altas e existem relatos de óbitos raros depois das *overdoses* desse gás. Entretanto, a concentração sanguínea da metemoglobina geralmente não aumenta a níveis tóxicos com a utilização apropriada do NO inalatório. As concentrações de metemoglobina devem ser monitoradas intermitentemente durante a inalação de NO (Haddad e cols., 2000).

A inalação de NO pode inibir a função plaquetária e alguns estudos clínicos demonstraram aumentos do tempo de sangramento, embora não tenham sido descritas complicações hemorrágicas.

Nos pacientes com disfunção ventricular esquerda, o NO pode piorar ainda mais o desempenho do ventrículo esquerdo porque dilata a circulação pulmonar e aumenta o fluxo sanguíneo dessa câmara cardíaca e, desse modo, eleva a pressão atrial esquerda e favorece a formação de edema pulmonar. Nesses casos, é importante monitorar cuidadosamente o débito cardíaco, a pressão atrial esquerda ou a pressão capilar pulmonar em cunha.

Apesar dessas preocupações, existem poucos relatos de toxicidade humana associada à sua inalação. Os requisitos mais importantes para a inalação terapêutica segura desse gás são:

- monitoração contínua das concentrações de NO e NO₂ por quimioluminescência ou analisadores eletroquímicos
- calibração frequente do equipamento de monitoração
- análises intermitentes dos níveis sanguíneos da metemoglobina
- uso de cilindros certificados de NO
- administração da menor concentração de NO necessária para produzir o efeito terapêutico desejado

Métodos de administração. A duração do tratamento dos pacientes com NO inalatório é muito variável, com doses entre 0,1-40 ppm por períodos de algumas horas até várias semanas. Com o objetivo de reduzir a possibilidade de ocorrer toxicidade, a concentração eficaz mínima de NO inalado deve ser determinada para cada paciente. Como a sensibilidade ao NO pode variar no paciente durante o curso da administração, a determinação da relação dose-resposta em uma base frequente deve ajudar na titulação da dose ideal de NO. Existem no comércio sistemas de administração de NO que liberam concentrações inspiratórias exatas entre 0,1-80 ppm e, simultaneamente, medem as concentrações de NO e NO₂. A concentração inspirada constante de NO é conseguida pela administração do gás misturado ao nitrogênio pelo segmento inspiratório do circuito do respirador, seja na modalidade contínua ou em pulsos. Embora a inalação de NO possa ser realizada nos pacientes que respiram espontaneamente por meio de uma máscara firmemente adaptada, esse gás geralmente é administrado com a respiração artificial. A administração por cânula nasal está sendo estudada em experiências terapêuticas de administração domiciliar para o tratamento da hipertensão pulmonar primária (Griffiths e cols., 2005).

HÉLIO

O hélio (He) é um gás inerte, cujas indicações diagnósticas e clínicas são asseguradas por sua densidade e solubilidade baixas e por sua condutividade térmica alta. É produzido por separação do gás natural liquefeito e é fornecido em cilindros marrons. Esse gás pode ser misturado com oxigênio e administrado por máscara ou tubo endotraqueal. Em condições hiperbáricas, ele pode ser substituído pela maioria dos outros gases, resultando em uma mistura com densidade muito menor e mais fácil de respirar.

As indicações principais do hélio são na avaliação da função pulmonar, no tratamento da obstrução respiratória, durante a cirurgia a *laser* das vias respiratórias, como marcador em exames de imagens e para mergulhos em profundidade. As determinações do volume pulmonar residual, da capacidade residual funcional e dos volumes pulmonares relacionados exigem um gás atóxico e altamente difusível e insolúvel e que não saia dos pulmões pela circulação sanguínea, de maneira que, depois da diluição, seja possível medir os volumes pulmonares. O hélio foi bem estudado nessas indicações. O paciente respira uma concentração conhecida de hélio e, em seguida, a concentração do gás é medida no ar misto expirado, possibilitando o cálculo dos outros volumes pulmonares.

O fluxo dos gases pulmonares normalmente é laminar. Com aumento das taxas de fluxo ou estreitamento das vias respiratórias, uma parte do fluxo de gás pulmonar torna-se turbulenta. O hélio

pode ser acrescentado ao oxigênio para reduzir a turbulência causada por uma obstrução das vias respiratórias, pois a densidade do hélio é menor do que a do ar e sua viscosidade é maior do que a do ar. O acréscimo do hélio reduz o número de Reynolds da mistura (o número de Reynolds é proporcional à densidade e inversamente proporcional à viscosidade) e, desse modo, diminui a turbulência. As misturas de hélio e hidrogênio reduzem o trabalho respiratório. A utilidade das misturas de hélio/oxigênio é restrita pelo fato de que a oxigenação frequentemente acompanha a obstrução das vias respiratórias. A necessidade de aumentar a concentração do O₂ inspirado limita a fração de hélio que pode ser usada. Além disso, ainda que o hélio reduza o número de Reynolds da mistura gasosa, a viscosidade desse gás é maior do que a do ar e isso aumenta a resistência ao fluxo, de acordo com a lei de Poiseuille, que estabelece que o fluxo é inversamente proporcional à viscosidade.

O hélio tem grande condutividade térmica, o que o torna útil durante a cirurgia das vias respiratórias a *laser*. Essa condução mais rápida do calor para locais distantes do ponto de contato do feixe do *laser* dificulta a ampliação da lesão tecidual e diminui as chances de que seja atingido o ponto de ignição dos materiais inflamáveis nas vias respiratórias. A densidade baixa facilita o fluxo pelos tubos endotraqueais finos, que geralmente são usados nesses procedimentos. Entretanto, seu uso para esse propósito é raro.

O hélio polarizado pelo *laser* é usado como contraste inalatório para a ressonância magnética dos pulmões. O bombeamento óptico do hélio hiperpolarizado aumenta os sinais emitidos pelo gás nos pulmões possibilitando o imageamento detalhado das vias respiratórias e o estudo dos padrões dos gases inspirados (Hopkins e cols., 2007).

Aplicações hiperbáricas. A profundidade e a duração das atividades de mergulho são limitadas pela toxicidade do oxigênio, pela narcose produzida pelos gases inertes (nitrogênio) e pela supersaturação do nitrogênio durante a descompressão. A toxicidade do oxigênio é problemática com a exposição prolongada ao ar comprimido a 500 kPa (5 atm) ou mais. Essa dificuldade pode ser atenuada pela diluição do oxigênio com hélio, que não possui ação narcótica mesmo sob pressões muito altas e é muito insolúvel nos tecidos corporais. Essa solubilidade reduzida diminui as chances de formação de bolhas depois da descompressão, que, desse modo, pode ser realizada mais rapidamente. A sua baixa densidade também reduz o esforço respiratório na atmosfera que, de outra forma, seria hiperbárica e densa. A baixa condutividade térmica também diminui a perda de calor pela respiração, o que pode ser significativo durante os mergulhos de grande profundidade.

SULFETO DE HIDROGÊNIO

O sulfeto de hidrogênio (H₂S), que tem como característica o odor de ovo podre, é um gás incolor, inflamável, hidrossolúvel que é principalmente considerado um agente tóxico devido a sua capacidade de inibir a respiração mitocondrial através do bloqueio do citocromo c oxidase. Pesquisas recentes demonstraram que o H₂S em pequenas quantidades pode ter o potencial de limitar a morte celular (Lefer, 2007). A inibição da respiração é potencialmente tóxica; entretanto, se ocorrer depressão da respiração de maneira controlada, ela pode possibilitar que espécies não hibernantes expostas ao H₂S entrem em um estado semelhante à animação suspensa

(ou seja, retardar a atividade celular até o ponto onde os processos metabólicos são inibidos mas não terminais) e, portanto, aumentem a tolerância ao estresse. O H₂S também pode causar ativação dos canais de K⁺ dependentes de ATP, provocar propriedades de vasodilatação e servir como antioxidante. Demonstrou-se que o H₂S protege contra hipoxia corporal total, hemorragia letal e lesão de isquemia-reperusão em vários órgãos como rins, pulmões, fígado e coração. Atualmente, há um esforço em andamento para o desenvolvimento de moléculas liberadoras de gás que poderiam distribuir H₂S e outros gases terapêuticos para o tecido doente (Bannenberg e Vieira, 2009). Embora o H₂S tenha potencial clínico, é necessária uma verificação mais aprofundada dos modelos pré-clínicos pois seriam mais informações sobre a via de distribuição, o momento correto, a formulação e a concentração de H₂S.

BIBLIOGRAFIA

- Abboud TK, Zhu J, Richardson M, *et al.* Intravenous propofol vs thiamylal-isoflurane for caesarean section, comparative maternal and neonatal effects. *Acta Anaesthesiol Scand*, **1995**, 39:205–209.
- Alkire MT, Hudetz AG, Tononi G. Consciousness and anesthesia. *Science*, **2008**, 322:876–880.
- Allegaert K, Peeters MY, Verbesselt R, *et al.* Inter-individual variability in propofol pharmacokinetics in preterm and term neonates. *Br J Anaesth*, **2007**, 99:864–870.
- Allen BW, Demchenko IT, Piantadosi CA. Two faces of nitric oxide: Implications for cellular mechanisms of oxygen toxicity. *J Appl Physiol*, **2009**, 106:662–667.
- Ardehali A, Laks H, Levine M, *et al.* A prospective trial of inhaled nitric oxide in clinical lung transplantation. *Transplantation*, **2001**, 72:112–115.
- Bahlman SH, Eger EI, Holsey MJ, *et al.* The cardiovascular effects of halothane in man during spontaneous ventilation. *Anesthesiology*, **1972**, 36:494–502.
- Balan IS, Fiskum G, Hazelton J, *et al.* Oximetry-guided reoxygenation improves neurological outcome after experimental cardiac arrest. *Stroke*, **2006**, 37:3008–3013.
- Bannenberg GL, Vieira HL. Therapeutic applications of the gaseous mediators carbon monoxide and hydrogen sulfide. *Expert Opin Ther Pat*, **2009**, 19:663–682.
- Baumert JH, Reyle-Hahn M, Hecker K, *et al.* Increased airway resistance during xenon anaesthesia in pigs is attributed to physical properties of the gas. *Br J Anaesth*, **2002**, 88:540–545.
- Belelli D, Lambert JJ, Peters JA, *et al.* The interaction of the general anesthetic etomidate with the gamma-aminobutyric acid type A receptor is influenced by a single amino acid. *Proc Natl Acad Sci USA*, **1997**, 94:11031–11036.
- Belleville JP, Ward DS, Bloor BC, Maze M. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. I. Sedation, ventilation, and metabolic rate. *Anesthesiology*, **1992**, 77:1125–1133.
- Beskow A, Werner O, Westrin P. Faster recovery after anesthesia in infants after intravenous induction with methohexital instead of thiopental. *Anesthesiology*, **1995**, 83:976–979.
- Blouin RT, Conard PF, Gross JB. Time course of ventilatory depression following induction doses of propofol and thiopental. *Anesthesiology*, **1991**, 75:940–944.
- Bourgoin A, Albanese J, Leone M, *et al.* Effects of sufentanil or ketamine administered in target-controlled infusion on the cerebral hemodynamics of severely brain-injured patients. *Crit Care Med*, **2005**, 33:1109–1113.
- Brahimi-Horn MC, Pouyssegur J. HIF at a glance. *J Cell Sci*, **2009**, 122:1055–1057.
- Brown RH, Greenberg RS, Wagner EM. Efficacy of propofol to prevent bronchoconstriction: Effects of preservative. *Anesthesiology*, **2001**, 94:851–855; discussion 856A.
- Burch PG, Stanski DR. The role of metabolism and protein binding in thiopental anesthesia. *Anesthesiology*, **1983**, 58:146–152.
- Caldwell JE, Laster MJ, Magorian T, *et al.* The neuromuscular effects of desflurane, alone and combined with pancuronium or succinylcholine in humans. *Anesthesiology*, **1991**, 74:412–418.
- Calverley RK, Smith NT, Jone CW, *et al.* Ventilatory and cardiovascular effects of enflurane anesthesia during spontaneous ventilation in man. *Anesth Analg*, **1978**, 57:610–618.
- Calverley RK, Smith NT, Prys-Roberts C, *et al.* Cardiovascular effects of enflurane during controlled ventilation in man. *Anesth Analg*, **1978**, 57:619–628.
- Clark JM. Pulmonary limits of oxygen tolerance in man. *Exp Lung Res*, **1988**, 14(suppl):897–910.
- Constant I, Laude D, Hentzen E, Murat I. Does halothane really preserve cardiac baroreflex better than sevoflurane? A noninvasive study of spontaneous baroreflex in children anesthetized with sevoflurane versus halothane. *Anesth Analg*, **2004**, 99:360–369, table of contents.
- Cooper CE. Nitric oxide and iron proteins. *Biochim Biophys Acta*, **1999**, 1411:290–309.
- Cotton M, Claing A. G protein-coupled receptors stimulation and the control of cell migration. *Cell Signal*, **2009**, 21:1045–1053.
- Cromwell TH, Stevens WC, Eger EI, *et al.* The cardiovascular effects of compound 469 (Forane) during spontaneous ventilation and CO₂ challenge in man. *Anesthesiology*, **1971**, 35:17–25.
- de Sousa SL, Dickinson R, Lieb WR, Franks NP. Contrasting synaptic actions of the inhalational general anesthetics isoflurane and xenon. *Anesthesiology*, **2000**, 92:1055–1066.
- Doi M, Ikeda K. Respiratory effects of Sevoflurane. *Anesth Analg*, **1987**, 66:241–244.
- Doi M, Ikeda K. Respiratory effects of sevoflurane. *Anesth Analg*, **1987**, 66:241–244.
- Drummond JC, Cole DJ, Patel PM, Reynolds LW. Focal cerebral ischemia during anesthesia with etomidate, isoflurane, or thiopental: A comparison of the extent of cerebral injury. *Neurosurgery*, **1995**, 37:742–748; discussion 748–749.
- Drummond JC, Todd MM, Toutant SM, Shapiro HM. Brain surface protrusion during enflurane, halothane, and isoflurane anesthesia in cats. *Anesthesiology*, **1983**, 59:288–293.
- Duane SF, Weir EK, Stewart RM, Niewoehner DE. Distal airway responses to changes in oxygen and carbon dioxide tensions. *Respir Physiol*, **1979**, 38:303–311.
- Dundee JW, Lilburn JK. Ketamine-iorazepam. Attenuation of psychic sequelae of ketamine by lorazepam. *Anaesthesia*, **1978**, 33:312–314.
- Ebert TJ, Muzi M. Sympathetic hyperactivity during desflurane anesthesia in healthy volunteers. A comparison with isoflurane. *Anesthesiology*, **1993**, 79:444–453.
- Ebert TJ, Muzi M. Propofol and autonomic reflex function in humans. *Anesth Analg*, **1994**, 78:369–375.
- Ebrahim ZY, DeBoer GE, Luders H, *et al.* Effect of etomidate on the electroencephalogram of patients with epilepsy. *Anesth Analg*, **1986**, 65:1004–1006.
- Eger EI II. New inhaled anesthetics. *Anesthesiology*, **1994**, 80:906–922.
- Eger EI II, Gong D, Xing Y, *et al.* Acetylcholine receptors and thresholds for convulsions from flurothyl and 1,2-dichloro-

- hexafluorocyclobutane. *Anesth Analg*, **2002**, 95:1611–1615, table of contents.
- Eger EI II, Koblin DD, Bowland T, *et al.* Nephrotoxicity of sevoflurane versus desflurane anesthesia in volunteers. *Anesth Analg*, **1997**, 84:160–168.
- Fang F, Guo TZ, Davies MF, Maze M. Opiate receptors in the periaqueductal gray mediate analgesic effect of nitrous oxide in rats. *Eur J Pharmacol*, **1997**, 336:137–141.
- Fatherree RS, Leighton BL. Acute respiratory distress syndrome after an exothermic Baralyme-sevoflurane reaction. *Anesthesiology*, **2004**, 101:531–533.
- Fechner J, Schwilden H, Schuttler J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of GPI 15715 or fospropofol (Aquavan injection)—a water-soluble propofol prodrug. *Handb Exp Pharmacol*, **2008**, 253–266.
- Fourcade HE, Stevens WC, Larson CP, *et al.* The ventilatory effects of Forane, a new inhaled anesthetic. *Anesthesiology*, **1971**, 35:26–31.
- Franks NP. Molecular targets underlying general anaesthesia. *Br J Pharmacol*, **2006**, 147(suppl 1):S72–S81.
- Franks NP. General anaesthesia: From molecular targets to neuronal pathways of sleep and arousal. *Nat Rev Neurosci*, **2008**, 9:370–386.
- Franks NP, Honore E. The TREK K2P channels and their role in general anaesthesia and neuroprotection. *Trends Pharmacol Sci*, **2004**, 25:601–608.
- Frassdorf J, De Hert S, Schlack W. Anaesthesia and myocardial ischaemia/reperfusion injury. *Br J Anaesth*, **2009**, 103:89–98.
- Gin T, Mainland P, Chan MT, Short TG. Decreased thiopental requirements in early pregnancy. *Anesthesiology*, **1997**, 86:73–78.
- Gold MI, Helrich M. Pulmonary mechanics during general anesthesia: V. Status asthmaticus. *Anesthesiology*, **1970**, 32: 422–428.
- Griffiths MJ, Evans TW. Inhaled nitric oxide therapy in adults. *N Engl J Med*, **2005**, 353:2683–2695.
- Grounds RM, Maxwell DL, Taylor MB, *et al.* Acute ventilatory changes during i.v. induction of anaesthesia with thiopentone or propofol in man. Studies using inductance plethysmography. *Br J Anaesth*, **1987**, 59:1098–1102.
- Guarracino F. Cerebral monitoring during cardiovascular surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*, **2008**, 21:50–54.
- Guyenet PG. The 2008 Carl Ludwig Lecture: Retrotrapezoid nucleus, CO₂ homeostasis, and breathing automaticity. *J Appl Physiol*, **2008**, 105:404–416.
- Haddad E, Lowson SM, Johns RA, Rich GF. Use of inhaled nitric oxide perioperatively and in intensive care patients. *Anesthesiology*, **2000**, 92:1821–1825.
- Hahn M, Baker R, Sullivan S. The effect of four narcotics on cholecystokinin octapeptide stimulated gallbladder contraction. *Aliment Pharmacol Ther*, **1988**, 2:129–134.
- Hall JE, Uhrich TD, Barney JA, *et al.* Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg*, **2000**, 90:699–705.
- Hanaki C, Fujii K, Morio M, Tashima T. Decomposition of sevoflurane by sodalime. *Hiroshima J Med Sci*, **1987**, 36: 61–67.
- Hanss R, Bein B, Turowski P, *et al.* The influence of xenon on regulation of the autonomic nervous system in patients at high risk of perioperative cardiac complications. *Br J Anaesth*, **2006**, 96:427–436.
- Hausenloy DJ, Scorrano L. Targeting cell death. *Clin Pharmacol Ther*, **2007**, 82:370–373.
- Head BP, Patel HH, Tsutsumi YM, *et al.* Caveolin-1 expression is essential for N-methyl-D-aspartate receptor-mediated Src and extracellular signal-regulated kinase 1/2 activation and protection of primary neurons from ischemic cell death. *FASEB J*, **2008**, 22: 828–840.
- Himmelseher S, Durieux ME. Revising a dogma: Ketamine for patients with neurological injury? *Anesth Analg*, **2005**, 101:524–534, table of contents.
- Hintz SR, Van Meurs KP, Perritt R, *et al.* Neurodevelopmental outcomes of premature infants with severe respiratory failure enrolled in a randomized controlled trial of inhaled nitric oxide. *J Pediatr*, **2007**, 151:16–22.e3.
- Hirshman CA, McCullough RE, Cohen PJ, Weil JV. Hypoxic ventilatory drive in dogs during thiopental, ketamine, or pentobarbital anesthesia. *Anesthesiology*, **1975**, 43: 628–634.
- Hirshman CA, McCullough RE, Cohen PJ, Weil JV. Depression of hypoxic ventilatory response by halothane, enflurane and isoflurane in dogs. *Br J Anaesth*, **1977**, 49:957–963.
- Hopkins SR, Levin DL, Emami K, *et al.* Advances in magnetic resonance imaging of lung physiology. *J Appl Physiol*, **2007**, 102:1244–1254.
- Jacobs JR, Reves JG, Marty J, *et al.* Aging increases pharmacodynamic sensitivity to the hypnotic effects of midazolam. *Anesth Analg*, **1995**, 80:143–148.
- Jevtovic-Todorovic V, Beals J, Benshoff N, Olney JW. Prolonged exposure to inhalational anesthetic nitrous oxide kills neurons in adult rat brain. *Neuroscience*, **2003**, 122:609–616.
- Jevtovic-Todorovic V, Todorovic SM, Mennerick S, *et al.* Nitrous oxide (laughing gas) is an NMDA antagonist, neuroprotectant and neurotoxin. *Nat Med*, **1998**, 4:460–463.
- Kam PC, Cardone D. Propofol infusion syndrome. *Anaesthesia*, **2007**, 62:690–701.
- Kamibayashi T, Maze M. Clinical uses of alpha2-adrenergic agonists. *Anesthesiology*, **2000**, 93:1345–1349.
- Kataria BK, Ved SA, Nicodemus HF, *et al.* The pharmacokinetics of propofol in children using three different data analysis approaches. *Anesthesiology*, **1994**, 80:104–122.
- Kendig JJ, MacIver MB, Roth SH. Anesthetic actions in the hippocampal formation. *Ann NY Acad Sci*, **1991**, 625:37–53.
- Kettler D, Sonntag H, Donath U, *et al.* [Haemodynamics, myocardial mechanics, oxygen requirement and oxygenation of the human heart during induction of anaesthesia with etomidate (author's transl)]. *Anaesthesist*, **1974**, 23:116–121.
- Kharasch ED, Armstrong AS, Gunn K, *et al.* Clinical sevoflurane metabolism and disposition. II. The role of cytochrome P450 2E1 in fluoride and hexafluoroisopropanol formation. *Anesthesiology*, **1995**, 82:1379–1388.
- Kingston HG, Hirshman CA. Perioperative management of the patient with asthma. *Anesth Analg*, **1984**, 63:844–855.
- Klinger G, Beyene J, Shah P, Perlman M. Do hyperoxaemia and hypocapnia add to the risk of brain injury after intrapartum asphyxia? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, **2005**, 90: F49–F52.
- Koblin DD, Eger EI II, Johnson BH, *et al.* I-653 resists degradation in rats. *Anesth Analg*, **1988**, 67:534–538.
- La Colla L, Albertin A, La Colla G, Mangano A. Faster wash-out and recovery for desflurane vs sevoflurane in morbidly obese patients when no premedication is used. *Br J Anaesth*, **2007**, 99:353–358.
- Lakhani PP, MacMillan LB, Guo TZ, *et al.* Substitution of a mutant alpha2a-adrenergic receptor via “hit and run” gene targeting reveals the role of this subtype in sedative, analgesic, and anesthetic-sparing responses in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*, **1997**, 94:9950–9955.
- Langsjo JW, Salmi E, Kaisti KK, *et al.* Effects of subanesthetic ketamine on regional cerebral glucose metabolism in humans. *Anesthesiology*, **2004**, 100:1065–1071.
- Lefer DJ. A new gaseous signaling molecule emerges: Cardioprotective role of hydrogen sulfide. *Proc Natl Acad Sci USA*, **2007**, 104:17907–17908.
- Lockhart SH, Rampil IJ, Yasuda N, *et al.* Depression of ventilation by desflurane in humans. *Anesthesiology*, **1991**, 74:484–488.

- Lockwood GG, Franks NP, Downie NA, *et al.* Feasibility and safety of delivering xenon to patients undergoing coronary artery bypass graft surgery while on cardiopulmonary bypass: Phase I study. *Anesthesiology*, **2006**, *104*:458–465.
- Lutty GA, Chan-Ling T, Phelps DL, *et al.* Proceedings of the Third International Symposium on Retinopathy of Prematurity: An update on ROP from the lab to the nursery (November 2003, Anaheim, California). *Mol Vis*, **2006**, *12*:532–580.
- Lynch C III, Baum J, Tenbrinck R. Xenon anesthesia. *Anesthesiology*, **2000**, *92*:865–868.
- MacIver MB, Roth SH. Inhalation anaesthetics exhibit pathway-specific and differential actions on hippocampal synaptic responses in vitro. *Br J Anaesth*, **1988**, *60*:680–691.
- Mazze RI, Callan CM, Galvez ST, *et al.* The effects of sevoflurane on serum creatinine and blood urea nitrogen concentrations: A retrospective, twenty-two-center, comparative evaluation of renal function in adult surgical patients. *Anesth Analg*, **2000**, *90*:683–688.
- Mazze RI, Calverley RK, Smith NT. Inorganic fluoride nephrotoxicity: prolonged enflurane and halothane anesthesia in volunteers. *Anesthesiology*, **1977**, *46*:265–271.
- Mazze RI, Woodruff RE, Heerdt ME. Isoniazid-induced enflurane defluorination in humans. *Anesthesiology*, **1982**, *57*:5–8.
- McPherson RW, Briar JE, Traystman RJ. Cerebrovascular responsiveness to carbon dioxide in dogs with 1.4% and 2.8% isoflurane. *Anesthesiology*, **1989**, *70*:843–850.
- Meade MO, Granton JT, Matte-Martyn A, *et al.* A randomized trial of inhaled nitric oxide to prevent ischemia-reperfusion injury after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*, **2003**, *167*:1483–1489.
- Mizobe T, Maghsoudi K, Sitwala K, *et al.* Antisense technology reveals the alpha2A adrenoceptor to be the subtype mediating the hypnotic response to the highly selective agonist, dexmedetomidine, in the locus coeruleus of the rat. *J Clin Invest*, **1996**, *98*:1076–1080.
- Modica PA, Tempelhoff R. Intracranial pressure during induction of anaesthesia and tracheal intubation with etomidate-induced EEG burst suppression. *Can J Anaesth*, **1992**, *39*:236–241.
- Mortola JP. How newborn mammals cope with hypoxia. *Respir Physiol*, **1999**, *116*:95–103.
- Mourani PM, Ivy DD, Gao D, Abman SH. Pulmonary vascular effects of inhaled nitric oxide and oxygen tension in bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*, **2004**, *170*:1006–1013.
- Muizelaar JP, Marmarou A, Ward JD, *et al.* Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury: a randomized clinical trial. *J Neurosurg*, **1991**, *75*:731–739.
- Munson ES, Larson CP Jr, Babad AA, *et al.* The effects of halothane, fluroxene and cyclopropane on ventilation; a comparative study in man. *Anesthesiology*, **1966**, *27*:716–728.
- Nadolny EM, Svensson LG. Carbon dioxide field flooding techniques for open heart surgery: monitoring and minimizing potential adverse effects. *Perfusion*, **2000**, *15*:151–153.
- Nelson LE, Guo TZ, Lu J, *et al.* The sedative component of anesthesia is mediated by GABA(A) receptors in an endogenous sleep pathway. *Nat Neurosci*, **2002**, *5*:979–984.
- Nishina K, Mikawa K, Mackawa N, *et al.* Clonidine decreases the dose of thiamylal required to induce anesthesia in children. *Anesth Analg*, **1994**, *79*:766–768.
- Nunn JF. Carbon dioxide. In: *Nunn's Applied Respiratory Physiology*. Butterworth-Heinemann, Oxford, **2005a**.
- Nunn JF. Hypoxia. In: *Nunn's Applied Respiratory Physiology*. Butterworth-Heinemann, Oxford, **2005b**.
- Pagel PS, Kampine JP, Schmeling WT, Warltier DC. Ketamine depresses myocardial contractility as evaluated by the preload recruitable stroke work relationship in chronically instrumented dogs with autonomic nervous system blockade. *Anesthesiology*, **1992**, *76*:564–572.
- Parviainen I, Kalviainen R, Ruokonen E. Propofol and barbiturates for the anesthesia of refractory convulsive status epilepticus: Pros and cons. *Neurol Res*, **2007**, *29*:667–671.
- Patel AJ, Honore E, Lesage F, *et al.* Inhalational anesthetics activate two-pore-domain background K⁺ channels. *Nat Neurosci*, **1999**, *2*:422–426.
- Patel P, Sun L. Update on neonatal anesthetic neurotoxicity: Insight into molecular mechanisms and relevance to humans. *Anesthesiology*, **2009**, *110*:703–708.
- Pauca AL, Savage RT, Simpson S, Roy RC. Effect of pethidine, fentanyl and morphine on post-operative shivering in man. *Acta Anaesthesiol Scand*, **1984**, *28*:138–143.
- Pizov R, Brown RH, Weiss YS, *et al.* Wheezing during induction of general anesthesia in patients with and without asthma. A randomized, blinded trial. *Anesthesiology*, **1995**, *82*:1111–1116.
- Raines DE, Claycomb RJ, Scheller M, Forman SA. Nonhalogenated alkane anesthetics fail to potentiate agonist actions on two ligand-gated ion channels. *Anesthesiology*, **2001**, *95*:470–477.
- Rampil IJ. Anesthetic potency is not altered after hypothermic spinal cord transection in rats. *Anesthesiology*, **1994**, *80*:606–610.
- Rasmussen LS, Schmehl W, Jakobsson J. Comparison of xenon with propofol for supplementary general anaesthesia for knee replacement: a randomized study. *Br J Anaesth*, **2006**, *97*:154–159.
- Reynolds DS, Rosahl TW, Cirone J, *et al.* Sedation and anesthesia mediated by distinct GABA(A) receptor isoforms. *J Neurosci*, **2003**, *23*:8608–8617.
- Rooke GA, Choi JH, Bishop MJ. The effect of isoflurane, halothane, sevoflurane, and thiopental/nitrous oxide on respiratory system resistance after tracheal intubation. *Anesthesiology*, **1997**, *86*:1294–1299.
- Rosenberg H, Fletcher JE, Seitman D. Pharmacogenetics. In: *Clinical Anesthesia*, Lippincott-Raven, Philadelphia, **1997**.
- Rudolph U, Antkowiak B. Molecular and neuronal substrates for general anaesthetics. *Nat Rev Neurosci*, **2004**, *5*:709–720.
- Sanders RD, Maze M. Alpha2-adrenoceptor agonists. *Curr Opin Invest Drugs*, **2007**, *8*:25–33.
- Sawamura S, Kingery WS, Davies MF, *et al.* Antinociceptive action of nitrous oxide is mediated by stimulation of noradrenergic neurons in the brainstem and activation of [alpha]2B adrenoceptors. *J Neurosci*, **2000**, *20*:9242–9251.
- Servin F, Cockshott ID, Farinotti R, *et al.* Pharmacokinetics of propofol infusions in patients with cirrhosis. *Br J Anaesth*, **1990**, *65*:177–183.
- Sessler DI. Perioperative heat balance. *Anesthesiology*, **2000**, *92*:578–596.
- Short TG, Galletly DC, Plummer JL. Hypnotic and anaesthetic action of thiopentone and midazolam alone and in combination. *Br J Anaesth*, **1991**, *66*:13–19.
- Sola A. Oxygen for the preterm newborn: One infant at a time. *Pediatrics*, **2008**, *121*:1257.
- Sprung J, Schoenwald PK, Schwartz LB. Cardiovascular collapse resulting from thiopental-induced histamine release. *Anesthesiology*, **1997**, *86*:1006–1007.
- Stevens WC, Cromwell TH, Halsey MJ, *et al.* The cardiovascular effects of a new inhalation anesthetic, Forane, in human volunteers at constant arterial carbon dioxide tension. *Anesthesiology*, **1971**, *35*:8–16.
- Study SotNH. Summary of the National Halothane Study. Possible association between halothane anesthesia and postoperative hepatic necrosis. *JAMA*, **1966**, *197*:775–788.
- Stullken EH, Milde JH, Michenfelder JD, *et al.* The nonlinear responses of cerebral metabolism to low concentrations of

- halothane, enflurane, isoflurane, and thiopental. *Anesthesiology*, **1977**, *46*:28–34.
- Su PH, Chen JY. Inhaled nitric oxide in the management of preterm infants with severe respiratory failure. *J Perinatol*, **2008**, *28*:112–116.
- Sumikawa K, Ishizaka N, Suzuki M. Arrhythmogenic plasma levels of epinephrine during halothane, enflurane, and pentobarbital anesthesia in the dog. *Anesthesiology*, **1983**, *58*: 322–325.
- Taylor DR, Pijnenburg MW, Smith AD, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide measurements: Clinical application and interpretation. *Thorax*, **2006**, *61*:817–827.
- Taylor RW, Zimmerman JL, Dellinger RP, *et al.* Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: A randomized controlled trial. *JAMA*, **2004**, *291*:1603–1609.
- Thom SR. Oxidative stress is fundamental to hyperbaric oxygen therapy. *J Appl Physiol*, **2009**, *106*:988–995.
- Todd MM, Drummond JC, U HS. The hemodynamic consequences of high-dose methohexital anesthesia in humans. *Anesthesiology*, **1984**, *61*:495–501.
- van den Bos GC, Drake AJ, Noble MI. The effect of carbon dioxide upon myocardial contractile performance, blood flow and oxygen consumption. *J Physiol*, **1979**, *287*:149–161.
- van Swinderen B, Saifee O, Shebester L, *et al.* A neomorphic syntaxin mutation blocks volatile-anesthetic action in *Caenorhabditis elegans*. *Proc Natl Acad Sci USA*, **1999**, *96*: 2479–2484.
- Veroli P, O’Kelly B, Bertrand F, *et al.* Extrahepatic metabolism of propofol in man during the anhepatic phase of orthotopic liver transplantation. *Br J Anaesth*, **1992**, *68*:183–186.
- Violet JM, Downie DL, Nakisa RC, *et al.* Differential sensitivities of mammalian neuronal and muscle nicotinic acetylcholine receptors to general anesthetics. *Anesthesiology*, **1997**, *86*: 866–874.
- Vollenweider FX, Leenders KL, Oye I, *et al.* Differential psychopathology and patterns of cerebral glucose utilisation produced by (S)- and (R)-ketamine in healthy volunteers using positron emission tomography (PET). *Eur Neuropsychopharmacol*, **1997**, *7*:25–38.
- Wagner RL, White PF, Kan PB, *et al.* Inhibition of adrenal steroidogenesis by the anesthetic etomidate. *N Engl J Med*, **1984**, *310*:1415–1421.
- Wang LP, Hermann C, Westrin P. Thiopentone requirements in adults after varying pre-induction doses of fentanyl. *Anaesthesia*, **1996**, *51*:831–835.
- Weaver LK, Hopkins RO, Chan KJ, *et al.* Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med*, **2002**, *347*:1057–1067.
- Weiskopf RB, Cahalan MK, Eger EI, *et al.* Cardiovascular actions of desflurane in normocarbic volunteers. *Anesth Analg*, **1991**, *73*:143–156.
- Whitacre MM, Ellis PP. Outpatient sedation for ocular examination. *Surv Ophthalmol*, **1984**, *28*:643–652.
- Winterhalter M, Simon A, Fischer S, *et al.* Comparison of inhaled iloprost and nitric oxide in patients with pulmonary hypertension during weaning from cardiopulmonary bypass in cardiac surgery: A prospective randomized trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, **2008**, *22*:406–413.
- Wu J, Previte JP, Adler E, *et al.* Spontaneous ignition, explosion, and fire with sevoflurane and barium hydroxide lime. *Anesthesiology*, **2004a**, *101*:534–537.
- Wu XS, Sun JY, Evers AS, *et al.* Isoflurane inhibits transmitter release and the presynaptic action potential. *Anesthesiology*, **2004b**, *100*:663–670.
- Yamakage M. Direct inhibitory mechanisms of halothane on canine tracheal smooth muscle contraction. *Anesthesiology*, **1992**, *77*:546–553.

20

Capítulo

Anestésicos locais

William A. Catterall
e Kenneth Mackie

Os anestésicos locais ligam-se reversivelmente a um receptor específico existente no poro dos canais de Na^+ dos nervos e bloqueiam o transporte dos íons por essa abertura. Quando aplicados localmente nos tecidos nervosos em concentrações adequadas, eles podem atuar em qualquer parte do sistema nervoso e em qualquer tipo de fibra nervosa, bloqueando de maneira reversível os potenciais de ação responsáveis pela condução nervosa. Desse modo, em contato com um tronco nervoso, podem causar paralisia sensorial e motora na área inervada. Na maioria das aplicações clínicas, os seus efeitos em concentrações clinicamente significativas são reversíveis com recuperação da função nervosa e nenhuma evidência de lesão das fibras ou das células nervosas.

História. As propriedades anestésicas do primeiro anestésico local — *cocaína* — foram descobertas casualmente no final do século XIX. A cocaína está presente em grandes quantidades nas folhas do arbusto coca (*Erythroxylon coca*). Há séculos, os nativos dos Andes mastigavam um extrato alcalino dessas folhas por suas ações estimulantes e eufóricas. A cocaína foi isolada pela primeira vez por Albert Niemann em 1860. Assim como muitos químicos dessa época, Niemann experimentou seu composto recém-isolado e observou que ele causava dormência na língua. Sigmund Freud estudou as ações fisiológicas da cocaína e Carl Koller introduziu essa droga na prática clínica em 1884 como anestésico tópico para cirurgia oftalmológica. Pouco depois, Halstead popularizou sua aplicação na infiltração e anestesia por bloqueio da condução.

Química e relação entre estrutura e atividade. A cocaína é um éster do ácido benzoico e do álcool complexo 2-carbometoxi-3-hidroxitropano (Figura 20-1). Em vista da sua toxicidade e das suas propriedades aditivas (Capítulo 24), a busca por substitutos sintéticos da cocaína começou em 1892 com o trabalho de Einhorn e colaboradores resultando na síntese da *procaína*, que tornou-se o protótipo dos anestésicos locais por quase meio século. Hoje, os fármacos utilizados mais comumente são a procaína, a lidocaína, a bupivacaína e a tetracaína.

Os anestésicos locais típicos contêm componentes hidrofílicos e hidrofóbicos separados por uma ligação intermediária de éster ou amida (Figura 20-1). A ampla variedade de compostos que possuem essa estrutura básica pode satisfazer as necessidades de uso dos anestésicos locais. Em geral, o grupo hidrofílico é uma amina terciária, mas também pode ser uma amina secundária; o componente hidrofóbico deve ser aromático. A composição do grupo de

ligação determina algumas das propriedades farmacológicas desses compostos. Por exemplo, os anestésicos locais com ligação éster são hidrolisados facilmente pelas esterases plasmáticas.

As relações entre estrutura e atividade e as propriedades físico-químicas dos anestésicos locais foram revisadas por Courtney e Strichartz (1987). A hidrofobicidade aumenta a potência e a duração da ação dos anestésicos locais; a combinação do fármaco com os locais hidrofóbicos amplia a partição do anestésico aos seus locais de ação e reduz a taxa de metabolismo pelas esterases plasmáticas e enzimas hepáticas. Além disso, o local receptor desses fármacos nos canais de Na^+ parece ser hidrofóbico (ver “Mecanismo de ação”) e, por esta razão, a afinidade dos agentes anestésicos por seus receptores é maior com os compostos mais hidrofóbicos. A hidrofobicidade também aumenta os efeitos tóxicos, de modo que o índice terapêutico é menor com os fármacos mais hidrofóbicos.

O peso molecular influencia a taxa de dissociação desses anestésicos de seus locais receptores. As moléculas menores podem desprender-se mais facilmente dos seus receptores. Essa característica é importante nas células que despolarizam rapidamente, porque os anestésicos locais ligam-se durante os potenciais de ação e dissociam-se durante o período de repolarização da membrana. Sua ligação rápida durante os potenciais de ação é responsável por sua ação dependente da frequência e da voltagem.

Mecanismo de ação. Os anestésicos locais atuam na membrana celular e impedem a geração e condução dos impulsos nervosos. O bloqueio da condução pode ser demonstrado nos axônios da lula gigante, dos quais o axoplasma foi removido.

Eles bloqueiam a condução reduzindo ou impedindo o grande aumento transitório da permeabilidade das membranas excitáveis ao Na^+ , que normalmente é produzido pela despolarização suave da membrana (Capítulos 8, 11 e 14) (Strichartz e Ritchie, 1987). Essa ação é decorrente de sua interação direta com os canais de Na^+ regulados por voltagem. À medida que a ação anestésica desenvolve-se progressivamente no nervo, o limiar da excitabilidade elétrica aumenta gradativamente, a velocidade de elevação do potencial de ação declina, a condução dos impulsos fica mais lenta e o fator de segurança da condução diminui. Essas alterações reduzem as chances de propagação do potencial de ação e, por fim, a condução nervosa é impedida.

Os anestésicos locais podem ligar-se às outras proteínas da membrana (Butterworth e Strichartz, 1990).

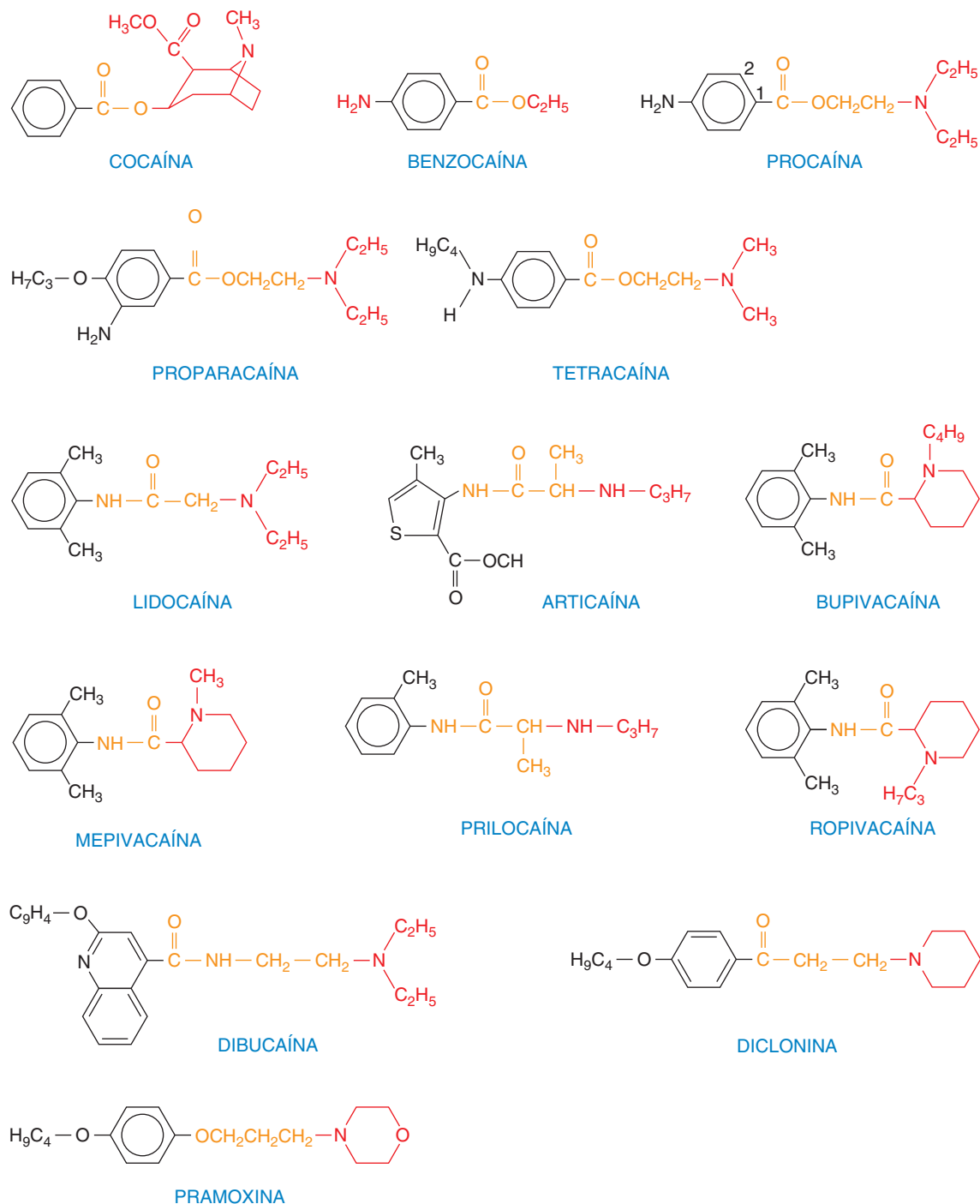


Figura 20-1 Fórmulas estruturais de alguns anestésicos locais. A maioria dos anestésicos locais consiste em um componente hidrofóbico (aromático, em preto), em uma região de ligação (em alaranjado) e em uma amina substituída (região hidrofílica, em vermelho). As estruturas ilustradas nesta figura estão agrupadas por tipo de região de ligação. A procaína é o protótipo dos anestésicos locais tipo éster; em geral, os ésteres são bem hidrolisados pelas esterases plasmáticas e isto contribui para a duração relativamente curta da ação dos fármacos desse grupo. A lidocaína é o protótipo dos anestésicos locais do tipo amida; em geral, essas estruturas são mais resistentes à depuração e têm duração de ação mais longa. Existem algumas exceções, incluindo-se a benzocaína (pouco hidrossolúvel; usada apenas em aplicação tópica) e os compostos com uma ligação cetona, amidina ou éter. A cloroprocaina tem um átomo de cloro no C2 do anel aromático da procaína.

Esses fármacos, em especial, podem bloquear os canais de K^+ (Strichartz e Ritchie, 1987). Entretanto, como a interação desses anestésicos com os canais de K^+ depende das

concentrações mais altas do fármaco, o bloqueio da condução não é acompanhado de qualquer alteração significativa ou consistente no potencial da membrana em repouso.

Os análogos quaternários dos anestésicos locais bloqueiam a condução quando são aplicados internamente nos axônios gigantes perfundidos da lula, mas são relativamente ineficazes quando aplicados externamente. Essas observações sugerem que o local no qual eles atuam, pelo menos em sua forma polar, esteja acessível apenas na superfície interna da membrana (Narahashi e Frazier, 1971; Strichartz e Ritchie, 1987). Desse modo, os anestésicos locais aplicados externamente precisam primeiro atravessar a membrana, antes que possam exercer sua ação bloqueadora.

Embora vários modelos físico-químicos tenham sido propostos para explicar como os anestésicos locais produzem bloqueio da condução (Courtney e Strichartz, 1987), aceita-se hoje que o mecanismo de ação principal desses fármacos depende da sua interação com um ou mais locais de ligação específicos existentes dentro do canal de Na^+ (Butterworth e Strichartz, 1990). Os canais de Na^+ do cérebro dos mamíferos são complexos de proteínas glicosiladas com peso molecular total acima de 300.000 Da; as subunidades específicas são designadas como α (260.000 Da) e β_1 a β_4 (33.000-38.000 Da). A subunidade α maior do canal de Na^+ contém quatro domínios homólogos (I a IV) e cada domínio parece consistir em seis segmentos transmembrana em conformação α -helicoidal (S1-S6; Figura 20-2) e uma alça adicional reentrante na membrana (P). O poro transmembrana seletivo ao Na^+ desse canal possivelmente está localizado no centro de uma estrutura quase simétrica formada pelos quatro domínios homólogos. Teoricamente, a dependência da voltagem para a abertura do canal reflete as alterações de conformação resultantes do movimento das “cargas reguladoras” dentro do módulo de sensor de voltagem do canal de sódio em resposta às alterações do potencial transmembrana. As cargas reguladoras estão localizadas na hélice transmembrana S4; essas hélices são hidrofóbicas com carga positiva e contêm moléculas de lisina ou arginina a cada três posições. Alguns estudos sugerem que essas moléculas se movem perpendicularmente ao plano da membrana sob influência do potencial transmembrana, desencadeando uma série de alterações de conformação em todos os quatro domínios que resultam na abertura do canal (Figura 20-2) (Catterall, 2000; Yu e cols., 2005).

O poro transmembrana do canal de Na^+ parece estar circundado por hélices transmembrana S5 e S6 e pelos segmentos curtos entre elas, que estão associados à membrana e formam a alça P. As moléculas de aminoácidos desses segmentos curtos são os determinantes mais essenciais da condutância iônica e da seletividade do canal.

Depois que se abre, o canal de Na^+ torna-se inativo em alguns milissegundos por causa do fechamento de um acesso de inativação. Esse acesso funcional é formado pela alça intracelular da proteína que conecta os domínios homólogos III e IV (Figura 20-2). Essa alça dobra-se sobre o orifício intracelular do poro transmembrana durante o processo de inativação e liga-se a um “receptor” do acesso de inativação, formado por aquele orifício.

As moléculas de aminoácidos importantes para a ligação dos anestésicos locais estão presentes nos segmentos S6 dos domínios I, III e IV (Ragsdale e cols., 1994; Yarov-Yarovoy e cols., 2002). As hidrofóbicas situadas perto do centro e a extremidade intracelular do segmento S6 podem interagir diretamente com os anestésicos locais ligados (Figura 20-3).

A mutação experimental de uma molécula grande do aminoácido hidrofóbico (isoleucina) em uma molécula menor (alanina) localizada perto da extremidade extracelular desse segmento forma uma via de acesso ao local receptor para os anestésicos locais polares presentes em solução no meio extracelular. Essas alterações colocam o local receptor desses anestésicos dentro da metade

intracelular do poro transmembrana do canal de Na^+ , com parte da sua estrutura formada pelos aminoácidos dos segmentos S6 dos domínios I, III e IV.

Dependência de frequência e voltagem das ações dos anestésicos locais. O grau de bloqueio produzido por determinada concentração do anestésico local depende da forma como o nervo tenha sido estimulado e do seu potencial de membrana em repouso. Desse modo, o nervo em repouso é muito menos sensível a um anestésico local do que um que está sendo estimulado repetidamente; frequências mais altas de estimulação e potencial de membrana mais positivo acentuam o bloqueio produzido pelo anestésico. Esses efeitos dos anestésicos locais dependentes da frequência e da voltagem ocorrem porque as moléculas desses fármacos em sua forma polar têm acesso ao seu local de ligação situado dentro do poro apenas quando o canal de Na^+ está aberto e porque o anestésico liga-se mais firmemente e estabiliza o canal de Na^+ em seu estado inativado (Butterworth e Strichartz, 1990; Courtney e Strichartz, 1987). Eles demonstram essas propriedades em graus diferentes, dependendo do seu pK_a , da sua lipossolubilidade e do seu peso molecular. Em geral, a dependência da frequência da ação dos anestésicos locais está relacionada diretamente com a taxa de dissociação do local receptor no poro do canal de Na^+ . Para que haja dissociação rápida dos fármacos, a frequência de estimulação deve ser alta, de modo que a ligação durante o potencial de ação exceda à taxa de dissociação entre dois potenciais de ação. A dissociação dos fármacos menores e mais hidrofóbicos é mais rápida e, por esta razão, é necessária uma frequência mais elevada para conseguir o bloqueio dependente dela. O bloqueio frequência-dependente dos canais iônicos é mais importante para as ações dos agentes antiarrítmicos (Capítulo 29).

Sensibilidade diferenciada das fibras nervosas aos anestésicos locais. Embora exista grande variação individual, para a maioria dos pacientes o tratamento com anestésicos locais causa primeiramente a supressão da sensação dolorosa e, em seguida, perda das sensibilidades à temperatura, ao toque e à pressão profunda e, por fim, a função motora é suprimida (Quadro 20-1). Experiências clássicas com nervos intactos mostraram que a onda δ do potencial de ação composto, que representa as fibras mielinizadas de pequeno diâmetro e condução lenta, era reduzida mais rapidamente e com concentrações menores de cocaína do que a onda α , que reflete as fibras de maior diâmetro e condução mais rápida (Gasser e Erlanger, 1929). Em geral, as fibras dos nervos autônomos, as fibras C pequenas e não mielinizadas (que transmitem sensações dolorosas) e as fibras A δ pequenas e mielinizadas (que transmitem sensações de dor e temperatura) são bloqueadas antes das fibras A γ , A β e A α mielinizadas e mais grossas (que transmitem as sensibilidades postural,

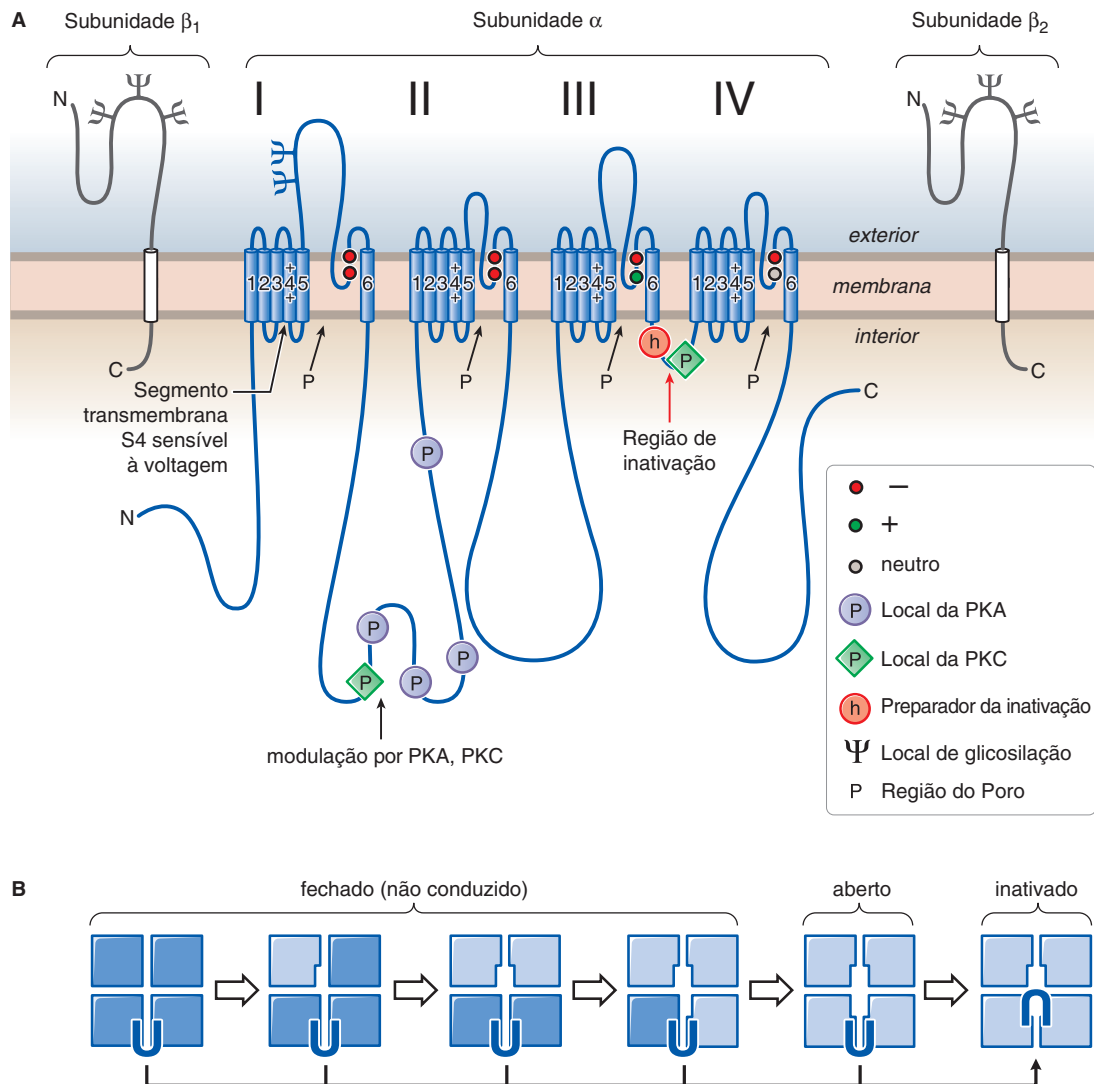


Figura 20-2 Estrutura e função dos canais de Na^+ regulados por voltagem. **A.** Representação bidimensional das subunidades α (ao centro), β_1 (à esquerda) e β_2 (à direita) do canal de Na^+ regulado por voltagem do cérebro de mamíferos. As cadeias polipeptídicas estão representadas por linhas contínuas de comprimentos aproximadamente proporcionais ao tamanho real de cada segmento da proteína do canal. Os cilindros representam as regiões das hélices α transmembrana. O símbolo Ψ indica os locais de glicosilação N-ligados demonstrados. Observe a estrutura repetida dos quatro domínios homólogos (I a IV) da subunidade α . **Detecção da voltagem.** Os segmentos transmembrana S4 de cada domínio homólogo da subunidade α servem como sensores de voltagem. O símbolo + representa as moléculas dos aminoácidos com cargas positivas localizadas a cada três posições dentro desses segmentos. O campo elétrico (lado interno negativo) exerce uma força sobre essas moléculas de aminoácidos polares, puxando-as em direção à superfície intracelular da membrana; a despolarização possibilita que elas se movam para fora. **Poro.** Os segmentos transmembrana S5 e S6 e a alça curta associada à membrana existente entre eles (alça P) formam as paredes do poro ao centro de um quadrado aproximadamente simétrico de quatro domínios homólogos (ver Painel B). As moléculas de aminoácidos assinaladas por círculos na alça P são fundamentais à determinação da condutância e seletividade iônica do canal de Na^+ e sua capacidade de ligar-se às toxinas bloqueadoras do poro extracelular como a tetrodotoxina e saxitoxina. **Inativação.** A alça intracelular curta que conecta os domínios homólogos III e IV serve como acesso de inativação do canal de Na^+ . Essa alça parece dobrar-se dentro do orifício intracelular do poro e obstruí-lo alguns milissegundos depois da abertura do canal. Três moléculas hidrofóbicas (isoleucina-fenilalanina-metionina; IFM) na posição marcada por um h parecem funcionar como partícula de inativação, entrando no orifício intracelular do poro e aí ligando-se a um receptor do acesso de inativação. **Modulação.** A regulação do canal de Na^+ pode ser modulada pela fosforilação proteica. A fosforilação do acesso de inativação entre os domínios homólogos III e IV pela proteinocinase C retarda a inativação. A fosforilação dos locais da alça intracelular entre os domínios homólogos I e II pela proteinocinase C ou pela proteinocinase AMP-dependente reduz a ativação do canal de Na^+ . (Adaptada de Catterall, 2000, com permissão. Copyright © Elsevier.) **B.** Os quatro domínios homólogos da subunidade α do canal de Na^+ estão ilustrados por um quadrado, como se estivessem sendo observados por baixo da membrana. A sequência das alterações de conformação que o canal de Na^+ sofre durante a ativação e inativação também está ilustrada. Com a despolarização, cada um dos quatro domínios homólogos passa sequencialmente por uma alteração de conformação ao seu estado ativado. Depois que todos os quatro domínios tiverem sido ativados, o canal de Na^+ pode abrir. Em um período de alguns milissegundos depois de abrir, o acesso de inativação entre os domínios III e IV fecha-se sobre o orifício intracelular do canal e causa sua oclusão, impedindo qualquer condutância iônica adicional (ver Catterall, 2000.)

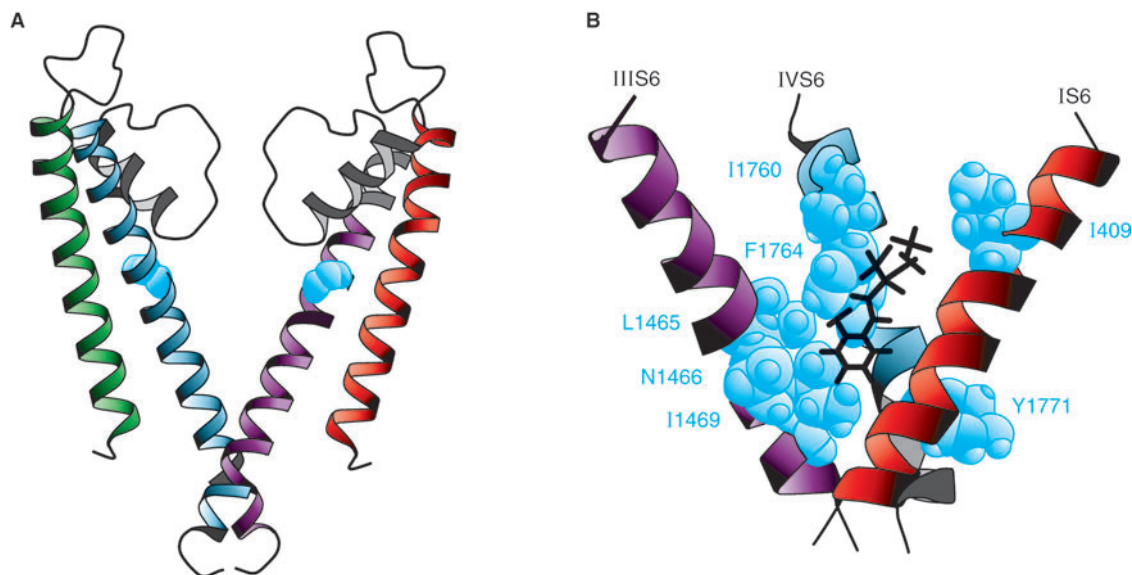


Figura 20-3 Local receptor dos anestésicos locais. **A.** Ilustração da estrutura do poro de um canal de K^+ bacteriano (KcsA), semelhante ao canal de sódio. O canal KcsA tem dois segmentos transmembrana, semelhantes aos segmentos S5 e S6 dos canais de sódio. O segmento semelhante ao S6 forma as paredes do poro interno, enquanto a alça P forma o filtro estreito de seletividade iônica em sua extremidade extracelular (ao alto). Quatro subunidades independentes do KcsA formam o poro em seu centro; apenas duas subunidades estão ilustradas nessa figura. **B.** Modelo estrutural do local receptor dos anestésicos locais. Os segmentos S6 dos domínios I, III e IV da subunidade α do canal de sódio também estão ilustrados com relação à estrutura do canal KcsA (painel A). As moléculas de aminoácidos desses três segmentos transmembrana que contribuem para o local receptor do anestésico local estão indicados em código de uma letra e ilustrados na representação que preenche o espaço (azul-claro). A ilustração também mostra uma molécula de etidocaína (em preto) ligada ao local receptor. As substituições das moléculas em azul-claro por alanina reduzem a afinidade do bloqueio dos canais de sódio pelo anestésico local. Desse modo, é provável que as cadeias laterais dessas moléculas de aminoácidos entrem em contato com os anestésicos locais ligados em seu local receptor. Os resíduos I1760 e I409 provavelmente formam o limite externo desse local receptor. As mutações do resíduo I1760 possibilitam o acesso do fármaco presente no meio extracelular ao seu local receptor. (Figura originalmente publicada no *Journal of Biological Chemistry*. Yarov-Yarovoy V, McPhee JC, Idsvoog D, Pate C, Scheuer T, Catterall WA: Role of amino acid residues in transmembrane segments IS6 e IIS6 of the Na^+ channel α subunit in voltage-dependent gating and drug block. *J Biol Chem* 2002;277, 35393. © the American Society for Biochemistry and Molecular Biology.)

tátil e de pressão e estímulos motores) (Raymond e Gissen, 1987). *As velocidades diferenciais dos bloqueios demonstrados pelas fibras que transmitem os diversos tipos de sensação têm importância prática significativa para o uso dos anestésicos locais.*

Os mecanismos exatos responsáveis por essa especificidade aparente da ação dos anestésicos locais nas fibras que transmitem a dor são desconhecidos, mas vários fatores podem contribuir para isso. A hipótese inicial desenvolvida a partir dos estudos clássicos com nervos intactos era de que a sensibilidade ao bloqueio produzido pelos anestésicos locais aumentaria com a redução do diâmetro das fibras; isso era compatível com a extrema suscetibilidade da sensação dolorosa mediada pelas fibras finas e pela pequena sensibilidade da função motora mediada pelas fibras grossas (Gasser e Erlanger, 1929). Entretanto, quando as fibras nervosas foram dissecadas dos nervos para possibilitar a medição direta da geração dos potenciais de ação, não se observou qualquer correlação direta concentração-dependente entre o bloqueio produzido pelos anestésicos locais e o diâmetro das fibras (Fink e Cairns, 1984; Franz e Perry, 1974; Huang e cols., 1977). Por essa razão, não é provável que o diâmetro da fibra *per se* determine a sensibilidade ao bloqueio anestésico local em condições de equilíbrio estável. Contudo, o espaçamento entre os nodos de Ranvier aumenta com o diâmetro das fibras nervosas. Como uma quantidade invariável de nodos precisa ser bloqueada

para impedir a condução, as fibras pequenas com esses nodos muito próximos uns dos outros podem ser bloqueadas mais rapidamente pelo tratamento dos nervos intactos, porque o anestésico local alcança uma extensão crítica do nervo mais rapidamente (Franz e Perry, 1974). As diferenças nas barreiras teciduais e na localização das fibras C e A δ mais finas nos nervos também podem influenciar a sua velocidade de ação.

Efeito do pH. Como aminas não protonadas, os anestésicos locais tendem a ser apenas ligeiramente solúveis. Por essa razão, eles geralmente são comercializados sob a forma de sais hidrossolúveis (cloridratos, na maioria dos casos). Visto que eles são bases fracas (os valores de pK_a geralmente variam de 8-9), seus sais de cloridrato são ligeiramente ácidos. Essa propriedade aumenta a estabilidade dos anestésicos locais do tipo ésteres e das catecolaminas acrescentadas como vasoconstritores. Nas condições habituais de administração, o pH da solução do anestésico local entra rapidamente em equilíbrio com o pH dos líquidos extracelulares.

Ainda que as preparações não protonadas dos anestésicos locais sejam necessárias à difusão pelas membranas celulares, suas formas catiônicas interagem preferencialmente com os canais

Quadro 20-1

Suscetibilidade ao bloqueio dos tipos de fibras nervosas

CLASSIFICAÇÃO	LOCALIZAÇÃO ANATÔMICA	MIELINA	DIÂMETRO (μm)	VELOCIDADE DE CONDUÇÃO (m/seg)	FUNÇÃO	SENSIBILIDADE CLÍNICA AO BLOQUEIO
Fibras A						
A α	Aferentes e eferentes dos músculos e das articulações	Sim	6-22	10-85	Motora e proprioceptiva	+
A β	Eferentes aos fusos musculares	Sim	3-6	15-35	Tônus muscular	++
A γ						++
A δ	Raízes sensoriais e nervos periféricos aferentes	Sim	1-4	5-25	Dor, temperatura e sensibilidade tátil	+++
Fibras B	Simpáticas pré-ganglionares	Sim	< 3	3-15	Vasomotoras, visceromotoras, sudomotoras e pilomotoras	++++
Fibras C						
Simpáticas	Simpáticas pós-ganglionares	Não	0,3-1,3	0,7-1,3	Vasomotoras, visceromotoras, sudomotoras e pilomotoras	++++
Raiz dorsal	Raízes sensoriais e nervos periféricos aferentes	Não	0,4-1,2	0,1-2	Dor, temperatura e sensibilidade tátil	++++

Fonte: Adaptado segundo Carpenter e Mackey, 1992; com autorização. <http://lww.com>.

de Na⁺. Os resultados das experiências realizadas com fibras não mielinizadas de mamíferos anestesiados confirmaram essa conclusão (Ritchie e Greengard, 1966). Nessas experiências, era possível bloquear ou desbloquear a condução simplesmente com ajustes do pH do meio de irrigação para 7,2 ou 9,6, respectivamente, sem alterar a quantidade do anestésico presente. A função principal da preparação catiónica também foi demonstrada por Narahashi e Frazier, que perfundiram as superfícies extracelular e axoplasmática dos axônios de lulas gigantes com anestésicos locais de aminas terciárias e quaternárias e descobriram que as aminas quaternárias estavam ativas (Narahashi e Frazier, 1971). Entretanto, as preparações moleculares não protonadas também demonstram alguma atividade anestésica (Butterworth e Strichartz, 1990). Relatos recentes indicam que os anestésicos locais quaternários como QX-314 podem ter acesso à superfície citoplasmática da membrana celular nervosa através dos canais TRPV1 (canais do receptor do canal transitório do tipo vaniloide) (revisado por Butterworth e Oxford, 2009). Os canais TRP e possivelmente outros canais iônicos parecem perder a seletividade e possibilitar a permeação das moléculas como QX-314 na face de ativação prolongada ou intensa.

Prolongamento da ação dos anestésicos por vasoconstritores. A duração da ação do anestésico local é proporcional ao tempo de contato com o nervo. Por essa razão, as manobras usadas para conservar o fármaco no nervo prolongam a duração da anestesia. Por exemplo, a cocaína inibe os transportadores de catecolaminas da membrana

neuronal, potencializando desta forma o efeito da norepinefrina nos receptores α-adrenérgicos dos vasos sanguíneos; isto causa vasoconstrição e diminui a absorção da cocaína nos leitos vasculares nos quais predominam os efeitos α-adrenérgicos (ver Capítulos 8 e 12). A ropivacaína e bupivacaína também causam vasoconstrição. Na prática clínica, o agente vasoconstritor (geralmente epinefrina) é acrescentado comumente aos anestésicos locais. O vasoconstritor desempenha dupla função. Ao reduzir a taxa de absorção, ele não apenas retém o anestésico no local desejado, como também permite que a taxa com que ele é destruído no corpo acompanhe a taxa com que é absorvido para a circulação. Isso diminui os efeitos tóxicos sistêmicos. Entretanto, é importante salientar que a epinefrina também dilata os vasos sanguíneos da musculatura esquelética por ações nos receptores β₂-adrenérgicos e, desse modo, pode aumentar os efeitos tóxicos sistêmicos do anestésico depositado nos tecidos musculares.

Parte do agente vasoconstritor pode ser absorvida para a circulação sistêmica, algumas vezes em quantidades suficientes para causar reações adversas (ver na próxima seção). Outros efeitos potenciais da anestesia local são retardo da cicatrização das feridas, edema dos tecidos e necrose. Em parte, esses efeitos parecem

ocorrer porque as aminas simpaticomiméticas aumentam o consumo de oxigênio nos tecidos; em combinação com a vasoconstrição, isso causa hipoxia e lesão tecidual local. O uso dos vasoconstritores nas preparações de anestésicos locais em regiões anatómicas com pouca circulação colateral poderia causar lesão hipoxêmica irreversível, necrose tecidual e gangrena e, por esta razão, está contraindicado.

Efeitos adversos dos anestésicos locais. Além de bloquear a condução nos axônios do sistema nervoso periférico, os anestésicos locais interferem nas funções de todos os órgãos nos quais há transmissão ou condução dos impulsos. Desse modo, esses fármacos produzem efeitos importantes no SNC, nos gânglios autônomos, na junção neuromuscular e em todos os tipos de músculos (ver revisão em Covino, 1987; Garfield e Gugin, 1987; Gintant e Hoffman, 1987). O risco acarretado por essas reações adversas é proporcional à sua concentração atingida na circulação. Em geral, para os anestésicos locais com centros quirais, o *S*-enantiômero é menos tóxico do que o *R*-enantiômero (McClure, 1996).

Sistema nervoso central. Depois da absorção, os anestésicos locais podem causar estimulação do SNC evidenciada por inquietude e tremor, que pode progredir para convulsões clônicas. Em geral, quanto mais potente for o anestésico, menor o intervalo necessário à iniciação das convulsões. Desse modo, as alterações da atividade do SNC são previsíveis com base no agente anestésico local usado e na concentração sanguínea atingida. A estimulação central é seguida de depressão e o óbito geralmente é causado por insuficiência respiratória.

A estimulação aparente e a depressão subsequente produzidas por sua aplicação no SNC provavelmente se devem apenas à depressão da atividade neuronal; a depressão seletiva dos neurônios inibitórios parece explicar a fase de excitação observada *in vivo*. A administração sistêmica rápida dos anestésicos locais pode levar à morte com sinais apenas transitórios de estimulação do SNC, ou sem qualquer indício disso. Nessas condições, a concentração do fármaco provavelmente aumenta tão rapidamente que todos os neurônios são deprimidos ao mesmo tempo. O controle das vias respiratórias, juntamente com o suporte ventilatório e circulatório, são medidas essenciais ao tratamento do estágio avançado de intoxicação. As opções preferidas para a profilaxia e o controle das convulsões são benzodiazepinas ou barbitúricos de ação rápida administrados por via intravenosa (ver Capítulo 17).

Embora a queixa mais comum resultante das ações dos anestésicos locais no SNC seja a sonolência, a lidocaína pode causar disforia ou euforia e abalos musculares. Além disso, a lidocaína e a procaína podem provocar perda da consciência precedida apenas por sintomas de sedação (Covino, 1987). Embora outros anestésicos locais também produzam esse efeito, a cocaína atua de forma exuberante no humor e no comportamento. Esses efeitos da cocaína e seu uso abusivo são analisados no Capítulo 24.

Sistema cardiovascular. Depois da absorção sistêmica, os anestésicos locais atuam no sistema cardiovascular (Covino, 1987). O local principal de ação é o miocárdio, no qual se observam reduções da excitabilidade elétrica, da

velocidade de condução e da força de contração. Além disso, a maioria deles causa dilatação arteriolar. Em geral, os efeitos cardiovasculares adversos são observados apenas com as concentrações sistêmicas altas e quando também há efeitos no SNC. Entretanto, em raros casos, doses menores de alguns anestésicos locais causam colapso cardiovascular e morte, provavelmente decorrentes da ação no marca-passo ou do início súbito de fibrilação ventricular. A taquicardia e a fibrilação ventriculares são consequências relativamente raras dos anestésicos locais, exceto a bupivacaína. Os efeitos dos anestésicos locais, como a lidocaína e *procaínamida*, que também são usados como agentes antiarrítmicos, são analisados no Capítulo 29. Por fim, vale ressaltar que os efeitos cardiovasculares adversos dos anestésicos locais podem ser causados por sua administração intravascular acidental, especialmente se a epinefrina também estiver presente.

Musculatura lisa. Os anestésicos locais deprimem as contrações do intestino intacto e dos segmentos intestinais isolados (Zipf e Dittmann, 1971). Além disso, esses fármacos relaxam a musculatura lisa dos brônquios e dos vasos sanguíneos, embora as concentrações baixas possam inicialmente causar vasoconstrição (Covino, 1987). As anestésias espinal e epidural, assim como a instilação dos anestésicos locais na cavidade peritoneal, podem causar paralisia do sistema nervoso simpático e isto pode aumentar o tônus da musculatura gastrointestinal, descrita na seção “Aplicações Clínicas”. Os anestésicos locais podem aumentar o tônus em repouso e reduzir as contrações do músculo uterino humano isolado; contudo, apenas em casos raros as contrações uterinas são deprimidas diretamente durante a anestesia regional do parto.

Junção neuromuscular e sinapse ganglionar. Os anestésicos locais também interferem na transmissão na junção neuromuscular. Por exemplo, em concentrações nas quais o músculo normalmente responde à estimulação elétrica direta, a procaína pode bloquear a resposta dos músculos esqueléticos às descargas máximas dos nervos motores e à ACh. Resultados semelhantes ocorrem nos gânglios autônomos. Esses efeitos são atribuídos ao bloqueio dos receptores nicotínicos de ACh em virtude das altas concentrações dos anestésicos locais (Charnet e cols., 1990; Neher e Steinbach, 1978).

Hipersensibilidade aos anestésicos locais. Alguns poucos indivíduos são hipersensíveis aos anestésicos locais. Essa reação pode evidenciar-se por dermatite alérgica ou uma crise típica de asma (Covino, 1987). É importante estabelecer a diferença entre as reações alérgicas associadas aos efeitos colaterais tóxicos e os efeitos dos vasoconstritores administrados simultaneamente. A hipersensibilidade parece ocorrer com frequência maior com os anestésicos locais do tipo éster e geralmente também ocorre com os compostos com estruturas químicas semelhantes. Por exemplo, os indivíduos hipersensíveis à procaína também podem reagir aos compostos estruturalmente semelhantes (p. ex., tetracaína) devido a uma reação

ao metabólito comum. Embora as respostas alérgicas aos anestésicos do tipo amida sejam raras, as soluções desses fármacos podem conter conservantes, como o metilparabeno, que é capaz de provocar reações alérgicas (Covino, 1987). As preparações dos anestésicos locais contendo vasoconstritor também podem provocar reações alérgicas atribuídas ao sulfito acrescentado como antioxidante à catecolamina ou ao vasoconstritor.

Metabolismo dos anestésicos locais. O destino metabólico dos anestésicos locais tem grande importância prática porque seus efeitos tóxicos dependem principalmente do equilíbrio entre suas taxas de absorção e eliminação. Como foi salientado anteriormente, a taxa de absorção de alguns anestésicos pode ser reduzida consideravelmente pelo acréscimo de um agente vasoconstritor à solução anestésica. Entretanto, a taxa de degradação dos anestésicos locais varia significativamente e este é um fator importante para determinar a segurança do agente anestésico específico. Como a toxicidade está relacionada à concentração livre do fármaco, a ligação do anestésico às proteínas plasmáticas e aos tecidos diminui a concentração da substância livre na circulação sistêmica e, por esta razão, atenua os efeitos tóxicos. Por exemplo, na anestesia regional intravenosa de um membro, cerca de metade da dose inicial do anestésico ainda está ligada aos tecidos aproximadamente 30 min após a recuperação do fluxo sanguíneo normal (Arthur, 1987).

Alguns anestésicos locais usados comumente (p. ex., tetracaína) são ésteres hidrolisados e inativados basicamente por uma esterase plasmática, principalmente pela colinesterase plasmática. O fígado também participa da hidrólise dos anestésicos locais. Como o líquido cerebrospinal contém pouca ou nenhuma esterase, a anestesia produzida pela injeção intratecal de um anestésico persistirá até que o fármaco tenha sido absorvido na circulação.

Os anestésicos locais ligados a um grupo amida geralmente são decompostos pelas CYP hepáticas, cujas reações iniciais envolvem a *N*-desalquilação seguida de hidrólise (Arthur, 1987). Contudo, no caso da *prilocaína*, a primeira reação é hidrolítica com formação de metabólitos *o*-toluidínicos que causam metemoglobinemia. O uso indiscriminado dos anestésicos locais ligados a um grupo amida em pacientes com doença hepática grave impõe cautela. Os anestésicos locais desse tipo apresentam-se inteiramente ligados às proteínas plasmáticas (55-95%), principalmente à glicoproteína α_1 -ácida. Muitos fatores aumentam (p. ex., câncer, cirurgia, traumatismo, infarto do miocárdio, tabagismo e uremia) ou diminuem (p. ex., anticoncepcionais orais) o nível dessa glicoproteína e, dessa forma, alteram a quantidade de anestésico apresentado ao fígado para metabolismo e afetam sua toxicidade sistêmica. Também pode haver alterações da ligação proteica dos anestésicos locais associadas ao envelhecimento. Os recém-nascidos apresentam deficiência relativa de proteínas plasmáticas que se ligam aos anestésicos locais e, desse modo, são mais suscetíveis aos efeitos tóxicos. As proteínas plasmáticas não são o único determinante da disponibilidade desses anestésicos. A captação pulmonar também pode desempenhar um papel importante na distribuição dos anestésicos locais com grupos amida no corpo. A redução do débito cardíaco retarda a liberação dos compostos amídicos ao fígado e, por esta razão, diminui seu metabolismo e prolonga suas meias-vidas plasmáticas.

COCAÍNA

Química. A cocaína é um éster de ácido benzoico e metilecgonina e está presente em grandes quantidades nas folhas do arbusto coca. A ecgonina é uma base aminoalcoólica muito semelhante à tropina, o aminoalcoól da atropina. Essa substância tem a mesma estrutura fundamental dos anestésicos locais sintéticos (Figura 20-1).

Ações farmacológicas e preparações. As ações clinicamente desejáveis da cocaína são o bloqueio dos impulsos nervosos (devido às suas propriedades anestésicas locais) e a vasoconstrição local secundária à inibição da recaptção local da NE. A toxicidade e seu uso abusivo reduziram drasticamente as aplicações clínicas da cocaína. Os efeitos tóxicos graves desse anestésico são decorrentes da diminuição da captação das catecolaminas nos sistemas nervosos central e periférico. Suas propriedades euforizantes são atribuídas principalmente à inibição da captação das catecolaminas no SNC, em especial da dopamina. Os outros anestésicos locais não bloqueiam a captação da norepinefrina e não causam sensibilização às catecolaminas, vasoconstrição ou midríase típicas da cocaína. Hoje, a cocaína é usada principalmente como anestésico tópico para procedimentos no trato respiratório superior, onde suas propriedades vasoconstritoras e anestésicas locais combinadas conferem anestesia e retração da mucosa. O cloridrato de cocaína é administrado em solução a 1, 4 ou 10% para obter anestesia tópica. Na maioria das indicações, a preparação a 1 ou 4% é preferível por diminuir os efeitos tóxicos. Em vista do uso abusivo, a cocaína foi incluída como substância controlada do grupo II pela U.S. Drug Enforcement Agency.

LIDOCAÍNA

A lidocaína é uma aminoetilamida (Figura 20-1) e o protótipo dos anestésicos locais amídicos.

Ações farmacológicas. A lidocaína produz anestesia mais rápida, intensa, prolongada e ampla do que as concentrações equivalentes da procaina. A lidocaína é uma opção alternativa para indivíduos sensíveis aos anestésicos locais do tipo éster.

Absorção, destino e excreção. A lidocaína é absorvida rapidamente depois da administração parenteral e pelos tratos respiratório e gastrointestinal. Embora seja eficaz quando usada sem vasoconstritor, a epinefrina reduz a taxa de absorção e isto geralmente permite diminuir os efeitos tóxicos e prolongar a duração da ação anestésica. Além das preparações injetáveis, a lidocaína é formulada para uso tópico, oftálmico, nas mucosas e transdérmico.

O adesivo transdérmico de lidocaína é usado para aliviar a dor associada à neuralgia pós-herpética. Um adesivo oral está disponível para aplicação nas membranas mucosas acessíveis da boca antes de procedimentos odontológicos superficiais. A combinação de lidocaína (2,5%) e prilocaína (2,5%) em um curativo oclusivo é usada como anestésico antes das punções venosas, da remoção de enxertos cutâneos e da infiltração dos anestésicos na região genital. A lidocaína em combinação com tetracaína em uma formulação que gera uma “casca” é aprovada para analgesia local tópica antes de procedimentos dermatológicos superficiais como injeções de preenchimento e tratamentos a base de *laser*. A lidocaína em combinação com tetracaína é comercializada em uma formulação que gera calor sob exposição ao ar, que é utilizada antes de acesso venoso e procedimentos dermatológicos superficiais como excisão, eletrodessecação e biópsia por raspagem de lesões cutâneas. O aquecimento leve

tem o propósito de aumentar a temperatura da pele em até 5°C para aumentar a distribuição do anestésico local na pele.

A lidocaína é desalquilada no fígado pelas CYP em monoetilglicina xilidida e glicina xilidida, que podem ser metabolizadas adicionalmente em monoetilglicina e xilidida. A monoetilglicina xilidida e glicina xilidida conservam atividade anestésica local. Nos seres humanos, cerca de 75% da xilidida são excretados na urina sob a forma do metabólito subsequente 4-hidroxi-2,6-dimetilalanina (Arthur, 1987).

Toxicidade. Os efeitos colaterais da lidocaína observados com o aumento progressivo das doses são sonolência, tinido, disgeusia, vertigem e tremores. À medida que as doses aumentam, o paciente apresenta convulsões, coma, depressão e parada respiratória. Em geral, a depressão cardiovascular clinicamente significativa ocorre com níveis séricos que causam efeitos acentuados no SNC. Os metabólitos monoetilglicina xilidida e glicina xilidida podem contribuir para alguns desses efeitos colaterais.

Aplicações clínicas. A lidocaína tem muitas aplicações clínicas como anestésico local e pode ser usada em quase todas as situações onde for necessário produzir anestesia local de duração intermediária. Esse fármaco também é usado como agente antiarrítmico (ver Capítulo 29).

BUPIVACAÍNA

Ações farmacológicas. A bupivacaína é um anestésico local amídico amplamente utilizado e sua estrutura é semelhante à da lidocaína, exceto que o grupo contendo amina é uma butilpiperidina (Figura 20-1). A bupivacaína é um fármaco potente capaz de produzir anestesia prolongada e essa ação, combinada com sua tendência a produzir mais bloqueio sensorial do que motor, tornou esse anestésico popular para produzir analgesia prolongada durante o trabalho de parto ou período pós-operatório. Com a utilização dos cateteres de demora e as infusões contínuas, a bupivacaína pode ser usada para produzir analgesia eficaz por vários dias.

Toxicidade. A bupivacaína é mais cardiotoxica do que a lidocaína em doses equivalentes eficazes. Na prática clínica, isso se evidencia por arritmias ventriculares e depressão miocárdica graves depois da administração intravascular acidental. Embora a lidocaína e a bupivacaína bloqueiem rapidamente os canais de Na^+ do coração durante a sístole, este segundo anestésico dissocia-se muito mais lentamente que a lidocaína durante a diástole e, desse modo, uma porcentagem significativa dos canais de Na^+ nas frequências cardíacas fisiológicas permanece bloqueado pela bupivacaína ao final da diástole (Clarkson e Hondeghem, 1985). Por essa razão, o bloqueio produzido por este último anestésico local é cumulativo e significativamente maior do que seria previsto por sua potência como anestésico local. Ao menos uma parte dos efeitos cardíacos tóxicos da bupivacaína pode ser mediada por mecanismos centrais, pois a injeção direta de quantidades pequenas no bulbo pode causar arritmias ventriculares malignas (Thomas e cols., 1986). A toxicidade cardíaca causada pela bupivacaína pode ser muito difícil de tratar e sua gravidade aumenta quando também houver acidose, hipercapnia e hipoxemia.

OUTROS ANESTÉSICOS LOCAIS SINTÉTICOS

O número de anestésicos locais sintéticos é tão grande que seria impraticável analisar todos neste capítulo. Alguns são muito tóxicos para serem administrados por

injeção e sua utilização limita-se à aplicação tópica nos olhos (ver Capítulo 64), nas mucosas ou na pele (ver Capítulo 65). Entretanto, outros são convenientes por infiltração ou injeção para produzir bloqueio nervoso; alguns desses também são úteis para aplicação tópica. Os grupos principais de anestésicos locais estão apresentados na discussão a seguir; os agentes estão listados em ordem alfabética. (ver estruturas na Figura 20-1).

Anestésicos locais próprios para injeção

Articaína. A articaína é aprovada nos EUA para procedimentos dentários e periodonticos. Embora seja um anestésico local amida, também contém um éster, cuja hidrólise interrompe sua ação. Assim, a ação da articaína começa rapidamente (1-6 min) e estende-se por cerca de 1 h.

Cloroprocaina. A cloroprocaina é um derivado clorado da procaina cujas principais propriedades são o início de ação rápido, a duração de ação curta e a menor toxicidade aguda atribuída a seu metabolismo rápido (meia-vida plasmática de aproximadamente 25 s). O entusiasmo em torno da utilização desse anestésico foi arrefecido pelos relatos de bloqueio sensorial e motor prolongado depois da administração epidural ou subaracnoidea de grandes doses. Essa toxicidade parece ter sido causada pelo pH baixo e pelo uso do metabissulfeto de sódio como conservante nas primeiras preparações. Com as preparações mais modernas da cloroprocaina contendo EDTA como conservante, não houve relatos de neurotoxicidade, embora essas formulações também não sejam recomendadas para administração intratecal. Outros autores descreveram incidência de dor lombar muscular maior do que a esperada depois da anestesia epidural com 2-cloroprocaina (Stevens e cols., 1993). A dor lombar parece ser decorrente de tetania dos músculos paraespinhais, que pode ser causada pela ligação do Ca^{2+} ao EDTA incluído como conservante; a incidência dessa complicação parece estar relacionada com o volume do fármaco injetado e com sua aplicação por infiltração cutânea.

Mepivacaína. A mepivacaína é uma aminoamida de ação intermediária e suas propriedades farmacológicas são semelhantes às da lidocaína. Contudo, a mepivacaína é mais tóxica em recém-nascidos e, por esta razão, não é utilizada na anestesia obstétrica. A toxicidade mais grave da mepivacaína nos recém-nascidos está relacionada com a sua retenção iônica, que é atribuída ao pH mais baixo do sangue dos recém-nascidos e ao pK_a da mepivacaína, em vez de ao metabolismo mais limitado no período neonatal. Aparentemente, nos adultos ela tem índice terapêutico ligeiramente maior do que o da lidocaína. O início da ação é semelhante e a duração é ligeiramente mais prolongada (cerca de 20%) do que os da lidocaína, desde que não seja administrado simultaneamente um agente vasoconstritor. A mepivacaína não é eficaz como anestésico tópico.

Prilocaina. A prilocaína é um anestésico amino-amídico de ação intermediária e suas propriedades farmacológicas são semelhantes às da lidocaína. As diferenças principais são que esse primeiro anestésico causa pouca vasodilatação e, deste modo, pode ser usado sem vasoconstritor caso seja desejável e que seu volume de distribuição mais amplo causa menos toxicidade no SNC, o que a torna apropriada para bloqueios regionais intravenosos descritos posteriormente. O uso da prilocaína é grandemente limitado para a odontologia porque o fármaco é único entre os anestésicos locais com propensão a causar metemoglobinemia. Esse efeito é atribuído ao metabolismo do anel aromático de *o*-toluidina. A ocorrência dessa complicação depende da dose total administrada e, em geral, desenvolve-se depois

da administração de doses na faixa de 8 mg/kg. Se for necessário, essa complicação pode ser tratada pela administração intravenosa de cloreto de metiltionínio (azul de metileno) (1-2 mg/kg). A metemoglobinemia associada ao uso da prilocaína tem limitado sua utilização na anestesia obstétrica, porque complica a avaliação do recém-nascido. Além disso, a metemoglobinemia é mais comum em recém-nascidos, tendo em vista a resistência reduzida da hemoglobina fetal aos estresses oxidativos e a imaturidade neonatal das enzimas que convertem a metemoglobina de volta a seu estado ferroso.

Ropivacaína. A toxicidade cardíaca da bupivacaína despertou interesse pelo desenvolvimento de um anestésico local menos tóxico, embora com ação prolongada. Um dos resultados desses estudos foi o desenvolvimento da aminoetilamida ropivacaína, que é o *S*-enantiômero da 1-propil-2',6'-pipecoloxilidida. O *S*-enantiômero foi escolhido porque é menos tóxico do que o *R*-isômero (McClure, 1996). A ropivacaína é ligeiramente menos potente do que a bupivacaína como anestésico. Em vários animais de laboratório, a ropivacaína pareceu ser menos cardiotoxicidade do que as doses eficazes equivalentes da bupivacaína. Em estudos clínicos, a ropivacaína pareceu ser conveniente para as anestésias epidural e regional, com duração de ação semelhante à da bupivacaína. Curiosamente, ela parece preservar ainda mais a função motora do que a bupivacaína.

Procaína. Introduzida em 1905, a procaína foi o primeiro anestésico local sintético e é um aminoéster. Foi superada pelos fármacos mais modernos e, hoje, sua utilização limita-se à anestesia por infiltração e a algumas modalidades de bloqueio nervoso com finalidade diagnóstica. Isso ocorre porque ela é pouco potente, tem início de ação lento e a duração da ação é curta. Embora seja muito pouco tóxica, a procaína é hidrolisada *in vivo* em ácido para-aminobenzoico, que inibe a ação das sulfonamidas. Desse modo, não devem ser administradas grandes doses aos pacientes que estiverem sendo tratados com esses fármacos.

Tetracaína. A tetracaína é um aminoéster de ação prolongada. A potência e a duração da ação são significativamente maiores do que as da procaína. A tetracaína pode causar toxicidade sistêmica mais grave porque é metabolizada mais lentamente do que os outros ésteres anestésicos locais comumente usados. Esse anestésico é amplamente utilizado hoje em anestesia espinal, quando há necessidade de usar um fármaco com duração prolongada. Além disso, a tetracaína é acrescentada em várias preparações anestésicas tópicas. Com a introdução da bupivacaína, a tetracaína raramente é utilizada em bloqueios nervosos periféricos porque geralmente são necessárias doses elevadas, o início da sua ação é lento e há possibilidade de causar efeitos tóxicos.

Anestésicos locais usados principalmente para anestesiarem as mucosas e a pele

Alguns anestésicos são muito irritantes ou ineficazes quando aplicados nos olhos. Entretanto, eles são úteis como anestésicos tópicos na pele e/ou nas mucosas. Essas preparações são eficazes para o alívio sintomático do prurido anal e genital, nas erupções causadas pela hera venenosa e em várias outras dermatoses agudas e crônicas. Em alguns casos, esses anestésicos são combinados com glicocorticoides ou anti-histamínicos e estão disponíveis em algumas preparações comerciais (ver estruturas na Figura 20-1).

A dibucaína é um derivado da quinolina e sua toxicidade motivou sua retirada do mercado americano como preparação injetável; entretanto, ela ainda é muito popular em outros países como anestésico espinal. A dibucaína atualmente está disponível isenta de prescrição como pomada para uso cutâneo.

O cloridrato de diclonina tem início de ação rápido e a duração do seu efeito é comparável ao da procaína. Ele é absorvido pela pele

e mucosas. A diclonina é usada em solução a 0,5 ou 1% para anestesia tópica na endoscopia, para aliviar a dor da mucosite associada à radioterapia ou quimioterapia e para procedimentos anogenitais; contudo, a comercialização dessas soluções foi suspensa nos EUA. A diclonina é um dos ingredientes ativos de alguns fármacos vendidos sem prescrição, incluindo pastilhas para dor de garganta, adesivo para herpes simples e solução a 0,75%.

O cloridrato de pramoxina é um anestésico tópico, mas não faz parte do grupo dos ésteres de benzoato. Sua estrutura química especial pode ajudar a reduzir o risco de reações de hipersensibilidade cruzada nos pacientes alérgicos aos outros anestésicos locais. A pramoxina produz anestesia superficial satisfatória e é relativamente bem tolerada na pele e nas mucosas. É muito irritante para ser usada nos olhos ou no nariz, mas há uma solução ótica que contém cloroxilenol com antisséptico disponível para venda. Várias preparações incluindo cremes, loções, *sprays*, gel, lenços e espumas, geralmente contendo pramoxina a 1%, estão disponíveis para aplicações tópicas.

Anestésicos de baixa solubilidade

Alguns anestésicos locais são pouco hidrossolúveis e, por esta razão, são lentamente absorvidos e não causam efeitos tóxicos. Eles podem ser aplicados diretamente em feridas e em superfícies ulceradas, onde permanecem por longos períodos e exercem ação anestésica prolongada. Sob o ponto de vista químico, esses compostos são ésteres do ácido para-aminobenzoico que não possuem o grupo aminoterminal apresentado pelos outros anestésicos descritos anteriormente. O representante mais importante desse grupo é a benzocaína (etilaminobenzoato), que é estruturalmente semelhante à procaína, mas não possui o grupo dietilaminoterminal (Figura 20-1). Esse anestésico é acrescentado a inúmeras preparações tópicas. A benzocaína pode causar metemoglobinemia (ver discussão sobre metemoglobinemia na seção "Prilocaína") e, por esta razão, as recomendações posológicas devem ser seguidas cuidadosamente.

Anestésicos locais restritos principalmente ao uso oftálmico

A anestesia da córnea e das conjuntivas pode ser conseguida facilmente pela aplicação tópica de anestésicos locais. Entretanto, a maioria dos anestésicos locais descrita até aqui é muito irritante para uso oftalmológico. A cocaína foi o primeiro anestésico local usado em oftalmologia e apresenta as desvantagens importantes de causar midríase e descamação da córnea, razão pela qual seu uso foi abandonado. Os dois compostos usados mais comumente hoje são a proparacaína e a tetracaína (Figura 20-1). Além de causar menos irritação depois da aplicação, a proparacaína possui a vantagem adicional de apresentar pouca semelhança antigênica com outros anestésicos locais do grupo do benzoato. Desse modo, ela pode ser usada em alguns pacientes sensíveis aos anestésicos locais do grupo dos aminoésteres.

Em uso oftalmológico, esses anestésicos locais são instilados na dose de uma gota de cada vez. Se a anestesia for parcial, podem ser aplicadas gotas subsequentes até que se obtenha o efeito satisfatório. A duração da anestesia é determinada principalmente pela vascularização dos tecidos e, por isso, o efeito é mais longo na córnea normal e mais curto na conjuntiva inflamada. Nessa última condição, as instilações repetidas podem ser necessárias para manter a anestesia adequada durante o procedimento. A administração prolongada dos anestésicos tópicos nos olhos foi associada ao retardo da cicatrização, à formação de depressões, à descamação do epitélio da córnea, e à predisposição às lesões oculares acidentais. Por essa razão, não devem ser prescritos para autoadministração. Ver comentários sobre aplicação, farmacocinética e toxicidade dos fármacos usados especificamente em oftalmologia no Capítulo 64.

TOXINAS BIOLÓGICAS: TETRODOTOXINA E SAXITOXINA

Essas duas toxinas biológicas também bloqueiam o poro do canal de Na^+ . A tetrodotoxina está presente nas gônadas e em outros tecidos viscerais de alguns peixes da ordem dos Tetraodontiformes (à qual pertence o *fugu* japonês, ou qualquer peixe capaz de inflar o corpo, como o baiacu etc.); essa toxina também é encontrada na pele de algumas salamandras da família das Salamandridae e da rã *Atelopus*, da Costa Rica. A saxitoxina é produzida pelos dinoflagelados *Gonyaulax catenella* e *G. tamarensis* e fica retida nos tecidos dos mexilhões, mariscos, outros moluscos bivalves e crustáceos que comem esses organismos. Em presença de condições apropriadas de luz e temperatura, os *Gonyaulax* podem multiplicar-se tão rapidamente que descoloram o oceano, causando uma condição conhecida como *maré vermelha*. Os mexilhões, mariscos e demais moluscos bivalves que se alimentam de *Gonyaulax* nessa época tornam-se extremamente tóxicos aos seres humanos e são responsáveis pelos surtos periódicos de envenenamento paralisante por moluscos (Stommel e Watters, 2004). Embora essas toxinas sejam quimicamente diferentes, seus mecanismos de ação são semelhantes (Ritchie, 1980). Em concentrações nanomolares, elas bloqueiam especificamente o orifício externo dos poros dos canais de Na^+ das membranas das células excitáveis. Por isso, o potencial de ação é bloqueado. O local receptor dessas toxinas é formado pelos aminoácidos que compõem a alça P da subunidade α do canal de Na^+ (Figura 20-2) em todos os quatro domínios (Catterall, 2000; Terlau e cols., 1991). Nem todos os canais de Na^+ são igualmente sensíveis à tetrodotoxina, pois alguns canais de Na^+ dos miócitos cardíacos e dos neurônios dos gânglios das raízes dorsais são resistentes; quando o músculo esquelético é desnervado, os tecidos expressam um canal de Na^+ resistente à tetrodotoxina. A saxitoxina e a tetrodotoxina são dois dos venenos mais potentes conhecidos e as doses letais mínimas para camundongo variam em torno de $8 \mu\text{g/kg}$. Essas duas toxinas têm causado intoxicações fatais em seres humanos, decorrentes da paralisia dos músculos respiratórios. Por essa razão, o tratamento dos casos graves de intoxicação requer suporte respiratório. O bloqueio dos nervos vasomotores, combinado com o relaxamento da musculatura lisa dos vasos sanguíneos, parecem ser responsáveis pela hipotensão típica da intoxicação por tetrodotoxina. Lavagem gástrica imediata e suporte vasopressor também são medidas recomendadas. Se o paciente sobreviver por 24 h ao envenenamento paralisante por moluscos bivalves, o prognóstico é bom.

USOS CLÍNICOS DOS ANESTÉSICOS LOCAIS

A anestesia local produz supressão da sensibilidade em uma parte do corpo, sem causar perda da consciência ou depressão do controle central das funções vitais. Esse tipo de anestesia possui duas vantagens. Primeiramente, as alterações fisiológicas associadas à anestesia geral não ocorrem; em segundo lugar, as respostas neurofisiológicas à dor e ao estresse podem ser modificadas favoravelmente. Como já foi ressaltado, os anestésicos locais podem potencialmente causar efeitos colaterais deletérios. A escolha apropriada e sua aplicação cuidadosa são determinantes fundamentais à profilaxia dos efeitos tóxicos. Nos adultos, há uma relação pouco precisa entre a quantidade injetada e

os níveis plasmáticos máximos. Além disso, as concentrações plasmáticas de pico variam amplamente, dependendo da área injetada. Essas concentrações são mais altas nos bloqueios interpleurais ou intercostais e mais baixas com a infiltração subcutânea. Desse modo, as doses máximas recomendadas servem apenas como orientação geral.

Essa discussão resume as consequências farmacológicas e fisiológicas do uso dos anestésicos locais classificados com base no método de administração. Nos livros de texto sobre anestesia regional (p. ex., Cousins e cols., 2008), o leitor poderá encontrar uma revisão mais abrangente das aplicações e da administração desses fármacos.

Anestesia tópica

A anestesia das mucosas do nariz, da boca e garganta, da árvore traqueobrônquica, do esôfago e do trato geniturinário pode ser conseguida com a aplicação tópica das soluções aquosas dos sais de alguns anestésicos locais, ou pela suspensão dos anestésicos locais pouco hidrossolúveis. Em geral, as preparações usadas são tetracaína (2%), lidocaína (2-10%) e cocaína (1-4%). Este último anestésico é usado apenas no nariz e na nasofaringe, boca, garganta e orelha, nos quais geralmente produz vasoconstrição e anestesia. A retração das mucosas diminui o sangramento operatório e, ao mesmo tempo, facilita a visão do campo cirúrgico. Com o acréscimo de um agente vasoconstritor em concentração baixa (p. ex., fenilefrina a 0,005%) aos outros anestésicos locais, pode-se conseguir um efeito vasoconstritor comparável. Quando é aplicada topicamente, a epinefrina não causa efeito local significativo e não prolonga a duração das ações dos anestésicos locais aplicados nas mucosas, tendo em vista sua penetração insatisfatória. Nos adultos saudáveis de 70 kg, as doses totais máximas seguras dos anestésicos tópicos são de 300 mg para a lidocaína, 150 mg para a cocaína e 50 mg para a tetracaína.

O efeito anestésico máximo obtido depois da aplicação tópica da cocaína ou lidocaína ocorre em 2-5 min (3-8 min com a tetracaína) e a anestesia dura cerca de 30-45 min (30-60 min com a tetracaína). A anestesia é unicamente superficial e não se estende às estruturas situadas sob a mucosa. Essa técnica não atenua a dor ou o desconforto articular associado à inflamação ou lesão das estruturas localizadas sob a derme.

Os anestésicos locais são rapidamente absorvidos na circulação depois da aplicação tópica nas mucosas ou na pele exposta. Por essa razão, a anestesia tópica sempre acarreta o risco de reações tóxicas sistêmicas. Efeitos tóxicos sistêmicos foram descritos mesmo depois da aplicação dos anestésicos tópicos para aliviar o desconforto causado nos casos graves de dermatite das fraldas dos bebês. A absorção é particularmente rápida quando são aplicados na árvore traqueobrônquica. As concentrações sanguíneas obtidas depois da instilação dos anestésicos locais nas vias respiratórias são praticamente iguais às que se observam depois da injeção intravenosa. Aqueles usados para obter anestesia superficial da pele e da córnea foram descritos nas seções precedentes.

O uso de misturas eutéticas dos anestésicos locais lidocaína (2,5%)/prilocaína (2,5%) e lidocaína (7%)/tetracaína (7%) preencheu a falha existente entre as anestésias tópica e infiltrativa. A eficácia de cada uma dessas combinações provém do fato de que a mistura tem um ponto de derretimento menor do que o observado com cada um deles isoladamente; à temperatura ambiente, essa preparação apresenta-se sob a forma de óleo, que pode penetrar na pele intacta. Esses cremes produzem anestesia a uma profundidade máxima de 5 mm e são aplicados topicamente na pele intacta sob

um curativo oclusivo antes de qualquer procedimento (aproximadamente 30-60 min). Essas misturas são eficazes para procedimentos que envolvam a pele e as estruturas subcutâneas superficiais (p. ex., punção venosa e remoção de enxertos de pele). Os anestésicos locais dessa preparação são absorvidos na circulação sistêmica e podem causar efeitos tóxicos como descrito anteriormente. Existem instruções para calcular a quantidade máxima de creme que pode ser aplicada e a área de pele a ser coberta. Essas misturas não devem ser aplicadas nas mucosas ou na pele lesada, porque a absorção rápida nessas superfícies pode causar toxicidade sistêmica.

Anestesia por infiltração

A anestesia por infiltração requer a injeção do anestésico local diretamente nos tecidos, sem levar em consideração o trajeto dos nervos cutâneos. Esse tipo de anestesia pode ser muito superficial e atuar apenas na pele. Também é possível incluir as estruturas mais profundas, como os órgãos intra-abdominais, desde que também sejam infiltrados.

A duração da anestesia por infiltração pode ser praticamente duplicada pelo acréscimo de epinefrina (5 µg/mL) à solução injetável; esse agente vasoconstritor também diminui as concentrações sanguíneas máximas dos anestésicos locais. *Contudo, as soluções contendo epinefrina não devem ser injetadas nos tecidos irrigados por artérias terminais — por exemplo, dedos das mãos e dos pés, orelhas, nariz e pênis. A vasoconstrição resultante pode causar gangrena.* Pela mesma razão, ela deve ser evitada nas soluções injetadas por via intradérmica. Como a epinefrina também é absorvida na circulação, seu uso deve ser evitado quando a estimulação adrenérgica for indesejável.

Os anestésicos locais utilizados mais comumente na anestesia por infiltração são lidocaína (0,5-1%), procaína (0,5-1%) e bupivacaína (0,125-0,25%). Quando usadas sem epinefrina, podem-se aplicar nos adultos até 4,5 mg/kg de lidocaína, 7 mg/kg de procaína ou 2 mg/kg de bupivacaína. Quando a epinefrina é acrescentada, essas doses podem ser aumentadas em um terço.

A vantagem da anestesia por infiltração e outras técnicas de anestesia regional é que elas podem produzir efeito satisfatório sem alterar as funções fisiológicas normais. A desvantagem principal é a necessidade de usar doses relativamente grandes dos fármacos para anestésias áreas comparativamente pequenas. Isso não traz problemas nas pequenas cirurgias. Contudo, quando for necessário fazer uma cirurgia de grande porte, a quantidade de anestésico local que seria necessária aumenta as chances de ocorrerem reações tóxicas sistêmicas. O volume de anestésico necessário para uma área pode ser reduzido significativamente e a duração da anestesia muito prolongada pelos bloqueios específicos dos nervos que inervam a área de interesse. Isso pode ser conseguido em vários níveis: tecidos subcutâneos, nervos principais ou raízes espinais.

Anestesia por bloqueio regional

A anestesia por bloqueio regional é produzida pela injeção subcutânea de uma solução do anestésico local para atuar na região distal ao ponto injetado. Por exemplo, a infiltração subcutânea da região proximal da superfície volar do antebraço resulta em uma área ampla de anestesia cutânea, que começa 2-3 cm depois do local da injeção. O mesmo princípio pode ser aplicado com muita eficácia no couro cabeludo, na parede anterior do abdome e no membro inferior.

Os fármacos, as concentrações e as doses recomendadas são os mesmos indicados para a anestesia por infiltração. A vantagem da anestesia por bloqueio regional é que se pode usar uma quantidade menor do fármaco para conseguir uma área mais ampla de anestesia, do que se fosse aplicada a técnica por infiltração. Evidentemente, o conhecimento da neuroanatomia da região é essencial ao sucesso da anestesia por bloqueio regional.

Anestesia por bloqueio nervoso

A injeção da solução de anestésico local dentro ou ao redor dos nervos periféricos ou plexos nervosos específicos produz áreas ainda maiores de anestesia, do que com as técnicas descritas anteriormente. O bloqueio dos nervos periféricos e plexos nervosos mistos geralmente também alcança os nervos motores somáticos e causa relaxamento dos músculos esqueléticos, que é essencial em alguns procedimentos cirúrgicos. Em geral, as áreas de bloqueios motor e sensorial começam vários centímetros além do local da injeção. Os bloqueios do plexo braquial são particularmente úteis aos procedimentos realizados no membro superior e no ombro. Os bloqueios dos nervos intercostais são eficazes para conseguir anestesia e relaxamento da parede abdominal anterior. O do plexo cervical é adequado às cirurgias do pescoço. Os bloqueios dos nervos ciático e femoral são úteis às operações distais do joelho. Outros bloqueios nervosos úteis para procedimentos cirúrgicos são os dos nervos específicos do punho e tornozelo; dos nervos específicos do cotovelo, como o mediano e ulnar; e dos nervos cranianos sensoriais.

Quatro fatores principais determinam o início da anestesia sensorial depois da injeção do anestésico nas proximidades de um nervo:

- proximidade da injeção ao nervo
- concentração e volume do anestésico
- grau de ionização do fármaco
- tempo

O anestésico local nunca é injetado intencionalmente dentro do nervo, pois isto poderia ser doloroso e causar lesão nervosa. Em vez disso, ele é depositado o mais perto possível do nervo. Por essa razão, precisa difundir-se do local da injeção para dentro do nervo onde deverá atuar. A taxa de difusão é determinada principalmente pela concentração do fármaco, por seu grau de ionização (o anestésico local ionizado difunde-se mais lentamente), por sua hidrofobicidade e pelas características físicas dos tecidos que circundam o nervo. As concentrações mais altas do anestésico local asseguram um início mais rápido do bloqueio nervoso periférico. Entretanto, a utilidade das concentrações mais altas é limitada pelas toxicidades sistêmica e neural direta das soluções concentradas dos anestésicos locais. Em determinada concentração, os anestésicos locais com valores menores de pK_a tendem a produzir início de ação mais rápido, porque volumes maiores do fármaco são apolares no pH neutro. Por exemplo, o início da ação da lidocaína ocorre em cerca de 3 min, pois no pH de 7,4 cerca de 35% do fármaco estão em sua forma básica. Por outro lado, o início da ação da bupivacaína demora cerca de 15 min e apenas 5-10% do fármaco estão na sua forma apolar nesse pH. Seria compreensível que a hidrofobicidade maior pudesse acelerar o início da ação por aumentar a penetração no tecido nervoso. Contudo, isso também aumentaria a ligação aos lipídeos teciduais. Além disso, os anestésicos locais mais hidrofóbicos também são mais potentes (e tóxicos) e, por esta razão, devem ser usados em quantidades mais baixas, o que diminui o gradiente de concentração para a difusão. Fatores teciduais também são importantes para determinar a velocidade de início dos efeitos anestésicos. A quantidade de tecido conjuntivo que precisa ser penetrada pode ser significativa em um plexo nervoso em comparação com os nervos isolados e isto pode retardar ou até mesmo evitar a difusão adequada do anestésico local para as fibras nervosas.

A duração da anestesia por bloqueio nervoso depende das características físicas do anestésico local usado e da presença ou ausência dos vasoconstritores. As características físicas particularmente importantes são lipossolubilidade e ligação às proteínas. Os anestésicos locais podem ser classificados, *grosso modo*, em três grupos:

- fármacos com duração de ação curta (20-45 min) nos nervos periféricos mistos, como a procaína
- anestésicos com duração de ação intermediária (60-120 min), como a lidocaína e a mepivacaína
- fármacos com duração de ação prolongada (400-450 min), como a bupivacaína, a ropivacaína e a tetracaína

A duração do bloqueio produzido pelos anestésicos locais de ação intermediária (p. ex., lidocaína) pode ser prolongada pelo acréscimo de epinefrina (5 µg/kg). O grau de prolongamento do bloqueio dos nervos periféricos depois do acréscimo da epinefrina parece estar relacionado com as propriedades vasodilatadoras intrínsecas do anestésico local e, desse modo, é mais acentuado com a lidocaína.

Os tipos de fibras nervosas bloqueadas quando um anestésico local é injetado em torno de um nervo periférico misto dependem da sua concentração, do diâmetro da fibra nervosa, da distância entre os nodos de Ranvier e da frequência e padrão da transmissão dos impulsos nervosos (ver anteriormente, seções sobre “Frequência e Dependência de Voltagem” e “Sensibilidade Diferenciada”). Os fatores anatômicos também são importantes. Um nervo periférico ou tronco nervoso misto consiste em nervos independentes circundados pelo revestimento de epineuro. Em geral, a irrigação sanguínea está localizada ao centro. Quando o anestésico local é depositado ao redor de um nervo periférico, ele difunde-se da superfície externa em direção ao centro atraído por um gradiente de concentração (De-Jong, 1994; Winnie e cols., 1977). Por essa razão, as fibras nervosas do invólucro externo do nervo misto são bloqueadas primeiramente. Em geral, essas fibras são distribuídas para estruturas anatômicas mais proximais do que as fibras localizadas nas proximidades do centro do nervo misto e geralmente são motoras. Se o volume e a concentração da solução de anestésico local depositados ao redor do nervo forem adequados, o fármaco finalmente será difundido para dentro em quantidades suficientes para bloquear até mesmo as fibras localizadas mais ao centro. Quantidades menores produzirão bloqueio apenas das fibras nervosas periféricas e das fibras centrais menores predominantemente sensoriais. Além disso, como a remoção dos anestésicos locais ocorre principalmente ao centro de um nervo ou tronco nervoso misto, onde se localizam os vasos sanguíneos, a duração do bloqueio das fibras nervosas localizadas ao centro é mais curta do que a das situadas na periferia.

A escolha do anestésico local e a quantidade e concentração administradas são determinadas pelos nervos e tipos de fibras a serem bloqueados, pela duração da anestesia necessária e pelo tamanho e condições de saúde do paciente. Para conseguir bloqueios de 2-4 h, pode-se aplicar lidocaína (1-1,5%) nas quantidades recomendadas anteriormente (ver “Anestesia por infiltração”). A mepivacaína (até 7 mg/kg da solução a 1-2%) produz anestesia que se estende por um período praticamente igual ao da lidocaína. A bupivacaína (2-3 mg/kg da solução a 0,25-0,375%) pode ser usada quando for necessária uma ação mais prolongada. O acréscimo de 5 µg/mL de epinefrina retarda a absorção sistêmica e, por isso, prolonga a duração e reduz a concentração plasmática dos anestésicos locais de ação intermediária.

As concentrações plasmáticas máximas dos anestésicos locais dependem da quantidade injetada, das características físicas do anestésico, da presença de epinefrina, da taxa de fluxo sanguíneo para a área injetada e da superfície exposta ao anestésico local. Isso é particularmente importante para a aplicação segura da anestesia por bloqueio nervoso, pois a possibilidade de reações sistêmicas está relacionada com as concentrações séricas máximas do fármaco livre. Por exemplo, as concentrações sanguíneas máximas da lidocaína depois da injeção de 400 mg sem epinefrina para bloquear os nervos intercostais oscilam em torno de 7 µg/mL; a mesma quantidade usada para bloquear o plexo braquial produz concentrações sanguíneas máximas

em torno de 3 µg/mL (Covino e Vassallo, 1976). Desse modo, com o objetivo de atenuar os efeitos adversos, a quantidade do anestésico local que pode ser injetada deve ser ajustada de acordo com a localização anatômica do(s) nervo(s) a ser(em) bloqueado(s). O acréscimo de epinefrina pode reduzir as concentrações plasmáticas máximas em 20-30%. Os bloqueios de vários nervos (p. ex., bloqueios intercostais) ou os realizados em regiões vascularizadas impõem a necessidade de reduzir a quantidade do anestésico que pode ser administrada sem riscos, tendo em vista que a superfície disponível para a absorção ou a taxa de absorção aumenta.

Anestesia regional intravenosa (bloqueio de Bier)

Essa técnica conta com a irrigação sanguínea para levar a solução anestésica local aos troncos nervosos e às terminações dos nervos. Com essa técnica, o membro é exsanguinado com uma bandagem (elástica) de Esmarch e o torniquete aplicado em posição proximal é inflado cerca de 100-150 mmHg acima da pressão arterial sistólica. A bandagem de Esmarch é retirada e o anestésico local é injetado em uma veia que já havia sido cateterizada. Em geral, a anestesia total do membro começa em 5-10 min. A dor provocada pelo torniquete e a possibilidade de ocorrer lesão isquêmica do nervo limitam a insuflação a 2 h ou menos. Contudo, o torniquete deve permanecer inflado por no mínimo 15-30 min para evitar que quantidades tóxicas do anestésico local entrem na circulação depois do seu esvaziamento. O preferido para essa técnica é a lidocaína em solução a 0,5% sem epinefrina no volume de 40-50 mL (0,5 mL/kg nas crianças). Para a anestesia regional intravenosa dos adultos com a solução a 0,5% sem epinefrina, a dose administrada não deve passar de 4 mg/kg. Alguns médicos preferem a prilocaína (0,5%) em vez da lidocaína, tendo em vista seu índice terapêutico mais amplo. A atratividade dessa técnica está em sua simplicidade e suas desvantagens principais são que ela pode ser usada apenas em algumas regiões anatômicas, a sensibilidade (*i.e.*, dor) retorna rapidamente depois da liberação do torniquete e o esvaziamento prematuro ou a sua falha podem produzir níveis tóxicos do anestésico local (p. ex., 50 mL da solução de lidocaína a 0,5% contém 250 mg do anestésico). Por essa razão e pelo fato de as durações mais longas das ações não oferecem quaisquer vantagens, o anestésico local mais cardiotoxico, bupivacaína, não é recomendado com essa técnica. A anestesia regional intravenosa é usada mais comumente nas cirurgias do antebraço e da mão, mas pode ser adaptada para os pés e a parte distal da perna.

Anestesia espinal

A anestesia espinal ocorre depois da injeção do anestésico local no líquido cefalorraquidiano (LCS) do espaço lombar. Por algumas razões, incluindo-se a possibilidade de produzir anestesia em uma parte significativa do corpo usando uma dose do anestésico local que atinge níveis plasmáticos insignificantes, a anestesia espinal ainda é uma das técnicas mais populares. Na maioria dos adultos, a medula espinal termina acima da segunda vértebra lombar; entre este ponto e a terminação do saco tecal no sacro, as raízes lombares e sacrais ficam banhadas pelo LCS. Desse modo, nessa região há um volume relativamente grande de LCS no qual o fármaco pode ser injetado, reduzindo assim a possibilidade de traumatismo direto dos nervos.

A seguir, há uma revisão sucinta dos efeitos fisiológicos da anestesia espinal com relação à farmacologia dos anestésicos locais usados. Ver detalhes adicionais nos textos mais especializados (p. ex., Cousins e cols., 2008).

Efeitos fisiológicos da anestesia espinal. A maioria dos efeitos colaterais fisiológicos da anestesia espinal é decorrente do bloqueio

simpático produzido pelo anestésico local, que bloqueia as fibras simpáticas das raízes dos nervos espinais. O conhecimento detalhado desses efeitos fisiológicos é necessário à aplicação segura e eficaz da anestesia espinal. Embora alguns possam ser deletérios e exigir tratamento, outros podem ser benéficos ao paciente ou melhorar as condições operatórias. A maioria das fibras simpáticas emerge da medula espinal entre T1 e L2 (ver Capítulo 8, Figura 8-1). Embora o anestésico local seja injetado abaixo dessas vértebras na porção lombar do saco dural, a disseminação proximal ocorre com todos esses fármacos, a menos que o volume injetado seja pequeno. Essa disseminação proximal tem importância significativa na prática da anestesia espinal e possivelmente está sob o controle de diversas variáveis, entre as quais as mais importantes são a posição do paciente e a baricidade (densidade do fármaco em relação à densidade do LCS) (Greene, 1983). A intensidade do bloqueio simpático está relacionada com o nível da anestesia sensorial; em geral, o nível do bloqueio simpático fica vários segmentos vertebrais acima, pois as fibras simpáticas pré-ganglionares são mais sensíveis às concentrações baixas do anestésico local. Os efeitos desse bloqueio incluem as ações do sistema nervoso parassimpático (neste caso, parcialmente livre para atuar) e a resposta dos segmentos não bloqueados do sistema nervoso simpático. Desse modo, à medida que o nível do bloqueio simpático sobe, as ações do sistema nervoso parassimpático ficam cada vez mais dominantes e os mecanismos compensatórios do sistema nervoso simpático não bloqueado são atenuados. Como a maioria das fibras nervosas simpáticas emerge da medula em T1 ou abaixo, alguns efeitos adicionais do bloqueio simpático são observados com os níveis cervicais da anestesia espinal. As consequências do bloqueio simpático variam nos diversos pacientes em função da idade, do condicionamento físico e da coexistência de doenças. Curiosamente, durante a anestesia espinal o bloqueio simpático parece ser mínimo em crianças saudáveis.

Na prática clínica, os efeitos mais importantes do bloqueio simpático produzido pela anestesia espinal referem-se ao sistema cardiovascular. Com exceção dos níveis mais baixos de bloqueio espinal, sempre há algum grau de vasodilatação. E ela é mais pronunciada na circulação venosa do que na arterial, em virtude do armazenamento do sangue nos vasos de capacitância venosos. Essa redução do volume sanguíneo circulante é bem tolerada com os níveis baixos de anestesia espinal nos pacientes saudáveis. Com a elevação do nível do bloqueio, o efeito torna-se mais marcante e o retorno venoso passa a ser dependente da gravidade. Se esse retorno diminuir demais, o débito cardíaco e a perfusão dos órgãos diminuem subitamente. Ele pode ser aumentado pela inclinação moderada (10-15 graus) da cabeceira da mesa cirúrgica, ou pela elevação das pernas do paciente. Com os níveis mais altos de bloqueio espinal, as fibras aceleradoras da frequência cardíaca que emergem em T1-T4 também são bloqueadas. Isso é deletério aos pacientes que dependem do tônus simpático elevado para manter o débito cardíaco (p. ex., na insuficiência cardíaca congestiva ou hipovolemia) e também suprime um dos mecanismos compensatórios disponíveis para sustentar a perfusão dos órgãos em presença de vasodilatação. Desse modo, à medida que o nível do bloqueio espinal sobe, a gravidade da disfunção cardiovascular pode aumentar, caso não seja cuidadosamente monitorada e tratada. Também pode haver assistolia súbita, possivelmente atribuída à supressão da inervação simpática em presença da atividade parassimpática livre no nodo sinoatrial (Kaplan e cols., 1988). Nas situações clínicas habituais, a pressão arterial serve como marcador indireto do débito cardíaco e da perfusão dos órgãos. O tratamento da hipotensão geralmente estará indicado quando a pressão arterial diminuir em cerca de 30% abaixo dos valores em repouso. O tratamento tem como objetivo manter a perfusão e oxigenação do cérebro e do coração. Para conseguir isso, as opções são

administrar oxigênio, infundir líquidos, alterar a posição do paciente e administrar vasopressores. Na prática, os pacientes geralmente recebem um volume rápido (500-1.000 mL) de líquido antes da administração da anestesia espinal na tentativa de evitar alguns dos efeitos deletérios do bloqueio espinal. Como a causa habitual da hipotensão é a redução do retorno venoso, com possível complicação pela diminuição da frequência cardíaca, os fármacos com propriedades predominantemente venoconstritoras e cronotrópicas são preferidos. Por essa razão, a opção mais usada é a efedrina na dose de 5-10 mg IV. Além da sua utilização para controlar os efeitos deletérios do bloqueio simpático, os agonistas dos receptores α_1 -adrenérgicos de ação direta, como a fenilefrina (ver Capítulo 12), podem ser administrados por *bolo* ou infusão contínua.

No intestino, a anestesia espinal produz um efeito benéfico parcialmente mediado pelo sistema nervoso simpático. As fibras simpáticas que se originam de T5-L1 inibem a persistência e, desse modo, seu bloqueio causa contração e redução do tamanho do intestino. Somado à musculatura abdominal flácida, isso oferece condições operatórias excelentes para alguns tipos de procedimentos intestinais. Os efeitos da anestesia espinal no sistema respiratório são mediados principalmente pelos efeitos na musculatura esquelética. A paralisia dos músculos intercostais diminui a capacidade de o paciente tossir e eliminar secreções e isto pode produzir dispnéia nos pacientes com bronquite ou enfisema. A parada respiratória observada durante a anestesia espinal raramente é causada pela paralisia dos nervos frênicos, ou pelos níveis tóxicos do anestésico local no LCS que banha o quarto ventrículo. Na maioria dos casos, essa complicação é causada pela isquemia medular secundária à hipotensão.

Farmacologia da anestesia espinal. Atualmente nos EUA, os fármacos usados mais comumente em anestesia espinal são lidocaína, tetracaína e bupivacaína. Ocasionalmente, a procaína é usada nos bloqueios diagnósticos, quando a duração da ação desejada for breve. A escolha do anestésico local é determinada principalmente pela duração desejada da anestesia. As recomendações gerais são usar lidocaína para procedimentos de curta duração, bupivacaína para operações intermediárias ou longas e tetracaína para os procedimentos demorados. Como já foi mencionado, os elementos que contribuem para a distribuição dos anestésicos locais no LCS têm sido muito enfatizados, tendo em vista sua importância como determinantes do nível do bloqueio. Os fatores farmacológicos mais importantes são a quantidade e, possivelmente, o volume do fármaco injetado e sua baricidade. A velocidade da injeção da solução do anestésico local também pode afetar o nível do bloqueio, da mesma forma que a posição do paciente pode influenciar tanto a taxa de distribuição do anestésico local e o nível do bloqueio produzido descrito na próxima seção. Com determinada preparação do anestésico local, a administração de quantidades crescentes leva a aumentos razoavelmente previsíveis no nível do bloqueio produzido. Por exemplo, com 100 mg de lidocaína, 20 mg de bupivacaína ou 12 mg de tetracaína, geralmente se consegue bloqueio sensorial em T4. Tabelas mais detalhadas dessas relações podem ser encontradas nos textos clássicos de anestesiologia. A epinefrina geralmente é acrescentada aos anestésicos locais para aumentar a duração ou a intensidade do bloqueio. O seu efeito na duração do bloqueio depende da técnica usada para quantificá-la. Uma medida usada comumente para avaliar a duração do bloqueio é o tempo decorrido até que ele retroceda dois dermatômos a partir do nível máximo bloqueado, enquanto outra é a sua duração em algum nível especificado (geralmente L1). Em muitos estudos, a adição de 200 µg de epinefrina às soluções de tetracaína prolongou a duração do bloqueio avaliado por esses dois parâmetros. Entretanto, o acréscimo da epinefrina às soluções de lidocaína ou bupivacaína não afeta esse primeiro

parâmetro da duração, mas prolonga o bloqueio dos níveis mais baixos. Em situações clínicas diferentes, um ou outro parâmetro da duração da anestesia pode ser mais importante e isso deve ser levado em consideração na decisão de acrescentar ou não a epinefrina aos anestésicos locais. O mecanismo de ação dos vasoconstritores no prolongamento da anestesia espinal é incerto. Alguns autores sugeriram a hipótese de que esses fármacos reduzem a irrigação sanguínea da medula espinal e, dessa forma, diminuem a depuração do anestésico local presente no LCS, mas isso não foi demonstrado convincentemente. Alguns estudos demonstraram que a epinefrina e outros agonistas α -adrenérgicos reduzem a transmissão nociceptiva na medula espinal, enquanto outros com camundongos geneticamente modificados sugeriram que os receptores adrenérgicos α_{2A} desempenhem um papel fundamental nessa resposta (Stone e cols., 1997). Essas ações podem contribuir para os efeitos benéficos da epinefrina, clonidina e dexmedetomidina quando esses agentes são adicionados aos anestésicos locais espinais.

Baricidade do fármaco e posição do paciente. A baricidade do anestésico local injetado determina a direção da sua migração dentro do saco dural. As soluções hiperbáricas tendem a acumular-se nas regiões distais do saco dural, enquanto as hipobáricas tendem a migrar em direção contrária. Em geral, as isobáricas permanecem nas proximidades do local onde foram injetadas, difundindo-se lentamente em todas as direções. A consideração da posição do paciente durante e depois da realização do bloqueio e a escolha do anestésico local com baricidade apropriada são cruciais ao sucesso do bloqueio usado em alguns procedimentos cirúrgicos. A lidocaína e bupivacaína são comercializadas em preparações isobáricas e hiperbáricas e, se for necessário, podem ser diluídas com água estéril sem conservantes para que se tornem hipobáricas.

Complicações da anestesia espinal. Os déficits neurológicos persistentes causados pela anestesia espinal são extremamente raros. A avaliação pormenorizada de qualquer déficit suspeito deve ser realizada em colaboração com um neurologista. As sequelas neurológicas podem ser imediatas ou tardias. As causas prováveis são introdução de corpos estranhos (como desinfetantes ou talco) no espaço subaracnóideo, infecção, hematoma ou traumatismo mecânico direto. Exceto pela drenagem de um abscesso ou hematoma, o tratamento geralmente é ineficaz; por isso, medidas profiláticas e atenção cuidadosa com os detalhes durante a realização da anestesia espinal são recomendáveis. As altas concentrações de anestésico local podem causar bloqueio irreversível. Depois da sua administração, as soluções são diluídas rapidamente e atingem concentrações atóxicas em muito pouco tempo. Entretanto, existem vários relatos de déficits neurológicos transitórios ou persistentes depois da anestesia espinal com lidocaína, principalmente com a solução a 5% (*i.e.*, 180 mmol) em glicose a 7,5% (Zaric e Pace, 2009). Em algumas situações, a anestesia espinal parece ser contraindicada, como ocorre em pacientes com doenças pré-existentes da medula espinal. Nenhuma evidência experimental confirma essa hipótese. No entanto, é recomendável evitar esse tipo de anestesia nos pacientes com doenças progressivas da medula espinal. Contudo, ela pode ser muito útil em pacientes com lesão medular crônica e estabilizada.

Uma sequela muito comum de qualquer punção lombar, inclusive da anestesia espinal, é a cefaleia postural com manifestações clássicas. A incidência desse tipo de cefaleia diminui com o aumento da idade do paciente e com a redução do diâmetro da agulha. A cefaleia referida depois da punção lombar deve ser avaliada cuidadosamente para excluir a possibilidade de complicações graves, como meningite, por exemplo. Em geral, o tratamento é conservador e inclui repouso no leito e analgésicos. Se essas medidas forem

ineficazes, pode-se colocar um tamponamento sanguíneo epidural por injeção de sangue autólogo; esse procedimento geralmente é eficaz para aliviar as cefaleias após a punção lombar, embora possa ser necessário aplicar um segundo tamponamento sanguíneo. Se dois tamponamentos sanguíneos epidurais não conseguirem aliviá-la, deve-se considerar o diagnóstico de cefaleia pós-punção lombar. Alguns autores também recomendam a administração de cafeína intravenosa (500 mg do sal benzoato administrado em 4 h) para o tratamento da cefaleia pós-punção lombar. Entretanto, a eficácia da cafeína é menor do que a do tamponamento sanguíneo e o alívio proporcionado geralmente é transitório.

Avaliação da anestesia espinal. A anestesia espinal é uma técnica segura e eficaz, principalmente durante cirurgias que envolvam a parte inferior do abdome, os membros inferiores e o períneo. Em geral, essa técnica é combinada com medicação intravenosa para produzir sedação e amnésia. Os distúrbios fisiológicos associados à anestesia espinal baixa geralmente são menos perigosos do que os efeitos associados à anestesia geral. O mesmo não se aplica à anestesia espinal alta. O bloqueio simpático associado aos níveis de anestesia espinal adequados às operações realizadas nas regiões intermediária ou alta do abdome, somado à dificuldade de conseguir analgesia visceral, fazem com que seja possível conseguir condições operatórias igualmente satisfatórias e mais seguras pela combinação do anestésico espinal com uma anestesia geral “suave”, ou pela administração de um anestésico geral com um agente bloqueador neuromuscular.

Anestesia epidural

A anestesia epidural é administrada injetando-se o anestésico local no espaço epidural — espaço limitado pelo ligamento amarelo posteriormente, pelo periosteio das vértebras lateralmente e pela dura-máter anteriormente. A anestesia epidural pode ser realizada no hiato sacral (anestesia caudal) ou nas regiões lombar, torácica ou cervical da medula. A popularidade atual dessa técnica é atribuída ao desenvolvimento de cateteres que podem ser colocados no espaço epidural, possibilitando infusões contínuas ou injeções repetidas de anestésicos locais. O local primário de ação dos anestésicos locais administrados no espaço epidural são as raízes dos nervos espinais. Entretanto, os anestésicos locais administrados no espaço epidural também podem agir na medula espinal e nos nervos paravertebrais.

A seleção dos fármacos disponíveis para esse tipo de anestesia é semelhante a dos anestésicos usados para bloqueios de nervos de maiores calibres. Assim como ocorre com a anestesia espinal, a escolha dos fármacos que serão usados durante a anestesia epidural é determinada principalmente pela duração desejada da anestesia. Entretanto, quando se utiliza um cateter epidural, os fármacos de ação curta podem ser administrados repetidamente, possibilitando um controle mais rigoroso da duração do bloqueio. A bupivacaína (0,5-0,75%) é usada quando se deseja bloqueio cirúrgico de longa duração. Em virtude da cardiotoxicidade mais grave nas gestantes, a solução a 0,75% não foi aprovada para uso obstétrico. As concentrações mais baixas da bupivacaína — 0,25, 0,125 ou 0,0625%, geralmente com acréscimo de 2 μ g/mL de fentanila — são usadas comumente para produzir analgesia durante o trabalho de parto. Essas preparações também são úteis para produzir analgesia pós-operatória em algumas situações clínicas. A lidocaína a 2% é o anestésico local epidural de ação intermediária mais comumente utilizado. A cloroprocaina a 2 ou 3% tem início de ação rápido e duração muito curta do efeito anestésico. Entretanto, sua utilização em anestesia epidural tem sido reduzida pela controvérsia em torno da possibilidade de causar complicações neurológicas, caso o anestésico seja injetado acidentalmente no espaço subaracnóideo

(ver seções anteriores). Com o acréscimo da epinefrina, a duração da ação dos anestésicos locais administrados no espaço epidural geralmente é prolongada e os efeitos tóxicos sistêmicos são reduzidos. O acréscimo da epinefrina também facilita a detecção da injeção intravascular acidental e modifica o efeito do bloqueio simpático durante a anestesia epidural.

Para cada anestésico local, existe uma relação entre o volume injetado no espaço epidural e o nível segmentar da anestesia produzida. Por exemplo, nas mulheres não grávidas e saudáveis de 20-40 anos, cada 1,0-1,5 mL de lidocaína a 2% produzem um segmento adicional de anestesia. A quantidade necessária diminui com o aumento da idade e também é menor em gestantes e em crianças.

A concentração do anestésico local usado determina o tipo de fibras nervosas bloqueadas. As mais altas são usadas quando for necessário produzir bloqueios simpático, somatossensorial e motor somático. As intermediárias produzem anestesia somatossensorial sem relaxamento muscular. As baixas bloqueiam apenas as fibras simpáticas pré-ganglionares. Por exemplo, esses efeitos poderiam ser conseguidos com a bupivacaína em concentrações de 0,5, 0,25 e 0,0625%, respectivamente. As quantidades totais do fármaco que podem ser injetadas com segurança a cada vez são aproximadamente iguais as que foram referidas antes neste capítulo na seção “Anestesia por bloqueio nervoso” e “Anestesia por infiltração”. A anestesia epidural requer mais habilidade do que a espinal. A técnica da anestesia epidural e os volumes, as concentrações e os tipos de fármacos usados estão descritos detalhadamente nos textos clássicos de anestesia regional (p. ex., Cousins e cols., 2008).

Uma diferença significativa entre as anestésias epidural e espinal é que a dose do anestésico local usado pode produzir concentrações sanguíneas altas depois da absorção do fármaco presente no espaço epidural. As concentrações sanguíneas máximas da lidocaína depois da injeção de 400 mg (sem epinefrina) no espaço epidural lombar variam em torno de 3-4 µg/mL; as da bupivacaína oscilam em torno de 1 µg/mL depois da injeção epidural lombar de 150 mg. O acréscimo da epinefrina (5 µg/mL) diminui as concentrações plasmáticas máximas em cerca de 25%. As concentrações sanguíneas máximas dependem da dose total do fármaco administrado, e não da concentração ou do volume da solução injetada no espaço epidural (Covino e Vassallo, 1976). O risco de injeção intravascular acidental é maior com a anestesia epidural, pois o espaço epidural contém um plexo venoso profuso.

Outra diferença significativa entre as anestésias epidural e espinal é que não existe uma zona de bloqueio simpático diferencial com a técnica epidural; desse modo, o nível do bloqueio simpático fica próximo ao nível do bloqueio sensorial. Como a anestesia epidural não produz as zonas de bloqueio simpático diferencial observadas com a espinal, seria possível esperar que as respostas cardiovasculares a essa primeira técnica anestésica fossem ser menos marcantes. Na prática, isso não ocorre; a vantagem potencial da anestesia epidural é anulada pelas respostas cardiovasculares à concentração sanguínea alta do anestésico durante a anestesia epidural. Isso fica mais evidente quando a epinefrina é acrescentada à injeção epidural, o que é comum. A concentração resultante da epinefrina no sangue é suficiente para produzir vasodilatação significativa mediada pelos receptores β_2 -adrenérgicos. Por essa razão, a pressão arterial diminui, ainda que o débito cardíaco aumente em consequência dos efeitos inotrópicos e cronotrópicos positivos da epinefrina (ver Capítulo 12). O resultado é hiperperfusão periférica e hipotensão. As diferenças nas respostas cardiovasculares aos mesmos níveis de anestesia epidural e espinal também são observadas quando o anestésico local (p. ex., lidocaína) é usado sem epinefrina. Isso pode ser atribuído aos efeitos diretos das altas concentrações de lidocaína no músculo liso vascular e no coração. Contudo, a amplitude das diferenças nas respostas aos mesmos níveis sensoriais

das anestésias epidural e espinal varia com o anestésico local usado para a injeção epidural (supondo que não seja usada epinefrina). Por exemplo, os anestésicos locais como a bupivacaína, que são altamente lipossolúveis, são distribuídos em menores quantidades para a circulação, do que os menos lipossolúveis, como a lidocaína.

As concentrações sanguíneas altas dos anestésicos locais durante a anestesia epidural são particularmente importantes quando esta técnica é usada para controlar a dor do trabalho de parto e nascimento. Os anestésicos locais atravessam a placenta, entram na circulação fetal e, em altas concentrações, podem causar depressão do recém-nascido. A extensão com que esse efeito ocorre é determinada pela dose, pelo estado acidobásico, pelo nível de ligação proteica nos sangues materno e fetal, pela irrigação sanguínea da placenta e pela solubilidade do anestésico nos tecidos fetais. Esses temores têm sido atenuados pela tendência de usar soluções mais diluídas de bupivacaína na analgesia do trabalho de parto.

Analgesias epidural e intratecal com opioides. Quantidades pequenas dos opioides injetados no espaço epidural ou no intratecal produzem analgesia segmentar (Yaksh e Rudy, 1976). Essa observação resultou na utilização clínica dos opioides espinais e epidurais em procedimentos cirúrgicos e para o alívio das dores crônicas e pós-operatórias (Cousins e Mather, 1984). Assim como ocorre com a anestesia local, a analgesia limita-se aos nervos sensoriais que entram no corno dorsal da medula espinal nas proximidades do local da injeção. Os receptores opioides pré-sinápticos inibem a liberação da substância P e de outros neurotransmissores pelos aferentes primários, enquanto os pós-sinápticos diminuem a atividade de alguns neurônios do corno dorsal dos tratos espinotalâmicos (Willcockson e cols., 1986; ver também os Capítulos 8 e 18). Como a condução nos nervos autônomos, sensoriais e motores não é afetada pelos opioides, geralmente não há alterações da pressão arterial, da função motora e da percepção sensorial não nociceptiva com os opioides espinais. O reflexo miccional desencadeado pelo volume é inibido e isto se evidencia por retenção urinária. Outros efeitos colaterais são prurido, náuseas e vômitos em pacientes suscetíveis. A depressão respiratória e a sedação tardias, que provavelmente são causadas pela disseminação proximal do opioide no LCS, não são comuns com as doses usadas atualmente.

De forma isolada, os opioides administrados no espaço espinal não produzem anestesia satisfatória para procedimentos cirúrgicos. Por essa razão, eles têm sido considerados mais úteis no tratamento das dores crônicas e pós-operatórias. Em pacientes selecionados, os opioides espinais ou epidurais podem produzir analgesia excelente depois de cirurgias torácicas, abdominais, pélvicas ou dos membros inferiores, sem os efeitos colaterais associados às doses altas administradas sistemicamente. Para obter analgesia pós-operatória, a morfina administrada no espaço espinal (0,2-0,5 mg) geralmente produz efeitos analgésicos por 8-16 h. A colocação de um cateter epidural e a administração de injeções repetidas, ou a infusão do opioide, permite a ampliação da duração da analgesia. Alguns têm sido usados por via epidural. A morfina (2-6 mg a cada 6 h) é usada comumente em injeções rápidas, enquanto a fentanila (20-50 µg/h) geralmente é combinada com a bupivacaína (5-20 mg/h) em infusão. No tratamento da dor associada ao câncer, as doses repetidas dos opioides epidurais podem produzir analgesia durante vários meses. Por exemplo, a dose de morfina epidural é muito menor que as doses necessárias administradas sistemicamente para conseguir analgesia equivalente. Isso reduz as complicações que em geral acompanham a administração de doses altas de opioides sistêmicos, principalmente sedação e constipação. Infelizmente, assim como ocorre com esses opioides, os pacientes desenvolvem tolerância aos efeitos analgésicos dos epidurais, mas isso geralmente pode ser contornado pelo aumento da dose.

- Arthur GR. Pharmacokinetics. In, *Local Anesthetics*. (Strichartz GR, ed.) *Handbook of Experimental Pharmacology*, vol. 81. Springer-Verlag, Berlin, **1987**, pp. 165–186.
- Butterworth J, Oxford G. Local Anesthetics: A New Hydrophilic Pathway for Drug-receptor Reaction. *Anesthesiology*, **2009**, *111*:12–14.
- Butterworth JF IV, Strichartz GR. Molecular mechanisms of local anesthesia: A review. *Anesthesiology*, **1990**, *72*:711–734.
- Caplan RA, Ward RJ, Posner K, Cheney FW. Unexpected cardiac arrest during spinal anesthesia: A closed claims analysis of predisposing factors. *Anesthesiology*, **1988**, *68*:5–11.
- Carpenter RL, Mackey DC. Local anesthetics. In, *Clinical Anesthesia*, 2nd ed. (Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, eds.) Lippincott, Philadelphia, **1992**, pp. 509–541.
- Catterall WA. From ionic currents to molecular mechanisms: the structure and function of voltage-gated sodium channels. *Neuron*, **2000**, *26*:13–25.
- Charnet P, Labarca C, Leonard RJ, *et al*. An open-channel blocker interacts with adjacent turns of α -helices in the nicotinic acetylcholine receptor. *Neuron*, **1990**, *4*:87–95.
- Clarkson CW, Hondeghem LM. Mechanism for bupivacaine depression of cardiac conduction: Fast block of sodium channels during the action potential with slow recovery from block during diastole. *Anesthesiology*, **1985**, *62*: 396–405.
- Courtney KR, Strichartz GR. Structural elements which determine local anesthetic activity. In, *Local Anesthetics*. (Strichartz GR, ed.) *Handbook of Experimental Pharmacology*, vol. 81. Springer-Verlag, Berlin, **1987**, pp. 53–94.
- Cousins MJ, Bridenbaugh PO, Carr DB, Horlocker TT, eds. *Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain*, 4th ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, **2008**.
- Cousins MJ, Mather LE. Intrathecal and epidural administration of opioids. *Anesthesiology*, **1984**, *61*:276–310.
- Covino BG. Toxicity and systemic effects of local anesthetic agents. In, *Local Anesthetics*. (Strichartz GR, ed.) *Handbook of Experimental Pharmacology*, vol. 81. Springer-Verlag, Berlin, **1987**, pp. 187–212.
- Covino BG, Vassallo HG. *Local Anesthetics: Mechanisms of Action and Clinical Use*. Grune & Stratton, New York, **1976**.
- DeJong RH. *Local Anesthetics*. Mosby, St. Louis, **1994**.
- Fink BR, Cairns AM. Differential slowing and block of conduction by lidocaine in individual afferent myelinated and unmyelinated axons. *Anesthesiology*, **1984**, *60*:111–120.
- Franz DN, Perry RS. Mechanisms for differential block among single myelinated and nonmyelinated axons by procaine. *J Physiol*, **1974**, *236*:193–210.
- Garfield JM, Gugino L. Central effects of local anesthetics. In, *Local Anesthetics*. (Strichartz GR, ed.) *Handbook of Experimental Pharmacology*, vol. 81. Springer-Verlag, Berlin, **1987**, pp. 253–284.
- Gasser HS, Erlanger J. The role of fiber size in the establishment of a nerve block by pressure or cocaine. *Am J Physiol*, **1929**, *88*:581–591.
- Gintant GA, Hoffman BF. The role of local anesthetic effects in the actions of antiarrhythmic drugs. In, *Local Anesthetics*. (Strichartz GR, ed.) *Handbook of Experimental Pharmacology*, vol. 81. Springer-Verlag, Berlin, **1987**, pp. 213–251.
- Greene NM. Uptake and elimination of local anesthetics during spinal anesthesia. *Anesth Analg*, **1983**, *62*:1013–1024.
- Huang JH, Thalhammer JG, Raymond SA, Strichartz GR. Susceptibility to lidocaine of impulses in different somatosensory fibers of rat sciatic nerve. *J Pharmacol Exp Ther*, **1997**, *292*:802–811.
- McClure JH. Ropivacaine. *Br J Anaesth*, **1996**, *76*:300–307.
- Narashashi T, Frazier DT. Site of action and active form of local anesthetics. *Neurosci Res (NY)*, **1971**, *4*:65–99.
- Neher E, Steinbach JH. Local anesthetics transiently block currents through single acetylcholine-receptor channels. *J Physiol*, **1978**, *277*:153–176.
- Ragsdale DR, McPhee JC, Scheuer T, Catterall WA. Molecular determinants of state-dependent block of Na⁺ channels by local anesthetics. *Science*, **1994**, *265*:1724–1728.
- Raymond SA, Gissen AJ. Mechanism of differential nerve block. In, *Local Anesthetics*. (Strichartz GR, ed.) *Handbook of Experimental Pharmacology*, vol. 81. Springer-Verlag, Berlin, **1987**, pp. 95–164.
- Ritchie JM. Tetrodotoxin and saxitoxin and the sodium channels of excitable tissues. *Trends Pharmacol Sci*, **1980**, *1*:275–279.
- Ritchie JM, Greengard P. On the mode of action of local anesthetics. *Annu Rev Pharmacol*, **1966**, *6*:405–430.
- Stevens RA, Urmei WF, Urquhart BL, Kao TC. Back pain after epidural anesthesia with chloroprocaine. *Anesthesiology*, **1993**, *78*:492–497.
- Stommel EW, Watters MR. Marine neurotoxins: Ingestible toxins. *Curr Treat Options Neurol*, **2004**, *6*:105–114.
- Stone LS, MacMillan LB, Kitto KF, *et al*. The α_2 adrenergic receptor subtype mediates spinal analgesia evoked by α_2 agonists and is necessary for spinal adrenergic-opioid synergy. *J Neurosci*, **1997**, *17*:7157–7165.
- Strichartz GR, Ritchie JM. The action of local anesthetics on ion channels of excitable tissues. In, *Local Anesthetics*. (Strichartz GR, ed.) *Handbook of Experimental Pharmacology*, vol. 81. Springer-Verlag, Berlin, **1987**, pp. 21–53.
- Terlau H, Heinemann SH, Stähmer W, *et al*. Mapping the site of block by tetrodotoxin and saxitoxin of sodium channel II. *FEBS Lett*, **1991**, *293*:93–96.
- Thomas RD, Behbehani MM, Coyle DE, Denson DD. Cardiovascular toxicity of local anesthetics: an alternative hypothesis. *Anesth Analg*, **1986**, *65*:444–450.
- Willcockson WS, Kim J, Shin HK, *et al*. Actions of opioid on primate spinothalamic tract neurons. *J Neurosci*, **1986**, *6*:2509–2520.
- Winnie AP, Tay CH, Patel KP, *et al*. Pharmacokinetics of local anesthetics during plexus blocks. *Anesth Analg*, **1977**, *56*: 852–861.
- Yaksh TL, Rudy TA. Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics. *Science*, **1976**, *192*:1357–1358.
- Yarov-Yarovoy V, McPhee JC, Idsvoog D, *et al*. Role of amino acid residues in transmembrane segments IS6 and IIS6 of the sodium channel α subunit in voltage-dependent gating and drug block. *J Biol Chem*, **2002**, *277*:35393–35401.
- Yu F, Yarov-Yarovoy V, Gutman GA, Catterall WA. Overview of molecular relationships in the voltage-gated ion channel superfamily. *Pharmacol Rev*, **2005**, *57*:387–395.
- Zaric D, Pace NL. Transient neurological symptoms (TNS) following spinal anesthesia with lidocaine versus other local anesthetics. *Cochrane Database Syst Rev*, **2009**, *2*: CD003006.
- Zipf HF, Dittmann EC. General pharmacological effects of local anesthetics. In, *Local Anesthetics*, vol. 1. *International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics*, Sect. 8. (Lechat P, ed.) Pergamon Press, Oxford, **1971**, pp. 191–238.

As epilepsias são distúrbios comuns e frequentemente devastadores, afetando cerca de 2,5 milhões de pessoas apenas nos EUA. Existem descritas mais de 40 formas diferentes de epilepsia. As crises convulsivas epiléticas muitas vezes causam depressão transitória da consciência, deixando o indivíduo sob risco de lesão corporal e em muitos casos interferindo com as atividades educacionais e profissionais. O tratamento é sintomático porque os fármacos disponíveis inibem as convulsões, mas não se dispõe de profilaxia eficaz nem de cura. A adesão ao tratamento é um problema significativo, haja vista a necessidade de tratamento a longo prazo, além dos efeitos adversos de muitos fármacos.

Os mecanismos de ação dos antiepiléticos enquadram-se em três categorias principais.

1. O primeiro mecanismo é reduzir as deflagrações repetitivas e persistentes dos neurônios, um efeito mediado pela promoção do estado inativo dos canais de Na^+ ativados por voltagem.
2. O segundo mecanismo parece envolver aumento da inibição sináptica mediada pelo ácido γ -aminobutírico (GABA), um efeito mediado por ação pré-sináptica ou pós-sináptica. Os fármacos eficazes nas formas mais comuns de convulsões epiléticas — convulsões tonicoclônicas parciais e generalizadas secundariamente — parecem atuar por um desses dois mecanismos.
3. Os fármacos eficazes no tratamento das crises de ausência, que é um tipo menos comum de epilepsia, atuam por um terceiro mecanismo, ou seja, inibição dos canais de Ca^{2+} ativados por voltagem, que são responsáveis pelas correntes de Ca^{2+} do tipo T.

Embora muitos tratamentos estejam disponíveis, muitos esforços estão sendo realizados para revelar as causas genéticas e os mecanismos celulares e moleculares em razão dos quais o cérebro normal torna-se epilético; este conhecimento pode oferecer novos alvos moleculares para os tratamentos sintomáticos e a profilaxia.

TERMINOLOGIA E CLASSIFICAÇÃO DAS CRISES EPILEPTICAS

O termo *crise epilética* refere-se à alteração transitória do comportamento decorrente das deflagrações rítmicas, sincrônicas e desordenadas de populações de neurônios cerebrais. O termo *epilepsia* refere-se a um distúrbio da função cerebral caracterizado pela ocorrência periódica e imprevisível de crises epiléticas. Essas crises podem ser “não epiléticas” quando são deflagradas no cérebro normal por tratamentos como eletrochoque ou convulsivantes químicos, ou “epiléticas” quando ocorrem sem provocação direta. Os agentes farmacológicos em uso clínico atual inibem as crises convulsivas, por esta razão, são conhecidos como anticonvulsivantes. Ainda não está claro se qualquer um desses agentes evita o desenvolvimento da epilepsia (epileptogênese).

As crises epiléticas parecem originar-se do córtex cerebral, mas não de outras estruturas do sistema nervoso central (SNC) como o tálamo, tronco encefálico ou cerebelo. As crises epiléticas são classificadas em *parciais* quando começam focalmente em uma área do córtex e *generalizadas* quando envolvem os dois hemisférios difusa e simultaneamente (Commission on Classification and Terminology, 1981). As manifestações comportamentais de uma crise epilética são determinadas pelas funções normalmente desempenhadas pela área cortical que a originou. Por exemplo, uma crise envolvendo o córtex motor está associada aos abalos clônicos da parte corporal controlada por aquela região cortical. A crise parcial *simples* ocorre com preservação da consciência. A crise parcial *complexa* está associada ao comprometimento da consciência. A maioria das crises parciais complexas origina-se do lobo temporal. Exemplos de crises epiléticas generalizadas incluem as ausências e as crises mioclônicas e tonicoclônicas. O tipo de crise epilética é um dos determinantes do fármaco selecionado para o tratamento. A Tabela 21-1 fornece informações mais detalhadas.

Além dessa classificação das crises epiléticas, uma classificação adicional especifica as *síndromes epiléticas*, que se referem

a um grupo de sintomas frequentemente associados e inclui os tipos de atividade epilética, a etiologia, a idade de início e outros fatores (Commission on Classification and Terminology, 1989). Mais de 50 síndromes epiléticas diferentes foram identificadas e categorizadas em epilepsias parciais *versus* generalizadas. As epilepsias parciais podem evidenciar qualquer um dos tipos de crises parciais (Tabela 21-1) e representam cerca de 60% de todas as epilepsias. A etiologia comumente consiste em uma lesão em determinada área do córtex, como tumor, malformação do desenvolvimento ou lesão decorrente de traumatismo ou acidente vascular

encefálico (AVE). Em muitos casos, essas lesões são evidentes na ressonância magnética (RM) do encéfalo. Já a etiologia pode ser genética. As epilepsias generalizadas caracterizam-se mais comumente por um ou mais dos tipos de crises generalizadas citados na Tabela 21-1 e representam cerca de 40% de todas as epilepsias. A etiologia geralmente é genética. A epilepsia generalizada mais comum denomina-se epilepsia mioclônica juvenil e é responsável por cerca de aproximadamente 10% de todas as síndromes epiléticas. Essa epilepsia começa nos primeiros anos da adolescência e caracteriza-se por crises mioclônicas, tonicoclônicas e,

Tabela 21-1

Classificação das crises epiléticas

TIPO DE CRISE EPILÉPTICA	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	ANTICONVULSIVANTES CLÁSSICOS	FÁRMACOS ANTICONVUL- SIVANTES DESENVOLVIDOS RECENTEMENTE
Crises parciais			
Parciais simples	Diversas manifestações determinadas pela região do córtex ativada pela crise (p. ex., se for o córtex motor que representa o polegar esquerdo, ocorrem abalos clônicos do polegar esquerdo; se o córtex somatossensorial que representa o polegar esquerdo, ocorre parestesia nesse dedo) com duração aproximada de 20-60 s. <i>A característica fundamental é a preservação da consciência.</i>	Carbamazepina, fenitoína, valproato	Gabapentina, lacosamida, lamotrigina, levetiracetam, rufinamida, tiagabina, topiramato, zonisamida
Parciais complexas	Comprometimento da consciência durante 30 s a 2 min, geralmente associado a movimentos despropositados como estalar dos lábios ou contorção das mãos.		
Parciais com crises tonicoclônicas secundariamente generalizadas	A crise parcial simples ou complexa evolui para uma crise tonicoclônica com perda da consciência e contrações persistentes (tônicas) dos músculos de todo o corpo, seguidas por períodos de contrações musculares alternados com períodos de relaxamento (clônico), geralmente com duração de 1-2 min.		
Crises generalizadas			
Crises de ausência	Início abrupto de comprometimento da consciência associado a olhar fixo e interrupção das atividades que o indivíduo estava realizando, geralmente com duração menor que 30 s.	Etossuximida, valproato, clonazepam	Lamotrigina
Crises mioclônicas	Contrações musculares breves (talvez 1 segundo) semelhantes a choques, que podem ficar limitadas a uma parte do membro, ou podem ser generalizadas.	Valproato, clonazepam	Levetiracetam
Crises tonicoclônicas	Conforme descrito anteriormente para as crises parciais com crises tonicoclônicas secundariamente generalizadas, exceto que não é precedida por uma crise parcial.	Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona, valproato	Lamotrigina, levetiracetam, topiramato

comumente, ausências. Como também ocorre com a maioria das epilepsias generalizadas desde o início, a epilepsia mioclônica juvenil é um distúrbio genético complexo, que provavelmente decorre da herança de múltiplos genes de suscetibilidade; a epilepsia tem incidência mais alta em determinadas famílias, mas o padrão de transmissão hereditária não é mendeliano. A classificação das síndromes epiléticas orienta a avaliação clínica, o tratamento e, em alguns casos, a escolha dos fármacos antiepiléticos.

NATUREZA E MECANISMOS DAS CRISES EPILÉPTICAS E FÁRMACOS ANTICONVULSIVANTES

Epilepsias parciais

Há mais de um século, John Hughlings Jackson, o pai dos conceitos modernos da epilepsia, propôs que as crises epiléticas fossem causadas por “deflações localizadas, rápidas, excessivas, súbitas e transitórias da substância cinzenta” e que uma convulsão generalizada resultasse quando o tecido cerebral normal era invadido pela atividade epilética desencadeada no foco anormal. Essa proposta, cheia de discernimento, constituiu um arcabouço valioso para a investigação dos mecanismos da epilepsia parcial. O advento da eletroencefalografia (EEG) na década de 1930 permitiu o registro da atividade elétrica a partir do couro cabeludo dos seres humanos com epilepsia e demonstrou que as epilepsias são distúrbios da excitabilidade neuronal.

O papel central das sinapses na mediação da comunicação entre os neurônios dos cérebros dos mamíferos sugeria que uma anormalidade da função sináptica poderia acarretar uma crise epilética. Ou seja, a redução da atividade sináptica inibitória ou o aumento da atividade sináptica excitatória poderia desencadear uma crise epilética; estudos farmacológicos das crises epiléticas apoiam este conceito. Os neurotransmissores que medeiam a maior parte da transmissão sináptica no cérebro dos mamíferos são aminoácidos, entre os quais o ácido γ -aminobutírico (GABA) e o glutamato são, respectivamente, os principais neurotransmissores inibitórios e excitatórios (Capítulo 14). Estudos farmacológicos revelaram que os *antagonistas* do receptor GABA_A ou os *agonistas* dos diferentes subtipos de receptor do glutamato (NMDA, AMPA, ou ácido cáinico) (Capítulo 14) desencadeiam crises epiléticas nos animais de laboratório *in vivo*. Já os agentes farmacológicos que acentuam a inibição sináptica mediada pelo GABA suprimem as crises epiléticas em diversos modelos. Os antagonistas do receptor do glutamato também inibem as convulsões em diferentes modelos, inclusive as crises epiléticas evocadas por eletrochoque e convulsivantes químicos como o pentilenetetrazol.

Esses estudos fortalecem a hipótese de que a regulação farmacológica da função sináptica possa regular a propensão às crises epiléticas e constituem uma base para as análises eletrofisiológicas

que visam a elucidar o papel dos mecanismos sinápticos e não sinápticos nas crises convulsivas e da epilepsia. Progressos na tecnologia facilitaram o refinamento progressivo da análise dos mecanismos das convulsões com base na EEG, que deixou de representar populações de neurônios (potenciais de campo) e passou a representar neurônios e sinapses isolados, assim como os canais iônicos de determinados neurônios. A partir do início da década de 1960, os estudos de eletrofisiologia celular na epilepsia enfatizaram a elucidação dos mecanismos responsáveis pelo desvio de despolarização (DD), que é o correspondente intracelular da “ponta interictal” (Figura 21-1). A ponta interictal (ou entre crises epiléticas) é uma forma de onda aguda registrada no EEG dos pacientes com epilepsia e é assintomática, porque não se acompanha de qualquer alteração evidente no comportamento do paciente. A localização da ponta interictal ajuda a definir a região cerebral que dá origem às convulsões em determinado paciente. O DD consiste em uma grande despolarização da membrana neuronal associada a uma série de potenciais de ação. Na maioria dos neurônios corticais, o DD é gerado por uma grande corrente sináptica excitatória, que pode ser ampliada pela ativação das correntes intrínsecas da membrana reguladas pela voltagem. Embora os mecanismos que geram o DD sejam cada vez mais compreendidos, ainda não está claro se a ponta interictal desencadeia ou inibe uma crise epilética, ou se é um epifenômeno indicativo da ocorrência de crises no cérebro epilético. Embora essas dúvidas ainda não estejam solucionadas, o estudo dos mecanismos da geração do DD abriu espaço para a investigação dos mecanismos celulares das crises epiléticas.

Durante a década de 1980, pesquisadores desenvolveram vários modelos de crises epiléticas *in vitro* com preparações isoladas de cortes do cérebro, nos quais muitas conexões sinápticas estão preservadas. Os eventos eletrográficos com características semelhantes aos que são registrados durante as crises convulsivas *in vivo* foram produzidos nos cortes de hipocampo por vários métodos, incluindo-se a alteração dos constituintes iônicos das soluções que banham os cortes cerebrais (McNamara, 1994), como Ca^{2+} baixo, Mg^{2+} zero, ou K^+ elevado. A acessibilidade e o controle experimental conferidos por essas preparações permitiram investigações dos mecanismos que provocam as crises convulsivas. As análises de múltiplos modelos *in vitro* confirmaram a importância da função sináptica no desencadeamento de uma convulsão, demonstrando que reduções sutis (p. ex., 20%) da função sináptica inibitória poderiam acarretar atividade epileptiforme e que a ativação de sinapses excitatórias poderia ser fundamental ao desencadeamento de uma convulsão. Outros fatores importantes foram identificados, inclusive o volume do espaço extracelular e as propriedades intrínsecas de um neurônio (p. ex., canais iônicos regulados por voltagem, ou canais de K^+ , Na^+ e Ca^{2+}) (Traynelis e Dingle, 1988). A identificação desses diversos fatores sinápticos e não sinápticos que controlam as crises epiléticas *in vitro* fornece alvos farmacológicos em potencial para a regulação da suscetibilidade às convulsões *in vivo*.

Outros estudos adicionais concentraram-se na compreensão dos mecanismos pelos quais o cérebro normal transforma-se em um encéfalo epilético. Algumas formas comuns de epilepsia parcial surgem meses a anos depois de uma lesão cortical resultante de acidente vascular encefálico, traumatismo, ou outros fatores. A administração de profilaxia eficaz aos pacientes de alto risco seria altamente desejável. Os fármacos descritos neste capítulo oferecem tratamento sintomático; isto é, inibem as crises epiléticas dos pacientes com epilepsia, mas não existem fármacos antiepileptogênicos conhecidos.

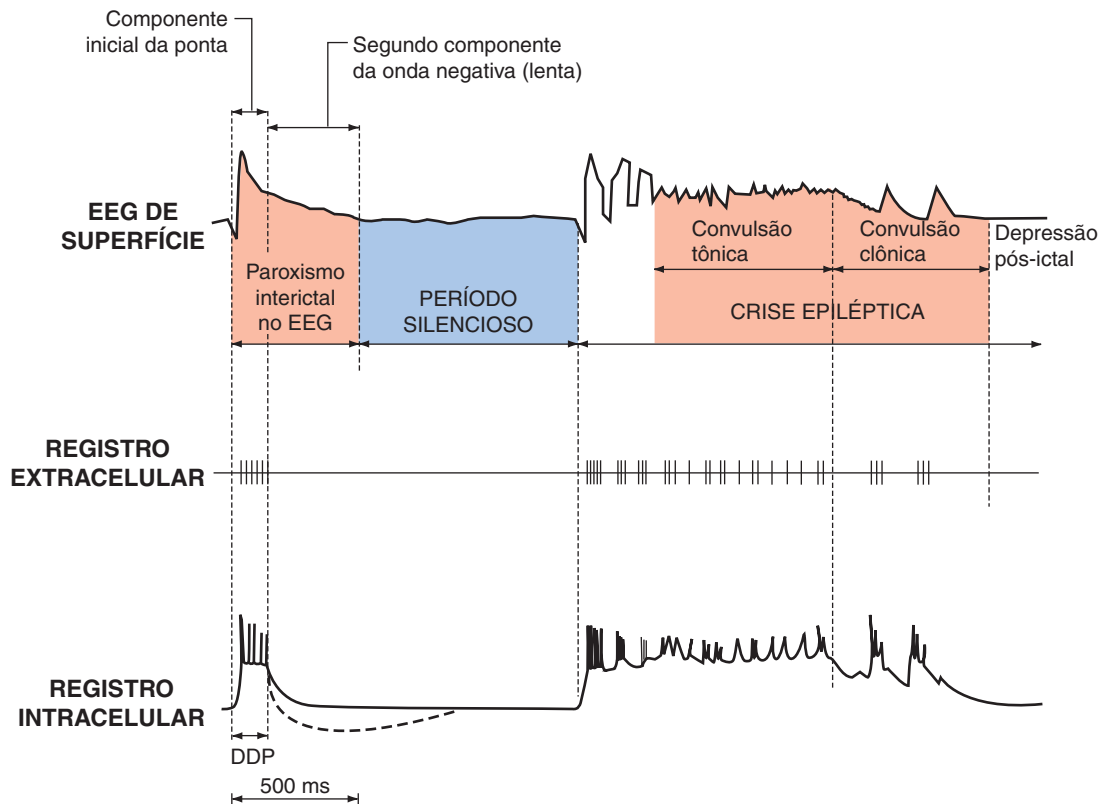


Figura 21-1 Relações entre registros do EEG cortical e os registros extracelulares e intracelulares de um foco convulsivo induzido pela aplicação local de um agente convulsivante no córtex de mamífero. O registro extracelular foi realizado por meio de um filtro de alta passagem. Observe as deflagrações de alta frequência do neurônio, que é evidente nos registros extracelulares e intracelulares durante o desvio de despolarização paroxístico (DDP). (Modificada, com permissão, de Ayala GF; Dichter M, Gumnit RJ, et al., Genesis of epileptic interictal spikes. New knowledge of cortical feedback systems suggest a neurophysiological explanation of brief paroxysms. *Brain Res*, 1973;52: 1-17. Direitos autorais da Elsevier.)

A compreensão dos mecanismos da epileptogênese em termos celulares e moleculares deve constituir um arcabouço para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas. A disponibilidade de modelos animais oferece a oportunidade de investigar os mecanismos subjacentes.

Um modelo conhecido como “ignição” é induzido pela aplicação periódica de estimulação elétrica breve e de baixa intensidade na amígdala cerebral ou outras estruturas límbicas. As estimulações iniciais suscitam uma breve crise epiléptica elétrica registrada no EEG sem alteração comportamental, mas estimulações repetidas (p. ex., 10-20) geram intensificação progressiva das crises, culminando nas convulsões tonicoclônicas. Uma vez estabelecida, a sensibilidade aumentada à estimulação elétrica persiste pelo resto da vida do animal. Apesar da acentuada propensão às convulsões intensas, as crises convulsivas espontâneas ou um distúrbio realmente epiléptico não ocorrem até que tenham sido administrados 100-200 estímulos. A facilidade de controlar a indução por ignição (*i.e.*, estimulação aplicada segundo a conveniência do pesquisador), seu início gradativo e a facilidade com que se pode quantificar a epileptogênese (número de estímulos necessários para provocar convulsões tonicoclônicas) simplificam o estudo experimental. Nos camundongos, a supressão do gene que codifica o receptor de tirosinocinase (TrkB) impede a epileptogênese no modelo de ignição (He e cols., 2004) e sugere que o TrkB e suas vias de sinalização subsequentes sejam alvos interessantes para o desenvolvimento de moléculas inibitórias pequenas para evitar epilepsia ou sua progressão.

Outros modelos são produzidos por indução de convulsões contínuas por horas (“estado de mal epiléptico”), sendo o agente desencadeante um convulsivante químico como o ácido cáinico ou a pilocarpina, ou a estimulação elétrica persistente. O episódio transitório de estado de mal epiléptico é seguido semanas depois pelo início de convulsões espontâneas, um paralelo intrigante ao quadro de convulsões febris complicadas nas crianças pequenas, que precedem o aparecimento das convulsões espontâneas anos depois. Em contraste com a perda neuronal limitada ou nula que caracteriza o modelo de ignição, ocorre destruição maciça dos neurônios hipocâmpais nos modelos de estado de mal epiléptico, refletindo elementos de esclerose do hipocampo observada nos seres humanos com convulsões límbicas graves. De fato, a descoberta de que crises febris complicadas precedem e provavelmente causam a esclerose hipocâmpal das crianças pequenas (VanLandingham e cols., 1998) estabelece mais um ponto em comum entre esses modelos e a doença humana.

Surgem várias perguntas acerca desses modelos. O que ocorre durante o período latente entre o estado de mal epiléptico e o aparecimento das convulsões espontâneas que causam a epilepsia? Um agente antiepileptogênico que fosse eficaz em um desses modelos também o seria nos outros?

Nas últimas duas décadas, houve descobertas importantes sobre os mecanismos de ação dos fármacos eficazes contra crises parciais (Rogawski e Loscher, 2004). Essas descobertas foram possibilitadas principalmente

por estudos eletrofisiológicos com modelos *in vitro* relativamente simples, inclusive neurônios isolados do SNC dos mamíferos e mantidos em cultura primária. O controle experimental e a acessibilidade oferecidos por esses modelos, somados ao controle cuidadoso das concentrações clinicamente relevantes dos fármacos, possibilitaram o esclarecimento dos seus mecanismos de ação. Embora seja difícil comprovar inequivocamente que determinado efeito farmacológico observado *in vitro* é necessário e suficiente para inibir uma crise convulsiva nos animais ou nos seres humanos *in vivo*, existe probabilidade muito alta de que os mecanismos supostos identificados sejam realmente importantes para os efeitos anticonvulsivantes observados na prática clínica. A Tabela 21-2 resume os

possíveis mecanismos de ação dos fármacos anticonvulsivantes.

As análises eletrofisiológicas dos neurônios separados durante uma crise parcial demonstram que eles sofrem despolarização e deflagram potenciais de ação com frequências altas (Figura 21-1). Esse padrão de deflagração neuronal é típico de uma convulsão e não é comum durante a atividade neuronal fisiológica. Desse modo, espera-se que a inibição seletiva desse padrão de deflagração reduza as convulsões com efeitos adversos mínimos. A carbamazepina, a lamotrigina, a fenitoína e o ácido valproico inibem as deflagrações de alta frequência em concentrações reconhecidamente eficazes para reduzir as crises epiléticas dos seres humanos (Rogawski e

Tabela 21-2

Mecanismos de ação propostos para os fármacos anticonvulsivantes

ALVO MOLECULAR E ATIVIDADE	FÁRMACO	CONSEQUÊNCIAS DA AÇÃO
Moduladores do canal de Na⁺ que:		
<i>facilitam a inativação rápida</i>	PHT, CBZ, LTG, FBM, OxCBZ, TPM, VPA	• Bloqueiam a propagação dos potenciais de ação • Estabilizam as membranas neuronais • ↓ Liberação dos neurotransmissores, deflagração focal e disseminação da crise epilética
<i>facilitam a inativação lenta</i>	LCM	• ↑ Adaptação à frequência de pico • ↓ Surtos AP, deflagração focal e disseminação da atividade epilética • Estabilizam a membrana neuronal
Bloqueadores do canal de Ca²⁺	ESM, VPA, LTG	• ↓ Liberação dos neurotransmissores (tipos N & P) • ↓ Despolarização lenta (tipo T) e as deflagrações das pontas
Ligandos α2δ	GBP, PGB	• Modulam a liberação dos neurotransmissores
Moduladores alostéricos do receptor GABA_A	BZDs, PB, FBM, TPM, CBZ, OxCBZ	• ↑ Hiperpolarização da membrana e o limiar convulsivo • ↓ Deflagrações focais • BZDs — atenuam as deflagrações das pontas • PB, CBZ, OxCBZ — agravam as deflagrações das pontas
Inibidores da captação do GABA/inibidores da GABA-transaminase	TGB, VGB	• ↑ Níveis extrassinápticos do GABA e a hiperpolarização da membrana • ↓ Deflagrações focais • Agravam as deflagrações das pontas
Antagonistas do receptor de NMDA	FBM	• ↓ Neurotransmissão excitatória lenta • ↓ Neurotoxicidade dos aminoácidos excitatórios • Retardam a epileptogênese
Antagonistas do AMPA/receptor do cainato	PB, TPM	• ↓ Neurotransmissão excitatória focal e as deflagrações focais
Estimuladores da atividade do canal de HCN	LTG	• Arrefecem os estímulos hiperpolarizantes e despolarizantes fortes • Suprimem a iniciação dos potenciais de ação pelos estímulos dendríticos
Ligando da proteína SV2A	LEV	• Desconhecidas; podem reduzir a liberação dos transmissores
Inibidores da anidrase carbônica do cérebro	ACZ, TPM, ZNA	• ↑ Correntes mediadas por HCN • ↓ Correntes mediadas por NMDA • ↑ Inibição mediada pelo GABA

ACZ, acetazolamida; BZDs, benzodiazepinas; CBZ, carbamazepina; FBM, felbamato; GBP, gabapentina; LEV, levetiracetam; LCM, lacosamida; LTG, lamotrigina; OxCBZ, oxcarbazepina; PB, fenobarbital; PGB, pregabalina; PHT, fenitoína; TGB, tiagabina; TPM, topiramato; VGB, vigabatrina; VPA, ácido valproico; ZNA, zonisamida. Modificada com autorização de Leppik IE, Kelly KM, deToledo-Morrell L e cols., Basic research in epilepsy and aging. *Epilepsy Res*, 2006, 68(Supl. 1):21. Direitos autorais da Elsevier.

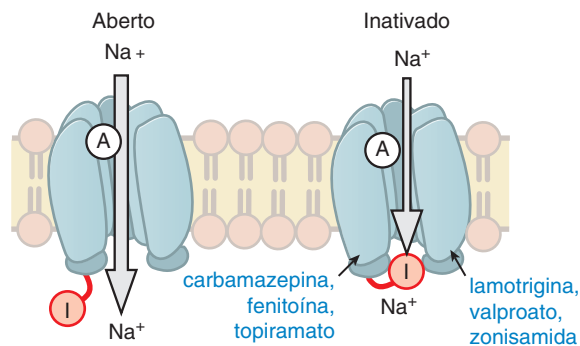


Figura 21-2 Inativação dos canais de Na^+ ampliada pelos fármacos anticonvulsivantes. Alguns fármacos antiepiléticos (mostrados em letras azuis) prolongam a inativação dos canais de Na^+ e, deste modo, reduzem a possibilidade de os neurônios dispararem em altas frequências. Observe que o próprio canal inativado parece permanecer aberto, mas é bloqueado pelo portão de inativação I. A, portão de ativação.

Loscher, 2004). A inibição das deflagrações de alta frequência parece ser mediada pela redução da capacidade de os canais de Na^+ se recuperarem da inativação (Figura 21-2). Ou seja, a abertura dos canais de Na^+ desencadeada pela despolarização da membrana axônica de um neurônio é necessária ao potencial de ação; depois de abertos, os canais fecham espontaneamente por um processo denominado *inativação*. Essa inativação parece causar o período refratário, um intervalo curto de tempo depois do potencial de ação, durante o qual é impossível gerar outro potencial de ação. Com a recuperação da inativação, os canais de Na^+ ficam novamente prontos para participar de outro potencial de ação. Como a deflagração de frequência baixa oferece tempo suficiente para que os canais de Na^+ se recuperem da inativação, este processo produz pouco ou nenhum efeito nas deflagrações de baixa frequência. Contudo, a diminuição da velocidade de recuperação da inativação dos canais de Na^+ limitaria a capacidade de um neurônio deflagrar com frequências altas e isto provavelmente é responsável pelos efeitos da carbamazepina, da lamotrigina, da fenitoína, do topiramato, do ácido valproico e da zonisamida nas crises epilépticas parciais.

As descobertas dos mecanismos das crises convulsivas sugerem que a intensificação da inibição sináptica mediada pelo GABA possa reduzir a excitabilidade neuronal e elevar o limiar convulsivo. Vários fármacos parecem inibir as convulsões por regulação da inibição sináptica mediada pelo GABA com ações em diferentes locais da sinapse (Rogawski e Loscher, 2004). O principal receptor pós-sináptico do GABA liberado na sinapse é conhecido como receptor GABA_A (Capítulos 14 e 17). A ativação do receptor GABA_A inibe a célula pós-sináptica porque aumenta a entrada dos íons Cl^- na célula, o que tende a hiperpolarizar o neurônio. Concentrações clinicamente relevantes das benzodiazepinas e dos barbitúricos aumentam a inibição mediada pelo receptor GABA_A

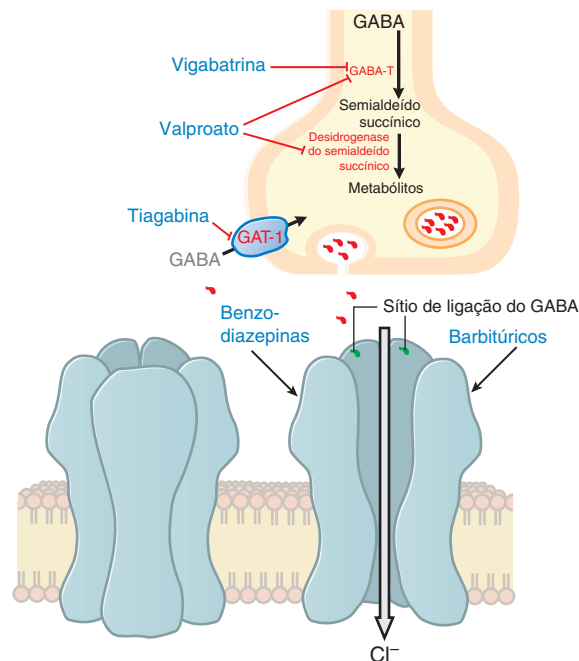


Figura 21-3 Aumento da transmissão sináptica por GABA. Na presença do GABA, o receptor GABA_A (estrutura à esquerda) é aberto, permitindo a entrada de Cl^- que, por sua vez, aumenta a polarização da membrana (Capítulo 14). Alguns fármacos antiepiléticos (mostrados em letras azuis maiores) atuam reduzindo o metabolismo do GABA. Outros atuam no receptor GABA_A , aumentando a entrada de Cl^- em resposta ao GABA. Conforme descrito no texto, a gabapentina atua na pré-sinapse promovendo a liberação de GABA e seu alvo molecular está sendo investigado. $\blacktriangleright$ Moléculas de GABA; GABA-T, GABA-transaminase; GAT-1, transportador de GABA.

mediante ações distintas neste receptor (Figura 21-3) e esta inibição facilitada provavelmente é responsável pela eficácia destes fármacos no tratamento das crises convulsivas parciais e tonicoclônicas dos seres humanos. Em concentrações mais altas, como as que poderiam ser usadas para reverter o estado epiléptico, esses fármacos também podem inibir a deflagração dos potenciais de ação com frequências altas. Outro mecanismo de acentuação da inibição sináptica mediada pelo GABA parece ser responsável pelo mecanismo anticonvulsivante da tiagabina; este fármaco inibe o transportador do GABA (GAT-1) e reduz a captação deste neurotransmissor pelos neurônios e pela glia (Rogawski e Loscher, 2004).

Epilepsias de início generalizado: crises de ausência

Ao contrário das crises parciais, que começam em regiões localizadas do córtex cerebral, as epilepsias de início generalizado originam-se das deflagrações recíprocas do tálamo e do córtex cerebral (Huguenard e McCormick, 2007). Entre as diversas formas de epilepsias generalizadas, as crises de ausência têm sido estudadas mais intensamente. O sincronismo marcante no aparecimento

das descargas convulsivas generalizadas em áreas difusas do neocórtex levou à hipótese de que uma estrutura no tálamo e/ou do tronco encefálico (o “centrôencefalo”) sincronizasse estas descargas epiléticas. O foco talâmico em especial foi sugerido pela demonstração de que a estimulação com frequência baixa de estruturas na linha média talâmica desencadeava ritmos de EEG no córtex semelhantes às deflagrações de pontas e ondas típicas das crises de ausência. Mais tarde, os registros com eletrodos intracerebrais aplicados nos seres humanos demonstraram o envolvimento do tálamo e do neocórtex nas deflagrações de pontas e ondas das crises de ausência.

Muitas das propriedades estruturais e funcionais do tálamo e do neocórtex que acarretam as deflagrações de pontas e ondas generalizadas foram elucidadas (Huguenard e McCormick, 2007).

No EEG, a marca característica de uma crise de ausência são as descargas de pontas e ondas generalizadas na frequência de três por segundo (3 Hz). Essas descargas bilateralmente sincrônicas de pontas e ondas registradas localmente a partir dos eletrodos do tálamo e do neocórtex representam oscilações entre estas duas estruturas cerebrais. Uma comparação dos registros intracelulares e do EEG revelou que as pontas do EEG estavam associadas à deflagração dos potenciais de ação, enquanto a onda lenta subsequente devia-se à inibição prolongada. Esses ritmos reverberatórios de baixa frequência são possíveis por uma combinação de fatores, incluindo conexões sinápticas excitatórias recíprocas entre o neocórtex e o tálamo, bem como propriedades intrínsecas dos neurônios no tálamo (Huguenard e McCormick, 2007). Uma propriedade intrínseca dos neurônios talâmicos que está fundamentalmente implicada na geração das descargas de pontas e ondas a 3 Hz é um tipo especial de corrente de Ca^{2+} conhecida como corrente de baixo limiar (“tipo T”). Os canais de Ca^{2+} do tipo T são ativados por um potencial de membrana muito mais negativo (por isso a denominação “baixo limiar”) que a maioria dos outros canais de Ca^{2+} regulados por voltagem, que estão expressos no cérebro. As correntes do tipo T são muito maiores em muitos neurônios talâmicos, quando comparadas com os neurônios localizados fora do tálamo. Na verdade, as séries de potenciais de ação dos neurônios talâmicos são mediadas pela ativação das correntes do tipo T. Essas correntes amplificam as oscilações do potencial de membrana do tálamo, entre as quais uma oscilação é a deflagração de pontas e ondas a 3 Hz evidenciadas nas crises de ausência. É importante salientar que o mecanismo principal por meio do qual os fármacos usados para tratar a ausência (etossuximida, ácido valproico) parecem atuar é a inibição dos canais de Ca^{2+} do tipo T (Figura 21-4) (Rogawski e Loscher, 2004). Desse modo, a inibição dos canais iônicos regulados por voltagem é um mecanismo comum de ação dos anticonvulsivantes, enquanto os fármacos usados para controlar as convulsões parciais inibem os canais de Na^{+} ativados por voltagem e os fármacos utilizados para tratar as crises de ausência inibem os canais de Ca^{2+} regulados por voltagem.

Abordagens genéticas às epilepsias

As causas genéticas contribuem para a ampla diversidade das epilepsias humanas. As etiologias genéticas são as únicas responsáveis por algumas formas raras transmitidas como traço autossômico dominante ou recessivo. As causas genéticas também são os principais responsáveis

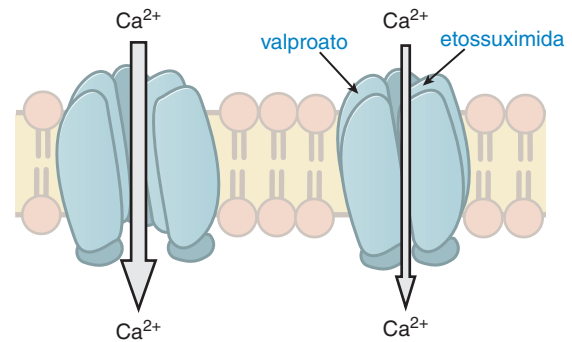


Figura 21-4 Redução da corrente pelos canais de Ca^{2+} do tipo T induzida pelos anticonvulsivantes. Alguns agentes antiepilépticos (mostrados em letras azuis) reduzem o fluxo de Ca^{2+} através dos canais de Ca^{2+} do tipo T e, deste modo, reduzem a corrente do marca-passo que gera o ritmo talâmico de pontas e ondas observado nas crises de ausência generalizadas.

por algumas formas mais comuns, como a epilepsia mioclônica juvenil (EMJ) ou epilepsia de ausência infantil (EAI), cuja maioria dos casos provavelmente se deve à herança de dois ou mais genes de suscetibilidade. Os determinantes genéticos também podem contribuir até certo ponto para o risco de desenvolver epilepsias causadas por lesão do córtex cerebral.

Avanços significativos foram realizados no sentido de esclarecer a genética da epilepsia dos mamíferos. Os genes mutantes foram identificados em algumas epilepsias sintomáticas, nas quais as crises epiléticas são manifestações da doença neurodegenerativa coexistente. Como a maioria dos pacientes epiléticos é neurologicamente normal, a elucidação dos genes mutantes responsáveis pelas epilepsias familiares dos indivíduos normais sob outros aspectos é particularmente interessante; isto levou à identificação de 25 genes diferentes implicados em diversas síndromes epiléticas idiopáticas, que representam < 1% de todas as epilepsias humanas. Curiosamente, quase todos os genes mutantes codificam canais iônicos regulados por voltagem ou ligandos (Reid e cols., 2008). Foram encontradas mutações nos canais de Na^{+} , K^{+} , Ca^{2+} e Cl^{-} , nos canais regulados pelo GABA e pela acetilcolina e, mais recentemente, nos canais de liberação do Ca^{2+} intracelular (RyR2), que são ativados pelo Ca^{2+} . As correlações entre genótipo e fenótipo dessas síndromes genéticas são complexas, porque a mesma mutação de um canal pode estar associada a diferentes síndromes clínicas, que variam das convulsões febris simples às epilepsias incontroláveis com deterioração intelectual. Já algumas síndromes epiléticas indistinguíveis clinicamente foram associadas às mutações de genes diferentes. A implicação dos genes que codificam os canais iônicos para a epilepsia familiar é particularmente interessante porque os distúrbios transitórios que afetam outros órgãos também são atribuídos às mutações destes genes. Por exemplo, os distúrbios transitórios do coração (arritmias cardíacas), da musculatura esquelética (paralisias transitórias), do cerebelo (ataxia transitória), dos vasos sanguíneos (enxaqueca hemiplégica familiar) e de outros órgãos foram relacionados com as mutações dos genes que codificam os componentes dos canais iônicos regulados por voltagem (Ptacek e Fu, 2001).

As consequências eletrofisiológicas celulares de algumas dessas mutações podem esclarecer os mecanismos das epilepsias e dos agentes anticonvulsivantes. Por exemplo, a epilepsia generalizada

com convulsões febris (EGCF+) é causada por uma mutação pontual da subunidade β de um canal de Na^+ regulado por voltagem (*SCN1B*). Conforme descrito previamente, diversos agentes anticonvulsivantes atuam nos canais de Na^+ , promovendo sua inativação; o fenótipo do canal de Na^+ com mutação parece incluir uma falha de inativação (Wallace e cols., 1998).

As mutações espontâneas do *SCN1A* (que codifica a subunidade α do principal canal de Na^+ regulado por voltagem no neurônio), que causam truncamentos e suposta perda de função do canal de Na^+ , foram identificadas em um subgrupo de lactentes com uma forma grave e catastrófica de epilepsia mioclônica neonatal. Um indício intrigante sobre como esse genótipo poderia resultar no fenótipo da epilepsia surgiu com o estudo dos camundongos nocaute com *SCN1A* geneticamente suprimido (Yu e cols., 2006). Os camundongos heterozigóticos têm apenas um alelo funcionante e constituem um modelo animal para essa síndrome epilética. Como a ativação dos canais de Na^+ despolariza e ativa o neurônio, poder-se-ia concluir que uma perda de função por mutação do *SCN1A* resultaria na excitabilidade aumentada das redes de neurônio e na epilepsia. Isso resultou na descoberta da deflagração reduzida dos interneurônios inibitórios, mas não dos neurônios excitatórios principais, nos camundongos heterozigóticos para *SCN1A* (Yu e cols., 2006). Essas descobertas sugerem que a perda de função por mutações do *SCN1A* possa causar epilepsia em consequência da deflagração reduzida dos interneurônios inibitórios. Como os interneurônios produzem inibição por liberação de GABA, isto sugere que os fármacos que atuam aumentando a inibição mediada por este neurotransmissor possam ser anticonvulsivantes eficazes nos camundongos mutantes para *SCN1A* e nos lactentes com estas mutações. Compatíveis com essa hipótese, resultados preliminares revelaram que um anticonvulsivante experimental que aumenta a duração do tempo de abertura do canal receptor do GABA_A (Quilichini e cols., 2006) foi eficaz nas crianças com epilepsia mioclônica grave da infância (Chiron, 2007). Se for confirmado, isso poderia ser o primeiro exemplo de uso racional dos fármacos antiepiléticos, porque o esclarecimento do mecanismo celular da epilepsia poderia orientar a seleção dos fármacos que atuam por determinado mecanismo.

FÁRMACOS ANTICONVULSIVANTES: CONSIDERAÇÕES GERAIS

História. O primeiro anticonvulsivante foi o *brometo* usado no final do século XIX. O fenobarbital foi o primeiro agente orgânico sintético reconhecido com atividade anticonvulsivante. Contudo, sua utilidade limitava-se às crises tonicoclônicas generalizadas e, em menor grau, às crises parciais simples e complexas. Esse fármaco não produzia qualquer efeito nas crises de ausência. Merritt e Putnam desenvolveram o teste da convulsão com eletrochoque nos animais de laboratório para avaliar a eficácia anticonvulsivante dos compostos químicos; ao longo do processo de triagem de várias substâncias, eles descobriram que a difenilhidantoína (depois rebatizada como fenitoína) suprimia convulsões sem causar efeitos sedativos. O teste de convulsão com eletrochoque é extremamente valioso, porque os compostos que são eficazes contra a extensão tônica das patas traseiras induzida por eletrochoque geralmente se mostraram eficazes também nas crises convulsivas parciais e tonicoclônicas dos seres humanos. Outro teste de triagem — convulsões induzidas pelo composto químico convulsivante conhecido como pentilenotetrazol —, é mais útil para identificar fármacos eficazes nas crises epiléticas mioclônicas dos seres humanos. Esses testes de triagem ainda são utilizados. As estruturas químicas da maioria dos fármacos introduzidos antes de 1965 estavam diretamente

relacionadas com o fenobarbital. Isso incluía as hidantoínas e as succinimidas. Entre 1965 e 1990, as estruturas quimicamente diferentes das benzodiazepinas, de um iminoestilbeno (carbamazepina) e de um ácido carboxílico de cadeia ramificada (ácido valproico) foram introduzidas e, ao longo da década de 1990, foram seguidos por uma feniltiazina (lamotrigina), um análogo cíclico do GABA (gabapentina), um monossacarídeo substituído com sulfamato (topiramato), um derivado do ácido nipecótico (tiagabina) e um derivado da pirrolidina (levetiracetam).

Aspectos terapêuticos. O anticonvulsivante ideal deveria suprimir todas as convulsões sem causar quaisquer efeitos indesejáveis. Infelizmente, os fármacos utilizados atualmente não controlam a atividade epilética de alguns pacientes e também causam efeitos adversos, cuja intensidade varia de disfunção mínima do SNC a morte por anemia aplásica ou insuficiência hepática. Em 2009, todos os fabricantes de fármacos anticonvulsivantes foram obrigados a atualizar as bulas dos seus produtos de forma a incluir alertas quanto ao risco aumentado de ideação ou tentativas de suicídio e a desenvolver informações dirigidas para ajudar aos pacientes e compreender este risco. O risco aplica-se a todos os anticonvulsivantes utilizados para qualquer indicação. Os detalhes podem ser encontrados no *site* do FDA.

Os médicos que tratam de pacientes com epilepsia têm a tarefa de selecionar o fármaco ou a combinação de fármacos apropriados, que controle mais eficazmente as crises epiléticas de determinado paciente com um nível aceitável de efeitos adversos. Como regra geral, o controle completo das crises epiléticas é alcançado em até 50% dos pacientes, enquanto outros 25% melhoram significativamente. O grau de sucesso varia em função do tipo de convulsão, da causa e de outros fatores.

De forma a atenuar os efeitos tóxicos, é preferível tratar o paciente com um único fármaco. Se as convulsões não forem controladas pelo fármaco inicial em concentrações plasmáticas adequadas, a substituição por um segundo fármaco é preferível à administração concomitante dos dois. Contudo, o tratamento com vários fármacos pode ser necessário, especialmente quando dois ou mais tipos de epilepsia ocorrem no mesmo paciente.

A determinação das concentrações do fármaco no plasma facilita a otimização do tratamento anticonvulsivante, sobretudo durante o início do tratamento, depois dos ajustes da dose, quando há falência terapêutica, quando ocorrem efeitos tóxicos, ou quando se inicia o tratamento com vários fármacos. Entretanto, os efeitos clínicos de alguns fármacos não se correlacionam diretamente com as concentrações plasmáticas e os níveis recomendados servem apenas como orientação geral para o tratamento. O esquema terapêutico final deve ser determinado pela avaliação clínica dos efeitos terapêuticos e tóxicos.

Nas seções subsequentes, cada um dos fármacos está descrito separadamente, seguidos da descrição de alguns princípios gerais do tratamento farmacológico das epilepsias.

Fenitoína

A fenitoína (difenilidantoína) é eficaz em todos os tipos de crises epilépticas parciais e tonicoclônicas, mas não nas crises de ausência. As propriedades das outras hidantoínas (etotoína) estão descritas nas edições anteriores deste livro.

História. A fenitoína foi sintetizada pela primeira vez em 1908 por Biltz, mas sua atividade anticonvulsivante só foi descoberta em 1938. Em contraste com a descoberta acidental prévia das propriedades anticonvulsivantes do brometo e do fenobarbital, a fenitoína foi resultado da busca (entre os compostos não sedativos estruturalmente semelhantes ao fenobarbital) por fármacos capazes de suprimir as convulsões induzidas por eletrochoques nos animais de laboratório. A fenitoína foi introduzida para o tratamento da epilepsia no mesmo ano. Como esse fármaco não causa sedação nas doses habituais, ficou demonstrado que os anticonvulsivantes não precisavam causar sonolência e isto estimulou a busca por fármacos com ação anticonvulsivante seletiva.



Relação entre estrutura e atividade. Uma substituição de 5-fenila ou outro substituinte aromático parece ser essencial à atividade nas convulsões tonicoclônicas generalizadas. Os substituintes de alquila na posição 5 contribuem para a sedação, que não ocorre com a fenitoína. A posição do carbono 5 confere assimetria, mas parece fazer pouca diferença entre as atividades dos isômeros.

Efeitos farmacológicos

Sistema nervoso central. A fenitoína tem atividade anticonvulsivante sem causar depressão geral do SNC. Em doses tóxicas, esse pode produzir sinais de excitação e, nas doses letais, pode causar um tipo de rigidez de decerebração.

O efeito mais significativo da fenitoína é sua capacidade de modificar o padrão das convulsões por eletrochoque máximo. A fase tônica típica característica pode ser abolida totalmente, mas a crise clônica residual pode ser exacerbada e prolongada. Essa modificação da atividade convulsiva é observada com muitos outros antiepiléticos eficazes nas convulsões tonicoclônicas generalizadas. Já a fenitoína não inibe as crises clônicas provocadas por pentilenotetrazol.

Mecanismo de ação. A fenitoína limita as deflagrações repetitivas dos potenciais de ação provocados por despolarização persistente dos neurônios da medula espinal de camundongos mantidos *in vitro* (McLean e Macdonald, 1986a). Esse efeito é mediado pela diminuição da velocidade de recuperação da inativação dos canais de Na⁺ ativados pela voltagem, uma ação que depende da voltagem (efeito

maior se a membrana estiver despolarizada) e do uso. Esses efeitos da fenitoína são evidentes em concentrações da faixa dos níveis terapêuticos no líquido cerebrospinal dos seres humanos, que se correlacionam com a concentração da fenitoína livre (não ligada) no soro. Nessas concentrações, os efeitos nos canais de Na⁺ são seletivos e não se detectam quaisquer alterações da atividade espontânea ou das respostas à aplicação iontoforética de GABA ou glutamato. Em concentrações 5-10 vezes mais altas, a fenitoína causa vários efeitos, incluindo a redução da atividade espontânea e o aumento das respostas ao GABA; estes efeitos podem ser responsáveis por algumas reações tóxicas indesejáveis associadas aos níveis altos de fenitoína.

Propriedades farmacocinéticas. A fenitoína está disponível em dois tipos de preparação oral, que diferem quanto à farmacocinética: preparações de liberação rápida e prolongada. A administração de uma única dose diária é possível apenas com as preparações de liberação prolongada e, em virtude das diferenças na dissolução e de outros fatores dependentes da formulação, o nível plasmático de fenitoína pode mudar quando se substitui uma apresentação pela outra. Também pode haver confusão porque preparações diferentes podem incluir fenitoína ou fenitoína sódica. Portanto, as doses equivalentes podem ser calculadas aproximadamente quando se consideram os “equivalentes de fenitoína”, mas a monitoração do nível sérico também é necessária para garantir a segurança terapêutica.

As características farmacocinéticas da fenitoína são influenciadas intensamente por sua ligação às proteínas séricas, pela não linearidade de sua cinética de eliminação e por seu metabolismo pelas enzimas CYPs (Tabela 21-3). A fenitoína liga-se amplamente (cerca de 90%) às proteínas séricas, principalmente à albumina. Pequenas variações da porcentagem de fenitoína ligada às proteínas afetam drasticamente a quantidade absoluta do fármaco livre (ativo); frações aumentadas do fármaco livre são evidentes nos recém-nascidos, nos pacientes com hipoalbuminemia e nos pacientes urêmicos. Alguns fármacos podem competir pela ligação da fenitoína às proteínas plasmáticas e aumentam a fração livre de fenitoína quando o novo composto é acrescentado ao tratamento. Entretanto, o efeito da fenitoína livre tem curta duração e, em geral, não causa complicações clínicas, a menos que também haja inibição do metabolismo do fármaco. Por exemplo, o valproato compete pelos sítios de ligação proteica e inibe o metabolismo da fenitoína, resultando em aumentos acentuados e persistentes da fenitoína livre. A determinação da fração livre em vez da concentração total da fenitoína permite a avaliação direta desse problema, que pode ocorrer durante o tratamento do paciente.

A fenitoína é um dos poucos fármacos cuja taxa de eliminação varia em função da sua concentração (*i.e.*, a taxa de eliminação não é linear). A meia-vida plasmática da fenitoína varia entre 6 e 24 h com as concentrações plasmáticas menores que 10 µg/mL, mas aumenta com concentrações mais altas; por esta razão, a concentração plasmática do fármaco aumenta desproporcionalmente

Tabela 21-3

Interações dos anticonvulsivantes com as enzimas microsômicas hepáticas

FÁRMACO	INDUZ		INIBE		METABOLIZADO POR	
	CYP	UGT	CYP	UGT	CYP	UGT
Carbamazepina	2C9/3A	Sim			1A2/2C8 2C9/3A4	Não
Etossuximida	Não	Não	Não	Não	?	?
Gabapentina	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Lacosamida	Não	Não	Não	Não	2C19	?
Lamotrigina	Não	Sim	Não	Não	Não	Sim
Levetiracetam	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Oxcarbazepina	3A4/5	Sim	2C19	Fraco	Não	Sim
Fenobarbital	2C/3A	Sim	Sim	Não	2C9/19	Não
Fenitoína	2C/3A	Sim	Sim	Não	2C9/19	Não
Pregabalina	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Primidona	2C/3A	Sim	Sim	Não	2C9/19	Não
Rufinamida	3A4	2C9/19	Não	?	Não	Sim
Tiagabina	Não	Não	Não	Não	3A4	Não
Topiramato	Não	Não	2C19	Não		
Valproato	Não	Não	2C9	Sim	2C9/19	Sim
Vigabatrina	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Zonisamida	Não	Não	Não	Não	3A4	Sim

CYP, citocromo P450; UGT, uridina-difosfato-glicuronosiltransferase.

à medida que a dose é elevada, mesmo com pequenos ajustes para níveis próximos da faixa terapêutica.

A maior parte (95%) da fenitoína é metabolizada principalmente no retículo endoplasmático hepático pelo CYP2C9/10 e, em menor grau, pelo CYP2C19 (Tabela 21-3). O principal metabólito, um derivado para-hidroxifenílico, é inativo. Como seu metabolismo é saturável, outros fármacos que são metabolizados por essas enzimas podem inibir o metabolismo da fenitoína e elevar sua concentração plasmática. Já a taxa de degradação dos outros fármacos que são substratos dessas enzimas pode ser inibida pela fenitoína; um deles é a varfarina e a administração de fenitoína a um paciente em uso de varfarina pode acarretar distúrbios hemorrágicos (Capítulo 30). Um mecanismo alternativo de interações medicamentosas advém da capacidade da fenitoína de induzir diversos CYPs (Capítulo 6); a administração simultânea de fenitoína e fármacos metabolizados por estas enzimas pode acelerar a degradação destes últimos. Particularmente relevantes a esse respeito são os contraceptivos orais, que são metabolizados pelo CYP3A4; o tratamento com fenitoína pode aumentar o metabolismo desses contraceptivos e resultar em gravidez não planejada. Os efeitos teratogênicos potenciais da fenitoína enfatizam a importância de atentar a esta interação. A carbamazepina, a oxcarbazepina, o fenobarbital e a primidona também podem induzir o CYP3A4 e, deste modo, aumentar a degradação dos anticoncepcionais orais.

A hidrossolubilidade baixa da fenitoína impedia sua administração intravenosa e levou à produção da fosfenitoína, um pró-fármaco hidrossolúvel. A fosfenitoína é convertida em fenitoína pelas fosfatases do fígado e dos eritrócitos, com meia-vida de 8-15 min. A fosfenitoína liga-se amplamente (95-99%) às proteínas plasmáticas

humanas, sobretudo à albumina. Essa ligação é saturável e a fosfenitoína desloca a fenitoína dos locais de ligação à albumina. A fosfenitoína é útil para adultos com crises parciais ou generalizadas, quando a administração intravenosa ou intramuscular é indicada.

Toxicidade. Os efeitos tóxicos da fenitoína dependem da via de administração, da duração da exposição e da dose.

Quando a fosfenitoína (pró-fármaco hidrossolúvel) é administrada por via intravenosa a uma taxa excessiva durante o tratamento de emergência do estado epilético, os sinais tóxicos mais notórios são arritmias cardíacas com ou sem hipotensão e/ou depressão do SNC. Embora os efeitos cardiotoxícos sejam mais comuns nos indivíduos idosos e nos pacientes com doença cardíaca pré-existente, isto também pode ocorrer nos pacientes jovens e saudáveis. Essas complicações podem ser atenuadas pela administração de fosfenitoína a uma taxa < 150 mg de equivalentes de fenitoína sódica por minuto. A *overdose* oral aguda causa sinais predominantemente referidos ao cerebelo e ao sistema vestibular e as doses altas foram associadas à atrofia marcante do cerebelo. Os efeitos tóxicos associados ao tratamento crônico também são predominantemente cerebelares e vestibulares dependentes da dose, mas também incluem outros efeitos referidos ao SNC, alterações comportamentais, aumento da frequência das crises convulsivas, transtornos GI, hiperplasia gengival, osteomalacia e anemia megaloblástica. Hirsutismo é um efeito particularmente incômodo para as mulheres jovens. Em geral, esses efeitos adversos podem ser atenuados pelos ajustes apropriados da dose. Os efeitos adversos graves, inclusive cutâneos, hepáticos e referidos à medula óssea, provavelmente se devem à alergia ao

fármaco. Embora sejam raros, esses efeitos exigem a interrupção do tratamento. As elevações moderadas das concentrações plasmáticas das transaminases hepáticas são detectadas em alguns casos; como estas alterações são transitórias e podem ser atribuídas em parte à indução da síntese das enzimas, não é necessário interromper o tratamento com fenitoína.

A hiperplasia gengival ocorre em cerca de 20% de todos os pacientes durante o tratamento crônico e provavelmente é a manifestação mais comum de toxicidade da fenitoína nas crianças e nos adolescentes jovens. Essa reação adversa pode ser mais frequente nos indivíduos que também manifestam feições faciais grosseiras. A proliferação exagerada dos tecidos parece envolver uma alteração do metabolismo do colágeno. As áreas gengivais sem dentes não são afetadas. Esse efeito não exige necessariamente a suspensão do fármaco e pode ser atenuado pela higiene oral adequada.

Existem descritos vários efeitos endócrinos. A inibição da secreção do hormônio antidiurético (ADH) foi observada nos pacientes com secreção inapropriada de ADH. A hiperglicemia e a osteomalacia parecem advir da inibição da secreção de insulina. A osteomalacia com hipocalcemia e elevação da atividade da fosfatase alcalina foi atribuída à alteração do metabolismo da vitamina D e à inibição concomitante da absorção intestinal de Ca^{2+} . A fenitoína também acelera o metabolismo da vitamina K e reduz as concentrações das proteínas dependentes desta vitamina, que são importantes para o metabolismo normal do Ca^{2+} nos ossos. Isso pode explicar por que a osteomalacia nem sempre é atenuada pela administração da vitamina D.

As reações de hipersensibilidade incluem exantema morbiliforme em 2-5% dos pacientes e, ocasionalmente, reações cutâneas mais graves como a síndrome de Stevens-Johnson. Lúpus eritematoso sistêmico e necrose hepática potencialmente fatal foram relatados raramente. As reações hematológicas incluem neutropenia e leucopenia. Também existem descritos alguns casos de aplasia eritroide, agranulocitose e trombocitopenia leve. A linfadenopatia semelhante à doença de Hodgkin e ao linfoma maligno está associada à redução da produção de imunoglobulina A (IgA). Hipoprotrombinemia e hemorragia ocorreram nos recém-nascidos de mães tratadas com fenitoína durante a gestação; a vitamina K é eficaz profilática ou terapeuticamente.

Concentrações plasmáticas. Em geral, observa-se boa correlação entre a concentração total de fenitoína no plasma e seu efeito clínico. Desse modo, o controle das convulsões geralmente é obtido com concentrações acima de 10 $\mu\text{g/mL}$, enquanto efeitos tóxicos como nistagmo ocorrem com concentrações em torno de 20 $\mu\text{g/mL}$. O controle das convulsões geralmente é conseguido com as concentrações de fenitoína livre na faixa de 0,75-1,25 $\mu\text{g/mL}$.

Interações farmacológicas. A administração concomitante de qualquer fármaco metabolizado pelo CYP2C9 ou CYP2C10 pode aumentar a concentração plasmática de fenitoína devido à redução da sua taxa de metabolismo (Tabela 21-3). A carbamazepina, que pode aumentar o metabolismo da fenitoína, causa *diminuição* bem documentada da sua concentração. Já a fenitoína reduz a concentração da carbamazepina. A interação entre fenitoína e fenobarbital é variável.

Indicações terapêuticas

Epilepsia. A fenitoína é um dos antiepilépticos mais amplamente usados e é eficaz nas crises parciais e tonicoclônicas, mas não crises de ausência. O uso da fenitoína e de outros fármacos para tratar as epilepsias está descrito

adiante no final deste capítulo. As preparações de fenitoína diferem significativamente quanto à biodisponibilidade e à taxa de absorção. Como regra geral, os pacientes devem ser tratados com o mesmo fármaco fornecido por um único fabricante. Entretanto, caso seja necessário mudar temporariamente de produto, deve-se ter a cautela de selecionar um produto equivalente e monitorar os pacientes atentando à perda de controle das convulsões ou ao aparecimento de novos efeitos tóxicos.

Outras indicações. Alguns casos de neuralgia do trigêmeo e neuralgias semelhantes parecem responder à fenitoína, mas a carbamazepina pode ser preferível. O uso de fenitoína para tratar arritmias cardíacas está descrito no Capítulo 29.

BARBITÚRICOS ANTICONVULSIVANTES

A farmacologia dos barbitúricos em geral está descrita no Capítulo 17; o texto do presente capítulo limita-se ao fenobarbital. A utilização dos outros barbitúricos de ação prolongada (p. ex., mefobarbital) para tratar epilepsias está descrita nas edições anteriores deste livro.

Fenobarbital

O fenobarbital foi o primeiro anticonvulsivante orgânico eficaz. Esse fármaco tem toxicidade relativamente baixa, custo baixo e ainda é um dos fármacos mais eficazes e amplamente usados com essa finalidade.

Relação entre estrutura e atividade. A fórmula estrutural do fenobarbital (ácido 5-fenil-5-etilbarbitúrico) está ilustrada no Capítulo 17. As relações entre estrutura e atividade dos barbitúricos foram estudadas detalhadamente. A atividade anticonvulsivante máxima é obtida quando um substituto na posição do carbono 5 é um grupo fenila. O derivado 5,5-difenila tem menos potência anticonvulsivante que o fenobarbital, mas é praticamente desprovido de atividade hipnótica. Já o ácido 5,5-dibenzilbarbitúrico causa convulsões.

Propriedades anticonvulsivantes. A maioria dos barbitúricos tem propriedades anticonvulsivantes. Contudo, apenas alguns desses agentes (como o fenobarbital) têm ação anticonvulsivante máxima nas doses inferiores às necessárias para causar efeitos hipnóticos e isto determina sua utilidade clínica como antiepiléptico. O fenobarbital é ativo na maioria dos testes anticonvulsivantes com animais, mas é relativamente pouco seletivo. Esse fármaco inibe a extensão tônica das patas traseiras no modelo de eletrochoque máximo, as convulsões clônicas provocadas por pentilenotetrazol e as convulsões geradas por ignição.

Mecanismo de ação. O mecanismo pelo qual o fenobarbital inibe as convulsões provavelmente envolve a potencialização da inibição sináptica por ação no receptor GABA_A . Registros intracelulares de neurônios dos neurônios corticais ou espinais dos camundongos demonstraram que o fenobarbital aumenta as respostas à aplicação ionotórfica do GABA. Esses efeitos foram observados com as

concentrações de fenobarbital clinicamente relevantes. As análises em canais únicos dos segmentos externos isolados de neurônios da medula espinal de camundongos demonstraram que o fenobarbital aumentava a corrente mediada pelo receptor GABA_A por meio do aumento da duração da atividade das correntes mediadas por este receptor, sem mudar a frequência das ativações (Twyman e cols., 1989). Com os níveis acima das concentrações terapêuticas, o fenobarbital também reduz as deflagrações repetitivas persistentes; isto pode explicar alguns dos efeitos anticonvulsivantes das concentrações mais altas do fenobarbital, que são alcançadas durante o tratamento do estado epiléptico.

Propriedades farmacocinéticas. A absorção oral do fenobarbital é completa mas um pouco lenta; as concentrações plasmáticas máximas ocorrem várias horas depois de uma única dose. Cerca de 40-60% da dose estão ligados às proteínas plasmáticas e em proporções semelhantes aos tecidos, incluindo o cérebro. Até 25% da dose são eliminados por excreção renal do fármaco inalterado dependente do pH; o restante é inativado pelas enzimas microssômicas hepáticas, principalmente o CYP2C9, com menor participação do CYP2C19 e CYP2E1. O fenobarbital induz as enzimas uridina-difosfato-glicuroniltransferases (UGTs), bem como as subfamílias CYP2C e CYP3A. Os fármacos metabolizados por essas enzimas podem ser degradados mais rapidamente durante a administração simultânea com fenobarbital; um fato importante é que os anticoncepcionais orais são metabolizados pelo CYP3A4.

Toxicidade. A sedação, efeito adverso mais frequente do fenobarbital, ocorre em todos os pacientes no início do tratamento, mas há tolerância durante o uso crônico. Nistagmo e ataxia ocorrem com doses excessivas. O fenobarbital pode causar irritabilidade e hiperatividade nas crianças e agitação e confusão no idoso.

Cerca de 1-2% dos pacientes desenvolvem exantema escarlatiniforme ou morbiliforme, possivelmente com outras manifestações de alergia ao fármaco. A dermatite esfoliativa é rara. A hipoprotrombinemia com hemorragia foi observada nos recém-nascidos de mães tratadas com fenobarbital durante a gravidez; a vitamina K é eficaz como tratamento ou profilaxia. Como também se observa com a fenitoína, a anemia megaloblástica que responde ao folato e osteomalacia que melhora com doses altas de vitamina D ocorrem durante o tratamento crônico da epilepsia com fenobarbital. Outros efeitos adversos do fenobarbital estão descritos no Capítulo 17.

Concentrações plasmáticas. Durante o tratamento crônico dos adultos, a concentração plasmática do fenobarbital é, em média, de 10 µg/mL com a dose diária de 1 mg/kg; nas crianças, a faixa é 5-7 µg/mL com a mesma dose. Embora não exista relação precisa entre os resultados terapêuticos e a concentração plasmática do fármaco, geralmente são recomendadas concentrações plasmáticas entre 10-35 µg/mL para controlar as convulsões.

A relação entre a concentração plasmática de fenobarbital e os efeitos adversos varia com o desenvolvimento de tolerância. Sedação, nistagmo e ataxia geralmente não ocorrem com as concentrações inferiores a 30 µg/mL durante o tratamento crônico, mas podem surgir efeitos adversos por vários dias em concentrações menores, quando o tratamento é iniciado ou sempre que a dose é aumentada. Concentrações > 60 µg/mL estão associadas à intoxicação grave no indivíduo que não desenvolveu tolerância.

Como podem ocorrer sinais tóxicos comportamentais significativos, a despeito da ausência de sinais claros de toxicidade, deve-se resistir à tendência de manter os pacientes, sobretudo crianças,

com doses excessivamente altas de fenobarbital. A concentração plasmática do fenobarbital deve ser aumentada para 30-40 µg/mL apenas se o tratamento for tolerado adequadamente e se contribuir de maneira significativa para o controle das convulsões.

Interações medicamentosas. As interações entre o fenobarbital e outros fármacos geralmente envolvem a indução dos CYPs hepáticos pelo primeiro (ver Tabela 21-3 e Capítulos 6 e 17). A interação entre a fenitoína e o fenobarbital é variável. As concentrações plasmáticas de fenobarbital podem aumentar até 40% durante a administração concomitante de ácido valproico.

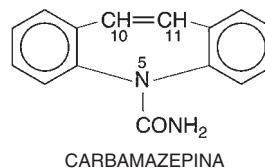
Indicações terapêuticas. O fenobarbital é eficaz nas crises epilépticas tonicoclônicas parciais e generalizadas. Sua eficácia, a baixa toxicidade e o custo reduzido fazem do fenobarbital um fármaco importante para esses tipos de epilepsia. Contudo, seus efeitos sedativos e sua tendência a prejudicar o comportamento das crianças reduziram seu uso como primeira opção terapêutica. O fenobarbital não é eficaz para o controle das crises de ausência.

IMINOESTILBENOS

Carbamazepina

A carbamazepina foi inicialmente aprovada nos EUA como agente anticonvulsivante em 1974. Desde a década de 1960, esse fármaco era utilizado para tratar neuralgia do trigêmeo. Hoje, a carbamazepina é considerada importante para o tratamento das crises convulsivas parciais e tonicoclônicas.

Química. A carbamazepina está relacionada quimicamente com os antidepressivos tricíclicos. Ela é um derivado do iminoestilbeno com grupo carbamila na posição 5; este grupo é essencial à atividade anticonvulsivante potente.



Efeitos farmacológicos. Embora os efeitos da carbamazepina nos animais e nos seres humanos sejam semelhantes aos da fenitoína sob muitos aspectos, os dois fármacos exibem diferenças importantes. Estudos demonstraram que a carbamazepina produz respostas terapêuticas nos pacientes maníaco-depressivos, incluindo-se alguns refratários ao carbonato de lítio. Além disso, a carbamazepina tem efeitos antidiuréticos que às vezes estão associados à elevação das concentrações plasmáticas do hormônio antidiurético (ADH). Os mecanismos responsáveis por esses efeitos da carbamazepina não estão esclarecidos.

Mecanismo de ação. Assim como a fenitoína, a carbamazepina limita as deflagrações repetitivas dos potenciais de ação evocados pela despolarização persistente dos neurônios da medula espinal ou do córtex dos camundongos mantidos *in vitro* (McLean e Macdonald, 1986a). Isto parece ser mediado pela redução da taxa de

recuperação da inativação dos canais de Na^+ ativados pela voltagem. Nos seres humanos, esses efeitos da carbamazepina são evidentes com as concentrações na faixa dos níveis terapêuticos no LCS. Os efeitos da carbamazepina são seletivos nessas concentrações, pois não há qualquer efeito sobre a atividade espontânea ou as respostas à aplicação iontoforética de GABA ou glutamato. O metabólito da carbamazepina, 10,11-epoxicarbamazepina, também reduz as deflagrações repetitivas em concentrações terapeuticamente relevantes, sugerindo que este metabólito possa contribuir para a eficácia anti-convulsivante da carbamazepina.

Propriedades farmacocinéticas. A farmacocinética da carbamazepina é complexa e influenciada por sua hidrossolubilidade limitada e pela capacidade de muitos agentes antiepilépticos, incluindo ela própria, de aumentar sua conversão em metabólitos ativos por ação das enzimas oxidativas hepáticas (Tabela 21-3).

A carbamazepina é absorvida lenta e erraticamente depois da administração oral. As concentrações plasmáticas de pico geralmente são observadas 4-8 h depois da ingestão oral, mas podem ser retardadas em até 24 h, especialmente depois da administração de uma dose alta. O fármaco distribui-se rapidamente para todos os tecidos. Cerca de 75% da carbamazepina ligam-se às proteínas plasmáticas e suas concentrações no LCS parecem corresponder à concentração do fármaco livre no plasma.

Nos seres humanos, a via metabólica predominante envolve a conversão em 10,11-epóxido. Este metabólito é tão ativo quanto o composto original em diversos animais e suas concentrações no plasma e no cérebro podem atingir 50% das da carbamazepina, especialmente durante a administração concomitante de fenitoína ou fenobarbital. O 10,11-epóxido é então metabolizado em compostos inativos, que são excretados na urina principalmente como glicuronídeos. A carbamazepina também é inativada por conjugação e hidroxilação. O CYP3A4 hepático é o principal responsável pela sua biotransformação. A carbamazepina induz o CYP2C, o CYP3A e a UGT e, deste modo, acelera o metabolismo dos fármacos degradados por estas enzimas. Os anticoncepcionais são particularmente relevantes a esse respeito, porque também são metabolizados pelo CYP3A4.

Toxicidade. A intoxicação aguda por carbamazepina pode acarretar estupor ou coma, irritabilidade exacerbada, convulsões e depressão respiratória. Durante o tratamento crônico, os efeitos indesejáveis mais frequentes incluem sonolência, vertigem, ataxia, diplopia e borramento visual. A frequência das crises epilépticas pode aumentar, sobretudo quando há *overdose*. Outros efeitos adversos incluem náuseas, vômitos, toxicidade hematológica grave (anemia aplásica, agranulocitose) e reações de hipersensibilidade (reações cutâneas perigosas, eosinofilia, linfadenopatia, esplenomegalia). Uma complicação tardia do tratamento com carbamazepina é retenção hídrica, com reduções da osmolalidade e da concentração plasmática de Na^+ , especialmente nos pacientes idosos com cardiopatia.

Os pacientes desenvolvem algum grau de tolerância aos efeitos neurotóxicos da carbamazepina e estes podem ser atenuados pelo aumento gradativo das doses ou pelos ajustes da dose de manutenção. Várias anormalidades hepáticas ou pancreáticas foram

descritas durante o tratamento com carbamazepina, mais comumente elevações transitórias das transaminases hepáticas no plasma em 5-10% dos pacientes. Cerca de 10 % dos pacientes desenvolvem leucopenia leve e transitória no início do tratamento, mas isto geralmente regride nos primeiros 4 meses do tratamento contínuo; também existem relatos de trombocitopenia transitória. Cerca de 2% dos pacientes apresentam leucopenia persistente que exige a interrupção do fármaco. A preocupação inicial de que a anemia aplásica poderia ser uma complicação frequente do tratamento crônico com carbamazepina não se confirmou. Na maioria dos casos, a administração de vários fármacos ou a coexistência de outra doença dificulta o estabelecimento de uma relação causal. A prevalência da anemia aplásica parece ser de cerca de 1 em 200.000 pacientes tratados com o fármaco. Não está claro se a monitoração da função hematológica pode evitar a ocorrência de anemia aplásica irreversível. Embora a carbamazepina seja carcinogênica em ratos, não está claro se o mesmo acontece com os seres humanos. Os efeitos teratogênicos potenciais estão descritos nas seções subsequentes deste capítulo.

Concentrações plasmáticas. A relação entre a dose de carbamazepina e suas concentrações no plasma é complexa. Estudos demonstraram que suas concentrações plasmáticas variavam entre 6 e 12 $\mu\text{g/mL}$, embora houvesse variações expressivas. Os efeitos adversos relativos ao SNC são comuns com as concentrações maiores que 9 $\mu\text{g/mL}$.

Interações farmacológicas. O fenobarbital, a fenitoína e o valproato podem aumentar o metabolismo da carbamazepina por indução do CYP3A4; a carbamazepina pode aumentar a biotransformação da fenitoína. A administração concomitante de carbamazepina pode reduzir as concentrações de valproato, lamotrigina, tiagabina e topiramato. A carbamazepina reduz a concentração plasmática e o efeito terapêutico do haloperidol. O metabolismo da carbamazepina pode ser inibido pelos fármacos como propofeno, eritromicina, cimetidina, fluoxetina e isoniazida.

Indicações terapêuticas. A carbamazepina é útil aos pacientes com crises tonicoclônicas generalizadas e parciais simples e complexas (Tabela 21-1). Durante o seu uso, as funções renal e hepática e os parâmetros hematológicos devem ser monitorados. O uso terapêutico da carbamazepina está descrito com mais detalhes no final deste capítulo.

A carbamazepina é o fármaco principal para o tratamento da neuralgia do trigêmeo e das neuralgias glossofaríngeas, mas também é eficaz para tratar a dor fulgurante (“tabética”) associada ao emaciamento corporal. A maioria dos pacientes com neuralgia beneficia-se no início, mas apenas 70% obtêm alívio contínuo. Os efeitos adversos exigem a suspensão do fármaco em 5-20% dos pacientes. A faixa terapêutica das concentrações plasmáticas para o tratamento anticonvulsivante serve como referência para seu uso na neuralgia. A carbamazepina também é utilizada para tratar transtornos afetivos bipolares, conforme está descrito no Capítulo 16.

Oxcarbazepina

A *oxcarbazepina* (10,11-diidro-10-oxocarbamazepina) é um cetanoálogo da carbamazepina e funciona como

pró-fármaco, pois é quase imediatamente convertida em seu principal metabólito ativo (um derivado 10-mono-hidroxi), que é inativado por conjugação ao glicuronídeo e eliminado por excreção renal.

Seu mecanismo de ação é semelhante ao da carbamazepina. A oxcarbazepina é um indutor enzimático menos potente que a carbamazepina e a substituição da última pela primeira está associada à elevação dos níveis da fenitoína e do ácido valproico, supostamente devido à menor indução das enzimas hepáticas. A oxcarbazepina não induz as enzimas hepáticas envolvidas na sua própria degradação. Embora não pareça reduzir o efeito anticoagulante da varfarina, a oxcarbazepina induz o CYP3A e, deste modo, reduz os níveis plasmáticos dos anticoncepcionais orais esteroides. Esse fármaco foi aprovado para monoterapia ou tratamento coadjuvante das crises parciais dos adultos, assim como para o tratamento coadjuvante das crises parciais das crianças de 4-16 anos, e como terapia coadjuvante em crianças de 2 anos e naquelas de idade mais avançada com epilepsia.

SUCCINIMIDAS

Etossuximida

A etossuximida é um fármaco importante para o tratamento das crises de ausência.

Relação entre estrutura e atividade. As relações entre estruturas e atividades das succinimidas são coerentes com as das outras classes de anticonvulsivantes. A *metsuximida* tem substitutos fenílicos e é mais ativa nas convulsões por eletrochoque máximo, mas não é utilizada comumente. A descrição de suas propriedades pode ser encontrada nas edições anteriores deste livro. A etossuximida com substitutos alquílicos é a mais ativa das succinimidas nas convulsões induzidas por pentilenotetrazol e é a mais seletiva para crises de ausência.

Efeitos farmacológicos. A característica mais proeminente da etossuximida em doses atóxicas é a proteção contra crises motoras clônicas induzidas pelo pentilenotetrazol. Já as doses atóxicas da etossuximida não inibem a extensão tônica das patas traseiras durante convulsão por eletrochoque ou convulsões geradas por ignição. Esse perfil correlaciona-se com eficácia no controle das crises de ausência dos seres humanos.

Mecanismo de ação. A etossuximida reduz as correntes de Ca^{2+} de limiar baixo (correntes do tipo T) nos neurônios talâmicos (Coulter e cols., 1989). O tálamo desempenha um papel importante na geração dos ritmos de pontas e ondas a 3 Hz, que são típicos das crises de ausência (Huguenard e McCormick, 2007). Os neurônios no tálamo demonstram correntes do tipo T de grande amplitude, que são responsáveis pelas deflagrações dos potenciais de ação e provavelmente desempenham um papel importante na atividade oscilatória talâmica, inclusive a atividade de pontas e ondas a 3 Hz. Com as concentrações clinicamente relevantes, a etossuximida inibe a corrente do tipo T, como se evidencia nos registros da voltagem dos neurônios talâmicos ventrobais agudamente isolados de ratos e cobaias. A etossuximida reduz essa corrente sem modificar a dependência da voltagem da inativação no estado de equilíbrio, ou a evolução temporal da recuperação da inativação. Já os derivados das succinimidas com propriedades convulsivantes não inibem essa corrente. A etossuximida não inibe as deflagrações repetitivas persistentes, como também não aumenta as respostas ao GABA em concentrações clinicamente relevantes. A inibição das correntes do

tipo T provavelmente é o mecanismo por meio do qual a etossuximida suprime as crises de ausência.

Propriedades farmacocinéticas. A absorção da etossuximida parece ser completa e concentrações plasmáticas de pico são alcançadas cerca de 3 h depois de uma dose oral. A etossuximida não se liga significativamente às proteínas plasmáticas e, durante o tratamento crônico, sua concentração no LCS é semelhante à plasmática. O volume de distribuição aparente é em média de 0,7 L/kg.

Cerca de 25% do fármaco são excretados sem alterações na urina. O restante é metabolizado pelas enzimas microssômicas hepáticas, mas não se sabe se os CYP estão implicados. O principal metabólito, o derivado hidroxietil, responde por cerca de 40% do fármaco administrado, é inativo e é excretado sem alterações e como glicuronídeo na urina. A meia-vida plasmática da etossuximida é em média de 40-50 h nos adultos e cerca de 30 h nas crianças.

Toxicidade. Os efeitos adversos dependentes da dose mais comuns são queixas gastrointestinais (náuseas, vômitos e anorexia) e efeitos no SNC (sonolência, letargia, euforia, tontura, cefaleia e soluços). Os pacientes desenvolvem alguma tolerância a esses efeitos. Também foram relatados sintomas de parkinsonismo e fotofobia. Inquietude, agitação, ansiedade, agressividade, incapacidade de concentrar-se e outros efeitos comportamentais ocorreram principalmente nos pacientes com história pregressa de transtorno psiquiátrico.

Urticária e outras reações cutâneas (inclusive síndrome de Stevens-Johnson), bem como lúpus eritematoso sistêmico, eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia e anemia aplásica, também foram atribuídas ao fármaco. A leucopenia pode ser transitória a despeito da continuação do tratamento, mas várias mortes foram causadas pela depressão da medula óssea. Não existem relatos de toxicidade renal ou hepática.

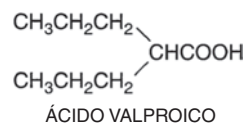
Concentrações plasmáticas. Durante o tratamento crônico, a concentração plasmática média da etossuximida é de cerca de 2 $\mu\text{g/mL}$ com a dose diária de 1 mg/kg. As concentrações plasmáticas entre 40-100 $\mu\text{g/mL}$ são necessárias para controlar eficazmente as crises de ausência.

Indicações terapêuticas. A etossuximida é eficaz no tratamento das crises de ausência, mas não nas crises tonicoclônicas.

A dose diária inicial de 250 mg para crianças (3-6 anos de idade) e 500 mg para crianças maiores e adultos é aumentada em 250 mg a intervalos semanais, até que as crises epiléticas sejam controladas ou ocorram efeitos tóxicos. Em alguns casos, é necessário fracionar as doses às vezes para evitar náuseas ou sonolência associada à administração de uma dose única diária. A dose de manutenção habitual é 20 mg/kg/dia. Recomenda-se maior cautela se a dose diária exceder a 1.500 mg nos adultos ou 750-1.000 mg nas crianças. O uso terapêutico da etossuximida e de outros agentes antiepiléticos está descrito com mais detalhes no final deste capítulo.

ÁCIDO VALPROICO

As propriedades anticonvulsivantes do ácido valproico foram descobertas por acaso quando ele era empregado como veículo para outros compostos que estavam sendo avaliados quanto à atividade anticonvulsivante.



Química. O ácido valproico (ácido *n*-dipropilacético) é um ácido carboxílico de cadeia ramificada simples. Alguns outros ácidos carboxílicos de cadeia ramificada têm potências semelhantes às do ácido valproico no antagonismo das convulsões induzidas por pentilenotetrazol. Contudo, o aumento do número de átomos de carbono para nove acarreta propriedades sedativas acentuadas. Os ácidos carboxílicos de cadeia linear exibem pouca ou nenhuma atividade.

Efeitos farmacológicos. O ácido valproico é muito diferente da fenitoína ou da etossuximida, pois é eficaz na inibição das convulsões em diversos modelos. Como também ocorre com a fenitoína e a carbamazepina, o valproato inibe a extensão tônica das patas traseiras durante as convulsões por eletrochoque máximo e as convulsões associadas à ignição em doses atóxicas. Assim como a etossuximida, o ácido valproico em doses subtóxicas inibe as convulsões motoras clônicas induzidas pelo pentilenotetrazol. Sua eficácia nos diferentes modelos corresponde à eficácia desse fármaco nas crises de ausência, bem como nas convulsões parciais e tonicoclônicas generalizadas dos seres humanos.

Mecanismo de ação. O ácido valproico produz efeitos em neurônios isolados, assim como a fenitoína e etossuximida (Tabela 21-2). Em concentrações terapeuticamente relevantes, o valproato inibe as deflagrações repetitivas persistentes induzidas pela despolarização dos neurônios do córtex ou da medula espinal dos camundongos (McLean e Macdonald, 1986b). A ação é semelhante à da fenitoína e da carbamazepina e parece ser mediada pela recuperação prolongada da inativação dos canais de Na^+ regulados por voltagem. O ácido valproico não modifica as respostas neuronais à aplicação iontoforética de GABA. Nos neurônios isolados do gânglio nodoso, o valproato também produz reduções discretas das correntes de Ca^{2+} do tipo T (Kelly e cols., 1990) em concentrações clinicamente relevantes, mas um pouco mais altas que as que limitam as deflagrações repetitivas persistentes; este efeito nas correntes do tipo T assemelha-se ao da etossuximida nos neurônios talâmicos (Coulter e cols., 1989). Em conjunto, essas ações de reduzir as deflagrações repetitivas persistentes e diminuir as correntes do tipo T podem contribuir para a eficácia do ácido valproico nas crises parciais e tonicoclônicas e nas crises de ausência, respectivamente.

Outro mecanismo em potencial que pode contribuir para as ações anticonvulsivantes do valproato envolve o metabolismo do GABA. Embora não exerça qualquer efeito sobre as respostas ao GABA, o valproato aumenta a quantidade deste neurotransmissor que pode ser recuperada do cérebro depois de ser administrado aos animais. *In vitro*, o valproato pode estimular a atividade da enzima que sintetiza o GABA (ácido glutâmico descarboxilase) e inibir as enzimas que o degradam (GABA-transaminase e semialdeído succínico desidrogenase). Até o presente, tem sido difícil correlacionar os níveis altos de GABA com a atividade anticonvulsivante do valproato.

Propriedades farmacocinéticas. O ácido valproico é absorvido rápida e completamente depois da administração oral. A concentração plasmática de pico é observada em 1-4 h, embora possa ser retardada por várias horas se o fármaco for administrado em comprimidos de revestimento entérico ou ingerido com alimentos.

O volume aparente de distribuição do valproato é de cerca de 0,2 L/kg. Em geral, a porcentagem de ligação às proteínas plasmáticas é de 90%, mas a fração ligada diminui à medida que a

concentração total de valproato aumenta ao longo da faixa terapêutica. Embora as concentrações de valproato no LCS sugiram equilíbrio com o fármaco livre no sangue, há evidências de transporte de valproato mediado por carreador para dentro e para fora do LCS.

A maioria do valproato (95%) sofre metabolismo hepático e < 5% são excretados sem alterações na urina. Seu metabolismo hepático ocorre principalmente por ação das enzimas UGTs e β -oxidação. O valproato é um substrato para o CYP2C9 e o CYP2C19, mas o metabolismo por estas enzimas responde por uma proporção relativamente pequena de sua eliminação. Alguns metabólitos do fármaco, principalmente os ácidos 2-propil-2-pentenoico e 2-propil-4-pentenoico, são agentes anticonvulsivantes quase tão potentes quanto o composto original; contudo, apenas o primeiro (ácido 2-envalproico) acumula-se no plasma e no cérebro em quantidade potencialmente significativa. A meia-vida do valproato é de cerca de 15 h, mas é reduzida nos pacientes tratados com outros antiepilépticos.

Toxicidade. Os efeitos adversos mais comuns são sintomas GI transitórios, inclusive anorexia, náuseas e vômitos em cerca de 16% dos pacientes. Os efeitos no SNC incluem sedação, ataxia e tremor; estes sintomas são infrequentes e geralmente melhoram com a redução da dose. Exantema, alopecia e aumento do apetite são observados eventualmente e alguns pacientes apresentam ganho ponderal com o tratamento crônico. O ácido valproico tem vários efeitos na função hepática. A elevação das transaminases hepáticas no plasma ocorre em até 40% dos pacientes e, em geral, não causa sintomas durante os primeiros meses de tratamento.

Uma complicação rara é hepatite fulminante, que frequentemente é fatal (Dreifuss e cols., 1989). O exame patológico revela esteatose microvesicular sem evidências de inflamação ou reação de hipersensibilidade. Crianças menores de 2 anos com outras doenças clínicas, que estavam sendo tratados com vários fármacos anticonvulsivantes, eram especialmente propensas à lesão hepática fatal. No outro extremo, não houve relatos de mortes entre pacientes maiores de 10 anos, que estavam sendo tratados apenas com valproato. Pancreatite aguda e hiperamonemia também estão frequentemente associadas ao uso desse fármaco. O ácido valproico também pode produzir efeitos teratogênicos, inclusive anomalias do tubo neural.

Concentrações plasmáticas. As concentrações plasmáticas de valproato associadas aos efeitos terapêuticos variam de 30-100 $\mu\text{g/mL}$. Contudo, há pouca correlação entre a concentração plasmática e a eficácia. Parece haver um limiar de 30-50 $\mu\text{g/mL}$ e esta é a faixa na qual os sítios de ligação da albumina plasmática começam a ficar saturados.

Interações farmacológicas. O valproato inibe principalmente o metabolismo dos fármacos que são substratos do CYP2C9, inclusive a fenitoína e o fenobarbital. O valproato também inibe as UGTs e, deste modo, o metabolismo da lamotrigina e do lorazepam. Uma porcentagem alta liga-se à albumina e as concentrações molares mais altas de valproato no contexto clínico resultam no deslocamento da fenitoína e outros fármacos ligados à albumina. Principalmente com a fenitoína, a inibição do metabolismo dos fármacos pelo valproato é exacerbada pelo deslocamento deste fármaco ligado à albumina. A administração simultânea de valproato e clonazepam foi associada à ocorrência das crises de ausência; contudo, esta complicação parece ser rara.

Indicações terapêuticas. O valproato é um anticonvulsivante de espectro amplo eficaz no tratamento das crises de ausência e das convulsões mioclônicas, parciais e tonicoclônicas. A dose diária inicial geralmente é 15 mg/kg, que pode ser aumentada a intervalos semanais em 5-10 mg/kg/dia até a dose diária máxima de 60 mg/kg. A dose deve ser fracionada quando é necessário administrar mais de 250 mg. As indicações terapêuticas do valproato na epilepsia estão descritas com mais detalhes no final deste capítulo.

BENZODIAZEPINAS

As benzodiazepinas são utilizadas principalmente como sedativos e ansiolíticos; sua farmacologia está descrita nos Capítulos 14 e 17. A presente discussão limita-se à sua utilização no tratamento das epilepsias. Um grande número de benzodiazepinas tem propriedades anticonvulsivantes amplas, mas apenas o clonazepam oral e o clorazepato foram aprovados nos EUA para o tratamento prolongado de certos tipos de epilepsia. O midazolam foi desenvolvido como fármaco órfão em 2006 para o tratamento intermitente dos episódios de exacerbação da atividade convulsiva refratária dos pacientes tratados com outros esquemas anticonvulsivantes. O diazepam e o lorazepam desempenham papéis bem definidos no tratamento do estado epiléptico. As estruturas das benzodiazepinas estão descritas no Capítulo 17.

Propriedades anticonvulsivantes. Nos modelos animais, a inibição das convulsões induzidas pelo pentilenotetrazol com as benzodiazepinas é muito mais proeminente que sua modificação do padrão das convulsões por eletrochoque máximo. O clonazepam é extraordinariamente potente no antagonismo dos efeitos do pentilenotetrazol, mas é praticamente ineficaz nas convulsões induzidas por eletrochoque máximo. As benzodiazepinas como o clonazepam suprimem a propagação das crises por ignição e as convulsões generalizadas produzidas por estimulação da amígdala, mas não eliminam a deflagração anormal no local de estimulação.

Mecanismo de ação. As ações anticonvulsivantes das benzodiazepinas, bem como outros efeitos que ocorrem com as doses não sedativas, resultam em grande parte de sua capacidade de aumentar a inibição sináptica mediada pelo GABA. A clonagem molecular e o estudo dos receptores recombinantes demonstraram que o receptor das benzodiazepinas é uma parte essencial do receptor GABA_A (Capítulo 17). Em concentrações relevantes terapeuticamente, as benzodiazepinas atuam como subgrupo dos receptores GABA_A e aumentam a frequência, mas não a duração da abertura dos canais de Cl⁻ ativados pelo GABA (Twyman e cols., 1989). Com as concentrações mais altas, o diazepam e muitas outras benzodiazepinas podem reduzir as deflagrações persistentes de alta frequência nos neurônios, semelhante aos efeitos da fenitoína, da carbamazepina e do valproato. Embora essas concentrações correspondam aos níveis alcançados nos pacientes tratados para estado epiléptico com diazepam, elas são consideravelmente maiores que os níveis associados aos efeitos ansiolíticos ou anticonvulsivantes observados nos pacientes ambulatoriais.

Propriedades farmacocinéticas. As benzodiazepinas são bem absorvidas depois da administração oral e as concentrações plasmáticas máximas geralmente são alcançadas em 1-4 h. Depois da administração intravenosa, esses fármacos são redistribuídos com um padrão típico do observado com outros compostos altamente lipossolúveis. Os efeitos centrais começam imediatamente, mas diminuem rapidamente à medida que os fármacos se deslocam para outros tecidos. O diazepam é redistribuído com velocidade excepcionalmente alta e sua meia-vida de redistribuição é de cerca de 1 hora. A porcentagem de ligação das benzodiazepinas às proteínas plasmáticas correlaciona-se com a lipossolubilidade e varia entre cerca de 99% para o diazepam a cerca de 85% para o clonazepam (Apêndice II).

O principal metabólito do diazepam (*N*-desmetildiazepam) é um pouco menos ativo que o fármaco original e pode comportar-se como agonista parcial. Esse metabólito também é produzido pela descarboxilação rápida de clorazepato depois da sua ingestão. O diazepam e *N*-desmetildiazepam são lentamente hidroxilados em outros metabólitos ativos como o oxazepam. A meia-vida do diazepam no plasma é de 1-2 dias, enquanto a do *N*-desmetildiazepam é de cerca de 60 h. O clonazepam é metabolizado principalmente por redução do grupo nitro para produzir derivados 7-amino inativos. Menos de 1% do fármaco é recuperado sem alterações na urina. A meia-vida do clonazepam no plasma é de cerca de 23 h. O lorazepam é metabolizado principalmente por conjugação com o ácido glicurônico e sua meia-vida no plasma é de cerca de 14 h.

Toxicidade. Os principais efeitos adversos do tratamento crônico com clonazepam oral são sonolência e letargia. Isso ocorre em cerca de 50% dos pacientes no início do tratamento, mas geralmente há tolerância com a administração continuada. Perda da coordenação muscular e ataxia são menos frequentes. Embora esses sintomas geralmente possam ser mantidos em níveis toleráveis por redução da dose ou da taxa em que ela é aumentada, eles ocasionalmente exigem a interrupção do fármaco.

Outros efeitos adversos incluem hipotonia, disartria e tonteira. Os transtornos comportamentais, especialmente nas crianças, podem ser muito incômodos e incluem agressividade, hiperatividade, irritabilidade e dificuldade de concentração. Existem relatos de anorexia e hiperfagia. O aumento das secreções salivares e brônquicas pode causar problemas nas crianças. Em alguns casos, as convulsões são exacerbadas e o estado epiléptico pode ser desencadeado se o fármaco for suspenso repentinamente. Outros aspectos da toxicidade das benzodiazepinas estão descritos no Capítulo 17. As depressões cardiovascular e respiratória podem ocorrer depois da administração intravenosa de diazepam, clonazepam ou lorazepam, particularmente quando outros anticonvulsivantes ou depressores centrais foram administrados antes.

Concentrações plasmáticas. Como a tolerância influencia a relação entre a concentração do fármaco e seu efeito anticonvulsivante, as concentrações plasmáticas das benzodiazepinas têm valor limitado.

Indicações terapêuticas. O clonazepam é útil no tratamento das crises de ausência e das mioclonias nas crianças. Entretanto, a tolerância aos seus efeitos antiepilépticos geralmente ocorre depois de 1-6 meses de administração, depois dos quais alguns pacientes deixam de responder ao clonazepam em qualquer dose. A doses iniciais de clonazepam não devem passar de 1,5 mg/dia para os adultos e de 0,01-0,03 mg/kg/dia para as crianças. Os efeitos

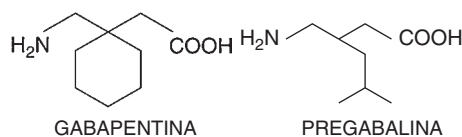
adversos dependentes da dose diminuem quando são administradas duas ou três doses fracionadas por dia. A dose pode ser aumentada a cada 3 dias em quantidades de 0,25-0,5 mg/dia para as crianças e 0,5-1 mg/dia para os adultos. A dose máxima recomendada é 20 mg/dia para adultos e 0,2 mg/kg/dia para crianças. O clonazepam em *spray* intranasal foi desenvolvido como fármaco único para o tratamento das crises epiléticas repetitivas agudas.

Embora o diazepam seja eficaz no tratamento do estado epilético, a duração curta da sua ação é desvantajosa, levando ao uso mais frequente do lorazepam. Embora o diazepam não seja útil como fármaco oral para o tratamento dos distúrbios epiléticos, o clorazepato é eficaz quando combinado com alguns outros fármacos para o tratamento das crises parciais. As doses iniciais máximas de clorazepato são de 22,5 mg/dia em três doses para adultos e crianças com menos de 12 anos e de 15 mg/dia em duas doses para crianças de 9-12 anos. O clorazepato não é recomendado às crianças com menos de 9 anos.

OUTROS FÁRMACOS ANTICONVULSIVANTES

Gabapentina e pregabalina

A gabapentina e a pregabalina são anticonvulsivantes formados por uma molécula de GABA ligada covalentemente a um anel de cicloexano ou isobutano lipofílico, respectivamente. A gabapentina foi desenvolvida como um agonista do GABA de ação central e sua lipossolubilidade alta facilita sua transferência através da membrana hematoencefálica. As estruturas da gabapentina e da pregabalina são as seguintes:



Efeitos farmacológicos e mecanismos de ação. A gabapentina inibe a extensão tônica das patas traseiras no modelo de convulsão por eletrochoque, inibindo também as convulsões clônicas induzidas por eletrochoque e pelo pentilenotetrazol. A eficácia desse fármaco nesses dois modelos é semelhante à do ácido valproico e isto o diferencia da fenitoína e da carbamazepina. A despeito de sua concepção como agonista de GABA, a gabapentina ou a pregabalina não simulam a ação deste mediador quando são aplicadas por via iontoforética aos neurônios em cultura primária. Esses fármacos podem ligar-se com grande afinidade a uma proteína das membranas corticais, que possui sequência de aminoácidos idêntica a da subunidade $\alpha 2\delta$ -1 do canal de Ca^{2+} (Gee e cols., 1996). Alguns autores especularam que os efeitos anticonvulsivantes da gabapentina sejam mediados pela proteína $\alpha 2\delta$ -1, mas ainda não está claro se e como a ligação deste fármaco a essa proteína regula a excitabilidade neuronal. A ligação pregabalina diminui, mas não é impedida nos camundongos que possuem uma mutação da proteína $\alpha 2\delta$ -1 (Field e cols., 2006). A eficácia analgésica da pregabalina é suprimida nestes animais, mas não existem indícios de que seus efeitos anticonvulsivantes também sejam suprimidos. Ainda não está claro se os efeitos anticonvulsivantes e analgésicos da gabapentina e da pregabalina são mediados por alterações das correntes de Ca^{2+} e, em caso afirmativo, como isto ocorre.

Farmacocinética. A gabapentina e a pregabalina são absorvidas depois da administração oral e não são metabolizadas nos seres humanos. Esses fármacos não se ligam às proteínas plasmáticas e são excretados sem alterações, principalmente na urina. Quando são utilizadas isoladamente, suas meias-vidas são de cerca de 6 h. Esses compostos não têm interações conhecidas com outros anticonvulsivantes.

Indicações terapêuticas. A gabapentina e a pregabalina são eficazes nas convulsões parciais com ou sem generalização secundária, quando são combinadas com outros anticonvulsivantes.

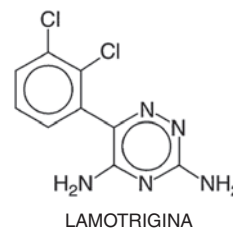
Estudos duplo-cegos controlados por placebo em adultos com crises convulsivas parciais refratárias demonstraram que o acréscimo da gabapentina ou da pregabalina aos outros antiepilépticos foi superior ao placebo (Sivenius e cols., 1991; French e cols., 2003). Um estudo duplo-cego sobre monoterapia com gabapentina (900 ou 1.800 mg/dia) mostrou que ela era equivalente à carbamazepina (600 mg/dia) para tratar epilepsia parcial ou generalizada recém-diagnosticada (Chadwick e cols., 1998). A gabapentina também está sendo usada no tratamento da enxaqueca, da dor crônica e do transtorno bipolar.

A gabapentina geralmente é eficaz nas doses de 900-1.800 mg/dia em três tomadas, mas alguns pacientes podem necessitar de 3.600 mg para conseguir um controle razoável das crises. Em geral, o tratamento começa com doses baixas (300 mg no primeiro dia), que depois é aumentada a frações diárias de 300 mg, até alcançar a dose eficaz.

Toxicidade. Em geral, a gabapentina é bem tolerada e os efeitos adversos mais comuns são sonolência, tontura, ataxia e fadiga. Esses efeitos geralmente são brandos a moderados, mas regredem em duas semanas em tratamento continuado. A gabapentina e a pregabalina estão incluídas na classe C dos fármacos utilizados na gravidez.

Lamotrigina

A lamotrigina é um derivado da feniltiazina e foi desenvolvido inicialmente como agente antifolato, baseado no conceito errôneo de que a redução do folato seria eficaz no controle das convulsões. Estudos da estrutura-atividade indicaram que sua eficácia como anticonvulsivante não estava relacionada com suas propriedades antifolato (Macdonald e Greenfield, 1997).



Efeitos farmacológicos e mecanismos de ação. A lamotrigina suprime a extensão tônica das patas traseiras no modelo do eletrochoque máximo e as crises parciais e secundariamente generalizadas no modelo de ignição, mas não inibe as convulsões motoras clônicas induzidas pelo pentilenotetrazol. Esse fármaco bloqueia as deflagrações repetitivas persistentes dos neurônios da medula espinal dos camundongos e retarda a recuperação da inativação dos

canais de Na⁺ recombinantes; estes mecanismos são semelhantes aos da fenitoína e da carbamazepina (Xie e cols., 1995). Isto pode perfeitamente explicar as ações da lamotrigina nas crises parciais e nas convulsões secundariamente generalizadas. Contudo, conforme mencionado na seção subsequente sobre “Indicações Terapêuticas”, a lamotrigina é eficaz em um espectro mais amplo de distúrbios convulsivos que a fenitoína e a carbamazepina, sugerindo que este fármaco tenha outras ações além da regulação da inativação dos canais de Na⁺. Os mecanismos subjacentes ao seu amplo espectro de ação não estão bem esclarecidos. Uma possibilidade envolve a inibição pela lamotrigina da liberação de glutamato nos cortes corticais dos ratos tratados com veratridina (um ativador dos canais de Na⁺), o que sugere a possibilidade de que a lamotrigina impeça a liberação sináptica de glutamato por atuação nos próprios canais de Na⁺.

Farmacocinética. A lamotrigina é totalmente absorvida no trato gastrointestinal e metabolizada principalmente por glicuronidação. A meia-vida plasmática de uma única dose é 24-30 h. A administração de fenitoína, carbamazepina ou fenobarbital reduz a meia-vida e as concentrações plasmáticas da lamotrigina. Já o acréscimo de valproato aumenta acentuadamente as concentrações plasmáticas da lamotrigina, provavelmente por inibição da glicuronidação. O acréscimo de lamotrigina ao ácido valproico reduz as concentrações de valproato em cerca de 25% depois de algumas semanas. O uso concomitante de lamotrigina e carbamazepina está associado aos aumentos do 10,11-epóxido de carbamazepina e da toxicidade clínica em alguns pacientes.

Indicações terapêuticas. A lamotrigina é útil como monoterapia e coadjuvante para o tratamento das crises parciais e tonicoclônicas secundariamente generalizadas dos adultos e da síndrome de Lennox-Gastaut das crianças e dos adultos. Essa síndrome é um distúrbio infantil que se caracteriza por vários tipos de convulsões, retardo mental e refratariedade ao tratamento anticonvulsivante.

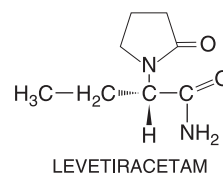
A monoterapia com lamotrigina para convulsões tonicoclônicas parciais ou generalizadas recém-diagnosticadas é equivalente ao tratamento com carbamazepina ou fenitoína (Brodie e cols., 1995; Steiner e cols., 1999). Um estudo duplo-cego controlado com placebo sobre o acréscimo da lamotrigina ao tratamento anticonvulsivante existente demonstrou sua eficácia nas convulsões tonicoclônicas e nos episódios de queda nas crianças com a síndrome de Lennox-Gastaut (Motte e cols., 1997). Estudos também demonstraram que a lamotrigina foi mais eficaz que placebo em um estudo duplo-cego com crianças portadoras de crises de ausência recém-diagnosticadas (Frank e cols., 1999).

Os pacientes que já estão utilizando um anticonvulsivante que induz as enzimas hepáticas (como carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, ou primidona, mas não o valproato) devem receber uma dose inicial de lamotrigina de 50 mg/dia durante 2 semanas. A dose é aumentada para 50 mg 2 vezes/dia durante 2 semanas e, depois, em incrementos de 100 mg/dia a cada semana até a dose de manutenção de 300-500 mg/dia, dividida em duas tomadas. Para os pacientes que usam valproato além de um anticonvulsivante indutor enzimático, a dose inicial deve ser 25 mg em dias alternados durante 2 semanas; em seguida, a dose pode ser aumentada em 25-50 mg/dia a cada 1-2 semanas, até alcançar a dose de manutenção de 100-150 mg em doses fracionadas.

Toxicidade. Os efeitos adversos mais comuns são tontura, ataxia, borramento visual ou diplopia, náuseas, vômitos e exantema quando a lamotrigina é combinada com outro anticonvulsivante. Existem alguns casos publicados de síndrome de Stevens-Johnson e coagulação intravascular disseminada. A incidência de exantema grave nos pacientes pediátricos (cerca de 0,8%) é maior que na população adulta (0,3%).

Levetiracetam

O levetiracetam é uma pirrolidina, o S-enantiômero racemicamente puro da α -etil-2-oxigênio-1-pirrolidinacetamida; este fármaco foi aprovado pelo FDA como coadjuvante ao tratamento das crises epiléticas mioclônicas, parciais e tonicoclônicas generalizadas primárias dos adultos e das crianças a partir da idade de 4 anos.



Efeitos farmacológicos e mecanismos de ação. O levetiracetam tem perfil farmacológico inédito porque inibe as convulsões tonicoclônicas parciais e secundariamente generalizadas no modelo de ignição, embora não seja eficaz nas convulsões induzidas por eletrochoque máximo e pelo pentilenotetrazol. O mecanismo pelo qual o levetiracetam produz esses efeitos anticonvulsivantes não está esclarecido. Não existem evidências de ação nos canais de Na⁺ controlados por voltagem ou na transmissão sináptica mediada pelo GABA ou pelo glutamato. A correlação entre afinidade de ligação dos análogos do levetiracetam e sua potência nas convulsões audiogênicas sugere que uma proteína da vesícula sináptica (SV2A) medeia os efeitos anticonvulsivantes do levetiracetam (Rogawski e Bazil, 2008). A incerteza quanto à função dessa proteína limita o entendimento de como a ligação do levetiracetam à SV2A poderia alterar a função celular ou a excitabilidade neuronal.

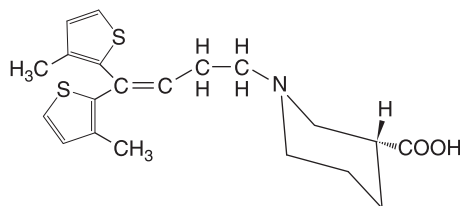
Farmacocinética. O levetiracetam é rápida e quase totalmente absorvido depois da administração oral e não se liga às proteínas plasmáticas. Cerca de 95% do fármaco e do seu metabólito inativo são excretados na urina, dos quais 65% sem alterações; 24% do fármaco são metabolizados por hidrólise do grupo acetamida. O levetiracetam não induz nem é um substrato de alta afinidade para as isoformas do CYP ou das enzimas de glicuronidação e, deste modo, não existem interações conhecidas com outros anticonvulsivantes, anticoncepcionais orais ou anticoagulantes.

Indicação terapêutica. Estudos duplo-cegos controlados com placebo com adultos portadores de crises parciais refratárias ou convulsões tonicoclônicas generalizadas e descontroladas associadas à epilepsia idiopática generalizada demonstraram que o acréscimo do levetiracetam aos outros fármacos anticonvulsivantes foi mais eficaz que de um placebo. O levetiracetam também é eficaz como coadjuvante para convulsões mioclônicas generalizadas refratárias (Andermann e cols., 2005). Existem evidências insuficientes quanto à sua utilização isolada no tratamento da epilepsia parcial ou generalizada.

Toxicidade. O levetiracetam é bem tolerado, e os efeitos adversos citados mais comumente foram sonolência, astenia e tontura.

Tiagabina

A tiagabina é um derivado do ácido nipecótico e foi aprovada pelo FDA como coadjuvante para o tratamento das convulsões parciais dos adultos.



TIAGABINA

Efeitos farmacológicos e mecanismos de ação. A tiagabina inibe o transportador de GABA (GAT-1) e, deste modo, reduz a captação deste neurotransmissor pelos neurônios e pela glia. Nos neurônios CA1 do hipocampo, a tiagabina aumenta a duração das correntes sinápticas inibitórias, achados compatíveis com o prolongamento do efeito do GABA nas sinapses inibitórias pela redução da sua recaptação pelo GAT-1. Esse fármaco inibe as convulsões por eletrochoque máximo e as crises epilépticas límbicas e tonicoclônicas secundariamente generalizadas no modelo de ignição e estes efeitos sugerem sua eficácia clínica nas crises parciais e tonicoclônicas. Paradoxalmente, a tiagabina foi associada à ocorrência de convulsões nos pacientes sem epilepsia e o uso fora das indicações da bula (*off-label*) deste fármaco foi interrompido.

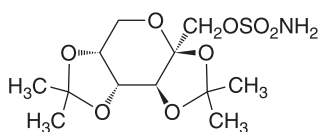
Farmacocinética. A tiagabina é rapidamente absorvida depois da administração oral, liga-se amplamente às proteínas séricas ou plasmáticas e é metabolizada principalmente pelo fígado, sobretudo pelo CYP3A. Sua meia-vida de cerca de 8 h é abreviada em 2-3 h quando administrada junto com agentes indutores das enzimas hepáticas, como fenobarbital, fenitoína ou carbamazepina.

Indicação terapêutica. Estudos duplo-cegos controlados com placebo estabeleceram a eficácia da tiagabina como coadjuvante no tratamento das crises parciais refratárias com ou sem generalização secundária. Sua eficácia como monoterapia para epilepsia parcial ou generalizada recém-diagnosticada ou refratária não foi estabelecida.

Toxicidade. Os principais efeitos adversos são tontura, sonolência e tremor, que parecem ser brandos a moderados e ocorrem logo depois de iniciar o tratamento. A tiagabina e outros fármacos que acentuam os efeitos do GABA liberado nas sinapses podem facilitar as deflagrações de pontas e ondas nos modelos animais de crises de ausência. Relatos de casos sugeriram que o tratamento com tiagabina dos pacientes com deflagrações de pontas e ondas acentuem as anormalidades do seu EEG. Por essa razão, a tiagabina pode estar contraindicada aos pacientes com crises de ausência generalizadas.

Topiramato

O topiramato é um monossacarídeo substituído com sulfamato e foi aprovado pelo FDA para a monoterapia inicial (pacientes com idade mínima de 10 anos) e como coadjuvante no tratamento (pacientes com idade mínima de 2 anos) das convulsões parciais ou tonicoclônicas generalizadas primárias, da síndrome de Lennox-Gastaut (crianças com 2 anos ou mais) e como profilaxia da enxaqueca dos adultos.



TOPIRAMATO

Efeitos farmacológicos e mecanismos de ação. O topiramato reduz as correntes de Na^+ regulados por voltagem nas células granulosas cerebelares e pode atuar no estado inativado deste canal, de maneira semelhante à fenitoína. Além disso, o topiramato ativa uma corrente de K^+ hiperpolarizante, aumenta as correntes no receptor GABA_A pós-sináptico e limita a ativação do(s) subtipo(s) AMPA-cainato de receptores de glutamato. Esse fármaco também é um inibidor fraco da anidrase carbônica. Ele inibe as convulsões induzidas por eletrochoque máximo e pelo pentilenotetrazol, assim como as crises parciais e tonicoclônicas secundariamente generalizadas no modelo de ignição; estes resultados preveem um espectro amplo de atividades anticonvulsivantes na prática clínica.

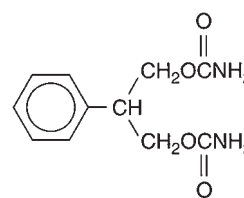
Farmacocinética. O topiramato é rapidamente absorvido depois da administração oral, apresenta pouca ligação (10-20%) às proteínas plasmáticas e é excretado principalmente de forma inalterada na urina. O restante é metabolizado por hidroxilação, hidrólise e glicuronidação, mas nenhum metabólito isolado responde por 5% da dose oral. Sua meia-vida é de cerca de 1 dia. Ocorre redução das concentrações plasmáticas do estradiol durante a administração concomitante com topiramato e isto sugere a necessidade de doses mais altas dos anticoncepcionais orais administrados junto com o topiramato.

Indicações terapêuticas. Um estudo duplo-cego demonstrou que o topiramato é equivalente ao valproato e à carbamazepina nas crianças e nos adultos com epilepsias parcial e generalizada primária recém-diagnosticadas (Privitera e cols., 2003). Estudos adicionais mostraram que esse fármaco é eficaz como monoterapia para epilepsia parcial refratária (Sachdeo e cols., 1997) e convulsões tonicoclônicas generalizadas refratárias (Biton e cols., 1999). Estudos também demonstraram que o topiramato foi significativamente mais eficaz que um placebo nas crises de queda e nas convulsões tonicoclônicas dos pacientes com a síndrome de Lennox-Gastaut (Sachdeo e cols., 1999).

Toxicidade. O topiramato é bem tolerado. Os efeitos adversos mais comuns são sonolência, fadiga, perda ponderal e nervosismo. Esse fármaco pode precipitar cálculos renais, que quase certamente se devem à inibição da anidrase carbônica. O topiramato foi associado à deficiência cognitiva e os pacientes podem queixar-se de uma alteração do paladar das bebidas gaseificadas.

Felbamato

O felbamato é um dicarbamato aprovado pelo FDA para tratar crises parciais em 1993. A associação entre o felbamato e anemia aplásica em pelo menos 10 casos resultou na recomendação pelo FDA e pelo fabricante da suspensão imediata do tratamento na maioria dos pacientes. A experiência pós-comercialização demonstrou uma associação entre exposição ao felbamato e insuficiência hepática.



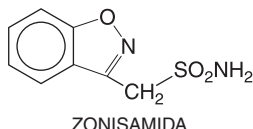
FELBAMATO

Efeitos farmacológicos e mecanismos de ação. O felbamato é eficaz nos modelos de convulsões induzidas por eletrochoque máximo e pelo pentilenotetrazol. Concentrações clinicamente relevantes de felbamato inibem as respostas evocadas pelo receptor NMDA e potencializam respostas induzidas pelo GABA nos registros da voltagem das células intactas em culturas de neurônios hipocam-pais de ratos (Rho e cols., 1994). Essa ação dupla nas respostas aos transmissores excitatórios e inibitórios pode contribuir para o amplo espectro de ação do fármaco em modelos de convulsões.

Indicação terapêutica. Um estudo controlado duplo-cego randomizado com controle ativo demonstrou a eficácia do felbamato nos pacientes com crises parciais e secundariamente generalizadas de difícil controle (Sachdeo e cols., 1992). O felbamato também reduziu as convulsões dos pacientes com síndrome de Lennox-Gastaut (Felbamate Study Group in Lennox-Gastaut Syndrome, 1993). A eficácia clínica desse composto, que inibiu as respostas ao NMDA e potencializou ou efeitos do GABA, enfatiza a utilidade potencial dos outros anticonvulsivantes com mecanismos de ação semelhantes.

Zonisamida

A zonisamida é um derivado das sulfonamidas e foi aprovada pelo FDA como coadjuvante ao tratamento das convulsões parciais dos adultos.



Efeitos farmacológicos e mecanismos de ação. A zonisamida inibe as correntes de Ca^{2+} do tipo T. Além disso, esse fármaco inibe as deflagrações repetitivas persistentes dos neurônios da medula espinal, supostamente porque prolonga o estado inativado dos canais de Na^+ regulados por voltagem de maneira semelhante às ações da fenitoína e carbamazepina.

A zonisamida inibe a extensão tônica das patas posteriores provocada por eletrochoque máximo e suprime as crises parciais e secundariamente generalizadas no modelo de ignição, resultados que previram sua eficácia clínica nas crises parciais e tonicoclônicas secundariamente generalizadas. Esse fármaco não inibe as crises clônicas induzidas pelo pentilenotetrazol, sugerindo que não seja clinicamente eficaz no tratamento das crises mioclônicas.

Farmacocinética. A zonisamida é quase totalmente absorvida depois da administração oral, tem meia-vida longa (cerca de 63 h) e liga-se às proteínas plasmáticas na fração aproximada de 40%. Cerca de 85% da dose oral são excretados na urina, principalmente como fármaco não inalterado e um glicuronídeo de sulfamoiacetilfenol, que é um produto do metabolismo pelo CYP3A4. O fenobarbital, a fenitoína e a carbamazepina reduzem a razão entre concentração plasmática/dose da zonisamida, enquanto a lamotrigina aumenta. Já a zonisamida tem pouco efeito nas concentrações plasmáticas dos outros anticonvulsivantes.

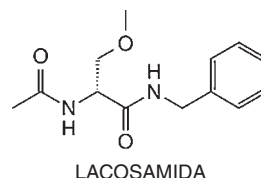
Uso terapêutico. Estudos duplo-cegos controlados por placebo em pacientes com crises parciais refratárias demonstraram que o acréscimo da zonisamida aos outros fármacos foi mais eficaz que de um placebo. As evidências são insuficientes quanto à sua eficácia como monoterapia para epilepsia recém-diagnosticada ou refratária.

Toxicidade. Em geral, a zonisamida é bem tolerada. Os efeitos adversos mais comuns incluem sonolência, ataxia, anorexia, nervosismo e

fadiga. Cerca de 1% dos pacientes desenvolvem cálculos renais durante o tratamento e isto pode estar relacionado com sua capacidade de inibir a anidrase carbônica. A experiência pós-comercialização indica que a zonisamida possa causar acidose metabólica em alguns pacientes. Os pacientes com distúrbios predisponentes (p. ex., doença renal, doenças respiratórias graves, diarreia, intervenção cirúrgica, dieta cetogênica) podem ser mais suscetíveis. O risco de acidose metabólica induzida pela zonisamida também parece ser maior e mais grave nos pacientes mais jovens. É recomendável a determinação do bicarbonato sérico antes de iniciar o tratamento e, em seguida, a intervalos regulares, mesmo que não haja sintomas.

Lacosamida

A lacosamida é um aminoácido funcionalizado aprovado pelo FDA em 2008 como coadjuvante ao tratamento das crises epilépticas parciais dos pacientes de 17 anos ou mais. Existe uma preparação injetável para uso a curto prazo quando a administração oral não é exequível.

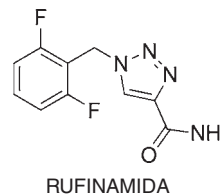


Efeitos farmacológicos e mecanismos de ação. A lacosamida acentua a inativação lenta dos canais de Na^+ regulados por voltagem e diminui as deflagrações repetitivas persistentes, que é o padrão de deflagração neuronal típico das crises parciais. Além disso, a lacosamida também se liga à proteína 2 mediadora da resposta à colapsina (crmp-2), que é uma fosfoproteína envolvida na diferenciação neuronal e na proliferação dos axônios. O mecanismo de ação anticonvulsivante desse fármaco quase certamente é mediado pelo prolongamento da inativação dos canais de Na^+ .

Indicação terapêutica. Estudos duplo-cegos controlados por placebo com adultos portadores de convulsões parciais refratárias demonstraram que o acréscimo da lacosamida aos outros fármacos anticonvulsivantes foi mais eficaz que de um placebo.

Rufinamida

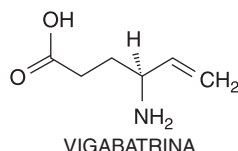
A rufinamida é um derivado triazólico estruturalmente não relacionado com outros fármacos antiepilépticos disponíveis no comércio. Esse fármaco foi aprovado pelo FDA em 2008 como coadjuvante ao tratamento das convulsões associadas à síndrome de Lennox-Gastaut nas crianças de 4 anos ou mais e nos adultos.



Efeitos farmacológicos e mecanismos de ação. A rufinamida acentua a inativação lenta dos canais de Na^+ regulados por voltagem e limita as deflagrações repetitivas persistentes, que é o padrão de ativação típico das convulsões parciais. Hoje, ainda não está claro se esse é o mecanismo pelo qual a rufinamida suprime as convulsões.

Indicação terapêutica. Um estudo duplo-cego controlado por placebo com crianças portadoras da síndrome de Lennox-Gastaut demonstrou que a rufinamida reduziu a frequência das convulsões tonicoclônicas com mais eficácia que um placebo.

Vigabatrina



A vigabatrina foi aprovada pelo FDA em 2009 como coadjuvante ao tratamento das convulsões parciais complexas refratárias dos adultos. Além disso, a vigabatrina foi desenvolvida como fármaco único para o tratamento dos espasmos infantis (descritos na seção seguinte sobre “Indicações terapêuticas”). Em razão da perda visual bilateral progressiva e irreversível, o uso desse fármaco deve ser limitado aos pacientes que não responderam aos outros tratamentos alternativos; a disponibilidade da vigabatrina é controlada pelas normas do programa especial de distribuição (SHARE).

Efeitos farmacológicos e mecanismos de ação. A vigabatrina é um análogo estrutural do GABA, que inibe irreversivelmente a principal enzima responsável por sua degradação (GABA-transaminase) e, desse modo, aumenta as concentrações do neurotransmissor no cérebro. Seu mecanismo de ação parece envolver a acentuação da inibição mediada pelo GABA.

Indicações terapêuticas. Um estudo clínico simples-cego* (*single-masked*) randomizado de duas semanas avaliou a utilização da vigabatrina para tratar espasmos infantis das crianças com menos de 2 anos e demonstrou aumentos do número de pacientes que responderam (tempo e dependentes da dose), evidenciado por ausência de espasmos por 7 dias consecutivos. O subgrupo das crianças que tinham espasmos infantis causados pela esclerose tuberosa foi particularmente sensível à vigabatrina.

Acetazolamida

A acetazolamida, o protótipo dos inibidores da anidrase carbônica, está descrita no Capítulo 25. Suas ações anticonvulsivantes foram analisadas nas edições anteriores deste livro. Embora seja ocasionalmente eficaz nas crises de ausência, sua utilidade é limitada pelo desenvolvimento rápido de tolerância. Os efeitos adversos são mínimos quando a acetazolamida é usada em doses moderadas por períodos limitados.

PRINCÍPIOS GERAIS E ESCOLHA DOS FÁRMACOS PARA O TRATAMENTO DAS EPILEPSIAS

O diagnóstico e o tratamento precoces dos distúrbios convulsivos com um único fármaco apropriado oferecem as

melhores chances de alcançar períodos longos sem convulsões com o menor risco de toxicidade. Deve-se fazer uma tentativa de determinar a causa da epilepsia, na esperança de descobrir uma lesão estrutural ou metabólica reversível. A Tabela 21-1 descreve os fármacos comumente usados para diferentes tipos de convulsões. A eficácia combinada com os efeitos indesejáveis de determinado fármaco define qual é o ideal para cada paciente.

A primeira decisão a ser tomada é determinar se o tratamento deve ser iniciado e quando isto deve ser feito. Por exemplo, talvez não seja necessário iniciar o tratamento anticonvulsivante depois de uma crise tonicoclônica isolada em um adulto jovem saudável, que não tenha história familiar de epilepsia e apresente resultados normais no exame neurológico, no EEG e na RM do cérebro. A chance de recorrência da convulsão no próximo ano (15%) é comparável ao risco de uma reação farmacológica grave o suficiente para exigir a interrupção do tratamento (Bazil e Pedley, 1998). Porém, uma convulsão semelhante em um indivíduo com história familiar positiva de epilepsia e resultados anormais no exame neurológico, no EEG e na RM impõe um risco de recorrência de cerca de 60% e isto favorece o início do tratamento.

A menos que existam circunstâncias agravantes como o estado epilético, deve-se iniciar o tratamento com apenas um fármaco. A dose inicial deve ser ajustada de modo a alcançar concentrações plasmáticas situadas no mínimo no limite inferior da faixa associada à eficácia clínica. Ao mesmo tempo, a dose inicial deve ser a mais baixa possível de modo a atenuar os efeitos adversos dosedependentes. A dose é aumentada a intervalos apropriados e conforme a necessidade para controlar as convulsões, ou evitar efeitos adversos. Esses ajustes devem ser auxiliados pela monitoração das concentrações plasmáticas do fármaco. A adesão ao tratamento com um único fármaco selecionado adequadamente e utilizado nas doses máximas toleradas assegura o controle completo das convulsões em cerca de 50% dos casos. Quando as convulsões ocorrem apesar dos níveis terapêuticos ideais, o médico deve avaliar a coexistência de fatores desencadeantes potenciais, inclusive privação de sono, doença febril coexistente ou ingestão concomitante de outros fármacos ou substâncias (p. ex., grandes quantidades de cafeína ou medicamentos vendidos sem prescrição) que possam reduzir o limiar convulsivo.

Quando a adesão está confirmada, mas convulsões persistem, deve-se substituir o primeiro fármaco por outro. A menos que efeitos adversos graves exijam o contrário, sempre se deve reduzir a dose gradativamente durante a suspensão de um fármaco, de modo a reduzir o risco de recidiva das crises. No caso das crises parciais dos adultos, a diversidade de fármacos disponíveis permite a seleção de outro composto que atue por mecanismo diferente (ver Tabela 21-2). Entre os pacientes que não estavam sendo tratados até então, 47% ficam livres das convulsões com o primeiro fármaco e outros 14%

* N. de R. T. Estudo *single-masked* é o método em que o investigado está a par do tratamento que o participante está recebendo, mas a participante não está a par ou então (outra definição) o método no qual o observador ou o sujeito (objeto de estudo) é mantido na ignorância de qual grupo ao qual os sujeitos são designados. Estas descrições correspondem a um método simples-cego.

conseguem controlar as crises com um segundo ou terceiro (Kwan e Brodie, 2000).

Quando o tratamento com um segundo fármaco utilizado isoladamente não é suficiente, o tratamento combinado está justificado. Essa decisão não deve ser tomada rapidamente, porque a maioria dos pacientes obtém o controle das convulsões com efeitos adversos mínimos utilizando apenas um fármaco. No entanto, alguns pacientes não são controlados adequadamente sem o uso simultâneo de dois ou mais anticonvulsivantes. Não existem estudos devidamente controlados, que tenham comparado sistematicamente uma determinada combinação de fármacos com outra. As chances de controle total com esse esquema não são grandes; Kwan e Brodie (2000) demonstraram que a epilepsia foi controlada pelo tratamento com dois fármacos em apenas 30% dos casos. Parece sensato escolher dois fármacos que atuem por mecanismos distintos (p. ex., um que promova a inativação dos canais de Na^+ e outro que aumente a inibição sináptica mediada pelo GABA). Os efeitos adversos de cada fármaco e as interações farmacológicas potenciais também devem ser considerados. Como se pode observar na Tabela 21-3, muitos desses fármacos induzem a expressão dos CYPs e, desse modo, alteram seu próprio metabolismo e/ou de outros fármacos (Tabela 21-3).

Uma medida essencial ao tratamento ideal da epilepsia é o preenchimento de um diário das convulsões pelo paciente ou um parente. Consultas frequentes com o médico podem ser necessárias no período inicial de tratamento, porque os efeitos hematológicos e outras reações adversas potenciais podem exigir uma alteração na prescrição. O acompanhamento prolongado com exames neurológicos e, possivelmente, EEG e exames neurológicos de imagem é adequado. O elemento mais crucial ao sucesso do tratamento é a adesão do paciente ao tratamento farmacológico; a falta de adesão é a causa mais frequente do insucesso do tratamento com anticonvulsivantes.

A determinação da concentração plasmática do fármaco a intervalos apropriados facilita acentuadamente o ajuste inicial da dose de forma a atenuar os efeitos adversos dependentes da dose sem comprometer o controle das convulsões. A monitoração periódica durante o tratamento de manutenção também detecta problemas de adesão. O conhecimento das concentrações plasmáticas dos fármacos pode ser particularmente útil durante o tratamento com vários anticonvulsivantes. Quando ocorrem efeitos tóxicos, a monitoração ajuda a determinar o(s) fármaco(s) específico(s) responsável(eis) e pode orientar o ajuste das doses.

Duração do tratamento

Depois de iniciar o tratamento, os agentes anticonvulsivantes geralmente são mantidos por no mínimo 2 anos. Se o paciente estiver sem convulsões há 2 anos, deve-se considerar a redução gradativa e interrupção do tratamento.

Os fatores associados ao risco alto de crises recorrentes depois da interrupção do tratamento incluem anormalidades do EEG, lesões estruturais conhecidas, anormalidades do exame neurológico e história de crises convulsivas frequentes ou refratárias ao tratamento clínico antes de ser conseguido controle. Já os fatores associados a

um risco reduzido de recidiva das convulsões incluem epilepsia idiopática, EEG normal, início na infância e convulsões facilmente controladas com um único fármaco. O risco de recidiva das convulsões varia de 12-66% (French e Pedley, 2008). Em geral, 80% das recidivas ocorrem nos primeiros 4 meses depois da interrupção do tratamento. O médico e o paciente devem ponderar o risco de recidiva das convulsões e as consequências potencialmente deletérias associadas (p. ex., suspensão do direito de dirigir) com as diversas implicações de continuar o tratamento, inclusive custo, efeitos indesejáveis, consequências do diagnóstico de uma epilepsia etc. Os fármacos devem ser interrompidos lentamente ao longo de vários meses.

Crises parciais simples e complexas e convulsões tonicoclônicas secundariamente generalizadas

As eficácias e as toxicidades da carbamazepina, do fenobarbital e da fenitoína no tratamento das crises parciais e tonicoclônicas secundariamente generalizadas dos adultos foram examinadas em um estudo prospectivo duplo-cego (Mattson e cols., 1985). A carbamazepina e a fenitoína foram os fármacos mais eficazes. A escolha entre carbamazepina e fenitoína exigiu a avaliação dos efeitos tóxicos de cada fármaco. Redução da libido e impotência estavam associadas a todos os três anticonvulsivantes (carbamazepina, 13%; fenobarbital, 16%; fenitoína, 11%). Na comparação direta com valproato, a carbamazepina possibilitou controle mais eficaz das convulsões parciais complexas (Mattson e cols., 1992). Com relação aos efeitos adversos, a carbamazepina estava associada mais comumente às erupções cutâneas, mas o valproato causou mais frequentemente tremor e aumento do peso. Em geral, esses dados demonstraram que a carbamazepina e a fenitoína são preferíveis para o tratamento das convulsões parciais, embora o fenobarbital e o ácido valproico também sejam eficazes.

O controle das convulsões tonicoclônicas secundariamente generalizadas não diferiu significativamente com a carbamazepina, o fenobarbital ou a fenitoína (Mattson e cols., 1985). O valproato foi tão eficaz quanto a carbamazepina no controle de convulsões tonicoclônicas secundariamente generalizadas (Mattson e cols., 1992). Como essas convulsões geralmente coexistem com crises parciais, esses dados indicam que, entre os fármacos introduzidos antes de 1990, a carbamazepina e a fenitoína sejam preferíveis para tratar esses distúrbios.

Uma questão fundamental enfrentada pelos médicos é escolher o fármaco ideal para o tratamento inicial da epilepsia de início recente. À primeira vista, essa questão pode não parecer importante porque cerca de 50% dos pacientes recém-diagnosticados ficam livres das convulsões com o primeiro fármaco, independentemente de usarem anticonvulsivantes antigos ou novos (Kwan e Brodie, 2000). Contudo, os pacientes que respondem ao tratamento geralmente utilizam o primeiro fármaco por vários anos e isto ressalta a importância da escolha acertada. Entre os fármacos introduzidos antes de 1990, a fenitoína, a carbamazepina e o fenobarbital induzem os CYPs hepáticos e, desse modo, complicam a utilização simultânea de vários anticonvulsivantes, além de alterar o metabolismo dos anticoncepcionais orais, da varfarina e de muitos outros fármacos. Esses três fármacos também aumentam o metabolismo dos compostos endógenos como os esteroides gonadais e a vitamina D e podem afetar a função reprodutiva e a densidade mineral óssea. Contudo, a maioria dos fármacos mais modernos produz pouco ou nenhum efeito nos CYPs. Entre os fatores que desfavorecem a utilização dos fármacos recém-introduzidos estão seus custos mais altos e a experiência clínica mais limitada com estes compostos.

Em condições ideais, um estudo prospectivo compararia sistematicamente os anticonvulsivantes recém-introduzidos com os fármacos introduzidos antes de 1990, com um desenho de pesquisa que permitisse os ajustes das doses conforme a necessidade e a observação das respostas por períodos longos (p. ex., 2 anos ou mais),

praticamente do mesmo modo quando se compara os anticonvulsivantes mais antigos com outros fármacos, conforme foi descrito antes (Mattson e cols., 1985).

Infelizmente, não existem estudos como esse. Muitos dos estudos citados na descrição dos fármacos mais recentes compararam um anticonvulsivante novo com outro mais antigo, mas o desenho do estudo não permitiu afirmar que um deles foi claramente superior ao outro; além disto, diferenças entre os desenhos dos estudos e as populações de pacientes impedem a comparação de um fármaco novo com vários outros antigos, ou com outros mais recentes. A utilização dos anticonvulsivantes recém-introduzidos para o tratamento da epilepsia recém-diagnosticada foi analisada por subcomissões da American Academy of Neurology e da American Epilepsy Society (French e cols., 2004a; French e cols., 2004b); os autores concluíram que as evidências disponíveis apóiam a utilização da gabapentina, da lamotrigina e do topiramato para tratar distúrbios convulsivos parciais ou mistos recém-diagnosticados. Contudo, nenhum desses fármacos foi aprovado pelo FDA para essas indicações. Existem poucas evidências quanto aos demais fármacos recém-introduzidos, de forma a permitir a avaliação segura de sua eficácia nessa indicação.

Crises de ausência

A etossuximida e o valproato são considerados igualmente eficazes no tratamento das crises de ausência (Mikati e Browne, 1988). Cerca de 50-75% dos pacientes recém-diagnosticados têm suas crises eliminadas depois do tratamento com um desses fármacos. Quando há convulsões tonicoclônicas ou estas começam durante o tratamento, o valproato é a primeira opção terapêutica. French e colaboradores concluíram que as evidências disponíveis indicam que a lamotrigina também seja eficaz no tratamento das crises de ausência recém-diagnosticadas, apesar do fato de que este fármaco não foi aprovado para esta indicação pelo FDA.

Crises mioclônicas

O ácido valproico é a opção preferível para as crises mioclônicas da síndrome de epilepsia mioclônica juvenil, na qual as mioclonias frequentemente coexistem com convulsões tonicoclônicas e crises de ausência. O levetiracetam também foi comprovadamente eficaz como fármaco coadjuvante no tratamento das crises mioclônicas generalizadas refratárias.

Convulsões febris

Cerca de 2-4% das crianças sofrem convulsões associadas a uma doença febril. Cerca de 25-33% destas crianças têm outros episódios de convulsões febris, mas apenas 2-3% tornam-se epiléticas nos anos seguintes, representando um risco seis vezes maior em comparação com a população geral. Vários fatores estão associados ao risco mais alto de desenvolver epilepsia: doença neurológica ou atraso do desenvolvimento pré-existente, história familiar de epilepsia, ou convulsão febril complicada (*i.e.*, convulsão com duração maior que 15 min, unilateral ou seguida de uma segunda crise no mesmo dia). Quando todos esses fatores de risco estão presentes, o risco de epilepsia é de cerca de 10%.

O risco aumentado de desenvolver epilepsia ou outras sequelas neurológicas levava muitos médicos a prescreverem anticonvulsivantes profiláticos depois de uma convulsão febril. As incertezas acerca da eficácia da profilaxia para reduzir a epilepsia, somadas combinadas aos efeitos adversos substanciais do fenobarbital (Farwell e cols., 1990), contraindicavam a administração crônica com finalidades profiláticas (Freeman, 1992). Para as crianças sob risco de crises febris recorrentes e epilepsia, a administração retal do diazepam durante o episódio de febre pode evitar crises recorrentes e os efeitos adversos do tratamento crônico.

Convulsões dos lactentes e das crianças pequenas

Os espasmos infantis com hipsarritmia (ondas lentas de grande amplitude e pontas assíncronas interictais anormais no EEG) são

refratários aos agentes anticonvulsivantes habituais. A corticotropina ou os glicocorticoides são comumente usados e a preparação de depósito deste primeiro hormônio foi desenvolvida em 2003 como fármaco órgão com esta finalidade. Um estudo randomizado demonstrou que a vigabatrina (γ -vinil-GABA) foi eficaz em comparação com placebo (Appleton e cols., 1999). Outros autores relataram reduções dos campos visuais em uma porcentagem alta dos pacientes tratados com vigabatrina (Miller e cols., 1999). A possibilidade de ocorrer perda visual progressiva e irreversível resultou na inclusão de um alerta em negrito na bula e na sua comercialização por um programa de distribuição restrita. Nos EUA, vigabatrina recebeu o *status* de fármaco único para o tratamento dos espasmos infantis em 2000 (e foi aprovado em 2009 pelo FDA como coadjuvante ao tratamento dos adultos com convulsões parciais complexas refratárias). A ganaxolona também foi classificada como fármaco único desde 1994 para o tratamento dos espasmos infantis e, em 2009, foi concluído um estudo clínico da fase II com este fármaco para tratar convulsões inicialmente parciais descontroladas.

A síndrome de Lennox-Gastaut é uma forma grave de epilepsia, que geralmente começa na infância e caracteriza-se por déficits cognitivos e vários tipos de atividade convulsiva, inclusive tonicoclônica, tônica, atônica, mioclônica e crises de ausência atípicas. O acréscimo da lamotrigina ao tratamento com outros anticonvulsivantes melhorou o controle das crises, em comparação com placebo em um estudo duplo-cego (Motte e cols., 1997), demonstrando que este fármaco é uma opção eficaz e bem tolerada para o tratamento dessa forma resistente de epilepsia. Estudos também demonstraram que o felbamato foi eficaz no controle das convulsões dessa síndrome, mas seu uso foi limitado pela ocorrência ocasional de anemia aplásica e insuficiência hepática (French e cols., 1999). O topiramato também foi considerado eficaz na síndrome de Lennox-Gastaut (Sachdeo e cols., 1999).

Estado epilético e outras emergências convulsivas

O estado epilético é uma emergência neurológica. Nos adultos, o coeficiente de mortalidade é de cerca de 20% (Lowenstein e Alldredge, 1998). O objetivo do tratamento é a rápida interrupção da atividade convulsiva comportamental e elétrica; quanto mais longa for a duração do estado epilético não tratado, mais difícil será o controle e maior o risco de lesão cerebral irreversível. Os componentes fundamentais do tratamento incluem um plano terapêutico bem definido, a administração imediata de fármacos eficazes em doses adequadas e a monitoração para detectar hipoventilação e hipotensão. Como a hipoventilação pode ser causada pelas doses altas dos fármacos usadas no tratamento, pode ser necessário fornecer suporte respiratório transitório. Os fármacos devem ser administrados apenas por via intravenosa. Em virtude da absorção lenta e imprevisível, a via intramuscular não é útil ao tratamento do estado epilético. Para avaliar o esquema farmacológico inicial ideal, um estudo multicêntrico duplo-cego comparou quatro tratamentos intravenosos: diazepam seguido de fenitoína; lorazepam; fenobarbital; e fenitoína isolada (Treiman e cols., 1998). Esses esquemas tiveram eficácias semelhantes, com índices de sucesso na faixa de 44-65%. O uso isolado do lorazepam foi significativamente mais eficaz que a fenitoína em monoterapia. Não houve diferenças significativas quanto às recidivas ou às reações adversas.

Tratamento anticonvulsivante e gravidez

O uso dos anticonvulsivantes tem diversas implicações de grande importância para a saúde das mulheres. Os problemas incluem interações com anticoncepcionais orais, efeitos teratogênicos potenciais e efeitos no metabolismo

da vitamina K das gestantes (Pack, 2006). A American Academy of Neurology (Morrell, 1998) publicou diretrizes para orientar a assistência prestada às mulheres epiléticas.

A eficácia dos anticoncepcionais orais parece ser reduzida pelo uso concomitante dos antiepilépticos. O índice de insucesso dos anticoncepcionais orais é de 3,1/100 por ano entre as pacientes que usam anticonvulsivantes, em comparação com 0,7/100 por ano entre as demais mulheres. Uma explicação interessante para o aumento do índice de insucesso é a aceleração do metabolismo dos anticoncepcionais orais causada pelos anticonvulsivantes que induzem as enzimas hepáticas (Tabela 21-2); é preciso ter cautela especial com os fármacos que induzem o CYP3A4.

Teratogenicidade. Evidências epidemiológicas sugerem que os anticonvulsivantes produzam efeitos teratogênicos (Pack, 2006). Esses efeitos somam-se às consequências deletérias do insucesso do anticoncepcional. Os bebês nascidos de mães epiléticas têm risco duas vezes maior de apresentar malformações congênitas graves, quando comparados com as crianças das mães não epiléticas (4-8% versus 2-4%). Essas malformações incluem cardiopatias congênitas, anomalias do tubo neural, fenda palatina e outras. Inferir causalidade com base nas correlações demonstradas por estudos epidemiológicos de grande porte com muitas variáveis não controladas pode ser perigoso, mas a ação causal dos anticonvulsivantes é sugerida pela associação das anomalias congênitas com as concentrações mais altas de um fármaco, ou com o tratamento à base de vários fármacos, em comparação com a monoterapia. Fenitoína, carbamazepina, valproato, lamotrigina e fenobarbital foram associados à teratogenia. Os anticonvulsivantes mais modernos produziram efeitos teratogênicos nos animais, mas ainda não está claro se eles também ocorreriam nos seres humanos. Uma possibilidade para as mulheres epiléticas que desejam engravidar é um período de experiência sem anticonvulsivantes; outra opção é a monoterapia com controle cuidadoso dos níveis do fármaco. O tratamento com vários fármacos em níveis tóxicos deve ser evitado. O U.S. Public Health Service recomendou a suplementação de folato (0,4 mg/dia) para todas as mulheres em idade reprodutiva de forma a reduzir a probabilidade de ocorrerem anomalias do tubo neural e esta recomendação também é apropriada às mulheres epiléticas.

Os anticonvulsivantes que induzem os CYPs estão associados à deficiência de vitamina K no recém-nascido, que pode acarretar coagulopatia e hemorragia intracerebral. A administração de vitamina K₁ (10 mg/dia) durante o último mês de gestação também foi recomendada profilaticamente.

BIBLIOGRAFIA

- Andermann E., Andermann F, Meyvisch P, *et al.* Seizure control with levetiracetam in juvenile myoclonic epilepsies. *Epilepsia*, **2005**, 46(suppl 8):205.
- Appleton RE, Peters AC, Mumford JP, Shaw DE. Randomised, placebo-controlled study of vigabatrin as first-line treatment of infantile spasms. *Epilepsia*, **1999**, 40:1627-1633.
- Bazil CW, Pedley TA. Advances in the medical treatment of epilepsy. *Annu Rev Med*, **1998**, 49:135-162.
- Biton V, Montouris GD, Ritter F, *et al.* A randomized, placebo-controlled study of topiramate in primary generalized tonic-clonic seizures: Topiramate YTC Study Group. *Neurology*, **1999**, 52:1330-1337.
- Brodie MJ, Richens A, Yuen AW. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. UK Lamotrigine/Carbamazepine Monotherapy Trial Group. *Lancet*, **1995**, 345:476-479.
- Chadwick DW, Anhut H, Grenier MJ, *et al.* A double-blind trial of gabapentin monotherapy for newly diagnosed partial seizures: International Gabapentin Monotherapy Study Group 945-77. *Neurology*, **1998**, 51:1282-1288.
- Chiron C. Stiripentol. *Neurotherapeutics*, **2007**, 4:123-125.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*, **1981**, 22:489-501.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*, **1989**, 30:389-399.
- Coulter DA, Huguenard JR, Prince DA. Characterization of ethosuximide reduction of low-threshold calcium current in thalamic neurons. *Ann Neurol*, **1989**, 25:582-593.
- Dreifuss FE, Langer DH, Moline KA, Maxwell JE. Valproic acid hepatic fatalities. II. U. S. experience since 1984. *Neurology*, **1989**, 39:201-207.
- Farwell JR, Lee YJ, Hirtz DG, *et al.* Phenobarbital for febrile seizures—effects on intelligence and on seizure recurrence. *N Engl J Med*, **1990**, 322:364-369.
- Felbamate Study Group in Lennox-Gastaut Syndrome. Efficacy of felbamate in childhood epileptic encephalopathy (Lennox-Gastaut syndrome). *N Engl J Med*, **1993**, 328:29-33.
- Field MJ, Cox PJ, Stott E, *et al.* Identification of the $\alpha_2\delta$ -1 subunit of voltage-dependent calcium channels as a molecular target for pain mediating the analgesic actions of pregabalin. *Proc Natl Acad Sci USA*, **2006**, 103:17537-17542.
- Frank LM, Enlow T, Holmes GL, *et al.* Lamictal (lamotrigine) monotherapy for typical absence seizure in children. *Epilepsia*, **1999**, 40:973-979.
- Freeman JM. The best medicine for febrile seizures. *N Engl J Med*, **1992**, 327:1161-1163.
- French JA, Kanner AM, Bautista J, *et al.* Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs. I. Treatment of new-onset epilepsy: Report of the TTA and QSS subcommittees of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology*, **2004a**, 62:1252-1260.
- French JA, Kanner AM, Bautista J, *et al.* Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs. II. Treatment of refractory epilepsy: Report of the TTA and QSS subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*, **2004b**, 62:1261-1273.
- French JA, Kugler AR, Robbins JL, Knapp L. Dose-response trial of pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures. *Neurology*, **2003**, 60:1631-1637.
- French JA, Pedley TA. Initial management of epilepsy. *N Engl J Med*, **2008**, 359:166-176.
- French J, Smith M, Faught E, Brown L. Practice advisory: The use of felbamate in the treatment of patients with intractable epilepsy. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*, **1999**, 52:1540-1545.
- Gee NS, Brown JP, Dissanayake VU, *et al.* The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin) binds to the $\alpha_2\delta$ subunit of a calcium channel. *J Biol Chem*, **1996**, 271:5768-5776.
- He XP, Kotloski R, Nef S, *et al.* Conditional deletion of TrkB but not BDNF prevents epileptogenesis in the kindling model. *Neuron*, **2004**, 43:31-42.
- Huguenard JR, McCormick DA. Thalamic synchrony and dynamic regulation of global forebrain oscillations. *Trends Neurosci*, **2007**, 30:350-356.

- Kelly KM, Gross RA, Macdonald RL. Valproic acid selectively reduces the low-threshold (T) calcium current in rat nodose neurons. *Neurosci Lett*, **1990**, 116:233–238.
- Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*, **2000**, 342:314–319.
- Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus. *N Engl J Med*, **1998**, 338:970–976.
- Macdonald RL, Greenfield LJ Jr. Mechanisms of action of new antiepileptic drugs. *Curr Opin Neurol*, **1997**, 10:121–128.
- Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, *et al.* Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *N Engl J Med*, **1985**, 313:145–151.
- Mattson RH, Cramer JA, Collins JF. A comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondarily generalized tonic-clonic seizures in adults. The Department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study No. 264 Group. *N Engl J Med*, **1992**, 327:765–771.
- McLean MJ, Macdonald RL. Carbamazepine and 10,11-epoxy-carbamazepine produce use- and voltage-dependent limitation of rapidly firing action potentials of mouse central neurons in cell culture. *J Pharmacol Exp Ther*, **1986a**, 238:727–738.
- McLean MJ, Macdonald RL. Sodium valproate, but not ethosuximide, produces use- and voltage-dependent limitation of high-frequency repetitive firing of action potentials of mouse central neurons in cell culture. *J Pharmacol Exp Ther*, **1986b**, 237:1001–1011.
- McNamara JO. Cellular and molecular basis of epilepsy. *J Neurosci*, **1994**, 14:3413–3425.
- Mikati MA, Browne TR. Comparative efficacy of antiepileptic drugs. *Clin Neuropharmacol*, **1988**, 11:130–140.
- Miller NR, Johnson MA, Paul SR, *et al.* Visual dysfunction in patients receiving vigabatrin: clinical and electrophysiologic findings. *Neurology*, **1999**, 53:2082–2087.
- Morrell MJ. Guidelines for the care of women with epilepsy. *Neurology*, **1998**, 51:S21–S27.
- Motte J, Trevathan E, Arvidsson JF, *et al.* Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome. Lamictal Lennox-Gastaut Study Group. *N Engl J Med*, **1997**, 337:1807–1812.
- Pack AM. Therapy insight: Clinical management of pregnant women with epilepsy. *Nat Clin Prac Neurol*, **2006**, 2: 190–200.
- Privitera MD, Brodie MJ, Mattson RH, *et al.* Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: Double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Acta Neurol Scand*, **2003**, 107:165–175.
- Ptacek LJ, Fu YH. Channelopathies: Episodic disorders of the nervous system. *Epilepsia*, **2001**;42(suppl 5):35–43.
- Quilichini PP, *et al.* Stiripentol, a putative antiepileptic drug, enhances the duration of opening of GABA-A receptor channels. *Epilepsia* **2006**, 47:704–716.
- Reid CA, Berkovic SF, Petrou S. Mechanisms of human inherited epilepsies. *Prog Neurobiol*, **2008**, Oct 5. (Epub ahead of print.)
- Rho JM, Donevan SD, Rogawski MA. Mechanism of action of the anticonvulsant felbamate: Opposing effects on N-methyl-D-aspartate and GABA_A receptors. *Ann Neurol*, **1994**, 35: 229–234.
- Rogawski MA, Bazil CW. New molecular targets for antiepileptic drugs: α_2 , SV2A, and K_v7/KCNQ/M potassium channels. *Curr Neurol Neurosci Rep*, **2008**, 8:345–352.
- Rogawski MA, Löscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs. *Nat Rev Neurosci*, **2004**, 5:553–564.
- Sachdeo RC, Glauser TA, Ritter F, *et al.* A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome: Topiramate YL Study Group. *Neurology*, **1999**, 52:1882–1887.
- Sachdeo RC, Kramer LD, Rosenberg A, Sachdeo S. Felbamate monotherapy: controlled trial in patients with partial onset seizures. *Ann Neurol*, **1992**, 32:386–392.
- Sachdeo RC, Leroy RF, Krauss GL, *et al.* Tiagabine therapy for complex partial seizures: A dose-frequency study. The Tiagabine Study Group. *Arch Neurol*, **1997**, 54:595–601.
- Sivenius J, Kalviainen R, Ylinen A, *et al.* Double-blind study of gabapentin in the treatment of partial seizures. *Epilepsia*, **1991**, 32:539–542.
- Steiner T J, Dellaportas CI, Findley LS, *et al.* Lamotrigine monotherapy in newly diagnosed untreated epilepsy: A double-blind comparison with phenytoin. *Epilepsia*, **1999**, 40:601–607.
- Traynelis SF, Dingledine R. Potassium-induced spontaneous electrophysiological seizures in the rat hippocampal slice. *J Neurophysiol*, **1988**, 59:259–276.
- Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, *et al.* A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *N Engl J Med*, **1998**, 339:792–798.
- Twyman RE, Rogers CJ, Macdonald RL. Differential regulation of γ -aminobutyric acid receptor channels by diazepam and phenobarbital. *Ann Neurol*, **1989**, 25:213–220.
- VanLandingham KE, Heinz ER, Cavazos JE, Lewis DV. Magnetic resonance imaging evidence of hippocampal injury after prolonged focal febrile convulsions. *Ann Neurol*, **1998**, 43:413–426.
- Wallace RH, Wang DW, Singh R, *et al.* Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na⁺-channel β 1 subunit gene *SCN1B*. *Nat Genet*, **1998**, 19:366–370.
- Yu FH, *et al.* Reduced sodium current in GABAergic interneurons in a mouse model of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Nat Neurosci*, **2006**, 9:1142–1149.
- Xie X, Lancaster B, Peakman T, Garthwaite J. Interaction of the antiepileptic drug lamotrigine with recombinant rat brain type IIA Na⁺ channels and with native Na⁺ channels in rat hippocampal neurones. *Pflugers Arch*, **1995**, 430:437–446.

Tratamento dos distúrbios degenerativos do sistema nervoso central

David G. Standaert
e Erik D. Roberson

Os distúrbios degenerativos caracterizam-se pela perda progressiva e irreversível dos neurônios localizados em regiões específicas do cérebro. Os protótipos dos distúrbios neurodegenerativos são as doenças de Parkinson (DP) e de Huntington (DH), nas quais a perda dos neurônios das estruturas dos gânglios basais causa anormalidades no controle dos movimentos; doença de Alzheimer (DA), na qual a perda dos neurônios do hipocampo e do córtex causa déficit de memória e disfunção cognitiva; e esclerose lateral amiotrófica (ELA), na qual a fraqueza muscular resulta da degeneração dos neurônios motores espinais, bulbares e corticais.

Como grupo, esses distúrbios são relativamente comuns e acarretam problemas médicos e sociais significativos. Eles incidem predominantemente nos estágios avançados da vida e ocorrem em indivíduos neurologicamente normais, embora todas estas doenças também tenham apresentações que começam na infância. A DP é detectada em mais de 1% da população com mais de 65 anos (Tanner, 1992), enquanto a DA afeta cerca de 10% dos indivíduos desta faixa etária (Evans e cols., 1989). A DH, um distúrbio autossômico dominante determinado geneticamente, é menos frequente na população geral, mas afeta em média 50% de cada geração das famílias portadoras do gene. A ELA também é relativamente rara, mas em geral avança rapidamente, causando incapacidade e morte (Kurtzke, 1982).

Hoje, os tratamentos disponíveis para os distúrbios neurodegenerativos atenuam os sintomas da doença, mas não alteram a evolução do processo neurodegenerativo. Em geral, o tratamento sintomático da DP, na qual o déficit neuroquímico produzido pela doença está bem definido, é relativamente bem-sucedido e existem vários fármacos eficazes. Os tratamentos sintomáticos disponíveis para DA, DH e ELA são muito menos eficazes. Existem em desenvolvimento fármacos com os quais se pretende evitar ou retardar a progressão do processo neurodegenerativo. Muitas dessas abordagens modificadoras da doença surgem com promessas de transformar a abordagem de ambas, tanto o diagnóstico quanto o tratamento dos distúrbios neurodegenerativos.

VULNERABILIDADE SELETIVA E ESTRATÉGIAS DE NEUROPROTEÇÃO

Vulnerabilidade seletiva. Um aspecto marcante dos distúrbios neurodegenerativos é a especificidade extraordinária dos processos patológicos para determinados tipos de neurônios. Por exemplo, na DP há destruição extensiva dos neurônios dopaminérgicos da substância negra, enquanto os neurônios do córtex e de muitas outras áreas do cérebro não são afetados. Por outro lado, a destruição neuronal da DA é mais marcante no hipocampo e no neocórtex e, mesmo no córtex, a perda dos neurônios não é homogênea e apresenta variações marcantes em cada região funcional (Arnold e cols., 1991). Ainda mais impressionante é a observação de que o gene mutante responsável pela DH está expresso por todo o cérebro e em muitos outros órgãos, embora as alterações patológicas sejam mais marcantes no neocórtex (Landwehrmeyer e cols., 1995). Na ELA, há perda dos neurônios motores espinais e dos neurônios corticais que geram seus estímulos descendentes (Tandan e Bradley, 1985). A diversidade desses padrões de degeneração neural sugere que o processo de lesão neuronal resulte da interação de influências genéticas e ambientais com características fisiológicas intrínsecas das populações de neurônios. Esses fatores intrínsecos podem incluir a suscetibilidade à lesão excitotóxica, as variações regionais de realizar metabolismo oxidativo e a produção de radicais livres tóxicos como subprodutos do metabolismo celular. Os fármacos neuroprotetores modernos podem ter como alvo os fatores que conferem suscetibilidade seletiva.

Genética e ambiente. Todos os distúrbios neurodegenerativos principais podem ter etiologia familiar. A DH, exclusivamente familiar, é transmitida por um padrão hereditário autossômico dominante e o mecanismo molecular da anomalia genética já foi definido. No entanto, os fatores ambientais influenciam expressivamente a idade de início e a taxa de progressão dos sintomas da DH. A DP, a DA e a ELA são predominantemente esporádicas,

sem um padrão hereditário bem definido. Contudo, em todas essas doenças, existem formas genéticas bem descritas. Por exemplo, existem mutações genéticas dominantes (α -sinucleína, *LRRK2*) e recessivas (paraquina, *DJ-1*, *PINK1*) capazes de causar DP (Farrer, 2006). Na DA, as mutações dos genes que codificam a proteína precursora amiloide (PPA) e as proteínas conhecidas como pressenilinas (envolvidas no processamento da PPA) causam as formas hereditárias da doença (Selkoe e Podlisny, 2002). As mutações do gene que codifica a cobre-zinco-superóxido-dismutase (*SOD1*) são responsáveis por cerca de 2% dos casos da ELA iniciada na vida adulta (Boillée e cols., 2006). Também existem descritas várias outras mutações menos comuns.

Além dessas formas monogênicas das doenças neurodegenerativas, também existem fatores genéticos de risco que influenciam a probabilidade do começo da doença e modificam o fenótipo. Por exemplo, a apolipoproteína E (apo E) é um fator de risco importante para DA. Existem três isoformas diferentes dessa proteína. Embora todas elas desempenhem igualmente bem suas funções primárias no metabolismo dos lipídeos, os indivíduos homozigóticos para o alelo apoE4 (“4/4”) têm riscos muito mais altos de desenvolver DA em alguma época de suas vidas, que os indivíduos homozigóticos para o alelo apoE2 (“2/2”). O mecanismo pelo qual a proteína apoE4 aumenta o risco de desenvolver DA não está definido com precisão. A apoE4 provavelmente produz vários efeitos, entre os quais alguns são mediados pela alteração da agregação ou do processamento do β -amiloide (A β), enquanto outros não dependem desta proteína (Mahley e cols., 2006).

Fatores ambientais como agentes infecciosos, toxinas ambientais e lesões encefálicas adquiridas foram sugeridos para explicar a etiologia dos distúrbios neurodegenerativos. O papel da infecção é demonstrado mais claramente nos pacientes que desenvolveram DP depois de uma epidemia de encefalite letárgica (encefalite de Von Economo) na última metade do século XX. A maioria dos casos atuais da DP não é precedida de encefalite e não existem evidências convincentes de que agentes infecciosos contribuam para a DH, DA ou ELA. Alguns estudos sugeriram que as lesões cerebrais traumáticas possam funcionar como fator desencadeante dos distúrbios neurodegenerativos e, no caso da DA, existem algumas evidências que confirmam esta hipótese (Cummings e cols., 1998). Ao menos uma toxina, a *N*-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina (MPTP), pode induzir um distúrbio muito semelhante à DP (Langston e cols., 1983). Mais recentemente, algumas evidências correlacionaram a exposição aos pesticidas com a DP (Costello e cols., 2009). A exposição dos soldados às substâncias químicas neurotóxicas foi implicada na etiologia da ELA (como parte da “síndrome da Guerra do Golfo”) (Golomb, 2008). Embora esses exemplos ilustrem a possibilidade de os fatores ambientais influenciarem as doenças neurodegenerativas, é evidente que as causas identificadas até hoje são pouquíssimo numerosas para explicar mais do que uma minoria dos casos. Os avanços adicionais em nossos conhecimentos sobre as causas das doenças neurodegenerativas dependerão de um entendimento mais aprofundado das interações entre predisposição genética e fatores ambientais, uma área que apenas começa a ser explorada.

Mecanismos celulares comuns da neurodegeneração. Apesar dos seus fenótipos variados, os distúrbios

neurodegenerativos têm algumas características em comum. Por exemplo, proteínas mal formadas e agregadas são encontradas em todos os principais distúrbios neurodegenerativos: α -sinucleína na DP; amiloide- β (A β) e tau na DA; huntingtina na DH; e SOD e TDP-43 na ELA. A acumulação de proteínas mal formadas pode ser resultante de mutações genéticas capazes de causar anormalidades estruturais, ou da eliminação celular anormal destes componentes. O declínio associado ao envelhecimento da capacidade de eliminar essas proteínas mal formadas pode ser um fator predisponente importante e as estratégias para ampliar sua depuração estão sendo estudadas como intervenções terapêuticas potenciais.

O termo *excitotoxicidade* descreve a lesão neural resultante da presença de quantidades excessivas de glutamato no cérebro. O glutamato é usado como neurotransmissor em muitos sistemas neurais diferentes e acredita-se que ele participe da transmissão sináptica excitatória nos cérebros dos mamíferos (Quadro 14-3). Embora o glutamato seja necessário à função cerebral normal, a presença de quantidades excessivas deste neurotransmissor pode provocar morte celular por excitotoxicidade (ver Figura 14-13). Os efeitos destrutivos do glutamato são mediados por receptores específicos deste mediador, principalmente os do tipo NMDA (*N*-metil-D-aspartato). A lesão excitotóxica contribui para a morte neuronal que ocorre nos processos agudos como acidentes vasculares encefálicos e traumatismo craniano (Choi e Rothman, 1990). O papel da excitotoxicidade não é tão evidente nos distúrbios neurodegenerativos crônicos; entretanto, diferenças celulares e regionais na suscetibilidade à lesão excitotóxica (p. ex., expressas por diferenças nos tipos de receptores do glutamato) podem contribuir para a suscetibilidade seletiva. Isso resultou no desenvolvimento dos antagonistas do glutamato como fármacos neuroprotetores e, hoje, dois deles estão sendo utilizados clinicamente (memantina e riluzol, descritos adiante).

O envelhecimento está associado à redução progressiva da capacidade dos neurônios de realizarem metabolismo oxidativo, talvez em parte devido à acumulação progressiva de mutações do genoma mitocondrial. Uma consequência da redução da capacidade oxidativa é a produção dos compostos reativos como peróxido de hidrogênio e radicais de oxigênio. Se não forem anulados, esses compostos reativos podem causar danos ao DNA, provocar a peroxidação dos lipídeos da membrana e causar morte neuronal. Isso levou à busca por fármacos que possam melhorar o metabolismo celular (p. ex., o cofator mitocondrial conhecido como coenzima Q₁₀) e as intervenções antioxidantes desenvolvidas como tratamentos para evitar ou retardar as doenças degenerativas (Beal, 2005).

DOENÇA DE PARKINSON (DP)

Revisão clínica. O parkinsonismo constitui uma síndrome clínica formada por quatro manifestações principais:

- bradicinesia (lentidão e pobreza de movimentos)
- rigidez muscular
- tremor em repouso (que geralmente diminui durante os movimentos voluntários)
- desequilíbrio postural resultando em distúrbios da marcha e quedas

A forma mais comum do parkinsonismo é a DP idiopática, descrita inicialmente por James Parkinson em 1817 como *paralisia agitante* ou “paralisia trêmula”. O achado patológico característico da DP é a perda dos neurônios dopaminérgicos pigmentados da parte compacta da substância negra, com aparecimento de inclusões intracelulares conhecidas como *corpúsculos de Lewis*. A perda progressiva dos neurônios contendo dopamina (DA) é uma característica do envelhecimento normal; contudo, a maioria das pessoas não perde os 70-80% dos neurônios dopaminérgicos, que são necessários para o desenvolvimento da DP sintomática. Sem tratamento, a DP progride ao longo de 5-10 anos para um estado de rigidez e acinesia, no qual os pacientes não conseguem cuidar de si próprios. A morte geralmente resulta das complicações da imobilidade, entre elas pneumonia por aspiração ou embolia pulmonar. A disponibilidade de tratamento farmacológico eficaz alterou radicalmente o prognóstico da DP; na maioria dos casos, é possível manter mobilidade funcional satisfatória por muitos anos. A expectativa de vida dos pacientes tratados adequadamente aumentou de forma expressiva, mas a mortalidade global ainda é mais alta que na população em geral. Além disso, embora a perda dos neurônios de DA seja o elemento mais marcante da doença, este distúrbio afeta várias outras estruturas do cérebro, inclusive o tronco cerebral, o hipocampo e o córtex cerebral (Braak e Del Tredici, 2008). Essa patologia provavelmente é responsável pelas manifestações “não motoras” da DP, inclusive distúrbios do sono, depressão e déficit de memória. À medida que os tratamentos para as manifestações motoras foram aperfeiçoados, esses aspectos não motores tornaram-se causas importantes de incapacidade desses pacientes (Langston, 2006).

É importante reconhecer que vários outros distúrbios além da DP idiopática também podem causar parkinsonismo, incluindo-se algumas doenças neurodegenerativas relativamente raras, acidentes vasculares encefálicos e intoxicação com antagonistas dos receptores de DA. Entre os fármacos que podem causar parkinsonismo estão os antipsicóticos como o haloperidol e a torazina (Capítulo 16) e os antieméticos como a proclorperazina e a metoclopramida (Capítulo 46). Embora uma discussão detalhada da abordagem ao diagnóstico clínico do parkinsonismo esteja além dos objetivos deste capítulo, a diferenciação entre DP idiopática e parkinsonismo de outras etiologias é importante porque o parkinsonismo devido às outras causas geralmente é refratário a todos os tipos de tratamento.

Fisiopatologia. O déficit dopaminérgico da DP é atribuído à perda dos neurônios da parte compacta da substância negra, que fornecem inervação dopaminérgica ao estriado (caudado e putâmen). Os conhecimentos atuais sobre a fisiopatologia da DP baseiam-se na observação de que a quantidade de DA estriatal diminui em mais de 80%. Isso correspondia à perda dos neurônios da substância negra, sugerindo que a reposição de DA poderia recuperar a função (Cotzias e cols., 1969; Hornykiewicz, 1973). Essas observações fundamentais resultaram em amplos esforços experimentais para entender o metabolismo e as ações da DA e compreender como um déficit deste neurotransmissor causa as manifestações clínicas da DP. Hoje, dispomos de um modelo de função dos gânglios basais que, embora incompleto, ainda é útil.

Síntese, metabolismo e receptores da dopamina. A DA é uma catecolamina sintetizada nas terminações dos neurônios dopaminérgicos a partir da tirosina e é armazenada, liberada e metabolizada por meio dos processos descritos no Capítulo 13 e resumidos na Figura 22-1. As ações da DA no cérebro são mediadas por uma família de proteínas receptoras específicas. Por meio de técnicas farmacológicas, foram identificados dois tipos de receptores da dopamina no cérebro dos mamíferos: receptores D_1 , que estimulam a síntese do segundo-mensageiro intracelular AMP cíclico; e receptores D_2 , que inibem a síntese do AMP cíclico e também suprimem as correntes de Ca^{2+} e ativam as correntes de K^+ operadas pelo receptor. Recentemente, estudos genéticos revelaram que existem no mínimo cinco receptores diferentes de DA (D_1 - D_5) (Capítulo 13). Todos os receptores de DA são receptores acoplados às proteínas G (GPCRs) (Capítulo 3). As proteínas D_1 e D_5 têm uma extremidade carboxiterminal intracelular longa e fazem parte da classe definida farmacologicamente como D_1 ; estes receptores estimulam a produção do AMP cíclico e a hidrólise do fosfatidilinositol. Os receptores D_2 , D_3 e D_4 têm em comum a terceira alça intracelular grande e fazem parte da classe D_2 . Esses receptores reduzem a produção do AMP cíclico e modulam as correntes de K^+ e Ca^{2+} . Cada uma das cinco proteínas receptoras de DA apresenta um padrão anatômico específico de distribuição cerebral. As proteínas D_1 e D_2 são abundantes no estriado e representam os receptores mais importantes no que se refere às causas e ao tratamento da DP. As proteínas D_4 e D_5 são predominantemente extraestriatais, enquanto a expressão do receptor D_3 é baixa no caudado e no putâmen, embora mais abundante no núcleo acumbente e no tubérculo olfativo.

Mecanismo neural do parkinsonismo. Pesquisadores têm realizado esforços significativos para entender como a perda da inervação dopaminérgica dos neurônios do neoestriado resulta nas manifestações clínicas da DP (ver revisão em Albin e cols., 1989; Mink e Thach, 1993; e Wichmann e DeLong, 1993). Os gânglios da base podem ser entendidos como um sistema colateral modulador, que regula o fluxo das informações provenientes do córtex cerebral para os neurônios motores da medula espinal (Figura 22-2). O neoestriado é a principal estrutura de entrada dos gânglios basais e recebe inervação glutamatérgica excitatória de muitas áreas do cérebro. A maioria dos neurônios existentes dentro do estriado é formada por neurônios de projeção que inervam outras estruturas dos gânglios basais. Um subgrupo pequeno e importante dos neurônios estriatais consiste em interneurônios, que conectam os neurônios existentes dentro do estriado, mas não se projetam além dos seus limites. A acetilcolina (ACh) e os neuropeptídeos são usados como transmissores por esses interneurônios estriatais.

A inervação eferente do estriado estende-se ao longo de dois trajetos diferentes, conhecidos como *vias direta e indireta*.

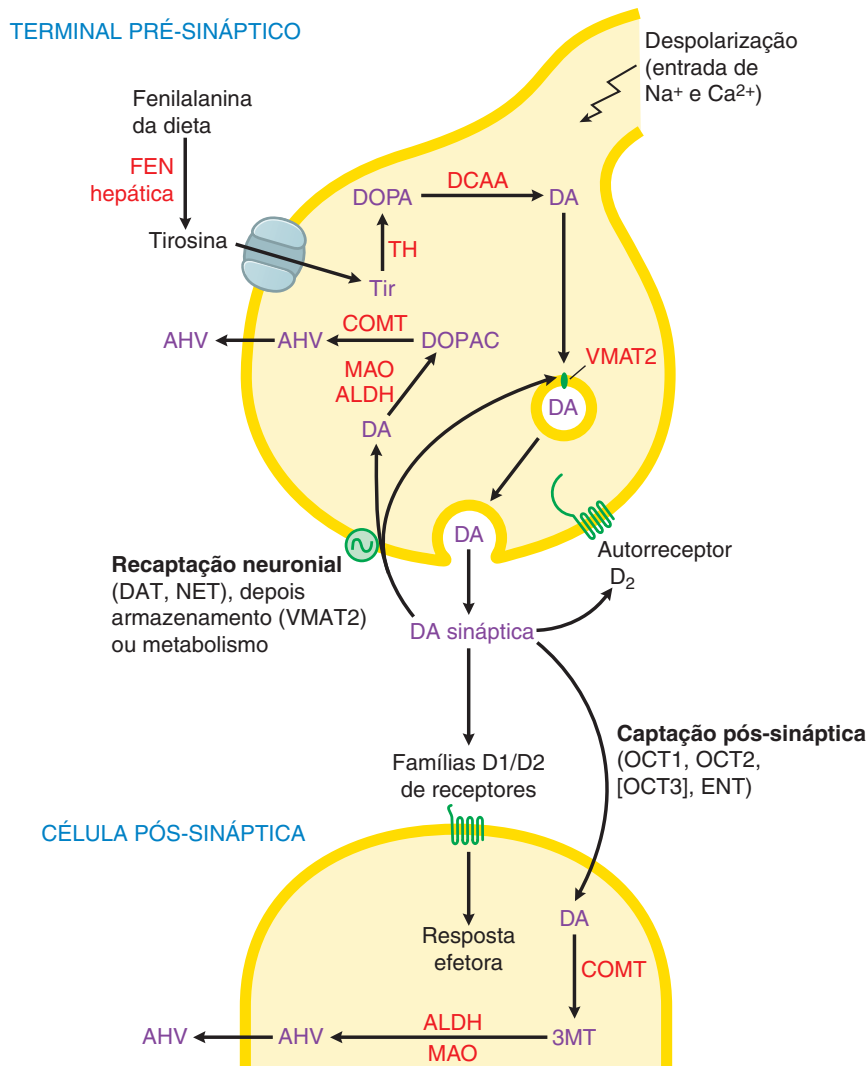


Figura 22-1 *Terminação nervosa dopaminérgica.* A dopamina (DA) é sintetizada a partir da tirosina na terminação nervosa pelas ações sequenciais da tirosina-hidroxilase (TH) e dos aminoácidos aromáticos descarboxilase (DCAA). A DA é sequestrada pela VMAT2 nos grânulos de armazenamento e liberada por exocitose. A DA sináptica ativa os autorreceptores pré-sinápticos e os receptores D1 e D2 pós-sinápticos. A DA sináptica pode ser captada pelo neurônio por meio dos transportadores de DA e NE (DAT, NET), ou removida por captação pós-sináptica pelos transportadores OCT3. A DA presente no citosol está sujeita à decomposição pela monoaminoxidase (MAO) e pela aldeído-desidrogenase (ALDH) do neurônio, assim como pela catecol-O-metiltransferase (COMT) e pela MAO/ALDH das células não neuronais; o produto metabólico final é o ácido homovanílico (AHV). Ver estruturas na Figura 22-4. FEN, fenilalanina-hidroxilase.

A via direta é formada pelos neurônios do estriado que se projetam diretamente aos estágios de saída dos gânglios basais, da parte reticular da substância negra (SNpr) e da parte interna do globo pálido (GPi); estes neurônios, por sua vez, retransmitem aos núcleos talâmicos anteroventrais e ventrolaterais, que fornecem estímulos excitatórios ao córtex. O neurotransmissor dessas duas conexões da via direta é o ácido gama-aminobutírico (GABA), que é inibitório; desse modo, o efeito final da estimulação da via direta no nível do estriado é aumentar a saída dos estímulos excitatórios do tálamo para o córtex. A via indireta é composta pelos neurônios estriatais que se projetam à parte externa do globo pálido (GPe). Por sua vez, essa estrutura inerva o núcleo subtalâmico (NST), que gera os estímulos eferentes para o SNpr e o estágio de saída da GPi. Assim como ocorre com a via direta, as primeiras duas conexões — projeções do estriado à Gpe e desta para o NST — usam o transmissor

inibitório GABA; contudo, a conexão final — projeção do NST para a SNpr e a GPi — é uma via glutamatérgica excitatória. Desse modo, o efeito final da estimulação da via indireta no nível do estriado é reduzir a saída dos estímulos excitatórios do tálamo para o córtex cerebral.

O aspecto fundamental desse modelo funcional dos gânglios da base, que explica os sintomas observados na DP em virtude da perda dos neurônios dopaminérgicos, é o efeito diferenciado da dopamina nas vias direta e indireta (Figura 22-3). Os neurônios dopaminérgicos da parte compacta da substância negra (SNpc) inervam todas as partes do estriado; contudo, os neurônios estriatais inervados expressam diferentes tipos de receptores para a dopamina. Os neurônios estriatais que originam a via direta expressam principalmente a proteína receptora *excitatória* D₁ da dopamina, enquanto os que constituem a via indireta exprimem

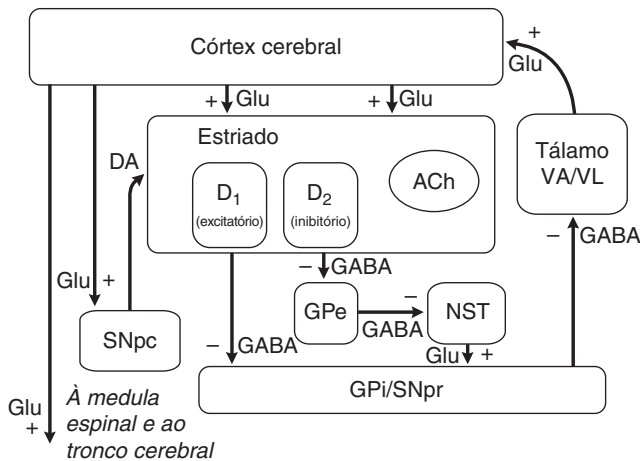


Figura 22-2 Diagrama esquemático das interconexões dos gânglios basais. O estriado é a estrutura aferente principal dos gânglios da base e recebe estímulos glutamatérgicos excitatórios provenientes de muitas áreas do córtex cerebral. O estriado contém neurônios de projeção, que expressam predominantemente receptores dopaminérgicos D₁ ou D₂, assim como interneurônios que utilizam a ACh como neurotransmissor. Os estímulos eferentes originados do estriado seguem por duas vias. A via direta — entre o estriado e a parte reticulada da substância negra (SNpr) e a parte interna do globo pálido (GPi) — utiliza o transmissor inibitório GABA. A via indireta — do estriado passando pela parte externa do globo pálido (GPe) e o núcleo subtalâmico (NST) e chegando à SNpr e à GPi — consiste em duas conexões GABAérgicas inibitórias e uma projeção glutamatérgica excitatória (Glu). A parte compacta da substância negra (SNpc) fornece inervação dopaminérgica aos neurônios estriatais, que dá origem às vias direta e indireta, além de regular a atividade relativa destas duas vias. A SNpr e a GPi são as estruturas eferentes dos gânglios basais e fornecem retroalimentação ao córtex cerebral por meio dos núcleos ventroanteriores e ventrolaterais do tálamo (VA/VL).

predominantemente o tipo D₂ *inibitório*. Por essa razão, a DA liberada no estriado tende a aumentar a atividade da via direta e reduzir a da via indireta, enquanto a depleção que ocorre na DP produz o efeito contrário. O efeito final da estimulação dopaminérgica reduzida na DP é aumentar acentuadamente os estímulos inibitórios provenientes da SNpr e da GPi para o tálamo e reduzir a excitação do córtex motor.

Esse modelo funcional dos gânglios basais tem várias limitações (Parent e Cicchetti, 1998): as conexões anatômicas são significativamente mais complexas do que as imaginadas inicialmente. Além disso, muitas vias envolvidas não usam apenas um neurotransmissor, mas vários deles. Por exemplo, os neuropeptídeos substância P e dinorfina são encontrados predominantemente nos neurônios estriatais que constituem a via direta, enquanto a maior parte dos neurônios da via indireta expressa encefalina. É provável que esses transmissores produzam efeitos moduladores lentos na sinalização, ao contrário dos efeitos rápidos do glutamato e do GABA, mas o significado funcional desses efeitos moduladores ainda não foi esclarecido. No entanto, esse modelo é útil e tem implicações importantes para o planejamento e a aplicação racionais dos agentes farmacológicos na DP. Primeiramente, esse modelo sugere que para recuperar o equilíbrio do sistema por meio da estimulação dos receptores da dopamina seja necessário considerar o efeito complementar das ações deste neurotransmissor nos

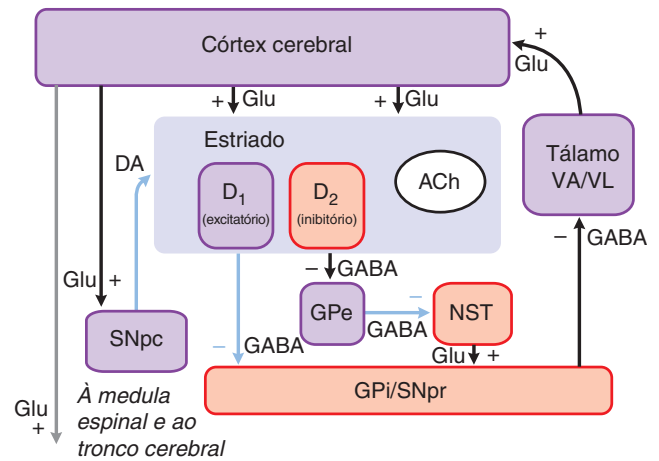


Figura 22-3 Os gânglios basais na doença de Parkinson. A anormalidade primária é a destruição dos neurônios dopaminérgicos da SNpc. Os neurônios estriatais que formam a via direta entre o estriado e a SNpr e a GPi expressam predominantemente o receptor D₁ *excitatório* da DA, enquanto os neurônios estriatais que se projetam à GPe e formam a via indireta expressam o receptor D₂ *inibitório*. Desse modo, a perda da estimulação dopaminérgica do estriado produz efeitos diferentes nas duas vias eferentes; a via direta que se dirige à SNpr e à GPi é menos ativa (*estruturas em roxo*), enquanto a atividade indireta é aumentada (*estruturas em vermelho*). O efeito final é que os neurônios da SNpr e da GPi tornam-se mais ativos. Isso acentua a inibição do tálamo VA/VL e diminui os estímulos excitatórios do córtex. As linhas em azul-claro indicam as vias primárias com atividade reduzida. (Ver definições das abreviaturas anatômicas na legenda da Figura 22-2.)

receptores D₁ e D₂, assim como a possibilidade de ocorrerem efeitos adversos que podem ser mediados pelos receptores D₃, D₄ ou D₅. Em segundo lugar, o modelo explica porque a reposição de DA não é a única abordagem eficaz ao tratamento da DP. Os fármacos que inibem os receptores colinérgicos são usados há muitos anos no tratamento do parkinsonismo. Embora seus mecanismos de ação não estejam totalmente esclarecidos, é provável que seu efeito seja mediado ao nível dos neurônios de projeção estriatais, que normalmente recebem estímulos colinérgicos dos interneurônios colinérgicos do estriado. Hoje, existem poucos fármacos clinicamente úteis para o parkinsonismo por suas ações por meio dos receptores do glutamato e do GABA, ainda que ambos exerçam funções fundamentais nos circuitos dos gânglios basais. Entretanto, essa classe constitui uma abordagem promissora para o desenvolvimento de novos fármacos (Hallet e Standaert, 2004).

Tratamento da doença de Parkinson

O Quadro 22-1 resume os fármacos usados comumente no tratamento da DP.

Levodopa. A levodopa (L-DOPA, L-3,4-diidroxifenilalanina) é o precursor metabólico da DA e isoladamente é o fármaco mais eficaz para o tratamento da DP. A DA propriamente dita é praticamente inerte e seus efeitos terapêuticos e adversos resultam da descarboxilação do composto original em DA. Quando é administrada por

Quadro 22-1

Fármacos comumente usados no tratamento da doença de Parkinson

FÁRMACO	DOSE INICIAL HABITUAL	FAIXA DA DOSE DIÁRIA	COMENTÁRIOS
Formulações de levodopa			
Carbidopa/levodopa	25 mg de carbidopa + 100 mg de levodopa (comprimido de “25/100”), 2-3 vezes/dia	200-1.200 mg de levodopa	
Carbidopa/levodopa de liberação contínua	50 mg de carbidopa + 200 mg de levodopa (comprimido de “50/200 de liberação contínua”), 2 vezes/dia	200-1.200 mg de levodopa	A biodisponibilidade é de 75% com a preparação de liberação imediata
Carbidopa/levodopa em comprimidos de desintegração oral	25 mg de carbidopa + 100 mg de levodopa (comprimido de “25/100”), 2-3 vezes/dia	200-1.200 mg de levodopa	
Inibidores da COMT			
Entacapona	200 mg em cada dose de levodopa/carbidopa	600-2.000 mg	
Tolcapona	100 mg com carbidopa/levodopa	100-300 mg	Pode ser hepatotóxica. Usar apenas nos pacientes que não respondem satisfatoriamente aos outros tratamentos. Requer monitoração da função hepática
Carbidopa/levodopa/entacapona	12,5 mg de carbidopa + 50 mg de levodopa + 200 mg de entacapona, 3 vezes/dia	150-1.200 mg de levodopa	
Agonistas da DA			
Apomorfina	2 mg subcutânea	6-18 mg, por via subcutânea	A trimetobenzamida é utilizada para atenuar as náuseas no início do tratamento
Bromocriptina	1,25 mg	2,5-15 mg/dia	Derivado do esporão-do-centeio; o uso prolongado está associado à fibrose das valvas cardíacas
Pramipexol	0,125 mg, 3 vezes/dia	1,5-4,5 mg	
Ropinirol	0,25 mg, 3 vezes/dia	1,5-24 mg	
Ropinirol de liberação prolongada	2 mg/dia	2-24 mg	
Inibidores da MAO			
Rasagilina	1 mg/dia	0,5-1 mg	
Selegilina	5 mg, 2 vezes/dia	2,5-10 mg	
Outros fármacos			
Triexifenidil, cloridrato	1 mg, 2 vezes/dia	2-15 mg	
Amantadina	100 mg, 2 vezes/dia	100-200 mg	

via oral, a levodopa é rapidamente absorvida no intestino delgado pelo sistema transportador dos aminoácidos aromáticos. As concentrações plasmáticas do fármaco geralmente atingem níveis máximos entre 0,5-2 h depois da administração de uma dose oral. A meia-vida plasmática é curta (1-3 h). A taxa e a amplitude da absorção da levodopa dependem da velocidade do esvaziamento gástrico, do pH do suco gástrico e do tempo durante o qual o fármaco fica exposto às enzimas degradativas presentes nas mucosas do estômago e do intestino. A competição pelos locais de absorção do intestino delgado com os aminoácidos da dieta também pode produzir efeitos significativos na absorção da levodopa; a administração junto com as refeições hiperproteicas retarda a absorção e diminui as concentrações plasmáticas de pico. A entrada do fármaco no SNC através da barreira hematoencefálica também é mediada por um transportador de membrana para aminoácidos aromáticos e a competição entre as proteínas da dieta e a levodopa pode ocorrer neste nível. No cérebro, ela é convertida em DA por descarboxilação, principalmente dentro das terminações pré-sinápticas dos neurônios dopaminérgicos do estriado. A DA produzida é responsável pela eficácia terapêutica desse fármaco na DP; depois de ser liberada, a DA é transportada de volta às terminações dopaminérgicas pelo mecanismo de captação pré-sináptica, ou é metabolizada pelas ações da MAO e da catecol-*O*-metiltransferase (COMT) (Figura 22-4).

Na prática clínica, a levodopa quase sempre é administrada em conjunto com um inibidor de ação periférica dos aminoácidos L-aromáticos descarboxilase, como

a carbidopa ou benserazida (disponível fora dos EUA), que não penetram bem no SNC. Se a levodopa for administrada isoladamente, o fármaco em grande parte é descarboxilado pelas enzimas presentes na mucosa intestinal e em outros tecidos periféricos, de modo que quantidades relativamente pequenas e inalteradas chegam à circulação cerebral e provavelmente < 1% entram no SNC. Além disso, a liberação de DA na circulação depois da conversão periférica da levodopa produz efeitos indesejáveis, principalmente náuseas. A inibição da descarboxilase periférica aumenta significativamente a fração da levodopa administrada que não é metabolizada e continua disponível para atravessar a barreira hematoencefálica (Figura 22-5) e reduz a incidência dos efeitos colaterais GIs.

Na maioria dos pacientes, a dose diária de 75 mg de carbidopa é suficiente para evitar a ocorrência de náuseas. Por essa razão, a preparação de carbidopa/levodopa prescrita mais comumente é de 25/100, contendo 25 mg de carbidopa e 100 mg de levodopa. Com essa preparação, os esquemas posológicos de três ou mais comprimidos por dia asseguram a inibição aceitável da descarboxilase na maioria dos casos. Ocasionalmente, alguns pacientes necessitam doses maiores de carbidopa para atenuar os efeitos colaterais gastrointestinais e a administração isolada de doses suplementares pode ser benéfica. A carbidopa/levodopa também está disponível em uma preparação de comprimidos de desintegração oral. Essa preparação pode ser útil aos pacientes que têm dificuldade de engolir, mas é importante salientar que a levodopa não é absorvida pela mucosa oral e, apesar disso, deve ser liberada no intestino delgado para ser absorvida. Por essa razão, o intervalo até o início da ação da preparação de desintegração oral não é consideravelmente diferente do observado com as preparações orais tradicionais.

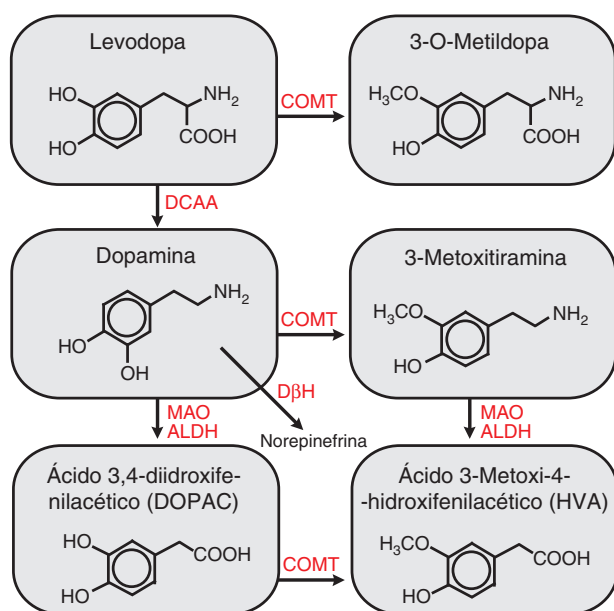


Figura 22-4 Metabolismo da levodopa (*L*-DOPA). ALDH, aldeído-desidrogenase; COMT, catecol-*O*-metiltransferase; DβH, dopamina-β-hidroxilase; DCAA, L-aminoácidos aromáticos descarboxilase; MAO, monoaminoxidase.

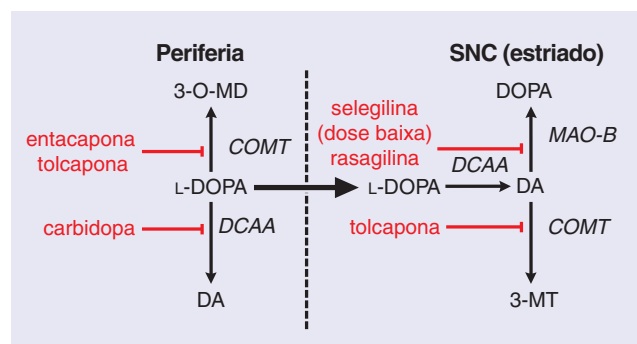


Figura 22-5 Preservação farmacológica da *L*-DOPA e da dopamina estriatal. O local de ação principal dos inibidores da catecol-*O*-metiltransferase (COMT) (inclusive tolcapona e entacapona) é na circulação periférica. Esses fármacos bloqueiam a *O*-metilação da levodopa (*L*-DOPA) e aumentam a fração do fármaco disponível para liberação ao cérebro. A tolcapona também produz efeitos no SNC. Os inibidores da MAO-B, inclusive selegilina e rasagilina em doses baixas, atuam no SNC e reduzem a desaminação oxidativa da DA e, deste modo, aumentam suas reservas vesiculares. DCAA, L-aminoácidos aromáticos descarboxilase; DA, dopamina; DOPA, ácido 3,4-diidroxi-fenilacético; MAO, monoaminoxidase; 3-MT, 3-metoxitiramina; 3-O-MD, 3-*O*-metil-DOPA.

O tratamento com levodopa pode produzir efeitos dramáticos em todos os sinais e sintomas da DP. Nos estágios iniciais da doença, a intensidade da melhora do tremor, da rigidez e da bradicinesia pode ser praticamente total. Na DP em estágio inicial, a duração dos efeitos benéficos da levodopa pode ser maior que o tempo de permanência do fármaco no plasma, sugerindo que o sistema dopaminérgico nigroestriatal conserve alguma capacidade de armazenar e liberar dopamina. A limitação principal do uso prolongado da levodopa é que, com o tempo, essa capacidade “amortecedora” aparente se perde e o estado motor do paciente pode flutuar de modo drástico a cada dose de levodopa, condição conhecida como *complicações motoras* da levodopa. Um problema comum é a ocorrência do fenômeno de “esgotamento”; cada dose de levodopa melhora efetivamente a mobilidade por algum tempo (talvez 1-2 h), mas a rigidez e a acinesia reaparecem rapidamente ao final do intervalo entre as doses. O aumento da dose e da frequência da administração pode atenuar essa situação, mas isso geralmente é limitado pela ocorrência de *discinesias*, ou movimentos involuntários anormais e excessivos. As discinesias são observadas mais comumente quando a concentração plasmática da levodopa está alta, embora em alguns casos as discinesias ou a distonia possam ser desencadeadas com níveis crescentes ou decrescentes. Esses movimentos podem ser tão desconfortáveis e incapacitantes quanto a rigidez e a acinesia da DP. Nos estágios mais avançados da doença, os pacientes oscilam rapidamente entre o estado “desligado” (sem qualquer efeito benéfico dos fármacos) e “ligado” (com efeitos benéficos, mas com discinesias incapacitantes), condição conhecida como *fenômeno liga/desliga*.

Evidências recentes sugeriram que a indução das complicações motoras possa resultar de um processo ativo de adaptação às variações dos níveis plasmáticos e cerebrais da levodopa. Esse processo de adaptação é aparentemente complexo e envolve não apenas as alterações da função dos receptores de DA, como também adaptações distais nos neurônios estriatais pós-sinápticos, inclusive modificações dos receptores do glutamato-NMDA (Hallett e Standaert, 2004). Quando os níveis da levodopa são mantidos constantes por meio da infusão intravenosa, as discinesias e as flutuações são significativamente reduzidas e a melhora clínica é mantida por vários dias depois de reiniciar o tratamento com levodopa oral (Mouradian e cols., 1990). Uma preparação de liberação contínua formada por carbidopa/levodopa em uma matriz de cera desgastável foi lançada no comércio na tentativa de produzir níveis plasmáticos mais estáveis da levodopa que os produzidos com a administração oral das preparações convencionais de carbidopa/levodopa. Essa preparação é útil em alguns casos, mas a absorção da formulação de liberação contínua não é totalmente previsível. Outras abordagens usadas para assegurar a liberação mais contínua da levodopa, inclusive as preparações em gel e transdérmicas, estão em fase de experimentação.

Uma questão importante que ainda não foi solucionada com relação ao uso da levodopa na DP é se este fármaco altera a evolução da doença ou simplesmente modifica seus sinais e sintomas. Um estudo randomizado recente forneceu evidências de

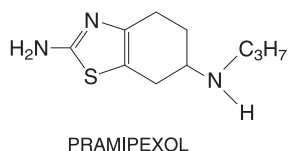
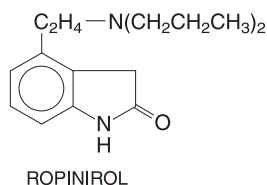
que a levodopa não produza qualquer efeito adverso na evolução da doença básica, mas também confirmou que as doses altas deste fármaco estão associadas ao início mais precoce das discinesias (Fahn e cols., 2004). A maioria dos métodos adota uma abordagem pragmática, ou seja, usando levodopa apenas quando os sintomas da DA causam limitações funcionais e os outros tratamentos são inadequados ou mal tolerados.

Além das complicações motoras e das náuseas, vários outros efeitos adversos podem ser associados ao tratamento com levodopa. Um dos mais frequentes e incômodos é a indução de alucinações e confusão, principalmente nos pacientes idosos ou com disfunção cognitiva pré-existente. Esses efeitos adversos geralmente limitam a capacidade de controlar adequadamente os sintomas do parkinsonismo. Os antipsicóticos convencionais (p. ex., fenotiazinas) são eficazes no controle da psicose induzida pela levodopa, mas podem causar agravamento acentuado do parkinsonismo, principalmente por suas ações no receptor D₂ de DA. Uma abordagem alternativa tem sido a de utilizar antipsicóticos “atípicos” (Capítulo 16). Entretanto, nem todos esses fármacos são igualmente úteis nessas condições e alguns dos antipsicóticos “atípicos” podem até mesmo agravar os sintomas da DP. A clozapina e a quetiapina são os dois fármacos aparentemente mais eficazes e mais bem tolerados pelos pacientes com DP avançada (Friedman e Factor, 2000).

A descarboxilação periférica da levodopa e a liberação de DA na circulação podem ativar os receptores dopaminérgicos vasculares e causar hipotensão ortostática. A administração da levodopa com inibidores inespecíficos da MAO (p. ex., fenelzina e tranilcipromina) acentua significativamente as ações da levodopa e pode desencadear crises hipertensivas potencialmente fatais e hiperreflexia; os inibidores inespecíficos da MAO sempre devem ser interrompidos no mínimo 14 dias antes de iniciar o tratamento com levodopa (note que esta proibição não se aplica aos inibidores específicos da MAO-B, como selegilina e rasagilina que, conforme será ressaltado adiante, geralmente são usadas sem riscos em combinação com levodopa). A interrupção súbita do tratamento com levodopa ou outros agentes dopaminérgicos pode desencadear a *síndrome neuroleptica maligna*, que se caracteriza por confusão, rigidez e hipertermia e é um efeito adverso potencialmente fatal.

Agonistas dos receptores de dopamina. Uma alternativa para o tratamento com levodopa é usar fármacos que atuam como agonistas diretos nos receptores dopaminérgicos estriatais e esta abordagem tem várias vantagens potenciais. Como a conversão enzimática desses fármacos não é necessária à sua atividade, eles não dependem da capacidade funcional dos neurônios nigroestriatais. Os agonistas dos receptores dopaminérgicos utilizados clinicamente têm ações significativamente mais prolongadas do que a da levodopa e, em geral, estes fármacos são úteis ao tratamento das oscilações dependentes da dose da função motora e podem ser úteis à profilaxia das complicações motoras. Por fim, os agonistas dos receptores de DA podem modificar a evolução da DP porque reduzem a liberação endógena deste neurotransmissor, bem como a necessidade de administrar levodopa exógena e, deste modo, diminuem a produção dos radicais livres.

Dois agonistas dos receptores de DA utilizados por via oral e administrados comumente no tratamento da DP são ropinirol e pramipexol.



Esses fármacos são mais bem tolerados e praticamente substituíram os mais antigos (p. ex., bromocriptina, pergolida), cujas doses precisam ser tituladas mais lentamente. A pergolida foi retirada do mercado americano em 2007 porque causava fibrose das valvas cardíacas. O ropinirol e o pramipexol têm atividades seletivas nos receptores da classe D₂ (especificamente, D₂ e D₃) e pouca ou nenhuma atividade nos receptores da classe D₁. Esses dois fármacos são bem absorvidos por via oral e produzem ações terapêuticas semelhantes. Assim como ocorre com a levodopa, esses fármacos podem atenuar os sintomas clínicos da DP. A duração da ação dos agonistas da DA (8-24 h) geralmente é maior que a da levodopa (6-8 h) e eles são particularmente eficazes no tratamento dos pacientes que desenvolveram fenômenos de liga/desliga. O ropinirol também está disponível em uma preparação de liberação prolongada para administração em dose única diária, que é mais conveniente e pode reduzir os efeitos adversos relacionados com as doses intermitentes. O pramipexol e o ropinirol podem causar alucinações ou confusão semelhantes às observadas com a levodopa e também podem causar náuseas e hipotensão ortostática. Esses fármacos devem ser iniciados em doses baixas e aumentados lentamente de modo a atenuar os efeitos colaterais. Assim como ocorre com a própria levodopa, os agonistas da DA também estão associados à fadiga e à sonolência. Em alguns casos, a sonolência pode ser muito grave e, em vários pacientes, foram descritos episódios súbitos de sonolência irresistível com acidentes automobilísticos subsequentes (Frucht e cols., 1999). Embora não seja uma complicação comum, é recomendável alertar os pacientes quanto a essa possibilidade e substituir por outro fármaco quando ocorre sonolência.

Apomorfina. A apomorfina é um agonista dopaminérgico que pode ser administrado por meio de injeção subcutânea. Esse fármaco possui grande afinidade pelos receptores D₄; afinidade moderada pelos receptores D₂, D₃ e D₅ e pelos receptores adrenérgicos α_{1D}, α_{2B} α_{2C}; e pouca afinidade pelos receptores D₁. A apomorfina tem sido usada na Europa há muitos anos e recentemente foi aprovada pelo FDA como “resgate” para o tratamento

intermitente agudo dos episódios de “desligamento” dos pacientes com respostas flutuantes ao tratamento dopaminérgico.

A apomorfina produz os mesmos efeitos colaterais descritos antes para os agonistas de DA orais. Além disso, esse fármaco é emetogênico e requer o uso de um agente antiemético antes e depois do tratamento. A trimetobenzamida oral na dose de 300 mg 3 vezes/dia deve ser iniciada três dias antes da primeira dose de apomorfina e mantida ao menos durante os primeiros dois meses de tratamento. Existem casos descritos de hipotensão profunda e perda da consciência quando a apomorfina foi administrada junto com a ondansetrona; por esta razão, o uso simultâneo da apomorfina com agentes antieméticos do grupo dos antagonistas dos receptores 5-HT₃ está contraindicado. Outros efeitos colaterais potencialmente graves da apomorfina são prolongamento do QT, reações no local das injeções e desenvolvimento de um padrão de uso abusivo, que se caracteriza pela administração das doses a intervalos cada vez menores, resultando em alucinações, discinesia e comportamento anormal. Em vista desses efeitos adversos potenciais, o uso da apomorfina é apropriado apenas quando outras medidas (p. ex., agonistas orais da dopamina ou inibidores da COMT) não tiverem conseguido controlar os episódios de “desligamento”. O tratamento com apomorfina deve ser iniciado em condições nas quais o paciente possa ser monitorado cuidadosamente e com aplicação de uma dose de teste de 2 mg. Se essa dose inicial for bem tolerada, ela pode ser aumentada lentamente até o máximo de 6 mg. Para o controle eficaz dos sintomas, os pacientes podem necessitar de três ou mais injeções diárias.

Inibidores da catecol-O-metiltransferase (COMT). Os fármacos disponíveis para o tratamento da DP incluem os inibidores da enzima COMT, que junto com a MAO, metaboliza a levodopa e a DA. A COMT transfere um grupo metila do doador S-adenosil-L-metionina, formando os compostos farmacologicamente inativos 3-O-metil-DOPA (a partir da levodopa) e 3-metoxitiramina (a partir da DA) (Figura 22-5). Quando a levodopa é administrada por via oral, cerca de 99% do fármaco são catabolizados e não chegam ao cérebro. A maior parte é convertida pela aminoácidos L-aromáticos descarboxilase (DCAA) em DA, que causa náuseas e hipotensão. O acréscimo de um inibidor da DCAA, como a carbidopa, reduz a formação de DA, mas aumenta a fração de levodopa que é metilada pela COMT. A ação terapêutica principal dos inibidores da COMT é bloquear essa conversão periférica da levodopa em 3-O-metil-DOPA, ampliando a meia-vida plasmática do fármaco e também a fração da dose que chega ao SNC.

Hoje, existem dois inibidores da COMT disponíveis para uso clínico nos EUA: tolcapona e entacapona. Nos estudos duplo-cegos, esses dois fármacos reduziram os sintomas clínicos do “esgotamento” nos pacientes tratados com levodopa/carbidopa (Parkinson Study Group, 1997). Os dois fármacos diferem apenas quanto às suas propriedades farmacocinéticas e seus efeitos adversos: a tolcapona tem ação relativamente longa, possibilitando a administração de duas ou três doses por dia, e parece atuar por inibição central e periférica da COMT. A entacapona tem ação curta (cerca de 2 h)

e geralmente é administrada junto com cada dose de levodopa/carbidopa. A ação da entacapona é atribuível principalmente à inibição periférica da COMT. Os efeitos adversos comuns desses fármacos são semelhantes aos observados nos pacientes tratados apenas com levodopa/carbidopa e incluem náuseas, hipotensão ortostática, sonhos vívidos, confusão e alucinações. Um efeito adverso importante associado à tolcapona é a hepatotoxicidade. Até 2% dos pacientes tratados tiveram aumentos dos níveis séricos da alanina e do aspartato aminotransferases; existem descritos no mínimo três casos fatais de insuficiência hepática fulminante em pacientes que usavam tolcapona, o que resultou no acréscimo de um alerta na bula do produto. Hoje, a tolcapona deve ser usada apenas nos pacientes que não tiverem respondido aos outros tratamentos e, ainda assim, sob monitoração cuidadosa da função hepática. A entacapona não foi associada à hepatotoxicidade e não requer monitoração específica. Além disso, esse último fármaco também está disponível em combinações de doses fixas com levodopa/carbidopa.

Inibidores seletivos da MAO-B. Duas isoenzimas da MAO oxidam as monoaminas. Embora as duas isoenzimas (MAO-A e MAO-B) estejam presentes nos tecidos periféricos e inativem as monoaminas de origem intestinal, a isoenzima MAO-B é a forma predominante no estriado e é a responsável pela maior parte do metabolismo oxidativo da DA no cérebro. Dois inibidores seletivos da MAO-B são utilizados no tratamento da DP: selegilina e rasagilina. Quando são usados nas doses recomendadas, esses fármacos inativam seletivamente a MAO-B por inibição irreversível da enzima (Elmer e Bertoni, 2008) e produzem efeitos benéficos modestos nos sintomas da DP. Ao contrário dos inibidores inespecíficos da MAO (como a fenelzina, a tranilcipromina e a isocarboxazida), os inibidores seletivos da MAO-B não inibem substancialmente o metabolismo periférico das catecolaminas e podem ser utilizados com levodopa sem riscos aos pacientes. Esses fármacos também não produzem o chamado “efeito do queijo”, ou seja, a potencialização potencialmente fatal da ação das catecolaminas observada quando os pacientes tratados com inibidores inespecíficos da MAO ingerem aminas simpaticomiméticas de ação indireta (inclusive tiramina presente em alguns queijos e no vinho).

A selegilina tem sido usada há muitos anos no tratamento sintomático da DP e geralmente é bem tolerada pelos pacientes mais jovens com DP em estágio inicial ou em sua forma branda. Nos pacientes com DP mais avançada ou com disfunção cognitiva concomitante, a selegilina pode acentuar os efeitos motores e cognitivos adversos da levodopa. Os metabólitos da selegilina são anfetamina e metanfetamina, que podem causar ansiedade, insônia e outros efeitos adversos. Recentemente, a selegilina foi disponibilizada na forma de comprimidos de desintegração oral bem como em adesivos transdérmicos. Essas duas vias de administração pretendem reduzir o metabolismo hepático da primeira passagem e diminuir a formação dos metabólitos da anfetamina.

Ao contrário da selegilina, a rasagilina não gera metabólitos indesejáveis da anfetamina. Nos estudos clínicos randomizados e controlados, a monoterapia com rasagilina foi eficaz na DP em fase inicial. O tratamento coadjuvante reduziu significativamente

os sintomas de “desligamento” associados à levodopa nos pacientes com DP avançada.

Uma consequência da inibição da MAO-B no cérebro é a redução do catabolismo global da DA, que pode reduzir a formação dos radicais livres potencialmente tóxicos. Essa observação resultou em estudos que investigaram se a inibição da MAO-B poderia alterar a taxa de progressão da neurodegeneração observada na DP. A função protetora potencial da selegilina na DP idiopática foi avaliada em vários estudos randomizados envolvendo vários centros de pesquisa; embora houvesse algumas evidências a favor de um efeito neuroprotetor, os resultados foram obscurecidos pela dificuldade de diferenciar entre os efeitos neuroprotetores a longo prazo e os efeitos sintomáticos a curto prazo (Parkinson Study Group, 1993; Yacoubian e Standaert, 2008). Um estudo mais recente com desenho diferente produziu resultados mais convincentes, sugerindo que a rasagilina tenha efeito neuroprotetor (Olanow, 2008).

Embora os inibidores seletivos da MAO-B geralmente sejam bem tolerados, algumas interações farmacológicas podem ser incômodas. Como também ocorre com os inibidores inespecíficos da MAO, a selegilina pode causar estupor, rigidez, agitação e hipertermia quando administrada com o analgésico meperidina. Embora o mecanismo dessa interação ainda não esteja esclarecido, a selegilina ou a rasagilina não deve ser administrada simultaneamente com meperidina. Também existem relatos de efeitos adversos resultantes da administração simultânea dos inibidores da MAO-B com antidepressivos tricíclicos ou inibidores da recaptação da serotonina. Entretanto, as interações com os antidepressivos não são comuns e muitos pacientes utilizam essas combinações sem qualquer interação adversa aparente; no entanto, a administração concomitante de selegilina ou rasagilina com agentes serotoninérgicos deve ser realizada com cautela, principalmente nos pacientes tratados com doses altas dos inibidores da recaptação da serotonina.

Antagonistas dos receptores muscarínicos. Os antagonistas dos receptores muscarínicos da acetilcolina foram amplamente utilizados no tratamento da DP, antes da descoberta da levodopa. As bases biológicas das ações terapêuticas dos agentes anticolinérgicos não estão totalmente esclarecidas. Esses fármacos podem atuar no neostriado por meio de receptores que normalmente medeiam a resposta à inervação colinérgica intrínseca desta estrutura e que se originam principalmente dos interneurônios estriatais colinérgicos. Vários receptores muscarínicos colinérgicos foram clonados (Capítulos 9 e 14); assim como acontece aos receptores de DA, eles também são GPCRs. Existem cinco subtipos de receptores muscarínicos identificados e todos os cinco provavelmente estão presentes no estriado, embora cada um tenha distribuição diversa (Hersch e cols., 1994). Os fármacos anticolinérgicos usados atualmente no tratamento da DP são triexifenidil (2-4 mg 3 vezes/dia), mesilato de benztropina (1-4 mg 2 vezes/dia) e cloridrato de difenidramina (25-50 mg 3 ou 4 vezes/dia). A difenidramina também é um antagonista H₁ da histamina (Capítulo 32). Todos esses fármacos possuem atividade antiparkinsoniana modesta e são utilizados apenas no tratamento da DP em estágio inicial ou como coadjuvantes ao tratamento dopamimético. Os efeitos adversos são atribuídos às suas propriedades anticolinérgicas. Os efeitos colaterais mais

desagradáveis são sedação e confusão mental. Além disso, eles podem causar constipação, retenção urinária e borramento visual associado à cicloplegia. Todos os anticolinérgicos devem ser usados com cautela nos pacientes com glaucoma de ângulo fechado (Capítulo 65).

Amantadina. A amantadina é um antiviral usado para a profilaxia e o tratamento da *influenza A* (Capítulo 58), que também possui atividade antiparkinsoniana. A amantadina parece alterar a liberação de DA no estriado, tem propriedades anticolinérgicas e bloqueia os receptores de glutamato do tipo NMDA. Contudo, ainda não está bem claro quais dos efeitos farmacológicos da amantadina são responsáveis pelas ações antiparkinsonianas. De qualquer forma, seus efeitos na DP são modestos e a amantadina é usada como tratamento inicial para pacientes com doença branda. Esse fármaco também pode ser útil como coadjuvante para pacientes tratados com levodopa e que apresentam flutuações dependentes da dose e discinesias. As propriedades antidiscinéticas da amantadina foram atribuídas às suas ações nos receptores do NMDA (Hallett e Standaert, 2004), embora a memantina (um antagonista do receptor do NMDA muito semelhante, discutido mais adiante) não pareça produzir esse efeito.

Em geral, a amantadina é administrada na dose de 100 mg 2 vezes/dia e é bem tolerada. Tontura, letargia, efeitos anticolinérgicos e distúrbios do sono, além de náuseas e vômitos, têm sido observados ocasionalmente, mas ainda que ocorram, eles são brandos e reversíveis.

Tratamentos neuroprotetores para doença de Parkinson. Seria desejável desenvolver um tratamento que modificasse a degeneração progressiva responsável pela DP, em vez de simplesmente controlar seus sintomas. Hoje, as estratégias de pesquisa baseiam-se nos mecanismos da doença descritos antes (p. ex., metabolismo energético, estresse oxidativo, fatores ambientais desencadeantes e excitotoxicidade) e nas descobertas relacionadas com a genética da DP (Yacoubian e Standaert, 2008). Vários estudos investigaram os efeitos neuroprotetores potenciais dos fármacos existentes. Em um estudo randomizado controlado, a levodopa não agravou a doença. Alguns efeitos benéficos persistiram por várias semanas depois da interrupção do tratamento, mas ainda não está claro se estes efeitos realmente eram “neuroprotetores” (Fahn e cols., 2004).

Duas experiências tentaram avaliar o efeito do pramipexol ou do ropinirol na neurodegeneração da DP (Whone e cols., 2003; Parkinson Study Group, 2002). Essas duas pesquisas demonstraram que, nos pacientes tratados com um desses agonistas, houve redução da taxa de desaparecimento dos marcadores da neurotransmissão dopaminérgica medidos por imageamento cerebral, em comparação com um grupo semelhante de pacientes tratados com levodopa. Esses resultados intrigantes devem ser analisados com cautela, principalmente porque há significativa incerteza quanto à relação entre as técnicas de imageamento usadas e a taxa real de neurodegeneração (Albin e Frey, 2003).

A inibição da MAO-B no cérebro reduz o catabolismo global da DA e isto pode reduzir a formação dos radicais livres potencialmente tóxicos e, deste modo, a progressão da neurodegeneração associada à DP. A função protetora da selegilina na DP idiopática

foi avaliada em vários estudos randomizados envolvendo diversos centros de pesquisa. Infelizmente, foi difícil diferenciar entre os efeitos neuroprotetores a longo prazo e os efeitos sintomáticos a curto prazo nesses estudos iniciais (Parkinson Study Group, 1993; Yacoubian e Standaert, 2008). Um estudo com desenho diferente demonstrou mais convincentemente um efeito neuroprotetor da rasagilina (2008).

Outra estratégia em estudo é a utilização dos compostos que aumentam o metabolismo energético celular, como a coenzima Q10, um cofator necessário à cadeia de transporte dos elétrons nas mitocôndrias. Um estudo de pequeno porte demonstrou que esse fármaco foi bem tolerado na DP e sugeriu que a coenzima Q10 possa retardar a evolução da doença (Shults e cols., 2002). Um estudo muito mais amplo está em andamento. Os tratamentos que atuam diretamente nas moléculas implicadas na patogenia da DP ainda estão em seus primórdios e podem depender de técnicas de administração não convencionais, inclusive a terapia gênica (Lewis e Standaert, 2008).

Resumo clínico. O tratamento farmacológico da DP deve ser individualizado caso a caso. O tratamento farmacológico não é obrigatório nos estágios iniciais da doença e muitos pacientes podem ser controlados por algum tempo com exercícios e modificações do estilo de vida. Para os pacientes com sintomas brandos, os inibidores da MAO-B, a amantadina ou (para os mais jovens) os anticolinérgicos são opções razoáveis. Na maioria dos casos, o tratamento com um agente dopaminérgico (levodopa ou um agonista da DA) por fim torna-se necessário. Estudos clínicos controlados de grande porte forneceram evidências convincentes de redução das flutuações motoras dos pacientes que utilizaram agonistas da DA como tratamento inicial. Contudo, esse efeito benéfico acompanhou-se de aumento da incidência de efeitos adversos, principalmente sonolência e alucinações (Parkinson Study Group, 2000; Rascol e cols., 2000). Os médicos preferem utilizar um agonista da DA como tratamento inicial dos pacientes mais jovens de forma a atenuar a ocorrência das complicações motoras. Para os pacientes mais idosos ou que apresentam comorbidades significativas, a levodopa/carbidopa geralmente é bem tolerada.

DOENÇA DE ALZHEIMER (DA)

Resumo clínico. Na DA, a região cerebral mais suscetível à disfunção neuronal e à perda dos neurônios é o lobo temporal medial, inclusive o córtex entorrinal e o hipocampo. Os sinais e sintomas típicos dos estágios iniciais da DA são atribuídos à disfunção dessas estruturas, que causa perda transitória da memória anterógrada; perguntas repetitivas, colocação dos objetos em locais inadequados, perda dos compromissos agendados e esquecimento dos detalhes do cotidiano. O paciente típico apresenta *déficit* de memória perceptível por ele e/ou pelos familiares, mas o problema não é grave a ponto de limitar as funções da vida diária. Como os critérios atuais do diagnóstico da DA exigem a existência de demência

Figura 22-6 Processos moleculares e celulares possivelmente envolvidos na patogenia da DA. (Segundo Roberson ED, Mucke L. 100 years and counting: Prospects for defeating Alzheimer's Disease. Science. 2006; 314:781-784. Reproduzida com autorização da AAAS.)

proteína tau, resultando em disfunção neuronal e morte celular. Na DA autossômica dominante, o A β acumula-se em consequência das mutações que resultam na sua produção excessiva. A causa desses níveis cerebrais altos de A β na DA esporádica de início tardio não está clara, mas provavelmente se deve à depuração reduzida, em vez de à produção aumentada.

A agregação do A β é um evento importante na patogenia da DA. Embora as placas consistam em fibrilas extremamente ordenadas de A β , parece que os oligômeros solúveis de A β (talvez tão pequenos quanto dímeros) sejam mais patogênicos. A tau também se agrega para formar os filamentos helicoidais duplos, que constituem os emaranhados neurofibrilares. As modificações pós-translaçionais da tau, inclusive fosforilação, proteólise e outras alterações, resultam na perda das funções normais desta proteína e no aumento de sua propensão a agregar. Os mecanismos pelos quais o A β e a tau provocam disfunção e morte dos neurônios podem incluir a interferência direta com a transmissão sináptica e a plasticidade, a excitotoxicidade, o estresse oxidativo e a neuroinflamação. Os fatores responsáveis pela suscetibilidade seletiva de determinados neurônios corticais aos efeitos patológicos da DA ainda são desconhecidos.

Neuroquímica. O distúrbio neuroquímico mais marcante na DA é uma deficiência de acetilcolina (ACh). As bases anatômicas da deficiência colinérgica são a atrofia e a degeneração dos neurônios colinérgicos subcorticais, principalmente dos que se localizam no prosencéfalo basal (núcleo basal de Meynert) e fornecem inervação colinérgica ao córtex cerebral. A deficiência seletiva de ACh na DA e também a observação de que os antagonistas colinérgicos centrais (como a atropina) podem induzir um estado confusional até certo ponto semelhante à demência da DA, levaram à “hipótese colinérgica” que propõe que a deficiência deste neurotransmissor seja fundamental à patogenia dos sinais e sintomas da doença (Perry, 1986). Embora o entendimento da DA como uma “síndrome de deficiência colinérgica” seja útil, é importante lembrar que o déficit observado nesta doença é muito mais complexo. A DA afeta vários sistemas de neurotransmissores, inclusive glutamato, 5-HT e neuropeptídeos, e

há destruição não apenas dos neurônios colinérgicos, mas também das estruturas corticais e hipocâmpais que recebem os estímulos colinérgicos.

Tratamento da doença de Alzheimer

Hoje, não existe tratamento capaz de alterar a evolução da DA. Embora estejam sendo realizadas tentativas vigorosas de desenvolver fármacos que atuassem no A β , na tau, na apoE e nas outras moléculas envolvidas na patogenia da DA (Roberson e Mucke, 2006), o tratamento disponível atualmente consegue apenas atenuar os sintomas.

Tratamento dos sintomas cognitivos. Hoje, a ampliação da transmissão colinérgica é a base do tratamento para DA. Três fármacos — donepezila, rivastigmina e galantamina — são amplamente utilizados com essa finalidade; um quarto fármaco — a tacrina — foi o primeiro aprovado para tratar a DA, mas raramente é utilizado atualmente porque causa efeitos colaterais muito mais extensivos que os fármacos mais modernos (Quadro 22-2). Todos esses quatro fármacos são antagonistas reversíveis das colinesterases, enzimas que atuam no sentido de limitar a neurotransmissão colinérgica catalisando a clivagem da acetilcolina na fenda sináptica em colina e acetato (Capítulo 10). Os inibidores de colinesterase são a primeira opção geral para o tratamento sintomático dos déficits cognitivos associados à DA branda a moderada. Nos estudos clínicos (Birks, 2006), esses fármacos produziram efeitos benéficos na função cognitiva, ainda que muito modestos. Os inibidores de colinesterase também são amplamente utilizados para tratar outras doenças neurodegenerativas com déficits colinérgicos, inclusive demência com cor-

Quadro 22-2

Inibidores de colinesterase utilizados no tratamento da doença de Alzheimer

	DONEPEZILA	RIVASTIGMINA	GALANTAMINA	TACRINA ^a
Enzimas inibidas ^b	AChE	AChE, BuChE	AChE	AChE, BuChE
Mecanismo	Não competitivo	Não competitivo	Competitivo	Não competitivo
Dose de manutenção típica ^c	10 mg/dia	9,5 mg/24 h (transdérmica) 3-6 mg 2 vezes/dia (oral)	8-12 mg 2 vezes/dia (liberação imediata) 16-24 mg/dia (liberação ampliada)	20 mg, 4 vezes/dia
Indicações aprovadas pelo FDA	DA branda a grave	DA branda a moderada DDP branda a moderada ^d	DA branda a moderada	DA branda a moderada
Metabolismo ^e	CYP2D6, CYP3A4	Esterases	CYP2D6, CYP3A4	CYP1A2

^aA tacrina foi o primeiro inibidor de colinesterase aprovado para o tratamento da DA, mas hoje raramente é utilizada porque causa hepatotoxicidade e outros efeitos adversos. ^bA AChE (acetilcolinesterase) é a colinesterase principal no cérebro; a BuChE (butirilcolinesterase) é uma colinesterase presente no soro e no plasma, que se encontra hiper-regulada no cérebro da DA. ^cAs doses iniciais típicas constituem a metade da dose de manutenção e são administradas durante o primeiro mês de tratamento. ^dDDP, demência da doença de Parkinson. ^eOs fármacos metabolizados pelo CYP2D6 e CYP3A4 estão sujeitos à elevação das concentrações quando são administrados simultaneamente com outros fármacos que reconhecidamente inibem estas enzimas, inclusive cetoconazol e paroxetina. Do mesmo modo, os níveis da tacrina aumentam com a administração simultânea dos inibidores do CYP1A2 como teofilina, cimetidina e fluvoxamina.

púsculos de Lewis (Bhasin e cols., 2007) e demência vascular (Kavirajan e Schneider, 2007). Além disso, esses fármacos são utilizados ocasionalmente no DCB, no qual também produzem efeitos sintomáticos benéficos, embora não retardem a progressão para DA (Raschetti e cols., 2007). Em geral, esses fármacos são bem tolerados e os efeitos colaterais mais comuns são desconforto GI, câibras musculares e sonhos alterados. Em vista das suas propriedades colinérgicas e potencialmente vagotônicas, eles devem ser utilizados com cautela pelos pacientes com bradicardia ou síncope.

A memantina é utilizada como fármaco coadjuvante ou alternativo aos inibidores de colinesterase para tratar DA e também é usada frequentemente para tratar outras demências neurodegenerativas. A memantina é um antagonista não competitivo do receptor de glutamato do tipo NMDA e interage com o sítio de ligação do Mg^{2+} no canal do receptor de forma a impedir a ativação excessiva e, ao mesmo tempo, preservar a função normal (Lipton, 2007). Esse fármaco reduz expressivamente a taxa de deterioração clínica dos pacientes com DA moderada a grave (Raina e cols., 2008). Ainda não está claro se isso é atribuível a um efeito realmente modificador da doença (possivelmente em razão da excitotoxicidade reduzida), ou é um efeito sintomático do fármaco. Os efeitos adversos da memantina incluem cefaleia e tontura, mas geralmente são brandos e reversíveis. Esse fármaco é excretado pelos rins e as doses devem ser reduzidas nos pacientes com disfunção renal grave.

Tratamento dos sintomas comportamentais. Além do declínio cognitivo, os sintomas comportamentais e psiquiátricos da demência (SPCD) são comuns, principalmente nos estágios intermediários da doença. Esses sintomas incluem irritabilidade e agitação, paranoia e ilusões, perambulação, ansiedade e depressão e são as causas principais de angústia dos cuidadores e, em geral, resultam na internação dos pacientes nas instituições asilares. O tratamento pode ser difícil e as abordagens não farmacológicas geralmente devem ser utilizadas primeiro (Beier, 2007; Sink e cols., 2005).

Também existem várias opções farmacológicas. Além dos seus efeitos nos parâmetros cognitivos, os inibidores de colinesterase e a memantina reduzem alguns dos SPCD (Maidment e cols., 2008; Trinh e cols., 2003). Entretanto, seus efeitos são modestos e esses fármacos não controlam alguns dos sintomas mais incômodos, inclusive agitação (Howard e cols., 2007). Além disso, como a maioria dos pacientes com DA já estão sendo tratados com esses fármacos, geralmente são necessárias outras opções quando ocorrem sintomas comportamentais.

Os antipsicóticos atípicos como a risperidona, a olanzapina e a quetiapina (Capítulo 16) são as opções mais eficazes para o tratamento da agitação e da psicose da DA. A risperidona e a olanzapina são eficazes, mas seu uso geralmente é limitado por seus efeitos colaterais,

inclusive parkinsonismo, sedação e quedas (Schneider e cols., 2006). Além disso, a administração dos antipsicóticos atípicos aos pacientes idosos com psicose associada à demência foi associada a um risco mais alto de acidente vascular encefálico e mortalidade global (Douglas e Smeeth, 2008; Schneider e cols., 2005); isto levou o FDA a ordenar a inclusão de um alerta nas bulas de todos os fármacos desse grupo. Infelizmente, existem poucas alternativas eficazes.

Os estabilizadores do humor (Capítulo 16) têm sido o foco de vários estudos sobre tratamento dos SPCD. Estudos demonstraram que a carbamazepina produziu alguns efeitos benéficos nas experiências de pequeno porte, MS também acarreta vários riscos aos idosos, principalmente as interações farmacológicas potenciais. Existem poucas evidências de efeito benéficos com o ácido valproico. O lítio é especialmente interessante em função de sua capacidade de inibir a cinase glicogênio-sintetase que foi implicada na patogenia da DA, mas os resultados das experiências clínicas são limitados e ainda existem preocupações quanto à faixa terapêutica exígua nos pacientes idosos. As benzodiazepinas (Capítulo 17) podem ser usadas ocasionalmente para controlar a agitação aguda, mas não são recomendadas para o tratamento prolongado porque causam efeitos colaterais na cognição e acarretam outros riscos à população idosa. O antipsicótico típico haloperidol (Capítulo 16) pode ser útil para controlar a agitação, mas a sedação e os sintomas extrapiramidais limitam sua utilização no controle de episódios agudos.

Os antidepressivos (Capítulo 15) podem ser úteis no tratamento dos SPCD, principalmente quando a depressão ou a ansiedade contribuem. Em razão dos efeitos anticolinérgicos adversos dos antidepressivos tricíclicos, os antidepressivos serotoninérgicos são preferíveis. Em geral, esses fármacos são bem tolerados. A trazodona produz efeitos benéficos modestos, mas na maioria dos casos os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) são os fármacos preferidos.

Resumo clínico. O paciente típico com DA nos estágios iniciais de sua evolução provavelmente deve ser tratado com um inibidor de colinesterase. Os pacientes e seus familiares devem ser avisados de que uma meta realista do tratamento é retardar temporariamente a progressão ou, no mínimo, reduzir a taxa de declínio em vez de alcançar a recuperação completa da função cognitiva. À medida que a doença avança, a memantina pode ser acrescentada ao esquema de tratamento. Os sintomas comportamentais geralmente são controlados com um antidepressivo serotoninérgico ou, quando são graves a ponto de aumentar o risco de morte, um antipsicótico típico. Outro aspecto importante do tratamento farmacológico da DA é interromper o uso dos fármacos que tendem a agravar os déficits cognitivos, principalmente anticolinérgicos, benzodiazepinas e outros hipnótico-sedativos.

DOENÇA DE HUNTINGTON (DH)

Manifestações clínicas. A DH é um distúrbio hereditário autossômico dominante que se caracteriza por perdas progressivas da coordenação motora e da função cognitiva nos pacientes de meia-idade. Os sinais e sintomas

na maioria dos casos. Outras doenças neurodegenerativas também se originam da expansão de uma repetição CAG, incluindo-se as ataxias espinocerebelares hereditárias e a doença de Kennedy, um distúrbio hereditário raro dos neurônios motores.

Vulnerabilidade seletiva. O mecanismo pelo qual a expansão das repetições dos trinucleotídeos resulta nas manifestações clínicas e patológicas da DH é desconhecido. A mutação dessa doença está localizada dentro de um gene grande (10 quilobases) conhecido como *IT15*. Esse gene codifica uma proteína com cerca de 348.000 DA. A repetição dos trinucleotídeos que codifica o aminoácido glutamina, ocorre na extremidade 5'5' do *IT15* e é seguida diretamente de uma segunda repetição mais curta do (CCG)_n que codifica a prolina. A proteína denominada huntingtina não se assemelha a qualquer outra proteína conhecida e as pesquisas não conseguiram identificar a função normal dessa proteína. Camundongos com supressão genética da huntingtina morrem precocemente ainda no período embrionário e, por essa razão, esta proteína deve ter uma função celular essencial. É possível que a mutação provoque um *ganho de função*, ou seja, a proteína mutante adquire uma função ou propriedade nova, que não é compartilhada pela proteína normal. O tipo de ganho funcional ainda não está definido, embora algumas evidências indiquem efeitos no metabolismo energético da célula e na transcrição dos genes (Imarisio, 2008).

Tratamento da doença de Huntington

Tratamento sintomático. O tratamento sintomático dos pacientes com DH enfatiza o uso seletivo de alguns fármacos (Shoulson, 1992). Nenhum dos fármacos disponíveis hoje retarda a progressão da doença. Os pacientes com essa doença geralmente são muito sensíveis aos efeitos colaterais dos fármacos. O tratamento é necessário aos pacientes deprimidos, irritáveis, paranoides, excessivamente ansiosos ou psicóticos. A depressão pode ser tratada eficazmente com antidepressivos convencionais, com o inconveniente de que os fármacos com perfis anticolinérgicos significativos podem agravar a coreia. A fluoxetina (Capítulo 15) é eficaz no tratamento da depressão e da irritabilidade demonstradas pelos pacientes com HD sintomática. A carbamazepina (Capítulo 21) também foi considerada eficaz na depressão. A paranoia, os estados ilusionais e a psicose geralmente precisam ser tratados com antipsicóticos, mas as doses necessárias em geral são menores que as comumente usadas nos distúrbios psiquiátricos primários (Capítulo 16). Esses fármacos também deprimem a função cognitiva e a mobilidade e, por essa razão, devem ser usados nas menores doses possíveis e interrompidos quando os sintomas psiquiátricos regredirem. Na DH com predomínio de rigidez, a clozapina, a quetiapina (Capítulo 16) ou a carbamazepina pode ser mais eficaz para o tratamento da paranoia e da psicose.

O próprio distúrbio do movimento causado pela DH raramente requer tratamento farmacológico. Para os pacientes que apresentam coreia com movimentos de grande amplitude resultando em quedas e acidentes frequentes, a tetrabenazina tornou-se disponível recentemente nos EUA para o controle da coreia associada à DH. A tetrabenazina e a reserpina (um fármaco semelhante) são inibidores

do transportador 2 das monoaminas vesiculares (VMAT2) e provocam depleção sináptica das catecolaminas. A tetrabenazina é um inibidor reversível, enquanto a inibição causada pela reserpina é irreversível e pode causar efeitos duradouros. Esses dois fármacos podem causar hipotensão e depressão com ideação suicida; a duração mais curta do efeito da tetrabenazina simplifica muito o tratamento clínico. Os antipsicóticos também podem ser usados, mas geralmente não melhoram a função global porque deprimem a coordenação motora fina e acentuam a rigidez. Muitos pacientes com DH apresentam agravamento dos movimentos involuntários em consequência da ansiedade ou do estresse. Nesses casos, o uso criterioso das benzodiazepinas sedativas ou ansiolíticas pode ser muito benéfico. Nos casos da doença de início juvenil, quando a rigidez predomina sobre a coreia, os agonistas da DA têm sido usados com sucesso variável para melhorar a rigidez. Ocasionalmente, esses indivíduos também desenvolvem mioclonia e convulsões, que podem responder ao tratamento com clonazepam, ácido valproico e outros anticonvulsivantes (Capítulo 21).

Resumo clínico. A DH é um distúrbio autossômico dominante causado por mutações do gene *IT15* que codifica a huntingtina. Essa anomalia genética causa sinais e sintomas motores e cognitivos progressivos. Atualmente, não há tratamento eficaz para o distúrbio primário, embora os antidepressivos e os antipsicóticos possam ser úteis para o controle dos sintomas específicos e os fármacos que causam depleção das catecolaminas possam ser eficazes no controle das manifestações motoras da doença.

ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA (ELA)

Manifestações clínicas e patologia. A ELA (ou doença de Lou Gehrig) é um distúrbio dos neurônios motores do corno ventral da medula espinal (neurônios motores inferiores) e dos neurônios corticais que geram sua estimulação aferente (neurônios motores superiores). A doença caracteriza-se pela progressão rápida de fraqueza, atrofia e fasciculações musculares, espasticidade, disartria, disfagia e disfunção respiratória. Em geral, as funções sensoriais, autonômicas e oculomotoras estão preservadas. Embora se acreditasse que as funções corticais superiores não fossem afetadas, muitos pacientes com ELA apresentam distúrbios comportamentais e disfunção cognitiva e há superposição clínica, genética e neuropatológica entre a ELA e os distúrbios do espectro da demência frontotemporal (Strong e cols., 2009). Em geral, a ELA é progressiva e fatal. A maioria dos pacientes morre em consequência da disfunção respiratória e da pneumonia depois de 2-3 anos, embora alguns indivíduos tenham evolução insidiosa e sobrevivam por muitos anos. A patologia da ELA corresponde diretamente às manifestações clínicas: há perda marcante dos neurônios motores do tronco cerebral e da medula espinal que emitem projeções aos músculos esqueléticos (embora os neurônios oculomotores sejam preservados), assim como perda dos grandes neurônios motores piramidais da camada V do córtex motor que dão origem aos tratos corticoespinais descendentes.

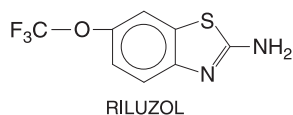
Etiologia. Cerca de 10% dos casos da ELA são familiares (ELAF), geralmente com padrão hereditário autossômico dominante. A maioria das mutações responsáveis ainda não foi identificada, mas um subgrupo significativo dos pacientes com ELAF provém de famílias com uma mutação no gene que codifica a enzima SOD1 (Rosen e cols., 1993). As mutações dessa proteína são responsáveis por cerca de 20% dos casos de ELAF. A maior parte das mutações é constituída de alterações de aminoácidos isolados, mas já foram identificados mais de 30 alelos em famílias diferentes. Os camundongos transgênicos que expressam o gene mutante *SOD1* do homem desenvolvem degeneração progressiva dos neurônios motores, que é muito semelhante à doença humana, representando um importante modelo animal para pesquisas e experiências farmacêuticas. Curiosamente, muitas das mutações do *SOD1* que causam doença não reduzem a capacidade de a enzima desempenhar sua função principal, ou seja, catabolizar os radicais superóxido. Desse modo, assim como pode ocorrer na DH, as mutações do gene *SOD1* podem conferir um “ganho de função” tóxica, cuja natureza exata ainda não foi esclarecida.

Mais recentemente, pesquisadores identificaram mutações do gene *TARDBP* que codifica a proteína TAR de ligação do DNA (TDP-43) e do gene *FUS/TLS* como causas da ELAF (Lagier-Tourenne e Cleveland, 2009). A TD-43 e a FUS/TLS ligam-se ao DNA e ao RNA e regulam a transcrição e o *splicing* alternativo.

Mais de 90% dos casos de ELA são esporádicos. Entre esses, alguns são causados por novas mutações dos genes *SOD1*, *TDP-43*, *FUS/TLS* ou outros, mas na maioria dos casos esporádicos a etiologia é desconhecida. Os possíveis mecanismos patogênicos responsáveis pela ELA esporádica incluem autoimunidade, excitotoxicidade, toxicidade dos radicais livres e infecção viral (Rothstein, 2009), embora nenhuma esteja bem apoiada pelos dados disponíveis. Existem evidências de que a recaptação do glutamato possa ser anormal nessa doença, resultando na acumulação deste neurotransmissor e em excitotoxicidade (Rothstein e cols., 1992). O único fármaco aprovado hoje para o tratamento da ELA (riluzol) baseia-se nessas observações (Brooks, 2009).

Tratamento da ELA

Riluzol. O *riluzol* (2-amino-6-[trifluorometoxi]benzotiazol) é um composto com ações complexas no sistema nervoso (Doble, 1996; Zarate e Manji, 2008).



O riluzol é absorvido por via oral e liga-se amplamente às proteínas. O fármaco é extensivamente metabolizado no fígado por hidroxilação mediada pelo citocromo P450 e por glicuronidação. Sua meia-vida é de cerca de 12 h. Estudos *in vitro* demonstraram que esse fármaco produz efeitos pré-sinápticos e pós-sinápticos. Ele inibe a liberação do glutamato, mas também bloqueia os receptores tipo NMDA e cainato deste neurotransmissor e inibe os canais de sódio dependentes da voltagem. Alguns dos efeitos do riluzol *in vitro* são bloqueados pela toxina *pertussis*, indicando uma interação do fármaco com um receptor acoplado às proteínas G (GPCR)

ainda desconhecido. Nas experiências clínicas, o riluzol produziu efeitos modestos, mas inquestionáveis na sobrevivência dos pacientes com ELA.

As metanálises dos estudos disponíveis indicam que o riluzol prolongue a sobrevida em 2-3 meses (Miller e cols., 2007). A dose recomendada é de 50 mg 2 vezes/dia, ingerida 1 hora antes ou 2 h depois das refeições. Em geral, o riluzol é bem tolerado, embora possam ocorrer náuseas e diarreia. Em casos raros o riluzol pode causar lesão hepática com elevações das transaminases séricas e, por esta razão, recomenda-se a monitoração periódica destas enzimas. Embora a magnitude do efeito do riluzol na ELA seja pequena, este fármaco representa um marco terapêutico significativo no tratamento de uma doença refratária a todas as intervenções experimentadas até hoje.

Tratamento sintomático da ELA: espasticidade. A espasticidade é um componente importante do quadro clínico da ELA e é a manifestação clínica mais controlável pelos tratamentos disponíveis hoje. A espasticidade geralmente causa dor e desconforto significativos e reduz ainda mais a mobilidade, que já se encontra diminuída pela fraqueza. A *espasticidade* é definida por um aumento do tônus muscular, que se caracteriza por resistência inicial à mobilização passiva de um membro ou de uma articulação, seguida de relaxamento súbito (padrão conhecido como fenômeno do canivete de mola). A espasticidade resulta da perda dos estímulos descendentes aos neurônios motores medulares e suas características dependem das vias do sistema nervoso afetadas especificamente (Sheean, 2008). Todos os tipos de movimentos podem ser gerados diretamente no nível da medula espinal e sua descrição detalhada estaria além dos propósitos deste capítulo. O reflexo monossináptico de estiramento dos tendões é o mais simples dos mecanismos medulares que contribuem para a espasticidade. Os aferentes primários Ia provenientes dos fusos musculares, que são ativados quando o músculo é estirado rapidamente, formam sinapses diretas nos neurônios motores que se estendem ao músculo estirado, causando sua contração e resistência ao movimento. Um efeito colateral do aferente primário Ia forma sinapses com um “interneurônio Ia acoplado”, que inibe os neurônios motores que inervam o antagonista do músculo estirado, permitindo que sua contração ocorra sem resistência. Os neurônios motores superiores do córtex cerebral (neurônios piramidais) suprimem os reflexos medulares e indiretamente também os neurônios motores inferiores por meio da ativação dos grupos de interneurônios inibitórios da medula espinal (Figura 22-8).

Os neurônios piramidais usam glutamato como neurotransmissor. Quando as influências piramidais são abolidas, os reflexos ficam liberados da inibição e tornam-se mais ativos, o que resulta em hiperreflexia. Outras vias descendentes provenientes do tronco cerebral, incluindo-se as vias rubroespinal, reticuloespinal e vestibuloespinal e as vias catecolaminérgicas descendentes, também influenciam a atividade reflexa medular. Quando apenas a via piramidal está afetada, os tonos extensor das pernas e flexor dos braços aumentam. Quando também há comprometimento das vias

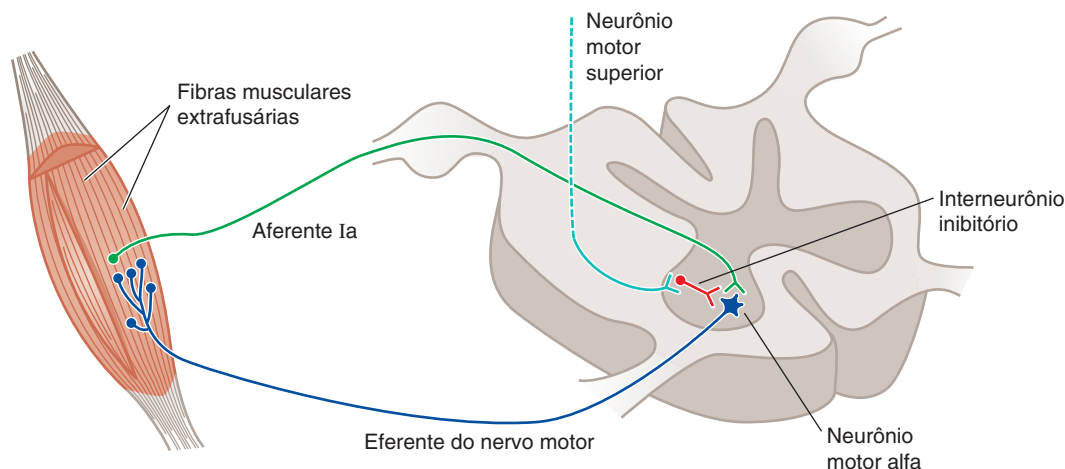


Figura 22-8 Reflexo monossináptico de estiramento muscular com controle descendente pelos interneurônios inibitórios. Os aferentes primários Ia (em verde) originados dos fusos musculares são ativados quando o músculo é estirado rapidamente, formam sinapses diretamente com os neurônios motores (em azul) que inervam o músculo estirado e provocam sua contração com resistência ao movimento. Os neurônios motores superiores piramidais (em azul claro) originados do córtex cerebral suprimem os reflexos espinais e os neurônios motores inferiores por ativação indireta do grupo de interneurônios inibitórios da medula espinal (em vermelho). Quando as influências piramidais são suprimidas, os reflexos ficam liberados da inibição e tornam-se mais ativos, resultando na hiperreflexia e na espasticidade. O baclofeno recupera a inibição perdida porque estimula os receptores GABAérgicos pós-sinápticos. A tizanidina atua principalmente nas estruturas pré-sinápticas de forma a estimular a liberação de GABA pelos interneurônios inibitórios da medula espinal.

catecolaminérgicas e vestibuloespinais, observa-se flexão exagerada de todas as extremidades e a estimulação cutânea suave pode causar espasmos incapacitantes em todo o corpo. Na ELA, as vias piramidais estão afetadas e há preservação relativa das outras vias descendentes, o que resulta em hiperatividade dos reflexos tendíneos profundos, perda da coordenação motora fina, acentuação do tônus extensor das pernas e aumento do tônus flexor dos braços. Em geral, o reflexo de engasgo também está exacerbado.

O fármaco mais útil ao tratamento sintomático da espasticidade causada pela ELA é o baclofeno, um agonista dos receptores GABA_B. As doses iniciais recomendadas variam de 5-10 mg/dia, mas podem ser aumentadas até 200 mg/dia, caso seja necessário. Se o paciente apresentar fraqueza, a dose deve ser reduzida. Alternativamente, o baclofeno também pode ser administrado diretamente no espaço existente ao redor da medula espinal por uma bomba e um cateter intratecal implantados cirurgicamente. Essa abordagem atenua os efeitos adversos do fármaco, principalmente a sedação, mas acarreta o risco de depressão potencialmente fatal do SNC. Além disso, a interrupção repentina da infusão intratecal do baclofeno pode causar espasticidade de rebote, rabdomiosite, falência de múltiplos órgãos e até mesmo a morte. O baclofeno intratecal deve ser utilizado apenas por médicos treinados para administrar tratamento intratecal por períodos prolongados.

A tizanidina é um agonista dos receptores α_2 -adrenérgicos do SNC. Esse fármaco atenua a espasticidade e supõe-se que atue aumentando a inibição pré-sináptica dos neurônios motores. A tizanidina é usada mais comumente no tratamento da espasticidade associada à esclerose múltipla ou a um acidente vascular encefálico, mas também pode ser eficaz nos pacientes com ELA. O tratamento deve ser iniciado com doses baixas de 2-4 mg ao deitar, que devem ser aumentadas gradativamente. Sonolência, astenia e tontura podem limitar a dose administrada. As benzodiazepinas (Capítulo 17) como o clonazepam são antiespasmódicos eficazes, mas podem contribuir para a depressão respiratória dos pacientes com ELA avançada. O dantroleno também foi aprovado nos EUA para o tratamento dos espasmos musculares. Ao contrário dos outros

fármacos citados até aqui, o dantroleno age diretamente nas fibras dos músculos esqueléticos, dificultando o fluxo do cálcio através da membrana do retículo sarcoplasmático. Como esse fármaco pode agravar a fraqueza muscular, ele não é usado na ELA, mas é eficaz no tratamento da espasticidade associada aos acidentes vasculares encefálicos ou às lesões medulares, assim como no tratamento da hipertermia maligna (Capítulo 8). O dantroleno pode causar hepatotoxicidade e, por esta razão, é importante realizar provas de função hepática antes e durante o tratamento.

Resumo clínico. A ELA é uma doença degenerativa progressiva dos neurônios motores espinais, que causa fraqueza e finalmente paralisia. Esse é o distúrbio neurodegenerativo comum com progressão mais rápida e, em geral, os pacientes morrem 2-3 anos após o início da doença. O único tratamento estabelecido para alterar a evolução da ELA é o riluzol, que atua por inibição da liberação do glutamato, além de outros mecanismos. O efeito desse tratamento é modesto, ou seja, prolonga a sobrevida em apenas alguns meses.

BIBLIOGRAFIA

- Albin RL, Frey KA. Initial agonist treatment of Parkinson's disease: A critique. *Neurology*. **2003**, 60:390-394.
- Albin RL, Reiner A, Anderson KD, et al. Preferential loss of striato-external pallidal projection neurons in presymptomatic Huntington's disease. *Ann Neurol*. **1992**, 31:425-430.
- Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci*. **1989**, 12: 366-375.
- Arnold SE, Hyman BT, Flory J, et al. The topographical and neuroanatomical distribution of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in the cerebral cortex of patients with Alzheimer's disease. *Cereb Cortex*. **1991**, 1:103-116.

- Baldwin CM, Keating GM. Rotigotine transdermal patch: A review of its use in the management of Parkinson's disease. *CNS Drugs*, **2007**, 21:1039–1055.
- Beal MF. Mitochondria take center stage in aging and neurodegeneration. *Ann Neurol*, **2005**, 58:495–505.
- Beier MT. Treatment strategies for the behavioral symptoms of Alzheimer's disease: Focus on early pharmacologic intervention. *Pharmacotherapy*, **2007**, 27:399–411.
- Bertram L, McQueen MB, Mullin, *et al.* Systematic metaanalyses of Alzheimer disease genetic association studies: The AlzGene database. *Nat Genet*, **2007**, 39:17–23.
- Bhasin M, Rowan E, Edwards K, McKeith I. Cholinesterase inhibitors in dementia with Lewy bodies: A comparative analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*, **2007**, 22:890–895.
- Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, **2006**, CD005593.
- Boillée S, Van de Velde C, Cleveland DW. ALS: A disease of motor neurons and their nonneuronal neighbors. *Neuron*, **2006**, 52:39–59.
- Braak H, Del Tredici K. Invited article: Nervous system pathology in sporadic Parkinson disease. *Neurology*, **2008**, 70:1916–1925.
- Brooks BR. Managing amyotrophic lateral sclerosis: Slowing disease progression and improving patient quality of life. *Ann Neurol*, **2009**, 65(suppl 1):S17–S23.
- Choi DW, Rothman SM. The role of glutamate neurotoxicity in hypoxic-ischemic neuronal death. *Annu Rev Neurosci*, **1990**, 13:171–182.
- Costello S, Cockburn M, Bronstein J, *et al.* Parkinson's disease and residential exposure to maneb and paraquat from agricultural applications in the central valley of California. *Am J Epidemiol*, **2009**, 169:919–926.
- Cotzias GC, Papavasiliou PS, Gellene R. Modification of Parkinsonism: Chronic treatment with L-DOPA. *N Engl J Med*, **1969**, 280:337–345.
- Cummings JL, Vinters HV, Cole GM, Khachaturian ZS. Alzheimer's disease: Etiologies, pathophysiology, cognitive reserve, and treatment opportunities. *Neurology*, **1998**, 51:S2–S17.
- Doble A. The pharmacology and mechanism of action of riluzole. *Neurology*, **1996**, 47:S233–S241.
- Douglas IJ, Smeeth L. Exposure to antipsychotics and risk of stroke: self controlled case series study. *BMJ*, **2008**, 337:a1227.
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, *et al.* Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: Revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*, **2007**, 6:734–746.
- Elmer LW, Bertoni JM. The increasing role of monoamine oxidase type B inhibitors in Parkinson's disease therapy. *Expert Opin Pharmacother*, **2008**, 9:2759–2772.
- Evans DA, Funkenstein HH, Albert MS, *et al.* Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons: Higher than previously reported. *JAMA*, **1989**, 262:2551–2556.
- Fahn S, Oakes D, Shoulson I, *et al.* Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med*, **2004**, 351:2498–2508.
- Farrer MJ. Genetics of Parkinson disease: paradigm shifts and future prospects. *Nat Rev Genet*, **2006**, 7:306–318.
- Ferrante RJ, Kowall NW, Beal MF, *et al.* Morphologic and histochemical characteristics of a spared subset of striatal neurons in Huntington's disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, **1987**, 46:12–27.
- Friedman JH, Factor SA. Atypical antipsychotics in the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *Mov Disord*, **2000**, 15:201–211.
- Frucht S, Rogers JG, Greene PE, *et al.* Falling asleep at the wheel: Motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology*, **1999**, 52:1908–1910.
- Golomb BA. Acetylcholinesterase inhibitors and Gulf War illnesses. *Proc Natl Acad Sci USA*, **2008**, 105:4295–4300.
- Hallett PJ, Standaert DG. Rationale for and use of NMDA receptor antagonists in Parkinson's disease. *Pharmacol Ther*, **2004**, 102:155–174.
- Hersch SM, Gutekunst CA, Rees HD, *et al.* Distribution of m1m4 muscarinic receptor proteins in the rat striatum: Light and electron microscopic immunocytochemistry using subtype-specific antibodies. *J Neurosci*, **1994**, 14:3351–3363.
- Hornykiewicz O. Dopamine in the basal ganglia: Its role and therapeutic indications (including the clinical use of L-DOPA). *Br Med Bull*, **1973**, 29:172–178.
- Howard RJ, Juszczak E, Ballard CG, *et al.* Donepezil for the treatment of agitation in Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, **2007**, 357:1382–1392.
- Huntington's Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell*, **1993**, 72:971–983.
- Imarisio S, Carmichael J, Korolchuk V, *et al.* Huntington's disease: From pathology and genetics to potential therapies. *Biochem J*, **2008**, 412:191–209.
- Kavirajan H, Schneider LS. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol*, **2007**, 6:782–792.
- Kurtzke JF. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis. In: *Human Motor Neuron Diseases*. (Rowland LP, ed.) *Advances in Neurology*, vol. 36. Raven Press, New York, **1982**, pp. 281–302.
- Lagier-Tourenne C, Cleveland DW. Rethinking ALS: The FUS about TDP-43. *Cell*, **2009**, 136:1001–1004.
- Landwehrmeyer GB, McNeil SM, Dure LS, *et al.* Huntington's disease gene: Regional and cellular expression in brain of normal and affected individuals. *Ann Neurol*, **1995**, 37: 218–230.
- Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. First of two parts. *N Engl J Med*, **1998**, 339:1044–1053.
- Langston JW. The Parkinson's complex: Parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Ann Neurol*, **2006**, 59:591–596.
- Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science*, **1983**, 219:979–980.
- Lewis TB, Standaert DG. Design of clinical trials of gene therapy in Parkinson disease. *Exp Neurol*, **2008**, 209:41–47.
- Lipton SA. Pathologically activated therapeutics for neuroprotection. *Nat Rev Neurosci*, **2007**, 8:803–808.
- Mahley RW, Weisgraber KH, Huang Y. Apolipoprotein E4: A causative factor and therapeutic target in neuropathology, including Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, **2006**, 103:5644–5651.
- Maidment ID, Fox CG, Boustani M, *et al.* Efficacy of memantine on behavioral and psychological symptoms related to dementia: A systematic meta-analysis. *Ann Pharmacother*, **2008**, 42:32–38.
- Miller RG, Mitchell JD, Lyon M, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev*, **2007**, CD001447.
- Mink JW, Thach WT. Basal ganglia intrinsic circuits and their role in behavior. *Curr Opin Neurobiol*, **1993**, 3:950–957.
- Mouradian MM, Heuser IJ, Baronti F, Chase TN. Modification of central dopaminergic mechanisms by continuous levodopa therapy for advanced Parkinson's disease. *Ann Neurol*, **1990**, 27:18–23.
- Olanow CW, Hauser RA, Jankovic J, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled, delayed start study to assess rasagiline as a disease modifying therapy in Parkinson's disease (the ADAGIO study): Rationale, design, and baseline characteristics. *Mov Disord*, **2008**, 23:2194–2201.
- Parent A, Cicchetti F. The current model of basal ganglia organization under scrutiny. *Mov Disord*, **1998**, 13:199–202.

- Parkinson Study Group. Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N Engl J Med*, **1993**, 328:176–183.
- Parkinson Study Group. Entacapone improves motor fluctuations in levodopa-treated Parkinson's disease patients. *Ann Neurol*, **1997**, 42:747–755.
- Published erratum appears in *Ann Neurol*, **1998**, 44:292.
- Parkinson Study Group. Pramipexole vs. levodopa as initial treatment for Parkinson's disease: A randomized, controlled trial. *JAMA*, **2000**, 284:1931–1938.
- Parkinson Study Group. Dopamine transporter imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression. *JAMA*, **2002**, 287:1653–1661.
- Perry EK. The cholinergic hypothesis—ten years on. *Br Med Bull*, **1986**, 42:63–69.
- Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, *et al*. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med*, **2005**, 352:2379–2388.
- Raber J, Huang Y, Ashford JW. ApoE genotype accounts for the vast majority of AD risk and AD pathology. *Neurobiol Aging*, **2004**, 25:641–650.
- Raina P, Santaguida P, Ismaila A, *et al*. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: Evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med*, **2008**, 148:379–397.
- Raschetti R, Albanese E, Vanacore N, Maggini M. Cholinesterase inhibitors in mild cognitive impairment: A systematic review of randomised trials. *PLoS Med*, **2007**, 4:e338.
- Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, *et al*. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *N Engl J Med*, **2000**, 342: 1484–1491.
- Roberson ED, Mucke L. 100 years and counting: Prospects for defeating Alzheimer's disease. *Science*, **2006**, 314:781–784.
- Rosen DR, Siddique T, Patterson D, *et al*. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature*, **1993**, 362:59–62.
- Published erratum appears in *Nature*, **1993**, 364:362.
- Rothstein JD. Current hypotheses for the underlying biology of amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*, **2009**, 65(Suppl 1): S3–S9.
- Rothstein JD, Marin LJ, Kuncel RW. Decreased glutamate transport by the brain and spinal cord in amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med*, **1992**, 326:1464–1468.
- Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: Meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA*, **2005**, 294:1934–1943.
- Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, *et al*. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, **2006**, 355:1525–1538.
- Selkoe DJ, Podlisny MB. Deciphering the genetic basis of Alzheimer's disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, **2002**, 3:67–99.
- Sheean G. Neurophysiology of spasticity. In, *Upper Motor Neurone Syndrome and Spasticity: Clinical Management and Neurophysiology*, 2nd ed. (Barnes MP, Johnson GR, eds.) Cambridge University Press, Cambridge, England, **2008**, pp. 9–63.
- Shoulson I. Huntington's disease. In, *Diseases of the Nervous System: Clinical Neurobiology*. (Asbury AK, McKhann GM, McDonald WI, eds.) Saunders, Philadelphia, **1992**, pp. 1159–1168.
- Shults CW, Oakes D, Kieburtz K, *et al*. Effects of coenzyme Q10 in early Parkinson disease: Evidence of slowing of the functional decline. *Arch Neurol*, **2002**, 59:1541–1550.
- Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: A review of the evidence. *JAMA*, **2005**, 293:596–608.
- Strong MJ, Grace GM, Freedman M, *et al*. Consensus criteria for the diagnosis of frontotemporal cognitive and behavioural syndromes in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler*, **2009**, DOI: 10.1080/17482960802654364.
- Tandan R, Bradley WG. Amyotrophic lateral sclerosis: 2. Etiopathogenesis. *Ann Neurol*, **1985**, 18:419–431.
- Tanner CM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Neurol Clin*, **1992**, 10:317–329.
- Tanzi R, Bertram L. Twenty years of the Alzheimer's disease amyloid hypothesis: A genetic perspective. *Cell*, **2005**, 120: 545–555.
- Trinh NH, Hoblyn J, Mohanty S, Yaffe K. Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease: A meta-analysis. *JAMA*, **2003**, 289:210–216.
- Vonsattel JP, Myers RH, Stevens TJ, *et al*. Neuropathological classification of Huntington's disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, **1985**, 44:559–577.
- Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ, *et al*. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study. *Ann Neurol*, **2003**, 54:93–101.
- Wichmann T, DeLong MR. Pathophysiology of parkinsonian motor abnormalities. *Adv Neurol*, **1993**, 60:53–61.
- Yacoubian TA, Standaert DG. Targets for neuroprotection in Parkinson's disease. *Biochim Biophys Acta*, **2008**, DOI: 10.1016/j.bbdis.2008.09.009.
- Zarate CA, Manji HK. Riluzole in psychiatry: A systematic review of the literature. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, **2008**, 4:1223–1234.

O álcool de dois carbonos etanol ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$) ou a bebida álcool, é uma das drogas mais versáteis conhecidas pelos seres humanos e produz inúmeros efeitos diretos em grande variedade de sistemas neuroquímicos. Produzido *in natura*, gratificante em seus efeitos e fácil de fabricar, o álcool tem sido consumido pelos seres humanos desde os primórdios da história documentada, sendo consumido pela maioria dos ocidentais e provavelmente causa mais morbidade e mortalidade e gera mais custos com a assistência à saúde pública que todas as outras drogas ilícitas combinadas. Apesar disso, a maioria dos farmacologistas, farmacêuticos e profissionais de saúde recebe apenas informações mínimas sobre o etanol e o mecanismo por meio do qual ele contribui para patologias tão diversas.

Este capítulo faz uma revisão dos efeitos do etanol nos vários sistemas fisiológicos, depois enfatiza os mecanismos dos efeitos do álcool no sistema nervoso central como base para entender a sensação gratificante que ele produz, as doenças que causa e os tratamentos para as complicações associadas ao alcoolismo. Primeiramente, é necessário recontar a história do uso de bebidas alcoólicas pelos seres humanos.

Consumo humano de etanol: uma breve história. O uso de bebidas alcoólicas foi documentado, no mínimo, desde cerca de 10.000 a.C. (Hanson, 1995). Em torno de 3000 a.C., os gregos, os romanos e os babilônicos continuaram a utilizar o etanol em festivais religiosos, embora também usassem estas bebidas por prazer, para facilitar a socialização, como fonte de nutrição e como parte das práticas medicinais. O papel do etanol na sociedade manteve-se ao longo dos tempos bíblicos e o álcool das bebidas foi incorporado à maioria das religiões e desempenhava uma função central no cotidiano. Ao longo dos últimos 2.000 anos, as bebidas alcoólicas foram identificadas na maioria das culturas, inclusive na América pré-colombiana em torno de 200 d.C. e no mundo islâmico nos anos 700.

O uísque foi inventado em torno do ano de 1400 na Irlanda e rapidamente cresceu em popularidade; o champanhe foi desenvolvido na França em 1670. Em 1690, o governo inglês promulgou uma lei que estimulava o consumo de bebidas alcoólicas destiladas e, em seguida, a produção de gim aumentou em cerca de 0,5 milhões de galões em 1685 para 5 milhões em 1727 e 18 milhões no início do século XIX.

Os perigos associados à ingestão maciça do álcool das bebidas eram conhecidos em quase todas as culturas e a maioria enfatiza

a importância do consumo moderado. Apesar dessas advertências, os problemas com o etanol são tão antigos quanto o padrão de consumo da própria bebida e foram descritos nos tempos antigos na Índia, na Grécia e em Roma. O aumento do consumo de etanol no século XIX, combinado com a industrialização e a necessidade de dispor de uma força de trabalho mais confiável, contribuíram para a realização de esforços organizados e mais difundidos no sentido de desestimular a embriaguez. Os movimentos subsequentes a favor da moderação abriram espaço para a proibição da ingestão de bebidas alcoólicas nos EUA na década de 1920. Em 1933, a longa tradição da ingestão de álcool, bem como a minoria da população que defendia a disponibilidade das bebidas alcoólicas, resultaram na anulação da emenda constitucional que estabeleceu a proibição.

Bebidas alcoólicas têm seu uso amplamente estimulado na sociedade moderna e, na maioria dos países ocidentais, a média de idade com a qual a ingestão tem início é de cerca de 15 anos. Cerca de dois terços das mulheres e cerca de 80% dos homens desses países consumiram bebidas alcoólicas e 50-65% relataram ingestão de álcool no último ano (Faden, 2006). Em geral, as maiores quantidades e as frequências mais altas de ingestão alcoólica ocorrem no final da adolescência e nos primeiros anos da segunda década de vida e, nos EUA, o adulto mediano consome bebidas alcoólicas contendo o equivalente a 8,3 L de álcool absoluto por ano. Entre as pessoas que bebem, cerca de 50% tiveram algum problema transitório relacionado com o álcool, inclusive faltas ao trabalho ou à escola, amnésia causada pelo álcool (blecautes) ou acidentes automobilísticos depois da ingestão de etanol. Cerca de 20% dos homens e 10-15% das mulheres (Hasin e cols., 2007) têm riscos de apresentar problemas repetitivos mais graves com o álcool (condição conhecida como abuso e dependência) ao longo de suas vidas. Recentemente, os custos anuais associados à ingestão maciça de álcool e os problemas subsequentes foram estimados em US\$ 185 bilhões nos EUA e esta droga contribui para cerca de 100.000 mortes por ano apenas neste país, inclusive cerca de 20.000 acidentes automobilísticos fatais associados à ingestão de álcool todos os anos (Harwood e cols., 1999; Rehm e cols., 2007). Desse modo, nos tempos atuais, a prestação de serviços médicos da melhor qualidade é profundamente afetada pelo consumo de álcool e esta droga afeta negativamente vários sistemas do organismo, interage com fármacos e outras drogas, sendo responsável por grande parte dos recursos financeiros despendidos com a assistência à saúde.

Consumo de etanol. Em comparação com outras drogas, é necessária a ingestão de quantidades surpreendentemente grandes de álcool para produzir efeitos fisiológicos e isto explica porque seu consumo é maior como alimento que

como droga. Em geral, o teor alcoólico das bebidas varia de 4-6% (volume/volume) na cerveja, 10-15% no vinho e 40% ou mais nas bebidas destiladas (o “grau” de uma bebida alcoólica é duas vezes maior do que seu percentual de álcool; por exemplo, álcool a 40% equivale ao grau 80). Um copo de cerveja ou vinho ou de uma bebida composta, ou um aperitivo de outra bebida destilada, contém cerca de 14 g de álcool, ou cerca de 0,3 mol de etanol. O consumo de 1-2 mols ao longo de algumas horas não é raro. Desse modo, o álcool é consumido em quantidades na ordem de gramas, enquanto a maioria das outras drogas é usada em doses de miligramas ou microgramas.

Como a relação entre o etanol presente nos gases alveolares ao final da expiração e seu nível sanguíneo é relativamente consistente, os níveis sanguíneos de álcool (NSA) nos seres humanos podem ser facilmente estimados pela determinação das concentrações de álcool no ar expirado; o coeficiente de partição do etanol entre o sangue e o ar alveolar é de cerca de 2.000:1. Tendo em vista a relação causal entre o consumo excessivo de álcool e os acidentes automobilísticos, em quase todos os países foram adotadas leis na tentativa de restringir a direção de veículos sob influência do álcool. Em geral, os NSAs permitidos por lei são estabelecidos em 80 mg% ou menos (80 mg de etanol por 100 mL de sangue; 0,08% peso/volume), o que equivale à concentração de 17 mM de etanol no sangue. Uma garrafa de 350 mL de cerveja, um copo de 150 mL de vinho e uma “dose” de 45 mL de destilado a 40% contém cerca de 14 g de etanol e o consumo de uma dessas bebidas por um indivíduo de 70 kg resulta no NSA de cerca de 30 mg%. Entretanto, é importante salientar que esse valor é aproximado, porque o NSA é determinado por alguns fatores, incluindo-se a velocidade com que a bebida foi ingerida, o sexo, o peso corporal e o percentual de água do indivíduo, e as taxas de metabolismo e esvaziamento gástrico (ver “Intoxicação aguda por etanol”, adiante).

PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Absorção, distribuição e metabolismo

Etanol. Depois da administração oral, o etanol é rapidamente absorvido no estômago e no intestino delgado e levado à corrente sanguínea, onde se distribui na água corporal total (0,5-0,7 L/kg). Os níveis sanguíneos máximos ocorrem cerca de 30 min depois da ingestão do etanol quando o estômago está vazio. Como a absorção ocorre mais rapidamente no intestino delgado que no estômago, os fatores que retardam o esvaziamento gástrico (p. ex., presença de alimentos) prolongam a absorção do etanol. Em virtude do metabolismo de primeira passagem, cujas reações são dependentes das álcool-desidrogenases (ADHs) gástrica e hepática, a ingestão oral do etanol resulta em NSA menores do que seriam

observados se a mesma quantidade fosse administrada por via intravenosa. O metabolismo gástrico do etanol é menor nas mulheres que nos homens e isso pode contribuir para a maior sensibilidade das mulheres ao álcool (Lieber, 2000; Schukit, 2006a). O ácido acetilsalicílico aumenta a biodisponibilidade do etanol porque inibe a ADH gástrica.

O etanol é metabolizado principalmente pela oxidação hepática sequencial, primeiro em acetaldeído pela ADH e depois em ácido acético pela aldeído-desidrogenase (ALDH) (Figura 23-1). Todas as etapas metabólicas necessitam de NAD^+ ; deste modo, a oxidação de 1 mol de etanol (46 g) em 1 mol de ácido acético requer 2 mol de NAD^+ (cerca de 1,3 kg). Essa quantidade é muito maior que o suprimento de NAD^+ no fígado; na verdade, a disponibilidade deste composto limita o metabolismo do etanol a cerca de 8 ou 10 g/mL (cerca de 170 mmol) por hora em adultos de 70 kg, ou cerca de 120 mg/kg/h. Desse modo, o metabolismo hepático do etanol esgota-se funcionalmente com níveis sanguíneos relativamente baixos, em comparação com os NSAs elevados atingidos; além disso, o metabolismo do etanol é um processo de ordem zero (quantidade constante por unidade de tempo). Quantidades pequenas de etanol são excretadas na urina, no suor e no ar expirado, mas o metabolismo em acetato é responsável pela excreção de 90-98% do etanol ingerido, principalmente devido ao metabolismo hepático pela ADH e pela ADLH.

Uma enzima do citocromo P450 hepático, CYP2E1, também pode contribuir (Figura 23-1), especialmente quando as concentrações de etanol são mais altas e em condições como o alcoolismo, no qual sua atividade pode estar induzida. A catalase também pode converter o etanol em acetaldeído, mas a disponibilidade de H_2O_2 no fígado geralmente é muito pequena para resistir ao fluxo significativo de etanol por essa via metabólica. Embora geralmente não seja um fator significativo no metabolismo do etanol, a CYP2E1 pode ser uma enzima importante nas interações do etanol com outros fármacos. Essa enzima é induzida pelo consumo crônico de etanol, aumentando a depuração dos seus substratos e a ativação de algumas toxinas como o CCl_4 . Entretanto, a depuração dos mesmos fármacos pode ser reduzida depois do consumo agudo de etanol, porque o álcool compete com eles pela oxidação por meio desse sistema enzimático (p. ex., fenitoína e varfarina).

O aumento expressivo da relação entre $\text{NADH}:\text{NAD}^+$ hepáticos durante a oxidação do etanol tem consequências profundas, além de limitar sua taxa de metabolismo. As enzimas que dependem do NAD^+ são inibidas e, desse modo, o lactato acumula-se, a atividade do ciclo do ácido tricarboxílico diminui e a acetilcoenzima A (acetil-CoA) acumula-se (e é produzida em quantidades maiores a partir do ácido acético derivado do etanol; Figura 23-1). A combinação dos aumentos do NADH e da acetil-CoA favorece a síntese dos ácidos graxos e o armazenamento e a acumulação dos triacilglicerídeos. Os corpos cetônicos

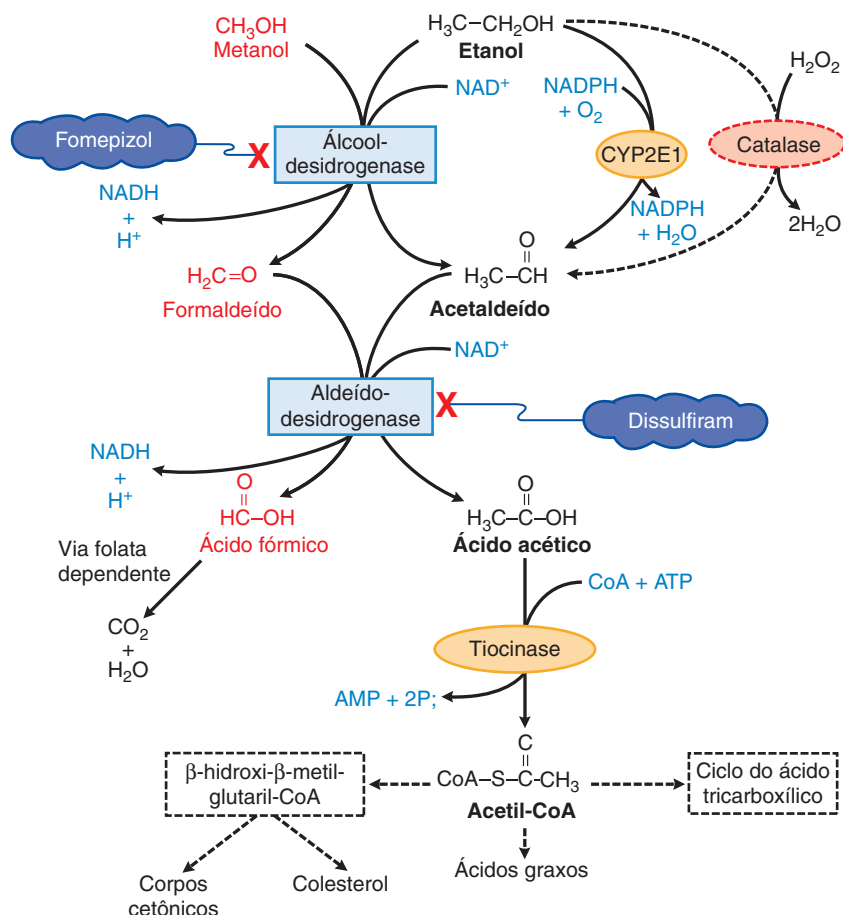


Figura 23-1 Metabolismos do etanol e do metanol.

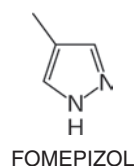
são formados em seguida e agravam a acidose láctica. O metabolismo do etanol pela CYP2E1 produz quantidades aumentadas de NADP^+ , limitando a disponibilidade do NADPH para a regeneração da glutatona reduzida (GSH) e, desse modo, acentuando o estresse oxidativo.

Os mecanismos responsáveis pela doença hepática induzida pelo consumo maciço de etanol provavelmente refletem uma combinação complexa desses fatores metabólicos, a indução da CYP2E1 (e o aumento da oxidação das toxinas e da formação de H_2O_2 e radicais do oxigênio) e, possivelmente, a liberação de quantidades aumentadas de endotoxina em consequência do efeito do álcool na flora gram-negativa do trato GI. Os efeitos da ingestão maciça de etanol nos diversos órgãos estão resumidos a seguir; a lesão dos tecidos quase certamente reflete o estado nutricional precário dos alcoólicos (desnutrição e carências das vitaminas A e D e de tiamina), a supressão da função imunológica pelo etanol e vários outros efeitos generalizados.

Metanol. O metanol, um álcool de um carbono (CH_3OH), também é conhecido como álcool metílico ou álcool da madeira. O metanol é um reagente industrial importante e um solvente encontrado nos produtos como removedores de tinta, verniz e anticongelantes (Lushine e cols., 2003); este álcool também é acrescentado ao etanol de uso industrial de forma a torná-lo impróprio para consumo humano.

O metanol é absorvido rapidamente por via oral, por inalação e pela pele e estas duas vias de exposição são mais importantes no

contexto industrial. O metanol também é metabolizado pela ADH e pela ALDH com suas consequências deletérias (descritas adiante neste capítulo). A competição entre o metanol e o etanol pela ADH constitui a base da utilização do álcool no tratamento da intoxicação por metanol. Vários fármacos inibem o metabolismo do álcool, incluindo-se o fomepizol (4-metilpirazol), um inibidor da ADH útil na intoxicação por etilenoglicol, além do *dissulfiram*, que é um inibidor da ALDH usado no tratamento do alcoolismo (ver adiante). O etanol também pode inibir competitivamente o metabolismo de outros substratos da ADH e da CYP2E1, entre eles o metanol e o etilenoglicol, razão pela qual é usado como antídoto eficaz.



As sensações de intoxicação causadas pelo metanol, embora sejam semelhantes sob muitos aspectos às que são produzidas pelo etanol, são menos intensas e, em geral, começam 8 h ou mais depois da ingestão e progridem ainda mais lentamente quando o metanol é ingerido junto com etanol. A quantidade pequena de 15 mL de metanol pode causar efeitos tóxicos (inclusive cegueira), enquanto as doses acima de 70 mL podem levar à morte. A intoxicação por metanol caracteriza-se por cefaleia, desconforto GI e dor (parcialmente relacionada com a

lesão do pâncreas), dificuldade de respirar, inquietude e turvação da visão associada à hiperemia dos discos ópticos. A acidose metabólica grave pode ocorrer em consequência da acumulação do ácido fórmico e a depressão respiratória pode ser profunda, principalmente quando o paciente entra em coma. Os distúrbios visuais associados à intoxicação por metanol são um componente importante do quadro clínico e são atribuídos à lesão das células ganglionares da retina pelo metabólito ácido fórmico, que é seguida de inflamação, atrofia e possivelmente cegueira bilateral. O quadro clínico também pode incluir necrose do pâncreas.

Varição genética do metabolismo do etanol. As enzimas envolvidas no metabolismo do etanol (Figura 23-1) são basicamente ADH e ALDH, com participações secundárias da catalase e da CYP2E1. Muitas dessas enzimas têm variantes genéticas que alteram o metabolismo do álcool e a sensibilidade aos seus efeitos.

A genética das isoformas da ADH é importante ao entendimento dos fatores de risco para a ocorrência de problemas graves e recidivantes com o consumo de etanol. As três isoformas relevantes são ADH1A, 1B e 1C (os genes estão localizados no cromossomo 4q22). Essas ADHs de classe I têm $K_m < 34$ mmol (0,15 g/dL) e são responsáveis por 70% da capacidade metabolizadora do etanol com NSAs de 22 mM (*i.e.*, cerca de 0,10 g/dL) (Edenberg e cols., 2006). Essas isoformas da ADH são a etapa limitante do metabolismo do etanol e reduzem as concentrações sanguíneas do etanol em cerca de 4,5 mM (0,015-0,020 g/dL) por hora, ou seja, níveis aproximados de álcool resultantes da ingestão de um drinque comum.

O gene da ADH1A não tem polimorfismos conhecidos capazes de afetar significativamente a taxa de metabolismo do álcool. O gene da ADH1B tem um polimorfismo (ADH1B*2) no qual a arginina da posição 47 foi substituída por histidina para produzir uma forma variante de ADH com $V_{\max}$ 40 vezes maior que o da ADH1B. Esse polimorfismo é encontrado em 30-45% dos chineses, japoneses e coreanos, em menos de 10% da maioria dos europeus e em 50-90% dos russos e judeus (Edenberg e cols., 2006). O metabolismo potencialmente mais rápido do etanol pode resultar em níveis sanguíneos transitórios ligeiramente mais altos de acetaldeído e foi associado a um risco menor de ingestão maciça de álcool e problemas relacionados. Outro polimorfismo da ADH1B (ADH1B*3), no qual a arginina da posição 269 foi substituída por cisteína, tem $V_{\max}$ 30 vezes maior. A ADH1B*3 é encontrada em cerca de 30% dos africanos e também está associada ao risco menor de ingestão maciça e problemas com álcool.

Um terceiro gene da ADH localizado no cromossomo 4q22 (ADH1C) possui dois polimorfismos com nível alto de desequilíbrio de ligação, ou seja, as isoformas $\gamma 1$ e $\gamma 2$. O $V_{\max}$ da $\gamma 1$ é duas vezes maior que o da $\gamma 2$ e esse alelo ADH1C*1 está associado teoricamente ao metabolismo ligeiramente mais rápido do etanol e/ou aos níveis mais altos de acetaldeído. Os efeitos independentes dos alelos ADH1C*1 e ADH1B*2 são difíceis de determinar. O grupo ADH do cromossomo 4 também contém ADHs de classe II com K_m de 34 mM (cerca de 0,15 g/dL). As isoformas da classe II contribuem com cerca de 30% da capacidade metabolizadora do etanol citada antes. Existem polimorfismos teoricamente associados ao risco de alcoolismo, mas há menos informações sobre estas isoformas (Luo e cols., 2007).

Outros sistemas também contribuem para o metabolismo do etanol em acetaldeído, inclusive a via da catalase (Kuo e cols., 2008). Além disso, com os NSAs mais altos, o sistema metabolizador do etanol microssômico (MEOS) é importante, especialmente a

CYP2E1, mas também as CYPs 1A2 e 3A4. As variações do gene da CYP2E1 localizado no cromossomo 10 foram relacionadas teoricamente com o nível de sensibilidade ou a reação ao etanol observada no cérebro.

O acetaldeído é produzido pela decomposição do etanol a uma taxa aproximada de um drinque comum por hora. Como se pode observar na Figura 23-1, o acetaldeído é depois decomposto rapidamente pelas ações da ALDH2, principalmente nas mitocôndrias das células hepáticas. As ações da ALDH2, uma enzima da fase 2 (Capítulo 6), são importantes porque os níveis baixos de acetaldeído podem ser percebidos como gratificantes e estimulantes, enquanto os níveis sanguíneos elevados deste composto produzem reações adversas graves, inclusive vômitos, diarreia e instabilidade da pressão arterial (Husemoen e cols., 2008). Existe uma mutação do gene da ALDH2 (12q24), ou ALDH2*2 (resultante da substituição da glicina da posição 487 por lisina). Os homozigotos com ALDH2*2 não funcional constituem 5-10% das populações japonesa, chinesa e coreana, entre os quais as reações adversas graves ocorrem depois da ingestão de um drinque ou menos. Consequentemente, o risco de ocorrer ingestão maciça repetitiva por esses indivíduos é praticamente nula. Essa reação tem o mesmo mecanismo que ocorre com a ingestão alcoólica depois de usar dissulfiram (um inibidor da ALDH2). Os heterozigotos para esse polimorfismo (ALDH2*2, 2*1) constituem 30-40% dos indivíduos asiáticos que apresentam rubor facial depois de ingerirem etanol e são mais sensíveis às bebidas alcoólicas, embora não necessariamente relatem resposta adversa global ao etanol (Wall e Ehlers, 1995). Os heterozigotos tendem a ingerir quantidades menores de etanol que a população em geral, embora a ingestão repetida possa estar relacionada com o aumento do risco de lesão dos órgãos causada pelo etanol (inclusive câncer do esôfago e, possivelmente, pancreatite), provavelmente associada aos níveis mais altos de acetaldeído. Embora existam outras mutações da ALDH, existem poucas informações sobre as relações possíveis entre estes polimorfismos e o risco associado ao álcool.

EFEITOS DO ETANOL NOS SISTEMAS FISIOLÓGICOS

William Shakespeare descreveu os efeitos farmacológicos agudos da ingestão de etanol na cena do Porteiro (ato 2, cena 3) de *Macbeth*. O Porteiro, despertado do sono induzido por álcool por Macduff, explica os três efeitos do álcool e depois fala sobre um quarto efeito que combina os aspectos contraditórios do excesso de confiança com a limitação física:

Porteiro: ...e a bebida, senhor, é um grande provocador de três coisas.

Macduff: Quais são as três coisas que a bebida provoca especialmente?

Porteiro: Ora, senhor, nariz vermelho (vasodilatação cutânea), sono (depressão do SNC) e urina (em decorrência da inibição da secreção do hormônio antidiurético [vasopressina]), agravada pela ingestão voluntária de maiores quantidades de líquidos. A lascívia, senhor, a bebida provoca e deixa sem efeito: provoca o desejo, mas impede sua execução. Por isso, pode-se dizer que a bebida em quantidade usa de subterfúgios: ela cria a lascívia e a destrói; anima o homem e desencoraja-o; o faz ficar de pé e depois o obriga a recolher-se (a fugir dos desejos imaginários que o corpo cavernoso não pode satisfazer). Em suma, leva-o a dormir com muita lábia e, lançando-lhe o desmentido, abandona-o à sua própria sorte.

Pesquisas mais recentes acrescentaram detalhes à descrição de Shakespeare — ver acréscimos entre colchetes às palavras do Porteiro reproduzidas no parágrafo precedente e a seção sobre os efeitos do álcool nos sistemas do corpo, que é apresentada adiante —, mas as consequências mais notáveis do uso recreativo do etanol também são bem resumidas pelo Porteiro gregário e tagarela, cuja conduta encantadora e maliciosa demonstra a influência comumente observada das concentrações modestas de etanol no SNC. As próximas seções detalham os efeitos do etanol nos sistemas fisiológicos.

Sistema nervoso central

Embora as pessoas geralmente vejam as bebidas alcoólicas como estimulantes, o etanol é basicamente um depressor do SNC. A ingestão de quantidades moderadas de álcool, assim como de outros depressores como os barbitúricos e os benzodiazepínicos, pode ter ações ansiolíticas e produzir desinibição comportamental em uma ampla variação de doses. Os sinais específicos de intoxicação variam de afeto expansivo e vivaz a oscilações descontroladas do humor e a explosões emocionais que podem ter componentes violentos. Nos casos de intoxicação mais grave, as funções do SNC geralmente são deprimidas e, por fim, instala-se uma condição semelhante à anestesia geral. Entretanto, há pouca margem entre as ações anestésicas e os efeitos letais (geralmente decorrentes de depressão respiratória).

Cerca de 10% dos indivíduos que ingerem álcool progridem para níveis de consumo que são deletérios dos pontos de vista físico e social. O uso abusivo crônico acompanha-se de tolerância, dependência e desejo irrefreável de usar a droga (ver “Tolerância, Dependência e Ingestão Crônica de Etanol” e Capítulo 24). O alcoolismo caracteriza-se pelo uso compulsivo apesar das consequências médicas e sociais claramente deletérias. O alcoolismo é uma doença progressiva e a lesão cerebral causada pelo uso abusivo crônico de álcool contribui para os déficits das funções cognitivas e do discernimento que são observados nos alcoólatras. Nos EUA, o alcoolismo é uma das principais causas de demência (Oslin e cols., 1998). O uso abusivo crônico de álcool causa redução da massa cerebral em virtude das perdas das substâncias branca e cinzenta (Kril e Halliday, 1999). Os lobos frontais são particularmente sensíveis a lesão provocada pelo álcool e a extensão dessa lesão é determinada pela quantidade e pela duração do consumo de etanol, mas os alcoólatras idosos são mais suscetíveis que os mais jovens (Pfefferbaum e cols., 1998). É importante ressaltar que o próprio etanol é neurotóxico e, embora a desnutrição ou as carências vitamínicas provavelmente desempenhem um papel importante nas complicações do alcoolismo (p. ex., encefalopatia de Wernicke e psicose de Korsakoff), a maior parte das lesões cerebrais induzidas pelo álcool nos países ocidentais é atribuída ao próprio etanol. Além da perda de tecidos cerebrais, o uso abusivo de álcool também reduz o metabolismo cerebral (evidenciado por tomografia por emissão de pósitrons) e esse estado de hipometabolismo repercute em um nível exagerado de metabolismo durante a desintoxicação. O grau de disfunção metabólica é determinado pelo número de anos de consumo do álcool e pela idade do paciente (Volkow e cols., 1994).

Tabela 23-1

Impacto do etanol nos principais sistemas neuroquímicos

SISTEMA NEUROTRANSMISSOR	EFEITOS
GABA _A	Liberação de GABA, ↑ da densidade de receptores
NMDA	Inibição dos receptores pós-sinápticos do NMDA; com a ingestão crônica, hiper-regulação
DA	↑ da DA sináptica, ↑ dos efeitos gratificantes no tegmento ventral/núcleo acumbente
ACTH	↑ dos níveis de ACTH no SNC e no sangue
Opioide	Liberação de β-endorfinas e ativação dos receptores μ
5-HT	↑ da 5-HT no espaço sináptico
Canabinoide	↑ da atividade do CB1 → alterações das atividades da DA, do GABA e do glutamato

Ações do etanol nos sistemas neuroquímicos e nas vias de sinalização. O etanol afeta quase todos os sistemas cerebrais. As alterações dos sistemas neuroquímicos ocorrem simultaneamente e, em geral, são interativas. Outra complicação ao descrever os efeitos do álcool no SNC é a adaptação rápida ao etanol observada no cérebro, resultando no fato de que os efeitos agudos da primeira dose de álcool geralmente são contrários às consequências neuroquímicas da administração repetida e às alterações observadas quando os níveis sanguíneos do etanol diminuem e também nas síndromes de abstinência (Schuckit, 2006b).

O álcool altera o equilíbrio entre as influências excitatórias e inibitórias no cérebro e causa ataxia, sedação e efeito ansiolítico. Esses efeitos são produzidos por estimulação da neurotransmissão inibitória, ou antagonismo da neurotransmissão excitatória. O etanol provavelmente produz seus efeitos alterando simultaneamente as funções de algumas proteínas que podem afetar a excitabilidade dos neurônios (Tabela 23-1). Um desafio primordial tem sido identificar as proteínas que determinam a excitabilidade neuronal e são sensíveis ao etanol nas concentrações que produzem efeitos comportamentais (5-20 mM). Muitos dos efeitos proeminentes ocorrem nos canais iônicos controlados por ligando e por voltagem e nos sistemas GPCR.

Canais iônicos. Os mediadores principais da neurotransmissão inibitória do cérebro são os receptores A do ácido γ-aminobutírico (GABA_A) controlados por ligando, cuja função é expressivamente aumentada por algumas classes de sedativos, hipnóticos e anestésicos, inclusive barbitúricos, benzodiazepinas e anestésicos voláteis

(Capítulo 14). Dados significativos implicam o receptor GABA_A como alvo importante para as ações do etanol *in vivo*. A estimulação desse sistema de canal de Cl⁻ formado por várias subunidades e controlado por ligando contribui para as sensações de sonolência e relaxamento muscular e para as propriedades anticonvulsivantes agudas associadas a todos os fármacos que ativam o sistema GABA (Krystal e cols., 2006). Depois da ingestão aguda, o etanol provoca liberação de GABA; a ingestão maciça crônica altera o padrão de expressão dos genes que determinam a síntese das subunidades do GABA_A. A intoxicação por etanol pode ser entendida como um estado de abundância de GABA, enquanto os fenômenos associados à abstinência estão relacionados em parte com a atividade deficiente do GABA_A. Vários polimorfismos dos genes do receptor GABA_A estão relacionados com a predisposição à ingestão maciça de álcool e aos problemas associados ao alcoolismo (Dick e cols., 2006a,b).

O receptor nicotínico da ACh também é sensível aos efeitos do etanol. A ingestão aguda de álcool aumenta a quantidade de ACh na área tegmentar ventral, com aumento subsequente da concentração de DA no núcleo acumbente (Joslyn e cols., 2008). A vareniclina (um agonista parcial do subtipo $\alpha_4\beta_2$ do receptor nicotínico da ACh; ver Capítulo 11) reduz o comportamento de procura por etanol e a ingestão desta substância em um modelo de roedores, semelhante aos efeitos que produz na dependência da nicotina (Steensland e cols., 2007). Os efeitos do etanol nesses receptores podem ser particularmente importantes porque existe uma correlação entre a exposição à nicotina (tabagismo) e o consumo de álcool pelos seres humanos. Além disso, vários estudos indicaram que a nicotina aumentava o consumo de álcool nos modelos animais (Smith e cols., 1999).

Os receptores ionotrópicos excitatórios do glutamato são subdivididos em duas classes: receptores do *N*-metil-D-aspartato (NMDA) e receptores não NMDA; este último grupo também é subdividido em receptores do cainato e do AMPA (ver Capítulo 14). O etanol inibe a função dos receptores de NMDA e do cainato; os receptores do AMPA são praticamente resistentes ao álcool (Carta e cols., 2003). Assim como ocorre com os receptores GABA_A, a fosforilação do receptor do glutamato pode modular a sensibilidade ao etanol.

Alguns outros tipos de canais são sensíveis ao álcool em concentrações alcançadas rotineiramente *in vivo*. O etanol aumenta a atividade dos canais de K⁺ de alta condutância ativados pelo Ca²⁺ nas terminações da neuro-hipófise (Dopico e cols., 1999), talvez contribuindo para a redução da liberação de ocitocina e vasopressina depois da ingestão de etanol. O etanol também inibe os canais de Ca²⁺ dos tipos N e P/Q por um mecanismo que pode ser antagonizado pela fosforilação do canal pela PKA (Solem e cols., 1997). Os canais BK (Maxi-K e slo1) também são alvos da ação do etanol (Davies e cols., 2003). Os canais de K⁺ retificadores internos controlados pelas proteínas G (canais GIRK ou Kir) podem ser ativados pelas subunidades $\beta\gamma$ da família G_i/G_o, pelo PIP₂ e por outros alcoóis (por um mecanismo diferente). Os alcoóis pequenos ligam-se a uma fenda de acoplamento hidrofóbica dos GIRKs, resultando na ativação do canal por estabilização da conformação aberta (Aryal e cols., 2009).

Outros sistemas neurotransmissores. Os sistemas relacionados com a dopamina têm importância fundamental nas sensações de gratificação e desejo associadas a todas as substâncias intoxicantes (Koob e Kreek, 2007). Particularmente importantes são as alterações da atividade da DA na área tegmentar ventral e adjacências, especialmente o núcleo acumbente, que provavelmente desempenha um papel importante nas sensações de euforia e gratificação. A ingestão aguda de álcool aumenta os níveis de DA nas sinapses, mas a administração repetitiva está associada às alterações dos receptores D₂ e D₄, que podem ser importantes para a perpetuação do consumo de álcool e também na recidiva do alcoolismo (Voronin e cols., 2008).

O impacto do etanol nas vias dopaminérgicas está diretamente relacionado com as alterações dos sistemas associados ao estresse. Teoricamente, essas alterações estão relacionadas com o reforço produzido pela bebida alcoólica e outras drogas de abuso, assim como com os sintomas de abstinência e os humores negativos relacionados com problemas com a regulação dos sistemas cerebrais de recompensa ricos em DA. A atividade dopaminérgica do núcleo acumbente é afetada por vários tipos de receptores opioides e a ingestão aguda de etanol provoca a liberação de β -endorfinas (Job e cols., 2007). Em seguida, essas ações ativam os receptores opioides μ do tegmento ventral e do núcleo acumbente, resultando na liberação de DA. Desse modo, muitos dos efeitos do álcool no sistema de recompensa e as alterações das formas como o SNC reage ao etanol (inclusive sensibilização) podem estar relacionados com as alterações dos sistemas opioides (Pastor e Aragon, 2006).

A administração aguda de etanol está associada ao aumento significativo da quantidade de 5-HT na fenda sináptica; o uso continuado de etanol provoca hiperregulação dos receptores da 5-HT. Os níveis mais baixos desse neurotransmissor na sinapse, talvez relacionados com a recaptação mais rápida pelo transportador de 5-HT, estão associados aos níveis mais altos de ingestão alcoólica e, possivelmente, aos graus mais baixos de intensidade da reação às bebidas alcoólicas (Barr e cols., 2005). As alterações dos sistemas dopaminérgicos provavelmente também estão relacionadas com alterações dos níveis de 5-HT.

Os receptores canabinoides, principalmente o CB₁ codificado pelo gene CNR1, também são afetados pelo etanol (Hutchinson e cols., 2008; Perra e cols., 2008). O CB₁ é um GPCR expresso em grandes quantidades no tegmento ventral, no núcleo acumbente e no córtex pré-frontal. A ativação do CB₁ ocorre com a administração de etanol e afeta a liberação de DA, GABA e glutamato, assim como os circuitos de gratificação do cérebro. Os antagonistas dos receptores CB₁ (p. ex., rimonabanto) podem bloquear o efeito do etanol nos sistemas dopaminérgicos.

Proteínocinases e enzimas sinalizadoras. Os camundongos nocautes que não possuem a isoforma γ da PKC têm efeitos atenuados do etanol aferidos por parâmetros comportamentais e supressão da acentuação dos efeitos do GABA produzidos pelo etanol *in vitro* (Harris e cols., 1995). As cascatas intracelulares de transdução dos sinais (p. ex., MAPK, tirosinocinases e receptores dos fatores neurotróficos) também parecem ser afetadas pelo etanol (Valenzuela e Harris, 1997). A translocação da PKC e da PKA entre os compartimentos subcelulares também é sensível ao álcool (Constantinescu e cols., 1999).

O etanol aumenta as atividades de várias isoformas da adenililciclase, mas a AC7 é mais sensível (Tabakoff e Hoffman, 1998). Isso aumenta a produção do AMP cíclico e, deste modo, amplia a atividade da PKA. As ações do etanol parecem ser mediadas pela ativação da G_s e pela facilitação da interação entre G_s e adenililciclase.

Consumo de etanol e função do SNC. O etanol causa uma série de efeitos relativamente comuns e transitórios com taxas de prevalência relativamente altas, que refletem as alterações do sistema GABA que geralmente são causadas pelos depressores do SNC. As doses altas de etanol podem interferir com a codificação das memórias e causar amnésias anterógradas, geralmente conhecidas como *blecautes alcoólicos*; os pacientes afetados não conseguem lembrar de parte ou de todas as experiências que tiveram durante o período de ingestão maciça. Mesmo com apenas 2 ou 3 drinques, a ingestão de etanol pode produzir alterações dos padrões de sono, com despertares frequentes e sono inquieto; as doses altas estão associadas a sonhos vívidos e perturbadores em consequência da supressão mais precoce

da fase de movimentos oculares rápidos do sono noturno pelos níveis sanguíneos mais altos de etanol. Talvez em consequência do efeito do etanol nas respirações e também seus efeitos relaxantes musculares, a ingestão maciça pode causar apneia do sono, principalmente nos pacientes alcoólicos idosos (Sakurai e cols., 2007). Os efeitos neurológicos centrais transitórios da ingestão maciça de etanol que causam a “ressaca” — a síndrome da “manhã seguinte” evidenciada por cefaleia, sede, náuseas e disfunção cognitiva —, contribuem com grande parte do tempo de afastamento do trabalho e da escola e podem ser causados por mecanismos semelhantes aos envolvidos na abstinência branda do álcool, na desidratação e/ou na acidose branda (Stephens e cols., 2008).

Estudos demonstraram que a ingestão maciça e crônica de álcool aumenta a probabilidade de desenvolver um déficit cognitivo mais duradouro conhecido como *demência alcoólica*. Entretanto, os sinais de déficits cognitivos e atrofia cerebral observados pouco depois de um período de ingestão maciça provavelmente regredem ao longo das semanas ou dos meses seguintes em abstinência (Bartsch e cols., 2007). A deficiência de tiamina associada ao consumo maciço de álcool contribui para as síndromes de Wernicke-Korsakoff; contudo, a ataxia e a oftalmoparesia da síndrome de Wernicke e as amnésias anterógrada e retrógrada graves da síndrome de Korsakoff são encontradas em menos de 1% dos pacientes alcoólicos crônicos. Outras síndromes neurológicas graves associadas à ingestão maciça de álcool incluem a degeneração cerebelar com atrofia associada do verme cerebelar (cerca de 1% dos alcoólicos) e a neuropatia periférica (detectada em cerca de 10% dos alcoólicos) (Alexander-Kaufman e cols., 2007; Peters e cols., 2006). Os mecanismos específicos envolvidos na lesão do cerebelo e dos nervos periféricos ainda não foram definidos em definitivo.

Doses maciças de álcool ingeridas ao longo de vários dias ou semanas também foram associadas às síndromes psiquiátricas “induzidas pelo álcool”, que são transitórias, mas perturbadoras (Schuckit, 2006a). Cerca de 40% dos indivíduos alcoólicos desenvolvem sintomas depressivos relacionados com o álcool, que podem incluir pensamentos e comportamentos suicidas transitórios. Do mesmo modo, diversos estados de ansiedade, inclusive os que se caracterizam por ataques de pânico e ansiedade generalizada, são prováveis em uma minoria expressiva dos pacientes dependentes do álcool durante a síndrome de abstinência. Talvez 3% dos homens e das mulheres dependentes do álcool relatem vivenciar alucinações auditivas e ilusões paranoides transitórias semelhantes à esquizofrenia, que começam durante os períodos de intoxicação maciça; todas essas síndromes psiquiátricas provavelmente melhoram expressivamente em alguns dias ou um mês em abstinência, com sintomas residuais brandos continuando a melhorar depois deste intervalo. Embora não existam dados definitivos acerca dos mecanismos desses transtornos psiquiátricos induzidos pelo álcool, é lógico supor que as alterações que o etanol produz nas vias neurológicas centrais (níveis de NE e 5-HT, equilíbrio entre as atividades dos receptores GABA_A e NMDA, atividade dopaminérgica) possam atuar nestes casos, algo semelhante ao que se observa com a depressão, a ansiedade e os distúrbios esquizofrênicos.

Sistema cardiovascular

A ingestão de mais de três drinques comuns por dia aumenta o risco de ataques cardíacos e acidentes vasculares encefálicos hemorrágicos (Hvidtfeldt e cols., 2008). Na verdade, as doenças vasculares estão entre as causas principais de morte precoce entre os pacientes alcoólicos. Esse risco inclui um aumento de 6 vezes do risco de doença arterial coronariana, predisposição às arritmias

cardíacas e alta incidência de insuficiência cardíaca congestiva. As causas são complexas e as observações são dificultadas por alguns efeitos favoráveis produzidos por pequenas doses de etanol.

Lipoproteínas séricas e efeitos cardiovasculares. Em muitos países, o risco de mortalidade atribuída à cardiopatia coronariana (CC) correlaciona-se com a ingestão dietética elevada de gorduras saturadas e com níveis séricos altos de colesterol. A França é uma exceção a essa regra porque tem mortalidade relativamente baixa por CC, apesar do consumo de grandes quantidades de gorduras saturadas (o “paradoxo francês”). Estudos epidemiológicos sugeriram que o consumo disseminado de vinho (20-30 g de etanol/dia) seja um dos fatores que conferem um efeito cardioprotetor, porque a ingestão de um a três drinques por dia acarreta redução de 10-40% no risco de desenvolver cardiopatia coronariana, em comparação com os indivíduos que não bebem. Já o consumo diário de quantidades maiores de álcool aumenta a incidência das causas não coronarianas de insuficiência cardiovascular, incluindo-se arritmias, cardiomiopatia e acidente vascular encefálico (AVE) hemorrágico, suplantando os efeitos benéficos do álcool nas artérias coronárias; ou seja, o álcool está associado a uma curva de dose-mortalidade em forma de “J”. O risco reduzido de desenvolver CC está associado ao consumo de apenas meia dose por dia (Libby e cols., 2007). As mulheres jovens e outros grupos de baixo risco para doença cardíaca auferem poucos benefícios com a ingestão branda a moderada de álcool, enquanto indivíduos de alto risco de ambos os sexos e pacientes suscetíveis de infarto do miocárdio têm benefícios inequívocos. Os dados oriundos de alguns estudos prospectivos, de coorte, de caso-controle e de investigações culturais realizados em diversas populações mostraram índices consistentemente mais baixos de angina do peito, infarto do miocárdio e doença arterial periférica em indivíduos que consomem quantidades pequenas (1-20 g/dia) a moderadas (21-40 g/dia) de álcool.

Um possível mecanismo pelo qual o álcool poderia reduzir o risco de CC é atribuído aos seus efeitos nos lipídeos sanguíneos. Alterações dos níveis de lipoproteínas plasmáticas, principalmente o aumento da lipoproteína de alta densidade (HDL; Capítulo 31), foram associadas aos efeitos protetores do etanol. A HDL liga-se ao colesterol e retorna ao fígado para eliminação ou reprocessamento, reduzindo os níveis teciduais de colesterol. Desse modo, os aumentos do HDL-colesterol induzidos pelo etanol poderiam antagonizar a acumulação de colesterol nas paredes arteriais e reduzir o risco de infarto. Cerca de metade da redução do risco associado ao consumo de etanol pode ser explicada pelas alterações dos níveis totais de HDL (Langer e cols., 1992). A HDL está presente em duas subfrações denominadas HDL₂ e HDL₃. Os níveis aumentados de HDL₂ (e possivelmente também de HDL₃) estão associados à redução do risco de infarto do miocárdio. Os níveis das duas subfrações aumentam depois do consumo de álcool e diminuem quando o etanol deixa de ser ingerido. As apolipoproteínas A-I e A-II são constituintes da HDL. Os níveis altos das apolipoproteínas A-I e A-II são encontrados nos indivíduos que ingerem grandes quantidades de álcool

todos os dias. Porém existem relatos de redução dos níveis séricos da apolipoproteína(a) depois do consumo agudo de álcool. Níveis elevados de apolipoproteína(a) também foram correlacionados com o aumento do risco de desenvolver aterosclerose.

Todos os tipos de bebidas alcoólicas produzem efeitos cardioprotetores. Várias bebidas alcoólicas aumentam os níveis da HDL e, ao mesmo tempo, reduzem o risco de infarto do miocárdio. Os flavonoides encontrados no vinho tinto (e no suco de uva vermelha) podem produzir um efeito antiaterogênico adicional, protegendo as lipoproteínas de baixa densidade (LDL) contra os danos oxidativos. A LDL oxidada foi implicada em várias etapas da aterogênese (Capítulo 31). Outro mecanismo pelo qual o consumo de álcool poderia teoricamente produzir efeito cardioprotetor seria a alteração dos fatores envolvidos na coagulação sanguínea. O consumo de álcool aumenta os níveis do ativador do plasminogênio tecidual, que é uma enzima envolvida na desintegração dos trombos, reduzindo a probabilidade de formação de trombos. As concentrações baixas de fibrinogênio observadas depois do consumo de etanol também podem causar um efeito cardioprotetor (Rimm e cols., 1999) e estudos epidemiológicos relacionaram o consumo moderado de álcool com inibição da atividade plaquetária (Rubin, 1999).

Os indivíduos que não bebem deveriam ser aconselhados a ingerir quantidades moderadas de etanol? A resposta é *não*. Nenhuma experiência clínica randômica foi realizada para avaliar a eficácia do consumo diário de etanol na redução da incidência da cardiopatia coronariana e das taxas de mortalidade e, por este motivo, os médicos não devem recomendar a ingestão de álcool unicamente para evitar doenças cardíacas. Muitos abstêmios evitam o álcool porque têm história familiar de alcoolismo ou por outras razões de saúde e seria imprudente sugerir que eles começassem a beber. Devem ser recomendadas outras alterações do estilo de vida ou tratamentos clínicos quando os pacientes apresentam risco alto de desenvolver CC.

Hipertensão. O consumo maciço de álcool pode aumentar as pressões sistólica e diastólica. Alguns estudos sugeriram uma correlação não linear positiva entre consumo de álcool e hipertensão, que não estava relacionada com idade, nível de instrução, tabagismo ou uso de anticoncepcionais orais. O consumo de mais de 30 g de álcool por dia (mais de dois drinques) foi associado às elevações de 1,5-2,3 mmHg nas pressões sanguíneas sistólica e diastólica.

A prevalência da hipertensão atribuível ao consumo excessivo de álcool não foi determinada, mas alguns estudos sugeriram uma variação de 5-11%. A prevalência provavelmente é maior entre homens que em mulheres, tendo em vista que os primeiros consomem quantidades maiores de álcool. A redução ou a interrupção do consumo de álcool pelos alcoólatras inveterados pode reduzir a necessidade de usar anti-hipertensivos, ou baixar a pressão arterial aos níveis normais. A faixa segura de consumo de álcool para pacientes hipertensos que ingerem pequenas quantidades (um ou dois drinques ocasionalmente e menos de 14 drinques por semana) ainda não foi determinada. Os fatores que devem ser levados em consideração são história pessoal de cardiopatia isquêmica, história de bebedeiras, ou história familiar de alcoolismo ou acidente vascular encefálico. Os pacientes hipertensos que apresentam qualquer um desses fatores de risco devem abster-se do uso de álcool.

Arritmias cardíacas. O álcool produz alguns efeitos farmacológicos na condução cardíaca, incluindo-se ampliação do intervalo QT, prolongamento da repolarização ventricular e estimulação simpática. As arritmias atriais associadas ao consumo crônico de álcool são taquicardia supraventricular, fibrilação e *flutter* atrial. Cerca de 15-20% dos casos idiopáticos de fibrilação atrial podem ser induzidos pelo consumo crônico de etanol (Libby e cols., 2007). A taquicardia ventricular pode ser responsável pelo aumento do risco de morte súbita não explicada, que foi demonstrado em indivíduos dependentes de álcool (Kupari e Koskinen, 1998). Durante o uso crônico de álcool, o tratamento dessas arritmias pode ser mais resistente à cardioversão, à digoxina ou aos bloqueadores do canal de Ca^{2+} . Os pacientes que apresentam arritmias atriais recidivantes ou refratárias devem ser questionados cuidadosamente quanto ao consumo de álcool.

Cardiomiopatia. O etanol é conhecido por seus efeitos tóxicos dependentes da dose nos músculos cardíaco e esquelético. Vários estudos mostraram que o álcool pode deprimir a contratilidade cardíaca e causar cardiomiopatia. A ecocardiografia demonstra hipocinesia global. Cerca de metade de todos os pacientes que apresentam cardiomiopatia idiopática é dependente de álcool. Embora os sinais e os sintomas clínicos das miocardiopatias idiopática e induzida por álcool sejam semelhantes, a forma associada ao consumo de álcool tem prognóstico mais favorável se os pacientes conseguirem parar de beber. As mulheres correm risco maior de desenvolver cardiomiopatia alcoólica que os homens (Urbano-Marquez e cols., 1995). Como 40-50% dos pacientes com cardiomiopatia alcoólica que continuam a beber morrem em 3-5 anos, a abstinência de álcool ainda é a principal intervenção terapêutica.

Acidente vascular encefálico (AVE). Estudos clínicos sugeriram aumento da incidência dos acidentes vasculares encefálicos isquêmicos e hemorrágicos em indivíduos que ingerem mais de 40-60 g de álcool por dia (Hansagi e cols., 1995). Muitos casos de acidente vascular encefálico ocorrem depois da ingestão prolongada de grandes quantidades de álcool, especialmente quando o AVE ocorre em indivíduos mais jovens. Os fatores etiológicos sugeridos são:

- arritmias cardíacas induzidas pelo álcool e formação subsequente de trombos
- pressão arterial elevada pelo consumo crônico de álcool e degeneração subsequente das artérias cerebrais
- aumentos repentinos da pressão arterial e alterações do tônus das artérias cerebrais
- traumatismo craniano

Os efeitos na hemostasia, na fibrinólise e na coagulação sanguínea variam e podem evitar ou desencadear acidentes vasculares encefálicos (Numminen e cols., 1996). Os efeitos do álcool na formação de aneurismas

intracranianos são controversos, mas a associação estatística desaparece quando se faz controle para uso de tabaco e em relação ao sexo (Qureshi e cols., 1998).

Músculos esqueléticos

O álcool produz alguns efeitos nos músculos esqueléticos. O consumo diário, crônico e maciço de álcool foi associado à redução da força muscular, mesmo depois da correção para outros fatores como idade, tabagismo e doenças crônicas. Doses maciças de álcool também podem causar lesão irreversível dos músculos, que se reflete na elevação acentuada da atividade da creatinocinase plasmática.

As biopsias de músculo de alcoólatras inveterados também demonstram reservas reduzidas de glicogênio e diminuição da atividade da piruvatoquinase (Vernet e cols., 1995). Cerca de 50% dos alcoólatras inveterados crônicos têm sinais de atrofia das fibras tipo II. Essas alterações correlacionam-se com reduções da síntese das proteínas musculares e da atividade da carnosinase sérica (Wassif e cols., 1993). A maioria dos pacientes com alcoolismo crônico apresenta alterações na eletromiografia e muitos têm evidências de miopatia esquelética semelhante à cardiomiopatia alcoólica.

Temperatura corporal

A ingestão de álcool gera uma sensação de calor porque o etanol aumenta a irrigação sanguínea da pele e do estômago. Também pode haver aumento da transpiração. Por essa razão, o calor é dissipado mais rapidamente e a temperatura corporal interna diminui. Depois do consumo de grandes quantidades de etanol, o próprio mecanismo central de regulação térmica fica deprimido e a queda da temperatura corporal pode ser mais pronunciada. A ação do álcool na redução da temperatura corporal é maior e mais perigosa quando a temperatura ambiente é baixa. Os estudos de mortes associadas a hipotermia sugerem que o álcool pode ser um fator de risco significativo nesses eventos. Os pacientes que apresentam isquemia das extremidades secundária a doença vascular periférica são particularmente suscetíveis a lesões causadas pelo frio.

Diurese

O álcool inibe a liberação de vasopressina (hormônio antidiurético) pela hipófise posterior e aumenta a diurese. A sobrecarga de volume que acompanha a ingestão alcoólica contribui para a diurese causada por redução da secreção de vasopressina.

Os alcoólicos têm débito urinário menor que os indivíduos de controle em resposta a uma dose de estimulação de etanol, o que sugere que haja tolerância aos efeitos diuréticos do etanol (Collins e cols., 1992). Com a abstinência, os alcoólatras apresentam aumento da liberação de vasopressina e retenção de água, além de hiponatremia diluicional.

Sistema gastrointestinal

Esôfago. O álcool frequentemente é o fator etiológico principal, ou um dos vários fatores etiológicos associados

a disfunção esofágica. Além disso, o etanol também está associado ao desenvolvimento de refluxo esofágico, esôfago de Barrett, ruptura traumática do esôfago, lacerações de Mallory-Weiss e câncer de esôfago.

Em comparação com os indivíduos que não bebem e não fumam, os pacientes dependentes de álcool que fumam têm aumento de 10 vezes do risco de desenvolver câncer de esôfago. Há pouca alteração da função esofágica em concentrações sanguíneas baixas de etanol, mas com níveis sanguíneos mais altos há redução da peristalse e diminuição da pressão no esfíncter esofágico inferior. Os pacientes que apresentam esofagite de refluxo crônica podem melhorar com inibidores da bomba de prótons e com abstinência de álcool.

Estômago. O consumo maciço de álcool pode desintegrar a barreira mucosa do estômago e causar gastrites aguda e crônica. O etanol parece estimular as secreções gástricas por meio da excitação dos nervos sensoriais das mucosas oral e gástrica e da estimulação da liberação de gastrina e histamina. Bebidas que contenham mais de 40% de álcool também produzem um efeito tóxico direto na mucosa gástrica. Embora esses efeitos sejam observados mais comumente em alcoólicos inveterados crônicos, podem ocorrer depois do consumo moderado por períodos curtos. O diagnóstico pode não ser evidente porque muitos pacientes têm resultados normais nos exames endoscópicos e nas radiografias do trato gastrointestinal alto. Os sintomas clínicos incluem dor epigástrica aliviada por antiácidos ou bloqueadores do receptor H_2 da histamina.

O álcool não parece desempenhar papel importante na patogenia da doença ulcerosa péptica. Ao contrário das gastrites aguda e crônica, a doença ulcerosa péptica não é mais comum em indivíduos alcoólicos. No entanto, o álcool piora a evolução clínica e a gravidade dos sintomas das úlceras. O etanol parece atuar sinergicamente com o *Helicobacter pylori* e retardar a cicatrização (Lieber, 1997). Embora não seja comum, o sangramento agudo proveniente da mucosa gástrica pode ser uma emergência potencialmente fatal. O sangramento GI alto está associado mais comumente às varizes esofágicas, à ruptura traumática do esôfago e aos distúrbios da coagulação.

Intestinos. Muitos pacientes alcoólatras têm diarreia crônica causada por má absorção no intestino delgado (Addolorato e cols., 1997). O sintoma principal é eliminação frequente de fezes amolecidas. As fissuras anais e o prurido anal que frequentemente ocorrem com o consumo maciço de álcool provavelmente estão relacionados com a diarreia crônica. A diarreia é causada pelas alterações estruturais e funcionais do intestino delgado (Papa e cols., 1998); a mucosa intestinal apresenta vilosidades achatadas e os níveis das enzimas digestivas geralmente mostram-se reduzidos. Em geral, essas alterações são reversíveis depois de um período de abstinência. O tratamento inclui reposição das vitaminas e dos eletrólitos essenciais, redução do trânsito intestinal com um fármaco como a loperamida e abstinência de qualquer bebida alcoólica. Os pacientes que apresentam deficiência grave de magnésio (Mg^{2+} sérico < 1 mEq/L) ou os

indivíduos sintomáticos (sinal de Chvostek positivo ou asterixe) devem receber 1 g de MgSO_4 por via intravenosa ou intramuscular a cada 4 h, até que a $[\text{Mg}^{2+}]$ esteja acima de 1 mEq/L.

Pâncreas. Nos EUA, o consumo maciço de álcool é a causa mais comum de pancreatite aguda e crônica. Embora existam casos descritos de pancreatite depois de um único episódio de ingestão maciça de etanol, o consumo maciço prolongado é comum na maioria dos casos. A pancreatite alcoólica aguda caracteriza-se por início súbito de dor abdominal, náuseas, vômitos e elevação dos níveis séricos ou urinários das enzimas pancreáticas. A tomografia computadorizada vem sendo usada com frequência crescente como exame diagnóstico. Embora a maioria das crises não seja fatal, o paciente pode desenvolver pancreatite hemorrágica e choque seguido de insuficiência renal, insuficiência respiratória e morte. Em geral, o tratamento inclui reposição de líquidos por via endovenosa, normalmente com aspiração nasogástrica, e administração de analgésicos opioides. A etiologia da pancreatite aguda provavelmente está relacionada com o efeito metabólico tóxico direto do álcool nas células acinares do pâncreas.

Dois terços dos pacientes que têm pancreatite alcoólica recidivante desenvolvem pancreatite crônica. A pancreatite crônica é tratada pela correção das deficiências endócrinas e exócrinas resultantes da insuficiência pancreática. O desenvolvimento de hiperglicemia geralmente requer o uso de insulina para controlar os níveis glicêmicos (Capítulo 43). Podem ser necessárias cápsulas com enzimas pancreáticas contendo lipase, amilase e proteases para corrigir a desnutrição (Capítulo 46).

Fígado. O etanol causa vários efeitos deletérios dependentes da dose no fígado (Fickert e Zatloukal, 2000). Os principais efeitos são infiltração gordurosa do fígado, hepatite e cirrose. Em virtude da sua toxicidade intrínseca, o álcool pode lesionar o fígado mesmo na ausência de carências nutricionais (Lieber, 2000). A acumulação de gordura no fígado é a primeira alteração e pode ocorrer nos indivíduos normais após a ingestão de quantidades relativamente pequenas de etanol. Essa acumulação é atribuída à inibição do ciclo do ácido tricarbóxico e à oxidação das gorduras, em parte decorrente de geração de quantidades excessivas de NADH pelas ações da ADH e ALDH (ver Figura 23-1).

A causa básica da cirrose alcoólica é a fibrose resultante de necrose e inflamação crônica dos tecidos. O tecido hepático normal é substituído por tecido fibroso. O álcool pode afetar diretamente as células estreladas do fígado; o consumo crônico de álcool está associado à transformação dessas células em elementos celulares semelhantes aos miofibroblastos produtores de colágeno, resultando na deposição de colágeno ao redor das vênulas hepáticas terminais (Lieber, 2000). A principal característica histológica da cirrose alcoólica é a formação de corpos de Mallory, que parecem estar relacionados com a alteração do citoesqueleto intermediário (Denk e cols., 2000).

Estudos sugeriram alguns mecanismos moleculares para explicar a cirrose hepática. Em modelos de primatas não humanos, o álcool altera a peroxidação dos fosfolípidos. O etanol reduz os níveis da fosfatidilcolina das mitocôndrias hepáticas e essa alteração está associada a redução da atividade da oxidase e a diminuição do consumo de O_2 . Citocinas como o fator β transformador do crescimento e o fator α de necrose tumoral podem aumentar as taxas de fibrinogênese e fibrose no fígado. O acetaldéido parece produzir alguns efeitos adversos, incluindo-se depleção da glutatona (Lieber, 2000), esgotamento das vitaminas e dos oligoelementos e redução do transporte e da secreção das proteínas, em virtude da inibição da tubulina. A toxicidade hepática induzida pelo paracetamol (Capítulos 4, 6 e 34) foi associada à cirrose alcoólica em consequência de aumentos induzidos por álcool na produção microssômica de metabólitos tóxicos do paracetamol (Whitcomb e Block, 1994). A insuficiência hepática secundária à cirrose, que diminui a depuração de toxinas como a amônia, também pode contribuir para encefalopatia hepática induzida pelo álcool. O etanol também parece aumentar a formação intracelular de radicais livres hidroxietílicos.

Vitaminas e minerais

As carências praticamente absolutas de proteínas, vitaminas e muitos outros nutrientes nas bebidas alcoólicas predis põem os indivíduos que consomem grandes quantidades de álcool a deficiências nutricionais. Em geral, os alcoólatras apresentam deficiências causadas pela ingestão reduzida, pelos distúrbios da absorção ou pela utilização ineficaz dos nutrientes. A neuropatia periférica, a psicose de Korsakoff e a encefalopatia de Wernicke diagnosticadas em pacientes alcoólatras provavelmente são causadas por deficiência das vitaminas do complexo B (principalmente tiamina), embora a toxicidade direta produzida pelo próprio álcool não tenha sido descartada (Harper, 1998). O uso crônico de álcool reduz a ingestão dietética dos retinóides e carotenóides e acelera o metabolismo do retinol por indução das enzimas degradativas (Lieber, 2000). O retinol e o etanol competem pelo metabolismo pela ADH; por este motivo, a suplementação de vitamina A deve ser cuidadosamente monitorada nos alcoólatras quando estiverem ingerindo álcool para evitar hepatotoxicidade induzida por retinol. O consumo crônico de álcool acentua o estresse oxidativo do fígado, em virtude da formação de radicais livres que contribuem para lesão hepática induzida pelo etanol. Os efeitos antioxidantes do α -tocoferol (vitamina E) podem atenuar alguns desses efeitos hepatotóxicos induzidos por etanol. Em geral, os níveis plasmáticos de α -tocoferol mostram-se reduzidos nos alcoólatras com miopatia, em comparação com os pacientes alcoólicos sem miopatia.

A ingestão crônica de álcool foi associada à osteoporose (Capítulo 44). As razões para essa redução da massa óssea ainda não foram esclarecidas, mas a diminuição da atividade dos osteoblastos foi implicada. A administração aguda de etanol provoca uma redução inicial dos níveis séricos do hormônio paratireóide (PTH) e do Ca^{2+} , seguida do aumento reacional deste hormônio sem normalização das concentrações séricas do Ca^{2+} . A osteopenia induzida pelo álcool melhora com a abstinência (Alvisa-Negrin J. e cols., 2009). Como a vitamina D depende da hidroxilação hepática para ser ativada, a lesão hepática induzida por álcool pode afetar indiretamente a função da vitamina D na absorção renal e intestinal do Ca^{2+} .

Função sexual

Apesar da crença difundida de que o álcool melhora o desempenho sexual, geralmente se observa efeito contrário. Muitas drogas sujeitas a uso abusivo, incluindo o álcool, produzem efeitos desinibidores que podem aumentar inicialmente a libido.

As ingestões aguda e crônica de álcool podem causar impotência masculina. As concentrações sanguíneas altas de etanol diminuem o estímulo sexual, prolongam a latência ejaculatória e diminuem o prazer do orgasmo. A incidência de impotência pode chegar a 50% nos pacientes alcoólicos crônicos. Além disso, muitos alcoólicos crônicos desenvolvem atrofia testicular e redução da fertilidade. O mecanismo envolvido nesse processo é complexo e provavelmente envolve distúrbios da função hipotalâmica e um efeito tóxico direto do álcool nas células de Leydig. A ginecomastia está associada a hepatopatia alcoólica e está relacionada com a resposta celular exagerada ao estrogênio e ao metabolismo acelerado da testosterona.

A função sexual das mulheres dependentes de álcool não está muito bem esclarecida. Algumas mulheres alcoólicas referem redução da libido, diminuição da lubrificação vaginal e anormalidades do ciclo menstrual. Em geral, os ovários dessas mulheres são pequenos e não apresentam desenvolvimento folicular. Alguns dados sugerem que as taxas de fertilidade sejam menores entre as mulheres alcoólatras. A coexistência de outras doenças, como anorexia nervosa ou bulimia, pode agravar o problema. O prognóstico dos pacientes que se tornam abstêmios é favorável, desde que não haja insuficiência hepática ou gonadal significativa (O'Farrell e cols., 1997).

Efeitos hematológicos e imunológicos

A ingestão crônica de álcool está associada a alguns tipos de anemia. A anemia microcítica pode ser causada por perda crônica de sangue e por deficiência de ferro. As anemias macrocíticas e os aumentos do volume corpuscular médio são comuns e podem ocorrer mesmo que não haja deficiências de vitaminas. As anemias normocíticas também podem ocorrer em virtude dos efeitos da doença crônica na hematopoiese. Nos pacientes que apresentam doença hepática grave, as alterações morfológicas podem incluir o aparecimento de células crenadas, esquistócitos e sideroblastos anulares. A anemia sideroblástica induzida por álcool pode melhorar com a reposição de vitamina B₆ (Wartenberg, 1998). A ingestão de álcool também está associada a trombocitopenia reversível, embora seja raro encontrar contagens de plaquetas abaixo de 20.000/mm³. Os sangramentos não são comuns, a menos que haja anormalidades dos fatores da coagulação dependentes da vitamina K₁ (Capítulo 30); entre os mecanismos propostos para explicar essa anormalidade está o sequestro de plaquetas no baço e na medula óssea.

O álcool também afeta os granulócitos e os linfócitos (Schirmer e cols., 2000). Os efeitos são leucopenia, alteração das subpopulações linfocitárias, diminuição da mitogênese dos linfócitos T e alterações na produção das imunoglobulinas. Esses distúrbios podem ser importantes na hepatopatia alcoólica. Em alguns pacientes, a migração leucocitária reduzida para as áreas inflamadas pode explicar em parte a resistência baixa dos alcoólicos a alguns tipos de infecção (p. ex., pneumonia por *Klebsiella*, listeriose e tuberculose). O consumo de álcool também pode alterar a distribuição e a função das células linfóides por interferir na regulação das citocinas, principalmente com relação à interleucina-2 (IL-2). O álcool parece desempenhar papel importante na infecção pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV). Estudos *in vitro* com linfócitos humanos sugeriram que o álcool pode suprimir a função dos linfócitos T CD4 e a produção de IL-2 estimulada pela

concanavalina A e favorecer a replicação do HIV *in vitro*. Além disso, os indivíduos que fazem uso abusivo de álcool têm índices mais altos de comportamento sexual de alto risco.

INTOXICAÇÃO AGUDA POR ETANOL

Os sinais de intoxicação típicos de depressão do SNC ocorrem na maioria dos indivíduos depois de ingerir 2-3 drinques e os efeitos mais proeminentes coincidem com os NSA mais altos, ou seja, cerca de 30-60 min depois da ingestão com estômago vazio. Esses sinais e sintomas incluem uma sensação inicial de estimulação (talvez decorrente da inibição dos sistemas inibitórios do SNC), tontura, relaxamento muscular e alterações do raciocínio. Os níveis sanguíneos mais altos (cerca de 80 mg/dL ou 17 mM) estão associados a fala enrolada, perda da coordenação, instabilidade da marcha e déficits potenciais de atenção; as concentrações entre 80 e 200 mg/dL (cerca de 17-43 mM) estão associadas à labilidade extrema do humor e aos déficits cognitivos mais graves, possivelmente acompanhados de agressividade e amnésia anterógrada (o blecaute alcoólico) (Schuckit, 2009c). Os níveis sanguíneos de etanol > 200 mg/dL podem causar nistagmo e adormecimento involuntário; os níveis de 300 mg/dL (cerca de 65 mM) ou mais altos podem causar instabilidade dos sinais vitais, coma e morte. Todos esses sinais e sintomas provavelmente são agravados e ocorrem com NSA mais baixos quando o etanol é ingerido com outros depressores do SNC (p. ex., diazepam ou outras benzodiazepinas semelhantes), ou com qualquer droga ou fármaco que tenda a causar sonolência e perda da coordenação motora.

A ampliação do tempo de reação, a diminuição do controle motor fino, a impulsividade e a redução da capacidade de raciocínio tornam-se evidentes quando as concentrações sanguíneas de etanol chegam a 20-30 mg/dL. Mais de 50% dos indivíduos desenvolvem intoxicações graves com concentrações em torno de 150 mg/dL. Nos casos fatais, a concentração média é de 400 mg/dL, embora os pacientes alcoólicos possam suportar níveis consideráveis de álcool no sangue. A definição de intoxicação varia em cada estado e país. Nos EUA, a maioria dos estados estabelece o nível de 80 mg/dL de etanol como intoxicação. Existem evidências crescentes de que a redução desse limite para 50-80 mg/dL pode reduzir significativamente os acidentes automobilísticos e os óbitos associados. Embora o álcool possa ser medido na saliva, na urina, no suor e no sangue, a determinação dos níveis no ar exalado ainda é o principal método de avaliação do grau de intoxicação.

Muitos fatores como peso e composição corporais e taxa de absorção pelo trato GI determinam a concentração de etanol no sangue depois da ingestão de determinada quantidade de álcool. Em média, a ingestão de três drinques comuns (42 g de etanol) com o estômago vazio produz concentrações sanguíneas máximas entre 67 e 92 mg/dL nos homens. Depois de uma refeição mista, a concentração sanguínea máxima produzida por três drinques varia de 30-53 mg/dL nos homens. As concentrações sanguíneas de álcool são mais altas nas mulheres que nos homens que ingerem a mesma quantidade de etanol porque, em média, as mulheres são menores que os homens, têm menos água corporal por unidade de peso

(na qual o etanol pode ser distribuído) e apresentam ADH gástrica menos ativa que os homens. Para os indivíduos que têm função hepática normal, o etanol é metabolizado à taxa de um drinque comum a cada 60-90 min.

Os sinais e sintomas característicos da intoxicação alcoólica são bem conhecidos. No entanto, pode ser firmado um diagnóstico errôneo de embriaguez em pacientes que parecem embriagados, mas não ingeriram etanol. Por exemplo, o coma diabético pode ser confundido com intoxicação alcoólica grave. Intoxicação por drogas, acidentes cardiovasculares e fraturas do crânio também podem ser confundidos com intoxicação alcoólica. O odor do hálito do indivíduo que consumiu álcool não é devido ao vapor do etanol, mas às impurezas presentes nas bebidas alcoólicas. O odor da respiração de um caso suspeito de intoxicação pode gerar confusão, porque existem outras causas de hálito com odor semelhante ao produzido depois da ingestão de álcool. É necessária a dosagem dos níveis sanguíneos de álcool para confirmar a existência ou ausência de intoxicação alcoólica (Schuckit, 2006b).

O tratamento da intoxicação alcoólica é baseado na gravidade da depressão respiratória e do SNC. A intoxicação alcoólica aguda pode ser uma emergência médica e muitos indivíduos jovens morrem anualmente por essa causa. Os pacientes comatosos e que apresentam sinais de depressão respiratória devem ser intubados, para se protegerem as vias respiratórias e administrar suporte ventilatório (ver Capítulo 4). O estômago pode ser lavado, mas é preciso ter cuidado para evitar aspiração pulmonar do material drenado. Como o etanol mistura-se facilmente com a água, pode ser removido da corrente sanguínea por hemodiálise (Schuckit, 2006b).

A intoxicação alcoólica aguda nem sempre está associada ao coma e a vigilância cuidadosa é a principal intervenção terapêutica. As medidas habituais incluem a observação do paciente no setor de emergência por 4-6 h, enquanto ele metaboliza o etanol ingerido. Os níveis sanguíneos de álcool diminuem a uma taxa aproximada de 15 mg/dL/h. Durante esse período, alguns indivíduos podem apresentar comportamento extremamente violento. Sedativos e antipsicóticos têm sido usados para acalmar esses pacientes. Contudo, é necessário ter muito cuidado ao usar sedativos para tratar os pacientes que ingeriram quantidades excessivas de algum outro depressor do SNC tal como o etanol, em vista dos seus efeitos sinérgicos.

USOS CLÍNICOS DO ETANOL

O álcool desidratado pode ser injetado nas proximidades dos nervos ou dos gânglios simpáticos para aliviar a dor crônica associada à neuralgia do trigêmeo, a um carcinoma inoperável e a outros processos dolorosos. Injeções paravertebrais epidurais, subaracnóideas e lombares de etanol também têm sido usadas para tratar a dor em pacientes inoperáveis. Por exemplo, as injeções paravertebrais lombares podem destruir os gânglios simpáticos e, desse modo, dilatar os vasos sanguíneos, aliviar a dor e promover a cicatrização das lesões dos pacientes que apresentam doença vascular nos membros inferiores.

A administração sistêmica de etanol limita-se ao tratamento das intoxicações por álcool metílico e etilenoglicol. A ingestão desses compostos resulta na formação dos metabólitos do metanol — formaldeído e ácido fórmico (Figura 23-1). O ácido fórmico causa lesão dos nervos e seus efeitos na retina e no nervo óptico podem causar cegueira. O tratamento consiste em administrar bicarbonato de sódio para corrigir a acidose, hemodiálise e ingestão de etanol, que retarda a produção de formato por competir com o metanol pelo metabolismo pela álcool desidrogenase.

O uso de álcool para tratar pacientes com abstinência alcoólica ou pacientes obstétricas com contrações prematuras hoje não é mais recomendado (Capítulo 24).

TOLERÂNCIA, DEPENDÊNCIA E INGESTÃO CRÔNICA DE ETANOL

A *tolerância* é definida como redução das respostas comportamentais ou fisiológicas à mesma dose de etanol (ver Capítulo 24). Pouco depois da administração de etanol, observa-se tolerância aguda acentuada. A tolerância aguda pode ser demonstrada pela avaliação do déficit comportamental com os mesmos NSAs na parte ascendente da fase de absorção da curva NSA-tempo (minutos após a ingestão de álcool) e no componente descendente dessa curva, à medida que os NSA diminuem devido ao seu metabolismo (uma ou mais horas após a ingestão). A depressão comportamental e as sensações subjetivas de intoxicação são muito maiores com determinado NSA no componente ascendente, em comparação com a fase descendente. Também há tolerância crônica, que se desenvolve em indivíduos que ingerem grandes quantidades de álcool por longos períodos. Ao contrário da tolerância aguda, a forma crônica geralmente tem um componente metabólico atribuído à indução das enzimas que metabolizam o etanol.

A *dependência física* é demonstrada pela ocorrência da síndrome de abstinência quando o consumo de álcool é interrompido. Os sintomas e a gravidade dessa síndrome são determinados pela quantidade e duração do consumo de álcool e incluem distúrbios do sono, ativação do sistema nervoso autônomo (simpático), tremores e, nos casos graves, convulsões. Além disso, dois ou mais dias depois da abstinência, alguns indivíduos apresentam *delirium tremens*, que se caracteriza por alucinações, delírio, febre e taquicardia. O *delirium tremens* pode ser fatal. Outros aspectos da dependência são o desejo irrefreável e o comportamento de busca da droga, geralmente descritos como *dependência psicológica*.

A tolerância e a dependência física ao etanol são estudadas facilmente em animais de laboratório. As cepas de camundongos com diferenças genéticas na tolerância e dependência já foram caracterizadas e, hoje, estão sendo realizados estudos para determinar os genes e os micro-RNA relevantes sensíveis ao etanol (Miranda e cols., 2010). Os mecanismos neurobiológicos da tolerância e dependência não estão totalmente esclarecidos, mas a ingestão crônica de álcool provoca alterações na sinalização sináptica e intracelular, que provavelmente são atribuídas a alterações na expressão dos genes. A maioria dos sistemas afetados agudamente pelo etanol também é alterada pela exposição crônica, resultando em uma resposta adaptativa ou inadaptativa que pode causar tolerância e dependência (ver Tabela 23-1). Em especial, as ações crônicas do etanol provavelmente dependem de alterações na sinalização por meio dos receptores do glutamato e do GABA e os processos de sinalização subsequentes. O aumento da função dos receptores do NMDA depois da ingestão crônica de etanol poderia contribuir para a hiperexcitabilidade e a neurotoxicidade para o SNC observadas durante a abstinência de álcool. Em animais de laboratório, a arginina-vasopressina que atua nos receptores V_1 mantém a tolerância ao etanol, mesmo depois que a administração crônica de álcool foi interrompida (Hoffman e cols., 1990).

As bases neurobiológicas da transição do uso voluntário e controlado do álcool para a drogadição compulsiva e descontrolada ainda não foram esclarecidas. Uma possibilidade é a depressão do sistema dopaminérgico de recompensa e o aumento resultante do consumo de álcool na tentativa de reativar esse sistema. Além disso, o córtex pré-frontal é particularmente sensível à lesão causada pelo uso abusivo de álcool e influi no processo de decisão e na emoção, mecanismos visivelmente comprometidos no indivíduo alcoólico (Pfefferbaum e cols., 1998). Desse modo, a depressão da função executiva nas regiões corticais pelo consumo crônico de álcool pode ser responsável em parte pelas perdas do discernimento e do controle, que são expressas pelo consumo obsessivo de álcool. A redução do volume do cérebro e a disfunção cerebral observadas nos alcoólicos crônicos são revertidas pelo menos em parte pela abstinência, mas agravam com o uso continuado. O diagnóstico e o tratamento precoces do alcoolismo são importantes para limitar a lesão cerebral que promove a progressão para adição grave.

Etiologia do uso abusivo de álcool e o papel dos genes

Diversos fatores sociais, culturais, interpessoais e biológicos combinam-se de forma a contribuir para o risco de ingestão exagerada e uso abusivo de álcool (Schuckit, 2009b). A decisão inicial de ingerir álcool é basicamente uma resposta ao ambiente e à cultura na qual o indivíduo vive. Os fatores ambientais e culturais que contribuem para a ingestão de álcool incluem estresse, expectativas quanto aos efeitos que o álcool provavelmente produz, padrões de consumo na cultura e no grupo de companheiros, disponibilidade do produto e atitudes quanto à embriaguez. Essas forças não biológicas provavelmente contribuem com 70-80% da decisão inicial de beber e no mínimo com 40% para a transição do uso controlado para os problemas relacionados com o álcool e seu uso abusivo. Já cerca de 60% da suscetibilidade aos distúrbios associados à ingestão de álcool resultam de fatores hereditários (Tabela 23-2).

A investigação dos genes e dos alelos responsáveis pelo alcoolismo é complicada pela natureza poligênica da doença e pela

difficuldade geral de definir os vários genes responsáveis pelas doenças complexas. Como foi ressaltado nas seções anteriores deste capítulo, os polimorfismos das enzimas do metabolismo do etanol parecem explicar porque algumas populações (principalmente as asiáticas) estão protegidas do alcoolismo. Isso tem sido atribuído às diferenças genéticas das enzimas que metabolizam o álcool e o aldeído. Em termos mais específicos, as variantes genéticas da ADH que mostram atividade alta e as variantes da ALDH que exibem atividade baixa protegem contra a ingestão maciça de álcool, provavelmente porque sua ingestão pelos indivíduos portadores dessas variantes leva à acumulação do acetaldeído, que provoca diversos efeitos desagradáveis (Li, 2000).

Ao contrário dessas variantes genéticas protetoras, existem poucos dados consistentes acerca dos genes responsáveis pelo risco elevado de alcoolismo. Um mecanismo genético associado ao risco mais alto de ocorrerem distúrbios relacionados com o uso abusivo de álcool e outras drogas parece depender da característica intermediária (ou fenótipo) de impulsividade e desinibição (King e cols., 2004). Os polimorfismos identificados incluem duas variantes dos receptores GABA_A (Dick e cols., 2006 a,b), uma variação da ADH4 teoricamente relacionada com características de personalidade (Edenberg e cols., 2006) e um gene do receptor muscarínico colinérgico CHRM2 (Jones e cols., 2006).

Outro fenótipo relacionado com o risco mais alto de ocorrerem distúrbios relacionados com o abuso de álcool, mas não de outras drogas, está associado a um nível baixo de resposta (talvez refletindo sensibilidade reduzida) ao etanol (Schuckit, 2009b). A necessidade de ingerir quantidades maiores de etanol para alcançar os efeitos desejados pode contribuir para a decisão de beber mais a cada oportunidade que, por sua vez, altera as expectativas quanto aos efeitos da bebida alcoólica e aumenta a probabilidade de selecionar companheiros que bebem mais, bem como de abordagens problemáticas para lidar com o estresse (Schuckit e cols., 2008). Até hoje, as contribuições genéticas para o nível de resposta ao etanol foram relacionadas preliminarmente com duas subunidades do GABA_A (Dick e cols., 2006a,b); um polimorfismo da região promotora do transportador da 5-HT, que está associado aos níveis mais baixos de 5-HT na fenda sináptica (Barr e cols., 2005); um polimorfismo do KCNMA1 relacionado com o canal de K⁺ (Schuckit e cols., 2005) e uma variante do receptor nicotínico de ACh, que também está associado ao risco mais elevado de tabagismo e suas consequências (Joslyn e cols., 2008). O alcoolismo antissocial foi relacionado com polimorfismos de vários receptores da 5-HT (Ducci e cols., 2009). Os polimorfismos dos sistemas dopaminérgicos e opioides e dos genes relacionados com a predisposição ao transtorno bipolar, à esquizofrenia e a vários distúrbios de ansiedade também podem contribuir para a suscetibilidade geral a alguns distúrbios relacionados com o uso abusivo de drogas.

Tabela 23-2

Genes dos fenótipos intermediários que afetam o risco de desenvolver um distúrbio relacionado com o consumo de álcool

FENÓTIPO	GENES
Rubor facial depois de beber	ALDH2 ADH1B, ADH1C
Impulsividade e desinibição	GABRA2 ADH4 CHRM2 DRD2, DRD4
Nível baixo de resposta ao etanol	GABRA1, GABRA6 Promotor 5HTT KCNMA1 Grupo CHRN

EFEITOS TERATOGÊNICOS: SÍNDROME ALCOÓLICA FETAL

As crianças nascidas de mães alcoólatras apresentam um padrão comum de dismorfologia característica, que é conhecido como *síndrome alcoólica fetal* (SAF) (Jones e Smith, 1973; Lemoine e cols., 1968). Em geral, o diagnóstico dessa síndrome baseia-se na detecção de três anormalidades no recém-nascido, que são:

- um grupo de anomalias craniofaciais
- disfunção do SNC
- atraso do crescimento pré-natal e/ou pós-natal

À medida que a criança cresce, também podem surgir distúrbios de audição, de linguagem e da fala (Church e Kaltenbach, 1997). As crianças que não preenchem todos os critérios exigidos para o diagnóstico de SAF ainda podem mostrar déficits físicos e mentais compatíveis com um fenótipo parcial conhecido como *efeitos fetais do álcool* (EFAs) ou *distúrbios do desenvolvimento neurológico relacionados com o álcool*. A SAF é diagnosticada em cerca de 5% dos bebês de mães alcoólatras. A incidência de SAF parece oscilar na faixa de 0,5-1 por 1.000 nascimentos na população americana em geral, mas essas taxas podem alcançar 2-3 por 1.000 nas populações afroamericanas e entre os índios americanos. Em vez da constituição racial propriamente dita, a condição socioeconômica mais baixa da mãe parece ser o principal fator responsável pela incidência mais alta de SAF detectada nesses grupos populacionais (Abel, 1995). A incidência dos EFAs provavelmente é mais alta que a da SAF, o que torna o consumo de álcool na gravidez um problema sério de saúde pública.

As anomalias craniofaciais comumente observadas nos lactentes que têm o diagnóstico de SAF consistem em um padrão de microcefalia, filtro longo e liso, fendas palpebrais encurtadas, achatamento da região central da face e pregas epicantais. Estudos feitos com ressonância magnética mostram volumes reduzidos nos gânglios da base, no corpo caloso, no cérebro e no cerebelo (Mattson e cols., 1992). A gravidade dos efeitos do álcool pode ser muito variável e depende dos padrões de consumo e da quantidade de álcool ingerida pela mãe. A ingestão materna de álcool no primeiro trimestre de gravidez foi associada a anomalias craniofaciais, e a dismorfologia facial também é observada em camundongos expostos ao etanol em estágios equivalentes da gestação.

A disfunção do SNC que ocorre depois da exposição *intrauterina* ao álcool evidencia-se em forma de hiperatividade, déficits de atenção, retardamento mental e dificuldades de aprendizagem. Nos países ocidentais, a SAF é a causa mais comum de retardamento mental evitável (Abel e Sokol, 1987), e as crianças acometidas têm escores consistentemente mais baixos em vários testes de QI, quando comparadas aos seus companheiros da mesma idade. Hoje, não restam dúvidas de que a SAF constitui o mais grave de um espectro de efeitos do álcool. Alguns estudos mostraram déficits intelectuais, incluindo-se retardamento mental, em crianças que não apresentavam as deformidades craniofaciais ou o atraso do crescimento evidenciado na SAF. Embora com o tempo ocorram melhoras da função cognitiva, os escores mais baixos de QI nas crianças que têm SAF tendem a persistir à medida que elas crescem, o que indica que os efeitos pré-natais deletérios do álcool são irreversíveis. Embora exista uma correlação entre a quantidade de álcool consumida pela mãe e os escores dos lactentes nos testes de desempenho mental e motor, há variações consideráveis no desempenho desses testes entre as crianças nascidas de mães que consumiam quantidades semelhantes de álcool. O NSA máximo alcançado pode ser um fator crítico a determinar a gravidade dos déficits observados na prole. Embora não haja evidências conclusivas, existem indícios de que até mesmo o consumo moderado de álcool (dois drinques por dia) no segundo trimestre de gravidez está relacionado com a piora do desempenho acadêmico em crianças de 6 anos (Goldschmidt e cols., 1996). A idade materna também parece ser um fator importante. Gestantes de mais de 30 anos que ingerem álcool geram riscos mais altos para seus filhos do que mulheres jovens que consomem quantidades semelhantes de álcool (Jacobson e cols., 1996).

As crianças expostas ao álcool no período pré-natal apresentam mais comumente déficits de atenção e hiperatividade, mesmo que não haja déficits intelectuais ou anomalias craniofaciais. Além disso, têm sido detectados déficits de atenção na ausência de hiperatividade, o que sugere que os dois fenômenos podem não estar necessariamente relacionados. A exposição fetal ao álcool também foi reconhecida como fator de risco para uso abusivo de álcool na adolescência (Baer e cols., 1998). Além do risco de a criança desenvolver SAF ou EFA, a ingestão de grandes quantidades de álcool pelas gestantes, principalmente durante o primeiro trimestre, aumenta significativamente as chances de abortamento espontâneo.

Estudos realizados com animais de laboratório mostraram algumas das mesmas consequências da exposição intrauterina ao etanol observadas em seres humanos, incluindo hiperatividade, disfunção motora e déficits de aprendizagem. Nos animais, a exposição intrauterina ao etanol altera os padrões de expressão de grande variedade de proteínas, modifica os padrões de migração neuronal e provoca alterações neuronais quantitativas nos tipos celulares e nas regiões cerebrais específicas. Na verdade, pode haver períodos específicos de vulnerabilidade para cada população de neurônios do cérebro. A genética também pode ser um fator importante a determinar a vulnerabilidade ao etanol: existem diferenças na suscetibilidade das diferentes cepas de ratos aos efeitos pré-natais do etanol. Por fim, o uso abusivo simultâneo de várias drogas (p. ex., uso concomitante de cocaína e etanol) agrava as lesões e a mortalidade fetais.

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DO ALCOOLISMO

O componente fundamental do tratamento é um processo de intervenções e sessões que ajudam a alterar a forma como o indivíduo entende seu problema, além dos esforços no sentido de ajudá-lo a alterar os comportamentos problemáticos (Schuckit, 2009). Com as abordagens cognitivo-comportamentais como base para o tratamento e um índice de remissões espontâneas dos distúrbios relacionados com o uso abusivo de álcool de 20% ou mais, pode ser difícil avaliar a utilidade dos fármacos. Desse modo, apenas as abordagens farmacológicas que se mostraram comprovadamente mais eficazes que um placebo nos estudos duplo-cegos controlados devem ser consideradas na prática clínica.

Hoje, existem nos EUA três fármacos aprovados para o tratamento do alcoolismo: dissulfiram, naltrexona e acamprosato. O dissulfiram foi usado durante muito tempo, mas caiu em descrédito por seus efeitos adversos e pelos problemas de adesão ao tratamento. A naltrexona e o acamprosato foram introduzidos mais recentemente. O objetivo desses fármacos é ajudar o paciente a manter a abstinência.

Naltrexona

A naltrexona está relacionada quimicamente com o antagonista altamente seletivo dos receptores opioides conhecido como naloxona, mas sua biodisponibilidade oral e a duração da ação são maiores. Nenhum desses fármacos produz efeitos agonistas apreciáveis nos receptores

Tabela 23-3

Fármacos orais utilizados no tratamento do abuso de álcool

FÁRMACO	DOSE HABITUAL	MECANISMO/EFEITO
Dissulfiram	250 mg/dia (faixa de 125-500 mg/dia)	Inibe a ALDH com ↑ resultante do nível de acetaldeído depois da ingestão de álcool. A abstinência é reforçada para evitar as reações adversas resultantes
Naltrexona	50 mg/dia	Antagonista do receptor opioide μ ; parece ↓ a ingestão de álcool por atenuação da gratificação obtida com a ingestão e/ou diminuição do desejo
Acamprosato	666 mg 3 vezes/dia	Antagonista fraco dos receptores NMDA, ativador dos receptores GABA _A ; pode ↓ as síndromes de abstinência protraída brandas com atenuação da sensação de “necessitar” de álcool

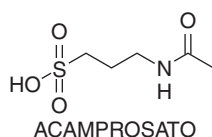
opioides. Inicialmente, esses fármacos eram usados no tratamento das *overdoses* e da dependência de narcóticos por sua capacidade de antagonizar todas as ações dos opioides (Capítulos 18 e 24). Existem evidências de que a naltrexona bloqueie a ativação das vias dopaminérgicas cerebrais pelo álcool, que parecem ser fundamentais para a sensação de gratificação.

A naltrexona ajuda a manter a abstinência reduzindo o desejo urgente de ingerir álcool e facilitando o controle quando ocorre um “deslize”. Esse fármaco não é a “cura” do alcoolismo e não evita recaídas em todos os pacientes. A naltrexona funciona melhor quando é usada em combinação com algum tipo de terapia psicossocial, entre elas a terapia cognitivo-comportamental (Anton e cols., 1999). Em geral, esse fármaco é administrado depois da desintoxicação e usado na dose de 50 mg/dia por vários meses. A adesão ao tratamento é importante para assegurar o valor terapêutico da naltrexona e tem sido um problema para alguns pacientes. O efeito adverso mais comum da naltrexona são as náuseas, que são mais comuns nas mulheres que nos homens e regredem se os pacientes não ingerirem álcool. Quando é administrada em doses excessivas, a naltrexona pode causar lesão hepática. Esse fármaco está contraindicado para pacientes que apresentam insuficiência hepática ou hepatite aguda e só deve ser usado após avaliação cuidadosa dos pacientes que têm doença hepática ativa.

O nalmefeno é outro antagonista opioide que tem efeitos aparentemente promissores nos testes clínicos preliminares (Mason e cols., 1999). Esse fármaco apresenta algumas vantagens sobre a naltrexona, incluindo-se a biodisponibilidade oral maior, a duração de ação mais longa e a inexistência de hepatotoxicidade dependente da dose.

Acamprosato

O acamprosato (*N*-acetil-homotaurina) é um análogo do GABA.

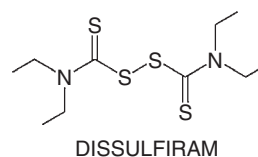


Alguns estudos duplo-cegos controlados por placebo demonstraram que o acamprosato (1,3-2,0 g/dia) reduziu a frequência

da ingestão e as recaídas dos alcoólicos abstêmios e sua eficácia parece ser comparável à da naltrexona. Estudos realizados com animais de laboratório demonstraram que o acamprosato diminuiu a ingestão de álcool sem alterar o consumo de alimento ou água. Em geral, o acamprosato é bem tolerado pelos pacientes e seu efeito adverso principal é diarreia (Garbutt e cols., 1999). Não existem indícios de potencial de uso abusivo. O acamprosato é metabolizado minimamente no fígado, é excretado principalmente pelos rins e tem meia-vida de eliminação de 18 h depois da administração oral. O uso simultâneo com dissulfiram parece aumentar a eficácia do acamprosato, sem quaisquer interações farmacológicas adversas observadas (Besson e cols., 1998).

Dissulfiram

O *dissulfiram* (dissulfeto de tetraetiltiuram) foi ingerido durante uma pesquisa sobre sua eficácia anti-helmíntica potencial por dois médicos dinamarqueses, que se sentiram mal em um coquetel e logo concluíram que esse composto tinha alterado suas respostas ao álcool. Eles iniciaram uma série de estudos clínicos e farmacológicos, que constituíram a base para a utilização do dissulfiram como coadjuvante no tratamento de alcoolismo crônico. Respostas semelhantes à ingestão de álcool são produzidas por vários congêneres do dissulfiram, entre eles a cianamida, o fungo *Coprinus atramentarius*, as sulfonilureias hipoglicemiantes, o metronidazol e algumas cefalosporinas.



Quando é administrado isoladamente, o dissulfiram é uma substância relativamente atóxica, mas inibe a atividade da ALDH e aumenta as concentrações sanguíneas de acetaldeído 5-10 vezes acima do nível alcançado quando o etanol é administrado a um indivíduo que não foi tratado com dissulfiram. Em geral, o acetaldeído produzido como resultado da oxidação do etanol pela ADH não se acumula no corpo, porque também é oxidado tão logo seja formado. Depois da administração de dissulfiram, as isoformas citosólica e

mitocondrial da ALDH são inativadas irreversivelmente em graus variáveis e a concentração do acetaldeído aumenta. É improvável que o próprio dissulfiram seja responsável pela inativação enzimática *in vivo*; vários metabólitos ativos desse fármaco, especialmente o dietiltiometilcarbamato, comportam-se como inibidores suicidas do substrato ALDH *in vitro*. Esses metabólitos atingem concentrações significativas no plasma depois da administração do dissulfiram (Johansson, 1992).

A ingestão de álcool por indivíduos que estavam sendo tratados previamente com dissulfiram desencadeia sinais e sintomas marcantes de intoxicação por acetaldeído. Em 5-10 min, a face torna-se quente e pouco depois ruborizada e com aspecto escarlatiniforme. À medida que a vasodilatação espalha-se por todo o corpo, o indivíduo sente pulsações vigorosas na cabeça e no pescoço e alguns podem ter cefaleia pulsátil. Outros efeitos observados são dificuldade respiratória, náuseas, vômitos copiosos, sudorese, sede, dor torácica, hipotensão significativa, síncope ortostática, inapetência motora marcante, fraqueza, vertigem, borramento visual e confusão. O rubor facial é substituído por palidez e a pressão arterial pode cair aos níveis do choque.

As reações alarmantes podem resultar da ingestão de quantidades mesmo pequenas de álcool por indivíduos que estão em tratamento com dissulfiram. Desse modo, o uso desse fármaco como agente terapêutico não está isento de riscos e só deve ser tentado sob supervisão cuidadosa dos médicos e enfermeiros. Os pacientes devem ser alertados de que, enquanto estiverem tomando dissulfiram, a ingestão de álcool sob qualquer forma fará com que adoçam e poderá lesionar seu fígado. Os pacientes precisam aprender a evitar as formas ocultas de álcool, tais como molhos, vinagre fermentado, xaropes para tosse e até mesmo loções pós-barba e linimentos para esfregar as costas.

O dissulfiram nunca deve ser administrado até que o paciente esteja em abstinência do álcool por pelo menos 12 h. Na fase inicial do tratamento, a dose diária máxima de 500 mg é administrada durante 1-2 semanas. Em seguida, as doses de manutenção variam de 125-500 mg/dia, dependendo da tolerância aos efeitos adversos. A menos que a sedação seja intensa, a dose diária deve ser administrada pela manhã, ocasião em que a decisão de não beber pode ser mais firme. A sensibilização ao álcool pode estender-se por até 14 dias depois da última dose ingerida de dissulfiram, tendo em vista a taxa lenta de recuperação da ALDH (Johansson, 1992).

O dissulfiram e/ou seus metabólitos podem inibir algumas enzimas com grupos sulfidrílicos essenciais e, desse modo, produzem grande variedade de efeitos biológicos. Esse fármaco inibe as CYP hepáticas e, por esse motivo, interfere no metabolismo da fenitoína, do clordiazepóxido, dos barbitúricos, da varfarina e de outros fármacos.

Em geral, o próprio dissulfiram é inócuo, mas pode causar erupções acneiformes, urticária, lassidão, tremor, agitação, cefaleia, tontura, gosto de alho ou de metal e distúrbios gastrintestinais suaves. Também existem relatos de neuropatias periféricas, psicose e cetose.

Outros fármacos

A ondansetrona, um antagonista dos receptores 5-HT₃ e antiemético (Capítulos 13 e 46), reduz o consumo de álcool nos animais de laboratório e, atualmente, está sendo testada em seres humanos. Os resultados preliminares sugeriram que a ondansetrona é eficaz para o tratamento do alcoolismo de início precoce, que responde mal às terapias psicossociais aplicadas isoladamente; contudo, este fármaco não parece atuar bem nos outros tipos de alcoolismo. A

administração de ondansetrona reduz a quantidade de álcool consumida, principalmente por alcoólatras que ingerem menos de 10 drinques por dia (Sellers e cols., 1994). Além disso, esse fármaco atenua os efeitos subjetivos do etanol em seis das 10 escalas avaliadas, incluindo-se o desejo de beber (Johnson e cols., 1993), embora ao mesmo tempo não produza qualquer efeito na farmacocinética do etanol.

O topiramato é usado no tratamento dos distúrbios convulsivos (Capítulo 21) e parece ser útil também para tratar a dependência alcoólica. Em comparação com o grupo placebo, os pacientes que usaram topiramato conseguiram maior número de dias em abstinência e sentiram menos desejo irrefreável de ingerir álcool (Johnson e cols., 2003). O mecanismo de ação do topiramato não está bem esclarecido, mas é diferente dos mecanismos dos outros fármacos usados no tratamento da dependência (p. ex., antagonistas opióides), o que sugere que ele pode ser uma abordagem inédita e única ao tratamento farmacológico do alcoolismo.

BIBLIOGRAFIA

- Abel EL. An update on incidence of FAS: FAS is not an equal opportunity birth defect. *Neurotoxicol Teratol*, **1995**, *17*: 437-443.
- Abel EL, Sokol RJ. Incidence of fetal alcohol syndrome and economic impact of FAS-related anomalies. *Drug Alcohol Depend*, **1987**, *19*:51-70.
- Addolorato, Montalto M, Capristo E, *et al*. Influence of alcohol on gastrointestinal motility: Lactulose breath hydrogen testing in orocecal transit time in chronic alcoholics, social drinkers, and teetotaler subjects. *Hepatogastroenterology*, **1997**, *44*:1076-1081.
- Alexander-Kaufman K, Harper C, Wilice P, *et al*. Cerebellar vermis proteome of chronic alcoholic individuals. *Alcohol Clin Exp Res*, **2007**, *31*:1286-1296.
- Alvisa-Negrin J, Gonzalez-Reimers E, Santolaria-Fernandez F, *et al*. Osteopenia in alcoholics: Effect of alcohol abstinence. *Alcohol Alcoholism*, **2009**, *44*:468-475.
- Anton R, Moak D, Waid R, *et al*. Naltrexone and cognitive behavioral therapy for the treatment of outpatient alcoholics: Results of a placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*, **1999**, *156*:1758-1764.
- Aryal P, Dvir H, Choe S, Slesinger P. A Discrete Alcohol Binding Pocket Involved in GIRK Channel Activation. *Nat Neurosci*, **2009**, *12*:988-995.
- Baer, S, Barr HM, Bookstein, FL, *et al*. Prenatal alcohol exposure and family history of alcoholism in the etiology of adolescent alcohol problems. *J Stud Alcohol*, **1998**, *59*:533-543.
- Besson J, Aeby F, Kasas A, *et al*. Combined efficacy of acamprosate and disulfiram in the treatment of alcoholism: A controlled study. *Alcohol Clin Exp Res*, **1998**, *22*:573-579.
- Barr CS, Newman T, Lindell S, *et al*. Interaction between serotonin transporter gene variation and rearing condition in alcohol preference and consumption in female primates. *Arch Gen Psychiatry*, **2005**, *61*:1146-1152.
- Bartsch AJ, Homola G, Biller A, *et al*. Manifestations of early brain recovery associated with abstinence from alcoholism. *Brain*, **2007**, *130*:36-47.
- Carta M, Ariwodola OJ, Weiner JL, and Valenzuela CF. Alcohol potently inhibits the kainite receptor-dependent excitatory drive of hippocampal interneurons. *Proc Natl Acad Sci USA*, **2003**, *100*:6813-6818.
- Church MW, Kaltenbach JA. Hearing, speech, language, and vestibular disorders in the fetal alcohol syndrome: A literature review. *Alcohol Clin Exp Res*, **1997**, *21*:495-512.

- Collins GB, Brosnihan KB, Zuti RA, *et al.* Neuroendocrine, fluid balance, and thirst responses to alcohol in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*, **1992**, 16:228–233.
- Constantinescu A, Diamond I, Gordon AS. Ethanol-induced translocation of cAMP-dependent protein kinase to the nucleus: Mechanism and functional consequences. *J Biol Chem*, **1999**, 274:26985–26991.
- Davies AG, Pierce-Shimomura JT, Kim H, *et al.* A central role of the BK potassium channel in behavioral responses to ethanol in *C. elegans*. *Cell*, **2003**, 115:655–666.
- Denk H, Stumtner C, Zatloukal K. Mallory bodies revisited. *J Hepatol*, **2000**, 32:689–702.
- Dick DM, Bierut L, Hinrichs A, *et al.* The role of GABRA2 in risk for conduct disorder and alcohol and drug dependence across developmental stages. *Behav Genet*, **2006a**, 36:577–590.
- Dick DM, Plunkett J, Wetherill LF, *et al.* Association between GABRA1 and drinking behaviors in the Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism sample. *Alcohol Clin Exp Res*, **2006b**, 30:1101–1110.
- Dopico AM, Chu B, Lemos JR, Treisman SN. Alcohol modulation of calcium-activated potassium channels. *Neurochem Int*, **1999**, 35:103–106.
- Ducci F, Enoch M, Yuan Q *et al.* HTR3B is associated with alcoholism with antisocial behavior and alpha EEG power—an intermediate phenotype for alcoholism and co-morbid behaviors. *Alcohol*, **2009**, 43:73–84.
- Edenberg HJ, Xuei X, Chen HJ, *et al.* Association of alcohol dehydrogenase genes with alcohol dependence: a comprehensive analysis. *Hum Mol Genet*, **2006**, 15:1539–1549.
- Erstad BL, Cotugno CL. Management of alcohol withdrawal. *Am J Health Syst Pharm*, **1995**, 52:697–709.
- Faden VB. Trends in initiation of alcohol use in the United States 1975 to 2003. *Alcohol Clin Exp Res*, **2006**, 30:1011–1022.
- Fickert P, Zatloukal K. Pathogenesis of alcoholic liver disease. In: *Handbook of Alcoholism*. (Zernig G, Saria A, Kurz M, and O'Malley S, eds.) CRC Press, Boca Raton, FL, **2000**, pp. 317–323.
- Garbutt JC, West SL, Carey TS, *et al.* Pharmacological treatment of alcohol dependence: A review of the evidence. *JAMA*, **1999**, 281:1318–1325.
- Goldschmidt L, Richardson GA, Stoffer DS, *et al.* Prenatal alcohol exposure and academic achievement at age six: A nonlinear fit. *Alcohol Clin Exp Res*, **1996**, 20:763–770.
- Hansagi H, Romelsjö A, Gerhardsson de Verdier M, *et al.* Alcohol consumption and stroke mortality: 20-year follow-up of 15,077 men and women. *Stroke*, **1995**, 26:1768–1773.
- Harper C. The neuropathology of alcohol-specific brain damage, or does alcohol damage the brain? *J Neuropathol Exp Neurol*, **1998**, 57:101–110.
- Harris RA, McQuilkin SJ, Paylor R, *et al.* Mutant mice lacking the γ isoform of protein kinase C show decreased behavioral actions of ethanol and altered function of γ -aminobutyrate type A receptors. *Proc Natl Acad Sci USA*, **1995**, 92:3658–3662.
- Hanson DJ. *Preventing Alcohol Abuse: Alcohol, Culture, and Control*. Westport, CT: Praeger, **1995**.
- Hartzler B, Fromme K. Fragmentary blackouts: Their etiology and effect on alcohol expectancies. *Alcohol Clin Exp Res*, **2003**, 27:628–637.
- Harwood HJ, Fountain D, Livermore G. Economic cost of alcohol and drug abuse in the United States, 1992: A report. *Addiction*, **1999**, 94:631–635.
- Hasin DS, Stinson FS, Ogburn E, *et al.* Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV alcohol abuse and dependence in the United States. *Arch Gen Psychiatry*, **2007**, 64:830–842.
- Hoffman PL, Ishizawa H, Giri PR, *et al.* The role of arginine vasopressin in alcohol tolerance. *Ann Med*, **1990**, 22:269–274.
- Husemoen LL, Fenger M, Friedrich N, *et al.* The association of 645 ADH and ALDH gene variants with alcohol drinking habits and cardiovascular disease risk factors. *Alcohol Clin Exp Res*, **2008**, 32:1984–1991.
- Hutchison KE, Haughey H, Niculescu M, *et al.* The incentive salience of alcohol: Translating the effects of genetic variant in CNR1. *Arch Gen Psychiatry*, **2008**, 65:841–850.
- Hvidtfeldt UA, Frederiksen ME, Thygesen LC, *et al.* Incidence of cardiovascular and cerebrovascular disease in Danish men and women with a prolonged heavy alcohol intake. *Alcohol Clin Exp Res*, **2008**, 32:1920–1924.
- Jacobson JL, Jacobson SW, and Sokol RJ. Increased vulnerability to alcohol-related birth defects in the offspring of mothers over 30. *Alcohol Clin Exp Res*, **1996**, 20:359–363.
- Johansson B. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of disulfiram and its metabolites. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, **1992**, 369:15–26.
- Johnson BA, Ait-Daoud N, Bowden CL, *et al.* Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: A randomized, controlled trial. *Lancet*, **2003**, 361:1677–1685.
- Johnson BA, Campling GM, Griffiths P, Cowen PJ. Attenuation of some alcohol-induced mood changes and the desire to drink by 5-HT₃ receptor blockade: A preliminary study in healthy male volunteers. *Psychopharmacology (Berl.)*, **1993**, 112:142–144.
- Jones KL, Smith DW. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet*, **1973**, 2:999–1001.
- Job MO, Tang A, Hall FS, *et al.* Mu opioid receptor regulation of ethanol-induced dopamine response in the ventral striatum: Evidence of genotype specific sexual dimorphic epistasis. *Biol Psychiatry*, **2007**, 62:627–634.
- Jones KA, Porjesz B, Almasy L, *et al.* A cholinergic receptor gene (CHRM2) affects event-related oscillations. *Behav Genet*, **2006**, 36:627–639.
- Joslyn G, Brush G, Robertson M, *et al.* Chromosome 15q25.1 genetic markers associated with level of response to alcohol in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*, **2008**, 105:20368–20373.
- King SM, Iacono WG, McGue J. Childhood externalizing and internalizing psychopathology in the prediction of early substance use. *Addiction*, **2004**, 99:1548–1559.
- Koob G, Kreek MJ. Stress, dysregulation of drug reward pathways, and the transition to drug dependence. *Am J Psychiatry*, **2007**, 164:1149–1159.
- Krill JJ, Halliday GM. Brain shrinkage in alcoholics: A decade on and what have we learned? *Prog Neurobiol*, **1999**, 58:381–387.
- Krystal JH, Staley J, Mason G, *et al.* γ -aminobutyric acid Type A receptors and alcoholism: Intoxication, dependence, vulnerability, and treatment. *Arch Gen Psychiatry*, **2006**, 63:957–968.
- Kuo P, Kalsi G, Prescott C, *et al.* Association of ADH and ALDH genes with alcohol dependence in the Irish affected sib pair study of alcohol dependence (IASPSAD) sample. *Alcohol Clin Exp Res*, **2008**, 32:785–795.
- Kupari M, Koskinen P. Alcohol, cardiac arrhythmias, and sudden death. In: *Alcohol and Cardiovascular Diseases*. (Goode, J., ed.) Wiley, New York, **1998**, p. 68.
- Langer RD, Criqui MH, Reed DM. Lipoproteins and blood pressure as biological pathways for effect of moderate alcohol consumption on coronary heart disease. *Circulation*, **1992**, 85:910–915.
- Lemoine P, Harousseau H, Borteyru JP, Menuet JC. Les enfants de parents alcooliques: Anomalies observées. A propos de 127 cas. *Quest Medecale*, **1968**, 25:476–482.
- Lewohl JM, Wilson WR, Mayfield RD, *et al.* G protein-coupled inwardly rectifying potassium channels are targets of alcohol action. *Nature Neurosci*, **1999**, 2:1084–1090.
- Li TK. Pharmacogenetics of responses to alcohol and genes that influence alcohol drinking. *J Stud Alcohol*, **2000**, 61:5–12.

- Libby P, *et al*, eds. Braunwald's *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 8th ed. Saunders, Philadelphia, **2007**.
- Lieber CS. Alcohol and the liver: Metabolism of alcohol and its role in hepatic and extrahepatic diseases. *Mt Sinai J Med*, **2000**, 67:84–94.
- Lieber CS. Gastric ethanol metabolism and gastritis: Interactions with other drugs, *Helicobacter pylori*, and antibiotic therapy (1957–1997): A review. *Alcohol Clin Exp Res*, **1997**, 21:1360–1366.
- Luo X, Kranzler H, Zuo L, *et al*. Personality traits of agreeableness and extraversion are associated ADH4 variation. *Biol Psychiatry*, **2007**, 61:599–608.
- Lushine KA, Harris CR, Holger JS. Methanol ingestion: Prevention of toxic sequelae after massive ingestion. *J Emerg Med*, **2003**, 24:433–436.
- Mason BJ, Salvato FR, Williams LD, *et al*. A double-blind, placebo-controlled study of oral nalmefene for alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry*, **1999**, 56:719–724.
- Mattson SN, Riley EP, Jernigan TL, *et al*. Fetal alcohol syndrome: A case report of neuropsychological, MRI, and EEG assessment of two children. *Alcohol Clin Exp Res*, **1992**, 16:1001–1003.
- Mehta AK, and Ticku MK. An update on GABA_A receptors. *Brain Res. Brain Res Rev*, **1999**, 29:196–217.
- Miranda R, Pietrzykowski A, Tang Y *et al*. MicroRNAs: master regulators of ethanol abuse and toxicity? *Alcohol Clin Exp Res*, **2010**, 34:575–587.
- Numminen H, Hillborn M, Juvela S. Platelets, alcohol consumption, and onset of brain infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **1996**, 61:376–380.
- O'Farrell TJ, Choquette KA, Cutter HS, Birchler GR. Sexual satisfaction and dysfunction in marriages of male alcoholics: Comparison with nonalcoholic maritally conflicted and non-conflicted couples. *J Stud Alcohol*, **1997**, 58:91–99.
- Oslin D, Atkinson RM, Smith DM, Hendrie H. Alcohol-related dementia: Proposed clinical criteria. *Int J Geriatr Psychiatry*, **1998**, 13:203–212.
- Pastor R, Aragon CMG. The role of opioid receptor subtypes in the development of behavioral sensitization to ethanol. *Neuropsychopharmacology*, **2006**, 31:1489–1499.
- Papa A, Tursi A, Cammarota G, *et al*. Effect of moderate and heavy alcohol consumption on intestinal transit time. *Panminerva Med*, **1998**, 40:183–185.
- Perra S, Pillolla G, Luchicchi A, *et al*. Alcohol inhibits spontaneous activity of basolateral amygdala projection neurons in the rat: Involvement of the endocannabinoid system. *Alcohol Clin Exp Res*, **2008**, 32:443–449.
- Peters TJ, Kotowicz J, Nyka W, *et al*. Treatment of alcoholic polyneuropathy with vitamin B complex: A randomized controlled trial. *Alcohol Alcohol*, **2006**, 41:636–642.
- Pfefferbaum A, Sullivan EV, Rosenbloom MJ, *et al*. A controlled study of cortical gray matter and ventricular changes in alcoholic men over a 5-year interval. *Arch Gen Psychiatry*, **1998**, 55:905–912.
- Qureshi AI, Suarez JI, Parekh PD, *et al*. Risk factors for multiple intracranial aneurysms. *Neurosurgery*, **1998**, 43:22–26.
- Rehm J, Gnam W, Popova S, *et al*. The costs of alcohol, illegal drugs, and tobacco in Canada, 2002. *J Studies Alcohol Drugs*, **2007**, 68:886–895.
- Rimm EB, Williams P, Fosher K, *et al*. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: Meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ*, **1999**, 319:1523–1528.
- Rubin R. Effect of ethanol on platelet function. *Alcohol Clin Exp Res*, **1999**, 23:1114–1118.
- Sakurai S, Cui R, Tanigawa T, *et al*. Alcohol consumption before sleep is associated with severity of sleep-disordered breathing among professional Japanese truck drivers. *Alcohol Clin Exp Res*, **2007**, 31:2053–2058.
- Schenker S, Montalvo R. Alcohol and the pancreas. *Recent Dev Alcohol*, **1998**, 14:41–65.
- Schirmer M, Wideman C, Konwalinka G. Immune system. In, *Handbook of Alcoholism*. (Zernig G, Saria A, Kurz M, and O'Malley S, eds.) CRC Press, Boca Raton, FL, **2000**, pp. 225–230.
- Schuckit MA. Comorbidity between substance use disorders and psychiatric conditions. *Addiction*, **2006a**, 101:76–88.
- Schuckit MA. *Drug and Alcohol Abuse: Clinical Guide to Diagnosis and Treatment*, 4th ed. Plenum Press, New York, **1995**.
- Schuckit MA. *Drug and Alcohol Abuse: A Clinical Guide to Diagnosis and Treatment*, 6th ed. Springer, New York, **2006b**.
- Schuckit MA. Alcohol use disorders. *The Lancet*, **2009a**, 373:492–501.
- Schuckit MA. An overview of genetic influences in alcoholism. *J Substance Abuse Treat*, **2009b**, 36:S5–S14.
- Schuckit MA. Alcohol-related disorders. In, *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. (Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, eds.) Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins, **2009c**.
- Schuckit MA, Smith TL, Trim R, *et al*. Testing the level of response to alcohol-based model of heavy drinking and alcohol problems in offspring from the San Diego Prospective Study. *J Stud Alcohol Drugs*, **2008**, 69:571–579.
- Schuckit MA, Smith TL. The relationships of a family history of alcohol dependence, a low level of response to alcohol and six domains of life functioning to the development of alcohol use disorders. *J Stud Alcohol*, **2000**, 61:827–835.
- Sellers EM, Toneatto T, Romach MK, *et al*. Clinical efficacy of the 5-HT₃ antagonist ondansetron in alcohol abuse and dependence. *Alcohol Clin Exp Res*, **1994**, 18:879–885.
- Smith BR, Horan JT, Gaskin S, Amit Z. Exposure to nicotine enhances acquisition of ethanol drinking by laboratory rats in a limited access paradigm. *Psychopharmacology (Berl.)*, **1999**, 142:408–412.
- Steensland P, Simms JA, Holgate J, *et al*. Varenicline, an $\alpha_4\beta_2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, selectively decreases ethanol consumption and seeking. *Proc Natl Acad Sci USA*, **2007**, 104:12518–12523.
- Stephens R, Ling J, Heffernan TJ, *et al*. A review of the literature on the cognitive effects of alcohol hangover. *Alcohol Alcohol*, **2008**, 43:163–170.
- Solem M, McMahon T, Messing RO. Protein kinase A regulates inhibition of N- and P/Q-type calcium channels by ethanol in PC12 cells. *J Pharmacol Exp Ther*, **1997**, 282:1487–1495.
- Tabakoff B, Hoffman PL. Adenylyl cyclases and alcohol. *Adv. Second Messenger Phosphoprotein Res*, **1998**, 32:173–193.
- Urbano-Marquez A, Estruch R, Fernandez-Sola J, *et al*. The greater risk of alcoholic cardiomyopathy and myopathy in women compared with men. *JAMA*, **1995**, 274:149–154.
- Valenzuela CF, Harris RA. Alcohol: Neurobiology. In, *Substance Abuse: A Comprehensive Textbook*. (Lowinson, JH, Ruiz P, Millman, RB, Langrod JB, eds.) Williams & Wilkins, Baltimore, **1997**, pp. 119–142.
- Voronin K, Randall P, Myrick H, *et al*. Aripiprazole effects on alcohol consumption and subjective reports in a clinical laboratory paradigm: Possible influence of self-control. *Alcohol Clin Exp Res*, **2008**, 32:1954–1961.
- Vernet M, Cadefau JA, Balaque A, *et al*. Effect of chronic alcoholism on human muscle glycogen and glucose metabolism. *Alcohol Clin Exp Res*, **1995**, 19:1295–1299.
- Volkow ND, Wang GJ, Hitzemann R, *et al*. Recovery of brain glucose metabolism in detoxified alcoholics. *Am J Psychiatry*, **1994**, 151:178–183.

- Wall TL, Ehlers CL. Genetic influences affecting alcohol use among Asians. *Alcohol Health Res World*, **1995**, 19:184–189.
- Wartenberg AA. Management of common medical problems. In, *Principles of Addiction Medicine*, 2d ed. (Graham AW and Shultz TK, eds.) American Society of Addiction Medicine, Chevy Chase, MD, **1998**, pp. 731–740.
- Wassif WS, Preedy VR, Summers B, *et al*. The relationship between muscle fibre atrophy factor, plasma carnosinase activities, and muscle RNA and protein composition in chronic alcoholic myopathy. *Alcohol Alcohol*, **1993**, 28:325–331.
- Whitcomb DC, Block GD. Association of acetaminophen hepatotoxicity with fasting and ethanol use. *JAMA*, **1994**, 272: 1845–1850.
- Wilde MI, Wagstaff AJ. Acamprosate: A review of its pharmacology and clinical potential in the management of alcohol dependence after detoxification. *Drugs*, **1997**, 53: 1038–1053.

A terminologia utilizada para descrever a dependência, o uso abusivo de drogas e a drogadição é tradicionalmente confusa. Essa confusão origina-se do fato de que o uso repetido de determinados fármacos vendidos sob prescrição pode causar alterações neuroplásticas, que acarretam dois estados anormais diferentes. O primeiro é a *dependência*, também conhecida como dependência “física”, que ocorre quando há adaptação farmacológica progressiva ao fármaco, resultando em tolerância. No estado de tolerância, a repetição da mesma dose do fármaco produz efeitos mais brandos. Quando o uso é interrompido repentinamente, surge uma síndrome de abstinência na qual as respostas adaptativas não são contrapostas pelo fármaco. Desse modo, os sinais e os sintomas da abstinência são opostos aos efeitos produzidos pelo fármaco original. A ocorrência dos sintomas de abstinência é o sinal fundamental da dependência “física”. Com base nessa definição, a dependência pode ocorrer durante o uso de opioides, β -bloqueadores, antidepressivos, benzodiazepinas e estimulantes, mesmo quando estes compostos são prescritos com finalidades terapêuticas. O estado de dependência “física” é uma resposta normal revertida facilmente com a redução progressiva da dose do fármaco e não é propriamente um sinal de drogadição.

O segundo estado anormal que pode ser produzido pelo uso repetido de fármaco, ocorre apenas em uma minoria dos indivíduos que começam a utilizá-lo. Isso leva progressivamente ao uso compulsivo e descontrolado da droga. Infelizmente, em 1987, a American Psychiatric Association (APA) preferiu utilizar o termo “dependência” para definir o estado de consumo descontrolado de substâncias, que geralmente é referido como *drogadição*. Naquela época, o termo “drogadição” era considerado pejorativo e, por esta razão, deveria ser evitado. Nas duas décadas seguintes, o resultado foi que começou a ocorrer confusão entre dependência como reação normal e dependência como drogadição. A versão mais moderna do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-V), que deverá ser publicada em 2012, corrigirá essa confusão.

A distinção entre dependência e adicção é importante porque os pacientes com dor são muitas vezes privados da medicação opioide adequada simplesmente

porque eles apresentavam evidência de tolerância ou exibiam sintomas de abstinência se a medicação analgésica fosse parada ou reduzida abruptamente.

A neurociência moderna ampliou consideravelmente nossos conhecimentos sobre a fenomenologia da drogadição. Com a utilização de modelos animais e exames de imagem do cérebro humano e com base em observações clínicas, a drogadição pode ser definida fundamentalmente como um tipo de memória inadaptativa. Esse fenômeno começa com a administração de substâncias (p. ex., cocaína) ou com comportamentos (p. ex., a excitação do jogo) que ativam intensa e diretamente os circuitos de recompensa do cérebro. A ativação desses circuitos motiva o comportamento normal, e a maioria dos seres humanos simplesmente desfruta da experiência sem se sentir compelido a repeti-la. Para alguns indivíduos (cerca de 16% das pessoas que experimentam cocaína), a experiência produz associações condicionadas intensas com os estímulos ambientais que indicam a disponibilidade da droga ou o comportamento. Desse modo, a ativação reflexa dos circuitos de recompensa torna-se involuntária e tem início muito rápido. Os estímulos desencadeantes adquirem tanta importância que superam os outros comportamentos. O indivíduo fica atraído para a repetição compulsiva da experiência com ênfase no prazer imediato, apesar das consequências deletérias a longo prazo e da negligência das responsabilidades sociais importantes. Evidentemente, esse comportamento está baseado em alterações ainda pouco entendidas dos circuitos neurais (Kalivas e O'Brien, 2008).

Os autores do DSM-V estão fortemente motivados a desenvolver uma classificação bem embasada em evidências neurocientíficas. Infelizmente, os distúrbios psiquiátricos complexos ainda não têm bases genéticas comprovadas, nem existem biomarcadores confiáveis para estes transtornos. Por essa razão, o objetivo é tornar o DSM-V um documento flexível que possa ser revisado posteriormente, à medida que surjam dados confiáveis e reprodutíveis.

Origens da dependência de substâncias

A natureza crônica e recidivante da drogadição preenche todos os critérios de uma doença crônica (McLellan e cols., 2000), mas em razão do componente voluntário da iniciação, o conceito de doença é controvertido neste contexto. A maioria dos indivíduos que começa a utilizar drogas não progride para drogadição. Muitas variáveis atuam simultaneamente de forma a influenciar a probabilidade de que um usuário de drogas iniciante perca o controle e desenvolva drogadição. Essas variáveis podem ser

classificadas em três grupos: agente (droga), hospedeiro (usuário) e ambiente (Tabela 24-1).

Variáveis relativas ao agente (droga). As drogas variam quanto à sua capacidade de produzir sensações agradáveis imediatas no usuário. As drogas que sempre produzem sensações intensamente agradáveis (euforia) têm maior probabilidade de serem usadas repetidamente. O termo *reforço* refere-se à capacidade que as drogas têm de produzir efeitos que fazem com que seu usuário deseje utilizá-las novamente. Quanto maior a capacidade de uma droga reforçar seu próprio uso, maiores as chances de que ela seja usada de maneira abusiva.

As propriedades reforçadoras de uma droga podem ser avaliadas confiavelmente nos animais. Em geral, animais como ratos ou macacos providos de cateteres intravenosos conectados a bombas reguladas por alavancas

procuram obter injeções das mesmas drogas praticamente na mesma ordem de potência observada nos seres humanos. Desse modo, as substâncias químicas podem ser avaliadas quanto ao seu potencial de abuso nos seres humanos por meio de modelos animais. Outras drogas como o etanol podem ser autoadministradas por via oral pelos animais de laboratório. Os modelos animais também podem reproduzir a recidiva do uso de drogas pelos seres humanos. Por exemplo, os ratos aprendem a ingerir álcool em vez de água. Quando o acesso ao álcool é impedido, os animais entram em síndrome de abstinência, mas recomeçam (“recaem”) a ingerir álcool quando são expostos aos estímulos que antes estavam associados à disponibilidade do álcool, ou quando são submetidos a um estresse brando (choque na pata).

As propriedades reforçadoras das drogas estão associadas à sua capacidade de aumentar a atividade neuronal em áreas cerebrais bem demarcadas (Capítulo 14). Cocaína, anfetamina, etanol, opiáceos, canabinoides e nicotina aumentam consistentemente os níveis de dopamina (DA) no líquido extracelular do estriado ventral, especificamente na região do núcleo acumbente. Em animais de laboratório (geralmente ratos), a microdialise cerebral permite a coleta de amostras do líquido extracelular enquanto os animais se movimentam livremente ou recebem as drogas. Aumentos menores do nível de DA no núcleo acumbente também são detectados quando os ratos recebem alimentos doces ou são colocados diante de um parceiro sexual. Já os fármacos que bloqueiam os receptores de DA geralmente produzem sensações desagradáveis (ou seja, efeitos disfóricos). Nem os animais, nem os seres humanos ingerem esses fármacos espontaneamente. Apesar dessas correlações diretas convincentes, a relação causal entre DA e euforia/disforia não está estabelecida e outras descobertas enfatizam a participação adicional da serotonina (5-HT), do glutamato, da norepinefrina (NE) e do ácido γ -aminobutírico (GABA) como mediadores dos efeitos reforçadores das drogas.

O potencial de uso abusivo de uma droga é aumentado pela rapidez de início da sua ação, porque os efeitos que ocorrem logo após a administração têm maior tendência a dar início à cadeia de eventos que levam à perda do controle sobre o uso da droga. As variáveis farmacocinéticas que influenciam o tempo que a droga demora a chegar aos locais receptores fundamentais do cérebro foram analisadas mais detalhadamente no Capítulo 2. A história do uso de cocaína ilustra as alterações do potencial de uso abusivo do mesmo composto, dependendo da forma e da via de administração.

Quando as folhas de coca são mastigadas, a cocaína é absorvida lentamente pela mucosa oral. Essa via de utilização produz níveis sanguíneos baixos de cocaína e concentrações correspondentemente pequenas no cérebro. Os efeitos estimulantes suaves produzidos pela mastigação das folhas de coca têm início gradativo e essa prática tem provocado pouco ou nenhum problema comportamental, apesar do uso há milhares de anos pelos nativos da região dos Andes. A partir do final do século XIX, os cientistas isolaram o cloridrato de cocaína das folhas da coca e aperfeiçoaram a tecnologia de extração da cocaína. A cocaína poderia ser ingerida em doses mais altas por ingestão oral (absorção GI) ou por absorção pela mucosa nasal, produzindo níveis mais altos de cocaína na corrente sanguínea e início mais rápido de estimulação. Em seguida, pesquisadores

Tabela 24-1

Diversas variáveis que afetam simultaneamente o início e a continuação do uso abusivo de drogas e da drogadição

Agente (droga)

- Disponibilidade
- Custo
- Pureza/potência
- Via de administração
 - Mastigação (absorção pelas membranas mucosas orais)
 - Gastrintestinal
 - Intranasal
 - Subcutânea e intramuscular
 - Intravenosa
 - Inalação
- Velocidade de início e término dos efeitos (farmacocinética: combinação do agente e do hospedeiro)

Hospedeiro (usuário)

- Hereditariedade
 - Tolerância inata
 - Rapidez com que se desenvolve tolerância adquirida
 - Probabilidade de vivenciar a intoxicação como prazerosa
- Metabolismo da droga (já existem dados relativos à nicotina e ao álcool)
- Sintomas psiquiátricos
- Expectativas/experiências anteriores
- Propensão a comportamentos de risco

Ambiente

- Contexto social
- Atitudes da comunidade
 - Influência dos companheiros, modelos de papéis
- Disponibilidade de outros fatores reforçadores (fontes de prazer ou recreação)
- Oportunidades educacionais ou profissionais
- Estímulos condicionados: os estímulos ambientais tornam-se associados às drogas depois do uso repetido no mesmo ambiente

demonstraram que uma solução de cloridrato de cocaína poderia ser administrada por via intravenosa, resultando em início mais rápido dos efeitos estimulantes. Cada nova preparação de cocaína disponibilizada possibilitava início de ação mais rápido, e as concentrações sanguíneas crescentes correlacionavam-se com a tendência maior de causar dependência. Na década de 1980, a disponibilidade de cocaína para o público americano foi aumentada ainda mais com a invenção do *crack*. O *crack*, vendido ilegalmente a um preço baixo (US\$ 1-US\$ 3 por dose), é o alcaloide da cocaína (base livre), que vaporiza rapidamente com o aquecimento. A simples inalação dos vapores produz níveis sanguíneos comparáveis aos produzidos pela administração de cocaína por via intravenosa, tendo em vista a grande superfície disponível para absorção na circulação pulmonar depois da inalação. Em seguida, a cocaína presente no sangue entra no lado esquerdo do coração e chega à circulação cerebral sem diluição na circulação sistêmica. Por esse motivo, a inalação da cocaína na forma de *crack* tem tendência muito maior de causar drogadição que seu consumo por mastigação, ingestão oral ou aspiração nasal. A inalação com produção rápida de níveis cerebrais eficazes da droga também é a via preferida pelos usuários de nicotina e maconha.

Embora as variáveis relativas à droga sejam importantes, elas não explicam totalmente o desenvolvimento da drogadição. A maioria das pessoas que experimentam drogas com alto potencial de produzir drogadição não intensifica o uso da droga e perde o controle. O risco de desenvolver drogadição entre os indivíduos que experimentam nicotina é cerca de duas vezes maior que o risco associado ao uso de cocaína (Tabela 24-2). Isso não significa que o potencial de drogadição farmacológica da nicotina seja duas vezes maior que o da cocaína. Pelo contrário, há outras variáveis incluídas nos grupos dos fatores do hospedeiro e das condições ambientais, que influenciam o desenvolvimento de drogadição.

Tabela 24-2

Dependência entre os usuários, 1990–1992

AGENTE	USARAM ALGUMA VEZ ^a %	DROGADIÇÃO %	RISCO DE DROGADIÇÃO %
Tabaco	75,6	24,1	31,9
Álcool	91,5	14,1	15,4
Drogas ilícitas	51,0	7,5	14,7
Maconha	46,3	4,2	9,1
Cocaína	16,2	2,7	16,7
Estimulantes	15,3	1,7	11,2
Ansiolíticos	12,7	1,2	9,2
Analgésicos	9,7	0,7	7,5
Psicodélicos	10,6	0,5	4,9
Heroína	1,5	0,4	23,1
Agentes inalatórios	6,8	0,3	3,7

^aOs percentuais dos que usaram alguma vez e dos que desenvolveram drogadição referem-se à população geral. O risco de drogadição é específico para a droga indicada e refere-se ao percentual de indivíduos que preenchem os critérios para drogadição, entre aqueles que relataram ter usado o agente pelo menos uma vez (*i.e.*, cada número da coluna 4 foi obtido expressando o número da coluna 3 como porcentagem do número da coluna 2, sujeito a erros de aproximação).

Fonte: Anthony e cols., 1994; com autorização.

Variáveis relacionadas com o hospedeiro (usuário). Em geral, os efeitos das drogas variam entre os indivíduos. Mesmo os níveis sanguíneos podem mostrar grandes variações depois da administração da mesma dose de uma droga (em miligramas por quilo de peso corporal) a diferentes indivíduos. O polimorfismo dos genes que codificam as enzimas envolvidas na absorção, no metabolismo na excreção e nas respostas mediadas pelos receptores pode contribuir para os diferentes graus de reforço ou euforia observados entre os indivíduos (Capítulos 6 e 7).

Os filhos de alcoólatras têm maior tendência a desenvolver alcoolismo, mesmo que sejam adotados logo depois do nascimento e que sejam criados por pais não alcoólatras. Os estudos das influências genéticas desse distúrbio mostraram apenas um *aumento do risco* de desenvolver alcoolismo, não um determinismo de 100%, o que é compatível com um distúrbio poligênico com vários determinantes. Mesmo gêmeos idênticos, que compartilham do mesmo patrimônio genético, não mostram concordância de 100% quando um dos irmãos é alcoólatra. Entretanto, a taxa de concordância entre os gêmeos idênticos é muito maior do que entre gêmeos fraternos. O uso abusivo de álcool e outras drogas tende a mostrar algumas características familiares, o que sugere que mecanismos semelhantes podem estar envolvidos.

A tolerância inata ao álcool, determinada pelo nível de resposta ao álcool administrado em condições experimentais, pode representar um traço biológico que contribui para o desenvolvimento do alcoolismo (Capítulo 23). Embora a tolerância inata aumente a suscetibilidade ao alcoolismo, o metabolismo reduzido pode conferir um *efeito protetor*. Ver no Capítulo 23 uma discussão sobre a variação genética comum nas populações asiáticas, que causa ruborização facial e ingestão reduzida de álcool, ou abstinência completa nos indivíduos homozigóticos para o gene variante. Do mesmo modo, os indivíduos que herdaram um gene associado ao metabolismo mais lento da nicotina podem ter efeitos desagradáveis quando começam a fumar e, segundo alguns estudos, têm menor tendência a desenvolver dependência de nicotina.

Os transtornos psiquiátricos constituem outro grupo de variáveis relacionadas com o usuário. As drogas podem produzir efeitos subjetivos imediatos, que aliviam os sintomas pré-existentes. Os indivíduos que têm ansiedade, depressão, insônia ou até mesmo sintomas sutis como timidez, podem descobrir, por experiência ou por acidente, que certas drogas trazem alívio. Entretanto, os efeitos benéficos aparentes são transitórios, e o uso repetido da droga pode causar tolerância e, por fim, consumo compulsivo e descontrolado. Embora os sintomas psiquiátricos não sejam comumente detectados nos indivíduos que fazem uso abusivo de drogas e buscam tratamento, a maioria destes sintomas apareceu *depois* que eles começaram a fazer uso constante das drogas. Por essa razão, as drogas sujeitas ao uso abusivo parecem produzir mais sintomas psiquiátricos do que proporcionar alívio.

Variáveis relacionadas com o ambiente. A iniciação e a continuação do uso de drogas ilícitas parecem ser significativamente influenciadas pelas normas sociais e pela pressão dos companheiros. Inicialmente, usar drogas pode ser uma forma de rebelião contra a autoridade. Em algumas comunidades, os indivíduos que consomem ou vendem drogas são considerados modelos aparentemente respeitados e bem-sucedidos; desse modo, as pessoas

jovens tentam imitá-los. Também há poucas opções adicionais de prazer, diversão ou renda. Esses fatores são particularmente importantes nas comunidades em que os níveis de instrução são baixos e as oportunidades de emprego são escassas.

Fenômenos farmacológicos

Tolerância. Embora o uso abusivo e a drogadição sejam condições complexas que combinam muitas das variáveis descritas anteriormente, existem alguns fenômenos farmacológicos relevantes e independentes dos aspectos sociais e psicológicos. Em primeiro lugar estão as alterações da maneira como o corpo responde a uma droga com o uso contínuo. A *tolerância*, resposta mais comum ao uso repetido da mesma droga, pode ser definida como redução da resposta à droga depois de administração prolongada. A Figura 24-1 mostra uma curva de dose-resposta idealizada para uma droga administrada. À medida que a dose aumenta, o mesmo acontece com o efeito observado da droga. Contudo, com o uso repetido, a curva desvia para a direita (tolerância). Desse modo, doses maiores são necessárias para produzir o mesmo efeito que antes era conseguido com uma dose menor. Por exemplo, o diazepam geralmente causa sedação nas doses de 5-10 mg em usuários de primeira vez, mas os indivíduos que usam repetidamente este fármaco para conseguir um tipo de “barato” podem desenvolver tolerância às doses na faixa de centenas de miligramas; alguns indivíduos que faziam uso abusivo de diazepam tinham tolerância comprovada a doses ≥ 1.000 mg/dia. Como se pode observar na Tabela 24-3, existem muitos tipos de tolerância, que provavelmente se originam de diversos mecanismos.

A tolerância a alguns efeitos da droga desenvolve-se muito mais rapidamente que aos outros efeitos da mesma droga. Por exemplo, a tolerância à euforia produzida pelos opioides como a heroína

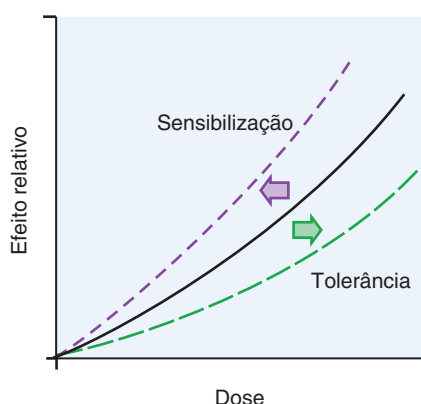


Figura 24-1 Desvios da curva de dose-resposta com a tolerância e a sensibilização. Com a tolerância, há um desvio da curva para a direita, à medida que doses maiores do que as iniciais são necessárias para produzir os mesmos efeitos. Com a sensibilização, há um desvio para a esquerda na curva de dose-resposta, de tal modo que para determinada dose há um efeito mais intenso do que o observado depois da primeira dose.

Tabela 24-3

Tipos de tolerância

Inata (sensibilidade ou insensibilidade pré-existent)
Adquirida
Farmacocinética (metabólica ou relacionada com a disposição)
Farmacodinâmica
Tolerância aprendida
Comportamental
Condicional
Tolerância aguda
Tolerância reversa (sensibilização)
Tolerância cruzada

desenvolve-se rapidamente e os indivíduos dependentes tendem a aumentar a dose consumida para voltar a experimentar esse “barato” fugaz. Já, a tolerância aos efeitos gastrintestinais dos opioides demora mais tempo para ocorrer. A discrepância entre a tolerância aos efeitos euforígenicos (rápidos) e a tolerância aos efeitos nas funções vitais (lentos), como a respiração e a pressão arterial, pode causar *overdoses* potencialmente fatais em indivíduos que fazem uso em excesso de sedativos tentando reexperimentar a euforia que recordam ter vivido antes.

A expressão *tolerância inata* refere-se à sensibilidade (ou à sua falta) determinada geneticamente a uma droga, que é observada desde a primeira vez que a substância é administrada. A tolerância inata foi analisada antes como uma das variáveis que influenciam o desenvolvimento da drogadição. Ver descrição da hereditariedade do nível de resposta ao etanol no Capítulo 23.

A *tolerância adquirida* pode ser dividida em três tipos principais: farmacocinética, farmacodinâmica e aprendida. Esses três tipos podem ser ainda subdivididos em tolerâncias aguda, reversa e cruzada (Tabela 24-3).

A *tolerância farmacocinética* ou *de disposição* refere-se às alterações da distribuição ou do metabolismo de uma droga depois do seu uso repetido, de tal forma que determinada dose produz concentrações sanguíneas mais baixas do que a produzida com a primeira dose da mesma droga. O mecanismo mais comum desse tipo de tolerância é o aumento da taxa metabólica do fármaco ou da droga. Por exemplo, os *barbitúricos* estimulam a produção de quantidades maiores de CYPs hepáticas, o que resulta na remoção e decomposição mais rápidas dos barbitúricos presentes na circulação. Como essas mesmas enzimas metabolizam muitos outros fármacos, eles também são metabolizados mais rapidamente. Isso também acarreta uma diminuição dos seus níveis plasmáticos e, desse modo, atenua seus efeitos terapêuticos.

A *tolerância farmacodinâmica* refere-se às alterações adaptativas que ocorrem dentro dos sistemas afetados pela droga, de modo que a resposta a determinada concentração do fármaco é atenuada. Exemplos são as alterações da quantidade de receptores ou da eficiência do acoplamento do receptor às vias de transdução dos sinais, que são induzidas pelas drogas (Capítulos 3 e 14).

A *tolerância aprendida* diz respeito à atenuação dos efeitos de uma droga, em virtude de mecanismos compensatórios adquiridos por experiência anterior. Um tipo de tolerância aprendida é conhecido como *tolerância comportamental*. Essa expressão descreve simplesmente as habilidades que podem ser desenvolvidas com as experiências repetidas, na tentativa de manter o nível funcional apesar do estado de intoxicação branda a moderada. Um exemplo comum é aprender a andar em linha reta, apesar da limitação motora

produzida pela intoxicação alcoólica. Isso provavelmente envolve a aquisição de habilidades motoras e percepção aprendida do próprio déficit, o que leva o indivíduo a andar com mais cuidado. Com níveis mais intensos de intoxicação, a tolerância comportamental é suplantada e os déficits ficam evidentes.

A *tolerância condicionada* (tolerância em situações específicas) ocorre quando indícios ambientais como luzes, odores ou situações estão relacionados consistentemente com a administração de uma droga. Quando a substância afeta o equilíbrio homeostático produzindo sedação e alterações da pressão arterial, da frequência do pulso, da atividade intestinal etc., geralmente há uma contração ou adaptação reflexa no sentido de manter o *status quo*. Se a droga sempre for ingerida em presença de determinados indícios ambientais (p. ex., odor da preparação da droga e visão da seringa), esses estímulos começam a prenunciar os efeitos da droga, e as adaptações começam a ocorrer antes mesmo que a droga atinja seus locais de ação. Se o uso da droga sempre for precedido dos mesmos estímulos, a resposta adaptativa à droga será aprendida e isso impedirá a manifestação plena dos efeitos da droga (tolerância). Esse mecanismo de tolerância condicionada segue os princípios (pavlovianos) clássicos da aprendizagem e resulta em tolerância às drogas nas circunstâncias em que seu uso for “esperado”. Quando a droga é recebida em circunstâncias novas ou “inesperadas”, a tolerância condicionada não ocorre e seus efeitos são acentuados.

O termo *tolerância aguda* refere-se à tolerância que se desenvolve rapidamente com o uso repetido em uma única ocasião (p. ex., uma “extravagância”). Por exemplo, a cocaína é usada frequentemente em festas nas quais são consumidas doses repetidas em uma ou várias horas, às vezes por períodos mais longos, resultando na redução da resposta às doses subsequentes de cocaína ingeridas durante a farra. Esse fenômeno é o oposto da *sensibilização* observada com o uso intermitente da droga, conforme será descrito adiante.

Sensibilização. Com o uso de estimulantes como a cocaína ou a anfetamina, pode haver *sensibilização* ou *tolerância reversa*. Essa condição caracteriza-se por aumento da resposta com a repetição da mesma dose da droga. A sensibilização resulta no desvio da curva de dose-resposta para a esquerda (Figura 24-1). Por exemplo, com a administração diária repetida de uma dose de cocaína aos ratos, que produz hiperatividade motora, esse efeito é acentuado ao longo de vários dias, mesmo que a dose permaneça constante. A resposta condicionada também pode fazer parte da sensibilização à cocaína. Simplesmente colocar um rato na gaiola onde se espera que a cocaína seja administrada ou administrar uma injeção de placebo depois de vários dias de aplicação de cocaína nas mesmas circunstâncias produz uma acentuação da atividade motora como se a droga realmente tivesse sido administrada (ou seja, uma resposta condicionada). Ao contrário da tolerância aguda durante uma festa, a sensibilização requer intervalos mais longos entre as doses (geralmente, cerca de um dia).

A sensibilização foi estudada em ratos providos de cânulas de microdiálise para monitoração dos níveis de DA extracelular (Kalivas e Duffy, 1990) (Figura 24-2). A resposta inicial a 10 mg/kg de cocaína administrada por via intraperitoneal é um aumento dos níveis aferidos de DA. Depois de sete injeções diárias, o aumento da DA é significativamente maior que no primeiro dia, e a resposta comportamental também é mais intensa. A Figura 24-2 também ilustra um exemplo de resposta condicionada (efeito aprendido da droga), porque a injeção de soro fisiológico aumentou os níveis de DA e acentuou a atividade comportamental quando foi administrado três dias depois da interrupção das injeções de cocaína. Existem poucos experimentos sobre sensibilização com seres humanos, mas os resultados sugerem que esse fenômeno possa ocorrer. Alguns pesquisadores sugeriram que a psicose associada ao uso de estimu-

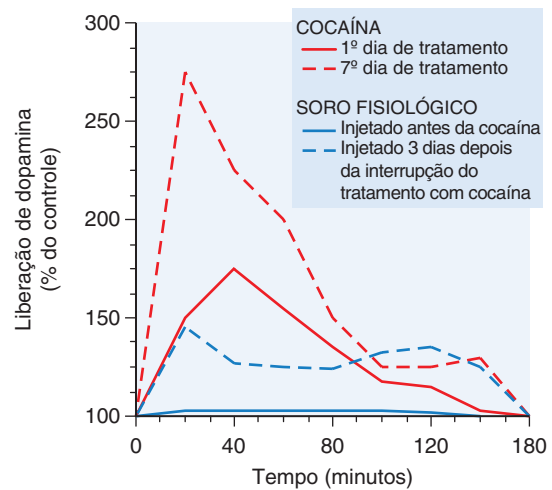


Figura 24-2 Mudanças induzidas pela cocaína na liberação de dopamina no SNC. A dopamina foi medida no fluido extracelular do núcleo acumbente de ratos, depois de injeções diárias de cocaína (10 mg/kg, por via intraperitoneal). A primeira injeção de cocaína provoca um aumento modesto e a última (7 dias depois) causa uma elevação muito maior na liberação da dopamina. A primeira injeção de soro fisiológico não causa qualquer efeito nos níveis de dopamina, enquanto a segunda (aplicada 3 dias depois de 7 injeções diárias de cocaína) produz elevação significativa deste neurotransmissor, provavelmente causada pelo condicionamento. (Adaptada de Kalivas e Duffy, 1990, com autorização.)

lantes resulte de uma resposta de sensibilização depois de longos períodos de utilização da droga.

A *tolerância cruzada* ocorre quando o uso repetido de uma droga de determinado grupo confere tolerância não apenas a esta droga, mas também às outras substâncias com estruturas e mecanismos de ação semelhantes. O entendimento da tolerância cruzada é importante para o tratamento clínico de pacientes dependentes de qualquer droga. *Desintoxicação* é um tipo de tratamento para dependência de drogas, que envolve a administração de doses progressivamente menores da droga para evitar os sintomas da abstinência e, deste modo, superar a dependência do paciente à droga (ver “Desintoxicação”, adiante neste capítulo). A desintoxicação pode ser realizada com qualquer fármaco da mesma categoria que a droga que originalmente causou dependência. Por exemplo, os usuários de heroína também têm tolerância aos outros opioides. Desse modo, a desintoxicação dos pacientes dependentes de heroína pode ser conseguida com qualquer fármaco que ative os receptores opioides.

Dependência física

Dependência física é um estado que se desenvolve em consequência da adaptação (tolerância) produzida pelo reajuste dos mecanismos homeostáticos em resposta ao uso repetido de uma droga. As drogas podem alterar vários sistemas que, até então, estavam em equilíbrio; estes sistemas encontram um novo equilíbrio em presença da inibição ou estimulação produzida por uma droga específica. Nesse estado de adaptação ou dependência física, o indivíduo necessita da administração contínua da droga para manter suas funções normais. Se a administração da droga for interrompida repentinamente, instala-se outro desequilíbrio e os sistemas afetados precisam novamente passar por um processo de reajuste ao novo equilíbrio sem a droga.

Síndrome de abstinência. A ocorrência da síndrome de abstinência quando a administração da droga é interrompida é a única evidência objetiva de dependência física. Os sinais e sintomas da abstinência ocorrem quando a administração da droga aos indivíduos fisicamente dependentes é interrompida de maneira repentina. Os sinais e sintomas de abstinência têm pelo menos duas causas:

- Interrupção do uso da droga que causou dependência
- Hiperatividade do SNC decorrente da readaptação à ausência da droga que gerou dependência

As variáveis farmacocinéticas têm importância significativa na amplitude e na duração da síndrome de abstinência. Os sintomas da abstinência são característicos para determinado grupo de drogas e tendem a ser *contrários* aos efeitos originais produzidos pela droga, antes que o indivíduo tivesse desenvolvido tolerância. Desse modo, a interrupção súbita de uma droga (p. ex., agonista opioide) que produz miose (constricção) pupilar e diminui a frequência cardíaca causa uma síndrome de abstinência que inclui dilatação pupilar e taquicardia. A tolerância, a dependência física e a síndrome de abstinência são fenômenos biológicos. São efeitos naturais do uso da droga e podem ser produzidos em animais de laboratório e em qualquer ser humano que use repetidamente determinadas drogas. Intrinsecamente, esses sintomas não significam que o indivíduo esteja envolvido com uso abusivo ou drogadição. Esse tipo de dependência não deve ser confundido com a drogadição (uso compulsivo da droga). *Os pacientes que usam fármacos com indicações médicas apropriadas e nas doses certas ainda podem desenvolver tolerância, dependência física e síndrome de abstinência quando o uso destes fármacos é interrompido abruptamente, e não de modo gradativo.* Por exemplo, o paciente hipertenso tratado com um β -bloqueador adrenérgico como o metoprolol pode ter resposta terapêutica satisfatória, mas se o uso do fármaco for interrompido repentinamente, ele pode desenvolver uma síndrome de abstinência que consiste em elevação da pressão arterial a níveis mais altos do que os detectados no início do tratamento. Essa reação parece ser atribuível à síntese adaptativa de receptores β que, com a ausência repentina do agonista, facilitam uma resposta β -adrenérgica exagerada das células cardíacas.

Dependente clínico é uma expressão utilizada para descrever o paciente que está em tratamento para determinado distúrbio clínico e que se torna “dependente” dos fármacos vendidos sob prescrição; o indivíduo começa a tomar estes fármacos em doses excessivas e perde o controle. Um exemplo seria o paciente que tem dor, ansiedade ou insônia crônica que começa a usar o fármaco prescrito com frequência maior do que a que foi determinada pelo médico. Se o médico limitar as prescrições, o paciente poderá começar a procurar vários outros médicos sem o conhecimento do seu médico principal. Esses pacientes também podem comparecer aos serviços de emergência com o propósito de conseguir mais fármacos. Essa condição é muito incomum, considerando-se o grande número de pacientes que usam fármacos que podem produzir tolerância e

dependência física. *O medo de gerar esse tipo de dependência clínica acarreta sofrimento desnecessário aos pacientes que têm dor, porque os médicos limitam sem qualquer razão plausível a prescrição dos fármacos apropriados. A tolerância e a dependência física são consequências inevitáveis do tratamento crônico com opioides e alguns outros fármacos, mas estes dois fenômenos não implicam necessariamente em “drogadição”.*

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O tratamento dos pacientes com dependência física será analisado com referência ao uso abusivo de drogas específicas e aos problemas de dependência que caracterizam cada grupo: depressores do SNC, incluindo álcool e outros sedativos, nicotina e tabaco, opioides, psicoestimulantes — como a anfetamina e a cocaína, canabinoides, drogas psicodélicas e inalantes (solventes voláteis, óxido nítrico e éter etílico). O uso abusivo das combinações de drogas desses grupos é comum. O álcool está tão amplamente disponível, que é combinado com quase todas as outras drogas. Segundo descrições referidas, algumas combinações são utilizadas por seus efeitos interativos. Um exemplo é a combinação de heroína com cocaína (*speedball*), que será descrita no grupo dos opioides. A combinação de álcool e cocaína também é muito comum. Quando se depara com um paciente que apresenta sinais de *overdose* ou síndrome de abstinência, o médico deve estar consciente dessas possíveis combinações porque cada droga requer tratamento específico.

Depressores do SNC

Etanol. O consumo de etanol é quase universal e uma porcentagem elevada dos usuários considera a experiência prazerosa. Mais de 90% dos americanos adultos referem que já experimentaram etanol (conhecido comumente como *álcool*) e cerca de 70% relatam algum grau de uso contínuo. Em nossa sociedade, a prevalência do uso abusivo e da dependência do álcool (alcoolismo) em alguma época da vida varia de 5-10% entre os homens e 3-5% entre as mulheres (Hasin e cols., 2007). Essa droga está descrita com mais detalhes no Capítulo 23. O etanol é classificado como depressor porque, na verdade, causa sedação e sonolência. Entretanto, os efeitos iniciais do álcool, principalmente em doses mais baixas, em geral são percebidos como estimulantes porque há supressão dos sistemas inibitórios. Os indivíduos que sentiam apenas sedação com o álcool geralmente preferiam não beber quando foram avaliados em um estudo de teste (de Wit e cols., 1989).

O álcool deprime a memória recente e, em altas doses, causa o fenômeno de blecaute, depois do qual o indivíduo não guarda lembrança do seu comportamento enquanto esteve intoxicado. Os efeitos do álcool na memória são desconhecidos, mas algumas evidências sugerem que as razões pelas quais os pacientes bebem e seu comportamento durante uma bebedeira não sejam confiáveis. Os indivíduos dependentes de álcool comumente dizem que bebem para aliviar a ansiedade ou a depressão. Entretanto, quando têm a

oportunidade de beber sob supervisão, os alcoólatras geralmente se tornam mais disfóricos à medida que a ingestão de álcool continua (Mendelson e Mello, 1979), refutando assim a hipótese de que os alcoólatras bebam para aliviar a tensão.

Tolerância, dependência física e abstinência. A intoxicação alcoólica branda é bem conhecida por quase todos, mas os sintomas variam para cada indivíduo. Alguns apresentam simplesmente perda da coordenação motora e sonolência. Outros inicialmente ficam estimulados e loquazes. À medida que os níveis sanguíneos aumentam, os efeitos sedativos são acentuados e, por fim, o indivíduo entra em coma e morre quando os níveis de álcool estão muito altos. A sensibilidade inicial (tolerância inata) ao álcool varia significativamente entre os indivíduos e está relacionada com a história familiar de alcoolismo (Wilhelmsen e cols., 2003). A experiência contínua com o álcool pode causar tolerância maior (tolerância adquirida), de tal forma que níveis sanguíneos extremamente altos (300–400 mg/dL) podem ser detectados nos alcoólatras que não apresentam sedação profunda. Nesses casos, a dose letal não aumenta proporcionalmente à dose sedativa e, por essa razão, a margem de segurança (índice terapêutico) é menor.

Os indivíduos que ingerem grandes quantidades de álcool não desenvolvem apenas tolerância, mas também sempre apresentam um estado de dependência física. Em geral, esse estado leva o indivíduo a beber pela manhã para recuperar os níveis sanguíneos de álcool que diminuíram durante a noite. Por fim, esses pacientes podem despertar durante a noite e tomar uma dose para evitar a inquietude produzida pelos níveis decrescentes de álcool. A síndrome de abstinência alcoólica (Tabela 24-4) geralmente depende do volume da dose diária média e é “tratada” pela ingestão de mais álcool. Os sintomas de abstinência são experimentados comumente, mas em geral não são graves ou potencialmente fatais, até que comecem a ocorrer outros problemas concomitantes, como infecção, traumatismo, desnutrição ou distúrbios eletrolíticos. Em presença dessas complicações, a síndrome do *delirium tremens* torna-se provável.

A dependência do álcool causa tolerância cruzada com outros sedativos como as benzodiazepinas. Essa tolerância acontece nos alcoólatras que estão em abstinência, mas enquanto eles estão

bebendo os efeitos sedativos do álcool somam-se aos efeitos dos outros sedativos, o que torna essa combinação mais perigosa. Isso é particularmente válido para os benzodiazepínicos, que são relativamente seguros em *overdoses* isoladas, mas podem ser fatais em combinação com o álcool.

O uso crônico de álcool e outros sedativos está associado ao desenvolvimento de depressão (McLellan e cols., 1979) e o risco de suicídio entre os alcoólatras é um dos mais altos entre todos os grupos diagnósticos. Estudos detectaram déficits cognitivos em alcoólatras sóbrios. Em geral, esses déficits melhoram em algumas semanas ou meses em abstinência. Os déficits mais graves da memória recente estão associados à lesão cerebral específica causada pelas deficiências nutricionais comuns nos alcoólicos (p. ex., deficiência de tiamina).

O álcool é tóxico para muitos sistemas do corpo. Por essa razão, as complicações médicas do uso abusivo e da dependência de álcool são doenças hepáticas e cardiovasculares, distúrbios endócrinos e GI e desnutrição, além da disfunção do SNC descrita antes. O etanol atravessa facilmente a barreira placentária e causa a *síndrome alcoólica fetal*, que é uma causa importante de retardo mental (Capítulo 23).

Intervenções farmacológicas.

Desintoxicação. Os pacientes que se apresentam em um serviço médico com síndrome de abstinência devem ser considerados portadores de um distúrbio potencialmente fatal. Embora a maioria dos casos brandos de abstinência alcoólica nunca seja atendida em serviços médicos, os casos graves exigem uma avaliação geral; cuidados com a hidratação e reposição de eletrólitos; vitaminas, especialmente doses altas de tiamina; e um agente sedativo com tolerância cruzada ao álcool. Para suprimir ou atenuar os sinais e os sintomas descritos na Tabela 24-4, pode-se utilizar um benzodiazepínico de ação curta, como o oxazepam na dose de 15–30 mg a cada 6–8 h, de acordo com o estágio e a gravidade da abstinência; alguns especialistas recomendam um benzodiazepínico de ação prolongada, a menos que haja disfunção hepática comprovada. Estudos mostraram que anticonvulsivantes como a carbamazepina são eficazes na síndrome da abstinência alcoólica, embora não pareçam atenuar os sintomas subjetivos tão eficazmente quanto os benzodiazepínicos. Depois da avaliação clínica, a abstinência alcoólica sem complicações pode ser tratada eficazmente em nível ambulatorial. Quando há complicações clínicas ou história de convulsões, ou dependência simultânea de outras drogas, torna-se necessária a internação hospitalar.

Tratamento farmacológico. A desintoxicação é apenas a primeira etapa do tratamento. A abstinência total é o objetivo do tratamento a longo prazo e isto é conseguido principalmente pelas abordagens comportamentais. Fármacos que ajudam a evitar a recidiva estão sendo pesquisados. O dissulfiram (Capítulo 23) tem sido útil em alguns programas que enfatizam intervenções comportamentais para a utilização do fármaco. O dissulfiram bloqueia a aldeído-desidrogenase responsável pela segunda etapa do metabolismo do etanol e produz uma reação desagradável de ruborização quando o indivíduo ingere álcool. O conhecimento dessa reação desagradável ajuda o paciente a resistir a tomar um drinque. Embora seja farmacologicamente muito eficaz, o dissulfiram não foi considerado eficaz em experiências clínicas controladas, porque muitos pacientes não conseguiram tolerar o tratamento.

A naltrexona (Capítulo 23) é um antagonista dos receptores opioides que bloqueia as propriedades reforçadoras do álcool e foi aprovada pelo FDA como coadjuvante no tratamento do alcoolismo. A administração crônica da naltrexona diminuiu o índice de recidiva da ingestão de álcool na maioria das experiências clínicas duplo-cegas publicadas (Pettinati e cols., 2006). Esse fármaco funciona

Tabela 24-4

Síndrome de abstinência alcoólica

Desejo intenso de ingerir álcool
Tremor, irritabilidade
Náuseas
Distúrbios do sono
Taquicardia
Hipertensão
Sudorese
Distorção da percepção
Convulsões (6–48 h depois da última dose)
Alucinações visuais (e ocasionalmente auditivas ou táteis) (12–48 h depois da última dose)
<i>Delirium tremens</i> (48–96 h depois da última dose; raro nos casos de abstinência sem complicações)
Agitação extrema
Confusão
Febre, sudorese profusa
Taquicardia
Náuseas, diarreia
Pupilas dilatadas

melhor quando é combinado com os programas de terapia comportamental que estimulam a adesão ao tratamento farmacológico e a abstinência de álcool. Em 2006, o FDA aprovou uma preparação de depósito com duração de ação por 30 dias; esta preparação aumenta expressivamente a adesão ao tratamento, que é o problema principal associado ao uso de fármacos para tratar alcoolismo.

Um avanço significativo na identificação de um endofenótipo potencial do alcoolismo ampliou a experiência clínica com a naltrexona. Estudos realizados com animais demonstraram que o álcool provoca a liberação de opioides endógenos nos sistemas de gratificação cerebrais e desinibição ou ativação dos neurônios dopaminérgicos, o que também ocorre com todas as outras drogas utilizadas abusivamente. O bloqueio dos receptores opioides impede esse efeito dopaminérgico e causa menos estimulação ou recompensa com o álcool (Ray e Hutchison, 2007). Um alelo funcional do gene do receptor opioide μ bloqueado pela naltrexona foi associado à estimulação causada pelo álcool e à resposta satisfatória ao tratamento dos alcoólicos com este fármaco (Anton e cols., 2006).

O acamprosato, outro fármaco aprovado pelo FDA para tratamento do alcoolismo, é um inibidor competitivo do receptor de glutamato tipo *N*-metil-D-aspartato (NMDA). Esse fármaco parece normalizar a neurotransmissão desregulada associada ao consumo crônico de etanol e, deste modo, atenuar um dos mecanismos que levam à recidiva (Capítulo 23).

Benzodiazepinas. As benzodiazepinas estão entre os fármacos mais comumente prescritos em todo o mundo e são usadas principalmente no tratamento de transtornos de ansiedade e de insônia (Capítulos 15 e 17). Tendo em vista seu uso generalizado, o uso indiscriminado voluntário de benzodiazepínicos vendidos sob prescrição é relativamente raro. Quando uma benzodiazepina é usada durante várias semanas, há pouca tolerância e nenhuma dificuldade de interromper o tratamento, quando as condições do paciente não mais justificarem seu uso. Depois de vários meses, o percentual de pacientes que desenvolvem tolerância aumenta e a redução da dose ou a interrupção do tratamento causam sintomas de abstinência (Tabela 24-5).

Pode ser difícil diferenciar entre os sintomas de abstinência e a recidiva dos sintomas de ansiedade para os quais o benzodiazepínico foi prescrito inicialmente. Com o tempo, alguns pacientes podem aumentar a dose porque a tolerância aos efeitos sedativos ocorre comprovadamente. Entretanto, muitos pacientes e seus médicos argumentam que os efeitos ansiolíticos continuam a ocorrer por

muito tempo depois da tolerância aos efeitos sedativos. Além disso, esses pacientes continuam a usar o fármaco por anos, seguindo as recomendações do médico sem aumentar a dose, conseguindo manter um nível funcional eficaz contanto que usem o benzodiazepínico. Existe controvérsia quanto ao grau com que ocorre tolerância aos efeitos ansiolíticos dos benzodiazepínicos. Entretanto, existem evidências claras de que não ocorre tolerância significativa a todas as ações dos benzodiazepínicos, porque alguns efeitos de doses agudas na memória persistem nos pacientes que usaram estes fármacos durante anos. De acordo com uma força tarefa encarregada de revisar a controvérsia e as diretrizes publicadas para o uso clínico apropriado dos benzodiazepínicos (American Psychiatric Association, 1990), o uso intermitente (apenas quando há sintomas) retarda o desenvolvimento de tolerância e, por esta razão, é preferível ao uso diário. Os pacientes com história de problemas relacionados com o uso abusivo de álcool ou outras drogas têm risco maior de utilização indiscriminada de benzodiazepínicos e raramente ou nunca devem ser tratados com esses fármacos por períodos longos.

Embora relativamente poucos pacientes tratados com benzodiazepínicos por indicações clínicas façam uso abusivo desses fármacos, existem indivíduos que procuram usar benzodiazepínicos pela capacidade que estes apresentam de produzir um “barato”. Entre esses indivíduos, existem diferenças de preferência dos fármacos: benzodiazepínicos com início de ação rápido, como o diazepam e o alprazolam, tendem a ser mais procurados. Esses fármacos podem ser conseguidos simulando-se um problema médico e enganando os médicos, ou simplesmente por meios ilícitos. O uso não supervisionado pode resultar em autoadministração de grandes doses e, por esta razão, em tolerância aos efeitos sedativos dos benzodiazepínicos. Por exemplo, embora 5-20 mg/dia de diazepam sejam a variação típica das doses usadas pelos pacientes tratados sob supervisão, os pacientes que fazem uso abusivo desses fármacos podem usar 1.000 mg/dia e não apresentar sinais de sedação profunda.

Os pacientes que utilizam benzodiazepinas abusivamente podem combinar estes fármacos com outras drogas que acentuam seus efeitos. Por exemplo, faz parte da “cultura das ruas” que a ingestão do diazepam 30 min depois de uma dose oral de metadona acentua o “barato”, que não pode ser conseguido com o uso isolado de uma substância apenas.

Embora haja alguma utilização ilícita de benzodiazepínicos como droga de uso abusivo, a maior parte do uso não supervisionado parece ocorrer entre os indivíduos que abusam de outras drogas e tentam se automedicar para os efeitos adversos ou os sintomas de abstinência da droga principal. Desse modo, os dependentes de cocaína geralmente usam diazepam para atenuar a irritabilidade e a agitação produzidas pelo consumo maciço de cocaína, enquanto os dependentes de opioides sentem que o diazepam e os outros benzodiazepínicos aliviam alguns dos sintomas de ansiedade associada à abstinência de opioides.

Tabela 24-5

Sinais e sintomas da abstinência de benzodiazepinas

Depois do uso de doses moderadas

Ansiedade, agitação
Hipersensibilidade à luz e aos sons
Parestesias, sensações estranhas
Cãibras musculares
Abalos mioclônicos
Distúrbios do sono
Tontura

Depois do uso de doses altas

Convulsões
Delírio

Intervenções farmacológicas. Se os pacientes tratados por longos períodos com benzodiazepínicos vendidos com prescrição desejarem interromper o tratamento, o processo de redução gradativa da dose pode demorar vários meses. Os sinais e sintomas da abstinência (Tabela 24-5) podem ocorrer durante essa desintoxicação ambulatorial, mas na maioria dos casos as queixas são brandas. Quando os sintomas de ansiedade recidivam, pode-se prescrever um ansiolítico não benzodiazepínico como a buspirona, mas este fármaco geralmente é menos eficaz que os benzodiazepínicos no tratamento da ansiedade desses pacientes. Durante a desintoxicação, alguns especialistas recomendam a substituição por uma benzodiazepina com meia-vida longa; outros recomendam anticonvulsivantes como carbamazepina e fenobarbital. Não existem estudos controlados comparando esses diferentes esquemas de tratamento. Como os pacientes que têm usado doses baixas de benzodiazepínicos há anos geralmente não apresentam

efeitos adversos, o médico e seu paciente devem decidir em consenso quanto a conveniência de fazer a desintoxicação e a possível substituição por outro agente ansiolítico.

O antagonista específico dos receptores benzodiazepínicos flumazenil tem sido útil ao tratamento das *overdoses* e para reverter os efeitos dos benzodiazepínicos de ação prolongada usados em anestesia. Esse fármaco tem sido utilizado experimentalmente no tratamento dos sintomas persistentes de abstinência depois da interrupção do tratamento prolongado com benzodiazepínicos.

Os indivíduos que abusam deliberadamente de doses altas de benzodiazepínicos geralmente devem fazer desintoxicação hospitalar. Em geral, o uso abusivo de benzodiazepínicos faz parte de uma dependência mista que envolve álcool, opioides e cocaína. A desintoxicação pode ser um problema clínico-farmacológico complexo, que requer o conhecimento da farmacocinética de cada droga. A história do paciente pode não ser confiável, não apenas porque ele mente, como também porque ele frequentemente não *sabe* a verdadeira composição ou as doses das drogas vendidas nas ruas. Os fármacos usados na desintoxicação não devem ser prescritos como “receita de bolo”, mas pela titulação cuidadosa, com acompanhamento do paciente. Por exemplo, a síndrome de abstinência de diazepam pode não ser evidenciada senão depois que o paciente apresenta uma convulsão na segunda semana de hospitalização. Uma abordagem recomendada para a desintoxicação complexa é focar a droga depressora do SNC e manter temporariamente o componente opioide com uma dose baixa de metadona. A desintoxicação opioide pode começar algum tempo depois. Para suprimir os sintomas da abstinência de sedativos, pode-se administrar um benzodiazepínico de ação prolongada (p. ex., diazepam ou clorazepato), ou um barbitúrico de ação prolongada (p. ex., fenobarbital). A dose do fenobarbital deve ser determinada por uma série de doses experimentais e pelas observações subsequentes para determinar o nível de tolerância. As desintoxicações mais complexas podem ser realizadas por meio dessa estratégia de doses de impregnação de fenobarbital (ver Robinson e cols., 1981).

Depois da desintoxicação, a prevenção de recaídas depende de um programa de reabilitação ambulatorial a longo prazo, semelhante ao tratamento do alcoolismo. Nenhum fármaco específico mostrou-se útil à reabilitação dos pacientes dependentes dos sedativos, mas evidentemente transtornos psiquiátricos específicos, como depressão ou esquizofrenia, se estiverem presentes, devem ser tratados com fármacos apropriados.

Barbitúricos e sedativos mais antigos. O uso de barbitúricos e outros agentes sedativos não benzodiazepínicos mais antigos (p. ex., meprobamato, glutetimida, hidrato de cloral) diminuiu acentuadamente nos últimos anos, em virtude da maior segurança e eficácia das benzodiazepinas e dos fármacos mais modernos como zolpidem, eszopiclona, zaleplona e ramelteona (Capítulos 15 e 17). Sob vários aspectos, os problemas associados ao abuso de barbitúricos são semelhantes aos encontrados com os benzodiazepínicos. O tratamento do uso abusivo e da drogadição deve ser abordado com intervenções semelhantes às recomendadas para os usos abusivos de álcool e de benzodiazepínicos. Como os fármacos desse grupo geralmente são prescritos como hipnóticos aos pacientes que se queixam de insônia, os médicos devem estar conscientes dos problemas que podem ocorrer quando o uso do agente hipnótico é suspenso. A insônia raramente deve ser tratada com fármacos como abordagem principal, exceto quando é causada por situações estressantes de curta duração. Em geral, a

insônia é um sintoma de algum problema crônico subjacente como depressão ou disfunção respiratória, ou pode ser simplesmente causada pelas alterações da necessidade de sono em consequência do envelhecimento. Contudo, a prescrição de agentes sedativos pode modificar a fisiologia do sono, com tolerância subsequente aos efeitos desses fármacos. Quando o uso do sedativo for interrompido, haverá um efeito de rebote com agravamento da insônia. Essa insônia induzida por fármacos deve ser abordada por desintoxicação com redução progressiva das doses.

Nicotina

As farmacologias básicas da nicotina e dos fármacos usados para parar de fumar são analisadas no Capítulo 11. Como a nicotina é responsável pela propriedade reforçadora do tabagismo, a causa mais comum de morte e doenças evitáveis nos EUA, pode-se afirmar que esta é a mais perigosa das drogas causadoras de dependência. A dependência produzida pela nicotina pode ser extremamente duradoura, conforme confirma o alto índice de fracasso entre os fumantes que tentam parar. Embora $\geq 80\%$ dos fumantes expressem o desejo de parar, anualmente apenas 35% tentam e menos de 5% são bem-sucedidos em suas tentativas de parar sem ajuda (American Psychiatric Association, 2000).

A dependência de cigarros (nicotina) é influenciada por diversas variáveis. A própria nicotina gera o reforço ao consumo e os usuários a comparam aos estimulantes como cocaína ou anfetamina, embora seus efeitos sejam mais brandos. Embora existam muitos usuários casuais de álcool e cocaína, poucos fumantes usam quantidades suficientemente pequenas (5 cigarros ou menos por dia) para evitar a dependência. A nicotina é rapidamente absorvida pela pele, pelas mucosas e pelos pulmões. A via pulmonar produz efeitos detectáveis no SNC em apenas 7 segundos. Cada tragada produz algum reforço discreto. Com 10 tragadas por cigarro, o fumante de um maço por dia reforça o hábito 200 vezes a cada dia. Os horários, as circunstâncias, a situação e a preparação são fatores que se associam repetidamente aos efeitos da nicotina.

A nicotina tem ações estimulantes e depressoras. O fumante sente-se alerta, embora haja algum relaxamento muscular. A nicotina ativa o sistema de recompensa no núcleo acumbente do cérebro, conforme já foi mencionado; depois da injeção de nicotina em ratos, pesquisadores detectaram níveis extracelulares mais altos de DA nesta região. A nicotina também afeta outros sistemas, incluindo a liberação de opioides e glicocorticoides endógenos.

Há evidências de tolerância aos efeitos subjetivos da nicotina. Em geral, os fumantes referem que o primeiro cigarro do dia, depois de uma noite de abstinência, produz a “melhor” sensação. Os fumantes que voltam a fumar depois de um período de abstinência podem ter náuseas, se voltarem imediatamente aos níveis anteriores de tabagismo. Os indivíduos que nunca experimentaram os efeitos da nicotina sentem náuseas com níveis sanguíneos baixos de nicotina, enquanto os fumantes apresentam náuseas se os níveis sanguíneos subirem acima das concentrações às quais estão acostumados.

Tabela 24-6

Sinais e sintomas da abstinência de nicotina

Irritabilidade, impaciência e hostilidade
 Ansiedade
 Humor disfórico ou deprimido
 Dificuldade de concentrar-se
 Inquietude
 Redução da frequência cardíaca
 Aumento do apetite ou do peso corporal

A expressão *reforço negativo* refere-se aos benefícios obtidos com a interrupção de um estado desagradável. Nos fumantes dependentes, o desejo urgente de fumar correlaciona-se com o nível sanguíneo baixo de nicotina, como se fumar fosse uma forma de conseguir certo nível da droga e, deste modo, evitar os sintomas da abstinência. Alguns fumantes chegam a acordar durante a noite para fumar, porque isso atenua o efeito dos níveis sanguíneos baixos de nicotina, que poderiam interromper o sono. Se o nível de nicotina for mantido artificialmente por infusão intravenosa lenta, o indivíduo diminuirá o número de cigarros fumados e o número de tragadas. Desse modo, os fumantes podem fumar para conseguir os efeitos recompensadores da nicotina, evitar o sofrimento da abstinência da droga ou, mais provavelmente, uma combinação desses dois fatores. Os sinais e sintomas de abstinência de nicotina estão relacionados na Tabela 24-6.

O humor deprimido (transtorno distímico, transtorno da afetividade) está associado à dependência de nicotina, mas ainda não está claro se a depressão predispõe o indivíduo a começar a fumar, ou se a depressão se desenvolve durante a dependência de nicotina. A depressão piora significativamente durante a abstinência de cigarro e isto é citado como uma das razões para a recaída.

Intervenções farmacológicas. A síndrome de abstinência da nicotina pode ser atenuada pelas preparações de substituição da nicotina que estão disponíveis com prescrição (p. ex., *spray* nasal de nicotina) ou sem prescrição (p. ex., gomas de mascar e pastilhas de nicotina; adesivos transdérmicos e outras preparações). A Figura 24-3 mostra as concentrações sanguíneas de nicotina atingidas pelos diferentes métodos de administração do fármaco. Como a goma e a placa de nicotina não produzem os níveis de pico obtidos com os cigarros, essas preparações não acarretam efeitos subjetivos da mesma intensidade que a observada com a nicotina. Desse modo, os fumantes devem conseguir transferir sua dependência para um outro sistema de liberação e reduzir gradativamente a dose diária de nicotina com sinais e sintomas mínimos. Embora essa terapia aumente o número de pacientes que conseguem chegar à abstinência, a maioria volta a fumar nas semanas ou nos meses seguintes. As comparações com placebo mostraram benefícios importantes da reposição de nicotina nas primeiras seis semanas, mas este efeito diminui com o tempo. O adesivo de nicotina produz níveis mais estáveis (Figura 24-3) e parece assegurar maior adesão do paciente do que a que se observa com a goma de nicotina. Estudos mostraram que os índices de abstinência confirmada em 12 meses oscilaram na faixa de 20%. A meta necessária de abstinência completa contribui para o baixo índice de sucesso; quando ex-fumantes cometem um “deslize” e voltam a fumar pouco, geralmente retornam ao seu nível anterior de dependência em pouco tempo. A busca por fármacos mais eficazes para tratar a drogadição da nicotina tornou-se uma meta importante da indústria farmacêutica e outros tipos de fármacos foram testados em experiências clínicas. Uma preparação de liberação prolongada do antidepressivo bupropiona (Capítulo 15) aumentou os índices de abstinência entre os fumantes e ainda é uma opção útil. O agonista inverso dos receptores canabinoides CB₁ conhecido como rimonabanto aumenta os índices

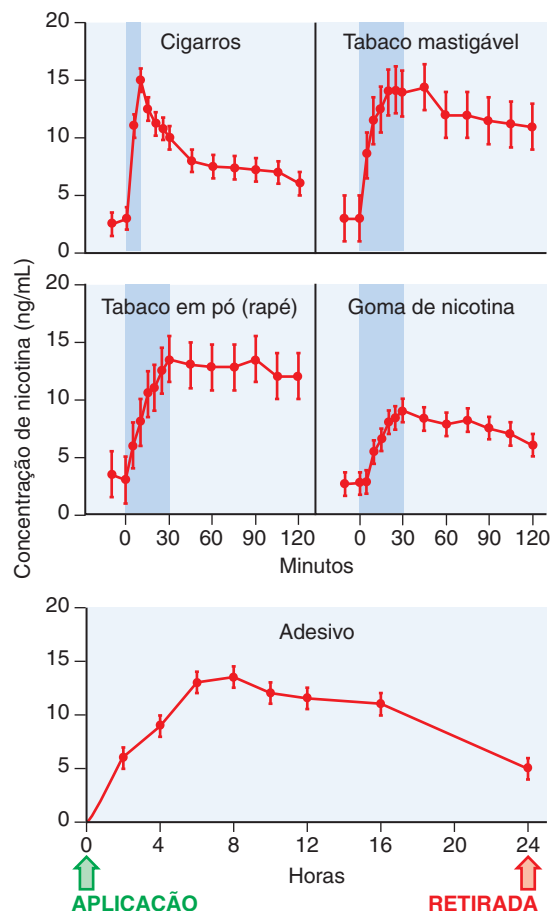


Figura 24-3 Concentrações sanguíneas de nicotina produzidas por cinco sistemas diferentes de liberação desta substância. As áreas sombreadas (painel superior) indicam os períodos de exposição à nicotina. As setas (painel inferior) assinalam quando as placas de nicotina foram aplicadas e retiradas. (Adaptado de Benowitz e cols., 1988 e Srivastava e cols., 1991, com permissão. Benowitz e cols., 1988, direitos autorais © da Macmillan Publishers Ltd. Srivastava e cols., 1991, direitos autorais © da Springer Science e Business Media.)

de abstinência e reduz o aumento do peso observado comumente nos ex-fumantes. Infelizmente, o mecanismo agonista inverso do receptor CB₁ aumenta a frequência dos sintomas depressivos e neurológicos e isto resultou na sua remoção do mercado americano. A vareniclina, um agonista parcial do subtipo $\alpha_4\beta_2$ do receptor nicotínico de acetilcolina, aumenta os índices de abstinência, mas também foi associado ao risco de desenvolver ideação suicida. A vareniclina estimula parcialmente os receptores nicotínicos e, dessa forma, atenua o desejo incontrolável e bloqueia a maioria dos sintomas da abstinência. Esse fármaco tem grande afinidade por seu receptor e, desse modo, bloqueia o acesso da nicotina; por esta razão, quando o fumante tem uma recaída, há pouca gratificação e a abstinência tem mais tendência de ser mantida. Em um estudo clínico recente, o índice de abstinência com vareniclina em 1 ano foi de 36,7%, em comparação com 7,9% dos indivíduos que usaram placebo (Williams e cols., 2007).

Opioides

Os fármacos opioides são usados principalmente no tratamento da dor (Capítulo 18). Alguns dos mecanismos do SNC que atenuam a percepção da dor também geram um estado de bem-estar ou euforia. Desse modo, os fármacos

opioides também são utilizados ilicitamente com o propósito de produzir efeitos no humor. Esse potencial de abuso tem suscitado muitas pesquisas com o objetivo de diferenciar os mecanismos da analgesia e da euforia na esperança de, por fim, desenvolver um analgésico potente que não ative os sistemas de recompensas cerebrais. Embora esses estudos tenham possibilitado avanços no entendimento da fisiologia da dor, os fármacos convencionais usados no tratamento da dor grave ainda são derivados da papoula (opióceos) e compostos sintéticos que ativam os mesmos receptores (opioides). No futuro, os fármacos desenvolvidos a partir dos peptídeos opioides endógenos poderão oferecer uma abordagem terapêutica mais específica, mas nenhum deles está disponível atualmente para uso clínico. Os analgésicos que não atuam nos receptores opioides, como os AINEs, têm um papel importante nas dores brandas a moderadas, mas para dor grave, os agentes opioides são mais eficazes. Os avanços alcançados no controle da dor tornaram-se possíveis pela compreensão mais clara do mecanismo de tolerância à analgesia mediada pelos receptores opioides μ , que também envolve os receptores do NMDA (Trujillo e Akil, 1991). Experimentalmente, com a combinação de morfina com dextrometorfano (um antagonista dos receptores NMDA), a tolerância é atenuada e a analgesia é potencializada sem necessidade de aumentar a dose do opioide.

Os efeitos subjetivos dos fármacos opioides são benéficos no tratamento da dor aguda. Isso é particularmente válido nas situações de ansiedade ou estresse (p. ex., dor torácica dilacerante do infarto do miocárdio), nas quais os efeitos relaxantes e ansiolíticos complementam a analgesia. Voluntários normais que não sentem dor e são tratados com opioides em laboratório podem referir efeitos desagradáveis, como náuseas, vômitos e sedação. Os pacientes que têm dor geralmente não desenvolvem problemas de uso abusivo ou drogadição. Evidentemente, com o tempo, os pacientes tratados com opioides geralmente desenvolvem tolerância e, se o uso do fármaco for suspenso repentinamente, eles terão sinais e sintomas da síndrome de abstinência de opioides, que é o correspondente da dependência física.

Nunca se deve negar opioides aos pacientes que têm câncer por medo de causar drogadição. Se houver indicação para tratamento crônico com opioides, será preferível prescrever um fármaco oral com início de ação lento e duração de ação longa. Essas qualidades reduzem as chances de produzir euforia no início do tratamento e sintomas de abstinência quando o uso do fármaco é interrompido. Em pacientes selecionados, a metadona é uma opção excelente para o tratamento da dor crônica grave. A morfina oral de liberação controlada e a oxycodona de liberação controlada são outras opções. Os opioides com início de ação rápido e duração curta são excelentes para uso por períodos curtos em situações agudas, por exemplo, no período pós-operatório. Entretanto, à medida que a tolerância e a dependência física ocorrem, o paciente pode apresentar sintomas iniciais de abstinência entre as doses e, durante esse intervalo, o limiar da dor diminui. Por essa razão, para o tratamento crônico recomenda-se o uso de opioides de ação prolongada. Enquanto a metadona tem ação prolongada porque é metabolizada em metabólitos ativos, a preparação de ação prolongada de oxycodona foi formulada para assegurar liberação lenta; isto transforma um opioide de ação curta em um fármaco de ação prolongada. Infelizmente, esse mecanismo pode ser anulado quando se quebra o comprimido, o que torna toda a dose de oxycodona disponível de imediato. Isso levou ao desvio da oxycodona para a ilegalidade do tráfico, porque doses

altas deste fármaco produzem a euforia buscada pelos indivíduos que abusam de opioides. Nos EUA, o desvio de opioides vendidos sob prescrição (p. ex., oxycodona e hidrocodona) para os mercados ilícitos tornou-se uma fonte importante de abuso desses fármacos.

O principal risco de drogadição ocorre nos pacientes que se queixam de dor, mas não apresentam uma explicação física clara, ou têm um distúrbio doloroso crônico sem risco de vida. Exemplos são cefaleias, dores lombares, dor abdominal ou neuropatia periférica crônica. Mesmo nesses casos, pode-se considerar o uso de um opioide como tratamento de emergência de curta duração, mas o tratamento prolongado com opioides só deve ser indicado depois que as alternativas tiverem fracassado. Nos pacientes relativamente raros que desenvolvem abuso, a transição do uso legítimo para o uso abusivo geralmente começa quando eles retornam ao médico antes do que havia sido programado para obter uma nova prescrição, ou comparecem aos serviços de emergência de vários hospitais com queixas de dor aguda e solicitam uma injeção de opioide.

A heroína é o opioide utilizado abusivamente com mais frequência. Nos EUA, não há fornecimento legal de heroína para uso clínico. Apesar das alegações de que ela tem propriedades analgésicas únicas no tratamento da dor grave, experiências duplo-cegas demonstraram que ela não é mais eficaz do que a hidromorfona. Entretanto, a heroína está amplamente disponível no mercado ilícito e seu preço caiu acentuadamente na década de 1990, o que se verifica ainda hoje, com aumento da pureza em 10 vezes.

No passado, a heroína vendida nas ruas dos EUA era altamente diluída: cada pacote de 100 mg do pó tinha apenas cerca de 4 mg de heroína (variação de 0-8 mg) e o restante era de substâncias usadas como enchimento, entre elas a quinina. Em meados da década de 1990, a heroína das ruas atingiu pureza de 45-75% em muitas grandes cidades, embora algumas amostras chegassem a ter pureza de até 90%. Esse aumento da pureza ampliou os níveis de dependência física entre os usuários de heroína. Os usuários que interrompem o uso regular da droga desenvolvem sintomas de abstinência mais graves. Embora anteriormente fosse necessário administrar a heroína por injeção intravenosa, as preparações mais potentes podem ser fumadas ou aplicadas por via nasal (“cheiradas”), tornando a iniciação ao uso de heroína disponível para pessoas que não introduziriam agulhas em suas veias. É impossível determinar exatamente quantas pessoas são dependentes de heroína, mas tomando como base uma extrapolação a partir dos óbitos por *overdose*, do número de solicitações para tratamento e do número de dependentes de heroína presos, as estimativas variam de 800.000 a 1 milhão de americanos. Com base em uma amostra nacional estratificada de adultos dos EUA, cerca de um em quatro indivíduos que referem qualquer uso de heroína torna-se dependente (Anthony e cols., 1994). As ações penais recentes podem prenunciar o surgimento de fornecedores domésticos do precursor da heroína (ópio cru) da *Papaver somniferum* cultivada nas ilhas do Noroeste do Pacífico dos EUA (Baer, 2009).

Tolerância, dependência e abstinência. A injeção de uma solução de heroína produz várias sensações descritas como entusiasmo, sabor ou prazer intenso e elevado, frequentemente comparado ao orgasmo. Existem algumas diferenças entre os opioides no que diz respeito aos seus efeitos agudos, porque a morfina produz mais um efeito atribuível à liberação de histamina, enquanto a meperidina causa mais excitação ou confusão. Entretanto, mesmo os dependentes de opioides experientes não conseguem diferenciar entre heroína e hidromorfona nos testes duplo-cegos.

Desse modo, a popularidade da heroína pode ser atribuída à sua disponibilidade no mercado ilícito e ao seu início de ação rápido. Depois da injeção intravenosa, os efeitos começam em menos de 1 minuto. A heroína é altamente lipossolúvel, atravessa rapidamente a barreira hematoencefálica e é desacetilada em metabólitos ativos como 6-monoacetil-morfina e morfina. Depois da euforia intensa, que dura de 45 segundos a vários minutos, há um período de sedação e tranquilidade “tudo bem” (*on the nod*) que se estende por até 1 hora. Os efeitos da heroína regredem em 3-5 h, dependendo da dose. Os usuários experientes podem injetar 2-4 vezes/dia. Desse modo, o dependente de heroína oscila constantemente entre o estado “alto” e a sensação de mal-estar ocasionados pelos primeiros sintomas de abstinência (Figura 24-4). Isso causa muitos problemas nos sistemas homeostáticos regulados pelo menos em parte pelos opioides endógenos. Por exemplo, o eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal e o eixo hipotalâmico-hipofisário-suprarrenal mostram anormalidades nos dependentes de heroína. As mulheres que usam heroína têm irregularidades menstruais, e os homens apresentam vários problemas de desempenho sexual. O humor também é alterado. Os dependentes de heroína ficam relativamente dóceis e submissos depois de usarem a droga, mas na fase de abstinência tornam-se irritáveis e agressivos.

Com base no relato de pacientes, a tolerância aos efeitos euforizantes dos opioides desenvolve-se rapidamente. Também há tolerância aos efeitos depressores respiratórios, analgésicos, sedativos e eméticos. Os usuários de heroína tendem a aumentar a dose diariamente, dependendo de seus recursos financeiros e da disponibilidade da droga. Se o fornecimento estiver assegurado, a dose pode ser aumentada progressivamente em 100 vezes. Mesmo nos indivíduos altamente tolerantes, a possibilidade de ocorrer *overdose* existe, caso a tolerância seja excedida. A *overdose* é provável quando a potência da droga de rua é inesperadamente alta, ou quando a heroína é misturada com um opioide muito mais potente, como a fentanila.

A drogadição de heroína ou de outros opioides de ação curta causa perturbações comportamentais e geralmente se torna incompatível com a vida produtiva. Há um risco significativo de uso abusivo e dependência de opioides entre os médicos e outros profissionais de saúde que têm acesso a opioides potentes e que, por esse motivo,

ficam tentados à experimentação sem supervisão. Os médicos comumente começam supondo que conseguem controlar sua própria dose e podem justificar seu comportamento com base nos efeitos benéficos da droga. Entretanto, com o tempo, aquele que faz uso ilícito de opioides perde o controle, e os familiares e colegas de trabalho percebem alterações de comportamentos. À parte das alterações comportamentais e o risco de *overdose*, principalmente com opioides muito potentes, o uso crônico dessas drogas é relativamente atóxico.

Os opioides são usados frequentemente em combinações com outras drogas. Uma combinação comum é de heroína com cocaína (*speedball*). Os usuários relatam acentuação da euforia com essa combinação e existem evidências de alguma interação, porque a cocaína atenua os sinais de abstinência de opioides e a heroína pode reduzir a irritabilidade observada nos usuários crônicos de cocaína.

A taxa de mortalidade entre os usuários de heroína das ruas é muito alta. As mortes precoces ocorrem devido ao envolvimento em crimes para sustentar a dependência, à incerteza quanto à dose, à pureza à composição do que foi comprado nas ruas, às infecções graves associadas às drogas contaminadas e ao uso compartilhado dos instrumentos utilizada para injetar a droga. Os usuários de heroína comumente adquirem infecções por bactérias que causam abscessos cutâneos, endocardite, infecções pulmonares — principalmente tuberculose —, e infecções virais como hepatite C e Aids.

Assim como ocorre com outras drogadições, o primeiro estágio do tratamento enfatiza a dependência física e consiste na desintoxicação (Kosten e O’Conner, 2003). A síndrome de abstinência de opioides (Tabela 24-7) é muito desagradável, mas não ameaça a vida. A síndrome começa 6-12 h depois da última dose de um opioide de ação curta e até 72-84 h após a ingestão de um opioide de ação prolongada. Os dependentes de heroína passam frequentemente pelos estágios iniciais dessa síndrome quando a droga é escassa ou cara. Por motivos estratégicos, algumas comunidades terapêuticas optam por não tratar a abstinência de forma que o dependente possa experimentar o sofrimento, ainda que receba apoio do grupo. A duração e a intensidade da síndrome estão relacionadas com o tempo de eliminação de cada droga. A abstinência de heroína tem curta duração (5-10 dias), mas é intensa. A abstinência de *metadona* tem início mais lento e dura mais tempo. É provável que a abstinência prolongada também seja mais longa com a metadona. (Ver discussões mais detalhadas sobre abstinência prolongada em “Tratamento a longo prazo”, adiante).

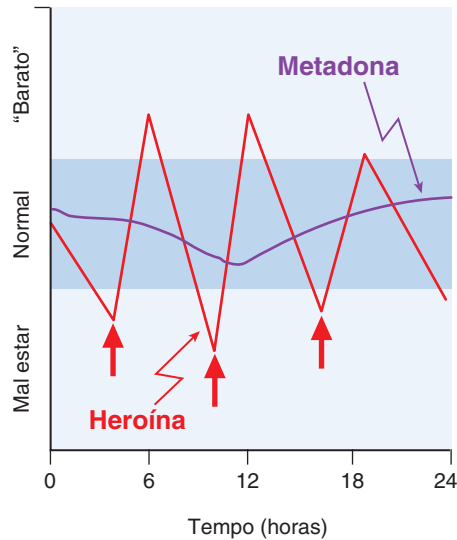


Figura 24-4 Diferenças das respostas à heroína e à metadona. Um indivíduo que injeta heroína (↑) várias vezes por dia oscila entre o estado de “mal-estar” e o “barato”. Já o paciente típico que usa metadona permanece na variação “normal” (linha em roxo) com poucas flutuações depois da administração de uma dose por dia. Os valores da ordenada representam os estados físico e mental do indivíduo, não os níveis plasmáticos da droga.

Tabela 24-7
Características da abstinência de opioide

SINTOMAS	SINAIS
<i>Abstinência comum</i>	
Desejo incontrolável de usar opioides	Dilatação das pupilas
Inquietude, irritabilidade	Sudorese
Acentuação da sensibilidade à dor	Piloereção (“pele de ganso”)
Náuseas, câibras	Taquicardia
Dores musculares	Vômitos, diarreia
Humor disfórico	Hipertensão arterial
Insônia, ansiedade	Bocejos
	Febre
<i>Abstinência prolongada</i>	
Ansiedade	Alterações cíclicas do peso,
Insônia	do diâmetro pupilar e da
Desejo incontrolável de usar a droga	sensibilidade do centro respiratório

Intervenções farmacológicas. Os sinais e os sintomas da abstinência de opioides podem ser tratados por três abordagens diferentes. A primeira abordagem, adotada mais comumente, baseia-se na tolerância cruzada e consiste na substituição por um fármaco opioide fornecido sob prescrição e, depois, na redução progressiva das doses. Os mesmos princípios de desintoxicação para outros tipos de dependência física aplicam-se nesses casos. Nos pacientes que usam um opioide de ação curta como a heroína, é conveniente substituí-lo por um fármaco de ação longa como a metadona. A desintoxicação e a manutenção subsequente da dependência opioide com metadona estão restritas especificamente aos programas de tratamento opioide (PTOs) credenciados e são regulamentadas por lei federal (Federal Opioid Treatment Standards). A dose inicial de metadona geralmente varia de 20-30 mg. Essa é uma dose de teste para determinar o nível necessário para reduzir os sintomas de abstinência observados. Em seguida, dependendo da resposta, pode-se calcular a dose total do primeiro dia e depois reduzir a dose em 20% por dia, durante o período de desintoxicação.

A segunda abordagem à desintoxicação envolve a utilização por via oral de clonidina, que é um fármaco aprovado apenas para o tratamento de hipertensão. A clonidina é um agonista α_2 -adrenérgico que reduz a neurotransmissão adrenérgica na substância ferruginosa. Muitos dos sinais e sintomas autonômicos associados à abstinência de opioides (inclusive náuseas e vômitos, cólicas, sudorese, taquicardia e hipertensão) resultam da perda da supressão opioide do sistema na substância ferruginosa durante a síndrome de abstinência. A clonidina atua por meio de receptores diferentes, mas por mecanismos celulares semelhantes aos envolvidos nos efeitos opioides, e pode atenuar muitos dos sinais e sintomas da abstinência de opioides. Entretanto, a clonidina não alivia as dores generalizadas e o desejo irrefreável de usar a droga. Quando a clonidina é usada para tratar esse tipo de abstinência, a dose deve ser titulada de acordo com o estágio e a gravidade da síndrome, começando com 0,2 mg VO. A hipotensão postural é um efeito adverso comum da clonidina. A lofexidina (disponível para experiências clínicas nos EUA) é um fármaco semelhante, que apresenta maior seletividade para os receptores α_{2A} -adrenérgicos e está associada a menos hipotensão, que limita a utilidade da clonidina nessa situação.

O terceiro método de tratamento da abstinência de opioides envolve a ativação do sistema opioide endógeno sem fármacos. As técnicas propostas incluem acupuntura e vários métodos de ativação do SNC usando estimulação elétrica transcutânea. Embora sejam atraentes em tese, ainda não ficou comprovada a sua praticidade. A desintoxicação opioide rápida provocada por antagonistas sob anestesia geral tem recebido publicidade significativa porque promete a desintoxicação em várias horas, enquanto o paciente fica inconsciente e, desse modo, não experimenta o desconforto da abstinência. Uma combinação de fármacos tem sido utilizada, mas as taxas de morbidade e mortalidade referidas na imprensa leiga são inaceitáveis, sem qualquer benefício comprovado no prognóstico a longo prazo (Collins e cols., 2005).

Tratamento a longo prazo. Se os pacientes simplesmente receberem alta do hospital depois do tratamento de síndrome de abstinência de opioides, há grande probabilidade de um retorno rápido ao uso compulsivo dessas drogas. A drogadição é um distúrbio crônico que requer tratamento prolongado. Vários fatores influenciam a recaída. Um deles é que a síndrome de abstinência não termina em 5-7 dias. Alguns sinais e sintomas sutis geralmente descritos como *síndrome de abstinência prolongada* (Tabela 24-7) persistem por até 6 meses. Os parâmetros fisiológicos tendem a oscilar, como se um novo ponto de equilíbrio estivesse sendo estabelecido; durante esta fase, o tratamento ambulatorial sem fármacos tem poucas chances de sucesso, mesmo quando o paciente recebeu tratamento intensivo prévio enquanto estava protegido de uma recaída por um programa de assistência domiciliar.

O tratamento mais eficaz para drogadição de heroína consiste na estabilização com metadona de acordo com as regulamentações federais e estaduais. Os pacientes que recidivam repetidamente durante o tratamento sem a droga podem ser transferidos diretamente para o programa com metadona, sem passar necessariamente por desintoxicação. A dose de metadona deve ser suficiente para evitar os sinais e sintomas de abstinência por no mínimo 24 h. A introdução da buprenorfina, um agonista parcial dos receptores opioides μ (Capítulo 18), representou uma mudança expressiva do tratamento da dependência de opioides. Esse fármaco produz sintomas mínimos de abstinência quando seu uso é interrompido e tem baixo potencial de *overdose*, ação prolongada e capacidade de bloquear os efeitos da heroína. O tratamento pode ser feito no consultório particular de um médico habilitado, em vez de em um centro especializado, conforme era exigido para a metadona. Quando é administrada por via sublingual, a buprenorfina é ativa, mas também pode ser dissolvida e injetada (uso ilícito). Por esse motivo, também existe uma combinação de buprenorfina com naloxona. Depois da administração oral (sublingual), a molécula da naloxona é ineficaz, mas se o paciente usar indevidamente este fármaco por via injetável, ele bloqueia ou atenua a excitação subjetiva que pode ser produzida por buprenorfina isolada.

Manutenção com agonista pleno ou agonista parcial. Os pacientes que recebem metadona ou buprenorfina não apresentam os altos e baixos produzidos pela heroína (Figura 24-4). O desejo intenso de usar a droga diminui e pode desaparecer. Por fim, os ritmos neuroendócrinos são restabelecidos (Kreek e cols., 2002). Em virtude da tolerância cruzada (entre metadona e heroína), os pacientes que injetam heroína das ruas referem um efeito atenuado com as doses habituais da droga. Esse efeito de tolerância cruzada depende da dose usada e, por esse motivo, as doses de manutenção mais altas de metadona resultam em menor uso ilícito do opioide, conforme evidenciam testes randômicos de amostras de urina. A buprenorfina é um agonista parcial e produz um efeito limitante em cerca de 16 mg do comprimido sublingual, o que equivale a não mais de 60 mg de metadona. Se o paciente apresentar um nível mais elevado de dependência física, deverá usar um agonista pleno, como a metadona. Os pacientes tornam-se tolerantes aos efeitos sedativos da metadona e conseguem frequentar aulas ou trabalhar. Os opioides também produzem um efeito estimulante brando e persistente, que é perceptível depois da tolerância ao efeito sedativo; por esse motivo, o tempo de reação é mais rápido e a atenção é intensificada enquanto o indivíduo estiver usando uma dose estável de metadona.

Tratamento com antagonistas. Outra opção farmacológica é o tratamento com antagonistas opioides. A naltrexona (Capítulo 18) é um antagonista com grande afinidade pelo receptor opioide μ (MOR) e bloqueia competitivamente os efeitos da heroína ou de outros agonistas que atuam nestes receptores. A naltrexona praticamente não provoca qualquer efeito agonista intrínseco e não satisfaz o desejo de usar a droga ou alivia os sintomas de abstinência prolongada. Por essas razões, o tratamento com naltrexona não é atraente para os dependentes comuns de heroína, mas pode ser indicado depois da desintoxicação dos pacientes que têm grande motivação para permanecerem livres da droga. Médicos, enfermeiros e farmacêuticos que têm acesso frequente aos fármacos opioides são excelentes candidatos a essa abordagem terapêutica. Uma preparação de depósito de naltrexona, que assegura 30 dias de ação farmacológica depois de uma única injeção, foi aprovada para o tratamento do alcoolismo. Essa preparação elimina a necessidade de ingerir comprimidos diariamente e evita a recaída quando os pacientes recém-desintoxicados deixam um ambiente protegido.

Cocaína e outros psicoestimulantes

Cocaína. Mais de 23 milhões de americanos usaram cocaína em alguma época de suas vidas. Embora o uso crônico e o

consumo entre os estudantes secundários tenham diminuído, o número de usuários frequentes (que utilizam a droga no mínimo uma vez por semana) tem permanecido inalterado desde 1991 em cerca de 600.000. Nem todos os usuários tornam-se dependentes e as variáveis que influenciam esse risco foram discutidas no início deste capítulo. Um fator fundamental é a ampla disponibilidade de cocaína a preço relativamente baixo, em forma de alcaloide (base livre, ou *crack*) apropriado para uso inalatório e do pó de cloridrato adequado para uso nasal ou intravenoso. O uso abusivo dessa droga é duas vezes mais comum entre os homens que as mulheres. Entretanto, o uso do *crack* é particularmente comum entre as mulheres jovens em idade fértil, que podem utilizar esta preparação da droga com a mesma frequência que os homens.

Os efeitos reforçadores da cocaína e dos seus análogos correlacionam-se mais diretamente com a sua eficácia no bloqueio do transportador que remove a DA da sinapse. Isso aumenta as concentrações de DA nas áreas cerebrais críticas (Ritz e cols., 1987). Contudo, a cocaína também bloqueia as recaptações de NE e 5-HT e seu uso crônico reduz os níveis dos metabólitos neurotransmissores como 3-metoxi-4-hidroxifenilenoetilglicol (MOPEG ou MHPG) e ácido 5-hidroxindolacético (5-HIAA).

A farmacologia geral do uso medicinal da cocaína como anestésico local é analisada no Capítulo 20. A cocaína produz aumentos dependentes da dose na frequência cardíaca e na pressão arterial, que se acompanham de excitação exacerbada, melhora do desempenho das tarefas que exigem atenção e cautela e sensações de autoconfiança e bem-estar. Doses mais altas produzem euforia, que tem curta duração e geralmente é seguida do desejo de usar mais droga. Doses repetidas podem provocar atividade motora involuntária, comportamento estereotipado e paranoia. Irritabilidade e aumento do risco de violência são comuns entre os usuários crônicos de grandes quantidades. A meia-vida da cocaína no plasma é de cerca de 50 min, mas os usuários da droga inalatória (*crack*) geralmente desejam mais cocaína depois de 10-30 min. As administrações intranasal e intravenosa também provocam um “barato” menos duradouro do que seria previsto pelos níveis plasmáticos de cocaína, o que sugere que a concentração plasmática declinante esteja associada ao término do “barato” e ao reaparecimento do desejo de usar a droga. Essa teoria foi confirmada por estudos de tomografia computadorizada por emissão de pósitrons utilizando-se cocaína marcada com ^{11}C , que demonstraram que a duração da euforia subjetiva corresponde à acumulação e ao declínio do nível da droga no corpo estriado (Volkow e cols., 2003).

A principal via metabólica da cocaína envolve a hidrólise dos seus dois grupos éster. A benzoilecgonina produzida pela remoção do grupo metila é o principal metabólito urinário e pode ser detectada na urina até 2-5 dias depois dos episódios de uso maciço; este metabólito continua detectável na urina dos usuários de grandes quantidades da droga por até 10 dias. Conforme foi mencionado antes, a cocaína é utilizada frequentemente com outras drogas. O etanol é misturado comumente com a cocaína porque reduz a irritabilidade induzida por esta última droga. A drogadição dupla de álcool e cocaína é comum. Quando essas duas drogas são utilizadas simultaneamente, a cocaína pode ser transesterificada em cocaetilenol, que é tão potente quanto a cocaína como bloqueador da recaptação de DA (Hearn e cols., 1991).

A drogadição é a complicação mais comum do uso abusivo de cocaína. Os usuários que consomem cocaína por via intranasal podem manter o uso intermitente por muitos anos. Outros se tornam

usuários compulsivos, apesar dos métodos elaborados usados para manter o controle. Em geral, os estimulantes tendem a ser utilizados abusivamente com muito mais irregularidade que os opioides, a nicotina e o álcool. O uso de grandes quantidades é muito comum e a “farra” pode estender-se por várias horas ou dias, terminando apenas quando os suprimentos da droga acabam.

Toxicidade. Além da possibilidade de causar drogadição, outros riscos associados ao uso de cocaína são arritmias cardíacas, isquemia miocárdica, miocardite, dissecação aórtica, vasoconstrição cerebral e convulsões. Outras complicações do uso dessa droga são as mortes causadas por traumatismo. A cocaína pode induzir trabalho de parto prematuro e descolamento prematuro da placenta (Chasnoff e cols., 1989). As anormalidades do desenvolvimento descritas nos lactentes nascidos de mulheres que usavam cocaína podem ser atribuídas aos efeitos da droga e também a vários outros fatores (prematuridade, exposição simultânea a várias drogas e ao álcool e cuidados pré-natais e pós-natais inadequados).

Alguns estudos demonstraram que a cocaína prolonga e intensifica o orgasmo quando é usada antes da relação sexual, usuários frequentemente aceitam atividade sexual compulsiva e promíscua. Contudo, o uso crônico de cocaína reduz a libido sexual. O uso crônico também está associado aos transtornos psiquiátricos como ansiedade, depressão e psicose e, embora alguns destes distúrbios certamente pré-existam à drogadição, muitos transtornos provavelmente podem ser atribuídos à droga (McLellan e cols., 1979).

Tolerância, dependência e abstinência. A sensibilização detectada consistentemente nos estudos da cocaína e outros estimulantes em animais de laboratório é causada pelo uso intermitente e, em geral, evidencia-se por hiperatividade comportamental. Nos seres humanos que usam cocaína, o efeito eufórico geralmente não está sujeito à sensibilização. Ao contrário, a maioria dos usuários experientes tem dessensibilização e, com o tempo, necessita de mais cocaína para obter a euforia desejada (*i.e.*, desenvolvem tolerância). Nos estudos de laboratório, a tolerância é induzida rapidamente pela administração repetida da mesma dose em uma única sessão (taquifilaxia). A sensibilização pode refletir o condicionamento (Figura 24-2). Os usuários de cocaína frequentemente relatam uma resposta intensa ao ver a droga mesmo antes de sua utilização; esta reação consiste em excitação fisiológica e acentuação do desejo de usar a droga com ativação simultânea das estruturas límbicas do cérebro (Childress e cols., 1999). Nos seres humanos, a sensibilização foi relacionada com manifestações psicóticas paranoides do uso dessa droga (Satel e cols., 1991). Como a cocaína geralmente é utilizada de maneira intermitente, mesmo os usuários inveterados passam por períodos frequentes de abstinência ou “quebra”. Os sinais e sintomas da abstinência detectada em usuários internados em hospitais estão relacionados na Tabela 24-8. Estudos cuidadosos com usuários de cocaína em abstinência demonstraram diminuição progressiva desses sintomas ao longo de 1-3 semanas (Weddington e cols., 1990). A depressão residual é detectada comumente depois da abstinência da cocaína e, caso venha a persistir, deve ser tratada com antidepressivos (Capítulo 15).

Intervenções farmacológicas. Como a síndrome de abstinência de cocaína geralmente é branda, o tratamento sintomático não é necessário

Tabela 24-8

Sinais e sintomas de abstinência de cocaína

Disforia, depressão
Sonolência, fadiga
Desejo intenso de usar a droga
Bradycardia

na maioria dos casos. O principal problema do tratamento não é a desintoxicação, mas ajudar o paciente a resistir ao forte desejo de reiniciar o uso compulsivo da droga. Os programas de reabilitação que incluem psicoterapia individual e em grupo e que estão baseados nos princípios dos Alcoólicos Anônimos e de terapias comportamentais baseadas em testes urinários reforçadores, os quais comprovam a ausência da droga, possibilitam melhora significativa para a maioria dos usuários de cocaína (Alterman e cols., 1994; Higgins e cols., 1994). No entanto, há grande interesse por desenvolver um fármaco que possa facilitar a reabilitação dos dependentes de cocaína.

Vários fármacos foram experimentados por pacientes dependentes de cocaína em estudos clínicos controlados por placebo, mas até hoje nenhum fármaco melhorou consistentemente os resultados da terapia comportamental aplicada isoladamente. Modelos animais sugerem que a acentuação da inibição GABAérgica possa reduzir a recidiva da autoadministração de cocaína e um estudo clínico controlado com topiramato demonstrou redução significativa do uso da droga. O topiramato também reduziu o índice de recidiva dos alcoólatras, resultando nos estudos atuais com pacientes duplamente dependentes de cocaína e álcool, mas este fármaco não foi eficaz em um estudo envolvendo vários centros de pesquisa. Uma abordagem diferente consistiu em utilizar modafinila, um fármaco que aumenta o nível de alerta e foi aprovado para o tratamento da narcolepsia. Estudos demonstraram que esse fármaco atenua a euforia produzida pela cocaína e alivia os sintomas da síndrome de abstinência da droga. Hoje, a modafinila está sendo utilizada em estudos clínicos com pacientes que apresentam distúrbios causados pelo uso abusivo de cocaína, álcool e outras drogas. Uma abordagem nova ao tratamento da drogadição de cocaína utiliza uma vacina, que produz anticorpos contra a droga. Os resultados preliminares demonstraram alguma eficácia para reduzir o uso da cocaína e estudos de grande porte estão sendo realizados. Por enquanto, a terapia comportamental ainda é o tratamento preferido e os fármacos estão indicados para tratar os transtornos psíquicos coexistentes, inclusive depressão.

Anfetamina e drogas semelhantes. A anfetamina, a dextroanfetamina, a metanfetamina, a fenmetrazina, o metilfenidato e a dietilpropiona produzem efeitos subjetivos semelhantes aos da cocaína. As anfetaminas aumentam os níveis sinápticos de DA, ME e 5-HT, principalmente por meio da estimulação da liberação pré-sináptica, em vez do bloqueio da recaptação, como ocorre com a cocaína. A metanfetamina administrada por via intravenosa ou inalatória causa uma síndrome de uso abusivo/dependência semelhante à produzida pela cocaína, embora a deterioração clínica possa progredir mais rapidamente. Em estudos com animais, a metanfetamina em doses comparáveis às que são utilizadas pelos seres humanos que a utilizam abusivamente produziu efeitos neurotóxicos, que se evidenciam por alterações histológicas dos neurônios dopaminérgicos e serotoninérgicos.

A metanfetamina pode ser produzida em pequenos laboratórios clandestinos a partir da efedrina. A drogadição de metanfetamina tornou-se um problema significativo de saúde pública, principalmente nos estados do leste dos EUA. Os tratamentos clínicos e comportamentais para a drogadição de metanfetamina são semelhantes aos utilizados com a cocaína. Até recentemente, a efedrina era um estimulante amplamente disponível vendido sem prescrição (pílula do “despertar”). Os estimulantes orais como os que são prescritos nos programas de redução de peso têm eficácia curta em consequência do desenvolvimento de tolerância. Apenas uma porcentagem pequena

dos pacientes expostos a esses supressores do apetite demonstram aumentos progressivos das doses ou comportamento de busca da droga com vários médicos; estes pacientes podem preencher os critérios diagnósticos de uso abusivo ou drogadição.

Cafeína. A cafeína é um estimulante suave e a droga psicoativa utilizada mais amplamente em todo o mundo. Ela está presente em refrigerantes, café, chá, cacau, chocolate e vários fármacos vendidos com e sem prescrição. A cafeína aumenta ligeiramente a liberação de NE e DA, aumentando a atividade neuronal em várias áreas do cérebro. A cafeína é absorvida pelo trato digestório, rapidamente distribuída para todos os tecidos e atravessa facilmente a barreira placentária. Muitos dos efeitos da cafeína parecem ser atribuídos ao antagonismo competitivo nos receptores de adenosina; por ser uma metilxantina, a cafeína também inibe as fosfodiesterases dos nucleotídeos cíclicos. A adenosina é um neuromodulador que influencia algumas funções do SNC, inclusive o AMP cíclico (Capítulo 14). Os efeitos sedativos suaves que ocorrem quando a adenosina ativa determinados subtipos de receptor desse modulador podem ser antagonizados pela cafeína.

A tolerância aos efeitos estimulantes da cafeína desenvolve-se rapidamente. Desse modo, em estudos controlados, observou-se uma síndrome de abstinência branda depois da interrupção súbita da ingestão de apenas duas xícaras de café por dia. A abstinência de cafeína consiste em sensações de fadiga e sedação. Com doses mais altas, foram relatadas cefaleias e náuseas durante a abstinência, mas os vômitos são raros (Silverman e cols., 1992). Embora a síndrome de abstinência possa ser demonstrada, poucos usuários de cafeína relatam perda de controle da ingestão desta substância, ou dificuldade significativa de reduzir ou interromper o uso da cafeína quando quiserem (Dews e cols., 1999). Por essas razões, a cafeína não está incluída no grupo dos estimulantes que causam drogadição (American Psychiatric Association, 2000).

Canabinoides (maconha/marijuana)

A planta *Cannabis* tem sido cultivada há séculos, tanto para a produção da fibra do cânhamo quanto por suas presumidas propriedades medicinais e psicoativas. A fumaça exalada da queima de *Cannabis* contém várias substâncias químicas, incluindo-se 61 canabinoides diferentes identificados até agora. Um deles, o Δ -9-tetraidrocanabinol (Δ -9-THC), produz a maioria dos efeitos farmacológicos característicos da maconha inalada.

A maconha é a droga ilícita utilizada mais comumente nos EUA. Pesquisas realizadas no período de 2006-2009 demonstraram que cerca de 32% dos estudantes secundários mais velhos haviam experimentado maconha, representando uma redução do nível alto de 51% em 1974, mas um aumento comparado com os 22% detectados em 1992 (Johnston e cols., 2010).

Os receptores canabinoides CB₁ (principalmente no SNC) e CB₂ (periféricos) foram identificados e clonados. Um derivado do

ácido araquidônico (anandamida) foi sugerido como ligando endógeno. Embora as funções fisiológicas desses receptores e seus ligandos endógenos não estejam totalmente esclarecidas, é provável que eles desempenhem funções importantes porque estão amplamente dispersos em grandes quantidades no córtex cerebral, no hipocampo, no núcleo estriado e no cerebelo (Iversen, 2003). Pesquisadores desenvolveram antagonistas específicos para o receptor CB₁, que estão sendo pesquisados em experiências clínicas controladas. Entre esses, estudos mostraram que o rimonabanto reduziu a recidiva entre os fumantes de cigarros e produziu perda ponderal nos pacientes obesos; contudo, o desenvolvimento deste fármaco foi interrompido em razão dos efeitos adversos neurológicos e depressivos que ele causava.

Os efeitos farmacológicos do Δ -9-THC variam segundo a dose, a via de administração, a experiência do usuário, a suscetibilidade aos efeitos psicoativos e as condições de uso. A intoxicação produzida pela maconha produz alterações de humor, da percepção e da motivação, mas o efeito buscado pela maioria dos usuários é o “barato” e a “semiembriaguez”. Esse efeito é diferente dos “baratos” produzidos pelos opioides. Os efeitos variam com a dose, mas geralmente se estende por duas horas. Durante esse intervalo, há reduções das funções cognitivas, da percepção, do tempo de reação, da aprendizagem e da memória. A coordenação e o comportamento marcante podem ser reduzidos por várias horas depois da percepção do “barato”, com implicações óbvias durante a operação de veículos automotivos e o desempenho profissional ou escolar.

A maconha também provoca alterações comportamentais complexas como tontura e fome exagerada. Também há referências não comprovadas de aumento do prazer sexual e da percepção durante o “barato” da maconha. Reações desagradáveis como pânico ou alucinações e até mesmo psicose aguda podem ocorrer; vários estudos indicaram que 50-60% dos usuários de maconha fizeram referência a pelo menos um episódio de ansiedade. Essas reações são observadas comumente com doses mais altas e com a ingestão oral, em comparação com a inalação da droga, porque o uso de maconha em cigarro possibilita a titulação da dose de acordo com os efeitos. Embora não haja evidências convincentes de que a maconha possa produzir uma síndrome persistente semelhante à esquizofrenia, estudos de associação sugeriram uma correlação entre o uso precoce de maconha e o aumento do risco de desenvolver esquizofrenia. Inúmeros relatos clínicos sugeriram que o uso dessa droga possa provocar recidiva da psicose nos pacientes que têm história de esquizofrenia.

Um dos efeitos mais controversos atribuídos à maconha é a produção de uma “síndrome da perda de motivação”. Essa síndrome não é um diagnóstico oficial, mas a expressão tem sido usada para descrever pessoas jovens que se afastam das atividades sociais e mostram pouco interesse na escola, no trabalho ou em outras atividades voltadas para metas. Quando o uso maciço de maconha acompanha-se desses sintomas, a droga é comumente citada como a causa, mesmo que não existam dados comprovando qualquer relação causal entre fumar maconha e apresentar essas características comportamentais. Nenhuma evidência indica que o uso de maconha destrua as células cerebrais ou cause quaisquer alterações funcionais irreversíveis, embora existam dados gerados por estudos com animais indicando redução da capacidade de aprender a sair de labirintos, que se estende por várias semanas depois da última dose. Esses resultados são compatíveis com os relatos clínicos de melhora progressiva do estado mental depois da interrupção do uso crônico de maconha em grandes doses.

A maconha produz efeitos medicinais, inclusive as propriedades antieméticas que atenuam os efeitos da quimioterapia antineoplásica. A maconha também produz efeitos relaxantes musculares e anticonvulsivantes e pode reduzir a pressão intraocular elevada nos pacientes

com glaucoma. Esses efeitos clínicos benéficos são conseguidos à custa dos efeitos psicoativos, que geralmente dificultam a realização das atividades normais. Por essa razão, não há qualquer vantagem inequívoca da maconha sobre os tratamentos convencionais recomendados para todas essas indicações (Joy e cols., 1999). Uma cápsula oral contendo Δ -9-THC (dronabinol) foi aprovada para o tratamento da anorexia associada à perda de peso dos pacientes infectados pelo HIV e das náuseas e dos vômitos induzidos pela quimioterapia antineoplásica. Com a clonagem dos receptores canabinoides, a descoberta dos ligandos endógenos e a síntese de agonistas e antagonistas específicos, é provável que venham a ser desenvolvidos fármacos eficazes de administração oral sem as propriedades indesejáveis da maconha inalada e sem os efeitos deletérios causados pela inalação das partículas suspensas na fumaça e dos produtos químicos gerados pela combustão sob altas temperaturas.

Tolerância, dependência e abstinência. A tolerância à maioria dos efeitos da maconha pode começar rapidamente depois de algumas poucas doses, mas também desaparece em pouco tempo (Martin e cols., 2004). Estudos mostraram que a tolerância às doses altas persiste em animais de laboratório por períodos longos depois da interrupção do uso da droga. Os sinais e sintomas da abstinência geralmente não são detectáveis nas populações de pacientes atendidos na prática clínica. Na verdade, poucos pacientes buscam tratamento para drogadição de maconha. Os seres humanos desenvolvem uma síndrome de abstinência quando recebem doses orais regulares da droga (Tabela 24-9). Contudo, essa síndrome é detectável clinicamente apenas nos indivíduos que utilizam maconha diariamente e, em seguida, interrompem o uso repentinamente.

Intervenções farmacológicas. O uso abusivo e a drogadição de maconha não têm tratamento específico. Os usuários de grandes quantidades podem ter depressão associada e, por esta razão, responder aos agentes antidepressivos, mas o acréscimo desses fármacos deve ser decidido individualmente, com base na gravidade dos sintomas afetivos depois que os efeitos da maconha tiverem regredido. Os efeitos residuais da droga podem estender-se por várias semanas. Alguns estudos mostraram que o antagonista do receptor CB₁ rimonabanto bloqueia os efeitos agudos da maconha inalada, mas o desenvolvimento deste fármaco foi interrompido por questões de segurança (descritas em “Intervenções Farmacológicas” na seção sobre nicotina deste capítulo).

Agentes psicodélicos

Doses tóxicas de muitos fármacos podem causar distorções da percepção (como alucinações e ilusões) e

Tabela 24-9

Síndrome de abstinência de maconha

Inquietude
Irritabilidade
Agitação branda
Insônia
Alterações do EEG durante o sono
Náuseas e câibras

transtornos psicológicos (como paranoia). Esses fenômenos também podem ser observados depois da abstinência de sedativos tóxicos como o álcool. Entretanto, existem algumas drogas que têm como efeito primário a produção de transtornos da percepção, do pensamento ou do humor em doses baixas, embora com efeitos mínimos na memória e na orientação. Essas substâncias comumente são conhecidas como *drogas alucinógenas*, mas seu uso nem sempre provoca alucinações bem marcadas. No final da década de 1990, o uso das “drogas de boate” (*club drugs*) em festas dançantes que se estendiam por toda a noite tornou-se popular. Essas drogas são *metilendioximetanfetamina* (MDMA, *ecstasy*), dietilamina do ácido lisérgico (LSD), fenciclidina (PCP) e cetamina. Em geral, essas drogas são usadas junto com sedativos de uso legal, como o flunitrazepam ou o γ -hidroxi-butirato (GHB). Esta última droga tem a reputação de ser particularmente eficaz como bloqueador do armazenamento de memórias e tem sido implicada nos “estupros marcados” (*date rapes*).

Embora várias drogas diferentes possam produzir efeitos psicodélicos, existem dois grupos principais de compostos psicodélicos: indoleaminas e fenetilaminas. Os alucinógenos indoleamínicos são LSD, *N,N*-dimetiltrip-tamina (DMT) e psilocibina. As fenetilaminas incluem a mescalina, a dimetoximetilanfetamina (DOM), a metilendioxianfetamina (MDA) e a MDMA. Esses dois grupos de drogas têm afinidade relativamente alta pelos receptores 5-HT₂ (Capítulo 13), mas diferem quanto à afinidade por outros subtipos de receptores da 5-HT. Existe uma correlação direta entre a afinidade relativa desses compostos pelos receptores 5-HT₂ e sua potência como alucinógenos nos seres humanos (Titeler e cols., 1988). O receptor 5-HT₂ também foi implicado no mecanismo das alucinações, tendo em vista que os antagonistas deste receptor (como a ritanserina) são eficazes para bloquear os efeitos comportamentais e eletrofisiológicos das drogas alucinógenas em modelos animais. Contudo, o LSD interage com vários subtipos de receptores em concentrações nanomolares e não é possível atribuir os efeitos psicodélicos a um único subtipo de receptor da 5-HT (Peroutka, 1994).

LSD. O LSD é a droga alucinógena mais potente e causa efeitos psicodélicos significativos com doses totais de apenas 25-50 μ g. Essa droga é ≥ 3.000 vezes mais potente que a da mescalina. O LSD é vendido no mercado ilícito sob várias formas. Um sistema popular hoje são pedaços de papel do tamanho de selos impregnados com doses variáveis de LSD (50-300 μ g ou mais). Embora a maioria das amostras vendidas nas ruas como LSD realmente contenha a droga, as amostras de cogumelos e outras ervas vendidos como fontes de psilocibina e outros psicodélicos têm poucas chances de conter o alucinógeno apregoado.

Os efeitos das drogas alucinógenas são variáveis, até no mesmo indivíduo em diferentes ocasiões. O LSD é absorvido rapidamente depois da administração oral e seus efeitos começam em 40-60 min, atingem intensidade máxima em 2-4 h e regredem gradativamente ao longo de 6-8 h. Na dose de 100 μ g, o LSD produz distorções da percepção e, ocasionalmente, alucinações, alterações de humor,

incluindo-se entusiasmo, paranoia ou depressão, excitação intensa e, em alguns casos, sensação de pânico. Os sinais da ingestão de LSD são dilatação das pupilas, elevações da pressão arterial e da frequência do pulso, ruborização, salivação, lacrimejamento e hiper-reflexia. Os efeitos visuais são marcantes. As cores parecem mais intensas e as formas podem parecer alteradas. O indivíduo pode focar a atenção em itens incomuns, como o padrão dos pelos no dorso da mão.

Em geral, uma “viagem ruim” consiste em ansiedade grave, embora às vezes possa ser marcada por depressão intensa e pensamentos suicidas. Em geral, os distúrbios visuais são proeminentes. A viagem ruim do LSD pode ser difícil de diferenciar das reações aos fármacos anticolinérgicos e à fenciclidina. Não existem casos comprovados de morte causada pelo uso de LSD, mas acidentes fatais e suicídios têm ocorrido durante ou logo depois da intoxicação. Depois da ingestão de um alucinógeno, podem ocorrer reações psicóticas prolongadas que se estendem por dois dias ou mais. Episódios de esquizofrenia podem ser desencadeados nos indivíduos suscetíveis e existem evidências indicando que o uso crônico dessas drogas esteja associado ao desenvolvimento de transtornos psicóticos persistentes (McLellan e cols., 1979).

As alegações de que os agentes psicodélicos podem melhorar os resultados da psicoterapia e facilitar o tratamento das drogadições e de outros transtornos mentais não foram confirmadas por estudos controlados dos resultados terapêuticos. Por isso, hoje não há qualquer indicação para o uso dessas drogas como fármacos.

Tolerância, dependência física e abstinência. O uso constante e repetido de drogas psicodélicas não é comum e, por esta razão, a tolerância não ocorre frequentemente. A tolerância aos efeitos comportamentais do LSD desenvolve-se depois de três ou quatro doses diárias, mas não se observou qualquer síndrome de abstinência. A tolerância cruzada entre LSD, mescalina e psilocibina foi demonstrada em modelos animais.

Intervenção farmacológica. Tendo em vista a imprevisibilidade dos efeitos das drogas psicodélicas, o uso de qualquer quantidade acarreta algum risco. A dependência e a drogadição não ocorrem, mas os usuários podem necessitar de cuidados médicos depois das “viagens ruins”. A agitação grave pode melhorar com diazepam (20 mg VO). A abordagem por meio da tranquilização (*talking down*)* também é eficaz, sendo a abordagem terapêutica preferida. Os antipsicóticos (Capítulo 16) podem intensificar a experiência e, por esta razão, não estão indicados.

Um efeito tardio particularmente incômodo do uso de LSD e de outras drogas semelhantes é a ocorrência ocasional de distúrbios visuais transitórios. Esses episódios foram descritos originalmente como *flashbacks* (lembranças repentinas de fatos do passado) e assemelhavam-se às experiências vividas nas “viagens” anteriores com o LSD. Os *flashbacks* pertencem a uma categoria diagnóstica oficial conhecida como *transtorno da percepção persistente produzida por alucinógenos* (TPPA; American Psychiatric Association, 1994). Os sintomas incluem percepções falsas e fugazes nos campos periféricos, *flashes* coloridos, pseudoalucinações geométricas e pós-imagens positivas (Abraham e Aldridge, 1993). O distúrbio visual parece se estabilizar em metade dos casos e representa uma alteração aparentemente irreversível do sistema visual. Os fatores desencadeantes são estresse, fadiga, entrada em ambiente escuro, uso de maconha, antipsicóticos e estados de ansiedade.

* N. de R.T. *Talking down*, ainda sem tradução precisa para o português, é um método de abordagem psicológica (é o “fale baixo para tranquilizar”), onde se esclarece ao usuário de alucinógenos de que tudo não passou de uma alucinação, uma viagem má. Usado também em outros casos de drogadição, alcoolismo, demências e até fora da área de saúde, em vendas.

MDMA (ecstasy) e MDA. A MDMA e a MDA são feniletilaminas que têm propriedades estimulantes e psicodélicas. A MDMA tornou-se popular nos *campi* universitários na década de 1980, com base em afirmações de que a droga ampliava o discernimento e favorecia o autoconhecimento. A droga era recomendada por alguns psicoterapeutas como facilitador do processo da terapia, embora não existisse qualquer dado controlado confirmando isso. Os efeitos imediatos dependem da dose e incluem sensações de vigor, percepção alterada do tempo e experiências sensoriais agradáveis com ampliação da percepção. Os efeitos negativos são taquicardia, boca seca, contração dos maxilares e dores musculares. Em doses mais altas, os efeitos relatados são alucinações visuais, agitação, hipertermia e ataques de pânico. A dose oral típica é de 1 ou 2 comprimidos de 100 mg e o efeito estende-se por 3-6 h, embora a dose e a potência das amostras compradas nas ruas variem (cerca de 100 mg por comprimido).

A MDA e a MDMA produzem degeneração das células nervosas e dos axônios serotoninérgicos em ratos. Embora esse tipo de degeneração não tenha sido demonstrado nos seres humanos, o líquido cefalorraquidiano dos usuários de MDMA apresenta níveis baixos dos metabólitos da serotonina (Ricaurte e cols., 2000). Por essa razão, a neurotoxicidade é possível e não existe qualquer evidência de que os benefícios alegados com a MDMA realmente ocorram.

Fenciclidina (PCP). A PCP merece considerações especiais porque esta droga está amplamente disponível e porque seus efeitos farmacológicos são diferentes dos efeitos produzidos por drogas psicodélicas como o LSD. A PCP foi desenvolvida originalmente como anestésico na década de 1950 e, mais tarde, seu uso foi abandonado devido à frequência elevada de delírio pós-operatório com alucinações. Essa droga foi classificada como anestésico dissociativo porque, durante a anestesia, os pacientes permaneciam conscientes com olhar fixo, fâcies inexpressiva e rigidez muscular. A PCP passou a ser usada de modo abusivo na década de 1970, primeiro em preparação oral e depois na versão fumada, que permite melhor regulação da dose. Os efeitos da PCP foram estudados em voluntários normais em condições controladas. Doses de apenas 50 µg/kg causam embotamento emocional, pensamento concreto e respostas bizarras aos testes de projeção. A droga também produz uma postura catatônica semelhante à da esquizofrenia. Os indivíduos que usam doses mais altas podem parecer que estão reagindo a alucinações e podem mostrar comportamento hostil ou agressivo. Os efeitos anestésicos aumentam com a dose e pode haver estupor ou coma com rigidez muscular, rabdomiólise e hipertermia. Os pacientes intoxicados atendidos no setor de emergência passam do comportamento agressivo ao coma com elevação da pressão arterial e pupilas não reativas e dilatadas.

A PCP liga-se com grande afinidade às estruturas localizadas no córtex e no sistema límbico, resultando no bloqueio dos receptores do glutamato do tipo *N*-metil-D-aspartato (NMDA) (Capítulo 14). O LSD e outras drogas psicodélicas não se ligam a esses receptores. Há evidências de que os receptores do NMDA estejam envolvidos na morte neuronal isquêmica causada por níveis altos de aminoácidos excitatórios; por esta razão, há interesse pelos análogos da PCP que bloqueiem os receptores do NMDA com menos efeitos psicoativos. A PCP e a cetamina (*Special K*), outra “droga de boate”, produzem efeitos semelhantes por alterar a distribuição do neurotransmissor glutamato.

Tolerância, dependência e abstinência. A PCP produz efeitos reforçadores em macacos, que se evidenciam por padrões de autoadministração que levam à intoxicação contínua. Os seres humanos tendem a usar essa droga de modo intermitente, mas uma porcentagem pequena pode utilizá-la diariamente. A tolerância aos efeitos comportamentais da PCP ocorre nos animais, mas esse fenômeno não foi estudado sistematicamente nos seres humanos. Os sinais de uma síndrome de

abstinência da PCP foram observados em macacos depois da interrupção do acesso diário à droga e incluem sonolência, tremores, convulsões, diarreia, ereção dos pelos, bruxismo e sons vocais.

Intervenção farmacológica. A *overdose* deve ser tratada com medidas de suporte à vida, porque não há antagonistas aos efeitos da PCP e nenhuma abordagem comprovadamente eficaz para acelerar a excreção, embora alguns autores tenham sugerido a acidificação da urina. O coma provocado pela PCP pode durar 7-10 dias. O estado de agitação ou psicose produzido pela PCP pode ser tratado com diazepam. O comportamento psicótico prolongado requer o uso de agentes neurolépticos. Em virtude da atividade anticolinérgica da PCP, devem ser evitados neurolépticos que produzem efeitos anticolinérgicos significativos (p. ex., clorpromazina).

Inalantes

As substâncias inalatórias usadas abusivamente pertencem a várias categorias de compostos químicos voláteis à temperatura ambiente, que produzem alterações abruptas do estado mental quando são inalados. Exemplos incluem o tolueno (presente nas colas de aeromodelismo), querosene, gasolina, tetracloreto de carbono, nitrito de amilo e óxido nitroso. Existem padrões característicos de resposta a cada substância. Os solventes como o tolueno geralmente são utilizados por crianças. Em geral, o material é colocado em um saco plástico e os vapores são inalados. Depois de vários minutos de inalação, o indivíduo tem tontura e intoxicação. Os aerossóis contendo propelentes de fluorocarbono também são fontes de intoxicação com solventes. A exposição prolongada ou o uso diário podem causar lesões em vários sistemas do organismo. As complicações clínicas são arritmias cardíacas, depressão da medula óssea, degeneração cerebral e lesões do fígado, dos rins e dos nervos periféricos. Algumas mortes foram atribuídas ao uso abusivo de substâncias inalatórias, provavelmente decorrentes de arritmias cardíacas, em especial depois de exercícios ou da obstrução das vias respiratórias superiores.

O nitrito de amila causa relaxamento dos músculos lisos e, no passado, era usado no tratamento da angina, mas continua disponível por prescrição como componente dos *kits* de antídotos para intoxicação por cianeto e para determinados procedimentos diagnósticos. Esse fármaco é um líquido amarelo, volátil e inflamável com odor de frutas. Nos últimos anos, o nitrito de amila e o nitrito de butila têm sido usados para relaxar os músculos lisos e acentuar o orgasmo, principalmente por homens homossexuais. Esses fármacos estão disponíveis comercialmente nos desodorizantes de ambiente e podem produzir uma sensação de “barato”, ruborização e tontura. Os efeitos adversos são palpitações, hipotensão postural e cefaleia, com progressão para perda da consciência.

Gases anestésicos como o óxido nitroso e o halotano são usados ocasionalmente como intoxicantes por profissionais da área médica. O óxido nitroso também é usado abusivamente por empregados de empresas de alimentos, porque esse gás é fornecido como propelente em minitanques descartáveis de alumínio para latas de creme batido. O óxido nitroso causa euforia e analgesia e, em seguida, perda da consciência. O uso compulsivo e a toxicidade crônica foram descritos raramente, mas há riscos evidentes de *overdose* (coma) e uso crônico (neuropatia) associados ao uso abusivo desse anestésico.

O tratamento do uso abusivo de drogas e da drogadição deve ser individualizado com base nas drogas envolvidas e nos problemas psicossociais que cada paciente apresenta. O conhecimento da farmacologia das drogas ingeridas pelo paciente isoladamente ou em combinações é essencial para o tratamento racional e eficaz. Isso pode ser uma questão urgente no tratamento da *overdose* ou na desintoxicação dos pacientes que apresentam sintomas de abstinência. Entretanto, é importante reconhecer que o tratamento da drogadição subjacente requer meses ou anos de reabilitação. Os padrões comportamentais codificados na memória ao longo de milhares de exposições à droga não desaparecem com a desintoxicação, mesmo depois de um programa de reabilitação típico com internação por 28 dias. Períodos longos de tratamento ambulatorial são necessários em seguida. É provável que ocorram episódios de recaída e remissão. Embora a abstinência total seja a meta preferível, na realidade muitos pacientes de risco voltam a assumir o comportamento de buscar a droga e necessitam repetir o tratamento. Os fármacos de manutenção podem ser eficazes em algumas situações, entre eles a metadona, a buprenorfina ou a naltrexona para a dependência de opioides e o dissulfiram, a naltrexona ou o acamprosato para alcoolismo. O processo terapêutico pode ser entendido mais claramente se for comparado ao tratamento de outros distúrbios crônicos, como diabetes, asma ou hipertensão. Alguns pacientes precisam usar fármacos por períodos longos e a cura é improvável. Quando entendida como uma doença crônica, os tratamentos disponíveis para a drogadição são muito eficazes, porque a maioria dos pacientes melhora, embora a abstinência não necessariamente persista depois que o tratamento for interrompido (McLellan e cols., 2000; O'Brien, 1994).

O tratamento de longo prazo acompanha-se de melhoras das condições físicas e das funções mentais, sociais e ocupacionais. Infelizmente, há pessimismo geral entre a comunidade médica quanto aos benefícios do tratamento e, por esta razão, a maioria dos esforços terapêuticos é direcionada para as complicações da drogadição, inclusive distúrbios pulmonares, cardíacos e hepáticos. A profilaxia dessas complicações pode ser assegurada pelo tratamento da drogadição pré-existente.

BIBLIOGRAFIA

- Abraham HD, Aldridge AM. Adverse consequences of lysergic acid diethylamide. *Addiction*, **1993**, 88:1327–1334.
- Alterman AI, O'Brien CP, McLellan AT, et al. Effectiveness and costs of inpatient versus day hospital cocaine rehabilitation. *J Nerv Ment Dis*, **1994**, 182:157–163.
- American Psychiatric Association. *Benzodiazepine Dependence, Toxicity, and Abuse: A Task Force Report of the American Psychiatric Association*. APA, Washington, DC, **1990**.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. (DSM IV). APA, Washington, DC, **1994**.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder*, 4th Ed. (DSM-IV-TR), APA, Washington, DC, **2000**, 265.
- Anthony JC, Warner LA, Kessler KC. Comparative epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substances and the inhalants: Basic findings from the national comorbidity survey. *Exp Clin Psychopharmacol*, **1994**, 2:244–268.
- Anton RA, O'Malley SS, Ciraulo DA, et al. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence, The COMBINE study: a randomized controlled trial. *JAMA*, **2006**, 295:2003–2017.
- Baer A. Discovery of opium poppies has law officers concerned. OPB News, August 12, 2009. <http://news.opb.org/article/5606-discovery-opium-poppies-has-law-officers-concerned/>. Accessed November **2009**.
- Behavioral interventions for alcohol dependence, the COMBINE 667 study: A randomized controlled trial. *JAMA*, **2006**, 295:2003–2017.
- Benowitz NL, Porchet H, Sheiner L, Jacob P III. Nicotine absorption and cardiovascular effects with smokeless tobacco use: Comparison with cigarettes and nicotine gum. *Clin Pharmacol Ther*, **1988**, 44:23–28.
- Chasnoff IJ, Griffith DR, MacGregor S, et al. Temporal patterns of cocaine use in pregnancy: Perinatal outcome. *JAMA*, **1989**, 261:1741–1744.
- Childress AR, Mozley PD, McElgin W, et al. Limbic activation during cue-induced cocaine craving. *Am J Psychiatry*, **1999**, 156:11–18.
- Collins ED, Kleber HD, Whittington RA, et al. Anesthesia-assisted vs buprenorphine- or clonidine-assisted heroin detoxification and naltrexone induction: A randomized trial. *JAMA*, **2005**, 294:903–913.
- de Wit H, Pierri J, Johanson CE. Assessing individual differences in alcohol preference using a cumulative dosing procedure. *Psychopharmacology*, **1989**, 98:113–119.
- Dews PB, Curtis GL, Hanford KJ, O'Brien CP. The frequency of caffeine withdrawal in a population-based survey and in a controlled, blinded pilot experiment. *J Clin Pharmacol*, **1999**, 39:1221–1232.
- Hasin DS, Stinson FS, Ogburn E, et al. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV alcohol abuse and dependence in the United States: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry*, **2007**, 64:830–842.
- Hearn WL, Flynn DD, Hime GW, et al. Cocaethylene: A unique cocaine metabolite displays high affinity for the dopamine transporter. *J Neurochem*, **1991**, 56:698–701.
- Higgins ST, Budney AJ, Bickel WK, et al. Outpatient behavioral treatment for cocaine dependence: One-year outcome. Presented at College on Problems of Drug Dependence 56th annual meeting, Palm Beach, **1994**.
- Iversen L. Cannabis and the brain. *Brain*, **2003**, 126:1252–1270.
- Johnston LD, Bachman JG, O'Malley PM. *Monitoring the future: questionnaire responses from the nation's high school seniors 2009*. University of Michigan, Ann Arbor, **2010**.
- Joy JE, Watson SJ, Benson JA, Institute of Medicine. *Marijuana and Medicine: Assessing the Science Base*. National Academy Press, Washington, DC, **1999**.
- Kalivas PW, Duffy P. Effect of acute and daily cocaine treatment on extracellular dopamine in the nucleus accumbens. *Synapse*, **1990**, 5:48–58.
- Kalivas PW, O'Brien C. Drug addiction as a pathology of staged neuroplasticity. *Neuropsychopharmacology*, **2008**, 33:166–180.
- Kalix P. Pharmacological properties of the stimulant khat. *Pharmacol Ther*, **1990**, 48:397–416.

- Kosten TA, O'Connor PG. Management of drug and alcohol withdrawal. *N Engl J Med*, **2003**, *348*:1786–1795.
- Kreek MJ. Rationale for maintenance pharmacotherapy of opiate dependence. In: *Addictive States*. (O'Brien CP, Jaffe JH, eds.) Raven Press, New York, **1992**, pp. 205–230.
- Kreek MJ, LaForge KS, Butelman E. Pharmacotherapy of addictions. *Nature Rev Drug Discov*, **2002**, *1*:710–726.
- Martin BR, Sim-Selley LJ, Selley DE. Signaling pathways involved in the development of cannabinoid tolerance. *Trends Pharmacol Sci*, **2004**, *25*:325–330.
- Mason BJ. Acamprosate and naltrexone treatment for alcohol dependence: An evidence-based risk benefits assessment. *Eur Neuropsychopharmacol*, **2003**, *13*:469–475.
- McLellan AT, Lewis DC, O'Brien CP, Kleber HD. Drug dependence, a chronic medical illness: Implications for treatment, insurance, and outcomes evaluation. *JAMA*, **2000**, *283*:1689–1695.
- McLellan AT, Woody GE, O'Brien CP. Development of psychiatric illness in drug abusers: Possible role of drug preference. *N Engl J Med*, **1979**, *301*:1310–1314.
- Mendelson JH, Mello NK. Medical progress: Biologic concomitants of alcoholism. *N Engl J Med*, **1979**, *301*:912–921. O'Brien CP. Treatment of alcoholism as a chronic disorder. *EXS*, **1994**, *71*:349–359.
- Peroutka SJ. 5-Hydroxytryptamine receptor interactions of *d*-lysergic acid diethylamide. In: *50 Years of LSD: Current status and Perspectives of Hallucinogens*. (Pletscher A, Ladewig D, eds.) Parthenon Publishing, New York, **1994**, pp. 19–26.
- Pettinati HM, O'Brien CP, Rabinowitz AR, *et al*. The status of naltrexone in the treatment of alcohol dependence: Specific effects of heavy drinking. *J Clin Psychopharmacol*, **2006**, *26*:610–615.
- Ray LA, Hutchison KE. Effects of naltrexone on alcohol sensitivity and genetic moderators of medication response: A double-blind placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry*, **2007**, *64*:1069–1077.
- Ricaurte GA, McCann UD, Szabo Z, Scheffel U. Toxicodynamics and long-term toxicity of the recreational drug, 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy"). *Toxicol Lett*, **2000**, *112–113*:143–146.
- Ritz MC, Lamb RJ, Goldberg SR, Kuhar MJ. Cocaine receptors on dopamine transporters are related to self-administration of cocaine. *Science*, **1987**, *237*:1219–1223.
- Robinson GM, Sellers EM, Janeczek E. Barbiturate and hypnosedative withdrawal by a multiple oral phenobarbital loading dose technique. *Clin Pharmacol Ther*, **1981**, *30*:71–76.
- Satel SL, Southwick SM, Gawin FH. Clinical features of cocaine-induced paranoia. *Am J Psychiatry*, **1991**, *148*:495–498.
- Silverman K, Evans SM, Strain EC, Griffiths RR. Withdrawal syndrome after the double-blind cessation of caffeine consumption. *N Engl J Med*, **1992**, *327*:1109–1114.
- Srivastava ED, Russell MA, Feyerabend C, *et al*. Sensitivity and tolerance to nicotine in smokers and nonsmokers. *Psychopharmacology*, **1991**, *105*:63–68.
- Titeler M, Lyon RA, Glennon RA. Radioligand binding evidence implicates the brain 5-HT₂ receptor as a site of action for LSD and phenylisopropylamine hallucinogens. *Psychopharmacology*, **1988**, *94*:213–216.
- Trujillo KA, Akil H. Inhibition of morphine tolerance and dependence by the NMDA receptor antagonist MK-801. *Science*, **1991**, *251*:85–87.
- Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ. The addicted human brain: insights from imaging studies. *J Clin Invest* **2003**, *111*:1444–1451.
- Weddington WW, Brown BS, Haertzen CA, *et al*. Changes in mood, craving, and sleep during short-term abstinence reported by male cocaine addicts. A controlled residential study. *Arch Gen Psychiatry*, **1990**, *47*:861–868.
- Wilhelmsen KC, Schuckit M, Smith TL. The search for genes related to a low-level response to alcohol determined by alcohol challenges. *Alcohol Clin Exp Res*, **2003**, *27*:1041–1047.
- Williams KE, Reeves KR, Billing CB, *et al*. A double-blind study evaluating the long-term safety of varenicline for smoking cessation. *Curr Med Res Opin*, **2007**, *23*:793–801.

Seção

Modulação da função cardiovascular

- | | |
|---------------------|--|
| Capítulo 25. | Regulação de função renal e volume vascular / 671 |
| Capítulo 26. | Renina e angiotensina/ 721 |
| Capítulo 27. | Tratamento da isquemia miocárdica e da hipertensão / 745 |
| Capítulo 28. | Farmacoterapia da insuficiência cardíaca congestiva / 789 |
| Capítulo 29. | Fármacos antiarrítmicos / 815 |
| Capítulo 30. | Coagulação sanguínea e fármacos anticoagulantes, fibrinolíticos e antiplaquetários / 849 |
| Capítulo 31. | Terapia farmacológica para a hipercolesterolemia e a dislipidemia / 887 |

Regulação de função renal e volume vascular

Robert F. Reilly e Edwin K. Jackson

Qual engenheiro, querendo regular a composição do ambiente interno do corpo do qual a função de cada osso, glândula, músculos e nervos dependem, desenvolveria um esquema que operasse expulsando todo o conteúdo 16 vezes ao dia e confiaria em retirar deste, quando caísse por terra, apenas os elementos preciosos que ele queira manter?

Homer Smith, do livro “From Fish to Philosopher”

Como o fisiologista Homer Smith observou, o rim filtra o volume do fluido extracelular através dos glomérulos renais em uma média de 16 vezes ao dia e os néfrons renais regulam com precisão o volume de fluido do corpo e sua quantidade de eletrólitos através dos processos de secreção e reabsorção. Doenças como hipertensão, insuficiência cardíaca, insuficiência renal, síndrome nefrótica e cirrose podem atrapalhar este equilíbrio. Os diuréticos aumentam a taxa de fluxo de urina e a excreção de Na^+ e são usados para corrigir o volume e/ou a composição dos fluidos corporais nestas doenças. A regulação precisa da osmolalidade do fluido corporal também é essencial. Ela é controlada através de um mecanismo homeostático finamente regulado que opera ao ajustar a taxa de captação de água e a taxa de excreção de água sem soluto pelos rins, ou seja, o equilíbrio de água. Podem surgir anormalidades neste sistema homeostático a partir de doenças genéticas, doenças adquiridas ou fármacos e podem causar desvios graves e potencialmente fatais na osmolalidade plasmática.

Este capítulo descreve primeiramente a anatomia e a fisiologia renais, após os diuréticos, incluindo sua química, mecanismo de ação, local de ação, efeitos na composição da urina e efeitos na hemodinâmica renal e, por fim integra a farmacologia dos diuréticos com uma discussão sobre os mecanismos de formação de edema e o papel dos diuréticos na clínica médica. As aplicações terapêuticas específicas dos diuréticos são apresentadas nos Capítulos 27 (hipertensão) e 28 (insuficiência cardíaca).

A segunda parte deste capítulo descreve os mecanismos fisiológicos que regulam a osmolalidade plasmática e os fatores que perturbam estes mecanismos e examina

as abordagens farmacológicas para tratar as desordens do equilíbrio da água.

ANATOMIA E FISIOLOGIA RENAL

A unidade básica formadora de urina no rim é o néfron, que consiste em um aparato filtrante, o glomérulo, conectado a uma porção tubular longa que reabsorve e condiciona o ultrafiltrado glomerular. Cada rim humano tem ~ 1 milhão de néfrons. A nomenclatura para os segmentos da porção tubular do néfron vem se tornando complexa à medida que os fisiologistas subdividiram o néfron em segmentos cada vez menores. Estas subdivisões baseiam-se inicialmente na localização axial dos segmentos, mas cada mais vez na morfologia das células epiteliais que revestem os vários segmentos do néfron. A Figura 25-1 ilustra as subdivisões do néfron.

Filtração glomerular. Uma parte da água do plasma é forçada através de um filtro nos capilares glomerulares que possui três componentes básicos: As células endoteliais fenestradas do capilar, uma membrana basal revestindo logo abaixo das células endoteliais e os diafragmas de filtração em fenda formados por células epiteliais que cobrem a membrana basal no seu lado do espaço urinário. Os solutos de pequeno tamanho fluem com a água filtrada (arraste do solvente) para o espaço urinário (de Bowman), enquanto os elementos formados e as macromoléculas são retidos pela barreira filtrante. Para cada unidade de néfron, a taxa de filtração (taxa de filtração glomerular de um único néfron [TFGNU]) é uma função da pressão hidrostática nos capilares glomerulares (P_{GC}), a pressão hidrostática no espaço de Bowman (que pode ser equacionado com a pressão no túbulo proximal, P_T), a pressão osmótica coloidal média nos capilares glomerulares (Π_{GC}), a pressão osmótica coloidal no túbulo proximal (Π_T) e o coeficiente de ultrafiltração (K_f) de acordo com a equação

$$\text{TFGNU} = K_f[(P_{GC} - P_T) - (\Pi_{GC} - \Pi_T)] \quad (25-1)$$

Se $P_{GC} - P_T$ é definida como a diferença de pressão hidráulica transcápilar (ΔP), e se Π_T é desprezível (visto que em geral pouca proteína é filtrada), então

$$\text{TFGNU} = K_f(\Delta P - \Pi_{GC}) \quad (25-2)$$

Esta última equação expressa de forma sucinta os três principais determinantes da TFGNU. Entretanto, cada um destes três determinantes pode ser influenciado por muitas outras variáveis. K_f é

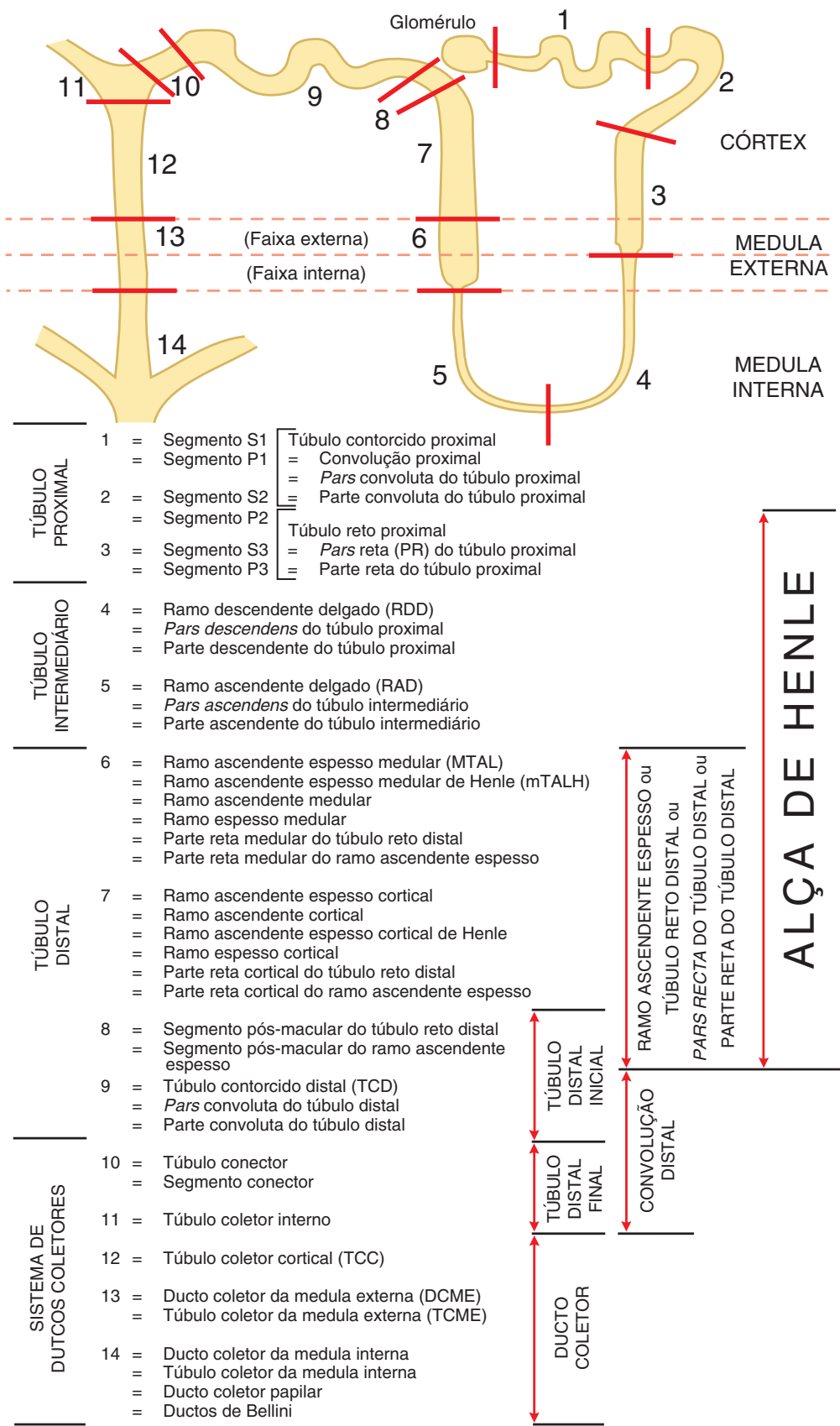


Figura 25-1 Anatomia e nomenclatura do néfron.

determinado pelas propriedades físico-químicas da membrana filtrante e pela área superficial disponível para filtração. ΔP é determinada principalmente pela pressão arterial e pela proporção de pressão arterial que é transmitida aos capilares glomerulares. Esta é governada pelas resistências relativas dos vasos pré e pós-glomerulares, Π_{GC} é determinada por duas variáveis, a concentração da proteína no sangue arterial que entra no glomérulo e fluxo sanguíneo de um único néfron (Q_A). Q_A influencia Π_{GC} porque à medida que o sangue atravessa o leito capilar glomerular, a filtração concentra as proteínas nos capilares fazendo com que Π_{GC} aumente com a distância ao longo do leito glomerular. Quando Q_A está elevada, este efeito é reduzido, entretanto, quando Q_A está baixa, Π_{GC} pode aumentar para o ponto onde $\Pi_{GC} = \Delta P$ e a filtração cessa (uma condição conhecida como *equilíbrio de filtração*).

Visão geral da função do néfron. O rim foi projetado para filtrar grandes quantidades de plasma, reabsorver substâncias que o corpo deve preservar e retirar e/ou secretar substâncias que devem ser eliminadas. Os dois rins nos seres humanos produzem juntos cerca de 120 mL de ultrafiltrado por minuto, enquanto apenas 1 mL/min de urina é produzido. Portanto > 99% do ultrafiltrado glomerular é reabsorvido a um incrível custo de energia. Os rins consomem 7% da captação de oxigênio total do corpo apesar de serem responsáveis por apenas 0,5% do peso corporal.

O túbulo proximal está próximo da cápsula de Bowman e faz um caminho tortuoso até finalmente formar uma porção reta que termina na medula renal. Com base na morfologia das células epiteliais que revestem o túbulo, o túbulo proximal é subdividido em segmentos S1, S2 e S3. Normalmente, ~ 65% do Na^+ filtrado é reabsorvido no túbulo proximal e como esta parte do túbulo é muito permeável à água, a reabsorção é essencialmente isotônica.

Entre as faixas externas e internas da medula externa, o túbulo altera abruptamente sua morfologia para se tornar o ramo descendente delgado (RDD), que penetra na medula interna, forma uma volta como grampo de cabelo e então forma o ramo ascendente delgado (RAD). Na junção entre a medula interna e externa, o túbulo altera sua morfologia mais uma vez e se torna o ramo ascendente espesso, composto por três segmentos: uma porção medular (MATL), uma porção cortical (CTAL) e um segmento pós-macular. Junto ao túbulo reto proximal, RDD, RAD, MTAL, CTAL e o segmento pós-macular são conhecidos como a *alça de Henle*. O RDD é muito permeável à água, enquanto sua permeabilidade ao NaCl e ureia é baixa. Em contraste, o RAD é permeável à NaCl e ureia, mas é impermeável à água. O ramo ascendente espesso reabsorve de forma ativa o NaCl, mas é impermeável à água e ureia. Aproximadamente 25% do Na^+ filtrado é reabsorvido na alça de Henle, grande parte no ramo ascendente espesso, que tem uma grande capacidade de reabsorção.

O ramo ascendente espesso passa entre as arteríolas aferente e eferente e faz contato com a arteríola aferente através de um grupo de células epiteliais colunares especializadas, conhecida como *mácula densa*. A mácula densa está localizada estrategicamente para sentir as concentrações de NaCl que deixam a alça de Henle. Se a concentração de NaCl for muito elevada, a mácula densa envia um sinal químico (talvez adenosina ou ATP) para a arteríola aferente do mesmo néfron, provocando sua constrição. Isso, por sua vez, provoca uma redução no P_{GC} e Q_A e reduz a TFGNU. Este mecanismo homeostático, conhecido como *retroalimentação tubuloglomerular*

(RGF) serve para proteger o organismo contra a perda de sal e de volume. Além de mediar a resposta a RGF, a mácula densa também regula a liberação de renina das células justaglomerulares adjacentes na parede da arteríola aferente.

Aproximadamente 0,2 mm após a mácula densa, o túbulo muda sua morfologia mais uma vez para se tornar o túbulo contorcido distal (TCD). O segmento pós-macular do ramo ascendente espesso e o túbulo contorcido distal são muitas vezes citados como o *túbulo distal inicial*. Semelhante ao ramo ascendente espesso, o TCD transporta de forma ativa o NaCl e é impermeável à água. Como estas características prejudicam a capacidade em produzir uma urina diluída, o ramo ascendente espesso e o TCD são coletivamente chamados de *segmento diluente do néfron* e o fluido tubular no TCD é hipotônico independente do quadro de hidratação da pessoa. Entretanto, diferente do ramo ascendente espesso, o TCD não contribui para contrabalançar a hipertonicidade induzida do interstício medular (descrito adiante nesta seção). Existem diferenças de espécies marcantes na expressão do transportador no TCD. O TCD é subdividido em TCD1 e TCD2. O TCD1 expressa o cotransportador de NaCl sensível a tiazidas, mas não expressa os genes envolvidos no transporte transepitelial de Ca^{2+} , como o canal de entrada de Ca^{2+} , TRPV5 e o permutador Na^+/Ca^{2+} . O TCD2 expressa as proteínas de transporte de Ca^{2+} e os canais epiteliais de Na^+ sensíveis a amilorida.

O sistema de ductos coletores (túbulo conector + túbulo coletor inicial + ducto coletor cortical + ductos — segmentos coletores da medula externa e interna — segmentos 10 a 14 na Figura 25-1) é uma área de controle da composição e volume do ultrafiltrado. É aqui que são feitos os ajustes finais na composição de eletrólitos, um processo modulado pelo esteroide suprarrenal aldosterona. Além disso, o hormônio antidiurético modula a permeabilidade desta parte do néfron em relação à água.

As porções mais distais do ducto coletor passam pela medula renal, onde o fluido intersticial é marcadamente hipertônico. Na ausência de ADH, o sistema de ductos coletores é impermeável à água e a urina excretada é diluída. Na presença de ADH, o sistema de ductos coletores é permeável à água, que é reabsorvida. O movimento da água para fora do túbulo é acionado pelo gradiente de concentração excessivo que existe entre o fluido tubular e o interstício medular.

A hipertonicidade do interstício medular tem um papel vital na capacidade dos mamíferos e das aves em concentrar a urina, e, portanto, é uma adaptação importante necessária para viver em um ambiente terrestre. Este efeito é obtido pela combinação da topografia única da alça de Henle e das características de permeabilidade especializada dos subsegmentos da alça. Embora os mecanismos precisos que dão origem a hipertonicidade medular sejam evasivos, a “hipótese de multiplicador de contracorrente passiva” é um modelo intuitivamente atraente preciso, do ponto de vista qualitativo. De acordo com esta hipótese, o processo inicia com o transporte ativo no ramo ascendente espesso, que concentra o NaCl no interstício da medula externa. Como este segmento do néfron é impermeável à água, o transporte ativo no ramo ascendente dilui o fluido tubular. A medida que o fluido diluído passa pelo sistema de ductos coletores, a água é extraída, e apenas se o ADH estiver presente. Como os ductos coletores corticais e a medula externa são pouco permeáveis à ureia, esta é concentrada no fluido tubular. O ducto coletor da medula interna, entretanto, é permeável à ureia, de modo que ela se difunde para a medula interna onde é presa pela troca contracorrente nos vasos retos. Como o RDD é impermeável a sal e ureia, a alta concentração de ureia na medula interna extrai a água do RDD e concentra o NaCl no fluido tubular deste ramo. A medida que o fluido tubular entra no RAD, o NaCl se difunde do

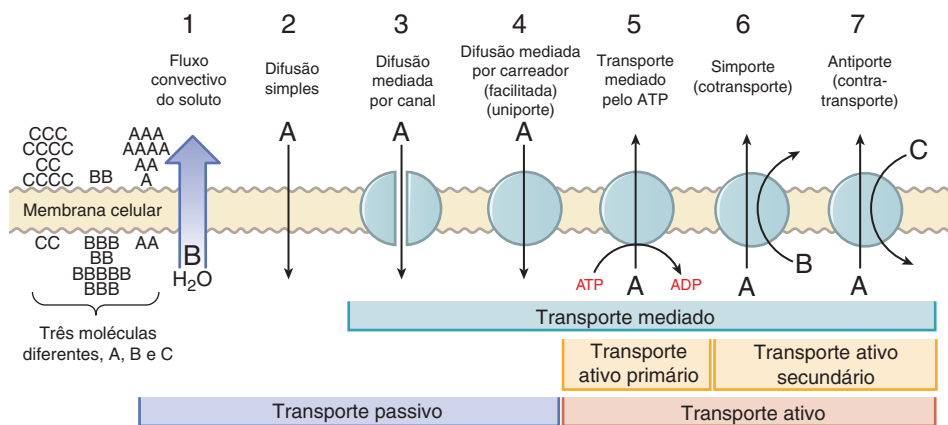


Figura 25-2 Sete mecanismos básicos para transporte transmembranar de solutos. 1. Fluxo convectivo no qual os solutos dissolvidos são “arrastados” pelo fluxo em massa de água. 2. Difusão simples do soluto lipofílico através da membrana. 3. Difusão do soluto através de um poro. 4. Transporte de soluto pela proteína carreadora no sentido do gradiente eletroquímico. 5. Transporte do soluto pela proteína carreadora contra um gradiente eletroquímico com hidrólise de ATP fornecendo a força motriz. 6, 7. Cotransporte e contratransporte, respectivamente, dos solutos com um soluto viajando no sentido acima contra um gradiente eletroquímico e outro soluto viajando no sentido de um gradiente eletroquímico.

RAD permeável a sal, assim contribuindo para a hipertonicidade do interstício medular.

Mecanismo geral do transporte do epitélio renal. A Figura 25-2 ilustra sete mecanismos pelos quais os solutos podem atravessar as membranas das células epiteliais renais (ver também Figura 25-4). Se o fluxo em massa de água atravessa a membrana, as moléculas de soluto serão transferidas através de convecção pela membrana, um processo conhecido como *arraste de solvente*. Os solutos com suficiente lipossolubilidade também podem se dissolver na membrana e difundir através desta graças aos seus gradientes eletroquímicos (difusão simples). Muitos solutos, entretanto, possuem lipossolubilidade limitada e o transporte deve depender das proteínas integrais incrustadas na membrana celular. Em alguns casos, a proteína integral fornece apenas uma via de condução (poro) através da qual o soluto pode se difundir de forma passiva (*difusão mediada por canal*). Em outros casos, o soluto pode se ligar a uma proteína integral, e em função de uma mudança conformacional na proteína, pode ser transferido através da membrana celular no sentido do gradiente eletroquímico (*difusão mediada por carreador* ou *facilitada*, também chamada de *uniporte*). Entretanto, este processo não resultará no movimento total do soluto contra um gradiente eletroquímico. Se o soluto deve ser movido “ladeira acima” contra um gradiente eletroquímico, é necessário o transporte ativo primário ou secundário. Com o transporte ativo primário, a hidrólise do ATP está acoplada diretamente a mudanças conformacionais na proteína integral, fornecendo assim a energia livre necessária (*transporte mediado pelo ATP*). Com frequência, o transporte mediado pelo ATP é usado para criar um gradiente eletroquímico para um dado soluto e a energia livre do gradiente do soluto é então liberada para acionar o transporte “ladeira acima” de outros solutos. Este processo requer um *simporte* (cotransporte de espécies de soluto na mesma direção) ou *antiporte* (contratransporte de espécies de soluto em direções opostas), conhecido como *transporte ativo secundário*.

Os tipos de transporte alcançados por um segmento particular do néfron dependem muito de quais transportadores estão presentes e se eles estão incrustados na membrana luminal ou basolateral. A Figura 25-3 apresenta um modelo geral de transporte tubular renal que pode ser resumido como a seguir:

1. A Na^+/K^+ -ATPase (bomba de sódio) na membrana basolateral hidrolisa o ATP, que leva ao transporte de Na^+ para os espaços intercelulares e intersticiais, o movimento do K^+ para a célula e o estabelecimento e manutenção de um gradiente eletroquímico para Na^+ através da membrana celular direcionada internamente. Embora existam outras ATPases nas células epiteliais renais selecionadas e que participam do transporte de solutos específicos (p. ex., Ca^{2+} -ATPase e H^+ -ATPase), grande parte de todo o transporte no rim ocorre graças ao abundante fornecimento de Na^+/K^+ -ATPase nas membranas basolaterais das células epiteliais renais e à separação de Na^+ e K^+ pela membrana celular.
2. O Na^+ pode se difundir pela membrana luminal através de canais de Na^+ para a célula epitelial no sentido do gradiente eletroquímico para Na^+ que foi estabelecido pela Na^+/K^+ -ATPase basolateral. Além disso, a energia livre disponível no gradiente eletroquímico para Na^+ é aproveitada pelas proteínas integrais na membrana luminal, resultando no cotransporte de vários solutos contra seus gradientes eletroquímicos pelos simportes (p. ex., Na^+ -glicose, Na^+ - H_2PO_4 e Na^+ -aminoácido). Este processo leva ao movimento de Na^+ e solutos transportados do lúmen tubular para a célula. Também, os antiportes (p. ex., Na^+ - H^+) deslocam o Na^+ e alguns solutos para o lúmen tubular.
3. O Na^+ deixa a membrana basolateral para os espaços intercelulares e intersticiais através da bomba de Na^+ ou simportes ou antiportes na membrana basolateral.
4. A ação dos simportes ligados ao Na^+ na membrana luminal faz com que a concentração dos substratos para estes simportes aumente na célula epitelial. Estes gradientes eletroquímicos que permitem a difusão simples ou transporte mediado (p. ex., simportes, antiportes, uniportes e canais) de solutos para os espaços intercelular e intersticial.
5. O acúmulo de Na^+ e de outros solutos no espaço intercelular cria um pequeno diferencial de pressão osmótica pela célula epitelial. No epitélio permeável à água, esta se desloca pelos espaços intercelulares direcionada pelo diferencial de pressão osmótica. A água se move através dos poros aquosos nas membranas celulares luminiais e basolateral assim como através das junções

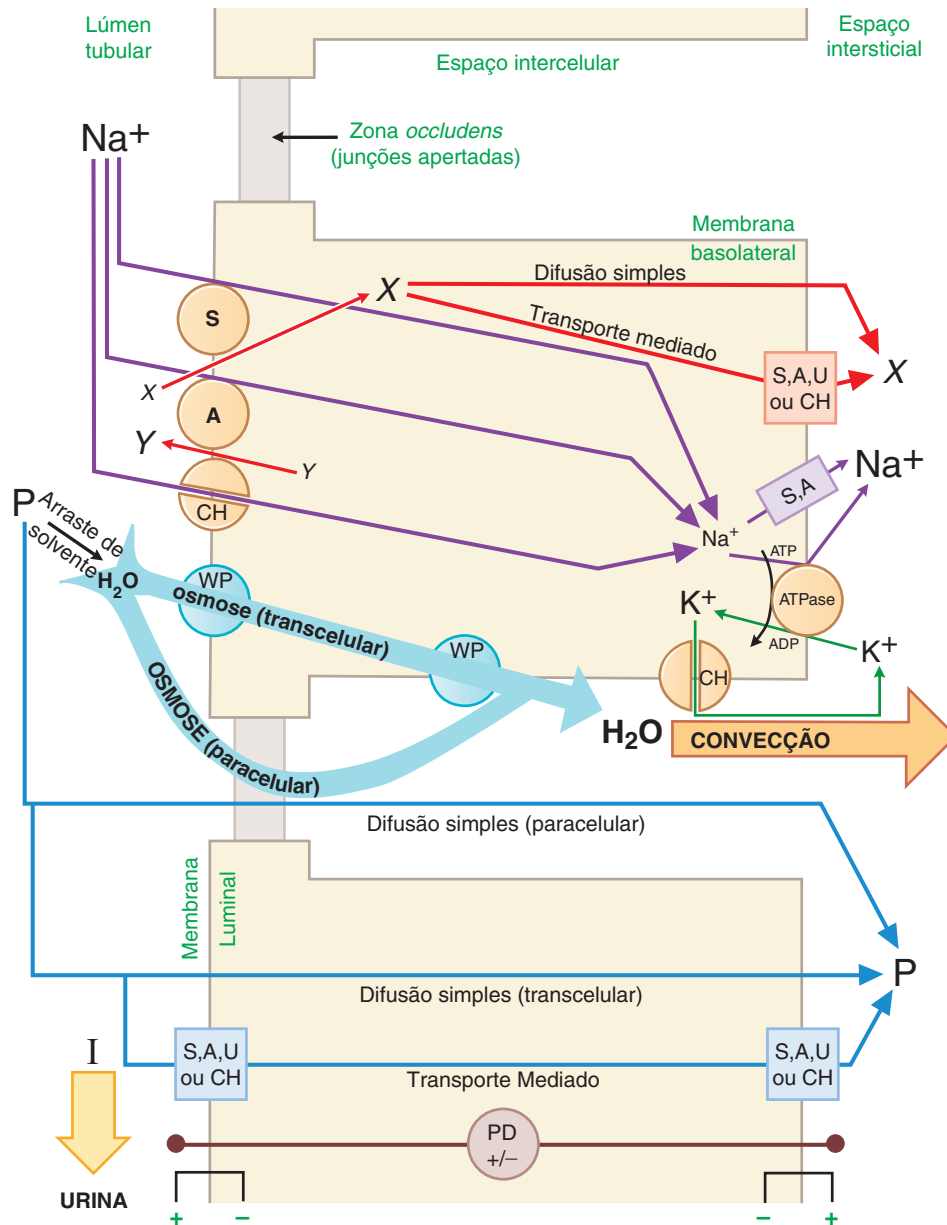


Figura 25-3 Mecanismo geral de transporte da célula epitelial renal (ver texto para detalhes). S, simporte, A, antiporte, CI, canal iônico; PA, poro de água, U, uniporte, ATPase, Na^+ , K^+ -ATPase (bomba de sódio); X e Y, solutos transportados, P, solutos permeáveis à membrana (reabsorvíveis), I, solutos impermeáveis (não reabsorvíveis) à membrana; PD, diferença de potencial indicada a membrana ou célula.

apertadas (via paracelular). O fluxo em massa de água carrega alguns solutos para o espaço intersticial através do arraste de solvente.

6. O movimento da água no espaço intersticial concentra outros solutos no fluido tubular, resultando em um gradiente eletroquímico para estas substâncias através do epitélio. Então, os solutos permeáveis à membrana se deslocam no sentido dos seus gradientes para o espaço intersticial através das vias transcelular (p. ex., difusão simples, simportes, antiportes, uniportes e canais) e vias paracelulares. Os solutos impermeáveis à membrana permanecem no lúmen tubular e são excretados na urina com uma quantidade obrigatória de água.
7. À medida que a água e os solutos se acumulam no espaço intersticial, a pressão hidrostática aumenta, fornecendo assim uma força direcionada para o fluxo em massa de água. O fluxo em

massa de água carrega soluto (convecção do soluto) para fora do espaço intersticial para o espaço intersticial e finalmente, para os capilares peritubulares. O movimento do fluido para os capilares peritubulares é governado pelas mesmas forças de Starling que determinam o movimento de fluxo transcapilar para qualquer leito capilar.

Mecanismo de secreção de ácido e base orgânicos. O rim é o principal órgão envolvido na eliminação de substâncias químicas orgânicas do corpo. As moléculas orgânicas podem entrar nos túbulos renais através da filtração glomerular das moléculas não ligadas a proteínas plasmáticas ou podem ser secretadas de forma ativa diretamente para os túbulos. O túbulo proximal tem um sistema de transporte muito eficiente para ácidos orgânicos e um sistema de transporte igualmente eficiente, mas separado para

bases orgânicas. Os modelos atuais para estes sistemas secretores estão ilustrados na Figura 25-4. Os dois sistemas recebem energia da bomba de sódio na membrana basolateral, envolvem o transporte ativo secundário e terciário e usam uma etapa de difusão facilitada. Existem pelo menos nove transportadores diferentes para ácido orgânico e cinco diferentes para base orgânica; o papel preciso que estes transportadores têm no transporte de ácidos e bases orgânicos ainda não está bem definido (Dresser e cols., 2001). Uma família de transportadores de ânion orgânico (TAOs) contratransporta ânions orgânicos com dicarboxilatos (Figura 25-4A). É provável que a maioria dos TAO exista como dodecaspan α -helicoidais conectados através de pequenos segmentos de 10 ou menos aminoácidos, exceto para grandes faixas interconectadas de aminoácidos entre as hélices 1 e 2 e hélices 6 e 7 (Eraly e cols., 2004), ver Capítulo 5.

Manuseio renal de ânions e cátions específicos. Em geral, a reabsorção do Cl^- acompanha a reabsorção de Na^+ . Nos segmentos do túbulo com junções apertadas de baixa resistência (ou seja, epitélio “vazado”), como o túbulo proximal e o ramo ascendente espesso, o movimento de Cl^- pode ocorrer paracelularmente. Com relação ao fluxo transcelular de Cl^- , este íon cruza a membrana luminal pelo antiporte com formato e oxalato (túbulo proximal), simporte com Na^+/K^+ (ramo ascendente espesso), simporte com Na^+ (TCD) e antiporte com HCO_3^- (sistema de ductos coletores). O Cl^- cruza a membrana basolateral pelo simporte com K^+ (túbulo proximal e ramo ascendente espesso), antiporte com $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ (túbulo proximal) e canais de Cl^- (ramo ascendente espesso, TCD, sistema de ductos coletores).

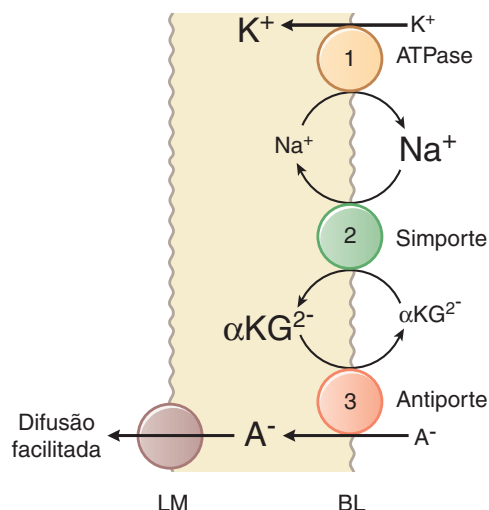
Cerca de 89% do K^+ filtrado são reabsorvidos no túbulo proximal (difusão e arraste de solvente) e no ramo ascendente espesso (difusão) em grande parte através da via paracelular. Em contraste, o TCD e o sistema de ductos coletores secretam quantidade variável de K^+ através de uma via de condução (mediada por canal). A modulação da taxa de secreção de K^+ no sistema de ductos coletores, particularmente pela aldosterona, permite que a excreção urinária de K^+ seja combinada com a captação dietética. A diferença de potencial transepitelial (V_T), lúmen positivo no ramo ascendente espesso e lúmen negativo no sistema de ductos coletores, fornece uma força direcionada importante para reabsorção e secreção de K^+ , respectivamente.

A maior parte do Ca^{2+} filtrado (~ 70%) é reabsorvida pelo túbulo proximal por difusão passiva através de uma via paracelular. Outros 25% do Ca^{2+} filtrados são reabsorvidos pelo ramo ascendente espesso em parte por uma via paracelular direcionada pelo V_T do lúmen positivo e em parte pela reabsorção transcelular ativa de Ca^{2+} modulada pelo hormônio da paratireoide (PTH, ver Capítulo 44). A maior parte do Ca^{2+} remanescente é reabsorvida no TCD através de uma via transcelular. A via transcelular no ramo ascendente espesso no TCD envolve o influxo passivo de Ca^{2+} através da membrana luminal por meio de canais de Ca^{2+} (TRPV5), seguida por extrusão de Ca^{2+} através da membrana basolateral por uma Ca^{2+} -ATPase. Também, o Ca^{2+} atravessa a membrana basolateral por um permutador de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ (antiporte) no TCD e CNT.

Grande parte do fósforo inorgânico (P_i) é reabsorvida (80% da carga filtrada) pelo túbulo proximal. O simporte Na^+/P_i usa a energia livre do gradiente eletroquímico do Na^+ para transportar o P_i para a célula. O simporte Na^+/P_i é inibido pelo PTH. P_i sai pela membrana basolateral no sentido do seu gradiente eletroquímico através de um sistema de transporte pouco compreendido.

Apenas 20-25% do Mg^{2+} são reabsorvidos no túbulo proximal e apenas 5% reabsorvidos pelo TCD e o sistema de ductos

A Espaço luminal Espaço epitelial Espaço peritubular



B Espaço luminal Espaço epitelial Espaço peritubular

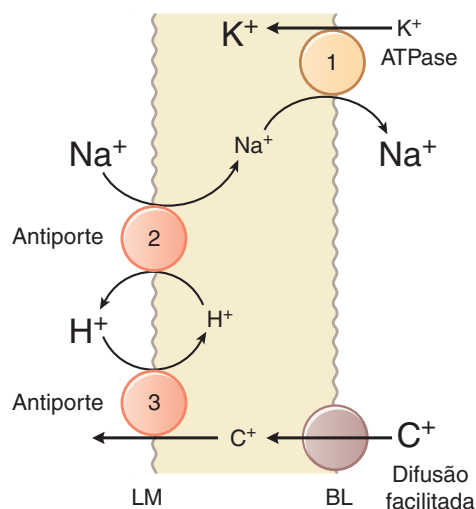


Figura 25-4 Mecanismos de secreção de ácido orgânico (A) e base orgânica (B) no túbulo proximal. Os números 1, 2 e 3 indicam o transporte ativo primário, secundário e terciário. A^- , ácido orgânico [ânion]; C^+ , base orgânica [cátion]; αKG^{2-} , α -cetoglutarato, mas também outros carboxilatos. BL e LM indicam as membranas basolateral e luminal, respectivamente.

coletores. Grande parte do Mg^{2+} é reabsorvida pelo ramo ascendente espesso por uma via paracelular direcionada pelo V_T positivo do lúmen. Entretanto, o movimento transcelular de Mg^{2+} também pode ocorrer com a saída basolateral através do antiporte $\text{Na}^+/\text{Mg}^{2+}$ ou uma Mg^{2+} -ATPase.

Os túbulos renais têm um papel muito importante na reabsorção de HCO_3^- e na secreção dos prótons (acidificação tubular) e assim participam na manutenção crítica do equilíbrio ácido-base. Estes processos estão descritos na seção sobre inibidores da anidrase carbônica.

PRINCÍPIOS DA AÇÃO DIURÉTICA

Por definição, os diuréticos são fármacos que aumentam a taxa de fluxo da urina; entretanto, os diuréticos usados na clínica também aumentam a taxa de excreção de Na^+ (natriurese) e de um ânion que o acompanha, em geral Cl^- . O NaCl no corpo é o principal determinante do volume de fluido extracelular e a maioria das aplicações clínicas dos diuréticos é direcionada para reduzir o volume de fluido extracelular ao reduzir o teor total de NaCl no corpo. Um desequilíbrio prolongado entre a captação dietética de Na^+ e a perda de Na^+ é incompatível com a vida. Um equilíbrio positivo global de Na^+ resultaria em uma sobrecarga de volume com edema pulmonar e um equilíbrio negativo global de Na^+ resultaria na depleção de volume e colapso cardiovascular. Embora a administração contínua de diurético provoque um déficit global prolongado no Na^+ total do corpo, o curso do tempo da natriurese é finito porque os mecanismos compensatórios renais equilibram a excreção de Na^+ com a sua captação, um fenômeno conhecido como *freio diurético*. Estes mecanismos compensatórios ou freios, incluem a ativação do sistema nervoso simpático, ativação do eixo renina-angiotensina-aldosterona, redução da pressão sanguínea arterial (que reduz a natriurese da pressão), hipertrofia da célula epitelial renal, aumento da expressão do transportador do epitélio renal e talvez alterações nos hormônios natriuréticos, como o peptídeo natriurético atrial (Ellison, 1999). A Figura 25-5 mostra este processo.

Historicamente, a classificação dos diuréticos baseia-se em um mosaico de ideias como o local de ação (diuréticos de alça), eficácia (diuréticos de alça), estrutura química (diuréticos tiazídicos), semelhança de ação com outros diuréticos (diuréticos semelhantes às tiazidas) e efeitos na excreção de K^+ (diuréticos poupadores de potássio). Entretanto, como o mecanismo de ação de cada uma das principais classes de diuréticos não está bem compreendido, este capítulo usa um esquema de classificação baseado no mecanismo de ação.

Os diuréticos não alteram apenas a excreção de Na^+ , mas também podem modificar o controle renal de outros cátions (p. ex., K^+ , H^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}), ânions (p. ex., Cl^- , HCO_3^- e H_2PO_4^-) e ácido úrico. Além disso, os diuréticos podem alterar a hemodinâmica renal de forma indireta. O Quadro 25-1 fornece uma comparação dos efeitos gerais das principais classes de diuréticos.

INIBIDORES DA ANIDRASE CARBÔNICA

A acetazolamida é o protótipo de uma classe de agentes com limitado uso como diuréticos, mas que desempenham

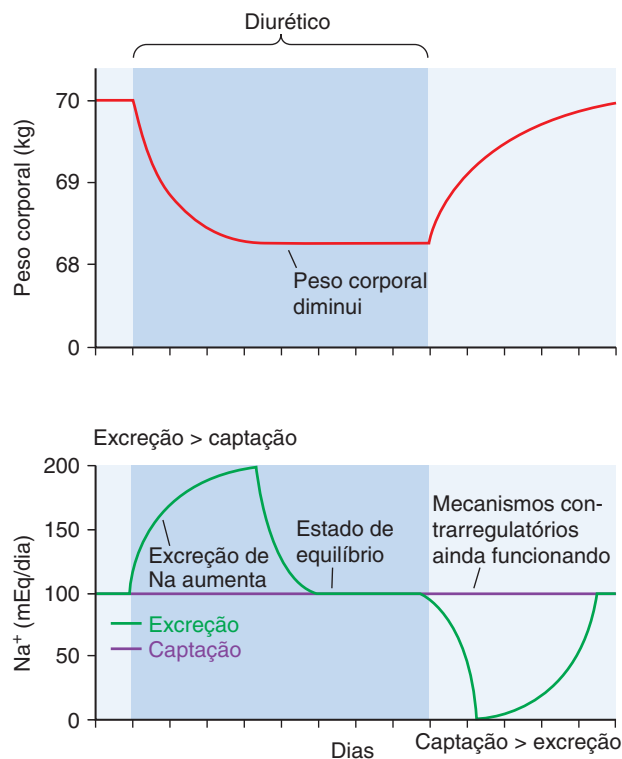


Figura 25-5 Mudanças no volume do fluido extracelular e peso com a terapia diurética. O período de administração do diurético é apresentado na caixa sombreada junto com seus efeitos no peso corporal na parte superior da figura e excreção de Na^+ na metade inferior da figura. Inicialmente, quando a excreção de Na^+ excede a captação, o peso corporal e o volume de fluido extracelular (VFEC) reduzem. Consequentemente, um novo estado de equilíbrio é alcançado onde a captação e excreção de Na^+ são iguais, mas em um VFEC e peso corporal menores. Isto ocorre por causa da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e o sistema nervoso simpático (SNS), o “fenômeno de freio”. Quando o diurético é interrompido, o peso corporal e o VFEC sobem durante um período onde a captação de Na^+ excede a excreção. Um novo estado de equilíbrio é alcançado como a estimulação do SRAA e declínio do SNS.

um papel importante no desenvolvimento dos conceitos fundamentais da fisiologia e farmacologia renais.

Química. Quando a sulfanilamida foi introduzida como um agente quimioterápico, a acidose metabólica era um efeito adverso conhecido. Esta observação permitiu demonstrar que a sulfanilamida é um inibidor da anidrase carbônica. Consequentemente, um número enorme de sulfonamidas foram sintetizadas e sua capacidade para inibir a anidrase carbônica foi testada. Destes compostos, a acetazolamida foi estudada extensivamente. Existem três inibidores da anidrase carbônica administrados pela via oral — acetazolamida, diclorfenamida (não comercializada nos EUA) e metazolamida. A característica molecular comum dos inibidores da anidrase carbônica disponíveis é um núcleo de sulfonamida não substituído (Quadro 25-2).

Mecanismo e local de ação. As células epiteliais do túbulo proximal possuem grande quantidade da metaloenzima

Quadro 25-1

Efeitos hemodinâmicos excretórios e renais dos diuréticos

Mecanismo do diurético (principal local de ação)	CÁTIONS					ÂNIONS			ÁCIDO ÚRICO		HEMODINÂMICA RENAL			
	Na ⁺	K ⁺	H ⁺ ^b	Ca ²⁺	Mg ²⁺	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻	H ₂ PO ₄ ⁻	Agudo	Crônico	FSR	TFG	FF	RTG
Inibidores da AC (túbulo proximal)	+	++	-	NC	V	(+)	++	++	I	-	-	-	NC	+
Diuréticos osmóticos (alça de Henle)	++	+	I	+	++	+	+	+	+	I	+	NC	-	I
Inibidores do simporte Na ⁺ -K ⁺ -2Cl ⁻ (ramo ascendente espesso)	++	++	+	++	++	++	+ ^c	+ ^c	+	-	V(+)	NC	V(-)	-
Inibidores do simporte Na ⁺ -Cl ⁻ (túbulo convoluto distal)	+	++	+	V(-)	V(+)	+	+ ^c	+ ^c	+	-	NC	V(-)	V(-)	NC
Inibidores dos canais de Na ⁺ epiteliais renais (túbulo distal final, ducto coletor)	+	-	-	-	-	+	(+)	NC	I	-	NC	NC	NC	NC
Antagonistas dos receptores mineralocorticoides (túbulo distal final, ducto coletor)	+	-	-	I	-	+	(+)	I	I	-	NC	NC	NC	NC

^aExceto para o ácido úrico, as mudanças são para os efeitos agudos dos diuréticos na ausência de depleção de volume significativa, que acionaria os ajustes fisiológicos complexos. ^bH⁺, ácido titulável e NH₄⁺. ^cEm geral, estes efeitos estão restritos aos agentes individuais que inibem a anidrase carbônica. Entretanto, existem notáveis exceções nos quais os inibidores do simporte aumentam o bicarbonato e o fosfato (p. ex., metolazona, bumetanida).

++, +, (+), -, NC, V, V(+), V(-) e I indicam aumento marcante, aumento leve a moderado, aumento leve, redução, sem mudança, efeito variável, aumento variável, redução variável e dados insuficientes, respectivamente. Para cátions e ânions, os efeitos indicados referem-se a mudanças absolutas na excreção da fração.

FSR, fluxo sanguíneo renal; TFG, taxa de filtração glomerular; FF, fração da filtração; RTG, retroalimentação tubuloglomerular; AC, anidrase carbônica.

zínica anidrase carbônica, que é encontrada nas membranas luminal e basolateral (anidrase carbônica tipo IV, uma enzima presa à membrana através de uma ligação glicosilfosfatidilinositol), assim como no citoplasma (anidrase carbônica tipo II). Esta enzima tem um papel fundamental na reabsorção de NaHCO₃ e na secreção ácida.

No túbulo proximal, a energia livre no gradiente de Na⁺ estabelecido pela bomba de Na⁺ basolateral é usada por um antiporte Na⁺-H⁺ (também denominado como um permutador Na⁺-H⁺ [NHE]) na membrana luminal para transportar H⁺ no lúmen tubular em troca pelo Na⁺ (Figura 25-6). No lúmen, o H⁺ reage com o HCO₃⁻ filtrado para formar H₂CO₃, que se decompõe rapidamente a CO₂ e água na presença da anidrase carbônica na borda em

escova. Normalmente, a reação é lenta, mas a anidrase carbônica acelera de forma reversível esta reação em milhares de vezes. O CO₂ é lipofílico e rapidamente se difunde pela membrana luminal para a célula epitelial, onde reage com água para formar H₂CO₃, uma reação catalisada pela anidrase carbônica citoplasmática (Figura 25-6). A operação contínua do antiporte Na⁺-H⁺ mantém uma baixa concentração de prótons na célula, de modo que o H₂CO₃ é ionizado espontaneamente para formar H⁺ e HCO₃⁻, criando um gradiente eletroquímico para o HCO₃⁻ atravessar a membrana basolateral. O gradiente eletroquímico para HCO₃⁻ é usado por um simporte Na⁺-HCO₃⁻ (também denominado como cotransportador Na⁺-HCO₃⁻ [NBC]) na membrana basolateral para transportar HCO₃⁻ para o espaço intersticial. O efeito global deste processo é o transporte de NaHCO₃ do lúmen tubular para o espaço intersticial, seguido pelo movimento da água (reabsorção isotônica). A remoção da água concentra o Cl⁻ no lúmen tubular e consequentemente,

Quadro 25-2

Inibidores da anidrase carbônica

FÁRMACO	ESTRUTURA	POTÊNCIA RELATIVA	DISPONIBILIDADE ORAL	MEIA-VIDA (HORAS)	VIA DE ELIMINAÇÃO
Acetazolamida	<chem>CC(=O)NC1=NC(S(=O)(=O)N)=NN1</chem>	1	~ 100%	6-9	R
Diclorfenamida	<chem>Clc1cc(cc(c1S(=O)(=O)N)S(=O)(=O)N)Cl</chem>	30	ID	ID	ID
Metazolamida	<chem>CC(=O)NC1=NC(S(=O)(=O)N)=NN1C</chem>	> 1; < 10	~ 100%	~ 14	~ 25%, ~ 75% M

Abreviações: R, excreção renal do fármaco intacto; M, metabolismo; ID, dados insuficientes

este se difunde no sentido do seu gradiente para o interstício através da via paracelular.

Os inibidores da anidrase carbônica inibem potencialmente (IC_{50} para acetazolamida é 10 nM) as formas ligadas a membrana e citoplasmáticas da enzima, causando uma anulação quase completa

da reabsorção de $NaHCO_3$ no túbulo proximal. Estudos com inibidor de anidrase carbônica de alto peso molecular que inibe apenas a enzima luminal por causa da limitada permeabilidade celular indicam que a inibição dos grupos ligados a membrana e citoplasmáticos da anidrase carbônica contribui para a atividade diurética destes inibidores. Em função do grande excesso de anidrase carbônica nos túbulos proximais, uma alta porcentagem de atividade enzimática deve ser inibida antes de se observar um efeito na excreção do eletrólito. Embora o túbulo proximal seja o principal local de ação destes inibidores, a anidrase carbônica também está envolvida na secreção de ácido titulável no sistema de ductos coletores (um processo que envolve uma bomba de próton); portanto, o sistema de ductos coletores é o segundo local de ação desta classe de fármacos.

Efeitos na excreção urinária. A inibição da anidrase carbônica está associada a um rápido aumento na excreção urinária de HCO_3^- em ~ 35% da carga filtrada. Isto, em conjunto com a inibição do ácido titulável e da secreção de NH_4^+ no sistema de ductos coletores, leva a um aumento do pH urinário para cerca de 8 e ao desenvolvimento de acidose metabólica.

Entretanto, mesmo com um alto grau de inibição da anidrase carbônica, 65% do HCO_3^- são recuperados da excreção por mecanismos pouco elucidados que envolvem a reabsorção do HCO_3^- independente desta enzima em locais de fluxo descendente. A inibição do mecanismo de transporte descrito na seção anterior leva a um aumento na liberação de Na^+ e Cl^- na alça de Henle, que tem profunda capacidade em reabsorver e capturar grande parte do Cl^- e uma parte do Na^+ . Assim, ocorre apenas um pequeno aumento na excreção de Cl^- , sendo HCO_3^- o principal ânion excretado

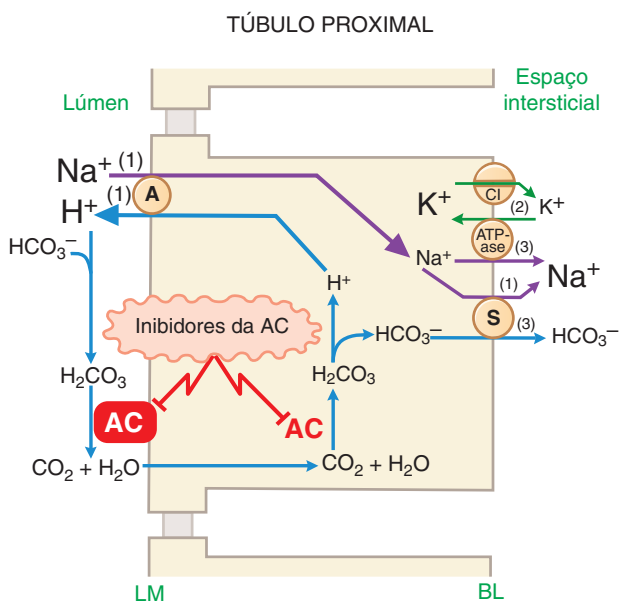


Figura 25-6 Reabsorção de $NaHCO_3$ no túbulo proximal e mecanismo de ação diurética dos inibidores da anidrase carbônica. A reação atual catalisada pela anidrase carbônica é $OH^- + CO_2 \rightarrow HCO_3^-$, entretanto, $H_2O \rightarrow OH^- + H^+$ e $HCO_3^- + H^+ \rightarrow H_2CO_3$, desta forma, a reação global é $H_2O + CO_2 \rightarrow H_2CO_3$. Os números em parênteses indicam a estequiometria. A, antiporte; S, simporte; IC, canal iônico; BL, membrana basolateral; LM membrana luminal.

junto com os cátions Na^+ e K^+ . A fração de excreção de Na^+ pode ser de até 5% e a fração de excreção de K^+ pode ser de até 70%. A excreção aumentada do K^+ é em parte secundária a liberação elevada de Na^+ para a porção distal do néfron. O mecanismo pelo qual a liberação distal aumentada de Na^+ potencializa a excreção de K^+ está descrito na seção sobre inibidores dos canais de Na^+ .

Outros mecanismos que contribuem para potencializar a excreção de K^+ incluem a potencialização de secreção do K^+ dependente do fluxo pelo ducto coletor, liberação não osmótica de vasopressina e ativação do eixo renina-angiotensina-aldosterona. Os inibidores da anidrase carbônica aumentam a excreção de fosfato (mecanismo desconhecido), mas possuem pouco ou nenhum efeito na excreção de Ca^{2+} ou Mg^{2+} . Os efeitos destes inibidores na excreção renal são autolimitantes, provavelmente porque a acidose metabólica resultante reduz a carga de HCO_3^- filtrada a um ponto que a reação não catalisada entre CO_2 e água é suficiente para alcançar a reabsorção de HCO_3^- . Estudos com coelhos mostraram que o K_i para a inibição da anidrase carbônica luminal na medula externa é aumentada > 100 vezes acima da concentração necessária nos túbulos de controle. Estes resultados sugerem que a acidose induz uma mudança conformacional na proteína, tornando-a menos sensível à inibição pela acetazolamida (Tsuroka, 1998).

Efeitos na hemodinâmica renal. Ao inibir a reabsorção proximal, os inibidores da anidrase carbônica aumentam a liberação dos solutos para a mácula densa. Este efeito ativa RTG, que aumenta a resistência da arteríola aferente e reduz o fluxo sanguíneo renal (FSR) e a taxa de filtração glomerular (TFG).

Outras ações. A anidrase carbônica está presente em vários tecidos fora do rim, incluindo olhos, mucosa gástrica, pâncreas, sistema nervoso central (SNC) e eritrócitos. A anidrase carbônica nos processos ciliares dos olhos media a formação de grande quantidade de HCO_3^- no humor aquoso. A inibição da anidrase carbônica reduz a taxa de formação do humor aquoso e consequentemente reduz a pressão intraocular. A acetazolamida frequentemente provoca parestesias e sonolência, sugerindo uma ação dos inibidores da anidrase carbônica no SNC. A eficácia da acetazolamida na epilepsia se deve em parte a produção de acidose metabólica; entretanto, as ações diretas da acetazolamida no SNC também contribuem para sua ação anticonvulsivante. Graças à interferência na atividade da anidrase carbônica nos eritrócitos, os inibidores desta enzima aumentam os níveis de CO_2 nos tecidos periféricos e reduzem os níveis de CO_2 no gás expirado. Grandes doses dos inibidores da anidrase carbônica reduzem a secreção do ácido gástrico, mas este efeito não tem uso terapêutico. A acetazolamida provoca vasodilatação ao abrir os canais vasculares de K^+ ativados pelo Ca^{2+} ; a importância clínica deste efeito é desconhecida.

Absorção e eliminação. Os inibidores da anidrase carbônica se ligam intensamente a anidrase carbônica e desta forma, tecidos ricos nesta enzima terão maiores concentrações dos inibidores desta enzima após a administração sistêmica. Consulte as estruturas e os dados farmacocinéticos no Quadro 25-2.

Toxicidade, efeitos adversos, contraindicações, interações medicamentosas. As reações tóxicas graves dos inibidores da anidrase carbônica são raras, entretanto, estes inibidores são derivados da sulfonamida e como outras sulfonamidas, podem provocar depressão da medula óssea, toxicidade cutânea, lesões renais semelhantes às da sulfonamida e reações alérgicas em pacientes hipersensíveis a sulfonamidas. Os pacientes podem exibir sonolência e parestesias com grandes doses. A maioria dos efeitos adversos, contraindicações e interações medicamentosas é secundária a alcalinização da urina ou a acidose metabólica, entre elas:

- Desvio da amônia de origem renal da urina para circulação sistêmica, um processo que pode induzir ou piorar a encefalopatia hepática (os fármacos são contraindicados em pacientes com cirrose hepática);
- Formação de cálculo e cólica ureteral por causa da precipitação de sais de fosfato de cálcio na urina alcalina;
- Piora da acidose metabólica ou respiratória (os fármacos são contraindicados em pacientes com acidose hiperclorêmica ou grave doença obstrutiva pulmonar crônica);
- Redução da taxa de excreção urinária de bases orgânicas fracas.

Usos terapêuticos. Embora a acetazolamida seja usada para o tratamento de edema, a eficácia dos inibidores da anidrase carbônica como único agente é baixa e eles não são usados amplamente desta forma. A combinação de acetazolamida com diuréticos que bloqueiam a reabsorção de Na^+ em locais mais distantes no néfron provoca uma marcante resposta natriurética em pacientes com baixa excreção da fração basal de Na^+ (< 0,2%) que são resistentes a monoterapia diurética (Knauf e Mutschler, 1997). Mesmo assim, a utilidade a longo prazo dos inibidores da anidrase carbônica é comprometida pelo desenvolvimento de acidose metabólica.

A principal indicação para os inibidores da anidrase carbônica é o glaucoma de ângulo aberto. Dois produtos desenvolvidos especificamente para este uso são dorzolamida e brinzolamida, que estão disponíveis apenas como gotas oftálmicas. Os inibidores da anidrase carbônica também podem ser empregados para glaucoma secundário e no pré-operatório no glaucoma de ângulo agudo fechado para reduzir a pressão intraocular antes da cirurgia (Capítulo 64). A acetazolamida também é usada para o tratamento da epilepsia (Capítulo 21). O rápido desenvolvimento de tolerância, entretanto, pode limitar a utilidade destes inibidores para epilepsia.

A acetazolamida também fornece alívio sintomático em pacientes com *doença de altitude elevada* ou a *doença das montanhas*, entretanto, é mais adequado administrar acetazolamida como medida profilática. Ela também é útil em pacientes com paralisia periódica familiar. O mecanismo dos efeitos benéficos da acetazolamida na *doença de altitude elevada* e na paralisia periódica familiar não está claro, mas pode estar relacionado com a indução da acidose metabólica. Outros usos não padronizados incluem tratamento da ectasia dural em pessoas com síndrome de Marfan, apneia do sono e hipertensão intracraniana idiopática. Finalmente, os inibidores da anidrase carbônica podem ser úteis para corrigir a alcalose metabólica, em especial a causada pelos aumentos na excreção de H^+ induzidos pelos diuréticos.

DIURÉTICOS OSMÓTICOS

Os diuréticos osmóticos são agentes livremente filtrados no glomérulo, sofrem limitada reabsorção pelo túbulo renal e são compostos com inércia farmacológica. Eles são administrados em doses altas o suficiente para aumentar significativamente a osmolalidade do plasma e do fluido tubular. O Quadro 25-3 lista quatro diuréticos osmóticos — glicerina, isossorbida, manitol e ureia (atualmente não disponível nos EUA).

Mecanismo e local de ação. Por muitos anos, acreditava-se que os diuréticos osmóticos atuavam principalmente no túbulo proximal como solutos não reabsorvíveis que limitam a osmose da água no espaço intersticial e desta forma reduzem a concentração de Na^+ luminal a tal ponto que a reabsorção global de Na^+ para. Embora estudos iniciais de microperfusão apoiem este conceito, estudos posteriores sugeriram que este mecanismo, ainda que seja mecânico, pode ter importância secundária e o principal local de ação dos diuréticos osmóticos é a alça de Henle.

Ao extrair a água dos compartimentos intracelulares, os diuréticos osmóticos expandem o volume do fluido extracelular, reduzem a viscosidade do sangue e inibem a liberação de renina. Estes efeitos aumentam a FSR, e o aumento no fluxo sanguíneo na medula renal remove o NaCl e a ureia da medula, reduzindo a tonicidade medular. Sob algumas circunstâncias, as prostaglandinas podem contribuir para a vasodilatação renal e para a retirada medular induzida pelos diuréticos osmóticos. Uma redução na tonicidade medular produz redução na extração de água do RDD, que por

sua vez, limita a concentração de NaCl no fluido tubular que entra no RAD. Este último efeito reduz a reabsorção passiva do NaCl no RAD. Além disso, a marcante capacidade dos diuréticos osmóticos em inibir a reabsorção de Mg^{2+} , um cátion que é reabsorvido principalmente pelo ramo ascendente espesso, sugere que eles também interfiram com os processos de transporte neste ramo. O mecanismo deste efeito é desconhecido.

Em resumo, os diuréticos osmóticos atuam no túbulo proximal e na alça de Henle, com esta última sendo o principal local de ação. Também, é provável que os diuréticos osmóticos atuem através de um efeito osmótico nos túbulos e ao reduzir a tonicidade medular.

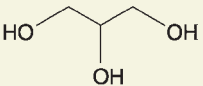
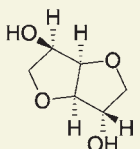
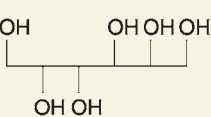
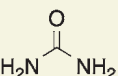
Efeitos na excreção urinária. Os diuréticos osmóticos aumentam a excreção urinária de quase todos os eletrólitos, incluindo Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^- , HCO_3^- e fosfato.

Efeitos na hemodinâmica renal. Os diuréticos osmóticos aumentam a FSR através de vários mecanismos. Eles dilatam a arteriola aferente, que aumenta P_{GC} e diluem o plasma, que reduz Π_{CG} . Estes efeitos aumentam a TFG se não fosse pelo fato de que estes diuréticos também aumentam P_T . Em geral, a TFGNU superficial é aumentada, mas a TFG total sofre pouca alteração.

Absorção e eliminação. O Quadro 25-3 apresenta os dados farmacocinéticos sobre os diuréticos osmóticos. A glicerina e a isossorbida podem ser administradas pela via oral, enquanto manitol e ureia devem ser administrados pela via intravenosa.

Quadro 25-3

Diuréticos osmóticos

FÁRMACO	ESTRUTURA	DISPONIBILIDADE ORAL	MEIA-VIDA (HORAS)	VIA DE ELIMINAÇÃO
Glicerina		Ativo pela via oral	0,5-0,75	~ 80% M ~ 20% U
Isossorbida		Ativo pela via oral	5-9,5	R
Manitol		Desprezível	0,25-1,7 ^a	~ 80% R ~ 20% M + B
Ureia		Desprezível	ID	R

^aNa insuficiência renal, 6-36. Abreviações: R, excreção renal do fármaco intacto; M, metabolismo; B, excreção do fármaco intacto na bile; U, via de eliminação desconhecida; ID, dados insuficientes

Toxicidade, efeitos adversos, contraindicações e interações medicamentosas. Os diuréticos osmóticos são distribuídos no fluido extracelular e contribuem com a osmolalidade extracelular. Desta forma, a água é extraída dos compartimentos intracelulares e o volume do fluido extracelular aumenta. Em pacientes com insuficiência cardíaca ou congestão pulmonar, este efeito pode provocar edema pulmonar franco. A extração da água também provoca hiponatremia, o que pode explicar os efeitos adversos comuns, incluindo cefaleia, náuseas e vômitos. Por outro lado, a perda de água em excesso dos eletrólitos pode provocar hipernatremia e desidratação. Os diuréticos osmóticos são contraindicados em pacientes que estão anúricos por causa de grave doença renal. O extravasamento da ureia pode provocar trombose ou dor e ela não deve ser administrada a pacientes com função hepática comprometida por causa do risco de elevação dos níveis sanguíneos de amônia. Manitol e ureia são contraindicados em pacientes com sangramento craniano grave. A glicerina é metabolizada e pode provocar hiperglicemia.

Usos terapêuticos. Um uso para manitol é no tratamento da síndrome de desequilíbrio da diálise. A remoção muito rápida dos solutos do fluido extracelular pela hemodiálise leva a uma redução na osmolalidade deste fluido. Consequentemente, a água se desloca do compartimento extracelular para o compartimento intracelular, provocando hipotensão e sintomas no SNC (cefaleia, náusea, câibras musculares, inquietação, depressão do SNC e convulsões). Os diuréticos osmóticos aumentam a osmolalidade do compartimento do fluido extracelular e portanto deslocam a água de volta para o compartimento extracelular.

Ao aumentar a pressão osmótica do plasma, os diuréticos osmóticos extraem água dos olhos e do cérebro. Todos os diuréticos osmóticos são usados para controlar a pressão intraocular durante os ataques agudos de glaucoma e para reduções rápidas na pressão intraocular no pré-operatório e pós-operatório em pacientes que precisam de cirurgia ocular. O manitol e a ureia também são usados para reduzir edema e massa do cérebro antes e após neurocirurgias.

INIBIDORES DO SIMPORTE DE $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ (DIURÉTICOS DE ALÇA, DIURÉTICOS DE ALTA POTÊNCIA)

Os fármacos neste grupo de diuréticos inibem a atividade do simporte $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ no ramo ascendente espesso da alça de Henle, por isto são chamados de *diuréticos de alça*. Embora o túbulo proximal reabsorva cerca de 65% do Na^+ filtrado, os diuréticos que atuam apenas neste túbulo possuem eficácia limitada porque o ramo ascendente espesso tem uma maior capacidade de reabsorção e reabsorve grande parte do material rejeitado. Os diuréticos que atuam predominantemente em locais depois do ramo ascendente espesso também possuem eficácia limitada porque apenas uma pequena porcentagem da carga de Na^+ filtrado alcança estes locais mais distantes.

Em contraste, os inibidores do simporte $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ no ramo ascendente espesso são muito eficazes e por este motivo também são chamados de *alta potência*. A eficácia dos inibidores do simporte $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ no ramo ascendente espesso da alça de Henle é uma combinação de dois fatores. (1) Aproximadamente 25% da carga de Na^+ filtrada é reabsorvida pelo ramo ascendente espesso e (2) os segmentos do néfron depois do ramo ascendente espesso não possuem a capacidade de reabsorção para recuperar o fluxo de material rejeitado que sai pelo ramo ascendente espesso.

Química. Os inibidores do simporte $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ são um grupo com características químicas diferentes (Quadro 25-4). Apenas a furosemda, bumetanida, ácido etacrínico e torsemida estão disponíveis no momento nos EUA. A furosemda e a bumetanida contêm um núcleo de sulfonamida. O ácido etacrínico é um derivado do ácido fenoxiacético e a torsemida é uma sulfonilureia.

Mecanismo e local de ação. Os inibidores do simporte $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ atuam principalmente no ramo ascendente espesso. A microperfusão do TCD demonstra que os diuréticos de alça aumentam a liberação dos solutos para fora da alça de Henle. A microperfusão *in situ* da alça de Henle e microperfusão *in vitro* do CTAL também indicam a inibição do transporte por pequenas concentrações de furosemda no perfusado. Alguns inibidores do simporte $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ também possuem efeitos adicionais no túbulo proximal, entretanto, a importância destes efeitos é desconhecida.

Acreditava-se inicialmente que o Cl^- era transportado por um transportador eletrogênico ativo primário na membrana luminal independente do Na^+ . A descoberta de um simporte $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ sensível a furosemda em outros tecidos levou a uma investigação mais cuidadosa da dependência de Na^+ do transporte de Cl^- em CTAL perfundido isolado de coelhos. A remoção cuidadosa de Na^+ do perfusado luminal demonstrou a dependência do transporte do Cl^- ao Na^+ .

Atualmente, o conceito de que o fluxo de Na^+ , K^+ e Cl^- a partir do lúmen para as células epiteliais no ramo ascendente espesso é mediado por um simporte $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ é bem aceito (Figura 25-7). Este simporte captura a energia livre do gradiente eletroquímico de Na^+ estabelecido pela bomba basolateral de Na^+ e fornece o transporte “rio acima” de K^+ e Cl^- para a célula. Os canais de K^+ na membrana luminal (chamados de ROMK) fornecem uma via de condução para a reciclagem apical deste cátion e os canais basolaterais de Cl^- (chamados de CLC-Kb) fornecem um mecanismo de saída basolateral para Cl^- . As membranas luminiais das células epiteliais no ramo ascendente espesso possuem uma grande via de condução (canais) para o K^+ , portanto, a voltagem da membrana apical é determinada pelo potencial de equilíbrio para K^+ (E_K) e está hiperpolarizada. Em contraste, a membrana basolateral tem uma grande via de condução (canais) para Cl^- , de modo que a voltagem da membrana basolateral é menos negativa que E_K , ou seja, a condutância para Cl^- despolariza a membrana basolateral. A hiperpolarização da membrana luminal e a despolarização da membrana basolateral resultam em uma diferença de potencial transepitelial de ~10mV, com o lúmen positivo em relação ao espaço intersticial. Esta diferença

Quadro 25-4

Inibidores do simporte $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ (diuréticos de alça, diuréticos de alta potência)

FÁRMACO	ESTRUTURA	POTÊNCIA RELATIVA	DISPONIBILIDADE ORAL	MEIA-VIDA (HORAS)	VIA DE ELIMINAÇÃO
Furosemida		1	~ 60%	~ 1,5	~ 65% R, ~ 35% M ^b
Bumetanida		40	~ 80%	~ 0,8	~ 62% R, ~ 38% M
Ácido etacrínico		0,7	~ 100%	~ 1	~ 67% R, ~ 33% M
Torseמידa		3	~ 80%	~ 3,5	~ 20% R, ~ 80% M
Axoseמידa ^a		1	~ 12%	~ 2,5	~ 27% R, ~ 63% M
Piretanida ^a		3	~ 80%	0,6-1,5	~ 50% R, ~ 50% M
Tripamid ^a		ID	ID	ID	ID

^aNão disponível nos EUA. ^bPara furosemida, o metabolismo ocorre principalmente no rim. Abreviações: R, excreção renal do fármaco intacto; M, metabolismo; ID, dados insuficientes

de potencial do lúmen positivo repele os cátions (Na^+ , Ca^{2+} e Mg^{2+}) e, desta forma, fornece uma força motriz importante para o fluxo paracelular destes cátions no espaço intersticial.

Os inibidores do simporte $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ ligam-se a este simporte no ramo ascendente espesso e bloqueiam sua função, virtualmente paralisando o transporte de sal neste segmento do néfron. O mecanismo molecular pelo qual esta classe de fármacos bloqueia

o simporte $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ é desconhecido, mas a evidência sugere que estes fármacos atacam o local de ligação do Cl^- localizado no domínio transmembranaral do simporte (Isenring e Forbush, 1997). Os inibidores do simporte $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ também inibem a reabsorção de Ca^{2+} e de Mg^{2+} no ramo ascendente espesso ao anular a diferença de potencial transepitelial que é a forma motriz dominante para reabsorção destes cátions.

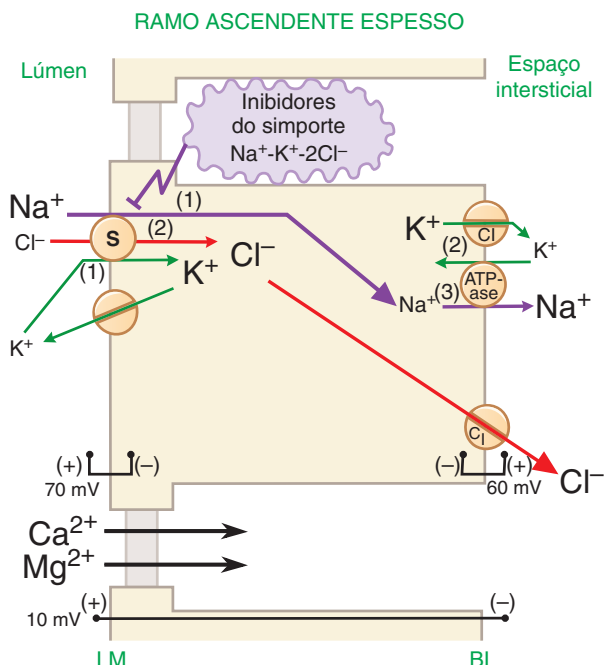


Figura 25-7 Reabsorção do Na^+ no ramo ascendente espesso e mecanismo de ação diurética dos inibidores do simporte $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$. Os números em parênteses indicam a estequiometria. As voltagens indicadas são as diferenças de potencial através da membrana ou célula indicada. Os mecanismos ilustrados aqui se aplicam aos segmentos medular, cortical e pós-maculário do ramo ascendente espesso. S, simporte; CI, canal iônico; BL, membrana basolateral; LM, membrana luminal.

Os simportes $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ são uma importante família de transporte de moléculas encontrada em muitos epitélios de secreção e absorção. A glândula retal do tubarão da espécie *Spiny dogfish* (cação espinhento) é uma fonte particularmente rica da proteína e um cDNA que codifica um simporte $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ foi isolado da biblioteca* de cDNA obtido da glândula retal do tubarão cação através de triagem com anticorpos para o simporte de tubarão (Xu e cols., 1994). A clonagem molecular revelou uma sequência de 1.191 resíduos de aminoácidos contendo 12 supostos domínios de transporte de membrana ladeado por longas terminações N e C no citoplasma. A expressão desta proteína resultou em um simporte $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ que era sensível a bumetanida. O cDNA do simporte $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ glândula retal do tubarão foi usado posteriormente para fazer uma triagem do banco de cDNA colônico humano que forneceu sondas de cDNA do simporte $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ para este tecido. Estas últimas sondas foram usadas para fazer a varredura dos bancos medulares e corticais renais, o que permitiu clonar o simporte $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ renal do coelho (Payne e Forbush, 1994). Este simporte tem comprimento de 1.099 aminoácidos, é 61% idêntico ao simporte $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ secretor do tubarão, tem 12 hélices transmembranas previstas e contém grandes regiões citoplasmáticas terminais N e C. Estudos posteriores demonstraram que existem duas variedades de simportes $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ (Kaplan e cols., 1996). O simporte “absorvente” (chamado de *ENCC2*, *NKCC2*, ou *BSC1*) é expresso apenas no rim, está localizado na membrana apical e nas vesículas intracelulares subapicais do ramo ascendente espesso e é regulado pelo AMP cíclico/PKA (Obermüller e cols.,

1996; Plata e cols., 1999). Pelo menos seis isoformas diferentes do simporte absorvente são geradas pela junção alternada de mRNA (Mount e cols., 1999), e a junção alternada do simporte absorvente determina a dependência do transporte de K^+ (Plata e cols., 2001). O simporte “secretor” (chamado de *ENCC3*, *NKCC1*, ou *BSC2*) é uma proteína “governante” amplamente expressa e, nas células epiteliais, está localizada na membrana basolateral. A afinidade dos diuréticos de alça para o simporte secretor é de alguma forma menor para o simporte absorvente (p. ex., diferença de 4 vezes para bumetanida). Foi proposto um modelo de simporte $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ com base na ligação ordenada de íons a este simporte (Lytle e cols., 1998). As mutações nos genes que codificam o simporte $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ absorvente, o canal K^+ apical, o canal Cl^- basolateral ou a subunidade Barttin do canal de cloreto são as causas da síndrome de Bartter (alcalose hipopotassêmica hereditária com perda de sal e hipotensão) (Simon e Lifton, 1998).

Efeitos na excreção urinária. Graças ao bloqueio do simporte $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$, os diuréticos de alça aumentam muito a excreção urinária de Na^+ e de Cl^- (ou seja, até 25% da carga de Na^+ filtrado). A anulação da diferença do potencial transepitelial também causa marcantes aumentos na excreção de Ca^{2+} e Mg^{2+} . Administrados em quantidade excessiva, os diuréticos de alça podem levar a desidratação e depleção dos eletrólitos. Alguns dos diuréticos de alça derivados da sulfonamida (p. ex., furosemida), mas não todos (p. ex., bumetanida), possuem uma fraca atividade inibidora da anidrase carbônica. Os fármacos com atividade inibidora da anidrase carbônica aumentam a excreção urinária do HCO_3^- e fosfato. O mecanismo pelo qual a inibição da anidrase carbônica aumenta a excreção de fosfato é desconhecido. Todos os inibidores do simporte $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ aumentam a excreção urinária de K^+ e de ácido titulável. Este efeito ocorre em parte por causa do aumento da liberação de Na^+ para o túbulo distal. O mecanismo pelo qual a liberação distal aumentada de Na^+ potencializa a excreção de K^+ e H^+ está descrito na seção sobre inibidores dos canais de Na^+ . Outros mecanismos que contribuem para potencializar a excreção de K^+ e H^+ incluem a potencialização de secreção do íon dependente do fluxo pelo ducto coletor, liberação não osmótica de vasopressina e ativação do eixo renina-angiotensina-aldosterona.

Com o uso agudo, os diuréticos de alça aumentam a excreção de ácido úrico, enquanto a administração crônica reduz a excreção deste ácido. Os efeitos crônicos dos diuréticos de alça na excreção do ácido úrico podem ocorrer por causa da potencialização do transporte no túbulo proximal ou secundários a depleção de volume, levando ao aumento da reabsorção de ácido úrico ou competição entre o diurético e o ácido úrico pelo mecanismo secretor de ácido orgânico no túbulo proximal, levando a redução na secreção de ácido. A hiperuricemia assintomática é uma consequência comum dos diuréticos de alça, mas em raros casos são relatados episódios dolorosos de gota.

Ao bloquear a reabsorção ativa de NaCl no ramo ascendente espesso, os inibidores do simporte de $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ interferem com uma etapa crítica no mecanismo

* N. de R.T. Chama-se biblioteca a uma coleção de sequências de DNA.

que produz um interstício medular hipertônico. Portanto, os diuréticos de alça bloqueiam a capacidade do rim em concentrar urina durante a hidropenia. Como o ramo ascendente espesso é parte do segmento diluente, os inibidores do simporte $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ também comprometem de forma marcante a capacidade do rim em excretar urina diluída durante a diurese da água.

Efeitos na hemodinâmica renal. Se a depleção do volume é evitada ao repor as perdas de fluidos, os inibidores do simporte $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ geralmente aumentam o FSR e o redistribuem para o córtex mediano. Entretanto, os efeitos no FSR são variáveis. O mecanismo de aumento no FSR é desconhecido, mas pode envolver as prostaglandinas. Os fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) atenuam a resposta dos diuréticos de alça em parte ao evitar o aumento do FSR mediado pelas prostaglandinas. Os diuréticos de alça bloqueiam a RTG ao inibir o transporte de sal na mácula densa de modo que ela não pode mais detectar as concentrações de NaCl no fluido tubular. Portanto, diferente dos inibidores da anidrase carbônica, os diuréticos de alça não reduzem a TFG ao ativar a RTG. Os diuréticos de alça são poderosos estimulantes da liberação da renina. Este efeito ocorre por causa da interferência com o transporte de NaCl pela mácula densa e se ocorrer depleção do volume, da ativação reflexa do sistema nervoso central e estimulação do mecanismo barorreceptor intrarenal. As prostaglandinas, em particular a prostaciclina, podem ter um papel importante na mediação da resposta da liberação da renina aos diuréticos de alça.

Outras ações. Os diuréticos de alça podem provocar efeitos vasculares diretos. Estes diuréticos, em particular a furosemida, aumentam de forma aguda a capacitância venosa sistêmica e desta forma reduzem a pressão de enchimento do ventrículo esquerdo. Este efeito, que pode ser mediado pelas prostaglandinas e requer rins intactos, beneficia os pacientes com edema pulmonar antes que ocorra diurese. A furosemida e o ácido etacrínico podem inibir a Na^+ , $\text{K}^+\text{-ATPase}$, glicólise, respiração mitocondrial, a bomba de Ca^{2+} mitocondrial, adenililciclase, fosfodiesterase e a prostaglandina desidrogenase, entretanto, estes efeitos não têm importância terapêutica. *In vitro*, altas doses dos inibidores do simporte $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ podem inibir o transporte de eletrólitos em vários tecidos. Apenas no ouvido interno, onde as alterações na composição de eletrólitos da endolinfa podem contribuir para ototoxicidade induzida por fármacos, este efeito é clinicamente importante. A ototoxicidade irreversível é mais comum com doses maiores, com a administração IV rápida e durante a terapia concomitante com outros fármacos conhecidos por serem ototóxicos (p. ex., antibióticos aminoglicosídeos, cisplatina, vancomicina).

Absorção e eliminação. O Quadro 25-1 lista as biodisponibilidades orais, meia-vida plasmática e vias de eliminação dos inibidores do simporte $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$. Como a furosemida, a bumetanida, o ácido etacrínico e a torsemida ligam-se extensivamente a proteínas plasmáticas, a liberação destes fármacos para os túbulos pela filtração é limitada. Entretanto, eles são secretados de forma eficiente pelo sistema de transporte de ácidos orgânicos no túbulo proximal, e portanto obtêm acesso a seus locais de ligação no simporte $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ na membrana luminal do ramo ascendente espesso. A probenecida desloca a curva

concentração plasmática-resposta da furosemida para a direita ao inibir competitivamente a secreção da furosemida pelo sistema de transporte de ácidos orgânicos.

Aproximadamente 65% da furosemida são excretados inalterados na urina, o restante é conjugado com ácido glicurônico nos rins. Desta forma, em pacientes com doença renal, e sem doença hepática, a meia-vida de eliminação da furosemida é prolongada. Em contraste, a bumetanida e torsemida apresentam significativo metabolismo hepático, de modo que a meia-vida de eliminação destes diuréticos de alça é prolongada pela doença hepática, mas não pela doença renal.

Embora a disponibilidade oral média da furosemida seja aproximadamente 60%, a sua biodisponibilidade varia (10-100%). Em contraste, as disponibilidades orais de bumetanida e torsemida são elevadas. Pacientes com insuficiência cardíaca apresentam menor incidência de hospitalização e melhor qualidade de vida com torsemida do que com furosemida, talvez por causa da absorção mais confiável da torsemida.

Como uma classe, os diuréticos de alça possuem meia-vida de eliminação curta e não estão disponíveis preparações de liberação prolongada. Consequentemente, na maioria das vezes o intervalo da administração é muito curto para manter níveis adequados destes diuréticos no lúmen tubular. Note que a torsemida tem meia-vida mais longa do que outros agentes disponíveis nos EUA (Quadro 25-4). A medida que a concentração do diurético de alça no lúmen tubular decai, os néfrons começam a reabsorver avidamente o Na^+ , que na maioria das vezes anula o efeito geral do diurético de alça sobre o Na^+ total do corpo. Este fenômeno de “retenção de Na^+ pós-diurético” pode ser superado pela captação restrita de Na^+ dietético ou pela administração mais frequente do diurético (Ellison, 1999). A furosemida, com sua meia-vida curta, produz com frequência resposta ruim quando administrada uma vez ao dia apenas, um erro clínico comum.

Toxicidade, efeitos adversos, contraindicações, interações medicamentosas. Os efeitos adversos não relacionados com a eficácia do diurético são raros e a maioria dos efeitos adversos ocorre por causa das anormalidades do equilíbrio de fluido e de eletrólitos. O uso exagerado destes diuréticos pode provocar grave depleção do Na^+ total do corpo.

Este efeito pode se manifestar como hiponatremia e/ou depleção do volume do fluido extracelular, associado a hipotensão, RTG reduzida, colapso circulatório, episódios tromboembólicos e, em pacientes com doença hepática, encefalopatia hepática. O aumento da liberação de Na^+ no túbulo distal, em particular quando combinado com a ativação do sistema renina-angiotensina, leva ao aumento da excreção urinária de K^+ e H^+ , provocando uma alcalose hipoclorêmica. Se a captação dietética de K^+ não for suficiente, pode surgir hipopotassemia, que pode induzir arritmias cardíacas, principalmente em pacientes usando glicosídeos cardíacos. O aumento da excreção de Mg^{2+} e de Ca^{2+} pode provocar hipomagnesemia (um fator de risco para arritmias cardíacas) e hipocalcemia (em raros casos, leva a tetania). Evidência recente sugere que os diuréticos de alça devem ser evitados nas mulheres pós-menopausa com osteopenia, nas quais a excreção de Ca^{2+} pode ter efeitos prejudiciais no metabolismo ósseo (Rejnmark e cols. 2003).

Os diuréticos de alça podem provocar ototoxicidade que surge como zumbido, comprometimento da audição, surdez, vertigem e sensação de ouvido entupido. O comprometimento da audição

e a surdez são, em geral, mas nem sempre, reversíveis. A ototoxicidade ocorre com maior frequência com a administração intravenosa rápida e com menor frequência com a administração oral. Parece que o ácido etacrínico induz ototoxicidade com maior frequência do que outros diuréticos de alça e deve ser reservado para o uso apenas em pacientes que não conseguem tolerar outros diuréticos de alça. Os diuréticos de alça também podem provocar hiperuricemia (em alguns casos provocando gota) e hiperglicemia (em raros casos precipitando o diabetes melito) e podem aumentar os níveis plasmáticos do colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL) e triglicerídeos enquanto reduz os níveis plasmáticos do colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL). Outros efeitos adversos incluem exantemas de pele, fotossensibilidade, parestesias, depressão da medula óssea e distúrbios do trato GI. A intolerância à glicose pode ser demonstrada com frequência, mas foi relatada precipitação de diabetes melito apenas em raros casos.

As contraindicações para o uso dos diuréticos de alça incluem grave depleção de Na^+ e volume, hipersensibilidade às sulfonamidas (para diuréticos de alça a base de sulfonamida) e anúria não responsiva a uma dose de teste do diurético.

As interações medicamentosas podem ocorrer quando os diuréticos de alça são coadministrados com:

- Aminoglicosídeos, carboplatina, paclitaxel e vários outros agentes (sinergismo da ototoxicidade).
- Anticoagulantes (aumento da atividade anticoagulante).
- Glicosídeos digitálicos (aumento das arritmias induzidas pelos digitálicos).
- Lítio (aumento dos níveis plasmáticos do lítio).
- Propranolol (aumento dos níveis plasmáticos do propranolol).
- Sulfonilureias (hiperglicemia).
- Cisplatina (risco aumentado de ototoxicidade induzida por diurético).
- AINEs (resposta diurética reduzida e toxicidade por salicilato quando administrados com altas doses de salicilatos).
- Probenecida (resposta diurética reduzida).
- Diuréticos tiazídicos (sinergismo da atividade diurética de ambos os fármacos levando a profunda diurese).
- Anfotericina B (aumento do potencial para nefrotoxicidade e toxicidade e intensificação do desequilíbrio eletrolítico).

Usos terapêuticos. Todos os diuréticos de alça, exceto torsemida, estão disponíveis como formulações orais e injetáveis. A bumetanida é indicada para administração 1 vez/dia e pode ser usada por pacientes alérgicos a furosemida (a proporção de conversão de bumetanida: furosemida é de aproximadamente 1:40). O uso principal dos diuréticos de alça é no tratamento do edema pulmonar agudo. Um rápido aumento na capacitância venosa junto com uma rápida natriurese reduz as pressões de enchimento do ventrículo esquerdo e portanto alivia rapidamente o edema pulmonar. Os diuréticos de alça também são usados amplamente para tratamento de insuficiência cardíaca congestiva crônica quando se deseja reduzir o volume de fluido extracelular para minimizar a congestão venosa e pulmonar (Capítulo 28). Sob este aspecto, uma metanálise de testes clínicos randomizados demonstra que os diuréticos produzem uma significativa redução na mortalidade e no risco de piora da insuficiência cardíaca,

assim como uma melhora na capacidade de exercícios (Faris e cols., 2002).

Os diuréticos são usados amplamente para tratar hipertensão (Capítulo 28) e foram conduzidos estudos clínicos controlados que demonstraram reduzida morbidade e mortalidade com os inibidores do simporte $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ (tiazidas e diuréticos semelhantes a tiazidas), mas não os inibidores do simporte $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$. Contudo, parece que os inibidores do simporte $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ reduzem a pressão sanguínea de modo tão eficiente quanto os inibidores do simporte $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ enquanto provocam pequenas perturbações no perfil lipídico. Entretanto, a potência relativa e as meias-vidas curtas de eliminação dos diuréticos de alça faz com eles sejam menos úteis para hipertensão que os diuréticos tiazídicos.

O edema da síndrome nefrótica é refratário na maioria dos casos aos diuréticos menos potentes, e, com frequência, os diuréticos de alça são frequentemente os únicos fármacos capazes de reduzir o edema compacto associado a esta doença renal. Os diuréticos de alça também são empregados no tratamento do edema e ascite da cirrose hepática, deve-se ter cuidado para não induzir contração de volume. Em pacientes com *overdose* de um fármaco, os diuréticos de alça podem ser usados para induzir diurese forçada e facilitar a eliminação renal mais rápida do fármaco em questão. Os diuréticos de alça, combinados com a administração de soro fisiológico isotônico para evitar depleção do volume, são usados para tratar hipercalcemia. Eles interferem com a capacidade dos rins em produzir urina concentrada. Consequentemente, sua combinação com soro fisiológico hipertônico é útil para o tratamento de hiponatremia com risco de morte.

Os diuréticos de alça também são usados para tratar edema associado a doença renal crônica. Com frequência são necessárias doses maiores destes diuréticos em pacientes com doença renal crônica. A curva de dose-resposta é deslocada para direita (Figura 25-8). Estudos em animais demonstraram que os diuréticos de alça aumentam P_{GC} ao ativar o sistema renina-angiotensina, um efeito que poderia acelerar a lesão renal (Lane e cols., 1998). A maioria dos pacientes com ARF recebe uma dose de teste de um diurético de alça em uma tentativa para converter ARF oligúrica em ARF não oligúrica. Entretanto, não existe evidência de que os diuréticos de alça evitam ATN ou melhoram o desfecho em pacientes com ARF, e, como já foi mencionada, a frequência de efeitos indesejáveis aumenta com a dose.

INIBIDORES DO SIMPORTE $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ (TIAZIDAS E DIURÉTICOS SEMELHANTES A TIAZIDAS)

As benzotiadiazidas foram sintetizadas em um esforço para aumentar a potência dos inibidores da anidrase carbônica. Entretanto, diferente dos inibidores da anidrase carbônica (que aumentam principalmente a excreção de NaHCO_3), as benzotiadiazidas aumentam principalmente a excreção de NaCl , um efeito que foi demonstrado como sendo independente da inibição da anidrase carbônica.

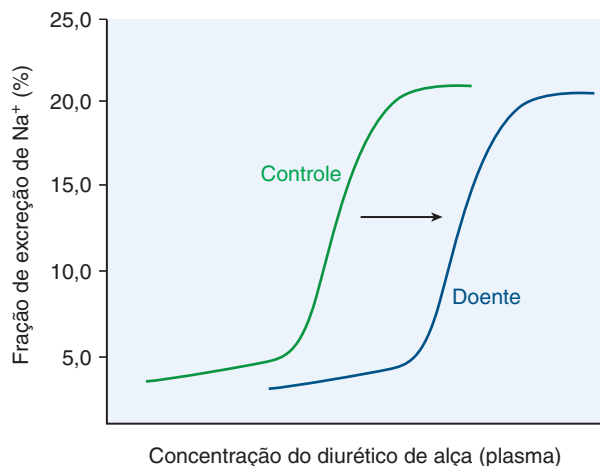


Figura 25-8 Curva dose-resposta da furosemida na doença renal crônica. Com a doença renal crônica, a curva dose-resposta da furosemida e de outros diuréticos de alça se desloca para direita. Isto pode ocorrer como resultado do comprometimento da secreção do túbulo proximal. Isto pode ocorrer por pelo menos dois motivos: (1) competição pela captação peritubular e secreção luminal por ânions orgânicos que se acumulam na ureia como urato e acidose metabólica (2).

Química. Os inibidores do simporte $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ são sulfonamidas (Quadro 25-5) e muitos são análogos do 1,2,4-benzotiadiazina-1, 1-dióxido. Como os inibidores originais do simporte $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ eram derivados da benzotiadiazina, esta classe de diuréticos ficou conhecida como *diuréticos tiazídicos*. Desta forma, foram desenvolvidos fármacos que são farmacologicamente similares aos diuréticos tiazídicos, mas não são tiazidas e são chamados *diuréticos semelhantes a tiazida*. O termo *diuréticos tiazídicos* é usado aqui para citar todos os membros da classe dos inibidores do simporte $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$.

Mecanismo e local de ação. Alguns estudos usando técnicas de separação de gotículas (*split-droplet*) e microperfusão estacionária descreveram reduções na reabsorção do túbulo proximal pelos diuréticos tiazídicos, entretanto, estudos de microperfusão de fluxo livre não demonstraram de forma consistente o aumento da liberação do soluto para fora do túbulo proximal após a administração das tiazidas. Em contraste, estudos de micropuntura e microperfusão *in situ* indicam claramente que estes diuréticos inibem o transporte de NaCl no TCD. O TCD expressa os locais de ligação da tiazida e é aceito como o principal local de ação destes diuréticos, o túbulo proximal pode representar um segundo local de ação.

A Figura 25-9 ilustra o modelo atual de transporte de eletrólitos no TCD. Como ocorre com os segmentos do néfron, o transporte é acionado por uma bomba de Na^+ na membrana basolateral. A energia livre no gradiente eletroquímico para Na^+ é aproveitada por um simporte $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ na membrana luminal que desloca o Cl^- para a célula epitelial contra seu gradiente eletroquímico. O Cl^- então sai pela membrana basolateral de forma passiva por um canal de Cl^- . Os diuréticos tiazídicos inibem o simporte $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$. Neste aspecto,

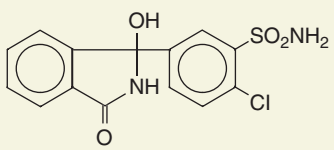
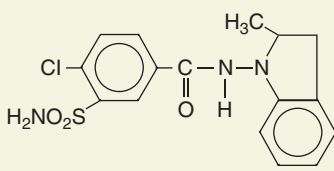
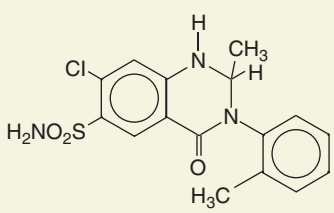
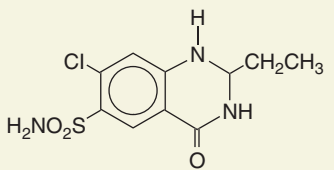
a ligação de Na^+ ou Cl^- a este simporte modifica a inibição deste induzida pela tiazida, sugerindo que o local de ligação da tiazida é compartilhado ou alterado por Na^+ e Cl^- .

Usando uma estratégia de expressão funcional (captação de Na^+ dependente do Cl^- nos oócitos de *Xenopus*), Gamba e colaboradores (1993) isolaram um clone cDNA da bexiga urinária do linguado da espécie *Pleuronectes americanus* que codifica um simporte $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$. Assim, o simporte $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ é inibido por vários diuréticos tiazídicos (mas não pela furosemida, acetazolamida ou um derivado da amilorida) e tem 12 supostos domínios de transporte de membrana e sua sequência é 47% idêntica ao simporte $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ clonado da glândula retal do tubarão cação. Consequentemente, os simportes $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ de ratos e de seres humanos foram clonados. O simporte $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ humano tem uma sequência prevista de 1.021 aminoácidos, 12 domínios transmembrana e 2 amino e carboxiterminações intracelulares hidrofílicas e mapeada para o cromossomo 16q13. O simporte $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ (chamado de ENCCI ou TSC) é expresso predominantemente nos rins e está localizado na membrana apical das células epiteliais do TCD (Bachmann e cols., 1995). A expressão do simporte $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ é regulada pela aldosterona (Velázquez e cols., 1996). As mutações neste simporte provocam uma forma de alcalose hipotassêmica hereditária chamada de síndrome de Gitelman (Simon e Lifton, 1998).

Efeitos na excreção urinária. Como seria esperado a partir do seu mecanismo de ação, os inibidores do simporte $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ aumentam a excreção de Na^+ e Cl^- . Entretanto, as tiazidas são apenas moderadamente eficazes (ou seja, a excreção máxima da carga de Na^+ filtrada é de apenas 5%), porque cerca de 90% da carga de Na^+ filtrado é reabsorvida antes de alcançar o TCD. Alguns diuréticos tiazídicos também são fracos inibidores da anidrase carbônica, um efeito que aumenta a excreção de HCO_3^- e fosfato e provavelmente é responsável pelos seus fracos efeitos no túbulo proximal. Da mesma forma que os inibidores do simporte $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$, os inibidores do simporte $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ aumentam o K^+ e a excreção do ácido titulável através dos mesmos mecanismos discutidos para os diuréticos de alça. A administração aguda de tiazida aumenta a excreção de ácido úrico. Entretanto, a excreção de ácido úrico é reduzida após a administração crônica pelos mesmos mecanismos discutidos para os diuréticos de alça. Os efeitos agudos dos inibidores do simporte $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ na excreção do Ca^{2+} são variáveis; com a administração crônica, os diuréticos tiazídicos reduzem a excreção de Ca^{2+} . O mecanismo envolve a reabsorção proximal aumentada graças ao volume de depleção, assim como os efeitos diretos das tiazidas para aumentar a reabsorção de Ca^{2+} no TCD. Os diuréticos tiazídicos podem provocar leve magnesúria através de um mecanismo pouco compreendido e existe uma consciência crescente de que o uso prolongado dos diuréticos tiazídicos pode provocar deficiência de magnésio, particularmente nos idosos. Como os inibidores do simporte $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ inibem o transporte do segmento diluente cortical, estes diuréticos atenuam a capacidade do rim em excretar urina diluída durante a diurese. Entretanto, como o TCD não está envolvido no mecanismo que gera

Quadro 25-5

Inibidores do simporte $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ (diuréticos tiazídicos e semelhantes)

FÁRMACO	ESTRUTURA	POTÊNCIA RELATIVA	DISPONIBILIDADE ORAL	MEIA-VIDA (HORAS)	VIA DE ELIMINAÇÃO
Bendroflumetiazida	$\text{R}_2 = \text{H}$, $\text{R}_3 = \text{CH}_2\text{-}$  , $\text{R}_6 = \text{CF}_3$	10	~ 100%	3–3,9	~ 30% R, ~ 70% M
Clorotiazida	(Insaturado entre C3 e C4)	0,1	9 a 56% (dependente da dose)	~ 1,5	R
Hidroclorotiazida		1	~ 70%	~ 2,5	R
Hidroflumetiazida		1	~ 50%	~ 17	40-80% R, 20-60% M
Metilclotiazida		10	ID	ID	M
Polítiazida	$\text{R}_2 = \text{CH}_3$, $\text{R}_3 = \text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CF}_3$, $\text{R}_6 = \text{Cl}$	25	~ 100%	~ 25	~ 25% R, ~ 75% M
Triclormetiazida		25	ID	2,3-7,3	R
Clortalidona		1	~ 65%	~ 47	~ 65% R, ~ 10% B, ~ 25% U
Indapamida		20	~ 93%	~ 14	M
Metolazina		10	~ 65%	ID	~ 80% R, ~ 10% B, ~ 10% U
Quinetazona		1	ID	ID	ID

Abreviações: R, excreção renal do fármaco intacto; M, metabolismo; B, excreção do fármaco intacto na bile; U, via de eliminação desconhecida; ID, dados insuficientes.

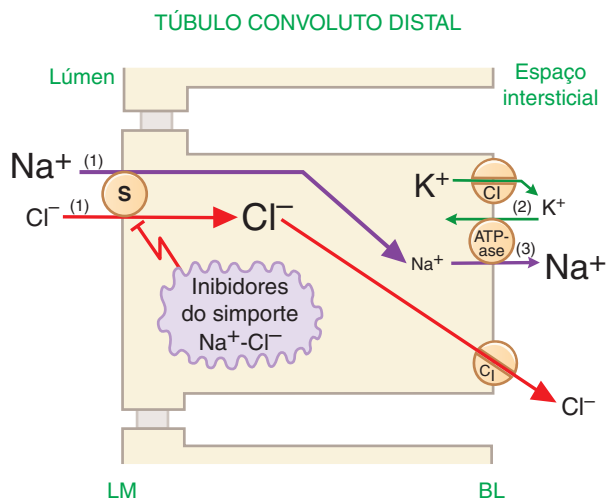


Figura 25-9 Reabsorção de NaCl no túbulo convoluta distal e mecanismo de ação diurética dos inibidores do simporte $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$. Os números em parênteses indicam a estequiometria. S, simporte; Cl, canal iônico; BL, membrana basolateral; LM, membrana luminal

um interstício medular hipertônico, os diuréticos tiazídicos não alteram a capacidade do rim em concentrar urina durante a hidropenia.

Efeitos na hemodinâmica renal. Em geral, os inibidores do simporte $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ não afetam o FSR e reduzem apenas variavelmente a TFG graças aos aumentos na pressão intratubular. Como as tiazidas atuam em um ponto após a mácula densa, eles têm pouca ou nenhuma influência na RTG.

Outras ações. Os diuréticos tiazídicos podem inibir os nucleotídeos cíclicos fosfodiesterases, o consumo de O_2 pela mitocôndria e a captação renal dos ácidos graxos, entretanto, estes efeitos não têm importância clínica.

Absorção e eliminação. O Quadro 25-2 lista os parâmetros farmacocinéticos dos inibidores do simporte $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$.

Observe a ampla faixa de meias-vidas para esta classe de fármacos. As sulfonamidas são ácidos orgânicos e, portanto, são secretadas no túbulo proximal através da via de secreção de ácidos orgânicos. Como as tiazidas devem ter acesso para o lúmen tubular para inibir o simporte $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$, fármacos como a probenecida podem atenuar a resposta diurética a tiazidas ao competir pelo transporte para o túbulo proximal. Entretanto, a ligação a proteínas plasmáticas varia consideravelmente entre os diuréticos tiazídicos e este parâmetro determina a contribuição da filtração na liberação tubular de uma tiazida específica.

Toxicidade, efeitos adversos, contraindicações, interações medicamentosas. Raramente os diuréticos tiazídicos provocam distúrbios do SNC (p. ex., vertigem, parestesias, xantopsia e fraqueza), do GI (p. ex., anorexia, náuseas, vômitos, câibras, diarreia, constipação, colecistite e pancreatite), hematológicas (p. ex., discrasias sanguíneas) e dermatológicas (p. ex., fotossensibilidade e exantemas). A

incidência de disfunção erétil é maior com os inibidores do simporte $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ do que com vários outros agentes anti-hipertensivos (p. ex., antagonistas do receptor β -adrenérgico, bloqueadores do canal de Ca^{2+} ou inibidores da enzima conversora de angiotensina) (Grimm e cols., 1997), mas geralmente é tolerável. Como ocorre com os diuréticos de alça, os efeitos adversos mais graves das tiazidas estão relacionados com anormalidades do equilíbrio de fluido e eletrólitos. Estes efeitos adversos incluem depleção do volume extracelular, hipotensão, hipopotassemia, hiponatremia, hipocloremia, alcalose metabólica, hipomagnesemia, hipercalcemia e hiperuricemia. Os diuréticos tiazídicos provocam hiponatremia fatal ou quase fatal, e alguns pacientes apresentam risco recorrente de hiponatremia quando expostos novamente às tiazidas.

Estes diuréticos também reduzem a tolerância à glicose, e o diabetes melito latente pode ser desmascarado durante a terapia. Surgiram questões recentes em estudos randomizados prospectivos para redução da pressão arterial sobre uma incidência crescente de diabetes melito tipo II comparada com outros agentes anti-hipertensivos, como os inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores do receptor de angiotensina. O mecanismo da tolerância à glicose prejudicada não está totalmente compreendido, mas parece que envolve a redução da secreção da insulina e alterações no metabolismo da glicose. A hiperglicemia pode estar relacionada de alguma forma com a depleção do K^+ de modo que a hiperglicemia é reduzida quando o K^+ é administrado junto com o diurético. Além de contribuir para a hiperglicemia, a hipopotassemia induzida pela tiazida compromete seu efeito anti-hipertensivo e a proteção cardiovascular (Franse e cols., 2000) sustentados pelas tiazidas em pacientes hipertensos. Os diuréticos tiazídicos também podem aumentar os níveis plasmáticos de HDL-colesterol, colesterol total e triglicerídeos totais. Os diuréticos tiazídicos são contraindicados a pessoas hipersensíveis às sulfonamidas.

Com relação a interações medicamentosas, os diuréticos tiazídicos podem reduzir os efeitos dos anticoagulantes, agentes uricosúricos usados para tratar gota, sulfonilureias e insulina e podem aumentar os efeitos dos anestésicos, diazóxido, glicosídeos digitálicos, lítio, diuréticos de alça e vitamina D. A efetividade dos diuréticos tiazídicos pode ser reduzida por AINEs, inibidores não seletivos ou seletivos da COX-2 e sequestrantes dos ácidos biliares (absorção reduzida das tiazidas). A anfotericina B e os corticosteroides aumentam o risco de hipopotassemia induzida por estes diuréticos.

Uma interação medicamentosa potencialmente letal justifica uma ênfase especial na que envolve os diuréticos tiazídicos e a quinidina. O prolongamento do intervalo QT causado pela quinidina pode levar ao desenvolvimento de taquicardia ventricular polimórfica (*torsade de pointes*) ao acionar a atividade originada a partir de pós-despolarizações prévias (Capítulo 29). A *torsade de pointes* pode deteriorar para fibrilação ventricular fatal. A hipopotassemia aumenta o risco de *torsade de pointes* induzida pela quinidina e os diuréticos tiazídicos provocam hipopotassemia. A depleção de K^+ induzida por este diurético pode ser responsável por muitos casos de *torsade de pointes* induzida por quinidina. Além disso, a alcalinização da urina pelas tiazidas aumenta a exposição sistêmica a quinidina ao reduzir sua eliminação.

Usos terapêuticos. Os diuréticos tiazídicos são usados para o tratamento de edema associado a doença cardíaca (insuficiência cardíaca congestiva), hepática (cirrose hepática) e renal (síndrome nefrótica, insuficiência renal crônica e glomerulonefrite aguda). Com as possíveis exceções de metolazona e indapamida, a maioria

Os diuréticos tiazídicos reduzem a pressão arterial em pacientes hipertensos ao aumentar a inclinação da relação pressão renal-natriurese (Figura 26-7) e os diuréticos tiazídicos são usados amplamente para o tratamento da hipertensão sozinhos ou combinados com outros fármacos anti-hipertensivos (Capítulo 28). Neste aspecto, estes diuréticos são baratos, tão eficazes quando as outras classes de agentes anti-hipertensivos e bem tolerados. As tiazidas podem ser administradas 1 vez/dia, não exigem titulação da dose e possuem poucas contraindicações. Além disso, elas possuem efeitos aditivos ou sinérgicos quando combinadas com outras classes de agentes anti-hipertensivos. Uma dose comum para hipertensão é 25 mg/dia de hidroclorotiazida ou a dose equivalente de outra tiazida. O estudo ALLHAT (ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group, 2002) fornece forte evidência de que os diuréticos tiazídicos são a melhor terapia inicial para a hipertensão não complicada, uma conclusão confirmada pelo *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* (Chobanian e cols., 2003) (Capítulo 27). Os estudos também sugerem que a resposta anti-hipertensiva às tiazidas é influenciada por polimorfismos nos genes da enzima conversora de angiotensina e α -aducina (Sciarrone e cols., 2003).

Os diuréticos tiazídicos que reduzem a excreção urinária de Ca^{2+} são empregados em alguns casos para tratar nefrolitíase por Ca^{2+} e podem ser úteis para tratar osteoporose (Capítulo 44). Eles também são o suporte principal para o tratamento de diabetes insípido nefrogênico, reduzindo o volume de urina em até 50%. Embora possa parecer contraintuitivo tratar uma desordem de volume de urina aumentada por um diurético, as tiazidas reduzem a capacidade do rim em excretar água livre. Eles fazem isto ao aumentar a reabsorção de água do túbulo proximal (secundário a contração de volume) e ao bloquear a capacidade do túbulo convoluto distal em formar urina diluída. Este último efeito resulta em um aumento da osmolalidade da urina. Como estes haloides são excretados através de processos renais similares aos para Cl^- , os diuréticos tiazídicos também podem ser úteis para o tratamento da intoxicação pelo Br^- .

INIBIDORES DOS CANAIS DE Na^+ DO EPITÉLIO RENAL (DIURÉTICOS POUPADORES DE K^+)

O triantereno e amilorida são os únicos dois fármacos desta classe usados na clínica. Ambos os fármacos provocam pequenos aumentos na excreção de NaCl e geralmente são usados por causa de suas ações anticaliuréticas para compensar os efeitos de outros diuréticos que aumentam a excreção de K^+ . Consequentemente, triantereno e amilorida, junto com espironolactona (descrita na próxima seção) são classificados como *diuréticos poupadores de potássio (K^+)*.

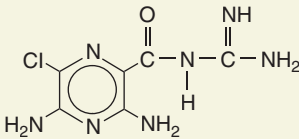
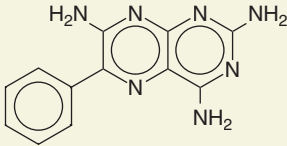
Química. A amilorida é um derivado da pirazonoilguanidina e o triantereno é uma pteridina (Quadro 25-6). Ambos os fármacos são bases orgânicas e são transportados pelo mecanismo secretor de base orgânica no túbulo proximal.

Mecanismo e local de ação. Os dados disponíveis sugerem que triantereno e amilorida possuem mecanismos de ação semelhantes, ilustrado na Figura 25-10.

As células principais no final do túbulo distal e no ducto coletor possuem, nas suas membranas luminais, canais de Na^+ epiteliais que fornecem uma via de condução para entrada de Na^+ na célula no sentido do gradiente eletroquímico criado pela bomba de Na^+ basolateral. A maior permeabilidade da membrana luminal para Na^+ despolariza esta membrana, mas não a membrana basolateral, criando uma diferença de potencial transepitelial negativo do lúmen. Esta voltagem transepitelial fornece uma importante força motriz para a secreção de K^+ para o lúmen através de canais de K^+ (ROMK) na membrana luminal. Os inibidores da anidrase carbônica, diuréticos de alça e diuréticos tiazídicos aumentam a liberação de Na^+ para o final do túbulo distal o ducto coletor, uma situação que frequentemente está associada ao aumento da excreção de K^+

Quadro 25-6

Inibidores dos canais de Na^+ epiteliais renais (diuréticos poupadores de K^+)

FÁRMACO	ESTRUTURA	POTÊNCIA RELATIVA	DISPONIBILIDADE ORAL	MEIA-VIDA (HORAS)	VIA DE ELIMINAÇÃO
Amilorida		1	15–25%	~ 21	R
Triantereno		0,1	~ 50%	~ 4	M

Abreviações: R, excreção renal do fármaco intacto; M, metabolismo; entretanto, o triantereno é transformado em um metabólito ativo que é excretado na urina

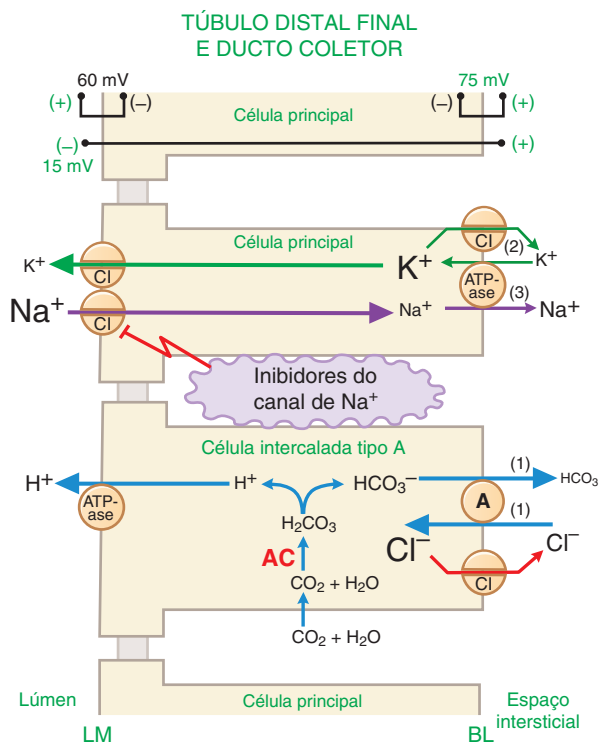


Figura 25-10 Reabsorção de Na^+ no túbulo distal final e no ducto coletor e mecanismo de ação diurética dos inibidores do canal de Na^+ epitelial. A reabsorção de Cl^- (não apresentada) ocorre tanto paracelular quanto transcelular e o mecanismo de transporte de Cl^- precisa ser específico para a espécie. Os números em parênteses indicam a estequiometria. As voltagens indicadas são as diferenças de potencial através da membrana ou célula indicada. A, antiporte; CI, canal iônico; AC, anidrase carbônica; BL, membrana basolateral; LM, membrana luminal.

e H^+ . É provável que a elevação da concentração luminal de Na^+ na porção distal do néfron induzida por tais diuréticos aumente a despolarização da membrana luminal e portanto potencialize a V_T negativo do lúmen, facilitando a excreção de K^+ . Além das células principais, o ducto coletor também contém células tipo A intercaladas que medeia a secreção de H^+ para o lúmen tubular. A acidificação tubular é induzida por uma H^+ -ATPase luminal (bomba de próton) e esta bomba é auxiliada pela despolarização parcial da membrana luminal. A H^+ -ATPase luminal é do tipo vacuolar e é diferente da H^+ - K^+ -ATPase gástrica que é inibida por fármacos como o omeprazol. Entretanto, o aumento da liberação distal de Na^+ não é o único mecanismo pelo qual os diuréticos aumentam a excreção de K^+ e H^+ . A ativação do eixo renina-angiotensina-aldosterona pelos diuréticos também contribui para a excreção de K^+ e H^+ induzida pelos diuréticos, como discutido anteriormente na seção de antagonistas dos mineralocorticoides.

Uma considerável evidência indica que a amilorida bloqueia os canais epiteliais de Na^+ na membrana luminal das células principais no final do túbulo distal e no ducto coletor. O canal de Na^+ sensível a amilorida (chamado de ENaC) possui três subunidades (α , β e γ) (Kleyman e cols., 1999). Embora a subunidade α seja suficiente para a atividade do canal, a permeabilidade máxima ao Na^+ é induzida quando todas as três subunidades são coexpressas na mesma célula, provavelmente formando uma estrutura tetraédrica de duas subunidades α , uma subunidade β e uma subunidade γ .

Estudos em oócitos de *Xenopus* que expressam ENaC sugerem que triantereno e amilorida ligam-se a este através de mecanismos semelhantes. O K_i da amilorida para ENaC é submicromolar e estudos moleculares identificaram domínios críticos no ENaC que participam na ligação da amilorida (Kleyman e cols., 1999). A síndrome de Liddle é uma forma dominante autossômica da hipertensão de baixa renina e volume expandido que ocorre graças a mutações nas subunidades β e γ , levando a um aumento basal da atividade de ENaC.

Efeitos na excreção urinária. Como a porção final do túbulo distal e o ducto coletor possuem limitada capacidade para reabsorver solutos, o bloqueio do canal de Na^+ nesta parte do néfron aumenta levemente as taxas de excreção de Na^+ e Cl^- (cerca de 2 % da carga filtrada). O bloqueio dos canais de Na^+ hiperpolariza a membrana luminal, reduzindo a voltagem transepitelial negativa do lúmen. Como a diferença de potencial negativa do lúmen se opõe a reabsorção de cátion e facilita a secreção de cátion, a atenuação da voltagem negativa do lúmen reduz as taxas de excreção de K^+ , H^+ , Ca^{2+} e Mg^{2+} . A contração do volume pode aumentar a reabsorção de ácido úrico no túbulo proximal, desta forma, a administração crônica de amilorida e triantereno pode reduzir a excreção de ácido úrico.

Efeitos na hemodinâmica renal. A amilorida e o triantereno possuem pouco ou nenhum efeito na hemodinâmica renal e não alteram a RTG.

Outras ações. A amilorida, em concentrações maiores que as necessárias para produzir os efeitos terapêuticos, também bloqueia os antiportes Na^+ - H^+ e Na^+ - Ca^{2+} e inibe a Na^+ - K^+ -ATPase.

Absorção e eliminação. O Quadro 25-6 lista os dados farmacocinéticos para amilorida e triantereno.

A amilorida é eliminada predominantemente pela excreção urinária do fármaco intacto. O triantereno é metabolizado extensivamente a um metabólito ativo, sulfato de 4-hidroxitriantereno, e este metabólito é excretado na urina. A atividade farmacológica do sulfato de 4-hidroxitriantereno é comparável com a do fármaco original. Portanto, a toxicidade do triantereno pode ser potencializada na doença hepática (redução do metabolismo do triantereno) quanto na insuficiência renal (redução da excreção urinária do metabólito ativo).

Toxicidade, efeitos adversos, contraindicações, interações medicamentosas. O efeito adverso mais perigoso dos inibidores do canal de Na^+ renal é a hiperpotassemia, que pode ter risco de morte. Consequentemente, a amilorida e o triantereno são contraindicados em pacientes com hiperpotassemia, assim como em pacientes com risco maior de desenvolver hiperpotassemia (p. ex., pacientes com insuficiência renal, pacientes recebendo outros diuréticos poupadores de K^+ , pacientes usando inibidores da enzima conversora de angiotensina ou pacientes usando suplementos de K^+). Até AINEs podem aumentar a probabilidade de hiperpotassemia em pacientes que recebem inibidores do canal de Na^+ .

A pentamidina e trimetoprima em dose alta são usadas com frequência para tratar pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* em pacientes com a síndrome da deficiência imunológica adquirida (Aids). Como estes compostos são fracos inibidores da ENaC, eles também podem provocar hiperpotassemia. O risco com a trimetoprima está relacionado com a dose empregada e o nível subjacente de função renal. Este efeito foi relatado pela primeira vez com terapia de alta dose (200 mg/kg/dia) em 1983. Ocorreram relatos subsequentes de hiperpotassemia em pacientes soropositivos com função renal normal recebendo altas doses deste fármaco. Em um grupo de 30 pacientes, 50% desenvolveram uma concentração sérica de $K^+ > 5,0$ mEq/L e 10% $> 6,0$ mEq/L. Em um estudo prospectivo de pacientes ambulatoriais saudáveis, a frequência era menor com uma concentração sérica de $K^+ > 5,5$ mEq/L em apenas 6%. Em 3-10 dias após o início do tratamento, 10-21% dos pacientes desenvolveram uma concentração de $K^+ > 5,5$ mEq/L (Perazella, 2000). Os fatores de risco para hiperpotassemia grave são idade avançada, terapia em altas doses, comprometimento renal, hipoaldosteronismo e tratamento com outros fármacos que comprometem a excreção renal de K^+ (p. ex., AINEs e inibidores da ECA). A concentração sérica de K^+ deve ser monitorada após 3-4 dias de tratamento de trimetoprima, especialmente nos pacientes com maior risco. Da mesma forma, o monitoramento rotineiro do nível sérico de K^+ é essencial em pacientes que recebem diuréticos poupadores de K^+ . Pacientes com cirrose são propensos a desenvolverem megaloblastose por que a deficiência do ácido fólico e o triantereno, um antagonista fraco do ácido fólico, podem aumentar a probabilidade deste evento adverso. Ele também pode reduzir a tolerância a glicose e induzir fotossensibilidade e está associado a nefrite intersticial e cálculos renais. Os dois fármacos podem produzir efeitos adversos SNC, GI, músculo esqueléticos, dermatológicos e hematológicos. Os efeitos adversos mais comuns da amilorida são náuseas, vômitos, diarreia e cefaleia, os do triantereno são náuseas, vômitos, câibras nas pernas e tontura.

Usos terapêuticos. Por causa da leve natriurese induzida pelos inibidores do canal de Na^+ , é raro usar estes fármacos como agentes únicos no tratamento do edema ou da hipertensão. De preferência, sua principal utilidade é na combinação com outros diuréticos, de fato, cada um é comercializado em uma combinação de dose fixa com uma tiazida: triantereno/hidroclorotiazida, amilorida/hidroclorotiazida.

A coadministração de um inibidor do canal de Na^+ aumenta a resposta diurética e anti-hipertensiva da tiazida e dos diuréticos de alça. Mais importante, a capacidade dos inibidores do canal de Na^+ em reduzir a excreção de K^+ tende a contrabalançar os efeitos caluréticos da tiazida e diuréticos de alça, consequentemente, a combinação de um inibidor do canal de Na^+ com uma tiazida ou diurético de alça tende a resultar em valores plasmáticos normais de K^+ . A síndrome de Liddle pode ser tratada de forma eficiente com os inibidores do canal de Na^+ . Aproximadamente 5% das pessoas de origem africana carregam um polimorfismo *T594M* na subunidade β do ENaC e a amilorida é particularmente eficiente para reduzir a pressão arterial em pacientes hipertensos que possuem este polimorfismo (Baker e cols., 2002). Foi demonstrado que a amilorida aerossolizada melhora a depuração mucociliar em pacientes com fibrose cística. Ao inibir a absorção de Na^+ das superfícies das células epiteliais das vias respiratórias, a amilorida aumenta a hidratação das secreções respiratórias e assim melhora a depuração mucociliar.

A amilorida também é útil no tratamento do diabetes insípido nefrogênico induzido pelo lítio porque ela bloqueia o transporte de Li^+ para as células do túbulo coletor.

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES MINERALOCORTICOIDES (ANTAGONISTAS DA ALDOSTERONA, DIURÉTICOS POUPADORES DE K^+)

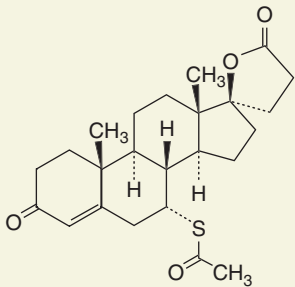
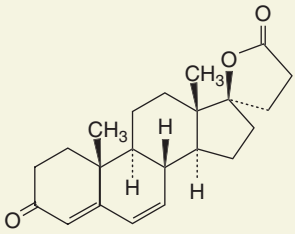
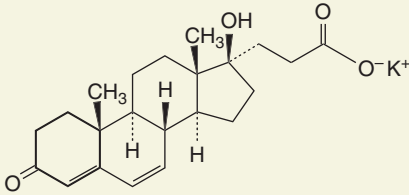
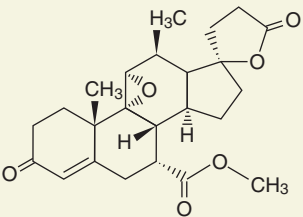
Os mineralocorticoides provocam retenção de sal e água e aumentam a excreção de K^+ e H^+ ao se ligaram a receptores mineralocorticoides específicos. Estudos anteriores indicaram que algumas espironolactonas bloqueiam os efeitos dos mineralocorticoides, esta descoberta levou a síntese de antagonistas específicos para o receptor do mineralocorticoide (RM). Atualmente, estão disponíveis dois antagonistas MR nos EUA, espironolactona (uma 17-espironolactona) e eplerenona; dois outros estão disponíveis em outros países (Quadro 25-7).

Mecanismo e local de ação. As células epiteliais no final do túbulo distal e ducto coletor contêm RMs citosólicos com uma alta afinidade pela aldosterona. Os RMs são membros da superfamília de receptores de hormônios esteroides, hormônios tireoidianos, vitamina D e retinoide. A aldosterona entra na célula epitelial a partir da membrana basolateral e liga-se a RMs; o complexo RM-aldosterona desloca-se para o núcleo, onde se liga a sequências específicas de DNA (elementos responsivos a hormônios) e, portanto, regula a expressão de múltiplos produtos de genes chamados de proteínas induzidas da aldosterona (PIAs). Consequentemente, o transporte transepitelial de $NaCl$ é potencializado e a voltagem transepitelial negativa do lúmen é aumentada. O último efeito aumenta a força motriz para secreção de K^+ e H^+ no lúmen tubular.

A descoberta de uma mutação no gene responsável por raras doenças monogênicas que causam hipertensão tais como síndrome de Liddle e aparente excesso de mineralocorticoide ajudam a esclarecer como a aldosterona regula o transporte de Na^+ na porção distal do néfron (Figura 25-11). As mutações no motivo PY na carboxi-terminal de ambas as subunidades β ou γ da ENaC estão associadas com a síndrome de Liddle. O motivo PY é uma área envolvida na interação proteína-proteína. O motivo PY do ENaC interage com a ubiquitina ligase Nedd4-2, uma proteína que ubiquitina ENaC. Isto então resulta na internalização da ENaC e degradação mediada pelo proteossomo. Estudos subsequentes revelaram que Nedd4-2 é fosforilada e inativa da pela SGK1 (cinase estimulada por soro e glicocorticoide) e que a SGK1 é suprarregulada após cerca de 30 min pela aldosterona. Ao rastrear o mecanismo patofisiológico da síndrome de Liddle, foi identificado um dos mecanismos através do qual a aldosterona atua no ducto coletor. A aldosterona suprarregula SGK1, que fosforila e inativa Nedd4-2. Como resultado, ENaC não é ubiquitinada e removida da membrana, aumentando a reabsorção de Na^+ . Quando o receptor do mineralocorticoide foi clonado e

Quadro 25-7

Antagonistas do receptor dos mineralocorticoides (antagonistas da aldosterona, diuréticos poupadores de potássio)

FÁRMACO	ESTRUTURA	DISPONIBILIDADE ORAL	MEIA-VIDA (HORAS)	VIA DE ELIMINAÇÃO
Espironolactona		~ 65%	~ 1,6	M
Canrenona ^a		ID	~ 16,5	M
Canrenoato de potássio ^a		ID	ID	M
Eplerenona		ID	~ 5	M

^aNão disponível nos EUA. M, metabolismo; ID, dados insuficientes.

testado *in vitro*, foi observado que ele tinha a mesma afinidade para mineralocorticoides e glicocorticoides. Foi suposto que o receptor do mineralocorticoide teria especificidade pelos mineralocorticoides, mas surpreendentemente não era o caso. Considerando que os glicocorticoides circulam em uma concentração 100-1.000 vezes maior que os mineralocorticoides, não está claro como os mineralocorticoides se ligariam a seu receptor. Este receptor seria ocupado predominantemente pelos glicocorticoides. Este mistério foi solucionado com a clonagem da enzima tipo II 11 β -hidroxiesteroide desidrogenase (HSD). Os tecidos-alvos dos mineralocorticoides expressam o tipo II da 11 β -HSD, que converte cortisol na cortisona inativa. Isto permite que os mineralocorticoides se liguem ao receptor. A enzima tipo II da 11 β -HSD está geneticamente ausente no transtorno hereditário do aparente excesso de mineralocorticoides.

Fármacos tais como a espironolactona e eplerenona inibem de forma competitiva a ligação da aldosterona ao RM. Diferente do complexo RM-aldosterona, o complexo RM-espironolactona não é capaz de induzir a síntese de PIAs. Como a espironolactona e eplerenona bloqueiam os efeitos biológicos da aldosterona, estes agentes também são citados como antagonistas da aldosterona.

Os antagonistas do RM são os únicos diuréticos que não exigem acesso ao lúmen tubular para induzir a diurese.

Efeitos na excreção urinária. Os efeitos dos antagonistas do RM na excreção urinária são muito semelhantes

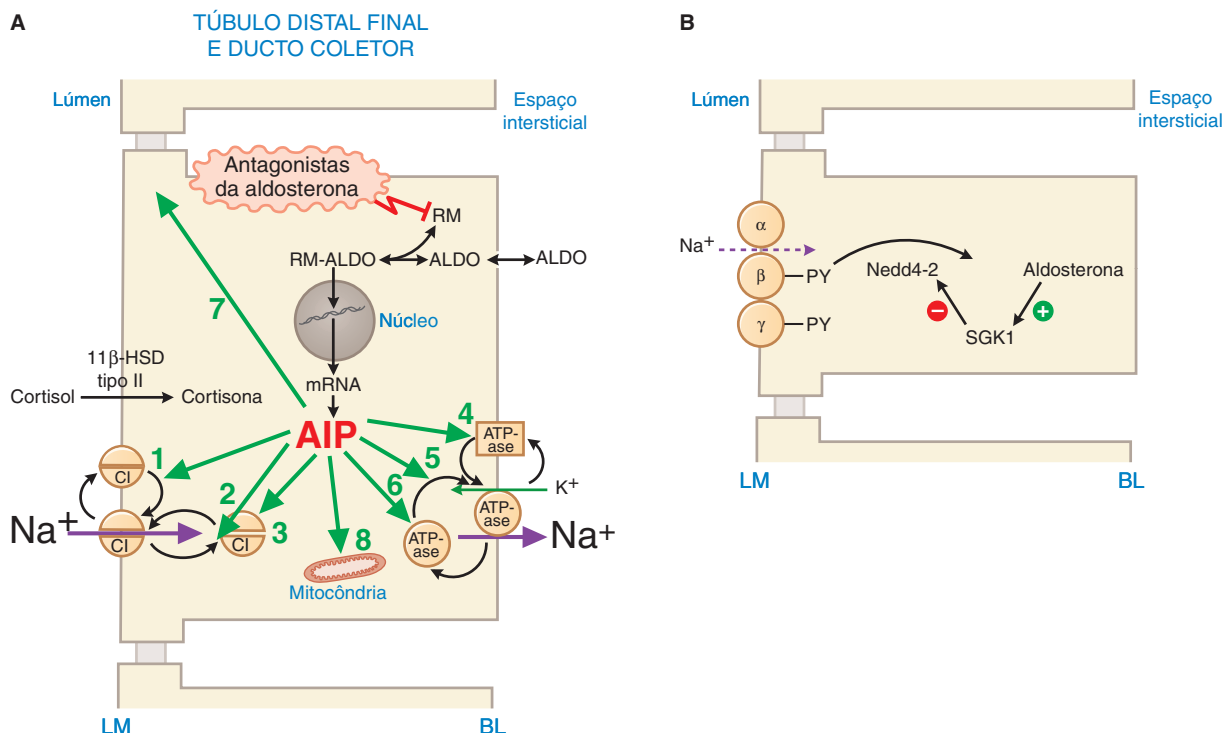


Figura 25-11 Efeitos da aldosterona no túbulo distal final e ducto coletor e mecanismo diurético dos antagonistas da aldosterona. **A.** O cortisol também tem afinidade pelo receptor mineralocorticoide (RM), mas é inativado na célula pela 11β-hidroxisteroide desidrogenase (HSD) tipo II. **B.** A cinase sérica e regulada pelo glicocorticoide (SGK-1) é suprarregulada após ~30 min pela aldosterona. A SGK-1 fosforila e inativa Nedd4-2, uma ligase proteína ubiquitina que atua sobre ENaC, levando a sua degradação. Nedd4-2 fosforilada não interage mais com o motivo PY do ENaC. Como resultado, a proteína não é ubiquitinada e permanece na membrana, o resultado final é o aumento da entrada de Na⁺ na célula. 1. Ativação dos canais de Na⁺ ligados à membrana. 2. A remoção do canal de Na⁺ (ENaC) da membrana é inibida. 3. Síntese *de novo* dos canais de Na⁺. 4. Ativação da Na⁺-K⁺-ATPase ligada à membrana. 5. Redistribuição da Na⁺-K⁺-ATPase do citosol para membrana. 6. Síntese de novo de Na⁺-K⁺-ATPase. 7. Mudanças na permeabilidade das junções apertadas. 8. Produção mitocondrial aumentada de ATP. AIP, proteínas induzidas pela aldosterona; ALDO, aldosterona; RM, receptor mineralocorticoide; CI, canal iônico; BL, membrana basolateral; LM, membrana luminal.

aos induzidos pelos inibidores do canal de Na⁺ presente no epitélio renal. Entretanto, diferente dos inibidores do canal de Na⁺, a eficácia clínica dos antagonistas do RM é uma função dos níveis endógenos de aldosterona. Quando maior o nível endógeno de aldosterona, maiores os efeitos dos antagonistas do MR sobre a excreção urinária.

Efeitos na hemodinâmica renal. Os antagonistas do RM possuem pouco ou nenhum efeito na hemodinâmica renal e não alteram a RTG.

Outras ações. A espironolactona tem alguma afinidade pelos receptores de progesterona e androgênio e portando induz efeitos colaterais como ginecomastia, impotência e irregularidades menstruais. Devido a seu grupo 9,11-epóxido, a eplerenona tem afinidade muito baixa pelos receptores de progesterona e de androgênios (< 1% e < 0,1%, respectivamente) comparada com espironolactona. Foi relatado que altas concentrações de espironolactona interferem com a biossíntese de esteroides ao inibir as hidroxilases esteroidais (p. ex., CYPs 11A1, 11B1, 11B2 e C21; ver Capítulos 40 e 41). Estes efeitos possuem importância clínica limitada.

Absorção e eliminação. A espironolactona é parcialmente absorvida (~ 65%), é extensivamente metabolizada (mesmo durante sua primeira passagem pelo fígado), sofre recirculação êntero-hepática, liga-se intensamente a proteínas e tem meia-vida curta (~ 1,6 h). A meia-vida é prolongada para 9 h em pacientes com cirrose.

A espironolactona sofre metabolismo através de desacetilação e detioacetilação para uma variedade de metabólitos com meia-vida prolongada, destes, 7α-tiometil espironolactona é o principal metabólito ativo.

Embora não esteja disponível nos EUA, a canrenona e o sal K⁺ de canrenoato também estão em uso clínico. O canrenoato não é ativo por si só, mas é convertido a canrenona. A eplerenona tem boa disponibilidade oral e é eliminada principalmente pelo metabolismo pela CYP3A4 a metabólitos inativos, com uma meia-vida de ~ 5 h.

Toxicidade, efeitos adversos, contraindicações, interações medicamentosas. Como ocorre com outros diuréticos poupadores de K⁺, os antagonistas do RM podem provocar hiperpotassemia com risco de morte. De fato,

a hiperpotassemia é o principal risco dos antagonistas do RM. Portanto, estes fármacos são contraindicados em pacientes com hiperpotassemia e nos que possuem maior risco de desenvolverem hiperpotassemia por causa da doença ou da administração de outros medicamentos. Os antagonistas do RM também podem induzir cirrose metabólica em pacientes com cirrose.

Os salicilatos podem reduzir a secreção tubular de canrenona e a eficácia diurética da espironolactona e esta pode alterar a depuração dos glicosídeos digitálicos. Devido a sua afinidade por outros receptores de esteroides, a espironolactona pode provocar ginecomastia, impotência, libido reduzido, hirsutismo, engrossamento da voz e irregularidades menstruais. A espironolactona também pode induzir diarreia, gastrite, sangramento gástrico e úlceras pépticas (o fármaco é contraindicado em pacientes com úlceras pépticas). Os efeitos adversos do SNC incluem sonolência, letargia, ataxia, confusão e cefaleia. Ela também pode provocar exantemas de pele e em raros casos, discrasias sanguíneas. Foram descritos casos de câncer de mama em pacientes que usavam espironolactona de forma crônica (causa e efeito não estabelecidos) e altas doses de espironolactona estão associadas a tumores malignos em ratos. Se as doses terapêuticas de espironolactona induzem malignidades ou não é uma questão aberta. Inibidores fortes da CYP3A4 podem aumentar os níveis plasmáticos de eplerenona e tais fármacos não devem ser administrados em pacientes usando eplerenona e vice-versa. Além da hiperpotassemia e distúrbios do trato GI, a taxa de efeitos adversos para eplerenona é semelhante a do placebo (Pitt e cols., 2003).

Usos terapêuticos. Como ocorre com outros diuréticos poupadores de K^+ , a espironolactona é coadministrada frequentemente com tiazida ou diuréticos de alça no tratamento de edema e hipertensão e é comercializada uma formulação de espironolactona combinada com hidroclorotiazida. Tais combinações resultam em uma maior mobilização do fluido do edema enquanto provocam menos perturbações na homeostase do K^+ . A espironolactona é particularmente útil no tratamento de hipertensão resistente por causa do hiperaldosteronismo primário (adenomas da suprarrenal ou hiperplasia suprarrenal bilateral) e do edema refratário associado ao aldosteronismo secundário (insuficiência cardíaca, cirrose hepática, síndrome nefrótica e ascite grave). A espironolactona é considerada o diurético de escolha em pacientes com cirrose hepática. Este fármaco, adicionado à terapia-padrão, reduz substancialmente a morbidade e a mortalidade (Pitt e cols., 1999) e arritmias ventriculares (Ramires e cols., 2000) em pacientes com insuficiência cardíaca (Capítulo 28).

A experiência clínica com eplerenona é mais escassa do que com espironolactona. Parece que a eplerenona é um fármaco anti-hipertensivo seguro e eficiente (Ouzan e cols., 2002). Ele é, de alguma forma, mais específico para RM e portanto a incidência de efeitos adversos relacionados com a progesterona (p. ex., ginecomastia) é menor do que com a espironolactona. Em pacientes com infarto agudo do miocárdio complicado pela disfunção sistólica do

ventrículo esquerdo, a adição de eplerenona para otimizar a terapia médica reduz significativamente a morbidade e a mortalidade (Pitt e cols., 2003).

INIBIDORES DO CANAL DE CÁTION NÃO ESPECÍFICO: PEPTÍDEOS NATRIURÉTICOS ATRIAIS

O ducto coletor da medula interna (DCMI) é o principal local de ação dos peptídeos natriuréticos. Embora existam cinco diferentes peptídeos natriuréticos, apenas quatro são relevantes para a fisiologia humana: o peptídeo natriurético atrial (PNA), peptídeo natriurético cerebral (PNB), peptídeo natriurético tipo C (PNC) e urodilatina. O PNA e PNB são produzidos pelo coração em resposta ao alongamento da parede, o PNC tem origem nas células endoteliais e renais, enquanto a urodilatina é encontrada na urina e age como um regulador parácrino do transporte de Na^+ (Lee e Burnett, 2007). O PNA (carperitida, disponível apenas no Japão) e PNB (nesiritida) recombinantes humanos são os agentes terapêuticos atualmente disponíveis desta classe.

Mecanismo e local de ação. O DCMI é o local final ao longo do néfron onde Na^+ é reabsorvido. Até 5% da carga de Na^+ filtrado podem ser reabsorvidos aqui. O Na^+ entra na célula do DCMI pela

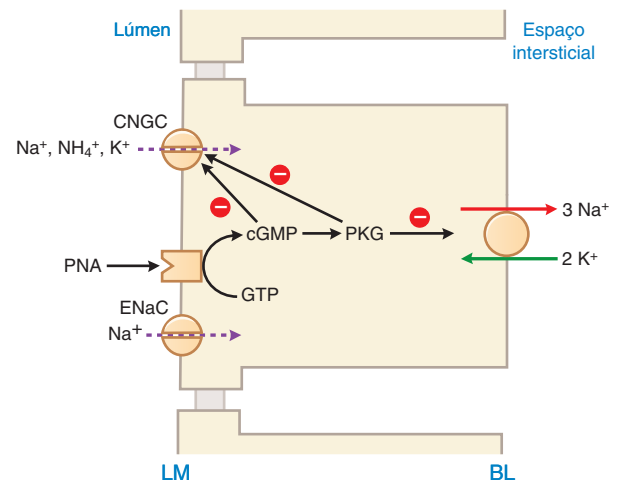


Figura 25-12 Transporte de Na^+ do ducto coletor da medula interna (DCMI) e sua regulação. O Na^+ entra na célula do DCMI através de uma das duas vias. A primeira é através do ENaC, e o segundo é através de um canal de cátion não específico regulado pelo nucleotídeo (CNGC) que transporta Na^+ , K^+ e NH_4^+ e é regulado pelo GMP cíclico. O Na^+ então deixa a célula através da $Na^+-K^+-ATPase$. O canal CNGC é a principal via para entrada de Na^+ que é inibido pelos peptídeos natriuréticos. Os peptídeos natriuréticos atriais (PNA) ligam-se a receptores de superfície (receptores do peptídeo natriurético A, B e C). Os receptores A e B são isoformas da guanilato ciclase particular que catalisa a conversão de GTP a GMP cíclico. O GMP cíclico inibe CNGC direta e indiretamente através da PKG. A ativação da PKG também inibe a saída de Na^+ através da $Na^+-K^+-ATPase$.

membrana apical no sentido do gradiente eletroquímico através de canais de Na^+ e sai através da Na^+/K^+ -ATPase (Figura 25-12). Dois tipos de canais de Na^+ são expressos no DDMI. O primeiro, é um canal de cátion sensível a amilorida, 28pS, não seletivo, acionado pelo canal do nucleotídeo cíclico (CNG). Este canal é muito seletivo para cátions sobre os ânions, tem a mesma permeabilidade para Na^+ e K^+ e é inibido por cGMP, PKG, PKC, ATP e peptídeos natriuréticos atriais através da sua capacidade de estimular a atividade da guanililciclase ligada a membrana e elevar o cGMP celular. Sua probabilidade de abertura é aumentada por elevações na concentração intracelular de Ca^{2+} . Os canais CNG são expressos em todos os segmentos do néfron com a possível exceção do ramo delgado da alça de Henle. O segundo tipo de canal Na^+ expresso no DDMI é o canal Na^+/ENaC altamente seletivo, de baixa condutância, 4pS. Parece que a maior parte da reabsorção de Na^+ no DDMI é mediada através do canal CNG.

O PNA tem um núcleo de 17 aminoácidos e uma ponte de cisteína. Ele é produzido pelos átrios cardíacos em resposta ao alongamento da parede. Ele liga-se ao receptor A do peptídeo natriurético (NPR) e aumenta o GMP cíclico intracelular levando a inibição do canal CNG e natriurese. Ele também inibe a produção de renina e aldosterona. O PNB é produzido no ventrículo, também liga-se ao receptor NPR-A e age de forma similar ao PNA. O PNC liga-se ao receptor NPR-B e aumenta o GPMc no músculo liso vascular e media a vasodilatação. A urodilatina surge da mesma molécula precursora como NPA, mas tem quatro aminoácidos adicionais na N-terminação. Ela liga-se com menor afinidade que o PNA ao receptor NPR-B e tem efeitos nos glomérulos e no DDMI. Como resultado destes efeitos, os peptídeos natriuréticos são utilizados para tratar a insuficiência cardíaca congestiva. O PNA humano recombinante (carperitida) está disponível no Japão, mas ainda não nos EUA, onde o PNB humano recombinante (nesiritida) está disponível. A urodilatina (ularitida) está na fase de testes pré-clínicos nos EUA e na Europa. Apenas o uso de nesiritida é discutido nas seções a seguir. A nesiritida afeta a excreção renal de Na^+ ao inibir o canal CNG não específico, assim como através da inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona e da produção de endotelina.

Efeitos na excreção urinária. A nesiritida inibe o transporte de Na^+ na porção proximal e distal do néfron, mas seu principal efeito é no DDMI. A excreção urinária de Na^+ aumenta com nesiritida, mas o efeito pode ser atenuado pela suprarregulação da reabsorção de Na^+ nos segmentos superiores do néfron.

Efeitos na hemodinâmica renal. A TGF aumenta a nesiritida administrada em pessoas normais, mas em pacientes tratados com insuficiência cardíaca congestiva, a TGF pode aumentar, reduzir ou permanecer inalterada.

Outras ações. A administração de nesiritida reduz as resistências sistêmicas e pulmonares e a pressão de enchimento do ventrículo esquerdo e induz um aumento secundário no débito cardíaco. Em um estudo, a pressão arterial média, a pressão em Cunha do capilar pulmonar e a pressão do átrio direito reduziram em 17, 48 e 56%, respectivamente. Os declínios na pressão arterial com a administração estão relacionados com a dose.

Eliminação. Os peptídeos natriuréticos são administrados por via intravenosa e possuem meias-vidas curtas. A nesiritida tem meia-vida

de distribuição de 2 min e meia-vida média terminal de 18 min. Seu volume de distribuição é pequeno, 0,19 L/kg. Ela é depurada através de três mecanismos: ligação ao receptor NPR-C, degradação através da endopeptidase neutra e excreção renal. Não é necessário ajustar a dose no caso de insuficiência renal.

Toxicidade, efeitos adversos, contraindicações, interações medicamentosas. Existem preocupações sobre os efeitos renais adversos e relatos de aumento da mortalidade a curto prazo em pacientes tratados com nesiritida. Os aumentos na concentração sérica de creatinina podem estar relacionados com reduções no volume do fluido extracelular, doses maiores de diuréticos usados, reduções na pressão arterial e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. O estudo *Vasodilation in the Management of Acute CHF* (VAMC) não mostrou maior risco com doses baixas ou moderadas de diuréticos, mas um maior risco com altas doses de diuréticos (> 160 mg de furosemida), aumentando com as doses crescentes. O risco de hipotensão era 4,4% e durou em média 2,2 h. Os inibidores da ECA orais podem aumentar o risco de hipotensão com nesiritida. Os dados que indicam a mortalidade em 30 dias aumentada pela nesiritida são conflitantes. Não existem dados que sugiram que a nesiritida reduza a mortalidade a curto ou longo prazo em pacientes com CHF agudo descompensado.

Usos terapêuticos. O uso de nesiritida deve ser limitado a pacientes com CHF agudo descompensado com falta de ar durante o repouso, o fármaco não deve ser usado no lugar dos diuréticos. A nesiritida reduz os sintomas e melhora os parâmetros hemodinâmicos nos pacientes com dispneia durante o repouso que não são hipotensos. Ela está disponível para administração como uma infusão intravenosa contínua, existe pouca experiência com a administração por mais de 48 h.

USO CLÍNICO DOS DIURÉTICOS

Mecanismo e local de ação dos diuréticos. O conhecimento dos locais e mecanismos de ação dos diuréticos melhora a compreensão dos aspectos clínicos da farmacologia desta classe de fármacos. A Figura 25-13 fornece uma visão geral dos locais e mecanismos de ação dos diuréticos. Boa parte da farmacologia dos diuréticos pode ser deduzida a partir desta figura.

Mecanismo de formação do edema. Existe um conjunto complexo de interrelações (Figura 25-14) entre o sistema cardiovascular, rins, SNC (apetite pelo Na^+ , regulação da sede) e leitos capilares dos tecidos (distribuição do volume do fluido extracelular [VFEC]), de modo que perturbações em um destes locais podem afetar todos os outros. Uma primeira lei dos rins é que a excreção de Na^+ é uma função íngreme da pressão sanguínea arterial média (PSAM), de modo que pequenos aumentos na PSAM provocam marcantes aumentos na excreção de Na^+ (Guyton, 1991). Em um dado intervalo de tempo, a carga global de Na^+ total do corpo (positiva ou negativa) é simplesmente a captação dietética de Na^+ subtraindo

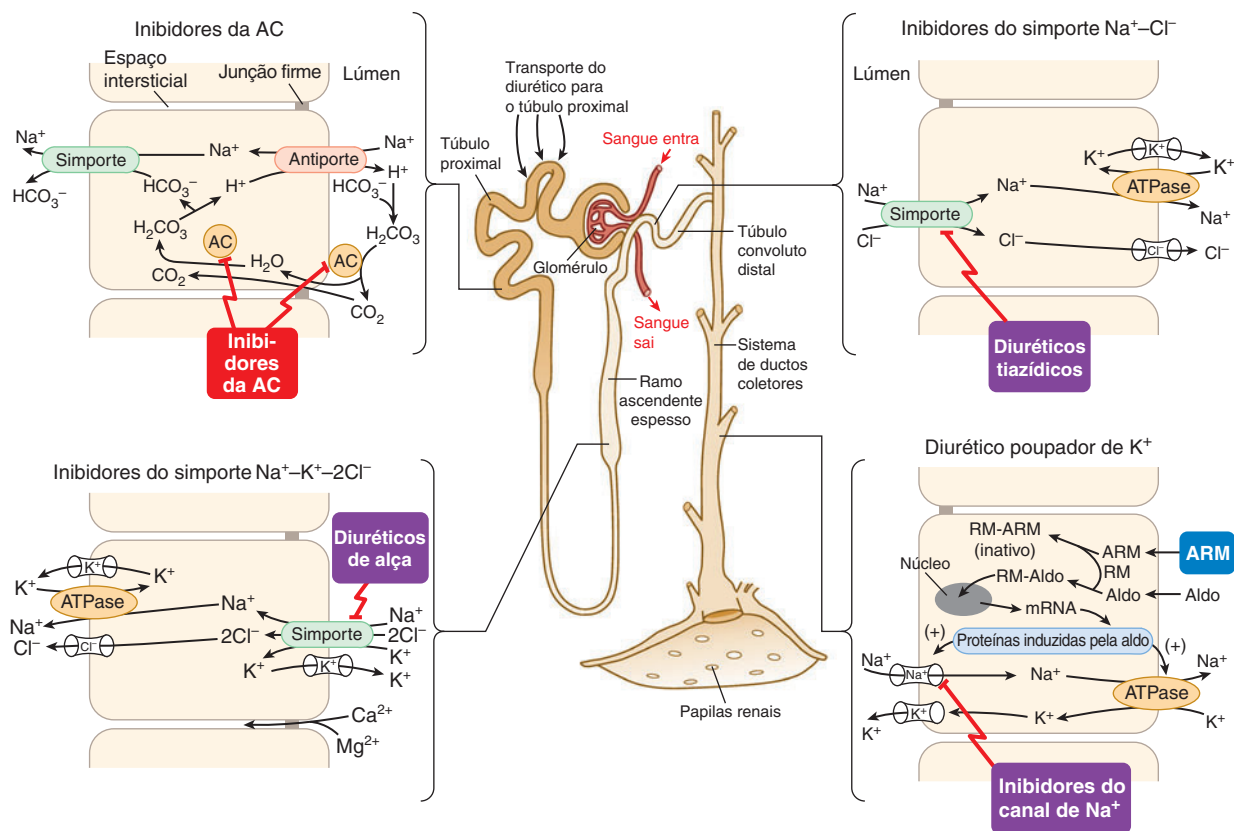


Figura 25-13 Resumo dos locais e mecanismos de ação dos diuréticos. Três características importantes deste resumo merecem uma observação especial. 1. O transporte de soluto pelas células epiteliais em todos os segmentos do néfron envolve proteínas especializadas, que em sua maioria são proteínas integrais da membrana apical e basolateral. 2. Os diuréticos direcionam e bloqueiam a ação das proteínas epiteliais envolvidas no transporte de solutos. 3. O local e mecanismo de ação de uma dada classe de diuréticos são determinados pela proteína específica inibida pelo diurético. AC, anidrase carbônica; RM, receptor do mineralocorticoide; ARM, antagonista do receptor do mineralocorticoide; Aldo, aldosterona.

da taxa de excreção urinária e subtraindo de outras perdas (p. ex., transpiração, perdas nas fezes e vômitos). Quando ocorre um balanço global positivo de Na^+ , a concentração de Na^+ no fluido extracelular (FEC) aumentará, estimulando a captação de água (sede) e reduzindo a produção de urina (através da liberação do ADH). Ocorrem cargas opostas durante um equilíbrio global negativo do N^+ .

As mudanças na captação e na produção de água ajustam o VFEC para o normal, assim expandindo ou contraindo o VFEC total. O VFEC total é distribuído entre vários compartimentos do corpo; entretanto, como o volume de FEC no lado arterial da circulação pressiona a árvore arterial, é esta fração de VFEC que determina a PSAM e é esta fração de VFEC que é “sentida” pelo sistema cardiovascular e rins. Como a PSAM é um principal determinante na excreção de Na^+ , é estabelecida uma alça fechada (Figura 25-14). Esta alça circula até o acúmulo global de Na^+ for zero, ou seja, na volta longa, a captação de Na^+ deve ser igual a perda de Na^+ .

Esta discussão lembra que três tipos fundamentais de perturbações contribuem para a congestão venosa e/ou formação de edema:

1. Um deslocamento para a direita na relação pressão renal-natriurese (p. ex., insuficiência renal crônica) provoca redução na excreção de Na^+ para qualquer nível de PSAM. Se todos os outros fatores permanecerem constantes, isto reduziria o Na^+ total do corpo, VFEC e a PSAM. O VFEC adicional seria distribuído através de vários compartimentos do corpo de acordo com o estado da função cardíaca e forças de Starling prevalentes e deixaria predisposto para congestão venosa e/ou edema. Mesmo assim, na ausência de qualquer outro fator que predispõe a congestão venosa e/ou edema, um deslocamento para direita na curva pressão renal-natriurese geralmente provoca hipertensão com apenas um leve aumento (não mensurável) no VFEC. Como explicado por Guyton (1991), a expansão de ECFV aciona uma série de eventos: VFEC expandido → aumento do débito cardíaco → aumento do tônus vascular (ou seja, autorregulação total do corpo) → aumento da resistência periférica total → PSAM elevada → natriurese da pressão → redução do VFEC e débito cardíaco para valores normais. Provavelmente, um deslocamento contínuo para direita na curva pressão renal-natriurese é uma

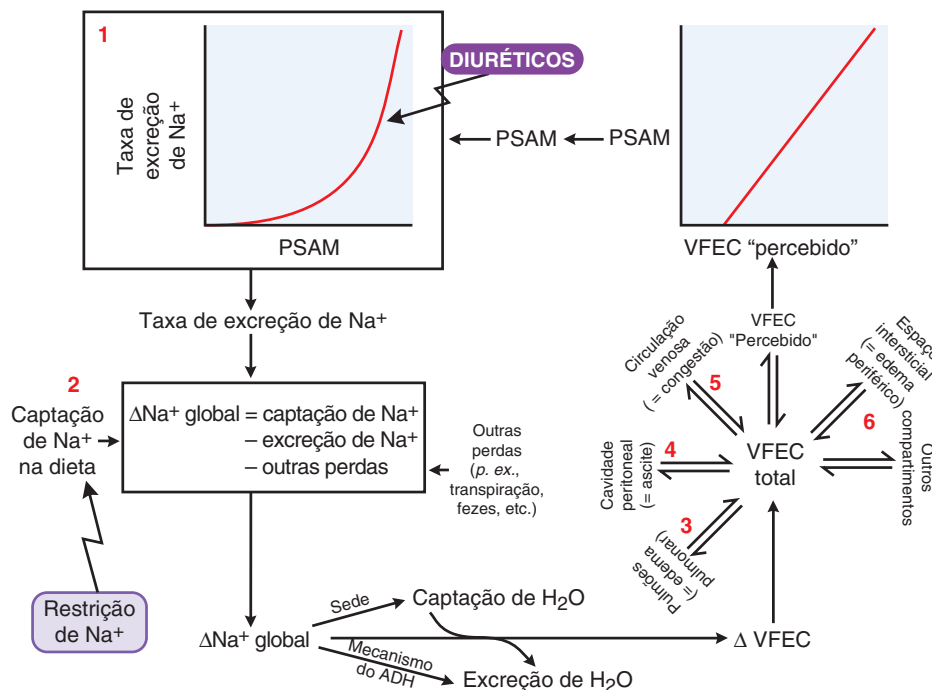


Figura 25-14 Interrelações entre função renal, captação de Na^+ , homeostase da água, distribuição do volume de fluido intracelular e pressão sanguínea arterial média. Os mecanismos patofisiológicos da formação do edema. 1. Deslocamento para direita da curva de natriurese da pressão renal. 2. Ingestão excessiva de Na^+ na dieta. 3. Distribuição aumentada do volume de fluido extracelular (VESSE) para cavidade peritoneal (p. ex., cirrose hepática com aumento da pressão hidrostática sinusoidal hepática) levando a formação de ascite. 4. Distribuição aumentada do VFE para os pulmões (p. ex., insuficiência cardíaca do lado esquerdo com aumento da pressão hidrostática capilar pulmonar) levando a edema pulmonar. 5. Distribuição aumentada do VFE para circulação venosa (p. ex., insuficiência cardíaca do lado direito) levando a congestão venosa. 6. Edema periférico provocado pelas forças de Starling alteradas levando ao aumento da distribuição de VFE para o espaço intersticial (p. ex., proteínas plasmáticas diminuídas na síndrome nefrótica, queimaduras graves e doença hepática).

condição necessária e suficiente para hipertensão prolongada, mas é apenas um fator que predispõe à congestão venosa e/ou ao edema.

- Um aumento na captação dietética de Na^+ teria os mesmos efeitos de um deslocamento para direita na relação pressão renal-natriurese (ou seja, PSAM aumentada e predisposição para congestão venosa/edema). Entretanto, mudanças na captação de sal podem ter pequenos ou grandes efeitos dependendo do formato da curva pressão renal-natriurese do paciente.
- Qualquer alteração patofisiológica nas forças que governam a distribuição de VFE entre os vários compartimentos do corpo faria com que quantidades anormais de VFE sejam presas no local das forças alteradas. Isto eliminaria o VFE "sentido", o que restauraria para o normal através dos mecanismos descritos anteriormente. O VFE pode ser preso em vários locais através de vários mecanismos. Por exemplo, a cirrose hepática aumenta a linfa no espaço de Disse, levando a derramamento através da parede glissoniana para a cavidade peritoneal (ascite). A insuficiência cardíaca do lado esquerdo, tanto a aguda

quanto a crônica, aumenta a pressão hidrostática nos capilares do pulmão, causando edema pulmonar. A insuficiência cardíaca crônica do lado esquerdo redistribui VFE a partir da circulação arterial para a circulação venosa, causando congestão venosa, hepática e esplênica e edema dos tecidos periféricos. Níveis plasmáticos reduzidos de proteína, em particular da albumina (p. ex., na síndrome nefrótica, graves queimaduras e doença hepática), aumentam a distribuição de VFE para os espaços intersticiais, provocando edema periférico generalizado. O edema periférico também pode ser "idiopático" por causa de alterações desconhecidas nas forças de Starling no leito capilar.

O papel dos diuréticos na medicina clínica. Outra implicação dos mecanismos ilustrados na Figura 25-14 é que existem três estratégias fundamentais para mobilizar o fluido do edema:

- Correção da doença subjacente;
- Restrição da captação de Na^+ ;
- Administração de diuréticos.

O curso de ação mais desejável seria corrigir a doença primária, entretanto, nem sempre isto é possível. Por exemplo, o aumento da pressão sinusoidal hepática na cirrose hepática e a perda de proteína na urina causada pela síndrome nefrótica ocorrem por causa de alterações estruturais na circulação portal e glomérulos, respectivamente que podem não ser remediáveis.

A restrição da captação de Na^+ é a abordagem não farmacológica favorável para o tratamento de edema e hipertensão e deve ser tentada; entretanto, a adesão do paciente é o principal obstáculo. Os diuréticos, portanto, são a ponto fundamental para o tratamento do edema ou sobrecarga de volume, particularmente causados por insuficiência cardíaca congestiva, ascite, insuficiência renal crônica e síndrome nefrótica.

Se um paciente deve receber diuréticos e neste caso, que regime terapêutico deve ser usado (tipo de diurético, dose, via de administração e velocidade de mobilização do fluido do edema), dependem da situação clínica. O edema pulmonar agudo em pacientes com insuficiência cardíaca aguda do lado esquerdo é uma emergência médica que requer terapia rápida, agressiva, que inclua a administração intravenosa de um diurético de alça. Neste cenário, o uso de diuréticos orais ou diuréticos com pouca eficácia é inadequado. Por outro lado, a congestão venosa e pulmonar leve associada a insuficiência cardíaca crônica é melhor tratada com um diurético de alça ou tiazida oral, a dose deve ser titulada com cuidado para maximizar a relação risco-benefício. Como já mencionado, a metanálise indica que os diuréticos de alça e tiazídicos reduzem a morbidade e a mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca (Faris e cols., 2002) e dois estudos clínicos randomizados com antagonistas do RM também demonstraram reduzida morbidade e mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca recebendo a terapia ideal com outros fármacos (Pitt e cols., 1999, 2003). A administração periódica de diuréticos em pacientes com cirrose e ascite pode eliminar a necessidade ou a redução de intervalo entre as paracenteses, dando mais conforto ao paciente e protegendo as reservas de proteína que são perdidas entre as paracenteses. Embora os diuréticos possam reduzir o edema associado à insuficiência renal crônica, em geral são necessárias doses maiores de diuréticos de alça mais potentes. Na síndrome nefrótica, frequentemente a resposta ao diurético é desapontadora. Na insuficiência renal crônica e na cirrose, o edema não é um risco de vida imediato. Mesmo assim, o edema desconfortável, opressivo e/ou desfigurante pode reduzir muito a qualidade de vida e a decisão de tratá-lo será baseada, em parte, na qualidade de vida do paciente. Nestes casos, deve-se tentar apenas a remoção parcial do fluido do edema e este deve ser lentamente mobilizado usando um regime com diurético que obtenha o resultado com mínima perturbação da fisiologia normal. Brater (1998) forneceu um algoritmo logicamente convincente para a terapia com diuréticos

(recomendações específicas para fármaco, dose, via e combinações de fármacos) em pacientes com edema causado por desordens renais, hepáticas ou cardíacas. A Figura 25-15 resume as características básicas do “algoritmo de Brater”.

Em várias situações clínicas, o edema não é causado pela captação anormal de Na^+ ou por um controle renal alterado do Na^+ . Preferencialmente, o edema é o resultado das forças de Starling alteradas nos leitos capilares — uma “armadilha de Starling”. O uso dos diuréticos nestes cenários clínicos representa um acordo sábio entre o estado edematoso e o estado hipovolêmico. Nestas condições, reduzir o VFEC total com diuréticos reduzirá o edema, mas também fará a depleção do “VFEC percebido”, possivelmente causando hipotensão, mal-estar e astenia.

A *resistência aos diuréticos* ocorre quando um edema é ou se torna refratário a um dado diurético. Se surgir resistência contra um diurético menos eficaz, um diurético mais eficaz deve substituir o anterior, como um diurético de alça por uma tiazida. Entretanto, a resistência aos diuréticos de alça é rara e pode ocorrer por vários motivos.

A coadministração de AINE é uma causa comum evitável de resistência ao diurético. Estima-se que 10% dos idosos a cada ano apresentam períodos quando as prescrições de AINE e diuréticos se sobrepõem. A produção da prostaglandina, em especial a PGE_2 , é um importante mecanismo de contrarregulação em estados de perfusão renal reduzida como contração de volume, insuficiência cardíaca congestiva e cirrose, caracterizada pela ativação dos sistemas renina-angiotensina-aldosterona (RAA) e nervoso simpático. As prostaglandinas reduzem a reabsorção do NaCl na porção distal do néfron, antagoniza os efeitos da ADH e redistribui o fluxo sanguíneo do córtex para regiões justamedulares neste contexto. A administração de AINE pode bloquear estes efeitos mediados pela prostaglandina que contrabalançam o RAA e o sistema nervoso simpático, levando a retenção de água e sal. A interação entre AINEs e diuréticos pode causar importantes consequências clínicas como o desenvolvimento ou a exacerbação de insuficiência cardíaca congestiva. Os AINEs também podem aumentar a pressão sanguínea, especialmente nos idosos. Em um estudo com pacientes de mais de 55 anos de idade, o risco relativo de hospitalização para insuficiência cardíaca congestiva (ICC) durante períodos de uso simultâneo de diurético e AINE era 2,2 vezes maior do que com apenas uso de diurético. A maioria destas internações ocorreu no primeiro mês de uso simultâneo, grande parte nos primeiros 20 dias. Após 40 dias, o risco era similar ao de antes do uso simultâneo. Parece que este efeito é da classe sem diferenças significativas entre os AINEs individuais. Também ocorre resistência ao diurético com os inibidores seletivos da COX-2.

Na insuficiência renal crônica, uma redução no FSR aumenta a distribuição dos diuréticos para o rim e o acúmulo de ácidos orgânicos endógenos compete com os diuréticos de alça para o transporte no túbulo proximal. Consequentemente, a concentração do diurético no local de ação no lúmen do túbulo é reduzida. Na síndrome nefrótica, foi postulado que a ligação dos diuréticos a albumina luminal limita a resposta, entretanto, a validade

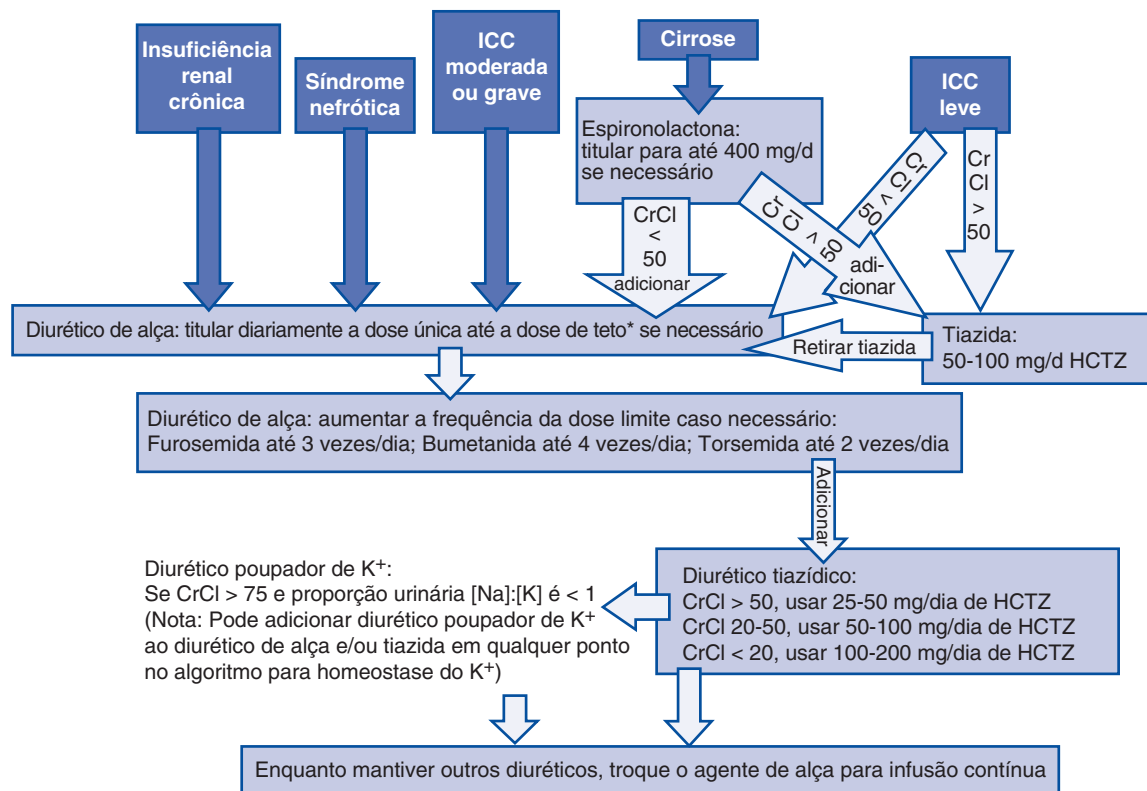


Figura 25-15 “Algoritmo de Brater” para a terapia diurética da insuficiência renal crônica, síndrome nefrótica, insuficiência cardíaca congestiva e cirrose. Siga o algoritmo até obter a resposta adequada. Se não for obtida a resposta adequada, avance para a próxima etapa. Para facilitar a interpretação, o diurético tiazídico usado no algoritmo de Brater é a hidroclorotiazida (HCTZ). Um diurético do tipo tiazida alternativo pode substituir com o adequado ajuste de dose de modo que seja farmacologicamente equivalente a dose recomendada de HCTZ. Não combine dois diuréticos poupadores de K^+ por causa do risco de hiperpotassemia. CrCl indica a depuração de creatinina em mL/min e a dose limite é a menor dose do diurético que produz o efeito quase máximo. As doses de teto dos diuréticos de alça e os regimes de posologia para infusões intravenosas contínuas destes diuréticos são específicas para o estado da doença. Neste caso, ver Brater (1998) para verificar as doses recomendadas. As doses indicadas são para adultos apenas.

deste conceito tem sido questionada (Agarwal e cols., 2000). Na cirrose hepática, síndrome nefrótica e insuficiência cardíaca, os néfrons podem diminuir a resposta ao diurético por causa da maior reabsorção de Na^+ na porção proximal do túbulo, levando a distribuição reduzida de Na^+ para os segmentos distais do néfron (Knauf e Mutschler, 1997). No caso da resistência aos diuréticos de alça, o médico tem várias opções:

1. O repouso na cama pode restaurar a sensibilidade ao diurético ao melhorar a circulação renal.
2. Um aumento na dose do diurético de alça pode restaurar a sensibilidade; entretanto, não se ganha nada ao aumentar a dose acima do que provocaria um efeito quase máximo (a dose limite) do diurético.
3. A administração de doses maiores com maior frequência ou a infusão intravenosa contínua de um diurético de alça (Ferguson e cols., 2007) aumentará o tempo que uma concentração efetiva do diurético permanece no local ativo.
4. O uso de terapia combinada para bloquear sequencialmente mais de um local no néfron pode levar a uma

interação sinérgica entre dois diuréticos. Por exemplo, a combinação de um diurético de alça com um poupador de K^+ ou um diurético tiazídico pode melhorar a resposta terapêutica, entretanto, a administração de dois fármacos do mesmo tipo não traz nenhum ganho para o tratamento.

Os diuréticos tiazídicos com significativos efeitos na porção proximal do túbulo (p. ex., metolazona) são particularmente adequados para o bloqueio sequencial quando coadministrados com um diurético de alça. Esta combinação deve ser usada com cuidado e o paciente deve ser acompanhado de perto durante as primeiras semanas de tratamento. Podem surgir complicações importantes, como grave hiponatremia, hipopotassemia e depleção do volume. O paciente deve ser orientado a parar os dois fármacos e entrar em contato com seu médico se a perda de peso exceder 2 kg por semana.

5. A redução da captação de sal diminuirá a retenção de Na^+ pós-diurético, o que pode anular os aumentos anteriores na excreção de Na^+ .
6. Agendar a administração do diurético pouco antes da refeição melhora a concentração efetiva do diurético no lúmen tubular quando a carga de sal for maior.

Todos os fármacos atualmente disponíveis alteram a homeostase do K^+ . Entretanto, estudos com animais estabeleceram que o bloqueio dos receptores A_1 da adenosina induz uma rápida natriurese sem aumentar de forma significativa a excreção urinária de K^+ (Kuan e cols., 1993). Dois estudos clínicos com FK453, um antagonista do receptor A_1 altamente seletivo, confirmam que o bloqueio dos receptores A_1 induz a natriurese em seres humanos com mínimos efeitos na excreção do K^+ (van Buren e cols. 1993). O mecanismo natriurético desta nova classe de diuréticos foi parcialmente esclarecido (Takeda e cols., 1993). O APM cíclico intracelular elevado reduz o simporte basolateral de $Na^+-HCO_3^-$ nas células do túbulo proximal. Normalmente, a adenosina endógena age sobre os receptores A_1 nestas células ao inibir a adenililciclase e reduzir o acúmulo de AMP cíclico. O bloqueio dos receptores A_1 remove esta inibição, permite que o AMP cíclico celular aumente e reduz a atividade do simporte $Na^+-HCO_3^-$. Como os receptores A_1 estão envolvidos na RTG, os antagonistas do receptor A_1 separam a distribuição distal de Na^+ da ativação da RTG. Outros mecanismos, incluindo um efeito nos túbulos coletores, contribuem para a resposta natriurética aos antagonistas do receptor A_1 , entretanto, não se sabe por que esta classe de diuréticos tem pouco efeito sobre a excreção de K^+ . Em alguns pacientes, os diuréticos de alça podem comprometer a hemodinâmica renal e realmente reduzem a RTF, um fenômeno conhecido como *intolerância a diurético*. Os antagonistas do receptor A_1 tendem a melhorar a RTF no cenário de intolerância a diuréticos. Estes antagonistas como rolofilina estão na fase de estudos clínicos. Entretanto, a utilidade desta classe de diuréticos no futuro é duvidosa: O grande estudo PROTECT apresentou em 2009 que rolofilina não era superior ao placebo em pacientes com insuficiência cardíaca aguda. Ela também aumentou a incidência de convulsões, um efeito colateral esperado destes antagonistas.

HOMEOSTASIA DA ÁGUA

A vasopressina arginina (o hormônio antidiurético nos seres humanos) é o principal hormônio que regula a osmolalidade do fluido corporal. Muitas doenças da homeostase da água e estratégias farmacológicas para corrigir estas desordens envolvem a vasopressina. Esta seção do capítulo concentra-se na vasopressina, incluindo (1) química dos agonistas e antagonistas da vasopressina; (2) fisiologia (considerações anatômicas; a síntese, transporte e armazenamento da vasopressina e a regulação da sua secreção); (3) farmacologia básica (receptores da vasopressina e suas vias de transdução de sinal, suas ações renais, modificação farmacológica da resposta antidiurética a vasopressina e suas ações não renais); (4) doenças que afetam o sistema da vasopressina (diabetes insípido, síndrome da secreção inadequada do hormônio antidiurético [SIADH] e outros estados de retenção de água) e (5) farmacologia clínica dos peptídeos da vasopressina. Um pequeno número de outros fármacos pode ser usado para tratar anormalidades do equilíbrio da água; uma discussão destes agentes está incluída na seção de doenças que afetam o sistema da vasopressina.

INTRODUÇÃO À VASOPRESSINA

Os genes que codificam os peptídeos semelhantes a vasopressina evoluíram provavelmente > 700 milhões de anos atrás. A vasopressina imunorreativa está presente nos neurônios de orgânicos que pertencem a primeira disposição animal com sistema nervoso (p. ex., *Hydra attenuata*) e foram isolados e caracterizados peptídeos semelhantes a vasopressina de vertebrados mamíferos e não mamíferos, assim como de invertebrados (Quadro 25-8). Com o surgimento da vida na terra, a vasopressina tornou-se o mediador de um incrível sistema regulador para conservação da água. O hormônio é liberado pela pituitária posterior sempre que a falta de água provocar um aumento na osmolalidade plasmática ou o sistema cardiovascular for desafiado por hipovolemia e/ou hipotensão. Nos anfíbios, os órgãos-alvo para vasopressina são a pele e a bexiga, enquanto nos outros vertebrados, incluindo os seres humanos, ela atua principalmente no ducto coletor renal. Em cada um destes tecidos-alvo, a vasopressina aumenta a permeabilidade da água da membrana celular, assim permitindo que a água se desloque de forma passiva a favor do gradiente osmótico através da pele, bexiga ou ducto coletor para o compartimento extracelular.

Devido à longa história evolutiva da vasopressina, não é surpresa que ela atue em locais no néfron além do ducto coletor e em outros tecidos além dos rins. A vasopressina é um potente vasopressor, de fato, seu nome foi escolhido originalmente graças a sua ação vasoconstritora. A vasopressina é um neurotransmissor, entre suas ações no SNC estão os aparentes papéis na secreção do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) e na regulação do sistema cardiovascular, da temperatura e de outras funções viscerais. Ela também promove a liberação dos fatores de coagulação pelo endotélio vascular e aumenta a agregabilidade plaquetária.

FISIOLOGIA DA VASOPRESSINA

Anatomia. O mecanismo antidiurético nos mamíferos envolve dois componentes anatômicos: Um componente do SNC para síntese, transporte, armazenamento e liberação de vasopressina e um sistema de ductos coletores renais composto de células epiteliais que respondem a vasopressina ao aumentar sua permeabilidade à água. O componente do SNC do mecanismo antidiurético é chamado de *sistema hipotalâmico-neuroipofisário* e possui neurônios neurosecretores com pericários localizados predominantemente em dois núcleos hipotalâmicos, o núcleo supraóptico (NOS) e o núcleo paraventricular (NPV). Os longos axônios dos neurônios magnocelulares no NOS e NPV atravessam a zona externa da eminência média para terminarem no lóbulo neural da pituitária posterior (neuroipófise), onde eles liberam vasopressina e ocitocina. Além disso, os axônios dos neurônios parvicelulares se projetam para a zona externa da eminência média e liberam vasopressina diretamente na circulação portal pituitária.

Síntese. A vasopressina e a ocitocina são sintetizadas principalmente nos pericários dos neurônios magnocelulares no NOS e NPV, os dois hormônios são sintetizados em neurônios separados. Os neurônios parvicelulares no NPV também sintetizam vasopressina. Parece que a síntese da vasopressina é regulada unicamente no nível de transcrição. Nos seres humanos, um pré-pró-hormônio de 168 aminoácidos (Figura 25-16) é sintetizado e um peptídeo sinalizador (resíduos -23 a -1) garante a incorporação do polipeptídeo nascente nos ribossomos. Durante a síntese, o peptídeo sinalizador é removido para formar o pró-hormônio vasopressina, que é processado e incorporado no compartimento de Golgi e então nos grânulos associados à membrana. O pró-hormônio contém três domínios: Vasopressina (resíduos 1-9), vasopressina (VP)-neurofisina (resíduos 13-105) e VP-glicopeptídeo (resíduos 107-145). O domínio da vasopressina está ligado ao domínio da VP-neurofisina através de um sinal de processamento glicina-lisina-arginina e a VP-neurofisina está ligada ao domínio VP-glicopeptídeo através de um sinal de processamento de arginina. Nas glândulas secretoras, uma endopeptidase, exopeptidase, monoxigenase e liase atuam em sequência no pró-hormônio para produzir vasopressina, VP-neurofisina (às vezes citada como neurofisina II ou MSEL-neurofisina) e VP-glicopeptídeo (às vezes chamado de copeptina). A síntese e o transporte da vasopressina dependem da conformação do pré-pró-hormônio. Em particular, a VP-neurofisina se liga a vasopressina e é crítica para o correto processamento, transporte e armazenamento de vasopressina. As mutações genéticas tanto no peptídeo sinalizador quanto na VP-neurofisina dão origem ao diabetes insípido central.

Transporte e armazenamento. O processo do transporte pelo axônio de grânulos contendo vasopressina e ocitocina é rápido e estes

grânulos de hormônios chegam a seus destinos em 30 min, prontos para liberação através da exocitose quando os neurônios magnocelulares ou parvicelulares são adequadamente estimulados.

A liberação máxima da vasopressina ocorre quando a frequência do pulso é de aproximadamente 12 picos por 20 segundos. Frequências maiores ou longos períodos de estimulação levam a liberação diminuída do hormônio (fadiga). As células liberadoras de vasopressina demonstram um padrão atípico de atividade de pico caracterizada por rápidas explosões em fase (5-12 picos por segundo por 15-60 segundos) separadas por períodos de repouso (duração de 15-60 segundos). Este padrão é orientado através da ativação e inativação de canais iônicos nos neurônios magnocelulares e permite a liberação ideal da vasopressina.

Síntese da vasopressina fora do SNC. A vasopressina também é sintetizada pelo coração e pela glândula suprarrenal. No coração, o elevado estresse da parede aumenta a síntese da vasopressina em várias vezes. A síntese cardíaca da vasopressina é predominantemente vascular e perivascular e pode contribuir para o relaxamento ventricular prejudicado e constrição coronariana. A síntese da vasopressina na medula suprarrenal estimula a secreção de catecolaminas das células cromafins e pode promover o crescimento cortical da suprarrenal e estimular a síntese de aldosterona.

Regulação da secreção de vasopressina. Um aumento na osmolalidade plasmática é o principal estímulo fisiológico para a secreção da vasopressina pela pituitária posterior (Bankir, 2001). Grave hipovolemia/hipotensão também é um poderoso estímulo para liberação de vasopressina. Além disso, dor, náuseas e hipoxia podem

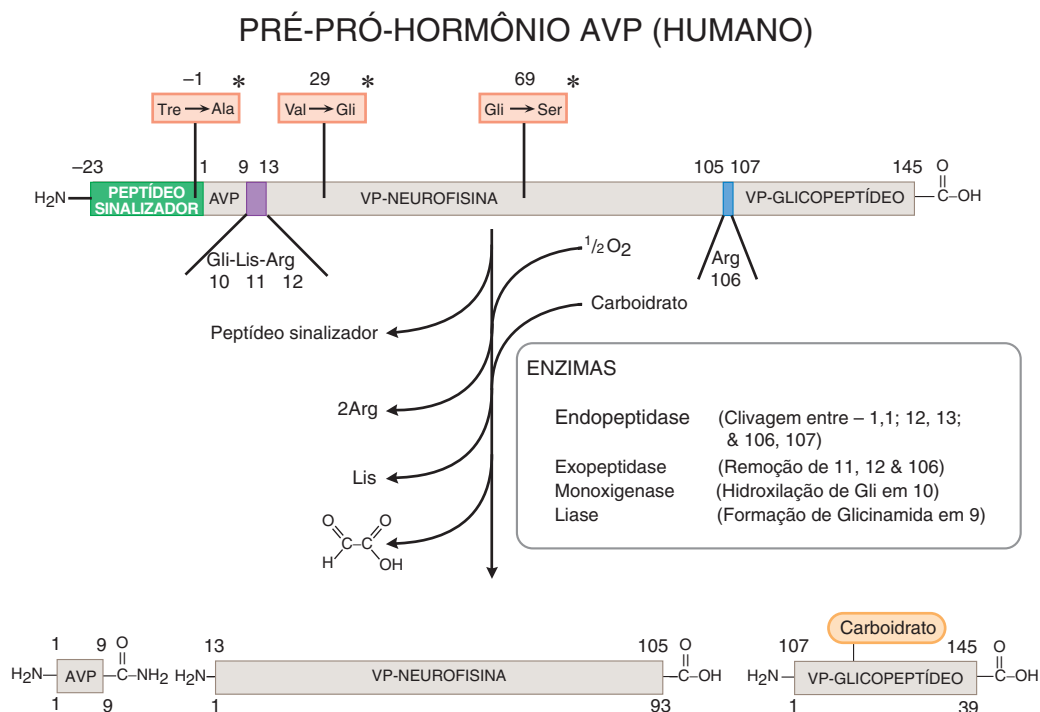


Figura 25-16 Processamento do pré-pró-hormônio da 8-arginina vasopressina (AVP) humana de 168 aminoácidos a AVP, vasopressina (VP)-neurofisina e VP-glicopeptídeo. Mais de 40 mutações no único gene no cromossomo 20 que codifica o pré-pró-hormônio AVP dando origem ao diabetes insípido central. *As caixas indicam mutações que levam ao controle do diabetes insípido central.

estimular a secreção de vasopressina e vários hormônios endógenos e agentes farmacológicos podem modificar a liberação da vasopressina.

Hiperosmolalidade. A relação entre a osmolalidade plasmática e a concentração plasmática de vasopressina é demonstrada na Figura 25-17 A e a relação entre os níveis plasmáticos de vasopressina e osmolaridade da urina é ilustrada na Figura 25-17B. O limiar da osmolalidade para secreção é ~ 280 mOsm/kg. Abaixo do limiar, é raro detectar a vasopressina no plasma e acima do limiar, os níveis são excessivos e uma função relativamente linear da osmolalidade do plasma. Um pequeno aumento na osmolalidade do plasma leva ao aumento da secreção de vasopressina. De fato, uma elevação de 2% na osmolalidade do plasma provoca um aumento de 2 a 3 vezes nos níveis plasmáticos de vasopressina, que, por sua vez, provoca um aumento da reabsorção de água sem soluto, com aumento na osmolalidade. Os aumentos na osmolalidade plasmática acima de 290 mOsm/kg leva a um intenso desejo por água (sede). Assim, o sistema da vasopressina permite que o organismo tenha períodos mais longos sem sede e mesmo quando a água não estiver disponível, permite que o organismo sobreviva períodos maiores sem água. Entretanto, é importante destacar que acima da osmolalidade plasmática de ~ 290 mOsm/kg, os níveis plasmáticos de vasopressina excedem 5 pM. Como a concentração urinária é máxima (~ 1.200 mOsm/kg) quando os níveis de vasopressina excedem 5 pM, a defesa contra hipertonicidade depende completamente da captação de água ao invés da redução na perda de água.

Várias estruturas do SNC estão envolvidas na estimulação osmótica da liberação da vasopressina pela pituitária posterior, estas estruturas são coletivamente conhecidas como *complexo osmorreceptivo*. Embora os neurônios magnocelulares no NOS e NPV sejam osmosensíveis, são necessárias respostas aferentes de outros componentes do reflexo osmorreceptor para uma resposta normal da vasopressina. O NOS e NPV recebem projeções do órgão subfornical (SFO) e o órgão vascular da lâmina terminal (OVLT) tanto direta quanto indiretamente através do núcleo préóptico mediano (MnPO). Subgrupos de neurônios no SFO,

OVLT e MnPO são osmorreceptores ou osmorrespondedores (ou seja, são estimulados por neurônios osmorreceptores localizados em outros locais). Assim, uma rede de neurônios interconectados contribui para a secreção da vasopressina induzida pela osmolalidade.

Aquaporina 4, um canal seletivo para água, está associado a estruturas do SNC envolvidas na osmorregulação e pode conferir osmosensibilidade. No SNC, a aquaporina reside na glia e nas células endoteliais ao invés dos neurônios, sugerindo que o status osmótico pode ser comunicado para o neurônio através da interação glia-neurônio (Wells, 1998).

Osmorreceptores do sistema portal hepático. Uma carga de sal oral ativa os osmorreceptores do sistema porta hepático, causando um aumento na liberação de vasopressina. Este mecanismo aumenta os níveis plasmáticos de vasopressina mesmo antes da carga de sal oral aumentar a osmolalidade plasmática.

Hipovolemia e hipotensão. A secreção de vasopressina também é regulada pela hemodinâmica através de alterações no volume sanguíneo efetivo e/ou pressão sanguínea arterial (Robertson, 1992). Independente da causa (p. ex., hemorragia, depleção do Na^+ , diuréticos, insuficiência cardíaca, cirrose hepática com ascite, insuficiência suprarrenal ou fármacos hipotensores), as reduções no volume sanguíneo efetivo e/ou na pressão sanguínea arterial podem estar associadas a altas concentrações de vasopressina circulante. Entretanto, diferente da osmorregulação, a regulação hemodinâmica da secreção da vasopressina é exponencial; ou seja, pequenas reduções (5%) no volume e/ou pressão do sangue têm pouco efeito sobre a secreção de vasopressina, enquanto reduções maiores (20-30%) podem aumentar os níveis de vasopressina em 20-30 vezes o normal (excedendo a concentração necessária da vasopressina para induzir a antidiurese máxima). A vasopressina é um dos mais potentes vasoconstritores conhecidos e a sua resposta a hipovolemia ou hipotensão serve como um mecanismo para protelar o colapso cardiovascular durante períodos de grande perda de sangue e/ou hipotensão. A regulação hemodinâmica da secreção da vasopressina não interrompe a regulação osmótica, a hipovolemia/hipotensão altera o ponto de

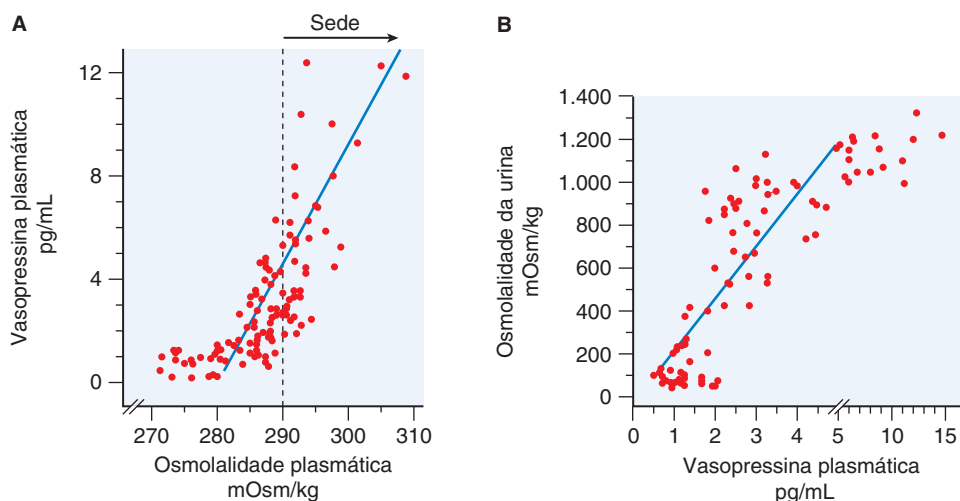


Figura 25-17 **A.** Relação entre osmolalidade plasmática e os níveis plasmáticos de vasopressina. A faixa de osmolalidade plasmática associada à sede está indicada pela *seta*. **B.** Relação entre os níveis plasmáticos de vasopressina e osmolaridade da urina. (De Robertson e cols., 1977, e Kovacs e Robertson, 1992, com permissão. Direitos © Elsevier.)

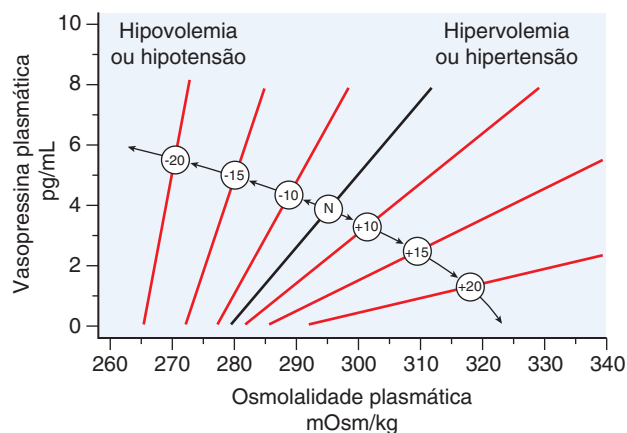


Figura 25-18 Interações entre osmolaridade e hipovolemia/hipotensão. Os números nos círculos indicam a porcentagem de aumento (+) ou redução (–) no volume de sangue ou na pressão sanguínea arterial. N indica o volume de sangue/pressão sanguínea normais. (Reimpressa com permissão de Macmillan Publishers Ltd: Robertson GL, Shelton RL, Athar S: The osmoregulation of vasopressin. *Kidney Internat* 10:25, 1976. Direitos © 1976.)

ajuste e inclinação da relação osmolaridade plasmática-vasopressina plasmática (Figura 25-18).

As vias neuronais que medeiam a regulação hemodinâmica da liberação da vasopressina são diferentes das envolvidas na osmorregulação. Os barorreceptores no átrio esquerdo, ventrículo esquerdo e veias pulmonares sentem o volume de sangue (pressões de enchimento) e os barorreceptores no seio da carótida e aorta monitoram a pressão sanguínea. Os impulsos nervosos alcançam os núcleos do tronco cerebral principalmente através do tronco vagal e do nervo glossofaríngeo, estes sinais são restabelecidos para o núcleo do trato solitário, e então para o grupo de células A_1 -noradrenérgicas na medula ventrolateral caudal e, por fim, para NOS e NPV.

Hormônios e neurotransmissores. Os neurônios magnocelulares que sintetizam vasopressina possuem um grande arranjo de receptores nos pericários e terminações nervosas, portanto, a liberação de vasopressina pode ser acentuada ou atenuada através de agentes químicos nas duas extremidades do neurônio magnocelular. Também, hormônios e neurotransmissores podem modular a secreção de vasopressina ao estimular ou inibir os neurônios nos núcleos que projetam, de forma direta ou indireta, para NOS e NPV. Por causa destas complexidades, os resultados de qualquer investigação podem depender criticamente da via de administração do agente e do paradigma experimental. Em muitos casos, o mecanismo preciso pelo qual um dado agente modula a secreção de vasopressina é desconhecido ou controverso e a relevância fisiológica da modulação da secreção da vasopressina pela maioria dos hormônios e neurotransmissores não está clara.

Contudo, vários agentes são conhecidos por estimularem a secreção de vasopressina, incluindo acetilcolina (pelos receptores nicotínicos), histamina (pelos receptores H_1), dopamina (pelos receptores D_1 e D_2), glutamina, aspartato, colecistocinina, neuropeptídeo Y, substância P, polipeptídeo intestinal vasoativo, prostaglandinas e angiotensina II (AngII). Os inibidores da secreção da vasopressina incluem o peptídeo natriurético atrial, ácido γ -aminobutírico e opioides (particularmente a dinorfina através dos receptores κ). Os efeitos da AngII vêm recebendo muita atenção.

AngII, aplicada diretamente nos neurônios magnocelulares no NOS e NPV, aumenta a excitabilidade do neurônio, quando aplicada no MnPO, estimula de forma indireta os neurônios magnocelulares no NOS e NPV. Além disso, AngII estimula os neurônios sensíveis da angiotensina no OVLT e SFO (núcleos circunventriculares sem uma barreira hematoencefálica) que se projetam para NOS/NPV. Dessa forma, a AngII sintetizada no cérebro e AngII circulante podem estimular a liberação de vasopressina. A inibição da conversão de AngII em AngIII bloqueia a liberação de vasopressina induzida pela AngII, sugerindo que a AngIII é o principal peptídeo efetor do sistema renina-angiotensina cerebral que controla a liberação de vasopressina (Reaux e cols. 2001).

Agentes farmacológicos. Vários fármacos alteram a osmolaridade da urina ao estimular ou inibir a secreção de vasopressina. Em alguns casos, o mecanismo pelo qual um fármaco altera a secreção de vasopressina envolve os efeitos diretos sobre uma ou mais estruturas do SNC que regulam a secreção de vasopressina. Em outros casos, a secreção de vasopressina é alterada de forma indireta pelos efeitos de um fármaco sobre o volume do sangue, pressão sanguínea arterial, dor ou náuseas. O mecanismo é desconhecido na maioria dos casos. Os estimuladores da secreção de vasopressina incluem vincristina, ciclofosfamida, antidepressivos tricíclicos, nicotina, epinefrina e altas doses de morfina. O lítio, que inibe os efeitos renais da vasopressina, também potencializa a secreção desta. Os inibidores da secreção da vasopressina incluem etanol, fenitoína, baixas doses de morfina, glicocorticoides, flufenazina, haloperidol, prometazina, oxilorfano e butorfanol. A carbamazepina tem uma ação renal para produzir antidiurese em pacientes com diabetes insípido central, mas de fato inibe a secreção da vasopressina através de uma ação central.

FARMACOLOGIA BÁSICA DA VASOPRESSINA

Receptores da vasopressina. Os efeitos celulares da vasopressina são mediados principalmente por interações do hormônio com os três tipos de receptores, V_{1a} , V_{1b} e V_2 . O receptor V_{1a} é o subtipo mais encontrado de receptor da vasopressina, ele é encontrado no músculo liso vascular, glândula suprarrenal, miométrio, bexiga, adipócitos, hepatócitos, plaquetas, células intersticiais da medula renal, vasos retos na microcirculação renal, células epiteliais do ducto coletor do córtex renal, baço, testículos e em muitas estruturas do SNC. Os receptores V_{1b} possuem uma distribuição mais limitada e são encontrados na pituitária anterior, várias regiões do cérebro, pâncreas e medula suprarrenal. Os receptores V_2 estão localizados principalmente nas células principais do sistema de ductos coletores renais, mas também nas células epiteliais no ramo ascendente espesso e nas células endoteliais vasculares. Embora sejam definidos originalmente por critérios farmacológicos, atualmente os receptores da vasopressina são definidos pelas suas sequências primárias de aminoácidos. Os receptores clonados da vasopressina são GPCRs típicos hepta-helicoidais. Manning e colaboradores (1999) sintetizaram novos agonistas peptídeos hipotensores da vasopressina que não interagem com os

receptores V_{1a} , V_{1b} ou V_2 e podem estimular um suposto receptor vasodilatador da vasopressina.

Foram clonados dois supostos receptores adicionais para a vasopressina. Um receptor mobilizador de Ca^{2+} ativado pela vasopressina com um domínio transmembrana liga-se a vasopressina e aumenta o Ca^{2+} intracelular (Serradeil-Le Gal e cols., 2002). Um duplo receptor hepta-helicoidal de AngII-vasopressina ativa a adenililciclase em resposta a AngII e vasopressina (Serradeil-Le Gal e cols., 2002). Os papéis fisiológicos destes supostos receptores da vasopressina não estão elucidados.

Acoplamento receptor V_1 -efetor. A Figura 25-19 resume o atual modelo de acoplamento receptor V_1 -efetor. A vasopressina liga-se a receptores V_1 ativa a via G_q -PLC-IP₃, mobilizando Ca^{2+} intracelular e ativando PKC, finalmente provocando efeitos biológicos que incluem respostas imediatas (p. ex., vasoconstrição, glicogenólise, agregação plaquetária e liberação de ACTH) e respostas de crescimento nas células do músculo liso. Outros efeitos da ativação do receptor V_1 podem ser mediados

através da estimulação das pequenas proteínas G, ativação de PLD e PLA₂ e ativação de influxo de Ca^{2+} sensível a V_1 . Alguns efeitos da ativação do receptor V_1 são secundárias a síntese de prostaglandinas e ácidos epoieicosatrienoicos (Capítulo 33).

Acoplamento receptor V_2 -efetor. As células principais no ducto coletor renal possuem receptores V_2 nas suas membranas basolaterais que se acoplam a G_s para estimular a atividade da adenililciclase (Figura 25-20) quando a vasopressina liga-se aos receptores V_2 . O aumento resultante no AMP cíclico celular e na atividade PKA desencadeia um aumento na taxa de inserção de vesículas contendo canais de água (WCV) na membrana apical e na redução na taxa de endocitose das WCVs da membrana apical (Snyder e cols., 1992). A distribuição das WCV entre o compartimento citosólico e o compartimento da membrana apical é então deslocado a favor deste último compartimento (Nielsen e cols., 1999). Como as WCV contêm canais de água pré-formados (aquaporina 2), seu deslocamento global para as

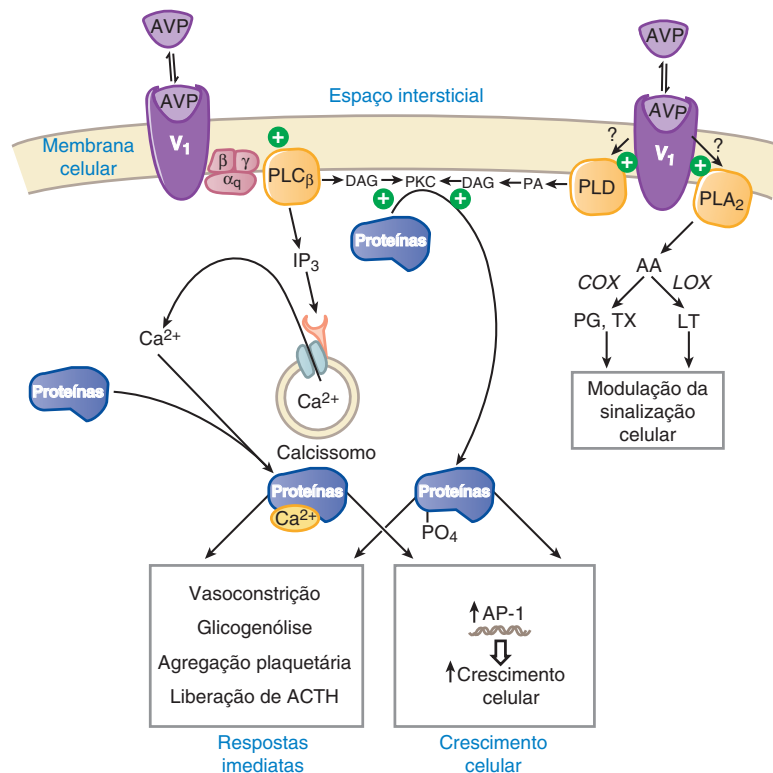


Figura 25-19 Mecanismo do acoplamento de receptor V_1 -efetor. A ligação da 8-arginina vasopressina (AVP) aos receptores V_1 da vasopressina (V_1) estimula várias fosfolipases ligadas à membrana. A estimulação da via G_q -PLC β leva a formação de IP₃, mobilização do Ca^{2+} intracelular e ativação da PKC. A ativação dos receptores V_1 também provoca o influxo de Ca^{2+} extracelular através de um mecanismo desconhecido. PKC e as cinases ativadas por Ca^{2+} /calmodulina fosforilam as proteínas específicas do tipo celular gerando as respostas celulares. Outro componente da resposta AVP é oriundo da produção de eicosanóides secundária à ativação do PLA₂; a mobilização resultante do ácido araquidônico (AA) fornece substrato para a síntese de eicosanóides pelas vias da ciclo-oxigenase (COX) e lipo-oxigenase (LOX), permitindo a produção local de prostaglandinas (PG), tromboxanos (TX) e leucotrienos (LT), que podem ativar várias vias sinalizadoras, incluindo as relacionadas com G_s e G_q . Os efeitos biológicos mediados pelo receptor V_1 incluem vasoconstrição, glicogenólise, agregação plaquetária, liberação de ACTH e crescimento das células do músculo liso vascular. Os efeitos da vasopressina sobre o crescimento celular envolvem a regulação da transcrição através do complexo de transcrição FOS/JUN-AP-1.

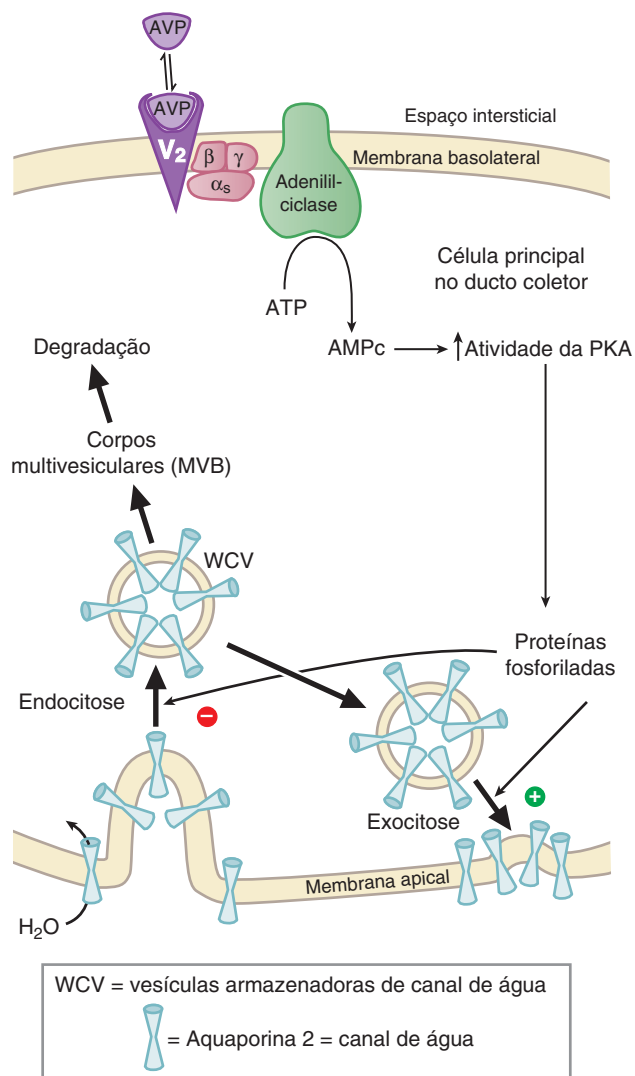


Figura 25-20 Mecanismo do acoplamento receptor V_2 -efetor. A ligação da vasopressina (AVP) ao receptor V_2 ativa a via da G_s -adenililciclase-AMPC-PKA e desloca o equilíbrio do trânsito da aquaporina 2 no sentido da membrana apical da célula principal do ducto coletor, assim potencializando a permeabilidade da água. Embora a fosforilação da serina 256 da aquaporina 2 esteja envolvida na sinalização do receptor V_2 , outras proteínas localizadas nas vesículas armazenadoras de canais de água e na membrana apical do citoplasma também podem estar envolvidas.

membranas apicais em resposta a estimulação do receptor V_2 aumenta muito a permeabilidade da membrana apical à água (ver Figuras 25-20 e 25-21).

Grandes quantidades de ureia devem ser depositadas no interstício da medula interna para obter a concentração máxima da urina. Não é surpresa, então que a ativação do receptor V_2 também aumente a permeabilidade à ureia em 400% nas porções terminais do ducto coletor da medula interna. Os receptores V_2 aumentam a permeabilidade à ureia ao ativar um transportador de ureia regulado pela vasopressina (denominado *VRUT*, *UT1*, ou *UT-A1*), mais provavelmente através da fosforilação induzida pelo PKA (Sands, 2003). A cinética da permeabilidade à água e ureia induzida pela vasopressina é diferente e a regulação de *VRUT* induzida pela

vasopressina não permite o trânsito das vesículas para a membrana plasmática (Inoue e cols., 1999).

Além de aumentar a permeabilidade do ducto coletor à água e da permeabilidade do ducto coletor da medula interna à ureia, a ativação do receptor V_2 também aumenta o transporte de Na^+ no ramo ascendente espesso e no ducto coletor. O aumento do transporte de Na^+ no ramo ascendente espesso é mediado por três mecanismos que afetam o simporte $Na^+-K^+-2Cl^-$. A rápida fosforilação do simporte, a translocação do simporte para a membrana luminal

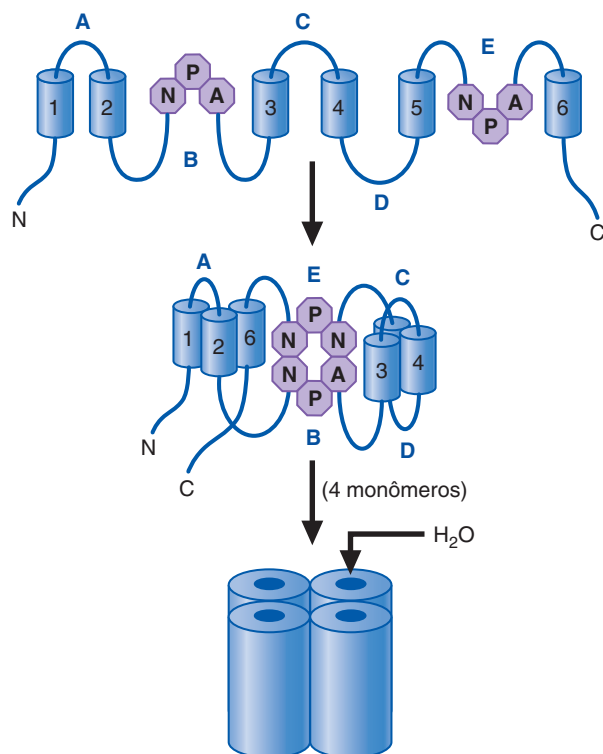


Figura 25-21 Estrutura das aquaporinas. As aquaporinas possuem seis domínios transmembranais, e as terminações NH_2 e $COOH$ são intracelulares. As alças B e E contêm cada uma sequência asparagina-prolina-alanina (NPA). As aquaporinas se dobram nos domínios transmembranais 1, 2 e 6 na proximidade e nos domínios transmembranais 3, 4 e 5 na justaposição. As longas alças B e E afundam na membrana e as sequências de NPA se alinham para criar um poro através do qual a água pode difundir. É provável que as aquaporinas formem um oligômero tetramérico. Pelo menos sete aquaporinas são expressas em locais diferentes no rim. Aquaporina 1, abundante no túbulo proximal e ramo descendente espesso, é essencial para concentração da urina. Aquaporina 2, expressa exclusivamente nas células principais do túbulo coletor e ducto coletor, é o principal canal de água regulado pela vasopressina. Aquaporina 3 e 4 são expressas nas membranas basolaterais das células principais do ducto coletor e fornecem vias de saída para água reabsorvida na membrana apical pela aquaporina 2. Aquaporina 7 está localizada na borda em escova apical do túbulo proximal reto. Aquaporinas 6 e 8 também são expressas nos rins; suas funções precisam ser elucidadas. A vasopressina regula a permeabilidade à água do ducto coletor ao influenciar o tráfico de aquaporina das vesículas intracelulares para a membrana plasmática apical (Figura 25-20). A ativação da via do AMPC-PKA induzida pela AVP também potencializa a expressão do mRNA e proteína da aquaporina 2; a desidratação crônica provoca uma suprarregulação da aquaporina 2 e transporte de água no ducto coletor.

e o aumento da expressão da proteína do simporte (Ecelbarger e cols., 2001). O aumento do transporte de Na^+ nos ductos coletores é mediado pela expressão aumentada das subunidades do canal de Na^+ epitelial (Ecelbarger e cols., 2001). A Figura 25-22 resume os múltiplos mecanismos pelos quais a vasopressina aumenta a reabsorção de água.

Ações renais da vasopressina. Vários locais de ação da vasopressina nos rins envolvem os receptores V_1 e V_2 (Bankir, 2001). Os receptores V_1 medeiam a contração das células mesangiais no glomérulo e a contração das células do músculo liso vascular nos vasos retos e na arteríola eferente. A redução do fluxo sanguíneo da medula interna mediada pelo receptor V_1 contribui para a capacidade de concentração máxima do rim (Franchini e Cowley, 1996) (Figura 25-22). Os receptores V_1 também estimulam a síntese de prostaglandina pelas células intersticiais da medula. Como a PGE_2 inibe a adenililciclase no ducto coletor, a estimulação da síntese de prostaglandina pelos receptores V_1 pode contrabalançar a antidiurese mediada pelo receptor V_2 . Os receptores V_1 nas células principais no ducto coletor cortical pode inibir o fluxo

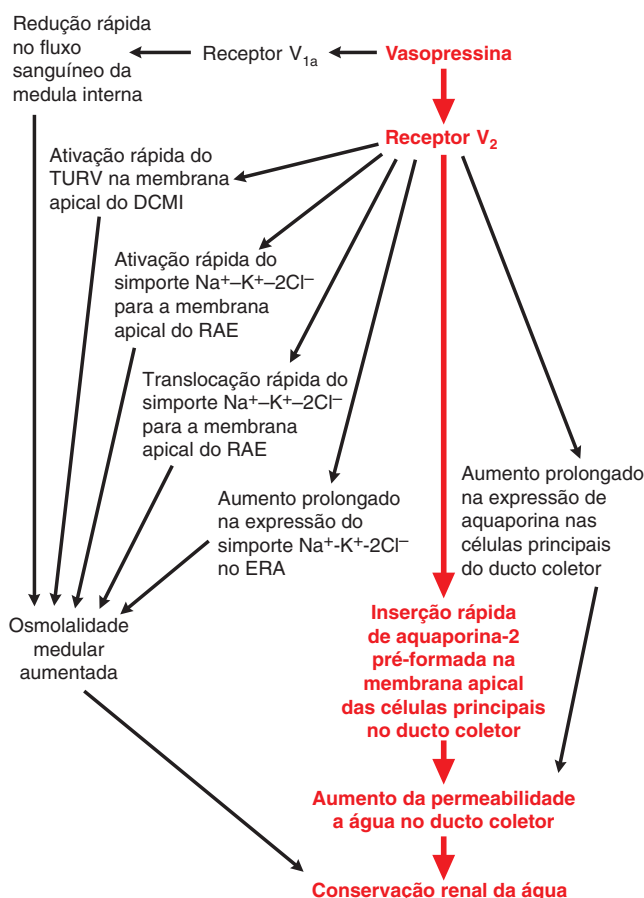


Figura 25-22 Mecanismos pelos quais a vasopressina aumenta a conservação renal da água. As setas vermelhas e pretas indicam as vias principais e menos importantes, respectivamente. DCMI, ducto coletor da medula interna; RAE, ramo ascendente espesso; TURV, transportador da ureia regulado pela vasopressina.

de água mediado pelo receptor V_2 através da ativação da PKC. Os receptores V_2 medeiam a resposta mais evidente a vasopressina que é aumentar a permeabilidade do ducto coletor à água. De fato, a vasopressina pode aumentar a permeabilidade à água no ducto coletor em concentrações menores que 50 fM. Dessa forma, os efeitos da vasopressina mediados pelo receptor V_2 ocorrem em concentrações muito menores que as exigidas para ativar as ações mediadas pelo receptor V_1 . Esta sensibilidade diferencial pode não ser provocada por diferenças nas afinidades do receptor porque os receptores V_{1a} e V_2 clonados de rato possuem afinidades semelhantes para vasopressina ($K_d = 0,7$ e $0,4$ nM, respectivamente), mas preferencialmente por causa da amplificação diferencial das suas vias de transdução de sinal.

O sistema de ductos coletores é crítico para a conservação da água. Quando o fluido tubular alcança o ducto coletor cortical, ele é entregue hipotônico pelos segmentos diluentes superior do néfron que reabsorvem NaCl sem reabsorver água. Na pessoa bem hidratada, a osmolalidade plasmática está na faixa normal, as concentrações de vasopressina são baixas e o ducto coletor inteiro está relativamente impermeável à água e a urina está diluída. Sob condições de desidratação, a osmolalidade plasmática está aumentada, as concentrações de vasopressina estão elevadas e o ducto coletor torna-se permeável à água. O gradiente osmótico entre a urina diluída do túbulo e o fluido intersticial hipertônico do rim (que se torna progressivamente mais hipertônico em regiões mais profundas da medula renal) permite o fluxo osmótico da água para fora do ducto coletor. A osmolalidade final da urina pode ser tão elevada quanto 1.200 mOsm/kg em seres humanos e é possível conservar uma quantidade significativa de água livre de soluto.

Outras ações renais mediadas pelos receptores V_2 incluem transporte de ureia aumentado no ducto coletor da medula interna e transporte de Na^+ aumentado no ramo ascendente espesso, ambos os efeitos contribuem para a capacidade do rim em concentrar urina (Figura 25-22). Os receptores V_2 também aumentam o transporte de Na^+ no ducto coletor cortical (Ecelbarger e cols., 2001), e este efeito pode ser sinérgico com aldosterona para potencializar a reabsorção de Na^+ durante a hipovolemia.

Modificação farmacológica da resposta antidiurética à vasopressina. Os fármacos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), particularmente a indometacina, potencializam a resposta antidiurética à vasopressina. Como as prostaglandinas atenuam as respostas antidiuréticas à vasopressina e os AINEs inibem a síntese das prostaglandinas, é provável que a produção reduzida de prostaglandinas seja responsável pela potencialização da resposta antidiurética da vasopressina. A carbamazepina e a clorpropamida também potencializam os efeitos antidiuréticos da vasopressina através de mecanismos desconhecidos. Em raros casos, a clorpropamida pode induzir intoxicação por água.

Vários fármacos inibem as ações antidiuréticas da vasopressina. O lítio é importante por causa de seu uso no tratamento dos transtornos maníaco-depressivos. Na administração aguda, parece que o Li^+ reduz

a estimulação da adenililciclase mediada pelo receptor V_2 . E ele aumenta também os níveis plasmáticos do hormônio da paratireoide, um agonista parcial da vasopressina. Na maioria dos pacientes, o antibiótico demeclociclina atenua os efeitos antidiuréticos da vasopressina, provavelmente graças ao acúmulo e ação reduzidos do AMP cíclico.

Ações não renais da vasopressina. A vasopressina e peptídeos relacionados são hormônios antigos em termos de evolução e eles são encontrados em espécies que não concentram urina. Dessa forma, não surpreende que a vasopressina tenha ações não renais nos mamíferos.

Sistema cardiovascular. Os efeitos cardiovasculares da vasopressina são complexos e seu papel nas situações fisiológicas não está bem definido. A vasopressina é um potente vasoconstritor (mediado pelo receptor V_1) e os vasos de resistência presentes na circulação podem ser afetados. O músculo liso vascular na pele, músculo esquelético, gordura, pâncreas e tireoide parecem ser mais sensíveis, com significativa vasoconstrição ocorrendo também no trato GI, vasos coronarianos e cérebro. Apesar da potência da vasopressina como um vasoconstritor direto, as respostas pressoras induzidas por este hormônio *in vivo* são mínimas e ocorrem apenas com concentrações de vasopressina muito maiores que as necessárias para antidiurese máxima. Em uma maior extensão, isto ocorre por causa das ações da vasopressina circulante sobre os receptores V_1 para inibir os eferentes simpáticos e potencializar os barorreflexos. Além disso, os receptores V_2 provocam vasodilatação em alguns vasos sanguíneos.

Uma grande quantidade de dados apoia a conclusão de que a vasopressina ajuda a manter a pressão sanguínea arterial durante episódios de grave hipovolemia/hipotensão. Até o momento, não existe evidência convincente para um papel da vasopressina na hipertensão essencial em seres humanos (Kawano e cols., 1997).

Os efeitos da vasopressina sobre o coração (débito e frequência cardíacos reduzidos) são em grande parte indiretos e resultam da vasoconstrição coronariana, redução do fluxo sanguíneo coronariano e alterações no tônus vagal e simpático. Nos seres humanos, os efeitos da vasopressina sobre o fluxo sanguíneo coronariano podem ser facilmente demonstrados, em especial se forem usadas grandes doses. As ações cardíacas do hormônio são mais importantes do ponto de vista acadêmico. Alguns pacientes com insuficiência coronariana experimentam angina mesmo em resposta a quantidades relativamente pequenas de vasopressina necessárias para controlar o diabetes insípido e a isquemia do miocárdio induzida pela vasopressina leva a graves reações e até a morte.

SNC. É provável que a vasopressina tenha um papel como neurotransmissor e/ou neuromodulador. Ela participa da aquisição de certos comportamentos aprendidos, no desenvolvimento de alguns processos sociais complexos e na patogênese de doenças psiquiátricas específicas, como depressão. Entretanto, a relevância fisiológica/fisiopatológica destes achados é controversa, e algumas ações da vasopressina sobre a memória e o comportamento aprendido podem ocorrer graças aos efeitos autônomos viscerais. Muitos estudos apoiam o papel fisiológico para a vasopressina como um fator antipirético natural. Embora ela possa modular os sistemas autônomos do SNC, controlar a frequência cardíaca, alterar a pressão sanguínea arterial e os padrões de sono, a importância fisiológica destas ações não está clara. Finalmente, a secreção de ACTH é potencializada pela vasopressina liberada dos neurônios parvicelulares no NPV e

secretada nos capilares portais da pituitária a partir de terminações de axônios na eminência mediana. Embora a vasopressina não seja o principal fator de liberação da corticotropina, ela pode fornecer uma ativação contínua do eixo hipotalâmico-pituitária-suprarrenal durante o estresse crônico. Os efeitos da vasopressina no SNC parecem ser mediados principalmente pelos receptores V_1 .

Coagulação do sangue. A ativação dos receptores V_2 pela desmopressina ou vasopressina aumenta os níveis circulantes do fator VIII pró-coagulante e o fator de von Willebrand. Estes efeitos são mediados pelos receptores V_2 extrarrenais (Bernat e cols., 1997). Aparentemente, a vasopressina estimula a secreção do fator de von Willebrand e fator VIII a partir dos locais de armazenamento no endotélio vascular. Entretanto, como a liberação do fator de Von Willebrand não ocorre quando a desmopressina é aplicada diretamente em culturas de células endoteliais ou vasos sanguíneos isolados, é provável que existam fatores intermediários envolvidos.

Outros efeitos não renais da vasopressina. Em altas concentrações, a vasopressina estimula a contração do músculo liso no útero (através dos receptores da ocitocina) e no trato GI (através dos receptores V_1). Ela é armazenada nas plaquetas e a ativação dos receptores V_1 estimula a agregação plaquetária. A ativação dos receptores V_1 nos hepatócitos também estimula a glicogenólise. A importância fisiológica destes efeitos da vasopressina é desconhecida.

AGONISTAS E ANTAGONISTAS DO RECEPTOR DE VASOPRESSINA

Vários peptídeos semelhantes à vasopressina ocorrem naturalmente (Quadro 25-8). Todos são nonapeptídeos, com resíduos de cisteína nas posições 1 e 6, com uma ponte dissulfeto intramolecular entre dois resíduos de cisteína (essencial para a atividade agonista), possuem aminoácidos adicionais conservados nas posições 5, 7 e 9 (asparagina, prolina e glicina, respectivamente) contêm um aminoácido básico na posição 8 e são amidados na terminação carboxila. Em todos os mamíferos, exceto os suínos, o peptídeo neuroipofisário é a 8-arginina vasopressina e os termos vasopressina, arginina vasopressina (AVP) e hormônio antidiurético (ADH) são intercambiáveis.

A estrutura química da ocitocina é próxima da vasopressina: A ocitocina é [Ile³, Leu⁸]AVP. Ela liga-se a receptores específicos nas células mioepiteliais na glândula mamária e nas células do músculo liso no útero, provocando ejeção de leite e contração uterina, respectivamente. Na medida em que a vasopressina e a ocitocina possuem estruturas semelhantes, não é surpresa que seus agonistas e antagonistas possam ligar-se aos receptores entre si. Portanto, a maioria dos agonistas e dos antagonistas disponíveis da vasopressina possuem alguma afinidade pelos receptores da ocitocina; em altas doses, eles podem bloquear ou mimetizar os efeitos da ocitocina.

Foram sintetizados muitos análogos da vasopressina com o objetivo de aumentar a duração da ação e seletividade pelos subtipos

Quadro 25-8

Agonistas do receptor da vasopressina

I. PEPTÍDEOS SEMELHANTES À VASOPRESSINA DE OCORRÊNCIA NATURAL

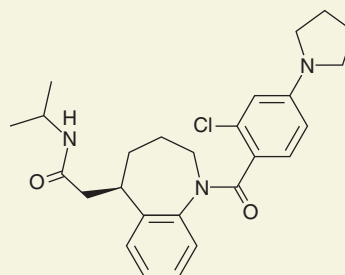
	A	W	X	Y	Z
A. <i>Vertebrados</i>					
1. Mamíferos					
Arginina vasopressina ^a (AVP) (humanos e outros mamíferos)	NH ₂	Tir	Fen	Gln	Arg
Lipressina ^a (porcos, marsupiais)	NH ₂	Tir	Fen	Gln	Lis
Fenipressina (macropodidos)	NH ₂	Fen	Fen	Gln	Arg
2. Vertebrados não mamíferos					
Vasotocina	NH ₂	Tir	Ile	Gln	Arg
B. <i>Invertebrados</i>					
1. Arginina conopressina (<i>Conus striatus</i>)	NH ₂	Ile	Ile	Arg	Arg
2. Lisina conopressina (<i>Conus geographicus</i>)	NH ₂	Fen	Ile	Arg	Lis
3. Peptídeo do gânglio subesofágico do gafanhoto	NH ₂	Leu	Ile	Tre	Arg

II. PEPTÍDEOS SINTÉTICOS DA VASOPRESSINA

A. <i>Agonistas seletivos do V₁</i>					
1. Seletivo V _{1a} : [FEN ² , Ile ³ , Om ⁸] AVP	NH ₂	Fen	Ile	Gln	Orn
2. Seletivo V _{1b} : Deamino [D-3-(3'-piridil)-Ala ²] AVP	H	D-3-(3'-piridil)-Ala ²	Fen	Gln	Arg
B. <i>Agonistas seletivos de V₂</i>					
1. Desmopressina (DDAVPP)	H	Tir	Fen	Gln	D-Arg
2. Deamino [Val ⁴ , D-Arg ⁸]AVP	H	Tir	Fen	Val	D-Arg

III. AGONISTA NÃO PEPTÍDICO

A. OPC-51803

^aDisponível para uso clínico

do receptor da vasopressina (receptores V₁ versus V₂ da vasopressina, que medeiam as respostas pressoras e antidiuréticas, respectivamente). A desaminação na posição 1 aumenta a duração da ação e a atividade antidiurética sem aumentar a atividade vasopressora. A substituição da D-arginina pela L-arginina reduz muito a atividade vasopressora sem reduzir a atividade antidiurética. Dessa forma, a proporção antidiurético-vasopressor para 1-desamino-8-D-arginina vasopressina (Quadro 25-8) também chamada de desmopressina é

~ 3.000 vezes maior que para vasopressina e atualmente a desmopressina é o fármaco preferido para o tratamento do diabetes insípido central. A substituição da valina por glutamina na posição 4 aumenta a seletividade antidiurética e a proporção antidiurético-vasopressina para desamino [Val⁴, D-Arg⁸]AVP (Quadro 25-8) é ~ 1.000 vezes maior do que para vasopressina. Nakamura e colaboradores (2000) sintetizaram um agonista não peptídeo do receptor V₂ (Quadro 25-8).

Foi provado que é mais difícil aumentar a seletividade de V_1 do que de V_2 , mas foi desenvolvido um número limitado de agonistas com seletividade modesta para receptores V_1 (Quadro 25-8). Os receptores da vasopressina na adenoipófise que medeiam a liberação de ACTH induzida pela vasopressina não são nenhum dos receptores V_1 ou V_2 clássicos. Como os receptores da vasopressina na adenoipófise parecem compartilhar um mecanismo de transdução de sinal comum com os receptores V_1 clássicos e como muitos análogos da vasopressina com atividade vasoconstritora liberam ACTH, os receptores V_1 foram subclassificados em receptores V_{1a} (vascular/hepático) e V_{1b} (pituitária). Os receptores V_{1b} também são chamados de receptores V_3 . Foram descritos os análogos da vasopressina que são agonistas seletivos para os receptores V_{1a} e V_{1b} (Quadro 25-8).

Química dos antagonistas do receptor da vasopressina. O estímulo para o desenvolvimento de antagonistas específicos do receptor da vasopressina é a crença de que tais fármacos podem ser úteis em vários contextos clínicos. Com base na fisiologia do receptor, os antagonistas seletivos do V_{1a} podem ser benéficos quando a resistência periférica total for aumentada (p. ex., insuficiência cardíaca congestiva e hipertensão), enquanto os antagonistas seletivos do V_2 poderiam ser úteis na reabsorção de água livre de soluto excessiva (p. ex., na síndrome da secreção inadequada do hormônio antidiurético [SIADH] e hiponatremia associada a um volume de sangue efetivo reduzido). Os antagonistas combinados do receptor V_{1a}/V_2 podem ser benéficos em doenças associadas à combinação de aumento da resistência periférica e hiponatremia causada por diluição (p. ex., insuficiência cardíaca).

Foram sintetizados antagonistas peptídeos V_1 e V_2 altamente seletivos que são análogos estruturais da vasopressina (ver Quadro 25-9 para exemplos), incluindo peptídeos cíclicos e lineares. [1-(ácido β -mercaptop- β , β -ciclopentametileno-propionico) e 2-*O*-metiltirosina] arginina vasopressina, também conhecida como $d(CH_2)_5[Tir(Me)^2]$ AVP tem maior afinidade pelos receptores V_{1a} do que os receptores V_{1b} ou V_2 , este antagonismo vem sendo amplamente usado em estudos fisiológicos e farmacológicos. Embora a [1-desaminopenicilamina, 2-*O*-metiltirosina] arginina vasopressina, também chamada de $dP[Tir(Me)^2]$ AVP, seja um potente antagonista do receptor V_{1b} com pouca afinidade pelo receptor V_2 , ela também bloqueia os receptores V_{1a} . Nenhum antagonista peptídeo realmente seletivo para o receptor V_{1b} está disponível. Os antagonistas peptídeos possuem limitada atividade oral e a potência dos antagonistas peptídeos V_2 é dependente da espécie.

DOENÇAS QUE AFETAM O SISTEMA VASOPRESSINA

Diabetes insípido (DI). O DI é uma doença da conservação prejudicada da água pelo rim por causa da inadequada secreção de vasopressina pela neuroipófise (DI central) ou pela resposta insuficiente à vasopressina pelos rins (DI nefrogênico). Em casos muito raros, o DI pode ser causado por uma taxa de degradação altamente anormal da vasopressina pelas vasopressinases circulantes. A gravidez pode acentuar ou revelar DI central e/ou nefrogênica ao aumentar os níveis plasmáticos de vasopressinas e ao reduzir a sensibilidade dos rins à vasopressina. Pacientes com DI eliminam grandes volumes (> 30 mL/kg por dia)

de urina diluída (< 200 mOsm/kg) e se seus mecanismos de sede estiverem funcionando normalmente, eles são polidípsicos. Ao contrário da urina doce eliminada pelos pacientes com diabetes melito, a urina dos pacientes com DI não tem gosto, por isto o nome insípido.

O teste do sabor da urina para DI foi implantada pela abordagem de observar se o paciente é capaz de reduzir o volume urinário e aumentar a osmolalidade da urina depois de um período de privação hídrica cuidadosamente observado. O DI central pode ser diferenciado do DI nefrogênico com a administração da desmopressina, que aumentará a osmolalidade da urina em pacientes com DI central, mas tem pouco ou nenhum efeito em pacientes com DI nefrogênico. O DI pode ser diferenciado da polidipsia primária ao medir a osmolalidade plasmática, que será baixa ou baixa-normal em pacientes com polidipsia primária e alta a alta-normal em pacientes com DI. Para uma discussão mais completa dos procedimentos para diagnóstico, ver Robertson (2001).

DI central. Lesão na cabeça, tanto cirúrgica quanto traumática, na região da pituitária e/ou hipotálamo pode provocar DI central. O DI central pós-operatório pode ser temporário, permanente ou trifásico (recuperação seguida por uma recaída permanente). Outras causas incluem tumores no hipotálamo ou na pituitária, aneurismas cerebrais, isquemia no SNC, infiltrações e infecções no cérebro (Robertson, 2001). O DI central pode ser idiopático ou familiar. Em geral, o DI central hereditário é dominante autossômico (cromossomo 20) e a deficiência da vasopressina ocorre vários meses ou anos após o nascimento e piora gradualmente. O DI central dominante autossômico tem relação com mutações no gene pré-pró-hormônio vasopressina que faz com que o pré-hormônio dobre de forma errada e oligomerise de forma inadequada. O resultado de longo prazo é o acúmulo do precursor mutante da vasopressina no neurônio afetado porque o precursor não pode se deslocar do retículo endoplasmático para a via secretora. O acúmulo do precursor mutante da vasopressina provoca morte do neurônio, portanto, o modo dominante da herança (Robertson, 2001). Em raros casos, o DI central familiar é um recessivo autossômico graças a uma mutação no próprio peptídeo da vasopressina que dá origem a um mutante de vasopressina inativo.

Os peptídeos antidiuréticos são o tratamento principal para o DI central, com a desmopressina sendo o peptídeo de escolha. Existem outras opções de tratamento para pacientes com DI central que não podem tolerar os peptídeos antidiuréticos por causa dos efeitos colaterais ou reações alérgicas.

A clorpropamida, uma sulfonilureia oral, potencializa a ação de quantidades pequenas ou residuais de vasopressina circulante e reduzirá o volume de urina em mais da metade de todos os pacientes com DI central. Doses de 125-500 mg ao dia parecem ser eficientes em pacientes com DI central parcial. Se a poliúria não for controlada de modo satisfatório apenas com clorpropamida, a adição de um diurético tiazídico ao regime geralmente leva a uma redução adequada no volume de urina. A carbamazepina (800-1.000 mg/dia)

em doses divididas) também reduz o volume de urina em pacientes com DI central. O uso prolongado pode induzir graves efeitos adversos, portanto, é raro usar estes fármacos para tratar DI central. Os mecanismos antidiuréticos da clorpropamida, carbamazepina e clofibrato (não disponível nos EUA) não estão elucidados. Estes agentes não são eficientes no DI nefrogênico, o que indica que são necessários receptores V_2 funcionais para o efeito antidiurético. Como a carbamazepina inibe e a clorpropamida tem pouco efeito sobre a secreção de vasopressina, é provável que estes dois fármacos atuem diretamente sobre o rim para potencializar a diurese mediada pelo receptor V_2 .

DI nefrogênico. O DI nefrogênico pode ser congênito ou adquirido. Hipercalemia, hipopotassemia, insuficiência renal pós-obstrutiva, Li^+ , foscarnete, clozapina, demeclociclina e outros fármacos podem induzir o DI nefrogênico. Em torno de um entre três pacientes tratados com Li^+ pode desenvolver DI nefrogênica.

O DI nefrogênico relacionado ao X é causado por mutações no gene que codifica o receptor V_2 , que mapeia Xq28. Foram identificadas diversas mutações de sentido equívoco, sem sentido e de deslocamento de leitura no gene que codifica o receptor V_2 em pacientes com esta doença. As mutações no gene do receptor V_2 podem comprometer a transferência do receptor V_2 na superfície da célula, acoplamento defeituoso do receptor às proteínas G ou redução da afinidade do receptor pela vasopressina. Os efeitos destas mutações variam de uma perda completa da sensibilidade à vasopressina a um deslocamento para a esquerda da curva concentração-resposta. A DI nefrogênica autossômica recessiva ou dominante surge a partir de mutações inativadoras na aquaporina 2. Estas descobertas indicam que a aquaporina 2 é essencial para o efeito antidiurético da vasopressina nos seres humanos.

Embora o suporte principal do tratamento de DI nefrogênico seja garantir a captação adequada de água, fármacos também podem ser usados para reduzir a poliúria. A amilorida bloqueia a captação de Li^+ pelo canal de Na^+ no sistema de ductos coletores e pode ser eficiente em pacientes com defeitos leves a moderados na concentração. Pacientes com doença grave frequentemente não respondem. Os *diuréticos* tiazídicos reduzem a poliúria de pacientes com DI e muitas vezes são usados para tratar DI nefrogênico. O uso dos diuréticos tiazídicos em lactentes com DI nefrogênico pode ser muito importante porque a poliúria não controlada pode exceder a capacidade da criança em beber e absorver fluidos. O mecanismo antidiurético das tiazidas no DI não está totalmente compreendido. É possível que a ação natriurética das tiazidas e a resultante depleção do volume do fluido extracelular tenham um papel importante na antidiurese induzida pela tiazida. Sob este aspecto, toda vez que o volume do fluido extracelular for reduzido, os mecanismos compensatórios aumentam a reabsorção de NaCl no túbulo proximal, reduzindo o volume entregue no túbulo distal. Consequentemente, menos água livre pode ser formada, o que diminuirá a poliúria. Entretanto, estudos em ratos com DI deficiente de vasopressina desafiam esta hipótese. Contudo, parece que os efeitos antidiuréticos são comparáveis com a capacidade da tiazida em provocar natriurese e os fármacos são administrados em doses semelhantes às usadas para mobilizar o fluido do edema. Em pacientes com DI, uma redução de 50% do volume da urina é uma boa resposta às tiazidas. A restrição moderada da captação de Na^+ pode potencializar a efetividade antidiurética das tiazidas.

Vários relatos de casos descrevem a efetividade da indometacina no tratamento de DI nefrogênica, entretanto, parece que outros inibidores da prostaglandina sintase (p. ex., ibuprofeno) são menos eficientes. O mecanismo do efeito pode envolver uma redução na taxa de filtração glomerular, aumento na concentração do soluto na medula e/ou aumento da reabsorção do fluido no túbulo proximal. Como as prostaglandinas também atenuam a antidiurese induzida pela vasopressina em pacientes com pelo menos um sistema do receptor V_2 parcialmente intacto, parte da resposta antidiurética à indometacina pode ocorrer por causa da diminuição do efeito da prostaglandina e potencialização dos efeitos da vasopressina nas células principais do ducto coletor.

Síndrome da secreção inadequada do hormônio antidiurético (SIADH). A SIADH é uma doença de comprometimento da excreção de água acompanhada de hiponatremia e hipo-osmolalidades causados pela secreção *inadequada* da vasopressina. As manifestações clínicas da hipotonicidade plasmática causada pela SIADH podem incluir letargia, anorexia, náuseas e vômitos, câibras musculares, coma, convulsões e morte. Vários distúrbios podem induzir a SIADH (Robertson, 2001), incluindo malignidades, doenças pulmonares, lesões/doenças do SNC (p. ex., trauma craniano, infecções e tumores) e cirurgia geral.

As três classes de fármacos mais comumente envolvidas na SIADH induzida por fármacos incluem medicamentos psicotrópicos (p. ex., inibidores seletivos da recaptção da serotonina, haloperidol e antidepressivos tricíclicos), sulfonilureias (p. ex., clorpropamida) e alcaloides da vinca (p. ex., vincristina e vimblastina). Outros fármacos fortemente associados a SIADH incluem clonidina, ciclofosfamida, enalapril, felbamato, ifosfamida, metildopa, pentamidina e vinorelbina. Em uma pessoa normal, uma elevação da vasopressina plasmática por si só não induz a hipotonicidade plasmática porque a pessoa simplesmente para de beber por causa de uma aversão a fluidos induzida pela osmose. Portanto, a hipotonicidade plasmática ocorre apenas quando o aporte excessivo de fluido (oral ou intravenoso) acompanha a secreção inadequada da vasopressina. O tratamento da hipotonicidade no quadro da SIADH inclui restrição de água, administração intravenosa de soro-fisiológico hipertônico, diuréticos de alça (que interferem na capacidade do rim em concentrar) e fármacos que inibem o efeito da vasopressina ao aumentar a permeabilidade à água nos ductos coletores. Para inibir a ação da vasopressina nos ductos coletores, a demeclociclina, uma tetraciclina, é o fármaco preferido, mas atualmente estão disponíveis dois antagonistas do receptor V_2 , tolvaptana e conivaptana (ver próxima seção e Quadro 25-9).

Embora o Li^+ possa inibir as ações renais da vasopressina, ele é eficiente em apenas uma minoria de pacientes, pode induzir lesão renal irreversível quando usado de forma crônica, e tem um baixo índice terapêutico. Portanto, o Li^+ deve ser considerado apenas para uso em pacientes com SIADH sintomática que não pode ser controlada por outros meios ou nos quais as tetraciclina são contraindicadas (p. ex., pacientes com doença hepática). É importante

destacar que a maioria dos pacientes com SIADH não precisa de terapia porque o Na^+ plasmático estabiliza na faixa de 125-132 mM; em geral estes pacientes são assintomáticos. A terapia com demeclociclina deve ser iniciada apenas quando surge hipotonicidade sintomática, em geral quando os níveis de Na^+ plasmático caem para menos de 120 mM. Como a hipotonicidade, que leva a entrada de água para as células com consequente edema cerebral, é a causa dos sintomas, o objetivo da terapia é simplesmente aumentar a osmolalidade plasmática para níveis normais. Para uma descrição mais completa do diagnóstico e tratamento da SIADH, ver Robertson (2001).

Outros estados de retenção de água. Pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, cirrose ou síndrome nefrótica apresentam redução do volume de sangue efetivo na maioria das vezes e frequentemente a hipovolemia é exacerbada pelo uso exagerado dos diuréticos. Como a hipovolemia estimula a liberação da vasopressina, os pacientes se tornam hiponatrêmicos por causa da retenção de água mediada pela vasopressina. O desenvolvimento de potentes antagonistas do receptor V_2 ativos por via oral e inibidores específicos dos canais de água no ducto coletor fornece uma nova estratégia terapêutica não apenas em pacientes com SIADH, mas também no cenário mais comum de hiponatremia em pacientes com insuficiência cardíaca, cirrose hepática e síndrome nefrótica, como discutido na próxima seção.

FARMACOLOGIA CLÍNICA DOS PEPTÍDEOS DA VASOPRESSINA

Agonistas

Usos terapêuticos. Dois peptídeos antidiuréticos estão disponíveis para uso clínico nos EUA:

- Vasopressina (8-L-arginina vasopressina sintética) está disponível como solução aquosa estéril, e pode ser administrada por via subcutânea, intramuscular ou intranasal.
- Acetato de desmopressina (1-deamino-8-D-arginina vasopressina sintética) está disponível como uma solução aquosa estéril acondicionada para injeção intravenosa ou subcutânea, em uma solução para administração intranasal ou com uma bomba de *spray* nasal ou com um sistema de liberação com tubo nasal ou em comprimidos para administração oral.

Os usos terapêuticos da vasopressina e seus congêneres podem ser divididos em duas categorias principais de acordo com o tipo de receptor de vasopressina envolvido.

As aplicações terapêuticas *mediadas pelo receptor V_1* baseiam-se no conceito de que os receptores V_1 provocam contração do músculo liso GI e dos vasos. A contração do músculo liso GI mediada pelo receptor V_1 vem sendo usada para tratar íleo pós-operatório e distensão abdominal e para dissipar gás no intestino antes de radiografia (roentnografia) abdominal para evitar a interferência

das sombras dos gases. A vasoconstrição dos vasos arteriais do baço mediada pelo receptor V_1 reduz o fluxo de sangue para o sistema porta e desta forma, atenua a pressão e o sangramento nas varizes esofágicas (Burroughs, 1998). Embora a laqueadura endoscópica de varizes com fita elástica seja o tratamento de escolha para as varizes esofágicas com sangramento, os agonistas do receptor V_1 vem sendo usados em emergências até que a endoscopia possa ser realizada (Vlavianos e Westaby, 2001). A administração simultânea de nitroglicerina e agonistas do receptor V_1 pode atenuar os efeitos tóxicos destes agonistas enquanto potencializa seus efeitos benéficos sobre o baço. Os agonistas do receptor V_1 também são usados durante a cirurgia abdominal em pacientes com hipertensão portal para diminuir o risco de hemorragia durante o procedimento. Finalmente, a vasoconstrição mediada pelo receptor V_1 é usada para reduzir o sangramento durante gastrite hemorrágica grave, excisão de ferida de queimadura, cistite hemorrágica induzida por ciclofosfamida, transplante de fígado, cesariana e ressecção de mioma uterino.

As aplicações dos agonistas do receptor V_1 podem ser feitas com vasopressina, entretanto o seu uso para todas estas recomendações não é mais recomendado em função das significativas reações adversas. A terlipressina é preferida para varizes esofágicas com sangramento por causa da maior segurança comparada com a vasopressina (Vlavianos e Westaby, 2001) e é designada como um fármaco órfão para este uso. Além disso, ela é eficiente em pacientes com síndrome hepatorenal, em particular quando combinada com albumina (Ortega e cols., 2002). A terlipressina obteve revisão prioritária, status de fármaco órfão e designação de *fast track* (análise acelerada) pelo FDA para a síndrome hepatorenal tipo I.

Os níveis de vasopressina em pacientes com choque por vasodilatação são inadequadamente baixos e tais pacientes são muito sensíveis às ações pressoras da vasopressina. A combinação de vasopressina e norepinefrina é superior à norepinefrina isolada no manejo do choque vasodilatador resistente a catecolaminas. Entretanto, testes clínicos recentes mostraram que, em comparação com as catecolaminas usadas isoladamente, a adição de vasopressina não melhora os desfechos tanto na parada cardíaca quanto no choque séptico.

As aplicações terapêuticas *mediadas pelo receptor V_2* baseiam-se no fato de que estes receptores levam a conservação de água e liberação dos fatores de coagulação do sangue. O DI central, mas não o nefrogênico, pode ser tratado com agonistas do receptor V_2 e a poliúria e polidipsia em geral são bem controlados por estes agentes. Alguns pacientes experimentam DI temporário (p. ex., lesão na cabeça ou cirurgia na área da hipófise), entretanto, para a maioria dos pacientes com DI, a terapia é durante toda a vida. A desmopressina é o fármaco de escolha para a grande maioria dos pacientes e vários estudos clínicos demonstraram eficácia e tolerabilidade deste fármaco em adultos e crianças.

A duração do efeito de uma dose única intranasal é de 6-20 h; a administração de 2 vezes/dia é eficiente na maioria dos pacientes. Existe uma considerável variabilidade na dose intranasal de desmopressina necessária para manter o volume normal da urina e a dose deve ser ajustada individualmente. A dose intranasal comum em adultos é de 10-40 μg ao dia como uma dose única ou dividida em 2 ou 3 doses. Por causa do alto custo do fármaco e importância

em evitar a intoxicação pela água, o esquema de administração deve ser ajustado para a menor quantidade necessária. Pode-se usar uma dose inicial de 2,5 µg, com a terapia direcionada primeiramente para controlar a noctúria. Uma dose equivalente ou maior pela manhã controla a poliúria durante o dia na maioria dos pacientes, embora em alguns casos seja necessária uma terceira dose no início da noite. Em alguns pacientes, a rinite alérgica crônica ou outra patologia nasal pode impedir a absorção confiável do peptídeo após a administração nasal. A administração oral de desmopressina em doses de 10-20 vezes a dose intranasal fornece níveis sanguíneos adequados de desmopressina para controlar a poliúria. A administração subcutânea de 1-2 µg/dia de desmopressina também é eficiente no DI central.

A vasopressina tem pouco espaço, se algum, na terapia prolongada do DI por causa da sua curta duração de ação e os efeitos colaterais mediados pelo receptor V_1 . A vasopressina pode ser usada como uma alternativa à desmopressina na avaliação inicial do diagnóstico de pacientes com suspeita de DI e para controlar a poliúria em pacientes com DI que foram submetidos recentemente à cirurgia ou tiveram trauma craniano. Sob estas circunstâncias a poliúria pode ser temporária e os agentes de longa ação podem produzir intoxicação por água.

Uma aplicação terapêutica adicional mediada pelo receptor V_2 é o uso da desmopressina nos distúrbios hemorrágicos (Manucci, 1997). Na maioria dos pacientes com doença de von Willebrand tipo I (vWD) e alguns com vWD tipo II, a desmopressina eleva o fator de von Willebrand e reduz o tempo de sangramento. Entretanto, em geral a desmopressina é ineficiente em pacientes com vWD tipos IIa, IIb e III. A desmopressina pode provocar uma marcante trombocitopenia temporária em pessoas com vWD tipo IIb e é contraindicada para estes pacientes. Ela também aumenta os níveis do fator VIII em pacientes com hemofilia A leve a moderada. Ela não é indicada em pacientes com hemofilia A grave, hemofilia B ou com anticorpos antifator VIII. Ao usar uma dose de teste de *spray* nasal, a resposta de um paciente com vWD tipo I ou hemofilia A à desmopressina deve ser determinada durante o diagnóstico ou 1-2 semanas após cirurgia eletiva para avaliar a extensão do aumento no fator VIII ou no fator de von Willebrand. A desmopressina é amplamente empregada para tratar anormalidades da hemostasia induzidas pela uremia. Em pacientes com insuficiência renal, a desmopressina encurta o tempo de sangramento e aumenta os níveis circulantes do fator VIII, a atividade coagulante, antígeno relacionado ao fator VIII e cofator ristocetina. Ela também induz o surgimento de múltiplos maiores do fator de von Willebrand. A desmopressina é efetiva em alguns pacientes com distúrbios hemorrágicos induzidas por cirrose ou medicamentos (p. ex., heparina, hirudina e agentes antiplaquetários). A desmopressina, administrada pela via intravenosa em uma dose de 0,3 µg/kg, aumenta o fator VIII e o fator de von Willebrand por > 6 h. Ela pode ser administrada em intervalos de 12-24 h dependendo da resposta clínica e da gravidade do sangramento. A taquifilaxia à desmopressina ocorre geralmente após vários dias (graças à depleção dos locais de estoque do fator VIII e do fator de von Willebrand) e limita sua utilidade na preparação pré-operatória, sangramento pós-operatório, sangramento menstrual excessivo e em situações de emergência.

Outra aplicação terapêutica mediada pelo receptor V_2 é o uso da desmopressina para enurese noturna primária. A administração de *spray* intranasal ou comprimidos de desmopressina na hora de dormir fornece uma alta taxa de resposta que é mantida com o uso prolongado,

que é seguro e acelera a taxa de cura. Por fim, foi descoberto que ela alivia a cefaleia causada pela punção pós-lombar provavelmente causada pela retenção de água e facilita o rápido equilíbrio de fluido no SNC.

Farmacocinética. Quando a vasopressina e a desmopressina são administradas por via oral, elas são inativadas rapidamente pela tripsina, que cliva a ligação peptídica entre os aminoácidos 8 e 9.

A inativação pelas peptidases em vários tecidos (em particular fígado e rim) leva a uma meia-vida plasmática de 17-35 min para a vasopressina. Após a injeção intramuscular ou subcutânea, os efeitos antidiuréticos da vasopressina duram 2-8 h. A meia-vida plasmática da desmopressina tem dois componentes, um componente rápido (~ 8 min) e um componente lento (30-117 min). Apenas 3 e 0,15%, respectivamente da desmopressina administrada pela via intranasal e oral são absorvidos.

Toxicidade, efeitos adversos, contraindicações, interações medicamentosas. A maioria dos efeitos adversos é mediada através da ativação do receptor V_1 no músculo liso vascular e do GI; consequentemente, estes efeitos adversos são muito menos comuns e menos graves com desmopressina do que com vasopressina.

Após a injeção de grandes doses de vasopressina, é comum observar palidez facial marcante causada pela vasoconstrição cutânea. É provável que o aumento da atividade intestinal provoque náuseas, eructação, câibras e urgência de defecar. Entretanto o efeito mais grave é na circulação coronariana. A vasopressina deve ser administrada apenas em doses baixas e com muito cuidado em pessoas que sofrem de doença vascular, especialmente a cardiopatia coronariana. Outras complicações cardíacas incluem arritmia e débito cardíaco reduzido. Foram detectadas vasoconstrição periférica e gangrena em pacientes que receberam grandes doses de vasopressina.

O principal efeito adverso mediado pelo receptor V_2 é a intoxicação pela água, que pode ocorrer com desmopressina ou vasopressina. Neste caso, muitos fármacos, incluindo carbamazepina, clorpropamida, morfina, antidepressivos tricíclicos e AINEs podem potencializar os efeitos antidiuréticos destes peptídeos. Vários fármacos como Li^+ , demeclociclina e etanol podem atenuar a resposta antidiurética a desmopressina. A desmopressina e a vasopressina devem ser usadas com cuidado em doenças nas quais um rápido aumento na água extracelular pode apresentar riscos (p. ex., na angina, hipertensão e insuficiência cardíaca) e não devem ser usadas em pacientes com insuficiência renal aguda. Pacientes que recebem desmopressina para manter a hemostase devem ser orientados a reduzir a captação de fluidos. É imperativo que estes peptídeos também não sejam administrados a pacientes com polidipsia primária ou psicogênica porque podem desenvolver grave hiponatremia.

Os efeitos adversos mais comuns associados à desmopressina são leve vermelhidão facial e cefaleia. Podem ocorrer reações alérgicas variando de urticária a anafilaxia com desmopressina ou vasopressina. A administração intranasal pode provocar efeitos adversos locais na passagem das narinas, como edema, rinorreia, congestão, irritação, prurido e ulceração.

Antagonistas do receptor da vasopressina

O Quadro 25-9 lista as estruturas e as seletividades dos antagonistas do receptor.

Usos terapêuticos. Quando o rim percebe uma redução no volume de sangue arterial (em doenças como ICC, cirrose e nefrose), a AVP perpetua um estado de excesso total de água e sal no corpo. Os antagonistas do receptor V_2 (R_2V) ou “aquiréticos”, podem ter um papel terapêutico nestas condições, especialmente em pacientes com hiponatremia concomitante. Eles também são eficientes na hiponatremia associada a SIADH. Os aquiréticos aumentam a excreção renal de água livre sem pouca ou nenhuma mudança na excreção dos eletrólitos. Como não afetam a reabsorção de Na^+ , eles não estimulam o mecanismo RTG com sua consequente redução da TGF associada. A conivaptana, um antagonista $V_{1a}R/V_2R$ e a tolvaptana, um antagonista V_2R seletivo, estão aprovadas pelo FDA para uso em pacientes com hiponatremia euvolêmica ou hipervolêmica associada a SIADH. O antagonista V_2R mozavaptana está aprovado no Japão para o tratamento de hiponatremia secundária a SIADH causada por malignidade. Embora vários antagonistas do receptor da vasopressina estejam na fase de estudos pré-clínicos e clínicos, discutiremos apenas os antagonistas V_2R mozavaptana e tolvaptana e o antagonista $V_{1a}R/V_2R$ conivaptana (Costello-Boerrigter e cols., 2009).

Mozavaptana. A mozavaptana foi o primeiro antagonista não peptídico do receptor V_2 aprovado para uso clínico. Ela foi aprovada para o tratamento da SIADH secundária ao câncer no Japão em 1996. A mozavaptana provoca um aumento dependente da dose na excreção de água livre com apenas leves aumentos na excreção urinária de Na^+ e K^+ .

Tolvaptana. A tolvaptana é um antagonista V_2R oral seletivo desenvolvido através de modificações estruturais da mozavaptana para criar um antagonista V_2R mais seletivo. O fármaco reduziu o peso corporal e melhorou a dispneia em estudos clínicos de curto prazo em pacientes com ICC e fração de ejeção reduzida. Nos estudos de longo prazo, não foi observado efeito sobre a mortalidade de todas as causas, morte cardiovascular ou hospitalização por causa da insuficiência cardíaca; as perdas no peso corporal e os aumentos na concentração de Na^+ foram mantidos durante o curso dos estudos. A tolvaptana está aprovada para hiponatremia hipervolêmica e

euvolêmica clinicamente importantes. O fármaco é rotulado com um aviso com letras em caixa preta contra a correção rápida demais da hiponatremia (pode ter consequências graves e fatais) e a recomendação para iniciar a terapia no hospital capaz de monitorar de perto o Na^+ sérico. Ela é contraindicada em pacientes que recebem fármacos que inibem a CYP3A4.

Conivaptana. A conivaptana é um antagonista $V_{1a}R/V_2R$ não seletivo aprovado pelo FDA para o tratamento de pacientes hospitalizados com hiponatremia euvolêmica e hipervolêmica. O fármaco está disponível apenas para infusão intravenosa. Em pacientes com CHF, o fármaco aumenta a excreção renal de água livre sem alterar a resistência vascular sistêmica. O fabricante recomenda iniciar a administração com uma dose de ataque de 20 mg administrada durante 30 min seguida de uma infusão contínua de 20 mg adicionais durante as primeiras 24 h. A infusão é então continuada a 20 mg/dia pelo máximo de três dias adicionais. A dose pode ser aumentada para 40 mg/dia se não houver resposta com a dose de 20 mg. Doses maiores que 40 mg/dia não apresentam benefícios adicionais. A concentração sérica de Na^+ não deve ser elevada >12 mEq/L em um período de 24 h.

Farmacocinética

Mozavaptana. A mozavaptana está disponível como comprimido de 30 mg. Poucos dados sobre sua farmacocinética estão disponíveis. Ela se liga ao V_2R com afinidade muito maior do que $V_{1a}R$, $K_i = 9,42 \pm 0,9$ nM versus 150 ± 15 nM, respectivamente. Seus efeitos máximos ocorrem 60-90 min após a dose oral.

Tolvaptana. A tolvaptana está disponível como comprimidos de 15 e 30 mg e inibe o V_2R com um K_i de $0,43 \pm 0,06$ nM e o $V_{1a}R$ com um K_i de $12,3 \pm 0,8$ nM. Ela é 29 vezes mais seletiva para V_2R do que $V_{1a}R$. A maioria dos seus efeitos na excreção renal de água livre ocorre nas primeiras 6-8 h após a administração. A tolvaptana tem uma meia-vida de 6-8 h e $<1\%$ é excretado na urina. A dose inicial é 15 mg/dia e esta dose pode ser titulada para o máximo de 60 mg/dia. Ela é um substrato e inibidor da P-glicoproteína e é totalmente eliminada pelo metabolismo da CYP3A.

Conivaptana. A conivaptana inibe o $V_{1a}R$ com um K_i de $6,3 \pm 1,8$ nM e o V_2R com um K_i de $1,1 \pm 0,2$ nM. A depuração total do corpo é de 9,5-10,1 L/h. Ela se liga intensamente a proteínas e tem uma meia-vida de eliminação terminal de 5-12 h. A conivaptana é metabolizada pela CYP3A4 e é parcialmente excretada pelos rins. Deve-se ter cuidado com pacientes com doença hepática e renal. A depuração de doses maiores pode ser reduzida nos idosos.

Toxicidade, efeitos adversos, contraindicações, interações medicamentosas

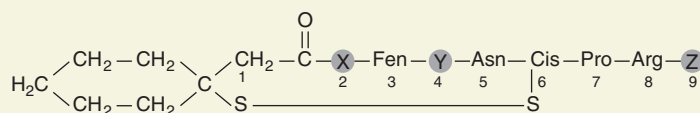
Mozavaptana. Os principais efeitos adversos da mozavaptana são boca seca e testes anormais das funções hepáticas.

Tolvaptana. A tolvaptana é eliminada pela CYP3A4. O cetoconazol aumenta as concentrações plasmáticas do fármaco. Não existe um efeito conhecido sobre o metabolismo da amiodarona, digoxina ou

Quadro 25-9

Antagonistas do receptor da vasopressina

I. ANTAGONISTAS PEPTÍDICOS

A. Antagonistas seletivos de V_1 Antagonista V_{1a} -seletivo $\text{d}(\text{CH}_2)_5[\text{Tir}(\text{Me})^2]\text{AVP}$ Antagonista V_{1b} -seletivo $\text{dP}[\text{Tir}(\text{Me})^2]\text{AVP}^{a,b}$

X

Tir—OMe

Y

Gln

Z

Gli (NH₂)B. Antagonistas seletivos de V_2^a 1. des Gli-NH₂⁹- $\text{d}(\text{CH}_2)_5[\text{D-Ile}^2, \text{Ile}^4]\text{AVP}$

D-Ile

Ile

—

2. $\text{d}(\text{CH}_2)_5[\text{D-Ile}^2, \text{Ile}^4, \text{Ala-NH}_2^9]\text{AVP}$

D-Ile

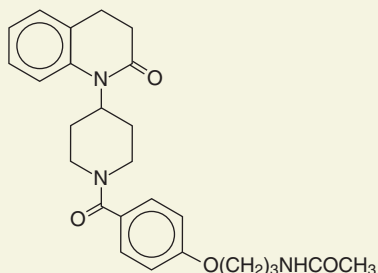
Ile

Ala (NH₂)

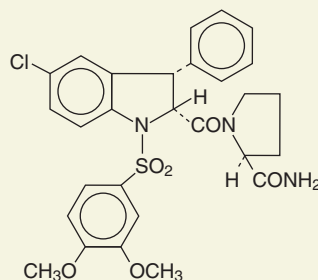
II. ANTAGONISTAS NÃO PEPTÍDICOS

A. Antagonistas seletivos de V_{1a}

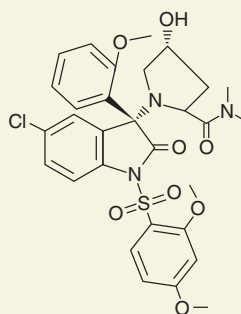
OCP-21268



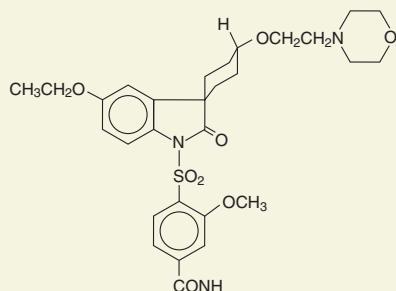
SR 49059 (relcovaptana)

B. Antagonistas seletivos de V_{1b}

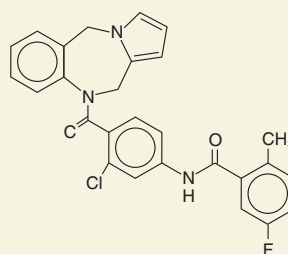
SSR 149415

C. Antagonistas seletivos de V_2

SR 121463A

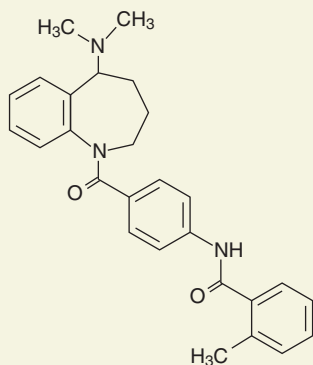
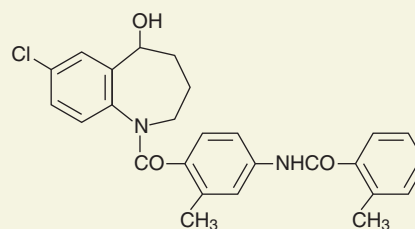


VPA-985 (lixivaptana)

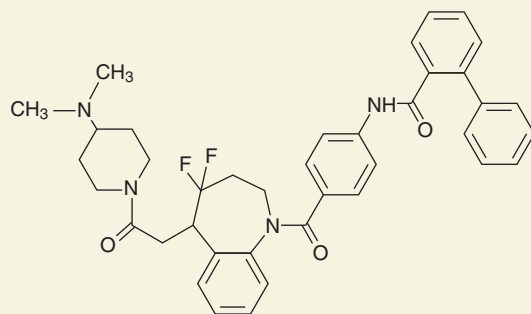
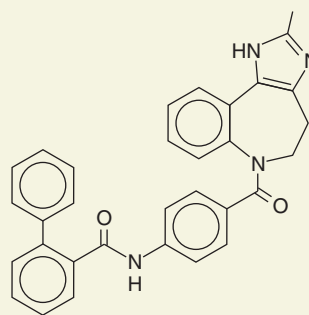


(continua)

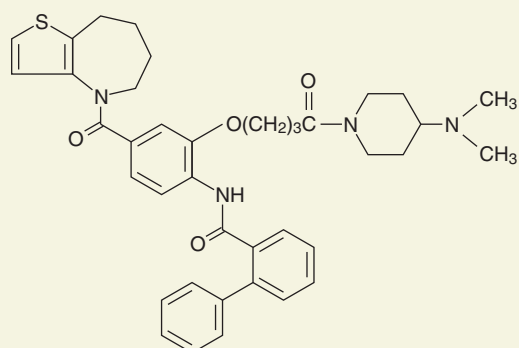
Quadro 25-9

Antagonistas do receptor da vasopressina (*continuação*)C. Antagonistas seletivos de V_2 (*cont.*)OPC-31260 (mozavaptana)^cOPC-41061 (tolvaptana)^cD. Antagonistas seletivos de V_{1a}/V_2

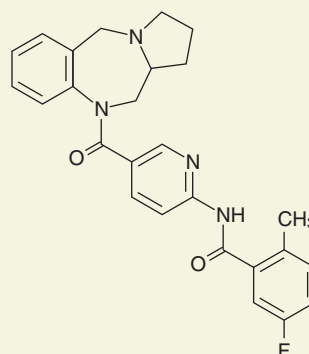
YM-471

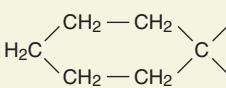
YM 087 (conivaptana)^c

JTV-605



CL-385004



^aTambém bloqueia o receptor V_{1a} , ^b  ao invés de 

Atividade antagonista V_2 em ratos, entretanto, a atividade antagonista pode ser menor ou inexistente em outras espécies. E com a infusão prolongada também pode exibir significativa atividade agonista. ^cDisponível para uso clínico.

varfarina. Entre os efeitos adversos listados para tolvaptana estão efeitos GI, hiperglicemia e pirexia. Os efeitos menos comuns são acidente vascular encefálico, trombose de veia profunda, coagulação intravascular disseminada, trombo intracardíaco, fibrilação ventricular, hemorragia uretral, hemorragia vaginal, embolia pulmonar, insuficiência respiratória, cetoacidose diabética, colite isquêmica, aumento no tempo da protrombina e rabdomiólise.

Conivaptana. A conivaptana é metabolizada pela CYP3A4 e consequentemente está associada a várias interações medicamentosas. Ela não deve ser administrada em pacientes que recebem cetocozazol, itraconazol, ritonavir, indinavir, claritromicina ou outros fortes inibidores da CYP3A4. A conivaptana aumenta os níveis da sinvastatina, digoxina, anlodipino e midazolam. Não se sabe se ela interage com varfarina ou prolonga o intervalo QT_c. Por causa das várias interações medicamentosas, a conivaptana não é mais desenvolvida para o uso crônico prolongado pela via oral. O efeito adverso mais comum da conivaptana é uma reação no local de infusão. O fabricante recomenda que o fármaco deve ser infundido apenas em vasos de grande calibre e que os locais de infusão devem ser trocados diariamente. Outros efeitos adversos incluem cefaleia, hipertensão, hipotensão, hipopotassemia e pirexia.

Tendências futuras dos análogos da vasopressina

Os antagonistas e agonistas não peptídicos do receptor da vasopressina são desenvolvidos para uma grande faixa de indicações clínicas, incluindo para os antagonistas seletivos de V_{1a}: dismenorrea, trabalho de parto pré-termo e síndrome de Raynaud; para os antagonistas seletivos de V_{1b}: distúrbios relacionadas ao estresse, ansiedade, depressão tumores secretores de ACTH e síndrome de Cushing; para antagonistas seletivos de V₂ e V_{1a}/V₂: insuficiência cardíaca, SIADH, cirrose, hiponatremia, edema cerebral, síndrome nefrótica, nefropatia diabética e glaucoma e para os agonistas seletivos de V₂: DI central, enurese noturna, poliúria noturna e incontinência urinária (Wong e Verbalis, 2001).

Os dados preliminares apoiam várias das indicações já mencionadas para os antagonistas e agonistas do receptor da vasopressina. A relcovaptana (SR 49059) é um antagonista seletivo de V_{1a} eficaz na dismenorrea primária (Brouard e cols., 2000) e a nelivaptana (SSR 149415) é um antagonista seletivo de V_{1b} com atividade ansiolítica em modelos de estresse em animais (Griebel e cols., 2002). Os aquaréticos são fármacos que aumentam a depuração de água livre com efeitos mínimos na excreção dos eletrólitos. O antagonista seletivo de V₂, lixivaptana (VPA-985), é um aquarético eficiente em pacientes com hiponatremia de várias etiologias (Wong e cols., 2003). Por outro lado, o agonista seletivo de V₂, OPC-51803, tem fortes efeitos antidiuréticos em animais e está em desenvolvimento para DI central, enurese noturna e incontinência urinária (Nakamura e cols., 2003). É provável que mais antagonistas e agonistas não peptídicos do receptor de

vasopressina sejam disponibilizados para uso clínico no futuro próximo.

BIBLIOGRAFIA

- Agarwal R, Gorski JC, Sundblad K, Brater DC. Urinary protein binding does not affect response to furosemide in patients with nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*, **2000**, 11:1100–1105.
- Agre P, Kono D. Aquaporin water channels: Molecular mechanisms for human disease. *FEBS Lett*, **2003**, 555:72–78.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*, **2002**, 288:2981–2997.
- Bachmann S, Velazquez H, Obermuller N, et al. Expression of the thiazide-sensitive Na–Cl cotransporter by rabbit distal convoluted tubule cells. *J Clin Invest*, **1995**, 96:2510–2514.
- Baker EH, Duggal A, Dong Y, et al. Amiloride, a specific drug for hypertension in black people with T594M variant? *Hypertension*, **2002**, 40:13–17.
- Bankir L. Antidiuretic action of vasopressin: Quantitative aspects and interaction between V_{1a} and V₂ receptor-mediated effects. *Cardiovasc Res*, **2001**, 51(suppl.):372–390.
- Bernat A, Hoffmann T, Dumas A, et al. V₂ receptor antagonism of DDAVP-induced release of hemostatic factors in conscious dogs. *J Pharmacol Exp Ther*, **1997**, 282:597–602.
- Brater DC. Clinical pharmacology of loop diuretics. *Drugs*, **1991**, 41:14–22.
- Brater DC. Diuretic therapy. *N Engl J Med*, **1998**, 339:387–395.
- Brouard R, Bossmar T, Fournie-Lloret D, et al. Effect of SR49059, an orally active V_{1a} vasopressin receptor antagonist, in the prevention of dysmenorrhea. *Int J Obstet Gynecol*, **2000**, 107:614–619.
- Burroughs AK. Pharmacological treatment of acute variceal bleeding. *Digestion*, **1998**, 59:28–36.
- Chobanian A, Bakris G, Black R, et al., and National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*, **2003**, 42:1206–1252.
- Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, Burnett JC. Pharmacology of vasopressin antagonists. *Heart Failure Rev*, **2009**, 75–82.
- Dresser MJ, Leabman MK, Giacomini KM. Transporters involved in the elimination of drugs in the kidney: Organic anion transporters and organic cation transporters. *J Pharm Sci*, **2001**, 90:397–421.
- Ecelbarger CA, Kim GH, Wade JB, Knepper MA. Regulation of the abundance of renal sodium transporters and channels by vasopressin. *Exp Neurol*, **2001**, 171:227–234.
- Ellison DH. Diuretic resistance: Physiology and therapeutics. *Semin Nephrol*, **1999**, 19:581–597.
- Eraly SA, Bush KT, Sampogna RV, et al. The molecular pharmacology of organic anion transporters: From DNA to FDA? *Mol Pharmacol*, **2004**, 65:479–487.
- Faris R, Flather M, Purcell H, et al. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: A meta-analysis of randomised, controlled trials. *Int J Cardiol*, **2002**, 82:149–158.
- Ferguson JA, Sundblad KJ, Becker PK, et al. Role of duration of diuretic effect in preventing sodium retention. *Clin Pharmacol Ther*, **1997**, 62:203–208.
- Franchini KG, Cowley AW Jr. Renal cortical and medullary blood flow responses during water restriction: Role of vasopressin. *Am J Physiol*, **1996**, 270:R1257–R1264.

- Fransé LV, Pahor M, Di Bari M, *et al.* Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Hypertension*, **2000**, 35:1025–1030.
- Gamba G, Saltzberg SN, Lombardi M, *et al.* Primary structure and functional expression of a cDNA encoding the thiazide-sensitive, electroneutral sodium–chloride cotransporter. *Proc Natl Acad Sci USA*, **1993**, 90:2749–2753.
- Gottlieb SS, Brater DC, Thomas I, *et al.* BG9719 (CVT-124), an A₁ adenosine receptor antagonist, protects against the decline in renal function observed with diuretic therapy. *Circulation*, **2002**, 105:1348–1353.
- Griebel G, Simiand J, Serradeil-Le Gal C, *et al.* Anxiolytic- and anti-depressant-like effects of the nonpeptide vasopressin V_{1b} receptor agonist SSR149415 suggest an innovative approach for the treatment of stress-related disorders. *Proc Natl Acad Sci USA*, **2002**, 99:6370–6375.
- Grimm RH Jr, Grandits GA, Prineas RJ, *et al.* Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women. Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Hypertension*, **1997**, 29:8–14.
- Guyton AC. Blood pressure control: Special role of the kidneys and body fluids. *Science*, **1991**, 252:1813–1816.
- Inoue T, Terris J, Ecelbarger CA, *et al.* Vasopressin regulates apical targeting of aquaporin-2 but not of UT1 urea transporter in renal collecting duct. *Am J Physiol*, **1999**, 276:F559–F566.
- Isenring P, Forbush B III. Ion and bumetanide binding by the Na–K–Cl cotransporter: Importance of transmembrane domains. *J Biol Chem*, **1997**, 272:24556–24562.
- Kaplan MR, Mount DB, Delpire E. Molecular mechanisms of NaCl cotransport. *Annu Rev Physiol*, **1996**, 58:649–668.
- Kawano Y, Matsuoka H, Nishikimi T, *et al.* The role of vasopressin in essential hypertension: Plasma levels and effects of the V₁ receptor antagonist OPC-21268 during different dietary sodium intakes. *Am J Hypertens*, **1997**, 10:1240–1244.
- Kim GH, Masilamani S, Turner R, *et al.* The thiazide-sensitive Na–Cl cotransporter is an aldosterone-induced protein. *Proc Natl Acad Sci USA*, **1998**, 95:14552–14557.
- Kleyman, T.R., Sheng, S., Kosari, F., and Kieber-Emmons, T. Mechanisms of action of amiloride: A molecular prospective. *Semin Nephrol*, **1999**, 19:524–532.
- Knauf H, Mutschler E. Sequential nephron blockade breaks resistance to diuretics in edematous states. *J Cardiovasc Pharmacol*, **1997**, 29:367–372.
- Kovacs L, Robertson GL. Syndrome of inappropriate antidiuresis. *Endocrinol Metab Clin North Am*, **1992**, 21:859–875.
- Krum H, Nolly H, Workman D, *et al.* Efficacy of eplerenone added to renin–angiotensin blockade in hypertensive patients. *Hypertension*, **2002**, 40:117–123.
- Kuan CJ, Herzer WA, Jackson EK. Cardiovascular and renal effects of blocking A₁ adenosine receptors. *J Cardiovasc Pharmacol*, **1993**, 21:822–828.
- Lane PH, Tyler LD, Schmitz PG. Chronic administration of furosemide augments renal weight and glomerular capillary pressure in normal rats. *Am J Physiol*, **1998**, 275:F230–F234.
- Lee CYW, Burnett JC Jr. Natriuretic peptides and therapeutic applications. *Heart Fail Rev*, **2007**, 12:131–142.
- Lytle C, McManus TJ, Haas M. A model of Na–K–2Cl cotransport based on ordered ion binding and glide symmetry. *Am J Physiol*, **1998**, 274:C299–C309.
- Manning M, Stoev S, Cheng LL, *et al.* Discovery and design of novel vasopressin hypotensive peptide agonists. *J Recept Signal Transduct Res*, **1999**, 19:631–644.
- Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: The first 20 years. *Blood*, **1997**, 90: 2515–2521.
- Mount DB, Baekgaard A, Hall AE, *et al.* Isoforms of the Na⁺–K⁺–2Cl cotransporter in murine TAL: I. Molecular characterization and intrarenal localization. *Am J Physiol*, **1999**, 276:F347–F358.
- Nakamura S, Hirano T, Yamamura Y, *et al.* Effects of OPC51803, a novel, nonpeptide vasopressin V₂-receptor agonist, on micturition frequency in Brattleboro and aged rats. *J Pharmacol Sci*, **2003**, 93:484–488.
- Nakamura S, Yamamura Y, Itoh S, *et al.* Characterization of a novel nonpeptide vasopressin V₂-receptor agonist, OPC51803, in cells transfected human vasopressin receptor subtypes. *Br J Pharmacol*, **2000**, 129:1700–1706.
- Nielsen S, Kwon TH, Christensen BM, *et al.* Physiology and patho-physiology of renal aquaporins. *J Am Soc Nephrol*, **1999**, 10:647–663.
- Nishimoto G, Zelenina M, Li D, *et al.* Arginine vasopressin stimulates phosphorylation of aquaporin-2 in rat renal tissue. *Am J Physiol*, **1999**, 276:F254–F259.
- Obermuller N, Bernstein P, Velazquez H, *et al.* Expression of the thiazide-sensitive Na–Cl cotransporter in rat and human kidney. *Am J Physiol*, **1995**, 269:F900–F910.
- Obermuller N, Kunchaparty S, Ellison DH, Bachmann S. Expression of the Na–K–2Cl cotransporter by macula densa and thick ascending limb cells of rat and rabbit nephron. *J Clin Invest*, **1996**, 98:635–640.
- Ortega R, Ginès P, Uriz J, *et al.* Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: Results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology*, **2002**, 36:941–948.
- Ouzan J, Perault C, Lincoff AM, *et al.* The role of spironolactone in the treatment of patients with refractory hyper-tension. *Am J Hypertens*, **2002**, 15:333–339.
- Payne JA, Forbush B III. Alternatively spliced isoforms of the putative renal Na–K–Cl cotransporter are differentially distributed within the rabbit kidney. *Proc Natl Acad Sci USA*, **1994**, 91:4544–4548.
- Perazella MA. Trimethoprim-induced hyperkalemia. *Drug Safety*, **2000**, 22:227–236.
- Pitt B, Remme W, Zannad F, *et al.* for the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*, **2003**, 348:1309–1321.
- Pitt B, Zannad F, Remme W, *et al.*, for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*, **1999**, 341:709–717.
- Plata C, Meade P, Hall A, *et al.* Alternatively spliced isoform of apical Na⁺–K⁺–Cl[–] cotransporter gene encodes a furosemide-sensitive Na⁺–Cl[–] cotransporter. *Am J Physiol Renal Physiol*, **2001**, 280:F574–F582.
- Plata C, Mount DB, Rubio V, *et al.* Isoforms of the Na–K–2Cl cotransporter in murine TAL: II. Functional characterization and activation by cAMP. *Am J Physiol*, **1999**, 276:F359–F366.
- Plotkin MD, Kaplan MR, Verlander JW, *et al.* Localization of the thiazide-sensitive Na–Cl cotransporter rTSC1 in the rat kidney. *Kidney Int*, **1996**, 50:174–183.
- Ramires FJ, Mansur A, Coelho O, *et al.* Effect of spironolactone on ventricular arrhythmias in congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, **2000**, 85:1207–1211.
- Reaux A, Fournie-Zaluski MC, Llorens-Cortes C. Angiotensin III: A central regulator of vasopressin release and blood pressure. *Trends Endocrinol Metab*, **2001**, 12:157–162.
- Rejnmark L, Vestergaard P, Pedersen AR, *et al.* Dose-effect relations of loop and thiazide diuretics on calcium homeostasis: A randomized, double-blinded, Latin-square, multiple cross-over

- study in postmenopausal osteopenic women. *Eur J Clin Invest*, **2003**, 33:41–50.
- Robertson GL. Regulation of vasopressin secretion. In, *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*, vol. 2, 2nd ed. (Seldin DW, Giebisch G, eds.) Raven Press, New York, **1992**, pp. 1595–1613.
- Robertson GL. Antidiuretic hormone, normal and disordered function. *Endocrinol Metab Clin North Am*, **2001**, 30: 671–694.
- Robertson GL, Athar S, Shelton RL. Osmotic control of vasopressin function. In, *Disturbances in Body Fluid Osmolality*. (Andreoli TE, Grantham JJ, Rector FC, eds.) American Physiological Society, Bethesda, MD, **1977**, pp. 125–148.
- Sands JM. Molecular mechanisms of urea transport. *J Membrane Biol*, **2003**, 191:149–163.
- Sciarrone MT, Stella P, Barlassina C, *et al*. ACE and α -adducin polymorphism as markers of individual response to diuretic therapy. *Hypertension*. **2003**, 41:398–403.
- Serradeil-Le Gal C, Wagnon J, Simiand J, *et al*. Characterization of (2*S*,4*R*)-1-[5-chloro-1-[2,4-dimethoxyphenyl]sulfonyl]-3-(2-methoxyphenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]-4-hydroxy-*N,N*-dimethyl-2-pyrrolidine carboxamide (SSR149415), a selective and orally active vasopressin V_{1b} receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther*, **2002**, 300:1122–1130.
- Simon DB, Lifton RP. Mutations in Na(K)Cl transporters in Gitelman's and Bartter's syndromes. *Curr Opin Cell Biol*, **1998**, 10:450–454.
- Snyder HM, Noland TD, Breyer MD. cAMP-dependent protein kinase mediates hydro-osmotic effect of vasopressin in collecting duct. *Am J Physiol*, **1992**, 263:C147–C153.
- Takeda M, Yoshitomi K, Imai M. Regulation of Na^+ - $3HCO_3^-$ co-transport in rabbit proximal convoluted tubule via adenosine A_1 receptor. *Am J Physiol*, **1993**, 265:F511–F519.
- Tsuruoka S, Schwartz GJ. HCO_3^- absorption in rabbit outer medullary collecting duct: Role of luminal carbonic anhydrase. *Am J Physiol*, **1998**, 274:F139–F147.
- van Buren M, Bijlsma JA, Boer P, *et al*. Natriuretic and hypotensive effect of adenosine-1 blockade in essential hypertension. *Hypertension*, **1993**, 22:728–734.
- Velazquez H, Bartiss A, Bernstein P, Ellison DH. Adrenal steroids stimulate thiazide-sensitive NaCl transport by rat renal distal tubules. *Am J Physiol*, **1996**, 270:F211–F219.
- Vlavianos P, Westaby D. Management of acute variceal haemorrhage. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, **2001**, 13:335–342.
- Weinberger MH, Roniker B, Krause SL, Weiss RJ. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in mild to moderate hypertension. *Am J Hypertens*, **2002**, 15:709–716.
- Wells T. Vesicular osmometers, vasopressin secretion and aquaporin-4: A new mechanism for osmoreception? *Mol Cell Endocrinol*, **1998**, 136:103–107.
- White WB, Carr AA, Krause S, *et al*. Assessment of the novel selective aldosterone blocker eplerenone using ambulatory and clinical blood pressure in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol*, **2003**, 92:38–42.
- Wong F, Blei AT, Blendis LM, Thuluvath PJ. A vasopressin receptor antagonist (VPA-985) improves serum sodium concentration in patients with hyponatremia: A multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology*, **2003**, 37: 182–191.
- Wong LL, Verbalis JG. Vasopressin V_2 receptor antagonists. *Cardiovasc Res*, **2001**, 51:391–402.
- Xu JC, Lytle C, Zhu TT, *et al*. Molecular cloning and functional expression of the bumetanide-sensitive Na–K–Cl cotransporter. *Proc Natl Acad Sci USA*, **1994**, 91:2201–2205.
- Yancy CY. Benefit-risk assessment of nesiritide in the treatment of acute decompensated heart failure. *Drug Safety*, **2007**, 30:765–781.

O sistema renina-angiotensina (SRA) participa de modo significativo na fisiopatologia da hipertensão, da insuficiência cardíaca congestiva, do infarto do miocárdio e da nefropatia diabética. Esse reconhecimento levou a uma minuciosa investigação do SRA e ao desenvolvimento de novas abordagens para inibir suas ações. Este capítulo aborda a bioquímica, a biologia molecular e celular e a fisiologia do SRA; a farmacologia dos agentes que o interrompem; e a utilidade clínica dos seus inibidores. As aplicações terapêuticas dos fármacos descritos neste capítulo também são discutidas nos Capítulos 27 e 28.

O SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

História. Em 1898, Tiegerstedt e Bergman descobriram que extratos salinos não purificados do rim continham uma substância pressora, à qual deram o nome de *renina*. Goldblatt e colaboradores demonstraram que a constrição das artérias renais produzia hipertensão persistente em cães. Em 1940, Braun-Menéndez e colaboradores, na Argentina, e Page e Helmer, nos EUA, declararam que a renina era uma enzima que atuava sobre um substrato proteico plasmático para catalisar a formação do verdadeiro material pressor, um peptídeo, que foi denominado *hipertensina* pelo primeiro grupo e *angiotonina* pelo segundo. Esses dois termos persistiram por quase 20 anos, até que houve consenso em renomear a substância pressora como *angiotensina* e o substrato plasmático, como *angiotensinogênio*. Em meados da década de 1950, foram reconhecidas duas formas de angiotensina: um decapeptídeo (angiotensina I [AngI]) e um octapeptídeo (angiotensina II [AngII]) formado pela clivagem proteolítica da AngI por uma enzima denominada *enzima conversora de angiotensina* (ECA). Foi constatado que o octapeptídeo era a forma mais ativa, e sua síntese por Schwyzler e Bumpus, em 1957, tornou o material disponível para estudos intensivos.

Posteriormente, foi demonstrado que os rins eram importantes para essa regulação, e verificou-se que a angiotensina estimula poderosamente a produção de aldosterona nos seres humanos. Além disso, observou-se um aumento da secreção de renina com a depleção de Na⁺. Assim, o SRA passou a ser reconhecido como um mecanismo que estimula a síntese e a secreção de aldosterona e como importante mecanismo homeostático na regulação da pressão arterial e da composição eletrolítica.

No início da década de 1970, foram descobertos polipeptídeos que inibem a formação da Ang II ou bloqueiam os seus

receptores. Esses inibidores revelaram que o SRA desempenha importantes funções fisiológicas e fisiopatológicas e inspiraram o desenvolvimento de uma classe nova e amplamente eficaz de agentes anti-hipertensivos: os inibidores da ECA ativos por via oral. Estudos com inibidores da ECA revelaram os papéis para o SRA na fisiopatologia da hipertensão, insuficiência cardíaca, doença vascular e insuficiência renal. Foram desenvolvidos antagonistas seletivos e competitivos dos receptores de AngII, incluindo o losartano, o primeiro potente antagonista não peptídico altamente seletivo desses receptores, ativo por via oral. Posteriormente, foram desenvolvidos muitos outros antagonistas dos receptores de AngII. Recentemente, foi aprovado o alisquireno, um inibidor direto da renina, para terapia anti-hipertensiva (ver Capítulo 27).

Componentes do sistema renina-angiotensina

Visão geral. A AngII, o peptídeo mais ativo da angiotensina, é formado a partir do angiotensinogênio através de duas etapas proteolíticas. Primeiro, a renina, uma enzima liberada pelo rim, cliva o decapeptídeo AngI da extremidade aminoterminal do angiotensinogênio (substrato da renina). A seguir, a ECA remove o dipeptídeo carboxiterminal da AngI, produzindo o octapeptídeo AngII. Essas etapas enzimáticas estão resumidas na Figura 26-1. A AngII atua através de sua ligação a dois GPCRs heptahelicoidais, AT₁ e AT₂.

A compreensão do SRA vem aumentando nos últimos anos. A visão atual do SRA também inclui um SRA local (tecidual), vias alternativas para síntese da AngII (independente da ECA), formação de outros peptídeos angiotensina biologicamente ativos (AngIII, AngIV, Ang [1-7]) e receptores adicionais para angiotensina (subtipos 1, 2 e 4 [AT₁, AT₂, AT₄]; Mas), que participam da diferenciação no crescimento celular, hipertrofia, inflamação, fibrose e apoptose. Todos os componentes do SRA estão descritos em detalhes em uma seção posterior.

Renina. A renina é o principal determinante da taxa de produção de Ang II. Ela é sintetizada, armazenada e secretada por exocitose na circulação arterial renal pelas células justaglomerulares granulosas (Figura 26-2), localizadas nas paredes das arteríolas aferentes que penetram nos glomérulos. Ela é uma aspartilprotease que rompe a ligação entre os resíduos 10 e 11 na extremidade aminoterminal

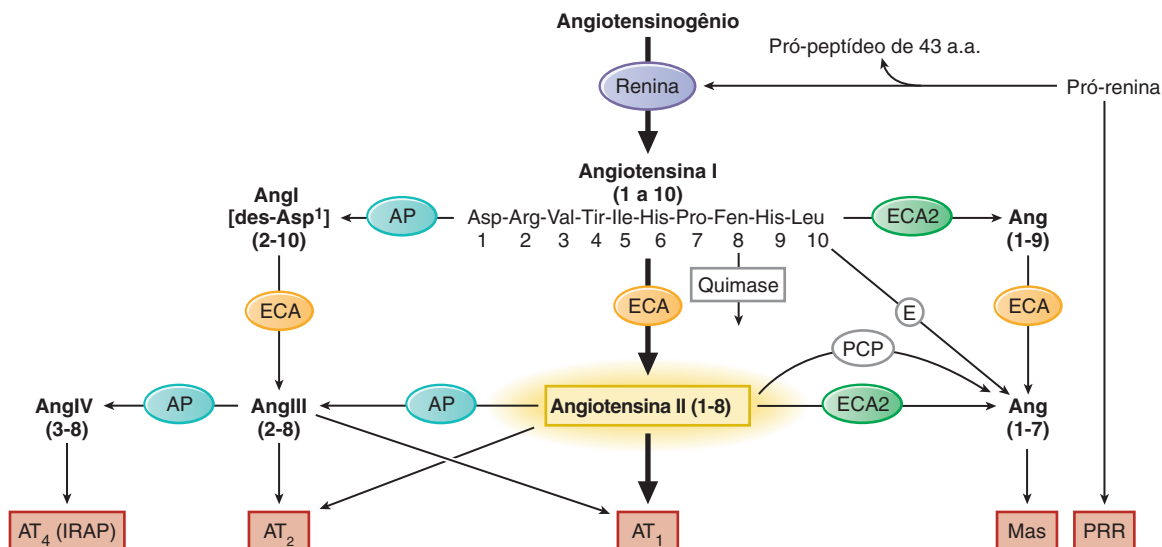


Figura 26-1 Componentes do SRA. As setas escuras mostram a via clássica, e as setas claras indicam as vias alternativas. ECA, enzima conversora da angiotensina; Ang, angiotensina; AP, aminopeptidase; E, endopeptidases; APRI, aminopeptidases reguladas pela insulina; PCP, prolilcarboxipeptidase; RPR, receptor (pró)-renina. Receptores envolvidos: AT₁, AT₂, Mas, AT₄ e RPR. * A exposição do sítio ativo da renina também pode ocorrer não proteoliticamente; ver texto e Figura 26-3.

do angiotensinogênio, gerando a AngI. A forma ativa da renina é uma glicoproteína com 340 aminoácidos. É sintetizada como pré-pró-enzima de 406 resíduos de aminoácidos, processada em pró-renina. A pró-renina é ativada através da proteólise pelas enzimas pró-conversase 1 ou catepsina B que removem 43 aminoácidos (pró-peptídeo) da extremidade aminoterminal, o local ativo descoberto da renina (Figura 26-3). O local ativo da renina está localizado em uma fenda entre dois lóbulos homólogos da enzima. A ativação não proteolítica da pró-renina, central em relação a ativação do SRA local (tecidual), ocorre quando a pró-renina se liga ao receptor pró-renina/renina ((pró)-renina), provocando alterações conformacionais que abrem o pró-peptídeo e expõem o local catalítico ativo da enzima (Danser e cols., 2005). Tanto a renina quanto a pró-renina são armazenadas nas células justaglomerulares e, quando liberadas, circulam no sangue. A concentração de pró-enzima na circulação é ~10 vezes maior que a da enzima ativa. A meia-vida da renina circulante é ~15 min.

Controle da secreção de renina. A secreção de renina pelas células justaglomerulares é controlada predominantemente por três vias (Figura 26-2):

- A via da mácula densa
- A via barorreceptora intrarrenal
- A via do receptor β_1 -adrenérgico

O primeiro mecanismo é a *via da mácula densa*. A mácula densa, cuja localização é adjacente às células justaglomerulares, é composta por células epiteliais colunares especializadas, situadas na parede da porção do ramo ascendente espesso cortical que passa entre as arteriolas aferente e eferente do glomérulo. A ocorrência de uma alteração na absorção de NaCl pela mácula densa resulta na transmissão, para as células justaglomerulares adjacentes, de sinais químicos que modificam a liberação de renina. Os aumentos no fluxo de NaCl através da mácula densa inibem a liberação de renina, enquanto a redução do fluxo a estimula. ATP, adenosina e as prostaglandinas modulam a via da mácula densa. ATP e adenosina

são liberados quando o transporte de NaCl aumenta o ATP que age nos receptores P2Y para inibir a liberação de renina. A adenosina atua através do receptor A₁ da adenosina para inibir a liberação da renina. As prostaglandinas (PGE₁, PGI₂) são liberadas quando o transporte de NaCl reduz e estimulam a liberação de renina ao potencializar a formação de AMP cíclico. A produção da prostaglandina é estimulada pela ciclo-oxigenase induzível (COX-2). A COX-2 e a óxido nítrico sintetase neuronal (nNOS) participam do mecanismo da liberação da renina estimulada pela mácula densa. A expressão de COX-2 e nNOS é regulada de forma ascendente na restrição crônica de Na⁺ na dieta; a inibição seletiva de COX-2 ou nNOS inibe a liberação de renina. A via do nNOS/NO pode mediar parcialmente o aumento na expressão de COX-2 induzida pela ingestão reduzida de Na⁺; entretanto, a expressão de COX-2 na mácula densa não é atenuada nos camundongos com deficiência da nNOS, o que sugere que outros mecanismos podem compensar o nNOS na regulação da COX-2.

A regulação da via da mácula densa depende mais da concentração luminal de Cl⁻ do que de Na⁺. O transporte de NaCl na mácula densa é mediado pelo simportador de Na⁺-K⁺-2Cl⁻, (Figura 26-2B) e a metade das concentrações máximas de Na⁺ e de Cl⁻ necessárias para o transporte através desse simportador são de 2-3 e 40 mEq/L, respectivamente. Como a concentração luminal de Na⁺ na mácula densa é habitualmente muito maior do que o nível necessário para transporte de metade da quantidade máxima, as variações fisiológicas nas concentrações luminiais de Na⁺ na mácula densa exercem pouco efeito sobre a liberação de renina (*i.e.*, o simportador permanece saturado em relação ao Na⁺). Por outro lado, as alterações fisiológicas nas concentrações de Cl⁻ (20-60 mEq/L) na mácula densa afetam profundamente a liberação de renina mediada por ela.

O segundo mecanismo que controla a liberação de renina é a *via dos barorreceptores intrarrenais*. Os aumentos e as reduções da pressão sanguínea ou da perfusão renal nos vasos pré-glomerulares inibem e estimulam, respectivamente, a liberação de renina. Acredita-se que o estímulo imediato para a secreção seja uma redução da tensão dentro da parede da arteriola aferente. A liberação

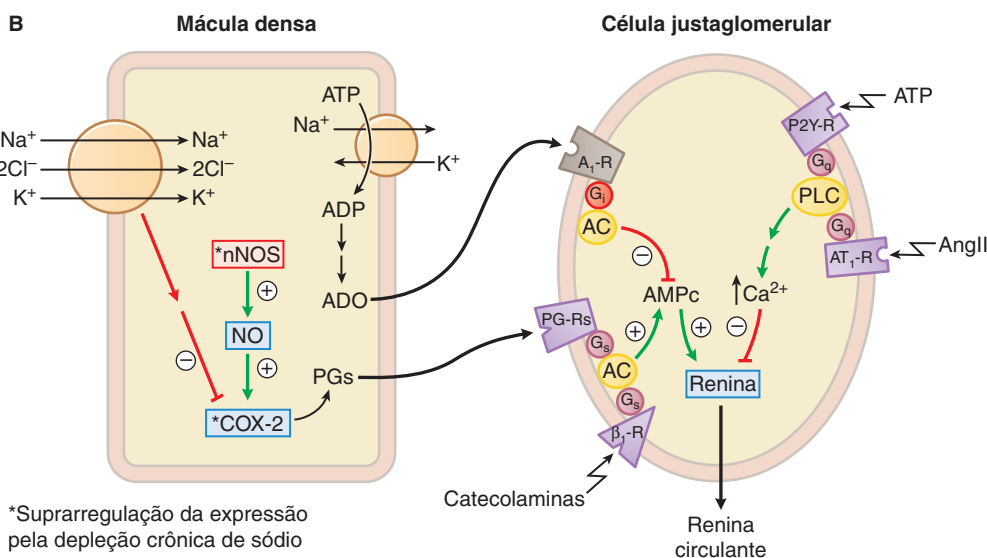
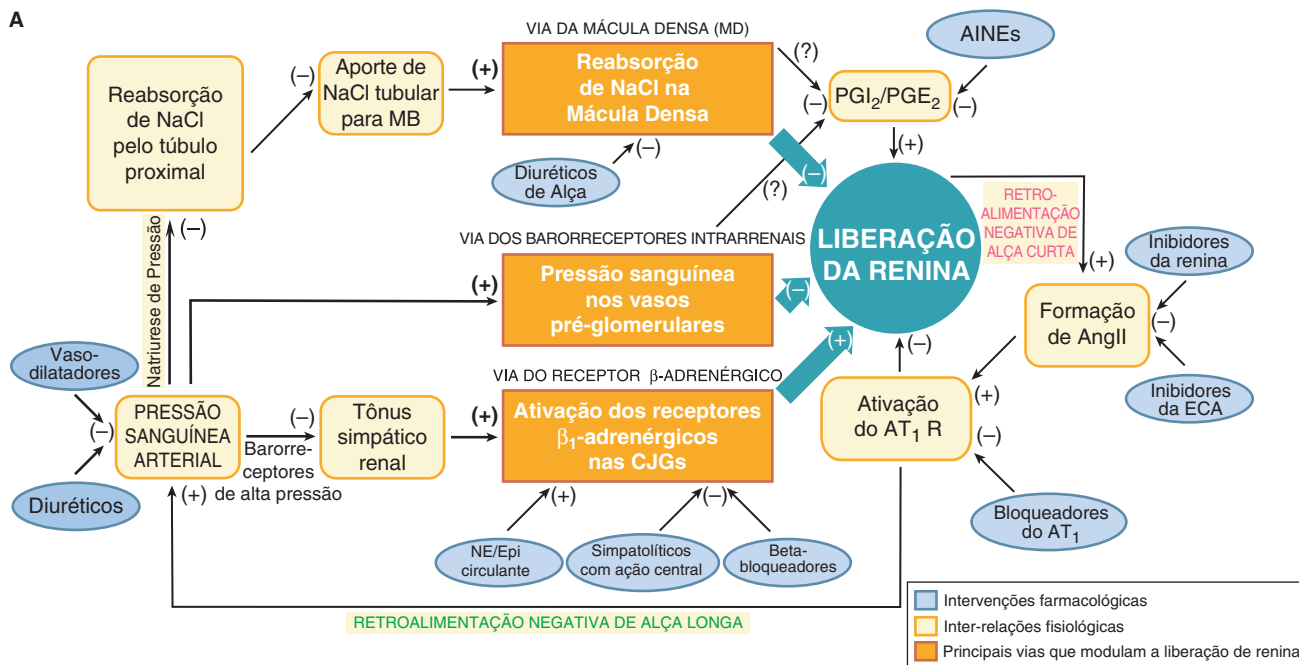


Figura 26-2 A. Representação esquemática das três principais vias fisiológicas que regulam a liberação de renina. Ver texto para maiores detalhes. MD, mácula densa; PGI_2/PGE_2 , prostaglandinas I_2 e E_2 ; AINEs, anti-inflamatórios não esteroides; AngII, angiotensina II; ECA, enzima conversora de angiotensina; AT_1 R, receptor de angiotensina do subtipo 1; NE/Epi, norepinefrina/epinefrina; CJG, células justaglomerulares. **B.** Mecanismos pelos quais a mácula densa regula a liberação de renina. As alterações agudas no aporte tubular de NaCl na mácula densa produzem sinais apropriados que são transferidos para as células justaglomerulares. A depleção de sódio exerce uma suprarregulação na nNOS e na COX-2 na mácula densa para potencializar a produção de prostaglandinas (PGs). As PGs e as catecolaminas simulam a produção do AMP cíclico e a liberação da renina das células justaglomerulares. O aumento do transporte de NaCl depleta ATP e aumenta os níveis de adenosina (ADO). A adenosina difunde-se para as células justaglomerulares e inibe a produção de AMP cíclico e liberação da renina através dos receptores A_1 -acoplados a G_i . O transporte aumentado de NaCl na mácula densa aumenta o efluxo de ATP, inibindo diretamente a liberação de renina ao ligar-se a receptores $P2Y$ e ativar a via G_p -PLC-IP $_3$ -Ca $^{2+}$ nas células justaglomerulares. A Ang II circulante também inibe a liberação de renina nestas células através dos receptores AT_1 acoplados a G_q .

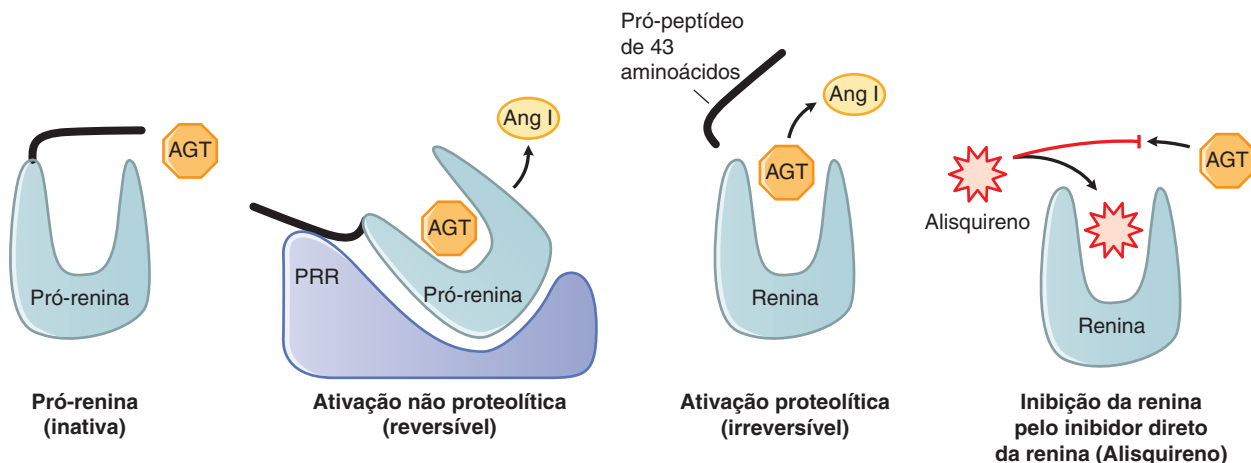


Figura 26-3 Ativação biológica da pró-renina e inibição farmacológica da renina. A pró-renina (segmento escuro) está inativa; a acessibilidade do angiotensinogênio (AGT) para a forma ativa é bloqueada pelo pró-peptídeo (segmento claro). O sítio catalítico bloqueado pode ser ativado não proteoliticamente através da ligação da pró-renina ao receptor (pró)renina (PRR) ou através da remoção proteolítica do pró-peptídeo. O inibidor competitivo da renina, alisquireno, tem uma afinidade maior ($\sim 0,1 \mu\text{M}$) pelo sítio ativo da renina do que AGT ($\sim 1 \mu\text{M}$).

de prostaglandinas renais e o acoplamento biomecânico através dos canais iônicos ativados pelo esforço podem mediar, em parte, a via dos barorreceptores intrarrenais (Wang e cols., 1999).

O terceiro mecanismo, denominado *via dos receptores beta-adrenérgicos*, é mediado pela liberação de norepinefrina a partir dos nervos simpáticos pós-ganglionares. A ativação dos receptores β_1 nas células justaglomerulares aumenta a secreção de renina.

Os três mecanismos que regulam a liberação de renina estão incluídos em uma regulação de retroalimentação (Figura 26-2A). O aumento da secreção de renina intensifica a formação de AngII, que estimula os receptores AT_1 nas células justaglomerulares, inibindo a liberação de renina, um efeito denominado *retroalimentação negativa de alça curta*. A AngII também aumenta a pressão arterial através dos receptores AT_1 ; este efeito inibe a liberação de renina ao:

- ativar os barorreceptores de alta pressão, reduzindo, assim, o tônus simpático renal
- aumentar a pressão nos vasos pré-glomerulares
- reduzir a reabsorção de NaCl no túbulo proximal (natriurese de pressão), o que aumenta o aporte tubular de NaCl na mácula densa

A inibição da liberação de renina devido a elevações da pressão arterial induzidas pela AngII foi denominada *retroalimentação negativa de alça longa*.

As vias fisiológicas que regulam a liberação de renina são influenciadas pela pressão arterial, pela ingestão dietética de sal e por diversos agentes farmacológicos (Figura 26-2A). Os diuréticos de alça estimulam a liberação, ao reduzir a pressão arterial e bloquear a reabsorção de NaCl na mácula densa. Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs; ver Capítulo 34) inibem a síntese de prostaglandinas e, portanto, diminuem a liberação de renina. Os inibidores da ECA e da renina, e os bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRAs) interrompem os mecanismos de retroalimentação negativa tanto de alça curta quanto de alça longa e, portanto, aumentam a liberação de renina. O aumento do AMP cíclico nas células justaglomerulares estimula a renina. Os agentes simpáticos de ação central, (ver Capítulo 12), bem como os antagonistas

dos receptores beta-adrenérgicos, diminuem a secreção de renina ao reduzir a ativação dos receptores beta-adrenérgicos nas células justaglomerulares.

Angiotensinogênio. O substrato da renina é o angiotensinogênio, uma glicoproteína globular abundante ($\text{PM} = 55.000\text{-}60.000$). A AngI é clivada a partir da extremidade aminoterminal do angiotensinogênio. O angiotensinogênio humano contém 452 aminoácidos e é sintetizado na forma de pré-angiotensinogênio, que possui um peptídeo de sinalização de 24 ou 33 aminoácidos. O angiotensinogênio é sintetizado e secretado principalmente pelo fígado, embora as suas transcrições também sejam abundantes no tecido adiposo, em certas regiões do sistema nervoso central (SNC) e no rim. A síntese do angiotensinogênio é estimulada pela inflamação, insulina, estrogênios, glicocorticoides, hormônio tireóideo e AngII. Durante a gravidez, os níveis plasmáticos desse substrato aumentam várias vezes, por causa das quantidades elevadas de estrogênios.

Os níveis circulantes de angiotensinogênio são aproximadamente iguais à K_m da renina para o seu substrato ($\sim 1 \mu\text{M}$). Em consequência, a taxa de síntese de AngII e, portanto, a pressão sanguínea podem ser influenciadas por alterações nos níveis de angiotensinogênio. Por exemplo, os camundongos nocaute que carecem de angiotensinogênio são hipotensos, e existe uma relação progressiva entre o número de cópias do gene do angiotensinogênio, os seus níveis plasmáticos e a pressão arterial. Os anticoncepcionais orais que contêm estrogênio aumentam os níveis circulantes de angiotensinogênio e podem induzir a hipertensão. Uma mutação de sentido incorreto no gene desse substrato (uma metionina pela treonina na posição 235), que aumenta os seus níveis plasmáticos, está associada à hipertensão essencial e à hipertensão induzida pela gravidez (Sethi e cols., 2003). O angiotensinogênio compartilha homologies de sequência que possuem propriedades antiangiogênicas com a família da proteína serpina (Célrier e cols., 2002).

Enzima conversora de angiotensina (ECA, cininase II, dipeptil carboxipeptidase). A ECA é uma ectoenzima e glicoproteína, com peso molecular aparente de 170.000. A ECA humana contém 1.277 resíduos de aminoácidos e dois domínios homólogos, exibindo cada um com um local catalítico e uma região de ligação do

Zn^{2+} . A ECA possui um grande domínio extracelular aminoterminal, um curto domínio intracelular carboxiterminal e uma região hidrofóbica de 17 aminoácidos que ancora a ectoenzima à membrana celular. Ela é bastante inespecífica e cliva unidades dipéptídicas de substratos com diferentes sequências de aminoácidos. Os substratos preferidos possuem apenas um grupo carboxila livre no aminoácido carboxiterminal, e a prolina não deve ser o penúltimo aminoácido, assim, a enzima não degrada a AngII. A ECA é idêntica à cininase II, a enzima que inativa a bradicinina e outros peptídeos vasodilatadores potentes. Embora ocorra conversão lenta da AngI em AngII no plasma, o metabolismo muito rápido observado *in vivo* deve-se, em grande parte, à atividade da ECA ligada à membrana, presente na superfície luminal das células endoteliais em todo o sistema vascular.

O gene *ECA* contém um polimorfismo de inserção/supressão no íntron 16, o que explica 47% da variação fenotípica nos níveis séricos de ECA. O alelo de supressão, associado a níveis séricos mais elevados de ECA e a um metabolismo aumentado da bradicinina pode conferir um risco elevado de hipertensão, hipertrofia cardíaca, aterosclerose e nefropatia diabética (Hadjadj e cols., 2001), mas pode ser protetor contra a doença de Alzheimer (Sayed-Tabatabaei e cols., 2006; Castrop e cols., 2010).

Enzima conversora de angiotensina 2. Dois grupos de pesquisadores descobriram, de forma independente, uma nova carboxipeptidase relacionada com a ECA, atualmente denominada *ECA2* (Donoghue e cols., 2000; Tipnis e cols., 2000). A *ECA2* humana possui 805 aminoácidos, com uma suposta sequência de sinalização curta. Ela contém um único domínio catalítico, que é 42% idêntico aos dois domínios catalíticos da ECA. A *ECA2* cliva um aminoácido do carboxiterminal para converter AngI em Ang (1-9) e AngII em Ang (1-7). A AngII é o substrato preferido para *ECA2* com uma afinidade 400 vezes maior do que AngI. A importância fisiológica da *ECA2* ainda não está bem estabelecida; é possível que atue como mecanismo contrarregulador para opor-se aos efeitos da ECA. A *ECA2* regula os níveis de AngII e limita os efeitos ao convertê-la em Ang(1-7) que se liga ao receptor Mas e produz as respostas vasodilatadora e antiproliferativa (Varagic e cols., 2008). A *ECA2* não é inibida pelos inibidores padrões da ECA e não tem efeito sobre a bradicinina. Em animais, a redução da expressão de *ECA2* está associada a hipertensão, defeitos na contratilidade cardíaca e níveis elevados de AngII (Crackower e cols., 2002). A expressão excessiva dos genes da *ECA2* evita a hipertrofia cardíaca induzida pela AngII em camundongos hipertensos (Huentelman e cols., 2005). Esta enzima também funciona como um receptor para o coronavírus SARS (Li e cols., 2003).

Peptídeos da angiotensina. Quando administrada por via intravenosa, a AngI é convertida rapidamente em AngII. Entretanto, a AngI em si tem menos de 1% da potência da AngII no músculo liso, no coração e no córtex suprarrenal. A AngIII, também denominada Ang(2-8), pode ser formada através da ação da aminopeptidase sobre a AngII ou através da ação da ECA sobre a Ang(2-10). As AngII e III produzem efeitos qualitativamente semelhantes. Elas estimulam a secreção de aldosterona com potência igual; entretanto, a AngIII tem apenas 25-10% da potência da AngII, na sua ação de aumentar a pressão sanguínea e estimular a medula suprarrenal, respectivamente.

A Ang(1-7) é formada por múltiplas vias (Figura 26-1). A AngI pode ser convertida a Ang(1-7) por endopeptidases. A AngII pode ser convertida em Ang(1-7) pela prolilcarboxipeptidase (Ferrario e cols., 1997). A *ECA2* converte a AngI em Ang(1-9) e a AngII em Ang(1-7); a ECA metaboliza a Ang(1-9) a Ang(1-7). Em modelos

animais, a Ang(1-7) se opõe a vários efeitos da AngII; ela induz vasodilatação, promove a produção de NO, potencializa os efeitos vasodilatadores da bradicinina e inibe a ativação de ERK1/2 induzida pela AngII; ela tem efeitos antiangiogênicos, antiproliferativos e antitrombóticos e é cardioprotetora na isquemia cardíaca e na insuficiência cardíaca. Os efeitos da Ang(1-7) são mediados por um receptor Mas específico. O proto-oncogene de *Mas* codifica um receptor órfão acoplado a proteína G (Santos e cols., 2008; Varagic e cols., 2008). Ferrario e colaboradores (1997) propuseram que a Ang(1-7) serve para contrabalançar as ações da AngII, que podem depender da proporção de atividade de ECA-AngII/*ECA2*-Ang(1-7) (Santos e cols., 2008). Os inibidores da ECA aumentam os níveis de Ang(1-7) nos tecidos e no plasma, visto que os níveis de AngI são elevados e desviados da formação de AngII (Figura 26-1) e a ECA contribui para a eliminação plasmática de AngI(1-7). O bloqueio do receptor AT₁ potencializa os níveis de AngII que é convertida em Ang(1-7) pela *ECA2*.

A angiotensina IV (AngIV), também chamada de Ang(3-8), é formada a partir da AngIII através da ação catalítica da aminopeptidase M e tem efeitos potentes sobre a memória e a cognição. As ações centrais e periférica da AngIV são mediadas através de receptores AT₄ específicos identificados como aminopeptidases reguladas pela insulina (APRIs). A AngIV que se liga aos receptores AT₄ inibe a atividade catalítica das APRIs e permite o acúmulo de vários neuropeptídeos relacionados com a potencialização da memória. Outras ações incluem vasodilatação renal, natriurese, diferenciação neuronal, hipertrofia, inflamação e remodelagem da matriz extracelular (Ruiz-Ortega e cols., 2007). Estão sendo desenvolvidos análogos da angiotensina IV para estudar seu potencial terapêutico sobre a cognição no doença de Alzheimer ou lesões na cabeça (Albiston e cols., 2007).

Angiotensinas. Esse termo inclui aminopeptidases, endopeptidases, carboxipeptidases e outras peptidases que degradam e inativam os peptídeos da angiotensina; nenhuma delas é específica.

Sistemas renina-angiotensina locais (teciduais). A visão tradicional de que o SRA é um sistema endócrino clássico é muito simplificada. A visão moderna é que o SRA também inclui os SRA locais (teciduais). O SRA local (tecidual) é um sistema produtor de AngII que foi identificado graças a seu papel na hipertrofia, inflamação, remodelagem e apoptose. A ativação do SRA (tecidual) e a produção de AngII local requerem a ligação da renina ou pró-renina ao receptor específico de (pró)renina (RER), localizando na superfície das células. Nesse aspecto, é importante distinguir entre os SRA locais *extrínsecos* e *intrínsecos*:

SRA local extrínseco. A ECA é encontrada na superfície luminal das células endoteliais vasculares por toda a circulação, e a renina circulante de origem renal pode ser captada pela parede arterial e por outros tecidos (Danser e cols. 1994).

SRA local intrínseco. Muitos tecidos — incluindo o cérebro, a hipófise, os vasos sanguíneos, o coração, o rim e as glândulas suprarrenais — expressam mRNAs para a renina, o angiotensinogênio e/ou a ECA, e várias células cultivadas desses tecidos produzem renina, angiotensinogênio, ECA e angiotensinas I, II e III. Dessa forma, parece que os SARs locais existem independentemente do sistema de base renal/hepática e podem influenciar as funções e estruturas vasculares, cardíacas e renais (Paul e cols., 2006).

O receptor (pró)renina. O RPR é o receptor funcional, localizado na superfície das células, que se liga a pró-renina e renina com alta afinidade (K_D ~6 e 20 nM, respectivamente) e especificidade

(Batenburg e Danser, 2008) O RPR humano é uma proteína de 350 aminoácidos sem homologia com nenhuma proteína de membrana. O gene do RPR está no locus p11.4 do cromossomo X e chama-se ATP6ap2 (proteína associada a ATPase). A deficiência de RPR é letal. Em humanos, as mutações do RPR estão associadas a retardo mental e epilepsia, sugerindo um papel importante na cognição, desenvolvimento e sobrevivência (Nguyen e Danser, 2008; Ramser e cols., 2005). A pró-renina e a renina também se ligam ao receptor manose-6-fosfato (M6P), um receptor do fator de crescimento II semelhante à insulina que funciona como um receptor de depuração.

A ligação da (pró)renina ao RPR potencializa a atividade da renina em 4-5 vezes e induz a ativação não proteolítica da pró-renina (Figura 26-3). A (pró)renina ligada, ativada catalisa a conversão do angiotensinogênio a AngI, que é convertido a AngII pela ECA localizada na superfície das células. A AngII produzida localmente se liga aos receptores AT₁ e ativa os eventos de sinalização intracelular que regulam o crescimento celular, o depósito de colágeno, a fibrose, a inflamação e apoptose (Nguyen e Danser, 2008).

A ligação da (pró)renina a RPR também induz os eventos de sinalização independentes da AngII que incluem a ativação da ERK 1/2, p38, tirosina cinase, expressão do gene TGF- β e o ativador do plasminogênio tipo I (PAI-1). Estas vias sinalizadoras não são bloqueadas pelos inibidores da ECA ou pelos antagonistas do receptor AT₁ e foi relatado que elas contribuem na fibrose, nefrose e em lesões aos órgãos (Kaneshiro e cols., 2007; Nguyen e Danser, 2008; ver Figura 26-4). O RPR é abundante no coração, cérebro, olhos, glândulas adrenais, placenta, tecido adiposo, fígado e rins. A expressão excessiva do RPR humano em animais transgênicos aumenta os níveis plasmáticos de aldosterona na ausência de alterações nos níveis plasmáticos de renina e induz hipertensão e nefropatia. Camundongos que expressam quantidades excessivas de RPR exibem expressão maior de COX-2 na mácula densa e desenvolvem proteinúria e glomeruloesclerose que aumentam com o envelhecimento (Kaneshiro e cols., 2006; Kaneshiro e cols., 2007).

A pró-renina não é mais considerada o precursor inativo da renina. Ela é capaz de ativar o SRA local (tecidual) e eventos dependentes ou não da AngII que podem contribuir para lesão nos órgãos. As concentrações plasmáticas circulantes da pró-renina eram 10 vezes maiores que as de renina em pessoas saudáveis, mas são elevadas em 100 vezes nos pacientes diabéticos e estão associadas a maior risco de nefropatia, fibrose renal e retinopatia (Danser e Deinum, 2005; Nguyen e Danser, 2008). A interação da pró-renina com RPR tornou-se um alvo para intervenções terapêuticas.

Vias alternativas de biossíntese de angiotensina. O angiotensinogênio pode ser convertido a AngI ou diretamente a AngII pela catepsina G e tonina. Outras enzimas que convertem AngI a AngII incluem catepsina G, enzima de geração de AngII sensível a quimostatina e quimase cardíaca. A quimase contribui para a conversão tecidual local da AngI em AngII, particularmente no coração e nos rins (Paul e cols., 2006).

Receptores de angiotensina. AngII e AngIII acoplam-se a GPCRs específicos, designados como AT₁ e AT₂ (de Gasparo e cols., 2000). O receptor AT₁ exibe afinidade 10.000 vezes maior para losartano (e por derivados bifênol tetrazóis relacionados), do que o receptor AT₂. O receptor AT₁ (363 aminoácidos de comprimento) e o AT₂ (constituído de 363 aminoácidos) compartilham 34% de homologia da sequência.

Os efeitos biológicos conhecidos da AngII são mediados, em grande parte, pelo receptor AT₁. O gene do receptor AT₁ contém um polimorfismo (transversão A para C na posição 1.166) associada à

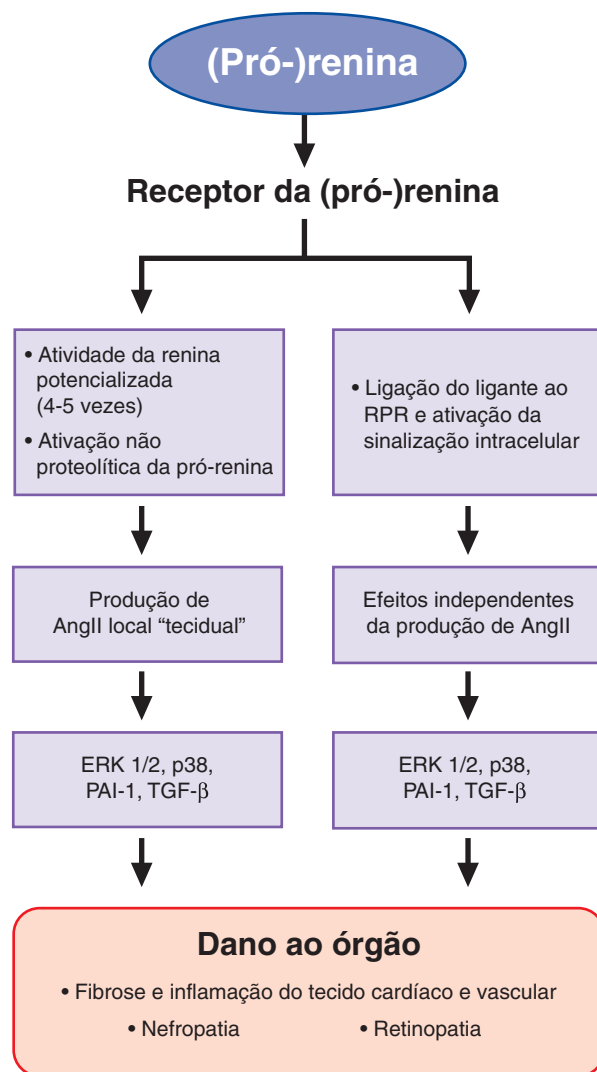


Figura 26-4 Ações da pró-renina dependente e independente da AngII. Ver texto para mais detalhes.

hipertensão, cardiomiopatia hipertrófica, cardiomiopatia e constrição da artéria coronária. Além disso, o C alelo faz sinergia com o alelo do apagamento da ECA com relação ao maior risco de doença da artéria coronária (Álvarez e cols., 1998). A pré-eclâmpsia está associada ao desenvolvimento de autoanticorpos agonistas contra o receptor AT₁ (Wallukat e cols., 1999).

Os papéis funcionais dos receptores AT₂ não estão bem definidos; entretanto, eles podem contrabalançar muitos dos efeitos dos receptores AT₁, graças aos efeitos pró-apoptóticos, vasodilatadores, natriuréticos e anti-hipertensivos (Jones e cols., 2008; Carey e cols., 2001). O receptor AT₁ está amplamente distribuído nos tecidos fetais, mas sua distribuição é mais restrita nos adultos. Embora ele seja geralmente classificado como um receptor protetor cardiovascular, sua expressão excessiva e ativação podem contribuir para hipertrofia miocítica e fibrose cardíaca (D'Amore e cols., 2005; Ichihara e cols., 2001). A expressão dos receptores AT₂ é superregulada nas doenças cardiovasculares, incluindo insuficiência cardíaca, fibrose e cardiopatia isquêmica; entretanto, a importância do aumento da expressão do receptor AT₂ não está clara (Jones e cols., 2008).

O receptor Mas media os efeitos da Ang(1-7), incluindo a vasodilatação e antiproliferação. A eliminação do gene *Mas* em

camundongos transgênicos revelou disfunção cardíaca (Santos e cols., 2008).

O receptor AT_4 (APRI, ver Figura 26-2) media os efeitos da AngIV. Este receptor é uma proteína transmembranar única (1.025 aminoácidos) que está próxima do transportador de glicose GLUT4. Os receptores AT_4 são detectáveis em vários tecidos, como coração, vasculatura, córtex suprarrenal e regiões do cérebro que processam funções sensoriais e motoras (Chai e cols., 2004).

Acoplamento do receptor de angiotensina com o seu efetor. Os receptores AT_1 ativam uma grande série de sistemas de transdução de sinais para produzir efeitos, que variam com o tipo de célula e que constituem uma combinação de respostas primárias e secundárias. Eles acoplam-se a várias proteínas G heterotriméricas, incluindo G_q , $G_{12/13}$ e G_i . Na maioria dos tipos celulares, os receptores AT_1 acoplam-se a G_q para ativar a via $PLC\beta$ - IP_3 - Ca^{2+} . Secundariamente à ativação de G_q , ocorre a de PKC , PLA_2 e PLD e a produção de eicosanoides, bem como pode ocorrer ativação das MAP cinases e Ca^{2+} -dependentes e da NOS dependente de Ca^{2+} -calmodulina. A ativação da G_i pode ocorrer e reduzirá a atividade da adenililciclase, diminuindo o conteúdo celular de AMP cíclico; entretanto, existem também evidências de comunicação cruzada $G_q \rightarrow G_s$, de modo que a ativação da via AT_1 - G_q -PLC aumenta a produção de AMP cíclico (Meszaros e cols., 2000; Epperson e cols., 2004). As subunidades $\beta\gamma$ de G_i e a ativação da $G_{12/13}$ levam à ativação de tirosina cinases e de pequenas proteínas G, como a Rho. Por fim, a via JAK/STAT pode ser ativada, e uma variedade de fatores reguladores da transcrição pode ser induzida. Através desses mecanismos, a angiotensina influencia a expressão de inúmeros produtos gênicos relacionados com o crescimento celular e a produção de componentes da matriz extracelular. Os receptores AT_1 também estimulam a atividade de uma NADH/NADPH oxidase ligada à membrana, que gera espécies reativas de oxigênio (ERO). ERO pode contribuir para os efeitos bioquímicos (ativação da MAP cinase, tirosina cinase e fosfatases; inativação do NO e a expressão da proteína quimioatraente 1 dos monócitos) e efeitos fisiológicos (efeitos agudos sobre a função renal, efeitos crônicos sobre a pressão sanguínea e hipertrofia vascular e inflamação) (Mehta e Griendling, 2007; Higuchi e cols., 2007). A importância relativa dessas inúmeras vias de transdução de sinais na mediação das respostas biológicas à AngII é específica dos tecidos. A presença de outros receptores pode alterar a resposta à ativação dos receptores AT_1 . Por exemplo, os receptores AT_1 sofrem heterodimerização com os receptores de bradicinina B_2 , um processo que aumenta a sensibilidade à AngII na pré-eclâmpsia (Abdalla e cols., 2002).

Existe menos conhecimento acerca do acoplamento dos receptores AT_2 com seus efetores. A sinalização deles é mediada pelas vias dependentes e independentes da proteína G. As consequências da ativação dos receptores AT_2 incluem a ativação de fosfatases fosfoproteínas, canais de K^+ e produção de NO, GMP cíclico e bradicinina, bem como a inibição das funções dos canais de Ca^{+2} (Jones e cols., 1998). Os receptores AT_2 podem ter atividade constitutiva. Foi relatado que a expressão excessiva destes receptores induz a produção de NO nas células do músculo liso vascular e hipertrofia em miócitos cardíacos através de uma atividade intrínseca do receptor AT_2 independentemente da ligação da angiotensina (D'Amore e cols., 2005; Jones e cols., 2008). Também foi relatado que a homo-oligomerização dos receptores AT_2 induz apoptose (Miura e cols., 2005). O receptor AT_2 pode ligar-se diretamente ao receptor AT_1 e antagonizá-lo (Abdalla e cols., 2001) e pode formar heterodímeros com o receptor B_2 da bradicinina para potencializar a produção de NO (Abadir, 2006).

Funções e efeitos do sistema renina-angiotensina

Os principais efeitos da AngII no sistema cardiovascular incluem:

- resposta pressora rápida
- resposta pressora lenta
- hipertrofia e remodelagem vasculares e cardíacas

A ocorrência de aumentos modestos nas concentrações plasmáticas de AngII provoca elevação aguda da pressão sanguínea; em uma base molar, a AngII é cerca de 40 vezes mais potente que a NE (ver Capítulo 12), e a EC_{50} da AngII, para a elevação aguda da pressão arterial, é de $\sim 0,3$ nM. Quando se injeta uma dose moderada única de AngII via intravenosa, a pressão arterial sistêmica começa a aumentar em poucos segundos, atinge rapidamente um pico e retorna ao valor normal em poucos minutos (Figura 26-5). Essa *resposta pressora rápida* à AngII deve-se a um rápido aumento da resistência periférica total — uma resposta que ajuda a manter a pressão arterial na presença de estímulo hipotensor agudo (p. ex., perda de sangue ou vasodilatação). Apesar de a angiotensina II aumentar diretamente a contratilidade cardíaca (através da abertura dos canais de Ca^{2+} regulados por voltagem nos miócitos cardíacos) e indiretamente a frequência cardíaca (mediante facilitação do tônus simpático, aumento da neurotransmissão adrenérgica e liberação de catecolaminas pelas suprarrenais), a rápida elevação da pressão arterial ativa um reflexo barorreceptor, que diminui o tônus simpático e aumenta o tônus vagal. Assim, dependendo do estado fisiológico, a AngII

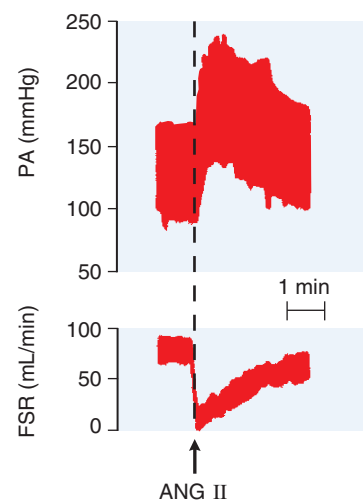


Figura 26-5 Efeito de uma injeção intravenosa de angiotensina II ($0,05 \mu\text{g/kg}$) sobre a pressão arterial (PA) e o fluxo sanguíneo renal (FSR) em um cão consciente. (Reproduzida com permissão de Zimmerman BG. A ausência de mediação adrenérgica da resposta agonista a angiotensina II [$\text{Sar}^1, \text{Ala}^8$] em cães normotensos e hipertensos conscientes, Clin Sci. 1979, 57:71-78 © the Biochemical Society.)

pode aumentar, diminuir ou não modificar a contratilidade, a frequência e o débito cardíacos. Dessa maneira, as alterações no débito cardíaco contribuem pouco, se é que o fazem, para a resposta pressora rápida induzida pela AngII.

A angiotensina II também produz uma *resposta pressora lenta*, que ajuda a estabilizar a pressão arterial por um longo tempo. A infusão contínua de doses inicialmente subpressoras de AngII aumenta de modo gradual a pressão arterial, sendo necessários vários dias para atingir o efeito máximo. Essa resposta pressora lenta é provavelmente mediada por um declínio da função excretora renal, que desvia a curva de pressão renal-natriurese para a direita (ver seção adiante). A AngII estimula a síntese de endotelina 1 e de ânion superóxido, podendo contribuir para a resposta pressora lenta.

Além de seus efeitos sobre a pressão arterial, a AngII estimula a remodelagem do sistema cardiovascular, causando hipertrofia das células vasculares e cardíacas e aumento na síntese e no depósito de colágeno pelos fibroblastos cardíacos.

Mecanismos pelos quais a angiotensina II aumenta a resistência periférica total. A AngII aumenta a resistência periférica total (RPT) através de efeitos diretos e indiretos sobre os vasos sanguíneos (Figura 26-6).

Resposta pressora rápida

Vasoconstrição direta. A AngII provoca constrição das arteríolas pré-capilares e, em menor grau, das vênulas pós-capilares ao ativar os receptores AT_1 localizados nas células musculares lisas vasculares e ao estimular a via G_q -PLC- IP_3 - Ca^{2+} . A AngII exerce efeitos diferenciais sobre os leitos vasculares. A vasoconstrição direta é mais forte no rim (Figura 26-5) e ligeiramente menor no leito vascular esplênico; o fluxo sanguíneo nessas regiões cai abruptamente com a infusão de AngII. A vasoconstrição induzida pela AngII é muito menor nos vasos do cérebro e ainda mais fraca nos vasos dos pulmões e do músculo esquelético. Contudo, as altas concentrações de AngII circulante podem diminuir o fluxo sanguíneo cerebral e coronariano.

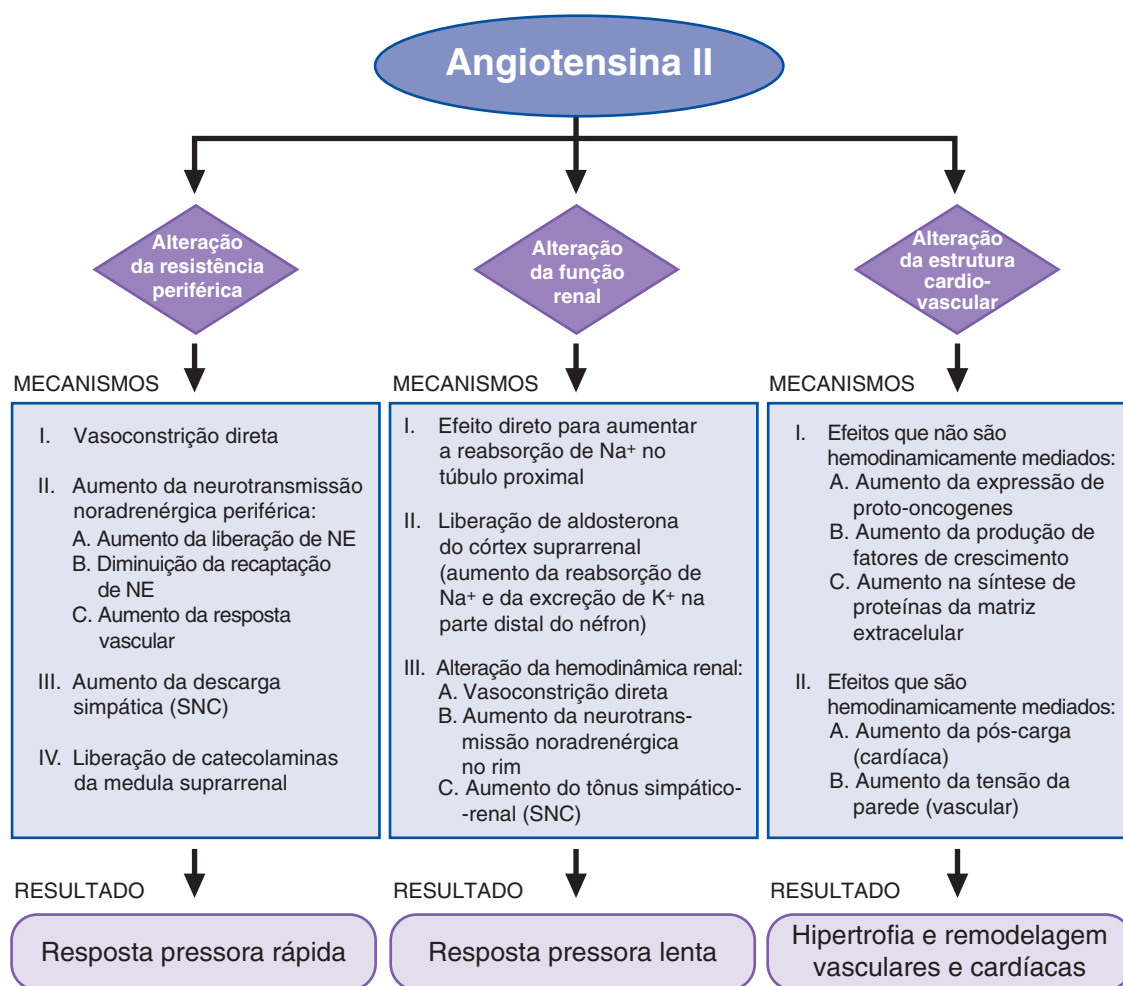


Figura 26-6 Resumo dos três principais efeitos da angiotensina II e seus mecanismos mediadores. NE, norepinefrina.

Aumento da neurotransmissão noradrenérgica periférica. A AngII facilita a neurotransmissão noradrenérgica periférica ao inibir a recaptação de norepinefrina nas terminações nervosas e ao aumentar a liberação de NE (ver Capítulo 12). Altas concentrações do peptídeo estimulam diretamente as células ganglionares.

Efeitos sobre o SNC. A infusão de pequenas quantidades de AngII nas artérias vertebrais provoca elevação da pressão arterial. Essa resposta — mediada pelo aumento do efluxo simpático — reflete os efeitos do hormônio sobre os núcleos circunventriculares que não são protegidos pela barreira hematoencefálica (p. ex., área postrema, órgão subfornicial e órgão vascular da lâmina terminal). A AngII circulante também atenua as reduções mediadas por barorreceptores na descarga simpática, aumentando, assim, a pressão arterial. O SNC é afetado tanto pela AngII transportada pelo sangue quanto pela formada no cérebro, onde pode agir como neurotransmissor. O cérebro contém todos os componentes do SRA. Além de aumentar o tônus simpático, AngII também produz um efeito dipsogênico (sede) mediado centralmente e potencializa a liberação de vasopressina da neuroipófise.

Liberação de catecolaminas da medula suprarrenal. A AngII estimula a liberação de catecolaminas da medula suprarrenal através de despolarização das células cromafins.

Resposta pressora menor

Alteração da função renal. A AngII exerce efeitos pronunciados sobre a função renal, diminuindo a excreção urinária de Na^+ e de água, enquanto aumenta a excreção de K^+ . O seu efeito global sobre o rim consiste em deslocar a curva de pressão renal-natriurese para a direita (Figura 26-7).

Efeitos diretos da angiotensina II sobre a reabsorção de Na^+ nos túbulos renais. A AngII em concentrações muito baixas estimula a troca de Na^+/H^+ no túbulo proximal — um efeito que aumenta a reabsorção de Na^+ , Cl^- e bicarbonato. Aproximadamente 20-30% do bicarbonato processado pelo néfron podem ser afetados por esse mecanismo. A AngII também aumenta a expressão do simportador de Na^+ -glicose no túbulo proximal (Bautista e cols., 2004). Paradoxalmente, em altas concentrações, ela pode inibir o transporte de Na^+ no túbulo proximal. A AngII também estimula diretamente o simportador de $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ no ramo ascendente espesso. O túbulo proximal secreta angiotensinogênio, e o túbulo conector libera renina, de modo que um SRA tubular parácrino pode contribuir para a reabsorção do Na^+ .

Liberação de aldosterona pelo córtex suprarrenal. A AngII estimula a zona glomerular do córtex suprarrenal, aumentando a síntese e a secreção de aldosterona, que aumenta as respostas a outros estímulos (p. ex., ACTH, K^+).

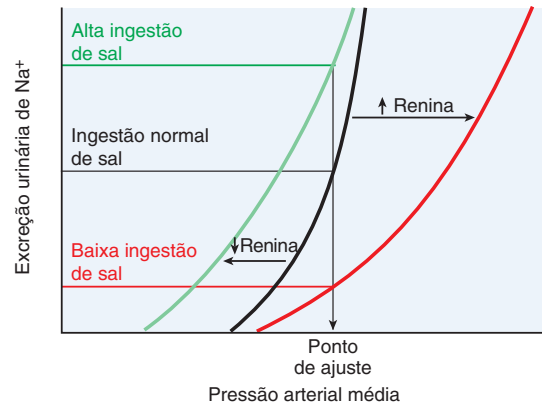


Figura 26-7 Curva pressão-natriurese: efeito da ingestão de Na^+ na liberação de renina (formação de AngII) e na pressão arterial. A inibição do sistema renina-angiotensina provocará uma abrupta queda na pressão sanguínea em pessoas com depleção de Na^+ . (Modificada com permissão de Jackson EK, Branch RA, e cols.: Physiological functions of the renal prostaglandin, renin and kallikrein systems, em Seldin DW, Giebisch GH, Eds: *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*, vol 1. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1985, p. 624. [HTTP://lww.com](http://lww.com).)

O aumento do débito de aldosterona é induzido por concentrações de AngII que exercem pouco ou nenhum efeito agudo sobre a pressão arterial. A aldosterona atua sobre os túbulos distais e coletores, provocando retenção de Na^+ e excreção de K^+ e de H^+ . O efeito estimulante da AngII sobre a síntese e a liberação de aldosterona aumenta em condições de hiponatremia ou de hiperpotassemia, enquanto sofre redução quando as concentrações plasmáticas de Na^+ e de K^+ são alteradas na direção oposta.

Alteração da hemodinâmica renal. A AngII diminui o fluxo sanguíneo e a função excretora renais pela constrição direta do músculo liso vascular renal, aumento do tônus simpático-renal (um efeito do SNC) e facilitação da transmissão adrenérgica renal (um efeito intrarrenal). A vasoconstrição dos microvasos pré-glomerulares induzida pela AngII é intensificada pela adenosina endógena, graças aos sistemas de transdução de sinais ativados pelos receptores AT_1 e receptores de adenosina A_1 (Hansen e cols., 2003).

A AngII influencia a taxa de filtração glomerular (TFG) através de vários mecanismos:

- constrição das arteríolas aferentes, que reduz a pressão intraglomerular e tende a diminuir a TFG;
- contração das células mesangiais, que diminui a área de superfície capilar disponível para a filtração dentro do glomérulo e também tende a reduzir a TFG; e
- constrição das arteríolas eferentes, que aumenta a pressão intraglomerular e tende a aumentar a TFG.

Em condições normais, a TFG é ligeiramente reduzida pela AngII; todavia, durante a hipotensão da artéria renal, os efeitos da AngII sobre a arteríola eferente

predominam, de modo que a angiotensina II aumenta a TFG. Assim, o bloqueio do SRA pode causar insuficiência renal aguda em pacientes com estenose bilateral da artéria renal ou naqueles com estenose unilateral que possuem apenas um rim.

Hipertrofia e remodelagem vasculares e cardíacas. As alterações patológicas envolvendo hipertrofia e remodelagem aumentam a morbidade e a mortalidade. Essas alterações mórbidas na estrutura cardiovascular devem-se a um aumento na migração, proliferação (hiperplasia) e hipertrofia das células, bem como a um aumento da matriz extracelular. As células envolvidas incluem as musculares lisas vasculares, os miócitos cardíacos e os fibroblastos. Nesse aspecto, a AngII;

- estimula a migração, a proliferação e a hipertrofia das células musculares lisas vasculares;
- aumenta a produção de matriz extracelular pelas células musculares lisas vasculares;
- provoca hipertrofia dos miócitos cardíacos;
- aumenta a produção da matriz extracelular pelos fibroblastos cardíacos.

Estes efeitos da AngII são mediados por uma ação direta sobre as células, induzindo a expressão de proto-oncogenes específicos. (*c-fos*, *c-jun*, *c-myc* e *egr-1*), que alteram a expressão de fatores de crescimento como FGF básico, PDGF e TGF- β . Além disso, AngII altera a formação da matriz extracelular e a degradação indiretamente ao aumentar a concentração de aldosterona.

Efeitos hemodinamicamente mediados da angiotensina II sobre a estrutura cardiovascular. Além dos efeitos celulares diretos da AngII sobre a estrutura cardiovascular, as alterações na pré-carga (expansão do volume, devido à retenção de Na^+) e na pós-carga cardíacas (elevação da pressão arterial) provavelmente contribuem para a hipertrofia e a remodelagem cardíacas. A hipertensão arterial também contribui para a hipertrofia e a remodelagem dos vasos sanguíneos.

Papel do SRA na manutenção a longo prazo da pressão arterial, apesar de variações extremas na ingestão dietética de Na^+ . A pressão arterial constitui um importante determinante da excreção de Na^+ . Esse fato é ilustrado graficamente ao plotar a excreção urinária de Na^+ versus a pressão arterial média (Figura 26-7), um gráfico conhecido como *curva de pressão renal-natriurese*. A longo prazo, a excreção de Na^+ deve ser igual à sua ingestão, portanto, o ponto de ajuste para os níveis de pressão arterial a longo prazo pode ser obtido pela interseção de uma linha horizontal, representando a ingestão de Na^+ , com a curva de pressão. Conforme ilustrado na Figura 26-7, o SRA desempenha um importante papel na manutenção de um ponto de ajuste constante para níveis de pressão

arterial a longo prazo, apesar de alterações extremas na ingestão dietética de Na^+ . Quando a ingestão de Na^+ é baixa, a liberação de renina é estimulada, a AngII atua sobre o rim, deslocando a curva de pressão renal-natriurese para a direita. Por outro lado, quando a ingestão dietética de Na^+ encontra-se elevada, ocorre inibição da liberação de renina, e a suspensão da AngII provoca um desvio da curva de pressão renal-natriurese para a esquerda. Quando a modulação do SRA é bloqueada por fármacos, as alterações na ingestão de sal afetam acentuadamente os níveis de pressão arterial a longo prazo.

Outros efeitos do SRA. A expressão do SRA é necessária para o desenvolvimento da morfologia normal do rim, particularmente o crescimento de maturação das papilas renais (Niimura e cols., 1995). A AngII provoca um acentuado efeito anorexigênico e perda de peso, e os níveis circulantes elevados de AngII podem contribuir para a anorexia, a emaciação e a caquexia da insuficiência cardíaca (Brink e cols., 1996).

Angiotensina e doença vascular

O SRA induz doença vascular por meio de múltiplos mecanismos, incluindo direta e indiretamente (através da aldosterona): estimulação da migração das células musculares lisas vasculares, proliferação e produção de matriz extracelular; aumento da liberação do inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 e aumento da expressão da proteína quimioatraente 1 dos monócitos; aumento da expressão de proteínas de adesão, (p. ex., ICAM-1, integrinas e osteopontina) nas células vasculares; e a produção de quimiocinas e citocinas inflamatórias, que potencializam a migração das células inflamatórias (Schmieder e cols., 2007). A AngII acelera acentuadamente o desenvolvimento de aterosclerose em camundongos com deficiência de apolipoproteína E (Weiss e cols., 2001), um modelo animal de aterosclerose.

INIBIDORES DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

O interesse clínico está concentrado no desenvolvimento dos inibidores do SRA. Três tipos de inibidores são usados na terapêutica (Figura 26-8):

- inibidores da ECA (IECAs)
- bloqueadores do receptor de angiotensina (BRAs)
- inibidores diretos da renina (IDRs)

Inibidores da enzima conversora de angiotensina

História. Na década de 1960, Ferreira e colaboradores descobriram que o veneno de cascavéis contém fatores que intensificam as

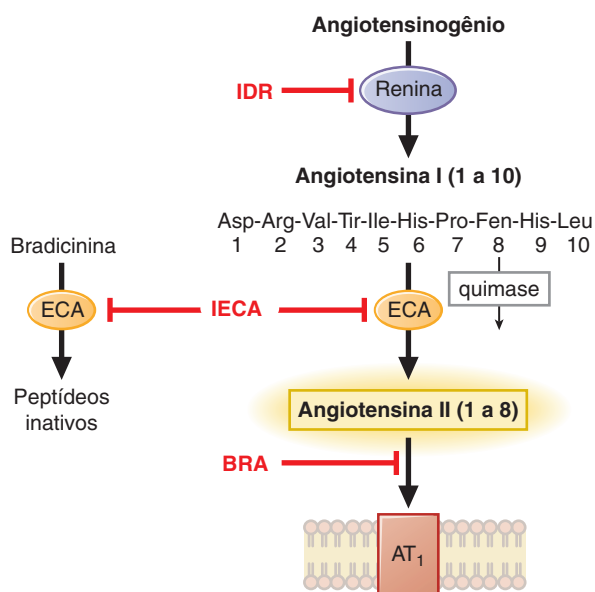


Figura 26-8 Inibidores do SRA. IECA, inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA, bloqueador do receptor da angiotensina; IDR, inibidor direto da renina.

respostas vasodilatadoras à bradicinina. Esses fatores que potencializam a bradicinina são uma família de peptídeos que inibem a cininase II, uma enzima que inativa a bradicinina. Erdős e colaboradores estabeleceram que a ECA e a cininase II são, na realidade, a mesma enzima que catalisa tanto a síntese da AngII quanto a destruição da bradicinina. Baseado nestas descobertas, o teprotídeo (peptídeo do veneno de cobra que inibe a cininase II e a ECA) um nonapeptídeo, foi sintetizado posteriormente e testado em seres humanos. Ele reduziu a pressão arterial em muitos pacientes com hipertensão essencial e exerceu efeitos benéficos em pacientes com insuficiência cardíaca.

O *captopril*, um inibidor da ECA eficaz por via oral, foi desenvolvido através de uma abordagem racional que envolveu a análise da ação inibitória do teprotídeo, a dedução da ação da ECA sobre seus substratos e a analogia com a carboxipeptidase A, que era reconhecidamente inibida pelo ácido D-benzilsuccínico. Ondetti, Cushman e colaboradores argumentaram que a inibição da ECA poderia ser produzida por succinil aminoácidos, que correspondiam quanto a seu comprimento, ao dipeptídeo clivado pela ECA. Isto levou à síntese de uma série de derivados carboxialcanoílicos e mercaptoalcanoílicos, que atuam como potentes inibidores competitivos da ECA. O mais ativo desses inibidores foi o *captopril* (Vane, 1999).

Efeitos farmacológicos em animais de laboratório e em seres humanos normais. O efeito dos inibidores da ECA sobre o SRA consiste em inibir a conversão da AngI em angiotensina II ativa. A inibição da produção de AngII reduzirá a pressão sanguínea e potencializará a natriurese. A ECA é uma enzima que possui muitos substratos, de modo que a sua inibição também pode induzir efeitos não relacionados com a redução dos níveis de AngII. Como os inibidores da ECA aumentam os níveis de bradicinina, e como esta última estimula a biossíntese de prostaglandinas, ambas podem contribuir para os efeitos farmacológicos dos inibidores da ECA. Eles aumentam

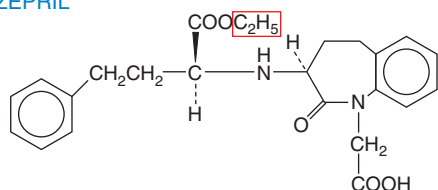
em 5 vezes os níveis circulantes do regulador natural das células-tronco, a *N*-acetil-seril-aspartil-lisil-prolina, que pode contribuir para os efeitos cardioprotetores dos inibidores da ECA (Rhaleb e cols., 2001). Além disso, os inibidores da ECA aumentam a liberação de renina e a taxa de formação de AngI ao interferir na retroalimentação negativa de alça curta e de alça longa na liberação da renina (Figura 26-2A). A angiotensina I acumulada é desviada para vias metabólicas alternativas, resultando na produção aumentada de certos peptídeos como a Ang(1-7). Nos seres humanos e em animais saudáveis, com níveis normais de Na^+ , a administração de uma dose única oral de um inibidor da ECA exerce pouco efeito sobre a pressão arterial sistêmica; entretanto, o uso de doses repetidas durante vários dias provoca uma pequena redução da pressão arterial. Em contraste, até mesmo uma dose única desses inibidores reduz consideravelmente a pressão arterial em indivíduos normais com depleção de Na^+ (Figura 26-7).

Farmacologia clínica. Os inibidores da ECA podem ser classificados em três grandes grupos, com base na sua estrutura química: (1) inibidores da ECA que contêm sulfidríla, estruturalmente relacionados com o captopril; (2) inibidores da ECA que contêm dicarboxila, estruturalmente relacionados com o enalapril (p. ex., lisinopril, benazepril, quinapril, moexipril, ramipril, trandolapril, perindopril); e (3) inibidores da ECA que contêm fósforo, estruturalmente relacionados com o fosinopril. Muitos inibidores da ECA são pró-fármacos que contêm éster, 100-1.000 vezes menos potentes que as moléculas ativas, mas que exibem biodisponibilidade oral melhor. Atualmente, existem 11 inibidores da ECA para uso clínico nos EUA (Figura 26-9). Eles diferem com relação à potência, o fato de a inibição da ECA ser primariamente um efeito direto do próprio fármaco ou o efeito de um metabólito ativo, e farmacocinética.

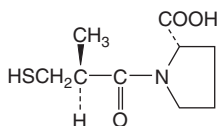
Com exceção do fosinopril e do espirapril (que possuem eliminação hepática e renal equilibradas), os inibidores da ECA são depurados predominantemente pelo rim. O comprometimento da função renal diminui significativamente a depuração plasmática da maioria dos inibidores da ECA, devendo-se reduzir a dose desses fármacos em pacientes com comprometimento renal. *A elevação da atividade da renina plasmática torna os pacientes hiporresponsivos à hipotensão induzida por inibidores da ECA, e as doses iniciais de todos os inibidores da ECA devem ser reduzidas em pacientes com níveis plasmáticos elevados de renina* (p. ex., *pacientes com insuficiência cardíaca e pacientes com depleção de sal*).

Todos os inibidores da ECA bloqueiam a conversão de AngI em AngII e possuem indicações terapêuticas, perfis de efeitos adversos e contraindicações semelhantes. Embora captopril e enalapril sejam indistinguíveis com relação à eficácia e segurança anti-hipertensiva, o *Quality-of-Life Hypertension Study Group* relatou que o captopril possui um efeito mais favorável sobre a

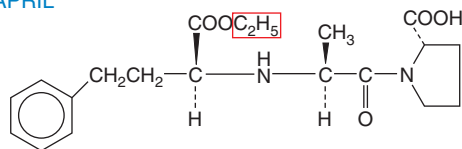
BENAZEPRIL



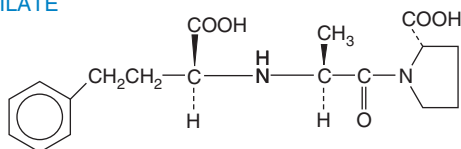
CAPTOPRIL



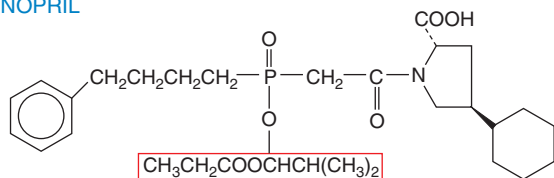
ENALAPRIL



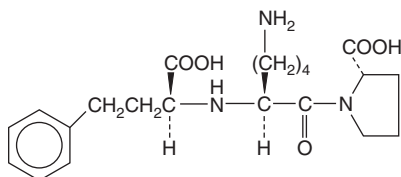
ENALAPRILATE



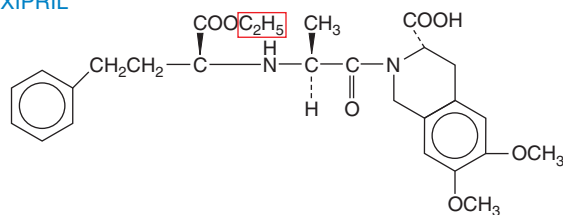
FOSINOPRIL



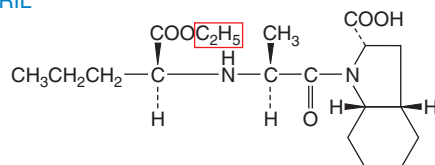
LISINOPRIL



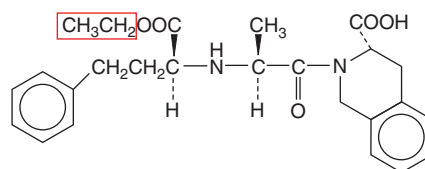
MOEXIPRIL



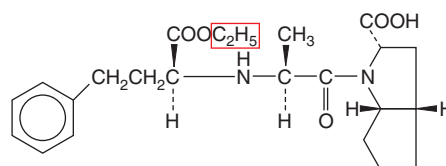
PERINDOPRIL



QUINAPRIL



RAMIPRIL



TRANOLAPRIL

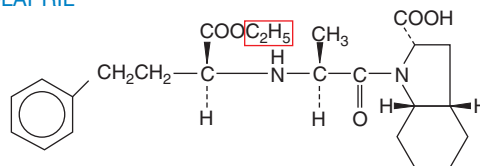


Figura 26-9 Estruturas químicas de inibidores selecionados da ECA. O captopril, o lisinopril e o enalaprilate são moléculas ativas. O benazepril, o enalapril, o fosinopril, o moexipril, o perindopril, o quinapril, o ramipril e o tranolapril são relativamente inativos até serem convertidos em seus diácidos correspondentes. As estruturas incluídas nos retângulos azuis são removidas por esterases e substituídas por um átomo de hidrogênio para formar a molécula ativa *in vivo* (p. ex., enalapril por enalaprilate ou ramipril em ramiprilate).

qualidade de vida (Testa e cols., 1993). Como a hipertensão requer um tratamento prolongado, as questões sobre qualidade de vida são importantes ao comparar os fármacos anti-hipertensivos. Os inibidores da ECA apresentam distribuição muito variada nos tecidos e é possível que esta diferença possa ser explorada na inibição de algum SRA local (tecidual) enquanto deixa outros SRAs relativamente intactos.

Captopril. O captopril, o primeiro inibidor da ECA a ser comercializado, é um potente inibidor da ECA com K_i de 1,7 nM. Trata-se do único inibidor da ECA aprovado para uso nos EUA, que contém um grupo sulfidril. O captopril, administrado via oral, sofre rápida absorção e possui biodisponibilidade de ~75%. A biodisponibilidade é reduzida em 25-30% com alimentos, por isso ele deve ser administrado 1 hora antes das refeições. As concentrações plasmáticas

máximas são alcançadas em 1 hora, e o fármaco é depurado rapidamente, com meia-vida de ~2 h. A maior parte é eliminada na urina, 40-50% na forma de captopril, e o restante na forma de dímeros de dissulfeto de captopril e dissulfeto de captopril-cisteína. A dose oral de captopril varia de 6,25-150 mg, 2-3 vezes/dia, e as doses de 6,25 mg, 3 vezes/dia, ou de 25 mg, 2 vezes/dia, mostram-se apropriadas para o início da terapia no tratamento da insuficiência cardíaca ou da hipertensão, respectivamente. A maioria dos pacientes não deve receber doses diárias superiores a 150 mg, embora a dose máxima indicada para insuficiência cardíaca seja de 450 mg/dia.

Enalapril. O maleato de enalapril é um pró-fármaco hidrolisado por esterases no fígado, produzindo o ácido dicarboxílico ativo, o enalaprilate. O enalaprilate é um inibidor altamente potente da ECA, com K_i de 0,2 nM. Embora contenha também um “substituto prolina”,

o enalaprilate difere do captopril por ser um análogo de um tripeptídeo, em lugar de um dipeptídeo. O enalapril sofre rápida absorção quando administrado por via oral com biodisponibilidade de ~60% (que não é reduzida pela presença de alimento). Embora as suas concentrações plasmáticas máximas sejam alcançadas em 1 hora, as concentrações máximas do enalaprilate ocorrem apenas depois de 3-4 h. O enalapril apresenta meia-vida de ~3 h, enquanto o enalaprilate, em virtude de sua forte ligação à ECA, tem uma meia-vida plasmática de ~11 h. Quase todo o fármaco é eliminado pelo rim na forma de enalapril inalterado ou enalaprilate. A dose oral de enalapril varia de 2,5-40 mg/dia (em dose única ou fracionada), e as doses de 2,5 e 5 mg/dia mostram-se apropriadas para iniciar o tratamento da insuficiência cardíaca e da hipertensão, respectivamente.

Enalaprilate. O enalaprilate não é absorvido por via oral, porém está disponível para administração intravenosa quando a terapia oral não é apropriada. Para pacientes hipertensos, a dose é de 0,625-1,25 mg IV, durante 5 min. Essa dose pode ser repetida a cada 6 h.

Lisinopril. O lisinopril é o análogo lisina do enalaprilate; ao contrário do enalapril, o lisinopril é ativo. *In vitro* é um inibidor da ECA ligeiramente mais potente do que o enalaprilate. Ele sofre absorção lenta, variável e incompleta (cerca de 30%) após administração oral (que não é reduzida pela presença de alimento); as concentrações máximas no plasma são alcançadas em ~7 h. O fármaco é depurado na forma intacta pelo rim, e a sua meia-vida plasmática é de ~12 h. O lisinopril não se acumula nos tecidos. A administração oral de lisinopril varia de 5-40 mg/dia (em dose única ou fracionada), e as de 5 e 10 mg/dia são apropriadas para a terapia inicial da insuficiência cardíaca e da hipertensão, respectivamente. É recomendada uma dose diária de 2,5 mg e supervisão médica para pacientes com insuficiência cardíaca que apresentam hiponatremia ou comprometimento renal.

Benazepril. A clivagem do grupo éster por esterases hepáticas transforma o benazepril, um pró-fármaco, em benazeprilate, um inibidor da ECA que, *in vitro*, é mais potente que o captopril, o enalaprilate ou o lisinopril. O benazepril sofre absorção rápida, porém incompleta (37%) após administração oral (que é reduzido apenas ligeiramente pela presença de alimento). O benazepril é quase totalmente metabolizado à benazeprilate e aos conjugados glicuronídeos de benazepril e benazeprilate, que são excretados tanto na urina quanto na bile. As concentrações máximas de benazepril e de benazeprilate no plasma são alcançadas em 0,5-1 hora e em 1-2 h, respectivamente. O benazeprilate apresenta meia-vida plasmática efetiva de 10-11 h. Com exceção dos pulmões, o benazeprilate não se acumula nos tecidos. A administração oral de benazepril varia de 5-80 mg/dia (em dose única ou fracionada).

Fosinopril. O fosinopril é o único inibidor da ECA aprovado para uso nos EUA, contendo um grupo fosfinato, que se liga ao local ativo da ECA. A clivagem do grupo éster por esterases hepáticas transforma o fosinopril, um pró-fármaco, em fosinoprilate, um inibidor da ECA que, *in vitro*, é mais potente que o captopril, embora seja menos potente que o enalaprilate. O fosinopril sofre absorção lenta e incompleta (36%) após administração oral (cuja taxa, mas não extensão, é reduzida pela presença de alimento). O fosinopril é, em grande parte, metabolizado a fosinoprilate (75%) e no conjugado glicuronídeo de fosinoprilate. Ambos são excretados tanto na urina quanto na bile, e as concentrações máximas de fosinoprilate no plasma são alcançadas em ~3 h. O fosinoprilate apresenta meia-vida plasmática efetiva de ~11,5 h, e sua depuração não é significativamente alterada na presença de comprometimento renal. A administração oral de

fosinopril varia de 10-80 mg/dia (em dose única ou fracionada). A dose inicial é reduzida para 5 mg/dia em pacientes com depleção de Na^+ ou de água, ou com insuficiência renal.

Trandolapril. Uma dose oral de trandolapril é absorvida sem redução por alimento e produz níveis plasmáticos de trandolapril (biodisponibilidade de 10%) e trandolaprilate (biodisponibilidade de 70%). O trandolaprilate é ~8 vezes mais potente do que o trandolapril como inibidor da ECA. O trandolapril é metabolizado a trandolaprilate e a metabólitos inativos (em sua maior parte, glicuronídeos do trandolapril e produtos de desesterificação), que são recuperados na urina (33%, principalmente na forma de trandolaprilate) e nas fezes (66%). As concentrações plasmáticas máximas de trandolaprilate são alcançadas em 4-10 h. O trandolaprilate exibe uma cinética de eliminação bifásica, com meia-vida inicial de ~10 h (o principal componente de eliminação), seguida de uma meia-vida mais prolongada, em virtude da dissociação lenta do trandolaprilate da ECA tecidual. As insuficiências renal e hepática resultam em diminuição da depuração plasmática do trandolaprilate. A administração oral varia de 1-8 mg/dia (em dose única ou fracionada). A dose inicial é de 0,5 mg para pacientes em uso de diurético ou que apresentem comprometimento renal e 2 mg para afro-americanos.

Quinapril. A clivagem do grupo éster por esterases hepáticas transforma o quinapril, um pró-fármaco, em quinaprilato, um inibidor da ECA que, *in vitro*, é quase tão potente quanto o benazeprilate. O quinapril é rapidamente absorvido (as concentrações máximas são atingidas em 1 hora), e sua taxa de absorção oral (60%), mas não sua extensão, pode ser reduzida pela presença de alimento (máximo atrasado). O quinaprilato e outros metabólitos de menor importância do quinaprilato são excretados tanto na urina (61%) quanto nas fezes (37%). As concentrações máximas de quinaprilato no plasma são alcançadas em cerca de 2 h. A conversão do quinapril em quinaprilato encontra-se diminuída em pacientes com redução da função hepática. A meia-vida inicial do quinaprilato é de ~2 h; a meia-vida terminal prolongada, de ~25 h, pode ser decorrente de uma ligação de alta afinidade à ECA tecidual. A administração oral de quinapril varia de 5-80 mg/dia (em dose única ou fracionada).

Ramipril. A clivagem do grupo éster por esterases hepáticas transforma o ramipril em ramiprilate, um inibidor da ECA que, *in vitro*, é aproximadamente tão potente quanto o benazeprilate e o quinaprilato. Ele é rapidamente absorvido (as concentrações máximas são alcançadas em 1 hora), e a taxa, mas não a extensão, de sua absorção oral (50-60%) é reduzida pela presença de alimento. O ramipril é metabolizado a ramiprilate e a metabólitos inativos (glicuronídeos de ramipril e ramiprilate e éster dicetopiperazina), que são excretados predominantemente pelo rim. As concentrações máximas de ramiprilate no plasma são atingidas em ~3 hora. O ramiprilate exibe uma cinética de eliminação trifásica, com meias-vidas de 2-4 h, de 9-18 h e ≥ 50 h. Essa eliminação trifásica deve-se à extensa distribuição do fármaco por todos os tecidos (meia-vida inicial), à depuração do ramiprilate livre do plasma (meia-vida intermediária) e à dissociação da ECA tecidual (meia-vida terminal longa). A administração oral de ramipril varia de 1,25-20 mg/dia (em dose única ou fracionada).

Moexipril. O moexipril é outro pró-fármaco cuja atividade anti-hipertensiva é quase totalmente decorrente de seu metabólito desesterificado, o moexiprilate. O moexipril sofre absorção incompleta, com biodisponibilidade de ~13% na forma de moexiprilate. A biodisponibilidade é acentuadamente reduzida pela presença de alimento. O tempo necessário para atingir a concentração plasmática máxima

de moexiprilate é de quase 1,5 h, e a meia-vida de eliminação varia entre 2 e 12 h. A dosagem recomendada varia de 7,5-30 mg/dia, (dose única ou fracionadas). A posologia deve ser reduzida à metade para pacientes que usam diuréticos ou que apresentam comprometimento renal.

Perindopril. O perindopril erbumina é um pró-fármaco, e 30-50% do perindopril sistemicamente disponível são transformados em perindoprilate por esterases hepáticas. Embora sua biodisponibilidade oral (75%) não seja afetada pelo alimento, a do perindoprilate é reduzida em ~35%. O perindopril é metabolizado a perindoprilate e a metabólitos inativos (glicuronídeos de perindopril e perindoprilate, perindopril desidratado e diastereômeros do perindoprilate desidratado), que são excretados predominantemente pelo rim. As concentrações plasmáticas máximas de perindoprilate são alcançadas em 3-7 h. Ele exibe uma cinética de eliminação bifásica, com meias-vidas de 3-10 h (o principal componente da eliminação) e de 30-120 h (em virtude da dissociação lenta do perindoprilate da ECA tecidual). A administração oral varia de 2-16 mg/dia (em dose única ou fracionada).

Usos terapêuticos dos inibidores da ECA e resumo das aplicações clínicas. Os fármacos que interferem no SRA desempenham um papel proeminente no tratamento da doença cardiovascular, a principal causa de mortalidade nas sociedades modernas.

Inibidores da ECA na hipertensão. A inibição da ECA diminui a resistência vascular sistêmica e as pressões arteriais média, diastólica e sistólica em diversos estados hipertensivos, exceto quando a pressão arterial elevada é causada por aldosteronismo primário (ver Capítulo 27). A alteração inicial da pressão arterial tende a estar positivamente correlacionada com a atividade da renina plasmática (ARP) e os níveis plasmáticos de AngII antes do tratamento. Alguns pacientes podem apresentar uma redução considerável da pressão arterial, que correlaciona-se pouco com os valores da ARP antes do tratamento. É possível que o aumento na produção local (tecidual) de angiotensina II ou o aumento de responsividade dos tecidos a níveis normais de AngII torna alguns pacientes hipertensos sensíveis aos inibidores da ECA, apesar da ARP normal.

A queda prolongada da pressão arterial sistêmica observada em indivíduos hipertensos tratados com inibidores da ECA é acompanhada de um desvio da curva de pressão renal-natriurese para a esquerda (Figura 26-7) e de uma redução da resistência periférica total, com participação variável de diferentes leitos vasculares. O rim constitui uma notável exceção: como os vasos renais são excepcionalmente sensíveis às ações vasoconstritoras da AngII, os inibidores da ECA aumentam o fluxo sanguíneo através da vasodilatação das arteríolas aferentes e eferentes. Ocorre aumento do fluxo sanguíneo renal sem aumento da TFG; assim, a fração de filtração é reduzida.

Os inibidores da ECA provocam dilatação arteriolar sistêmica, e aumentam a complacência das artérias de grande calibre, contribuindo para uma redução da pressão

sistólica. Em pacientes com hipertensão não complicada, a função cardíaca geralmente está pouco alterada, embora o volume sistólico e o débito cardíaco possam aumentar ligeiramente com o tratamento contínuo. A função dos barorreceptores e os reflexos cardiovasculares não estão comprometidos, e verifica-se pouca alteração nas respostas a mudanças posturais e ao exercício. Mesmo quando se obtém uma redução considerável da pressão arterial, a frequência cardíaca e as concentrações plasmáticas de catecolaminas em geral aumentam apenas ligeiramente, quando o fazem. Isso reflete talvez uma alteração da função barorreceptora, com aumento da complacência arterial e perda da influência tônica normal da AngII sobre o sistema nervoso simpático.

A secreção de aldosterona é reduzida, mas não gravemente comprometida, pelos inibidores da ECA. A secreção de aldosterona é mantida em níveis adequados por outros estímulos esteroidogênicos, como o ACTH e o K^+ . A atividade desses secretagogos na zona glomerular do córtex suprarrenal exige apenas quantidades tróficas ou permissivas muito pequenas de AngII, que estão sempre presentes, visto que a inibição da ECA nunca é completa. A retenção excessiva de K^+ é observada nos pacientes que fazem uso de K^+ suplementar, naqueles com comprometimento renal ou em indivíduos em uso de outras medicações que reduzem a excreção de K^+ .

Isoladamente, os inibidores da ECA normalizam a pressão arterial ~50% dos pacientes com hipertensão leve a moderada. Em 90% dos indivíduos com hipertensão leve a moderada, obtém-se um controle por meio da combinação de um inibidor da ECA com um bloqueador dos canais de Ca^{2+} , um bloqueador dos receptores beta-adrenérgicos ou um diurético. Os diuréticos aumentam a resposta anti-hipertensiva aos inibidores da ECA, tornando a pressão arterial dependente da renina. Vários inibidores da ECA são comercializados em combinações de doses fixas com um diurético tiazídico ou bloqueador do canal de Ca^{2+} para o manejo da hipertensão.

Inibidores da ECA na disfunção sistólica ventricular esquerda. A não ser que sejam contraindicados, os inibidores da ECA devem ser administrados a todos os pacientes com comprometimento da função sistólica ventricular esquerda, tanto na presença quanto na ausência de sintomas de insuficiência cardíaca franca (ver Capítulo 28). Vários estudos clínicos, randomizados e controlados, de grande porte, demonstraram que a inibição da ECA em pacientes com disfunção sistólica impede ou retarda a progressão da insuficiência cardíaca, reduz a incidência de morte súbita e infarto do miocárdio, diminui a hospitalização e melhora a qualidade de vida. Quanto mais grave a disfunção ventricular, maior o benefício obtido com a inibição da ECA.

A inibição da ECA costuma reduzir a pós-carga e a tensão da parede sistólica, e tanto o débito quanto o índice cardíaco aumentam, bem como os índices de trabalho e

volume sistólicos. Na disfunção sistólica, a AngII diminui a complacência arterial, sendo esse efeito revertido através da inibição da ECA (Lage e cols., 2002). Em geral, ocorre redução da frequência cardíaca. A pressão arterial sistêmica cai, algumas vezes de modo acentuado no início; entretanto, tende a retornar aos níveis iniciais. A resistência vascular renal cai abruptamente, e verifica-se um aumento no fluxo sanguíneo renal. Ocorre natriurese em consequência da melhora da hemodinâmica renal, do estímulo reduzido para a secreção de aldosterona pela AngII e dos seus efeitos diretos diminuídos sobre o rim. Ocorre contração do volume excessivo de líquidos corporais, reduzindo o retorno venoso para o coração direito. Verifica-se uma redução adicional devido à venodilatação e ao aumento da capacidade do leito venoso.

Embora a AngII exiba pouca atividade venoconstritora aguda a sua infusão prolongada aumenta o tônus venoso, talvez por meio de interações centrais ou periféricas com o sistema nervoso simpático. A resposta aos inibidores da ECA também envolve reduções da pressão arterial pulmonar, da pressão capilar pulmonar em cunha e dos volumes de enchimento e pressões do átrio esquerdo e ventrículo esquerdo. Em consequência, ocorre diminuição da pré-carga e da tensão da parede diastólica. O melhor desempenho hemodinâmico resulta em aumento da tolerância ao exercício e supressão do sistema nervoso simpático. Em geral, os fluxos sanguíneos cerebral e coronário são bem mantidos, mesmo quando ocorre redução da pressão arterial sistêmica.

Na insuficiência cardíaca, os inibidores da ECA reduzem a dilatação ventricular e tendem a restaurar a forma elíptica normal do coração. Os inibidores da ECA podem reverter a remodelagem ventricular pelas alterações na pré-carga/pós-carga ao evitar os efeitos da AngII sobre o crescimento dos miócitos e ao atenuar a fibrose cardíaca induzida por ela e pela aldosterona.

Inibidores da ECA no infarto agudo do miocárdio. Os efeitos benéficos dos inibidores da ECA no infarto agudo do miocárdio são particularmente significativos nos pacientes hipertensos (Borghi e cols., 1999) e diabéticos (Zuanetti e cols., 1997) (Capítulo 27). A não ser que estejam contraindicados (p. ex., choque cardiogênico ou hipotensão grave), os inibidores da ECA devem ser iniciados imediatamente durante a fase aguda do infarto do miocárdio e podem ser administrados juntamente com agentes trombolíticos, ácido acetilsalicílico e antagonistas dos receptores beta-adrenérgicos (ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group, 1998). Em pacientes de alto risco (p. ex., infarto de grandes proporções, disfunção ventricular sistólica), os inibidores da ECA devem ser mantidos a longo prazo.

Inibidores da ECA em pacientes com alto risco de eventos cardiovasculares. O estudo HOPE demonstrou que os indivíduos com alto risco de eventos cardiovasculares beneficiaram-se consideravelmente do tratamento com inibidores da ECA (*Heart Outcomes Prevention Study Investigators*, 2000). A inibição da ECA diminuiu significativamente a taxa de infarto do miocárdio, acidente

vascular encefálico e morte em pacientes que não apresentavam disfunção ventricular esquerda, mas que tinham evidências de doença vascular ou de diabetes e outro fator de risco para doença cardiovascular. O estudo clínico EUROPA demonstrou que, em indivíduos com coronariopatia, a inibição da ECA reduziu a morte por doença cardiovascular e o infarto do miocárdio (European Trial, 2003).

Inibidores da ECA no diabetes melito e na insuficiência renal crônica. O diabetes melito constitui a principal causa de doença renal. Em pacientes com diabetes melito tipo 1 e nefropatia diabética, o captopril impede ou retarda a progressão da doença renal. A proteção renal no diabetes tipo 1, definida por alterações na excreção de albumina, também é observada com o lisinopril. Os efeitos renoprotetores dos inibidores da ECA no diabetes tipo 1 são, em parte, independentes da redução da pressão arterial. Além disso, os inibidores da ECA podem diminuir a progressão da retinopatia em pacientes com diabetes tipo 1 e atenuar a progressão da insuficiência renal em indivíduos com uma variedade de nefropatias não diabéticas (Rugenenti e cols., 2010).

Vários mecanismos participam na proteção renal proporcionada pelos inibidores da ECA. A elevação da pressão capilar glomerular provoca lesão glomerular, e os inibidores da ECA reduzem esse parâmetro ao diminuir a pressão arterial e ao dilatar as arteríolas eferentes renais. Os inibidores da ECA aumentam a seletividade da permeabilidade da membrana de filtração, diminuindo, assim, a exposição do mesângio a fatores proteínáceos passíveis de estimular a proliferação das células mesangiais e a produção de matriz — dois processos que contribuem para a expansão do mesângio na nefropatia diabética. Como a AngII é um fator de crescimento, a redução dos seus níveis intrarrenais pode atenuar ainda mais o crescimento das células mesangiais e a produção de matriz.

Inibidores da ECA na crise renal da esclerodermia. O uso dos inibidores da ECA, melhora consideravelmente a sobrevivência dos pacientes com crise renal da esclerodermia (Steen e Medsger, 1990).

Efeitos adversos dos inibidores da ECA. Em geral, esses fármacos são tolerados de modo satisfatório. Os efeitos colaterais metabólicos durante a terapia a longo prazo com inibidores da ECA são raros. Eles não alteram as concentrações plasmáticas de ácido úrico ou de Ca^{2+} e podem melhorar a sensibilidade à insulina em pacientes com resistência a esta e diminuir os níveis de colesterol e de lipoproteína(a) na doença renal com proteinúria.

Hipotensão. Pode ocorrer uma queda abrupta da pressão arterial após a primeira dose de um inibidor da ECA em indivíduos com ARP elevada. Deve-se ter muita cautela nos pacientes com depleção de sal, usando múltiplos agentes anti-hipertensivos e nos portadores de insuficiência cardíaca congestiva.

Tosse. Em 5-20% dos pacientes, os inibidores da ECA induzem tosse seca e incômoda; mediada pelo acúmulo de bradicinina, substância P e/ou prostaglandinas nos pulmões. O antagonismo do tromboxano, o ácido acetilsalicílico e a suplementação de ferro reduzem a tosse induzida por inibidores da ECA. Em alguns casos, a redução da dose

ou troca do inibidor da ECA para um BRA é eficiente. Quando os inibidores da ECA são interrompidos, a tosse desaparece habitualmente em 4 dias.

Hiperpotassemia. É raro encontrar uma retenção significativa de K^+ em pacientes com função renal normal. Entretanto, os inibidores da ECA podem causar hiperpotassemia em pacientes com insuficiência renal ou diabetes, bem como naqueles em uso de diuréticos poupadores de K^+ , suplementos de K^+ , bloqueadores dos betarreceptores ou AINEs.

Insuficiência renal aguda. A AngII, ao produzir constrição da arteríola eferente, ajuda a manter uma filtração glomerular adequada quando a pressão de perfusão renal está baixa. A inibição da ECA pode induzir insuficiência renal aguda em pacientes com estenose bilateral da artéria renal, estenose da artéria em um único rim remanescente, insuficiência cardíaca ou depleção de volume devido à diarreia ou diuréticos.

Potencial fetopático. Os efeitos fetopáticos podem ser causados, em parte, pela hipotensão fetal. Uma vez diagnosticada a gravidez, é imperativo interromper o mais rápido possível os inibidores da ECA.

Exantema cutâneo. Em certas ocasiões, os inibidores da ECA provocam exantema maculopapular, que pode causar prurido, pode desaparecer de modo espontâneo ou com anti-histamínicos. Embora tenha sido inicialmente atribuído à presença de grupo sulfidril no captopril, o exantema também pode ser observado com o uso de outros inibidores da ECA, embora com menos frequência.

Angioedema. Em 0,1-0,5% dos pacientes, os inibidores da ECA induzem rápido edema no nariz, na garganta, na boca, glote, laringe, lábios e/ou língua. Uma vez interrompida a administração de inibidores da ECA, o angioedema desaparece em poucas horas; durante esse período, as vias respiratórias do paciente devem ser protegidas, e, se necessário, devem-se administrar epinefrina, um anti-histamínico e/ou glicocorticoide. Os indivíduos afro-americanos correm risco 4,5 vezes maior de angioedema induzido por inibidores da ECA do que os caucasianos (Brown e cols., 1996). Embora raro, também foi relatado angioedema do intestino (angioedema visceral) caracterizado por vômitos, diarreia aquosa e dor abdominal.

Outros efeitos colaterais. Os efeitos colaterais muito raros, mas reversíveis, incluem disgeusia (alteração ou perda do paladar), neutropenia (os sintomas incluem dor de garganta e febre), glicosúria (perda de glicose na urina na ausência de hiperglicemia) e hepatotoxicidade.

Interações medicamentosas. Os antiácidos podem diminuir a biodisponibilidade dos inibidores da ECA; a capsaicina pode agravar a tosse induzida por eles; os AINEs, incluindo o ácido acetilsalicílico, podem reduzir a resposta anti-hipertensiva aos inibidores da ECA; e os diuréticos poupadores de K^+ e os suplementos de K^+ podem exacerbar a hiperpotassemia induzida por inibidores da ECA. Esses inibidores podem aumentar os níveis plasmáticos de digoxina e de lítio, bem como as reações de hipersensibilidade ao alopurinol.

ANTAGONISTAS NÃO PEPTÍDICOS DOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II

História. As tentativas de desenvolver antagonistas dos receptores de AngII terapeuticamente úteis datam do início da década de 1970, e esse empenho inicial concentrou-se em análogos peptídicos da angiotensina. A saralasina, a 1-sarcosina, a 8-isoleucina AngII e outras

angiotensinas 8-substituídas demonstraram ser potentes antagonistas dos receptores de AngII, porém sem valor clínico em virtude da falta de biodisponibilidade oral e de atividade agonista parcial inaceitável.

Houve um avanço no início da década de 1980 com a síntese e teste de uma série de derivados do ácido imidazol-5-acético que atenuavam as respostas pressoras à AngII em camundongos. Foi constatado que dois compostos, o S-8307 e o S-8308, eram antagonistas não peptídicos dos receptores de AngII altamente específicos, embora muito fracos, desprovidos de atividade agonista parcial. Através de uma série de modificações gradativas, foi desenvolvido o losartano, um antagonista não peptídico dos receptores AT_1 seletivo, potente e ativo por via oral (Timmermans e cols., 1993) e aprovado para uso clínico nos EUA em 1995. Desde então, foram aprovados seis outros antagonistas dos receptores AT_1 (Figura 26-10). Embora estes antagonistas dos receptores AT_1 não apresentem atividade agonista parcial, pequenas modificações estruturais, como um grupo metila, podem transformar um potente antagonista em agonista (Perlman e cols., 1997).

Efeitos farmacológicos. Os bloqueadores dos receptores de AngII ligam-se ao receptor AT_1 com alta afinidade e são mais de 10.000 vezes mais seletivos para o receptor AT_1 do que para o AT_2 . A ordem de afinidade do receptor AT_1 pelos BRA é a seguinte: candesartano = omesartano > irbesartano = eprosartano > telmisartano = valsartano = EXP 3174 (o metabólito ativo do losartano) > losartano. Embora a ligação dos BRAs ao receptor AT_1 seja competitiva, a inibição das respostas biológicas à AngII pelos BRAs é, com frequência, insuperável (a resposta máxima à AngII não pode ser restaurada na presença do BRA, independentemente da concentração de AngII adicionada à preparação experimental).

O mecanismo do antagonismo insuperável dos BRAs pode ser decorrente da cinética de dissociação lenta dos compostos do receptor AT_1 ; entretanto, vários outros fatores podem contribuir, como a internalização dos receptores induzida pelos BRA e a presença de locais de ligação alternativos no receptor AT_1 para os BRA (McConnaughey e cols., 1999). O antagonismo insuperável tem a vantagem teórica de bloqueio prolongado e duradouro, mesmo com níveis elevados de ligante endógeno e em caso de omissão das doses do fármaco. Ainda não foi estabelecido se essa vantagem representa um aumento do desempenho clínico.

Os BRAs inibem potentemente e de modo seletivo a maioria dos efeitos biológicos da AngII (Timmermans e cols., 1993; Csajka e cols., 1997), incluindo (1) contração do músculo liso vascular induzida pela AngII, (2) respostas pressoras rápidas, (3) respostas pressoras lentas, (4) sede, (5) liberação de vasopressina, (6) secreção de aldosterona, (7) liberação de catecolaminas pelas glândulas suprarrenais, (8) aumento da neurotransmissão noradrenérgica, (9) aumento do tônus simpático, (10) alterações da função renal e (11) hipertrofia e hiperplasia celulares. Os BRA reduzem a pressão arterial em animais com hipertensão vascular renal e genética, bem como em animais transgênicos com hiperexpressão do gene da renina. Entretanto, os BRAs exercem pouco efeito sobre a

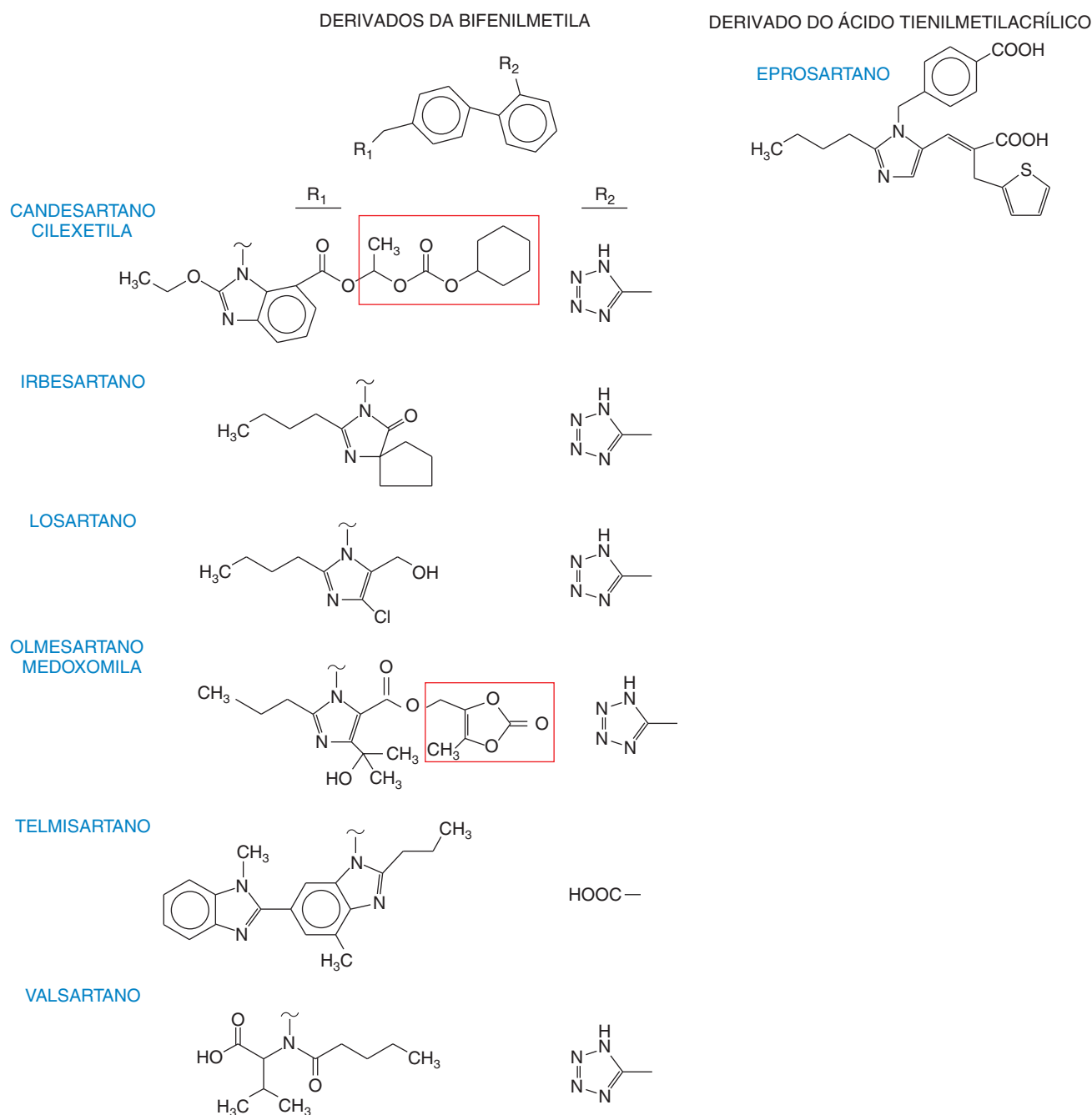


Figura 26-10 Antagonistas do receptor da AngII. As estruturas dentro das caixas vermelhas são removidas pelas esterases e substituídas por um átomo de hidrogênio para formar a molécula ativa *in vivo*. “~” indica o ponto de fixação para o núcleo bifênica.

pressão arterial em animais com hipertensão com baixos níveis de renina (p. ex., camundongos com hipertensão induzida por NaCl e desoxicorticosterona).

Os BRAs possuem eficácia terapêutica equivalente aos inibidores da ECA? Apesar de ambas as classes de fármacos bloquearem o SRA, os BRAs diferem dos inibidores da ECA em vários aspectos importantes:

- Os BRAs reduzem a ativação dos receptores AT_1 com mais eficiência do que os inibidores da ECA. Os inibidores da ECA reduzem a biossíntese da AngII produzida pela ação da ECA sobre

a AngI, mas não inibem as vias alternativas de geração da AngII sem ECA. Como os BRAs bloqueiam o receptor AT_1 , as ações da AngII através desses receptores são inibidas, independente da via bioquímica que leva à formação de AngII.

- Em contraste com os inibidores da ECA, os BRAs permitem a ativação dos receptores AT_2 . Os inibidores da ECA aumentam a liberação de renina; mas bloqueiam a conversão da AngI em AngII. Os BRAs também estimulam a liberação de renina; entretanto, no caso desses fármacos, esse efeito provoca um aumento de várias vezes nos níveis circulantes de AngII. Como os BRAs bloqueiam receptores AT_1 , esses níveis aumentados de AngII são disponíveis para ativar os receptores AT_2 .

- *Os inibidores da ECA podem aumentar mais os níveis de Ang(1-7) do que os BRAs.* A ECA está envolvida na depuração da Ang(1-7), de modo que a inibição das ECA pode aumentar os níveis de Ang(1-7) mais acentuadamente do que os BRAs.
- *Os inibidores da ECA aumentam os níveis de vários substratos da ECA, incluindo a bradicinina e Ac-SDKP.*

Ainda não foi estabelecido se as diferenças farmacológicas entre os BRAs e os inibidores da ECA resultam ou não em diferenças significativas nos desfechos terapêuticos.

Farmacologia clínica. A biodisponibilidade oral dos BRAs é geralmente baixa (< 50%, à exceção do irbesartano, cuja biodisponibilidade é de 70%), enquanto a ligação às proteínas é alta (> 90%).

Candesartano cilexetila. O candesartano cilexetila é um pró-fármaco éster inativo, totalmente hidrolisado à forma ativa, o candesartano, durante a sua absorção pelo trato gastrointestinal. São obtidos níveis plasmáticos máximos em 3-4 h após a administração oral, com meia-vida plasmática de cerca de 9 h. A depuração plasmática do candesartano ocorre por eliminação renal (33%) e excreção biliar (67%). Esta depuração plasmática é afetada pela insuficiência renal, mas não pela insuficiência hepática leve a moderada. O candesartano cilexetila deve ser administrado por via oral, 1 ou 2 vezes/dia, até uma dose diária total de 4-32 mg.

Eprosartano. São obtidos níveis plasmáticos máximos em 1-2 h após administração oral do eprosartano, e a meia-vida plasmática varia de 5-9 h. O eprosartano é metabolizado, em parte, ao conjugado glicuronídeo. A depuração é feita através da eliminação renal e excreção biliar. A depuração plasmática do eprosartano é afetada pelas insuficiências renal e hepática. A dose recomendada de eprosartano é de 400-800 mg/dia, em 1 ou 2 vezes.

Irbesartano. São obtidos níveis plasmáticos máximos em cerca de 1,5-2 h após a administração oral, e a meia-vida é de 11-15 h. O irbesartano é metabolizado, em parte, ao conjugado glicuronídeo, sendo o composto original e seu conjugado glicuronídeo depurados por eliminação renal (20%) e excreção biliar (80%). A depuração plasmática do irbesartano não é afetada pelas insuficiências renal ou hepática leve a moderada. A dose oral de irbesartano é de 150-300 mg, 1 vez/dia.

Losartano. Aproximadamente 14% de uma dose oral são convertidos no metabólito ácido 5-carboxílico, EXP 3174, que é mais potente do que o losartano como antagonista dos receptores AT₁. O metabolismo do losartano a EXP 3.174 e metabólitos inativos é mediado pelas CYP2C9 e CYP3A4. Os níveis plasmáticos máximos de losartano e EXP 3.174 são alcançados dentro de cerca de 1-3 h após a administração oral, respectivamente, e as meias-vidas plasmáticas são, respectivamente, de 2,5 e de 6-9 h. A depuração plasmática do losartano e do EXP 3.174 ocorre por depuração renal e hepática (metabolismo e excreção biliar). A depuração plasmática do losartano e do EXP 3.174 é afetada pela presença de insuficiência hepática, mas não pela renal. O losartano deve ser administrado via oral, 1 ou 2 vezes/dia, até uma dose diária total de 25-100 mg. Além de atuar como BRA, o losartano é um antagonista competitivo do receptor de tromboxano A₂, atenuando a agregação plaquetária (Levy e cols., 2000). Além disso, o EXP 3179, um metabólito ativo do losartano, sem efeitos no receptor da angiotensina, reduz a suprarregulação do mRNA da COX-2 e a geração de prostaglandinas dependente da COX (Krämer e cols., 2002).

Olmesartano medoxomila. O olmesartano medoxomila é um pró-fármaco éster inativo, totalmente hidrolisado à forma ativa, o olmesartano, durante sua absorção pelo trato gastrointestinal. São obtidos níveis plasmáticos máximos em 1,4-2,8 h após a administração oral, com meia-vida plasmática entre 10-15 h. A depuração

plasmática do olmesartano ocorre por eliminação renal e excreção biliar. Embora a ocorrência de comprometimento renal e doença hepática diminuam a depuração plasmática do olmesartano, não há necessidade de ajuste posológico em pacientes com comprometimento renal ou hepático leve a moderado. A dose oral do olmesartano medoxomila é de 20-40 mg, 1 vez/dia.

Telmisartano. São obtidos níveis plasmáticos máximos em 0,5-1 hora após administração oral, com meia-vida plasmática de cerca de 24 h. O telmisartano é depurado da circulação principalmente por secreção biliar do fármaco intacto. A depuração plasmática do telmisartano é afetada pela insuficiência hepática, mas não pela insuficiência renal. A dose oral recomendada é de 40-80 mg, 1 vez/dia.

Valsartano. Os níveis plasmáticos máximos surgem em 2-4 h após administração oral, e a meia-vida plasmática é de cerca de 9 h. A presença de alimento diminui acentuadamente a absorção. O valsartano é depurado da circulação pelo fígado (cerca de 70% da depuração total). A depuração plasmática do valsartano é afetada pela insuficiência hepática, mas não pela renal. A dose oral de valsartano é de 80-320 mg, 1 vez/dia.

Usos terapêuticos dos antagonistas dos receptores de AngII.

Todos os BRAs são aprovados para o tratamento da hipertensão. Além disso, o irbesartano e o losartano são aprovados para a nefropatia diabética, o losartano está aprovado para profilaxia do acidente vascular encefálico, e o valsartano, para pacientes com insuficiência cardíaca e para a redução da mortalidade cardiovascular em pacientes clinicamente estáveis com insuficiência ventricular esquerda ou disfunção ventricular esquerda após o infarto do miocárdio. A eficácia dos BRAs na redução da pressão arterial é comparável àquela dos inibidores da ECA e de outros anti-hipertensivos estabelecidos, com um perfil favorável de efeitos adversos. Os BRAs também estão disponíveis em combinações de dose fixa com hidroclorotiazida e anlodipino (Capítulos 27 e 28).

O losartano é bem tolerado em pacientes com insuficiência cardíaca, sendo comparável ao enalapril na melhora da tolerância ao exercício (Lang e cols., 1997). O estudo *Evaluation of Losartan in the Elderly* (ELITE) relatou que, em pacientes idosos com insuficiência cardíaca, O losartano mostrou-se tão eficaz quanto o captopril na melhora dos sintomas e melhora na redução da mortalidade (Pitt e cols., 1997). Entretanto, a maior redução da mortalidade obtida com o losartano não foi confirmada no estudo clínico de maior porte *Losartan Heart Failure Survival Study* (ELITE II) (Pitt e cols., 2000); O estudo clínico *Valsartan in Acute Myocardial Infarction* (VALIANT) demonstrou que o valsartano é tão eficaz quanto o captopril em pacientes com infarto do miocárdio complicado por disfunção sistólica ventricular esquerda quanto à taxa de mortalidade de todas as causas (Pfeffer e cols., 2003). Tanto o valsartano quanto o candesartano reduzem a mortalidade e a morbidade em pacientes com insuficiência cardíaca (Maggioni e cols., 2002; Granger e cols., 2003). As recomendações atuais consistem em utilizar os inibidores da ECA como agentes de primeira linha para o tratamento da insuficiência cardíaca e reservar os BRAs para o tratamento da insuficiência cardíaca em pacientes que não podem tolerar os inibidores da ECA ou que apresentam uma resposta insatisfatória a esses fármacos.

Atualmente, existem evidências divergentes sobre a conveniência em combinar um BRA com um inibidor da ECA no tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca. Os estudos clínicos

Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality (CHARM-additive) e o *Valsartan in Heart Failure* (ValHeFT) indicam que uma combinação de BRA e inibidores da ECA reduz a morbidade e mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca (McMurray e cols., 2003; Cohn and Tognoni, 2001). Por outro lado, os achados dos estudos VALIANT e ONTARGET (*Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global endpoint*) não mostraram benefícios adicionais com a terapia combinada, que estava associada a maior incidência de efeitos adversos (Pfeffer e cols., 2003, ONTARGET Investigators, 2008).

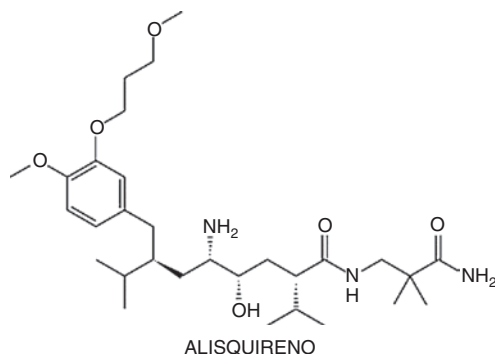
Os BRAs são renoprotetores no diabetes melito, em parte graças aos mecanismos independentes da pressão arterial (Vibert e cols., 2002). Com base nesses resultados, muitos especialistas os consideram, hoje, os fármacos de escolha para a proteção renal de pacientes diabéticos. O estudo *Losartan Intervention For Endpoint (LIFE) Reduction in Hypertension Study* demonstrou a superioridade de um BRA em comparação com um antagonista dos receptores β_1 -adrenérgicos na redução do acidente vascular cerebral em pacientes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda (Dahlöf e cols., 2002). Além disso, o irbesartano parece manter o ritmo sinusal em pacientes com fibrilação atrial prolongada e persistente (Madrid e cols., 2002). Foi relatado que o losartano é seguro e altamente eficaz no tratamento da hipertensão portal em pacientes com cirrose e hipertensão portal (Schneider e cols., 1999), sem comprometer a função renal.

Efeitos adversos. Em geral, os BRAs são bem tolerados. A incidência de angioedema e tosse com o seu uso é muito menor do que aquela observada com inibidores da ECA. Como ocorrem com os inibidores da ECA, os BRAs têm potencial teratogênico e devem ser interrompidos durante a gravidez. Em pacientes cuja pressão sanguínea ou função renal dependem muito do SRA (p. ex., estenose da artéria renal), os BRAs podem provocar hipotensão, oligúria, azotemia progressiva ou insuficiência renal aguda. Eles podem causar hiperpotassemia em pacientes com doença renal ou naqueles em uso de suplementos de K^+ ou diuréticos poupadores de K^+ . Os BRAs aumentam o efeito hipotensor de outros agentes anti-hipertensivos, um efeito desejável, mas que pode exigir ajuste da dose. Existem relatos pós-comercialização de anafilaxia, função hepática anormal, hepatite, neutropenia, leucopenia, agranulocitose, prurido, urticária, hiponatremia, alopecia e vasculite, incluindo a púrpura de Henoch-Schönlein.

INIBIDORES DIRETOS DA RENINA

Os IDRs são uma nova classe de fármacos anti-hipertensivos que inibem o SRA na sua origem. O angiotensinogênio é o único substrato específico para renina e sua conversão para AngI é uma etapa limitante para a geração dos componentes seguintes do SRA.

Alisquireno é o único IDR aprovado para uso clínico.



Histórico. Os primeiros inibidores da renina eram análogos peptídeos inativos orais do pró-peptídeo, pró-renina ou análogos do local de clivagem do substrato da renina. A primeira geração, ativa pela via oral, de inibidores da renina (*enalquireno*, *zanquireno*, *CGP38560A* e *remiquireno*) era eficiente na redução dos níveis de AngII, mas nenhum deles foi submetido a estudos clínicos por causa da sua baixa potência, pouca biodisponibilidade e meia-vida curta. Foram desenvolvidos inibidores de renina de baixo peso molecular com base na modelagem molecular e nas informações da estrutura cristalográfica da interação renina-substrato (Wood e cols., 2003; Staessen e cols., 2006). Este estudo levou ao desenvolvimento do alisquireno, um inibidor de renina de segunda geração aprovado pelo FDA dos EUA em 2007 para o tratamento da hipertensão. O alisquireno tem efeitos redutores sobre a pressão arterial semelhantes aos dos inibidores da ECA e dos BRAs.

Efeitos farmacológicos. O alisquireno é um não peptídeo de baixo peso molecular, que é um potente inibidor competitivo da renina. Ele se liga ao sítio ativo da renina para bloquear a conversão do angiotensinogênio a AngI, assim reduzindo a produção de AngII. Ele tem um afinidade 10.000 vezes maior para renina ($IC_{50} \sim 0,6$ nM) do que qualquer para outra peptidase aspártica.

Em voluntários saudáveis, o alisquireno (40-640 mg/dia) induz uma redução dependente da dose na pressão sanguínea, reduz os níveis de APR e AngI e AngII, mas aumenta a concentração plasmática da renina em 16-34 vezes por causa da perda da retroalimentação negativa da alça curta pela AngII. Ele também reduz os níveis plasmáticos e urinários da aldosterona e potencializa a natriurese (Nussberger e cols., 2002).

Ele se liga com alta especificidade à renina humana e de primata, mas é menos específico para reninas de não primatas (p. ex., cão, gato, rato, porco) e induz a redução dependente da dose na pressão arterial em saguis sem Na^+ , equivalente o valsartano ou benazepril (Wood e cols., 2003; Wood e cols., 2005). Em camundongos duplo-transgênicos que expressam os genes da renina e angiotensinogênio de humanos, o alisquireno é semelhante à dose alta de valsartano na redução da pressão sanguínea, diminuição da albuminúria, normalização da creatinina sérica e proteção contra dano ao órgão-alvo (Pilz e cols., 2005).

Farmacologia clínica. O alisquireno é recomendado como uma dose oral única de 150 ou 300 mg/dia. A sua biodisponibilidade é baixa (cerca de 2,5%), mas sua alta afinidade e potência compensam a baixa biodisponibilidade. As concentrações plasmáticas máximas são alcançadas em 3-6 h. A meia-vida é de 20-45 h. O estado de equilíbrio no plasma é alcançado em 5-8 dias. Ele se liga às proteínas plasmáticas em uma proporção de 50%, que independe da concentração. O alisquireno é um substrato para a P-glicoproteína (Pgp), responsável pela baixa absorção. Refeições com alto teor de gordura reduzem a absorção do alisquireno. O metabolismo hepático pela CYP3A4 é mínimo. A eliminação ocorre principalmente como fármaco inalterado nas fezes. Cerca de 25% da dose absorvida aparecem na urina como o fármaco original. Ele é bem tolerado na população de idosos, em pacientes com doença hepática e insuficiência renal e pacientes com diabetes tipo II (Vaidyanathan e cols., 2008).

Usos terapêuticos do alisquireno na hipertensão. Estudos clínicos confirmam o alisquireno como um agente

anti-hipertensivo eficiente que induz significativas reduções dependentes de dose na pressão sanguínea (75-300 mg). Ele é tão eficiente quanto os inibidores da ECA (ramipril), BRAs (losartano, irbesartano, valsartano) e hidroclorotiazida (HCTZ) na redução da pressão sanguínea em pacientes com hipertensão leve a moderada (Oparil e cols., 2007; Sanoski, 2009). O alisquireno é tão eficiente quanto o lisinopril na redução da pressão arterial em pacientes com hipertensão grave (Strasser e cols., 2007). A meia-vida longa deste fármaco permite que seus efeitos anti-hipertensivos durem vários dias após o término da terapia (Oh e cols., 2007).

Vários estudos de curto prazo indicam que o efeito do alisquireno combinado com inibidores da ECA, BRA e HCTZ é aditivo na redução da pressão arterial. Os efeitos anti-hipertensivos do alisquireno na monoterapia e terapia combinada foram avaliados em pacientes com hipertensão leve a moderada. Nestes estudos, a suplementação de alisquireno a ramipril, irbesartano, valsartano ou HCTZ induziu reduções adicionais na pressão arterial sistólica e diastólica que foram maiores que as reduções induzidas por estes fármacos sozinhos. A APR é inibida pelo alisquireno, mas elevada de forma significativa com ramipril, irbesartano e HCTZ (Quadro 26-1). A coadministração de alisquireno com ramipril, irbesartano ou HCTZ neutraliza o aumento na atividade plasmática da renina para os valores iniciais (Staessen, 2006; Sanoski, 2009). Como os níveis plasmáticos da renina possuem relação com a capacidade de gerar AngII, a capacidade do alisquireno em neutralizar a renina plasmática na terapia combinada pode contribuir para um controle melhor da pressão arterial do que a monoterapia.

O efeito anti-hipertensivo do alisquireno é aumentado de forma significativa na combinação com HCTZ (Oparil e cols., 2007). Existem combinações de dose fixa de alisquireno/HCTZ comercializadas para a terapia anti-hipertensiva (Baldwin e Plosker, 2009).

Usos terapêuticos do alisquireno no dano ao órgão-alvo. A capacidade do alisquireno em inibir a APR maior,

causada pelos inibidores da ECA e BRA, teoricamente fornece um bloqueio mais abrangente do SRA e pode limitar a ativação do SRA local (tecidual) (Quadro 26-1). Estão em andamento estudos para determinar se o alisquireno fornece uma proteção melhor contra o dano ao órgão-alvo nas doenças cardiovascular e renal.

O estudo clínico ALLAY (*Aliskiren in Left Ventricular Hypertrophy trial*) comparou o efeito do alisquireno com losartano na hipertrofia ventricular esquerda como marcador de dano ao órgão-alvo. Alisquireno e losartano foram equivalentes na redução da pressão arterial e na diminuição da massa do ventrículo esquerdo, mas não houve redução adicional na massa do ventrículo esquerdo com a terapia combinada (Solomon e cols., 2009).

O estudo clínico ALOFT (*Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment*) indicou que o alisquireno foi benéfico quando adicionado aos inibidores da ECA no tratamento da insuficiência cardíaca (McMurray e cols., 2008). Pacientes receberam alisquireno ou placebo além do tratamento-padrão para insuficiência cardíaca (inibidores da ECA, BRA, β -bloqueadores) e o desfecho primário medido foram alterações no N-terminal tipo pró-B do peptídeo natriurético (PNB). O alisquireno provocou uma significativa redução nos níveis plasmáticos e urinários do PNB, e nos níveis da aldosterona, indicando efeitos neuro-hormonais favoráveis deste fármaco na insuficiência cardíaca quando adicionado à terapia-padrão. Um estudo clínico de acompanhamento SPHERE (*Aliskiren Trial to Mediate Outcome Prevention in Heart Failure*) discutirá o desfecho de longo prazo em pacientes com insuficiência cardíaca.

O estudo clínico AVOID (*Aliskiren in Evaluation of Proteinuria I Diabetes Trial*) relatou que alisquireno é renoprotetor em pacientes com hipertensão e diabetes tipo 2. Os pacientes receberam a dose máxima de losartano por três meses antes de adicionar alisquireno ou placebo durante seis meses. No término do período do estudo, os pacientes que receberam alisquireno tiveram sua proporção média urinária de albumina-creatinina significativamente reduzida em 20% e a redução foi 50% ou mais em 24,7% dos pacientes comparado com o placebo. Os efeitos renoprotetores do alisquireno foram independentes dos efeitos redutores da pressão arterial (Parving e cols., 2008). O estudo clínico de longo prazo ALTITUDE

Quadro 26-1

Efeitos dos agentes anti-hipertensivos sobre os componentes do SRA

	INIBIDORES DIRETOS DA RENINA	INIBIDORES DA ECA	BRA	DIURÉTICOS	BLOQUEADORES DO CANAL DE Ca ²⁺	BETABLOQUEADORES
CPR	↑	↑	↑	↑	↔	↓
APR	↓	↑	↑	↑	↔	↓
AngI	↓	↑	↑	↑	↔	↓
AngII	↓	↓	↑	↑	↔	↓
ECA	↔	↓	↔			
Bradicinina	↔	↑	↔			
Receptores AT ₁	↔	↔	Inibição			
Receptores AT ₂	↔	↔	estimulação			

CPR, concentração plasmática de renina; APR, atividade plasmática da renina; BRA, bloqueador do receptor de angiotensina.

(*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiorenal Endpoints*) está em andamento para avaliar se o alisquireno reduzirá a morbidade e mortalidade cardiovascular e renal quando adicionado aos inibidores da ECA e BRA. É esperado que o estudo termine em 2011 (Parving e cols., 2009).

O alisquireno é um eficiente agente anti-hipertensivo bem tolerado na monoterapia e na terapia combinada. Ele tem efeitos cardioprotetores e renoprotetores na terapia combinada, entretanto, ainda é necessário estabelecer suas vantagens de longo prazo. Ele é recomendado para pacientes que são intolerantes a outras terapias anti-hipertensivas ou para uso combinado com outros fármacos para maior controle da pressão arterial.

Eventos adversos. O alisquireno é bem tolerado e os efeitos adversos são suaves ou comparáveis ao placebo sem diferença de sexo. Os efeitos adversos incluem leves sintomas gastrintestinais como diarreia observada com altas doses (600 mg/dia), dor abdominal, dispepsia e refluxo gastroesofágico; dor de cabeça, nasofaringite, tontura, fadiga, infecção do trato respiratório superior, dor nas costas, angioedema e tosse (a tosse era muito mais rara do que com os inibidores da ECA). Outros efeitos adversos relatados para o alisquireno que eram levemente maiores comparados com o placebo incluem exantema, hipotensão, hiperpotassemia em pacientes diabéticos que recebiam a terapia combinada, elevação do ácido úrico, pedra nos rins e gota. Como outros inibidores do SRA, ele não é recomendado na gravidez.

Interações medicamentosas. O alisquireno não interage com fármacos que, por sua vez, interagem com as CYPs. Ele reduz a absorção da furosemida em 50%. O irbesartano reduz a $C_{\max}$ do alisquireno em 50%. Os níveis plasmáticos deste fármaco são elevados por fármacos, como cetoconazol, atorvastatina e ciclosporina que inibem a P-glicoproteína.

A redução farmacológica da pressão sanguínea altera os componentes do SRA

O sistema renina-angiotensina responde a alterações na pressão arterial com alterações compensatórias (Figura 26-2). Assim, os agentes farmacológicos que reduzem a pressão arterial alteram as alças de retroalimentação que regulam o SRA e provocam alterações nos níveis e nas atividades dos componentes do sistema. Estas alterações estão resumidas no Quadro 26-1.

BIBLIOGRAFIA

- Abadir PM, Periasamy A, Carey RM, *et al.* Angiotensin II type 2 receptor-bradykinin B2 receptor functional heterodimerization. *Hypertension*, **2006**, 48:316–322.
- Abdalla S, Lother H, Abdel-tawab AM, Quitterer U. The angiotensin II AT₂ receptor is an AT₁ receptor antagonist. *J Biol Chem*, **2001**, 276:39721–39726.
- Abdalla S, Lother H, El Massiery A, Quitterer U. Increased AT₁ receptor heterodimers in preeclampsia mediate enhanced angiotensin II responsiveness. *Nature Med*, **2002**, 7: 1003–1009.
- ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: Systematic overview of individual data 741 from 100,000 patients in randomized trials. *Circulation*, **1998**, 97:2202–2212.
- Albiston AL, Peck GR, Yeatman HR, *et al.* Therapeutic targeting of insulin-regulated aminopeptidase: Heads and tails? *Pharmacol Ther*, **2007**, 116:417–427.
- Álvarez R, Reguero JR, Batalla A, *et al.* Angiotensin-converting enzyme and angiotensin II receptor 1 polymorphisms: Association with early coronary disease. *Cardiovasc Res*, **1998**, 40:375–379.
- Baldwin CM, Plosker GL. Aliskiren/hydrochlorothiazide combination: In mild to moderate hypertension. *Drugs*, **2009**, 69: 833–841.
- Batenburg W, Danser AJ. Prorenin and the (pro)renin receptor: Binding kinetics, signalling and interaction with aliskiren. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, **2008**, 9:181–184.
- Bautista R, Manning R, Martinez F, *et al.* Antiotensin II-dependent increased expression of Na⁺-glucose cotransporter in hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol*, **2004**, 286:F127–F133.
- Borghi C, Bacchelli S, Esposti DD, *et al.* Effects of the administration of an angiotensin-converting enzyme inhibitor during the acute phase of myocardial infarction in patients with arterial hypertension. SMILE Study Investigators. Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation. *Am J Hypertens*, **1999**, 12:665–672.
- Brenner BM, Zagrobelny J. Clinical renoprotection trials involving angiotensin II-receptor antagonists and angiotensin converting-enzyme inhibitors. *Kidney Int*, **2003**, 63(suppl): S77–S85.
- Brink M, Wellen J, Delafontaine P. Angiotensin II causes weight loss and decreases circulating insulin-like growth factor I in rats through a pressor-independent mechanism. *J Clin Invest*, **1996**, 97:2509–2516.
- Brown NJ, Ray WA, Snowden M, Griffin MR. Black Americans have an increased rate of angiotensin converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *Clin Pharmacol Ther*, **1996**, 60:8–13.
- Carey RM, Howell NL, Jin X-H, Siragy HM. Angiotensin type 2 receptor-mediated hypotension in angiotensin type 1 receptor-blocked rats. *Hypertension*, **2001**, 38:1272–1277.
- Castrop H, Hocherl K, Kurtz A, *et al.* Physiology of Kidney Renin. *Physiol Rev*, **2010**, 90:607–673.
- Célérier J, Cruz A, Lamandé N, *et al.* Angiotensin and its cleaved derivatives inhibit angiogenesis. *Hypertension*, **2002**, 39: 224–228.
- Chai SY, Fernando R, Peck G, *et al.* The angiotensinIV/AT₄ receptor. *Cell Mol Life Sci*, **2004**, 6:2728–2737.
- Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*, **2001**, 345:1667–1675.
- Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature*, **2002**, 417:822–828.
- Csajka, C, Buclin T, Brunner HR, Biollaz J. Pharmacokinetic-pharmacodynamic profile of angiotensin II receptor antagonists. *Clin Pharmacokinet*, **1997**, 32:1–29.
- Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, *et al.*, for the LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomized trial against atenolol. *Lancet*, **2002**, 359:995–1003.
- D'Amore A, Black MJ, Thomas WG. The angiotensin II type 2 receptor causes constitutive growth of cardiomyocytes and does not antagonize angiotensin II type 1 receptor-mediated hypertrophy. *Hypertension*, **2005**, 46:1347–1354.
- Danser AH, Deinum J. Renin, prorenin and the putative (pro)renin receptor. *Hypertension*, **2005**, 46:1069–1076.

- Danser AH, van Kats JP, Admiraal PJ, *et al.* Cardiac renin and angiotensins: Uptake from plasma versus *in situ* synthesis. *Hypertension*, **1994**, 24:37–48.
- de Gasparo M, Catt KJ, Inagami T, *et al.* International union of pharmacology: XXIII. The angiotensin II receptors. *Pharmacol Rev*, **2000**, 52:415–472.
- Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, *et al.* A novel angiotensin-converting enzyme–related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin(1–9). *Circ Res*, **2000**, 87:E1–E9.
- Epperson S, Gustafsson AB, Gonzalez AM, *et al.* Pharmacology of G-protein-linked signaling in cardiac fibroblasts. In: Villarreal FJ, ed. *Interstitial Fibrosis and Heart Failure*. Springer, New York, **2004**, pp. 83–97.
- EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease (EUROPA) Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: Randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*, **2003**, 362:782–788.
- Ferrario CM, Chappell MC, Tallant EA, *et al.* Counterregulatory actions of angiotensin-(1–7). *Hypertension*, **1997**, 30: 535–541.
- Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, *et al.*, for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: The CHARM-alternative trial. *Lancet*, **2003**, 362:772–776.
- Hadadj S, Belloum R, Bouhanick B, *et al.* Prognostic value of angiotensin-I converting enzyme I/D polymorphism for nephropathy in type 1 diabetes mellitus: A prospective study. *J Am Soc Nephrol*, **2001**, 12:541–549.
- Hansen PB, Hashimoto S, Briggs J, Schnermann J. Attenuated renovascular constrictor responses to angiotensin II in adenosine 1 receptor knockout mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, **2003**, 285:R44–R49.
- Heart Outcomes Prevention Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor ramipril on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *New Engl J Med*, **2000**, 342:145–153 (published erratum appears in *New Engl J Med*, **2000**, 342:478).
- Higuchi S, Ohtsu H, Suzuki H, *et al.* Angiotensin II signal transduction through the AT1 receptor: Novel insights into mechanisms and pathophysiology. *Clin Sci*, **2007**, 112:417–428.
- Huentelman MJ, Grobe JL, Vazquez J, *et al.* Protection from angiotensin II-induced cardiac hypertrophy and fibrosis by systemic lentiviral delivery of ACE2 in rats. *Exp Physiol*, **2005**, 90:783–790.
- Ichihara S, Senbonmatsu T, Price E Jr, *et al.* Angiotensin II type 2 receptor is essential for left ventricular hypertrophy and cardiac fibrosis in chronic angiotensin II-induced hypertension. *Circulation*, **2001**, 104:346–351.
- Jones E, Vinh A, McCarthy CA, *et al.* AT2 receptors: Functional relevance in cardiovascular disease. *Pharmacol Ther*, **2008**, 120:292–316.
- Kaneshiro Y, Ichihara A, Sakoda M, *et al.* Slowly progressive, angiotensin II-independent glomerulosclerosis in human (pro)renin receptor-transgenic rats. *J Am Soc Nephrol*, **2007**, 18:1789–1795.
- Kaneshiro Y, Ichihara A, Takemitsu T, *et al.* Increased expression of cyclooxygenase-2 in the renal cortex of human prorenin receptor gene-transgenic rats. *Kidney Int*, **2006**, 70:641–646.
- Krämer C, Sunkomat J, Witte J, *et al.* Angiotensin II receptor-independent antiinflammatory and angiaggregatory properties of losartan: Role of the active metabolite EXP3179. *Circ Res*, **2002**, 90:770–776.
- Lage SG, Kopel L, Medeiros CCJ, *et al.* Angiotensin II contributes to arterial compliance in congestive heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, **2002**, 283:H1424–H1429.
- Lang RM, Elkayam U, Yellen LG, *et al.* Comparative effects of losartan and enalapril on exercise capacity and clinical status in patients with heart failure. The Losartan Pilot Exercise Study Investigators. *J Am Coll Cardiol*, **1997**, 30: 983–991.
- Levy PJ, Yunis C, Owen J, *et al.* Inhibition of platelet aggregability by losartan in essential hypertension. *Am J Cardiol*, **2000**, 86:1188–1192.
- Li W, Moore MJ, Vasilieva N, *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*, **2003**, 426:450–454.
- Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JMG, *et al.* Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: A prospective and randomized study. *Circulation*, **2002**, 106:331–336.
- Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, *et al.*, on behalf of the Val-HeFT Investigators. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol*, **2002**, 40:1414–1421.
- McConnaughey MM, McConnaughey JS, Ingenito AJ. Practical considerations of the pharmacology of angiotensin receptor blockers. *J Clin Pharmacol*, **1999**, 39:547–559.
- McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, *et al.*, for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: The CHARM-added trial. *Lancet*, **2003**, 362: 767–771.
- McMurray JJ, Pitt B, Latini R, *et al.* Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circ Heart Fail*, **2008**, 1:17–24.
- Mehta PK, Griendling KK. Angiotensin II cell signaling: Physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *Am J Physiol Cell Physiol*, **2007**, 292:C82–C97.
- Meszaros JG, Gonzalez AM, Endo-Mochizuki Y, *et al.* Identification of G protein-coupled signaling pathways in cardiac fibroblasts: Cross-talk between G_q and G_s. *Am J Physiol*, **2000**, 278:154–162.
- Miura S, Karnik SS, Saku K. Constitutively active homo-oligomeric angiotensin II type 2 receptor induces cell signaling independent of receptor conformation and ligand stimulation. *J Biol Chem*, **2005**, 280:18237–18244.
- Nguyen G, Danser AH. Prorenin and (pro)renin receptor: A review of available data from *in vitro* studies and experimental models in rodents. *Exp Physiol*, **2008**, 93:557–563.
- Niimura F, Labosky PA, Kakuchi J, *et al.* Gene targeting in mice reveals a requirement for angiotensin in the development and maintenance of kidney morphology and growth factor regulation. *J Clin Invest*, **1995**, 96:2947–2954.
- Nussberger J, Wuerzner G, Jensen C, *et al.* Angiotensin II suppression in humans by the orally active renin inhibitor Aliskiren (SPP100): Comparison with enalapril. *Hypertension*, **2002**, 39:E1–E8.
- Oh BH, Mitchell J, Herron JR, *et al.* Aliskiren, an oral renin inhibitor, provides dose-dependent efficacy and sustained 24-hour blood pressure control in patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol*, **2007**, 49:1157–1163.
- ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*, **2008**, 358:1547–1559.
- Oparil S, Yarows SA, Patel S, *et al.* Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: A randomised, double-blind trial. *Lancet*, **2007**, 370: 221–229.
- Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, *et al.* Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints (ALTITUDE):

- Rationale and study design. *Nephrol Dial Transplant*, **2009**, *24*:1663–1671.
- Parving HH, Persson F, Lewis JB, *et al.* Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*, **2008**, *358*:2433–2446.
- Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R. Physiology of local renin angiotensin systems. *Physiol Rev*, **2006**, *86*:747–803.
- Perlman S, Costa-Neto CM, Miyakawa AA, *et al.* Dual agonistic and antagonistic property of nonpeptide angiotensin AT₁ ligands: Susceptibility to receptor mutations. *Mo. Pharmacol*, **1997**, *51*:301–311.
- Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, *et al.*, for the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *New Engl J Med*, **2003**, *349*:1893–1906.
- Pilz BE, Shagdarsuren M, Wellner A, *et al.* Aliskiren, a human renin inhibitor, ameliorates cardiac and renal damage in double-transgenic rats. *Hypertension*, **2005**, *46*:569–576.
- Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, *et al.*, on behalf of the ELITE II investigators. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: Randomized trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet*, **2000**, *355*:1582–1587.
- Pitt B, Segal R, Martinez FA, *et al.* Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly study, ELITE). *Lancet*, **1997**, *349*:747–752.
- Ramser J, Abidi FE, Burckle CA, *et al.* A unique exonic splice enhancer mutation in a family with X-linked mental retardation and epilepsy points to a novel role of the renin receptor. *Hum Mol Genet*, **2005**, *14*:1019–1027.
- Rhaleb N-E, Peng H, Yang X-P, *et al.* Long-term effect of N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline on left ventricular collagen deposition in rats with two-kidney, one-clip hypertension. *Circulation*, **2001**, *103*:3136–3141.
- Ruggenti P, Cravedi P, Remuzzi G. The RAAS in the pathogenesis and treatment of diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol*, **2010**, in press.
- Ruiz-Ortega M, Esteban V, Egido J. The regulation of the inflammatory response through nuclear factor- κ B pathway by angiotensin IV extends the role of the renin angiotensin system in cardiovascular disease. *Trends Cardiovasc Med*, **2007**, *17*:19–25.
- Sanoski CA. Aliskiren: An oral direct renin inhibitor for the treatment of hypertension. *Pharmacotherapy*, **2009**, *29*:193–212.
- Santos RA, Ferreira AJ, Simões ESAC. Recent advances in the angiotensin-converting enzyme 2-angiotensin(1-7)-Mas axis. *Exp Physiol*, **2008**, *93*:519–527.
- Sayed-Tabatabaei FA, Oostra BA, Isaacs A, *et al.* ACE Polymorphisms. *Circ Res*, **2006**, *98*:1123–1133.
- Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, *et al.* Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet*, **2007**, *369*:1208–1219.
- Schneider AW, Kalk JF, Klein CP. Effect of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, on portal pressure in cirrhosis. *Hepatology*, **1999**, *29*:334–339.
- Sethi AA, Nordestgaard BG, Gronholdt M-LM, *et al.* Angiotensinogen single nucleotide polymorphisms, elevated blood pressure, and risk of cardiovascular disease. *Hypertension*, **2003**, *41*:1202–1211.
- Solomon SD, Appelbaum E, Manning WJ, *et al.* Effect of the direct renin inhibitor aliskiren, the angiotensin receptor blocker losartan, or both on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation*, **2009**, *119*:530–537.
- Staessen JA, Li Y, Richart T. Oral renin inhibitors. *Lancet*, **2006**, *368*:1449–1456.
- Steen VD, Medsger TA Jr. Long-term outcomes of scleroderma renal crisis. *Ann Intern Med*, **2000**, *17*:600–603.
- Strasser RH, Puig JG, Farsang C, *et al.* A comparison of the tolerability of the direct renin inhibitor aliskiren and lisinopril in patients with severe hypertension. *J Hum Hypertens*, **2007**, *21*:780–787.
- Testa MA, Anderson RB, Nackley JF, *et al.* Quality of life and anti-hypertensive therapy in men: A comparison of captopril with enalapril. *New Engl J Med*, **1993**, *328*:907–913.
- Timmermans PBMWM, Wong PC, Chiu AT, *et al.* Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacol Rev*, **1993**, *45*:205–251.
- Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, *et al.* A human homolog of angiotensin-converting enzyme: Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J Biol Chem*, **2000**, *275*:33238–33243.
- Vaidyanathan S, Jarugula V, Dieterich HA, *et al.* Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of aliskiren. *Clin Pharmacokinet*, **2008**, *47*:515–531.
- Vane JR. The history of inhibitors of angiotensin converting enzyme. *J Physiol Pharmacol*, **1999**, *50*:489–498.
- Varagic J, Trask AJ, Jessup JA, *et al.* New angiotensins. *J Mol Med*, **2008**, *86*:663–671.
- Viberti G, Wheelton NM, for the MicroAlbuminuria Reduction with VALsartan (MARVAL) study investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: A blood pressure-independent effect. *Circulation*, **2002**, *106*:672–678.
- Wallukat G, Homuth V, Fischer T, *et al.* Patients with preeclampsia develop agonistic autoantibodies against the angiotensin AT₁ receptor. *J Clin Invest*, **1999**, *103*:945–952.
- Wang J-L, Cheng H-F, Harris RC. Cyclooxygenase-2 inhibition decreases renin content and lowers blood pressure in a model of renovascular hypertension. *Hypertension*, **1999**, *34*:96–101.
- Weiss D, Kools JJ, Taylor WR. Angiotensin II-induced hypertension accelerates the development of atherosclerosis in ApoE deficient mice. *Circulation*, **2001**, *103*:448–454.
- Wood JM, Maibaum J, Rahuel J, *et al.* Structure-based design of aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun*, **2003**, *308*:698–705.
- Wood JM, Schnell CR, Cumin F, *et al.* Aliskiren, a novel, orally effective renin inhibitor, lowers blood pressure in marmosets and spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens*, **2005**, *23*:417–426.
- Zimmerman BG. Absence of adrenergic mediation of agonist response to [Sar¹,Ala⁸]angiotensin II in conscious normotensive and hypertensive dogs. *Clin Sci*, **1979**, *57*:71–81.
- Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP, *et al.* Effect of the ACE inhibitor lisinopril on mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction: Data from the GISSI-3 study. *Circulation*, **1997**, *96*:4239–4245.

FISIOPATOLOGIA DA CARDIOPATIA ISQUÊMICA

A angina de peito, que constitui o principal sintoma da cardiopatia isquêmica, é causada por episódios transitórios de isquemia miocárdica, devidos a um desequilíbrio na relação entre o suprimento e a demanda de oxigênio do miocárdio. Esse desequilíbrio pode ser produzido por um aumento na demanda de oxigênio do miocárdio (determinada pela frequência cardíaca, pela contratilidade ventricular e pela tensão da parede ventricular) ou por uma diminuição no suprimento de oxigênio do miocárdio (determinado principalmente pelo fluxo sanguíneo coronariano, mas às vezes modificado pela capacidade de transporte de oxigênio do sangue) ou, às vezes, por ambos (Figura 27-1). Como o fluxo sanguíneo é inversamente proporcional à quarta potência do raio luminal da artéria, a diminuição progressiva do raio do vaso, que caracteriza a aterosclerose coronariana, pode comprometer o fluxo sanguíneo coronariano e produzir sintomas de angina quando a demanda de O_2 do miocárdio aumenta, como em caso de esforço (a denominada angina de peito típica). Em alguns pacientes, podem ocorrer sintomas anginosos sem qualquer aumento na demanda de O_2 do miocárdio, porém devido a uma redução abrupta do fluxo sanguíneo, como a que pode resultar de trombose coronariana (angina instável) ou vasospasmo (angina variante ou angina de Prinzmetal). Independentemente dos fatores precipitantes, a sensação de angina é semelhante na maioria dos pacientes. A angina típica é percebida como desconforto subesternal compressivo e pesado (raramente descrito como “dor”), que frequentemente se irradia para o ombro esquerdo, para a face flexora do braço esquerdo, para o maxilar ou para o epigástrio. Entretanto, uma minoria significativa de pacientes queixa-se de desconforto de localização ou de caráter diferentes. As mulheres, os indivíduos idosos e os pacientes diabéticos têm maior tendência a apresentar isquemia do miocárdio com sintomas atípicos. Na maioria dos pacientes que têm angina típica, cujos sintomas são provocados por esforço, os sin-

tomas são aliviados por repouso ou pela administração de nitroglicerina sublingual.

A angina de peito é um sintoma comum, que acomete mais de 9 milhões de norte-americanos (Rosamond e cols., 2008). A angina de peito pode seguir um padrão estável durante muitos anos, ou pode tornar-se instável, aumentando de frequência ou de gravidade e ocorrendo até mesmo em repouso. Na angina estável típica, o substrato patológico consiste habitualmente em estenose aterosclerótica fixa de uma artéria coronária epicárdica, à qual se sobrepõe um aumento na demanda de O_2 do miocárdio em decorrência de esforço ou de estresse emocional. Na angina variante, o vasospasmo coronariano focal ou difuso diminui em cada episódio o fluxo coronariano. Os pacientes também podem exibir um padrão misto de angina, com alteração do tônus vascular sobreposta a estenose aterosclerótica de base. Na maioria dos pacientes que apresentam angina instável, a ruptura de uma placa aterosclerótica, com consequente adesão e agregação plaquetárias, diminui o fluxo sanguíneo coronariano. A trombose sobreposta pode levar a completa anulação do fluxo sanguíneo. As placas ateroscleróticas com revestimento fibroso mais delgado parecem ser mais “vulneráveis” à ruptura.

A isquemia miocárdica também pode ser *silenciosa*, com evidências de isquemia na eletrocardiografia, na ecocardiografia ou na imagem obtida por radionuclídeos, na ausência de sintomas. Embora alguns pacientes tenham apenas isquemia silenciosa, a maioria dos pacientes que apresentam isquemia silenciosa também exibe episódios sintomáticos. Os fatores precipitantes da isquemia silenciosa parecem ser os mesmos daqueles da isquemia sintomática. Hoje, sabemos que a *carga isquêmica* (ou seja, o tempo total durante o qual um paciente sofre isquemia diariamente) é maior do que antes se reconhecia em muitos pacientes. Na maioria dos estudos clínicos conduzidos, os agentes eficazes na angina típica também se mostram eficazes na redução da isquemia silenciosa. Os antagonistas dos receptores β -adrenérgicos parecem ser mais efetivos do que os bloqueadores dos canais de Ca^{2+} na prevenção dos episódios. A terapia visando a abolir toda isquemia silenciosa não mostrou ter

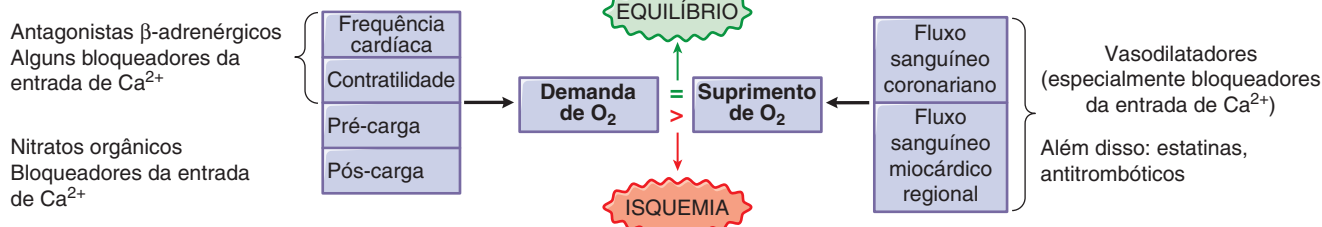


Figura 27-1 Modificação farmacológica dos principais determinantes do suprimento de O_2 do miocárdio. Ocorre um episódio isquêmico quando as necessidades de O_2 do miocárdio ultrapassam o suprimento de O_2 . A figura mostra os principais locais hemodinâmicos de ação dos agentes farmacológicos capazes de reduzir a demanda de O_2 (à esquerda) ou de aumentar o seu suprimento (à direita). Algumas classes de agentes exercem múltiplos efeitos. O uso de *stent*, a angioplastia e a cirurgia de derivação da artéria coronária constituem intervenções mecânicas que aumentam o suprimento de O_2 . Tanto a farmacoterapia quanto a mecanoterapia procuram restaurar o equilíbrio dinâmico entre a demanda e o suprimento de O_2 .

qualquer benefício adicional em comparação com a terapia convencional.

Esta seção descreve os principais agentes farmacológicos utilizados no tratamento da angina. Os principais fármacos incluem os nitrovasodilatadores, os antagonistas dos receptores β -adrenérgicos (Capítulo 12) e os antagonistas dos canais de Ca^{2+} . Estes agentes antianginosos melhoram o equilíbrio do fornecimento e a demanda de O_2 do miocárdio, aumentando o fornecimento ao dilatar a vasculatura coronariana e/ou reduzindo a demanda ao diminuir o trabalho cardíaco (Figura 27-1).

Outros fármacos também são eficientes no tratamento da angina tanto estável quanto instável, incluindo os agentes antiplaquetários (Capítulo 30), bem como as estatinas (inibidores da HMG CoA-redutase) (ver Capítulo 31), que podem desempenhar um papel na estabilização da placa vulnerável. Uma nova classe de medicamentos que parece ser eficiente no tratamento da angina é exemplificado pela ranolazina (Wilson e cols., 2009), que foi aprovada para o tratamento da angina crônica. Os mecanismos pelos quais a ranolazina exerce seu efeito antianginoso ainda não estão totalmente compreendidos, mas parece que ela exerce efeitos diretos sobre os canais de Na^+ dos miócitos cardíacos (Hasenfuss e Maier, 2008; Nash e Nash, 2008).

O aumento da extração cardíaca de O_2 do sangue não é um objetivo terapêutico prático. Os fármacos utilizados na angina típica atuam principalmente ao reduzir a demanda de O_2 do miocárdio por meio da redução da frequência cardíaca, da contratilidade do miocárdio e/ou da tensão da parede ventricular. Em contraste, o objetivo terapêutico principal na angina instável é aumentar o fluxo sanguíneo do miocárdio; as estratégias incluem o uso de agentes antiplaquetários e da *heparina* para reduzir a trombose intracoronariana, frequentemente acompanhadas de esforços para restaurar o fluxo por meios mecânicos, incluindo intervenções coronarianas percutâneas usando *stents* coronarianos ou (mais raro), cirurgia

de revascularização de emergência. Na angina variante ou de Prinzmetal, o principal objetivo terapêutico é evitar o vasospasmo coronariano.

Os agentes antianginosos podem ser utilizados para tratamento profilático ou sintomático; entretanto, os antagonistas dos receptores β -adrenérgicos também reduzem a mortalidade, aparentemente ao diminuir a incidência de morte súbita cardíaca associada a isquemia e a infarto do miocárdio. O uso crônico dos vasodilatadores a base de nitrato orgânico, que são muito eficazes no tratamento de angina, não está associado à melhora na mortalidade cardíaca e alguns investigadores sugerem que o uso crônico de nitroglicerina pode ter efeitos cardiovasculares adversos (Parker, 2004). Não está claro se o novo agente antianginoso ranolazina pode ter efeitos benéficos na mortalidade cardiovascular, mas parece que este fármaco tem efeitos salutares sobre o metabolismo da glicose (Morrow e cols., 2009).

O tratamento dos fatores de risco cardíacos pode reduzir a progressão da aterosclerose ou até mesmo levar à sua regressão. O *ácido acetilsalicílico* é utilizado na rotina em pacientes que apresentam isquemia miocárdica, e a sua administração diária diminui a incidência de eventos clínicos (Gibbons e cols., 2003). Foi constatado que outros agentes antiplaquetários, tais como o clopidogrel por via oral, e os agentes anti-integrina por via intravenosa, tais como o abciximabe, a tirofiban e a eptifibatida, reduzem a morbidade em pacientes que têm angina e que são submetidos a *stenting* da artéria coronária (Yeghizarians e cols., 2000). Os agentes que reduzem os lipídeos, tais como as estatinas, diminuem a mortalidade em pacientes que apresentam hipercolesterolemia, com ou sem coronariopatia conhecida (Libby e cols., 2002). Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) (Capítulo 26) também reduzem a mortalidade em pacientes portadores de coronariopatia (Yusuf e cols., 2000) e são recomendados principalmente para pacientes quando existe

comprometimento concomitante da função sistólica cardíaca (Gibbons e cols., 2003).

A cirurgia de derivação da artéria coronária e as intervenções coronárias percutâneas, tais como angioplastia e inserção de *stent* na artéria coronária, podem complementar o tratamento farmacológico. Em alguns subgrupos de pacientes, a revascularização percutânea ou cirúrgica pode apresentar uma vantagem em termos de sobrevida, em comparação com o tratamento clínico isolado. A administração intracoronária de fármacos, por meio de *stents* coronários de eluição de fármacos (*stents* farmacológicos), representa uma interseção das abordagens mecânica e farmacológica no tratamento da coronariopatia. As novas formas de terapia que modificam a expressão dos genes das células vasculares ou miocárdicas poderão constituir, no futuro, um importante componente na terapia da cardiopatia isquêmica.

NITRATOS ORGÂNICOS

Os nitratos orgânicos são pró-fármacos que servem como fonte de óxido nítrico (NO). O NO ativa a isoforma solúvel da guanililciclase, aumentando, assim, os níveis intracelulares de GMP cíclico. Por sua vez, esse processo promove a desfosforilação da cadeia leve de miosina e a redução do Ca^{2+} citosólico, levando ao relaxamento das células musculares lisas em uma ampla variedade de tecidos. O relaxamento do músculo liso vascular dependente de NO resulta em vasodilatação; a ativação da guanililciclase, mediada pelo NO, inibe a agregação plaquetária e relaxa o músculo liso nos brônquios e no trato GI (Murad, 1996).

A ampla resposta biológica aos nitrovasodilatadores reflete a existência de vias reguladoras moduladas pelo NO endógeno. Nos seres humanos, a síntese endógena de NO é catalisada por uma família de NO sintases, que oxidam o aminoácido L-arginina, formando NO, mais L-citrulina como coproduto. Existem três isoformas distintas da NO sintase nos mamíferos, denominadas *nNOS*, *eNOS* e *iNOS* (ver Capítulo 3), que estão envolvidas em diversos processos, tais como neurotransmissão, vasomotricidade e imunomodulação. Em vários estados morbidos vasculares, as vias de regulação dependentes do NO endógeno parecem estar comprometidas (revistas em Dudzinski e cols., 2006).

História. A nitroglicerina foi sintetizada pela primeira vez em 1846 por Sobrero, ao observar que uma pequena quantidade da substância colocada sobre a língua provocava cefaleia intensa. As propriedades explosivas da nitroglicerina também foram observadas e o controle deste composto instável para uso militar e industrial não foi possível até Alfred Nobel desenvolver um processo para estabilizá-lo e patentear um detonador especializado em 1863. A grande fortuna que Nobel acumulou da patente do detonador a base de nitroglicerina foi o financiamento usado posteriormente para estabelecer o prêmio Nobel. Em 1857, T. Lauder Brunton, de Edimburgo, administrou *nitrito de amila*, um vasodepressor conhecido, por inalação e constatou alívio da dor anginosa dentro de 30-60 s. Entretanto, a ação do nitrito de amila era transitória, e era difícil

ajustar a dose. Posteriormente, William Murrell deduziu que a ação da nitroglicerina imitava a do nitrito de amila e estabeleceu o uso da nitroglicerina sublingual para alívio do ataque de angina aguda e como agente profilático a ser administrado antes da realização de qualquer esforço. A observação empírica de que os nitratos orgânicos eram capazes de produzir alívio notável e seguro dos sintomas da angina de peito levou à sua ampla aceitação pela classe médica. De fato, Alfred Nobel recebeu nitroglicerina prescrita pelos seus médicos quando ele desenvolveu angina em 1890. As investigações básicas definiram o papel do NO tanto na vasodilatação produzida por nitratos quanto na vasodilatação endógena. A importância do NO como molécula de sinalização no sistema cardiovascular e em outros locais foi reconhecida pelos farmacologistas Robert Furchgott, Louis Ignarro e Ferid Murad, que receberam o Prêmio Nobel de medicina e fisiologia em 1998.

Química. Os nitratos orgânicos são ésteres polióis do ácido nítrico, enquanto os nitritos orgânicos são ésteres do ácido nitroso (Quadro 27-1). Os ésteres de nitrato ($-\text{C}-\text{O}-\text{NO}_2$) e os ésteres de nitrito ($-\text{C}-\text{O}-\text{NO}$) caracterizam-se por uma sequência de carbono-oxigênio-nitrogênio, enquanto os compostos nitro têm ligações de carbono-nitrogênio ($\text{C}-\text{NO}_2$). Dessa forma, o trinitrato de glicerila não é um composto nitro, sendo erroneamente denominado nitroglicerina, entretanto, essa nomenclatura é difundida e oficial. O nitrito de amila é um líquido altamente volátil, de utilidade terapêutica limitada, que deve ser administrado por inalação. Os nitratos orgânicos de baixo peso molecular (tais como a nitroglicerina) são líquidos oleosos moderadamente voláteis, enquanto os ésteres de nitrato de alto peso molecular (p. ex., tetranitrato de eritritila, dinitrato de isossorbida e mononitrato de isossorbida) são sólidos. Na forma pura (sem carreador inerte, tal como a lactose), a nitroglicerina é explosiva. Os nitratos e os nitritos orgânicos, que são denominados, em conjunto, *nitrovasodilatadores*, devem ser metabolizados (reduzidos) para produzir NO gasoso, que parece ser o princípio ativo dessa classe de compostos. O gás de óxido nítrico também pode ser administrado diretamente por inalação (Bloch e cols., 2007).

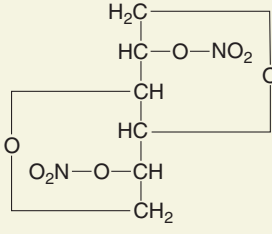
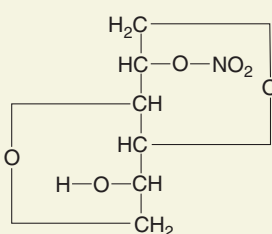
Propriedades farmacológicas

Mecanismo de ação. Os nitritos, os nitratos orgânicos, os compostos nitrosos e uma variedade de outras substâncias que contêm óxido de nitrogênio (incluindo o *nitroprusseto*; ver adiante neste capítulo) levam à formação do radical livre reativo NO e compostos relacionados ao NO. O gás do óxido nítrico também pode ser administrado por inalação. O mecanismo ou mecanismos exatos de desnitração dos nitratos orgânicos, com liberação de NO, constituem ainda uma área ativa de pesquisa (Chen e cols., 2002).

A fosforilação da cadeia leve de miosina regula a manutenção do estado contrátil no músculo liso. O NO pode ativar a guanililciclase, aumentar os níveis celulares de GMP cíclico, ativar a PKG e modular as atividades das nucleotídeo cíclico fosfodiesterases (PDE 2, 3 e 5) em uma variedade de tipos de células. No músculo liso, o resultado final consiste em redução da fosforilação da cadeia leve de miosina, diminuição da concentração de Ca^{2+} no citosol e relaxamento. Uma importante consequência do aumento do GMP cíclico intracelular mediado

Quadro 27-1

Nitratos orgânicos disponíveis para uso clínico

NOMES GENÉRICOS	ESTRUTURA QUÍMICA	PREPARAÇÕES, DOSES HABITUAIS E VIAS DE ADMINISTRAÇÃO ^a
Nitroglicerina (trinitrato de glicerila)	$ \begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}-\text{O}-\text{NO}_2 \\ \\ \text{HC}-\text{O}-\text{NO}_2 \\ \\ \text{H}_2\text{C}-\text{O}-\text{NO}_2 \end{array} $	C: 0,3-0,6 mg, quando necessário A: 0,4 mg por aerossol, quando necessário Cp: 2,5-9 mg, 2-4 vezes/dia B: 1 mg, a cada 3-5 h P: 2,5-5 cm, aplicação tópica na pele, a cada 4-8 h D: 1 disco (2,5-15 mg) para 12-16 h por dia IV: 10-20 µg/min; incrementos de 10 µg/min até uma dose máxima de 400 µg/min
Dinitrato de isossorbida		C: 2,5-10 mg a cada 2-3 h C(m): 5-10 mg a cada 2-3 h C(o): 5-40 mg a cada 8 h Cp: 40-80 mg a cada 12 h
5-Mononitrato de isossorbida		Co: 10-40 mg 2 vezes/dia Cp: 60-120 mg/dia

^aB, comprimido bucal (transmucoso); Cp, cápsula ou comprimido de liberação prolongada; D, disco ou adesivo transdérmico; IV, injeção intravenosa; P, pomada; A, aerossol lingual; C, comprimido para uso sublingual; C(m), comprimido mastigável; C(o), comprimido ou cápsula oral.

por NO é ativação da PKG, que catalisa a fosforilação de várias proteínas no músculo liso. Outro alvo importante dessa cinase é a cadeia leve de miosina fosfatase, que é ativada com a ligação da PKG e leva à desfosforilação da cadeia leve de miosina, promovendo, assim, o relaxamento do vaso e relaxamento do músculo liso em vários outros tecidos.

Os efeitos farmacológicos e bioquímicos dos nitrovasodilatadores parecem ser idênticos aos de um fator de relaxamento derivado do endotélio, que atualmente sabemos ser o NO. Embora a isoforma solúvel da guanililciclase continue sendo o “receptor” molecular mais extensamente caracterizado do NO, é cada vez mais evidente que o NO também forma complexos específicos com grupos tióis em proteínas e com a glutatona reduzida, formando compostos nitrosotióis com propriedades biológicas distintas (Stamler e cols., 2001). Foi constatado que a aldeído desidrogenase mitocondrial catalisa a redução da nitroglicerina, com produção de metabólitos bioativos do NO (Chen e cols., 2002), proporcionando um dado potencialmente importante sobre a

biotransformação dos nitratos orgânicos nos tecidos intactos. A regulação e a farmacologia da eNOS foi revista (Dudzinski e cols., 2006).

Efeitos cardiovasculares. Efeitos hemodinâmicos. Os nitrovasodilatadores promovem relaxamento do músculo liso vascular. A nitroglicerina em baixas concentrações dilata preferencialmente mais as veias do que as arteríolas. Essa venodilatação diminui o retorno venoso, levando a uma redução no tamanho das câmaras ventriculares esquerda e direita e as pressões diastólicas finais, enquanto ocorre pouca alteração na resistência vascular sistêmica. A pressão arterial sistêmica pode cair de forma sutil, e a frequência cardíaca permanece inalterada ou pode sofrer ligeira elevação em resposta a uma redução da pressão arterial. A resistência vascular pulmonar e o débito cardíaco estão ligeiramente reduzidos. As doses de nitroglicerina que não alteram a pressão arterial sistêmica ainda podem produzir dilatação arteriolar na face e no pescoço, resultando em rubor, ou dilatação dos vasos arteriais meníngeos, causando cefaleia. A base molecular da resposta

diferencial do tecido arterial *versus* venoso à nitroglicerina ainda não está totalmente elucidada.

Os nitratos orgânicos em doses mais altas causam maior acúmulo venoso e também podem diminuir a resistência arteriolar, reduzindo, assim, a pressão arterial sistólica e diastólica, bem como o débito cardíaco, com consequente palidez, fraqueza, tontura e ativação dos reflexos simpáticos compensatórios. A taquicardia reflexa e a vasoconstrição arteriolar periférica tendem a restaurar a resistência vascular sistêmica, sendo esse processo superposto ao acúmulo venoso persistente. O fluxo sanguíneo coronariano pode aumentar transitoriamente em consequência de vasodilatação coronariana; todavia, pode diminuir se houver uma redução suficiente do débito cardíaco e da pressão arterial.

Em pacientes que apresentam disfunção autônoma e incapacidade de aumentar o efluxo simpático (a atrofia de múltiplos sistemas e a insuficiência autônoma pura constituem as formas mais comuns, que são observadas com muito menos frequência na disfunção autônoma associada ao diabetes), a queda da pressão arterial em decorrência da venodilatação produzida por nitratos não pode ser compensada. Nesses contextos clínicos, os nitratos podem reduzir significativamente a pressão arterial e a pressão de perfusão coronariana, produzindo hipotensão potencialmente fatal e agravando até mesmo a angina. A terapia apropriada para pacientes com angina ortostática e artérias coronárias normais consiste em corrigir a hipotensão ortostática ao expandir o volume (*fludrocortisona* e dieta com alto teor de sódio), ao impedir o acúmulo venoso com suportes elásticos ajustados e ao utilizar vasopressores orais cuidadosamente titulados. Uma vez que os pacientes que têm disfunção autônoma podem, em certas ocasiões, apresentar coronariopatia coexistente, é preciso definir a anatomia coronária antes de iniciar a terapia.

Efeitos sobre o fluxo sanguíneo coronariano total e regional. A isquemia do miocárdio representa um poderoso estímulo para a vasodilatação coronariana, e o fluxo sanguíneo regional é ajustado por mecanismos autorreguladores. Na presença de estenose aterosclerótica da artéria coronária, a isquemia distal à lesão estimula a vasodilatação; se a estenose for pronunciada, grande parte da capacidade de dilatação é utilizada para manter o fluxo sanguíneo em repouso. Quando as demandas aumentam, pode não ser possível a ocorrência de maior dilatação. Após a demonstração de vasodilatação direta das artérias coronárias em animais de laboratório, foi aceito o fato de que os nitratos aliviam a dor anginosa por meio da dilatação das artérias coronárias e, portanto, pelo aumento do fluxo sanguíneo coronariano. Na presença de estenoses coronarianas significativas, verifica-se uma redução desproporcional do fluxo sanguíneo para as regiões subendocárdicas do coração, que estão sujeitas a compressão extravascular máxima durante a sístole; os nitratos orgânicos tendem a restaurar o fluxo sanguíneo para seu valor normal nessas regiões.

Os mecanismos hemodinâmicos responsáveis por esses efeitos ainda não estão totalmente esclarecidos. A maioria das hipóteses

aventadas concentrou-se na capacidade dos nitratos orgânicos de produzir dilatação e de impedir a vasoconstrição dos grandes vasos epicárdicos, sem comprometer a autorregulação nos vasos de fino calibre, que são responsáveis por ~ 90% da resistência vascular coronariana global. O diâmetro do vaso representa um importante determinante da resposta à nitroglicerina; os vasos > 200 µm de diâmetro são altamente responsivos, enquanto aqueles > 100 µm exibem resposta mínima. Evidências experimentais em pacientes submetidos à cirurgia de derivação coronariana indicam que os nitratos exercem um efeito relaxante sobre os grandes vasos coronários. O fluxo colateral para as regiões isquêmicas também está aumentado. Além disso, as análises de angiografia das artérias coronárias em seres humanos mostraram que a nitroglicerina sublingual é capaz de dilatar as estenoses epicárdicas e de reduzir a resistência ao fluxo através dessas áreas (Brown e cols., 1981; Feldman e cols., 1981). O consequente aumento do fluxo sanguíneo distribui-se preferencialmente para as regiões isquêmicas do miocárdio, em virtude da vasodilatação induzida por autorregulação. Um importante mecanismo indireto para o aumento preferencial do fluxo sanguíneo subendocárdico consiste na redução, induzida por nitroglicerina, das pressões sistólica e diastólica intracavitárias, que se opõem ao fluxo sanguíneo para o subendocárdio (ver a seguir). Como os nitratos orgânicos diminuem as necessidades de O₂ do miocárdio (ver na próxima seção), o aumento do fluxo sanguíneo nas regiões isquêmicas pode ser equilibrado por uma redução do fluxo nas áreas não isquêmicas, não havendo necessidade de aumento global do fluxo sanguíneo nas artérias coronárias. A dilatação das veias cardíacas pode melhorar a perfusão da microcirculação coronariana. Essa redistribuição do fluxo sanguíneo para o tecido subendocárdico *não* é típica de todos os vasodilatadores. Por exemplo, o *dipiridamol* dilata os vasos de resistência de modo não seletivo, afetando a autorregulação, e não é efetivo para pacientes que têm angina típica.

Em pacientes com angina devido ao espasmo das artérias coronárias, a capacidade dos nitratos orgânicos em dilatar as artérias coronárias epicárdicas e, particularmente, as regiões afetadas por espasmo pode constituir o mecanismo primário pelo qual produzem efeitos benéficos.

Efeitos sobre as necessidades de O₂ do miocárdio. Em virtude de seus efeitos sobre a circulação sistêmica, os nitratos orgânicos também podem reduzir a demanda de O₂ do miocárdio. Os principais determinantes do consumo de oxigênio do miocárdio incluem a tensão na parede do ventrículo esquerdo, frequência cardíaca e a contratilidade do miocárdio. A tensão da parede ventricular é afetada por diversos fatores, que podem ser considerados nas categorias de pré-carga e pós-carga. A pré-carga é determinada pela pressão diastólica que distende o ventrículo (pressão diastólica final ventricular). O aumento do volume diastólico final aumenta a tensão da parede ventricular (pela lei de Laplace, a tensão é proporcional à pressão × o raio). O aumento da capacitância venosa com o uso de nitratos diminui o retorno venoso ao coração, o volume diastólico final ventricular e, portanto, o consumo de O₂. Outro benefício obtido com a redução da pré-carga é a elevação do gradiente de pressão para a perfusão através da parede ventricular, o que favorece

a perfusão subendocárdica. A pós-carga é a impedância contra a qual o ventrículo deve ejetar. Na ausência de valvulopatia aórtica, a pós-carga está relacionada com a resistência periférica. A diminuição da resistência arteriolar periférica reduz a pós-carga e, portanto, o trabalho e o consumo de O_2 do miocárdio.

Os nitratos orgânicos diminuem tanto a pré-carga quanto a pós-carga como resultado da dilatação respectiva dos vasos de capacitância venosos e de resistência arteriulares. Os nitratos orgânicos não parecem alterar significativamente o estado inotrópico ou cronotrópico do coração, embora o NO sintetizado pelos miócitos e fibroblastos cardíacos podem ter um papel na modulação do metabolismo do nucleotídeo cíclico e desta forma podem alterar as respostas autonômicas (Gustafsson e Brunton, 2002). Como os nitratos afetam vários dos determinantes primários da demanda de O_2 pelo miocárdio, seu efeito final consiste em diminuir o consumo de O_2 do miocárdio. Além disso, pode-se observar uma melhora no estado lusitópico do coração, com enchimento diastólico inicial mais rápido. Esse processo pode ser secundário ao alívio da isquemia, mais do que primário, ou pode ser devido a um aumento reflexo na atividade simpática. Os nitrovasodilatadores também aumentam o GMP cíclico nas plaquetas, com consequente inibição da função plaquetária (Loscalzo, 2001) e diminuição da deposição de plaquetas em modelos animais de lesão da parede arterial (Lam e cols., 1988). Embora isso possa contribuir para a eficácia antianginosa desses agentes, o efeito parece ser modesto e, em alguns contextos, pode ser complicado pelo potencial dos nitratos em alterar a farmacocinética da heparina, reduzindo o seu efeito antitrombótico.

Quando a nitroglicerina é injetada ou infundida diretamente na circulação coronária de pacientes portadores de coronariopatia, os ataques de angina (induzidos por estimulação elétrica) não são anulados, mesmo quando ocorre aumento do fluxo sanguíneo coronariano. Contudo, a administração sublingual de nitroglicerina alivia de forma eficaz a dor anginosa nesses mesmos pacientes. Além disso, a flebotomia venosa, que é suficiente para reduzir a pressão diastólica final ventricular esquerda, pode imitar o efeito benéfico da nitroglicerina.

Após a administração de nitroglicerina, os pacientes podem praticar exercícios por períodos consideravelmente mais longos. Todavia, com ou sem nitroglicerina, ocorre angina no mesmo valor do *produto triplo* (pressão aórtica x frequência cardíaca x tempo de ejeção, que é aproximadamente proporcional ao consumo de oxigênio do miocárdio). A observação de que a angina ocorre no mesmo nível de consumo de O_2 pelo miocárdio sugere que os efeitos benéficos da nitroglicerina resultam mais de uma redução da demanda cardíaca de O_2 do que de um aumento no suprimento de oxigênio para as regiões isquêmicas do miocárdio. Entretanto, esses resultados não excluem a possibilidade de que a redistribuição favorável

do fluxo sanguíneo para o miocárdio subendocárdico isquêmico possa contribuir para o alívio da dor em um ataque de angina típico, nem afastam a possibilidade de que a vasodilatação coronariana direta possa constituir o principal efeito da nitroglicerina em situações nas quais o vasospasmo compromete o fluxo sanguíneo miocárdico.

Mecanismo de alívio dos sintomas da angina de peito. A capacidade dos nitratos em dilatar as artérias coronárias epicárdicas, mesmo em áreas de estenose aterosclerótica, é modesta, e a maioria das evidências continua favorecendo uma redução do trabalho miocárdico e, portanto, da demanda de O_2 do miocárdio como efeito primário na angina estável crônica.

Paradoxalmente, os nitratos orgânicos em altas doses podem reduzir a pressão arterial a ponto de comprometer o fluxo coronariano; e também ocorrem taquicardia reflexa e aumento adrenérgico da contratilidade. Esses efeitos podem superar a ação benéfica dos fármacos sobre a demanda de O_2 do miocárdio, podendo agravar a isquemia. Além disso, a administração sublingual de nitroglicerina pode produzir bradicardia e hipotensão, provavelmente decorrentes da ativação do reflexo de Bezold-Jarisch.

Outros efeitos. Os nitrovasodilatadores atuam em quase todos os músculos lisos. Ocorre relaxamento do músculo liso brônquico, independentemente do tônus pré-existente. Os músculos do trato biliar, incluindo os da vesícula biliar, dos ductos biliares e do esfíncter de Oddi, são efetivamente relaxados. O músculo liso do trato GI, incluindo o do esôfago, pode ser relaxado, e a sua motilidade espontânea pode ser reduzida por nitratos tanto *in vivo* quanto *in vitro*. O efeito pode ser transitório e incompleto *in vivo*, mas o “espasmo” anormal é frequentemente reduzido. De fato, muitas incidências de dor torácica e de “angina” atípicas decorrem de espasmo biliar ou esofágico, e este também pode ser aliviado por nitratos. De modo semelhante, os nitratos podem relaxar o músculo liso ureteral e uterino; todavia, a importância clínica dessas respostas é incerta.

Absorção, destino e excreção. Mais de um século após o uso inicial dos nitratos orgânicos no tratamento da angina de peito, a sua biotransformação continua sendo objeto de investigação ativa. Os estudos realizados na década de 1970 sugeriram que a nitroglicerina sofre hidrólise redutora pela enzima hepática glutatona-nitrato orgânico redutase. Estudos mais recentes indicaram uma enzima mitocondrial, a aldeído desidrogenase, na biotransformação da nitroglicerina (Chen e cols., 2002). Outras vias enzimáticas e não enzimáticas também podem contribuir para a biotransformação dos nitrovasodilatadores. Apesar da incerteza quanto à importância quantitativa das diversas vias envolvidas no metabolismo dos nitrovasodilatadores, as propriedades farmacocinéticas da nitroglicerina e do dinitrato de isossorbida foram estudadas de modo mais detalhado (Parker e Parker, 1998).

Preparações

Nitroglicerina. Nos seres humanos, são observadas concentrações máximas de nitroglicerina no plasma em 4 min após a sua administração sublingual. O fármaco tem meia-vida de 1-3 min. O início de ação da nitroglicerina pode ser ainda mais rápido se for administrada em aerossol sublingual, em vez de comprimidos sublinguais. Os metabólitos

dinitrato de glicerila, que apresentam cerca de um décimo da potência vasodilatadora, parecem ter meias-vidas de ~ 40 min.

Dinitrato de isossorbida. Nos seres humanos, a principal via de metabolismo do dinitrato de isossorbida é a desnitração enzimática, seguida de conjugação com glicuronídeo. A administração sublingual produz concentrações plasmáticas máximas do fármaco em 6 min, sendo rápida a queda da concentração (meia-vida de ~ 45 min). Os principais metabólitos iniciais, o 2-mononitrato de isossorbida e o 5-mononitrato de isossorbida, apresentam meias-vidas mais longas (3-6 h), e acredita-se que possam contribuir para a eficácia terapêutica do fármaco.

5-Mononitrato de isossorbida. Esse agente está disponível em forma de comprimidos. Não sofre metabolismo de primeira passagem significativo e apresenta uma excelente biodisponibilidade após administração oral. O mononitrato apresenta meia-vida mais longa que a do dinitrato de isossorbida e foi formulado como comprimido simples e como preparação de liberação prolongada; ambas as formas apresentam maior duração de ação do que as formas posológicas correspondentes do dinitrato de isossorbida.

NO inalado. O gás de óxido nítrico administrado por inalação parece exercer a maioria dos seus efeitos na vasculatura pulmonar por causa da rápida inativação do NO pela hemoglobina no sangue. A vasodilatação pulmonar seletiva observada quando ele é administrado por inalação formou a base para o uso disseminado do NO inalado para tratar hipertensão pulmonar em recém-nascidos neonatos, onde foi demonstrado que o NO inalado reduz significativamente a morbidade e mortalidade (Bloch e cols., 2007). A eficácia do NO inalado em adultos para outros quadros clínicos que são caracterizados pelo aumento da pressão vascular pulmonar (lesão pulmonar aguda e hipertensão pulmonar primária, entre outras doenças) ainda não foi estabelecida, e as terapias que usam NO inalado ainda estão sendo investigadas.

Correlação das concentrações plasmáticas do fármaco com a atividade biológica. A administração intravenosa de nitroglicerina ou de nitratos orgânicos de ação longa em animais anestesiados produz a mesma redução transitória (1-4 min) da pressão arterial. Como a desnitração diminui acentuadamente a atividade dos nitratos orgânicos, sua rápida depuração do sangue indica que a duração transitória de ação nessas condições tem relação com as concentrações dos compostos originais. A taxa de desnitração hepática é característica de cada nitrato e é influenciada pelo fluxo sanguíneo hepático ou pela presença de hepatopatia. Em animais de laboratório, a injeção de quantidades moderadas de nitratos orgânicos na veia porta resulta em pouca ou nenhuma atividade vasodepressora, o que indica que uma fração considerável do fármaco pode ser inativada pelo metabolismo de primeira passagem no fígado (o mononitrato de isossorbida é uma exceção).

Tolerância

Os nitratos orgânicos sublinguais devem ser ingeridos durante o ataque de angina ou antes da prática de exercício ou da ocorrência de estresse. Esse tratamento intermitente causa efeitos cardiovasculares reprodutíveis. Entretanto, a exposição frequentemente repetida ou contínua a altas doses de nitratos orgânicos leva a uma acentuada atenuação na magnitude da maioria dos efeitos farmacológicos. A magnitude da tolerância é função da dose e da frequência de administração do fármaco.

A tolerância pode surgir de uma redução da capacidade do músculo liso vascular de converter a nitroglicerina em NO, constituindo uma *verdadeira tolerância vascular*, ou da ativação de mecanismos extrínsecos à parede do vaso, constituindo a *pseudotolerância* (Münzel e cols., 1995). Foram propostos múltiplos mecanismos para explicar a tolerância aos nitratos, incluindo expansão de volume, ativação neuro-humoral, depleção celular de grupos sulfidril e geração de radicais livres (Parker e Parker, 1998). A inativação da aldeído desidrogenase mitocondrial, uma enzima envolvida na biotransformação da nitroglicerina, é observada em modelos de tolerância aos nitratos (Sydow e cols., 2004), associada potencialmente a um estresse oxidativo (Parker, 2004). Um intermediário reativo, formado durante a geração do NO a partir dos nitratos orgânicos, pode em si causar lesão e inativar as enzimas da via de ativação; a tolerância pode envolver espécies reativas de oxigênio derivadas do endotélio (Münzel e cols., 1995; Parker 2004). Os dados clínicos relacionados com a capacidade dos agentes de modificar o sistema renina-angiotensina-aldosterona para prevenir a tolerância aos nitratos são contraditórios (Parker e Parker, 1998). Na interpretação dos estudos clínicos, é importante considerar os fatores capazes de influenciar a capacidade dessa modificação de impedir a tolerância aos nitratos, incluindo a dose, a administração ou não de inibidores da ECA ou de antagonistas dos receptores de angiotensina antes do início dos nitratos e a especificidade tecidual do agente. Apesar das evidências experimentais de que a depleção de grupos sulfidril pode levar a um comprometimento da biotransformação dos nitratos em NO e, assim, resultar em tolerância aos nitratos, os resultados de experimentos feitos até o momento com doadores de sulfidril foram decepcionantes. Outras alterações observadas no contexto da tolerância à nitroglicerina incluem aumento da resposta a vasoconstritores, tais como angiotensina II (AngII), serotonina e fenilefrina. A administração de nitroglicerina está associada a uma expansão do volume plasmático, que pode refletir como uma diminuição do hematócrito. Embora a terapia diurética com hidroclorotiazida possa melhorar a duração do exercício do paciente, os estudos clínicos cruzados adequadamente planejados não conseguiram demonstrar qualquer efeito dos diuréticos sobre a tolerância aos nitratos (Parker e cols., 1996).

Uma abordagem mais efetiva para restaurar a responsividade consiste em interromper a terapia durante 8-12 h diariamente, o que possibilita o retorno da eficácia. Em geral, é mais conveniente omitir a dose noturna em pacientes que apresentam angina de esforço, ajustando os intervalos entre as doses de preparações orais ou bucais ou removendo a nitroglicerina cutânea. Todavia, os pacientes que têm angina cujo padrão sugere a sua precipitação por aumentos da pressão de enchimento ventricular esquerdo (ou seja, que ocorre em associação com ortopneia ou dispneia paroxística noturna) podem beneficiar-se do uso contínuo de nitratos à noite e de sua omissão durante um período mais tranquilo do dia. Foi também observada a ocorrência de tolerância ao 5-mononitrato de isossorbida; a sua eficácia parece ser mantida com um esquema excêntrico de duas doses ao dia (Parker e Parker, 1998).

Embora essas abordagens pareçam ser efetivas, alguns pacientes apresentam uma frequência maior de angina noturna quando é utilizada um intervalo sem nitrato com discos de nitroglicerina; esses pacientes podem necessitar

de outra classe de agentes antianginosos durante esse período. A tolerância não é universal, e alguns pacientes só desenvolvem tolerância parcial. O problema do rebote anginoso durante os intervalos sem nitrato é particularmente incômodo no tratamento da angina instável com nitroglicerina intravenosa. Se houver desenvolvimento de tolerância, são necessárias doses crescentes para obter os mesmos efeitos terapêuticos; por fim, a despeito do aumento gradual da dose, o fármaco perde sua eficácia.

Uma forma especial de tolerância à nitroglicerina é observada em indivíduos expostos à nitroglicerina na fabricação de explosivos. Se a proteção for inadequada, os trabalhadores podem apresentar cefaleia intensa, tontura e fraqueza postural durante os primeiros dias de trabalho. Em seguida, ocorre o desenvolvimento de tolerância; entretanto, a cefaleia e outros sintomas podem reaparecer depois de alguns dias longe do trabalho — a “doença da segunda-feira”. O efeito mais grave da exposição crônica é uma forma de dependência aos nitratos orgânicos. Foi relatado que os trabalhadores sem doença vascular orgânica demonstrável apresentam aumento na incidência de síndromes coronarianas agudas durante o período de 24-72 h longe do ambiente de trabalho (Parker e cols., 1995). Foi também demonstrada, com radiografias, a ocorrência de arterioespasmo coronariano e digital durante a abstinência, com relaxamento por nitroglicerina. Por causa do problema potencial da dependência de nitratos, parece prudente não interromper abruptamente o uso de nitratos em um paciente submetido à terapia crônica.

Toxicidade e respostas adversas

As respostas adversas ao uso terapêutico de nitratos orgânicos são quase todas secundárias a ações sobre o sistema cardiovascular. A cefaleia é comum e pode ser intensa. Em geral, diminui no decorrer de poucos dias se o tratamento for mantido e, com frequência, pode ser controlada com a diminuição da dose. Podem surgir episódios transitórios de tontura, fraqueza e outras manifestações associadas a hipotensão postural, particularmente se o paciente permanecer imóvel, podendo, em certas ocasiões, progredir para perda de consciência. Essa reação parece ser acentuada pelo álcool. Pode ser também observada com doses muito baixas de nitratos em pacientes que têm disfunção autônoma. Mesmo na síncope grave por nitratos, o posicionamento e outras medidas que facilitam o retorno venoso são as únicas medidas terapêuticas necessárias. Todos os nitratos orgânicos podem, em certas ocasiões, produzir exantema medicamentoso.

Interação dos nitratos com inibidores da PDE5. A disfunção erétil constitui um problema frequentemente observado, cujos fatores de risco acompanham os da coronariopatia. Assim, muitos homens que necessitam de terapia para disfunção erétil já podem estar recebendo terapia antianginosa (ou podem necessitar desse tratamento, particularmente em caso de aumento da atividade física). A combinação de sildenafil e de outros inibidores da fosfodiesterase 5 (PDE5) com nitratos orgânicos vasodilatadores pode causar hipotensão extrema.

As células no corpo cavernoso produzem NO durante a estimulação sexual, em resposta a neurotransmissão não adrenérgica não colinérgica (Burnett e cols., 1992). O NO estimula a formação de GMP cíclico que leva ao relaxamento do músculo liso do corpo cavernoso e das artérias do pênis, ao ingurgitamento do corpo cavernoso e à ereção. O acúmulo de GMP cíclico pode ser aumentado por inibição da família da PDE5 específica do GMP cíclico. A sildenafil e congêneres inibem a PDE5, e foi demonstrado que esses fármacos melhoram a função erétil em pacientes com disfunção erétil. Não surpreende que os inibidores da PDE5 tenham assumido o estado de drogas recreativas muito utilizadas. Desde a introdução da sildenafil, foram desenvolvidos dois outros inibidores da PDE5 para uso no tratamento de disfunção erétil. A tadalafila e a vardenafila compartilham perfis semelhantes de eficácia terapêutica e efeitos colaterais com a sildenafil. A tadalafila apresenta um tempo de início de ação mais longo e uma meia-vida terapêutica também mais longa do que outros inibidores da PDE5. Entre esses compostos, a sildenafil foi mais extensamente caracterizada; contudo, todos os três inibidores da PDE5 estão contraindicados para pacientes que estejam em uso de nitratos orgânicos vasodilatadores e os inibidores da PDE5 devem ser usados com cuidado em pacientes que usam antagonistas dos receptores α ou β -adrenérgicos (ver Capítulo 12).

Os efeitos colaterais da sildenafil e de outros inibidores da PDE5 são, em grande parte, previsíveis, com base nos seus efeitos sobre a PDE5. Pode-se observar a ocorrência de cefaleia, rubor e rinite, bem como dispepsia devido ao relaxamento do esfíncter esofágico inferior. A sildenafil e a vardenafila também inibem fracamente a PDE6, a enzima envolvida na transdução de sinais fotorreceptores (Capítulos 3 e 64), e podem produzir distúrbios visuais, notavelmente alterações na percepção da tonalidade ou do brilho das cores. Além dos distúrbios visuais, também foi relatada a perda de audição súbita unilateral. A tadalafila inibe a PDE11, uma isoforma da PDE de ampla distribuição; entretanto, a importância clínica desse efeito não está esclarecida. A toxicidade mais importante de todos esses inibidores da PDE5 é hemodinâmica. Quando administrados isoladamente a homens portadores de coronariopatia grave, esses fármacos exercem efeitos moderados sobre a pressão arterial, produzindo uma queda de $> 10\%$ nas pressões sistólica, diastólica e sistêmica média, bem como nas pressões sistólica e média da artéria pulmonar (Herrmann e cols., 2000). Contudo, a sildenafil, a tadalafila e a vardenafila exibem uma interação significativa e potencialmente perigosa com os nitratos orgânicos, cujas ações terapêuticas são mediadas por meio de sua conversão em NO, com consequente aumento do GMP cíclico. Na presença de um inibidor da PDE5, os nitratos causam aumentos profundos do GMP cíclico e podem produzir notáveis reduções da pressão arterial. Em comparação com controles, os homens saudáveis que receberam tratamento anterior com sildenafil ou outros inibidores da PDE5 exibem uma redução muito maior da pressão arterial sistólica quando tratados com trinitrato de glicerila sublingual, e em muitos desses indivíduos foi constatada uma queda de mais de 25 mmHg. Devido a toxicidade dessa classe de fármacos, os inibidores da PDE5 não devem ser prescritos a pacientes que utilizam qualquer forma de nitrato (Cheitlin e cols., 1999), e o paciente deve ser consultado quanto ao uso de inibidores da PDE5 em 24 h antes da administração de nitratos. Pode ser necessário um período de mais de 24 h após o uso de um inibidor da PDE5 para a administração segura de nitratos, particularmente com a tadalafila, em virtude de sua meia-vida prolongada. Caso o paciente venha a desenvolver hipotensão significativa após a administração combinada de sildenafil e nitrato, devem ser administrados líquidos e agonistas dos receptores α -adrenérgicos como suporte, se necessário (Cheitlin e cols., 1999).

Estas mesmas respostas hemodinâmicas à inibição da PDE5 também podem sustentar a eficácia da sildenafil no tratamento de pacientes com hipertensão pulmonar primária, nos quais o tratamento crônico com o fármaco parece resultar na maior capacidade de exercícios associada a uma redução na resistência pulmonar vascular (Tsai e Kass, 2009). Os inibidores da PDE5 também estão sendo estudados em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva e hipertrofia cardíaca (ver Capítulo 28).

A sildenafil, a tadalafila e a vardenafila são metabolizadas através do CYP3A4, e sua toxicidade pode ser potencializada em pacientes que usam outros substratos dessa enzima, incluindo antibióticos macrolídeos e imidazóis, algumas estatinas e agentes antirretrovirais (ver cada capítulo específico e Capítulo 6). Além disso, os inibidores da PDE5 podem prolongar a repolarização cardíaca ao bloquear I_{Kr} . Embora essas interações e esses efeitos sejam clinicamente importantes, a incidência global e o perfil de eventos adversos observados com os inibidores da PDE5, quando utilizados sem nitratos, são compatíveis com a frequência basal esperada dos mesmos eventos na população tratada. Em pacientes portadores de coronariopatia que não estão fazendo uso de nitratos e cuja capacidade de praticar exercício indica que a sua atividade sexual tem pouca probabilidade de desencadear angina, pode-se considerar o uso de inibidores da PDE5. Essa terapia deve ser individualizada, e o paciente deve ser advertido sobre o risco de toxicidade se forem utilizados nitratos subsequentemente para a angina; essa interação medicamentosa pode persistir durante cerca de 24 h para a sildenafil e a vardenafila e por um período mais longo com a tadalafila. Durante esses períodos, deve-se utilizar outra terapia antianginosa sem nitratos, tal como antagonistas dos receptores β -adrenérgicos (Cheitlin e cols., 1999).

Usos terapêuticos

Angina. As doenças que predisõem à angina devem ser tratadas como parte de um programa terapêutico abrangente, cuja meta principal é prolongar a vida do paciente. Determinadas doenças, tais como hipertensão, anemia, tireotoxicose, obesidade, insuficiência cardíaca, arritmias cardíacas e ansiedade aguda, podem desencadear sintomas de angina em muitos pacientes. Os pacientes devem parar de fumar e não devem se alimentar em excesso; a hipertensão e a hiperlipidemia devem ser corrigidas; e deve-se prescrever ácido acetilsalicílico diariamente (ou clopidogrel, se o ácido acetilsalicílico não for tolerado) (ver Capítulo 30). A possível exposição a agentes simpaticomiméticos deve ser evitada (p. ex., aqueles contidos em descongestionantes nasais e em outras fontes). O uso de fármacos que modificam a percepção da dor é uma abordagem precária para o tratamento da angina, pois a isquemia miocárdica subjacente não é aliviada.

O Quadro 27-1 fornece uma lista das preparações e doses dos nitritos e nitratos orgânicos. A velocidade de início, a duração de ação e a probabilidade de desenvolvimento de tolerância estão relacionadas com o método de administração.

Administração sublingual. Em virtude de sua rápida ação, eficácia bem estabelecida e baixo custo, a nitroglicerina constitui o fármaco mais útil entre os nitratos orgânicos administrados por via sublingual. O início de ação é observado em 1-2 min, porém os efeitos tornam-se indetectáveis dentro de 1 hora após a administração. Uma

dose inicial de 0,3 mg de nitroglicerina frequentemente alivia a dor em 3 min. A absorção pode ser limitada em pacientes que usam dentaduras ou que estejam com a boca seca. Os comprimidos de nitroglicerina são estáveis, mas devem ser colocados em recipientes de vidro e protegidos da umidade, da luz e dos extremos de temperatura. Em geral, os comprimidos ativos produzem uma sensação de queimação sob a língua; entretanto, a ausência dessa sensação não indica com segurança a perda de atividade. Os pacientes idosos, em particular, podem ser incapazes de perceber a sensação de queimação. A dor anginosa pode ser evitada quando o fármaco é utilizado de modo profilático imediatamente antes da prática de exercício ou da ocorrência de estresse. Deve ser prescrita a menor dose efetiva. Os pacientes devem ser instruídos a procurar assistência médica imediatamente se a administração de três comprimidos no decorrer de um período de 15 min não aliviar um ataque duradouro, visto que essa situação pode indicar infarto do miocárdio (IM), angina instável ou outra causa da dor. Os pacientes também devem ser avisados de que não existe nenhuma vantagem em tentar evitar o uso de nitroglicerina sublingual para dor anginosa. Outros nitratos que podem ser administrados por via sublingual não parecem exibir ação mais longa do que a nitroglicerina, pois suas meias-vidas dependem apenas da velocidade de liberação no fígado. Esses agentes não são mais efetivos do que a nitroglicerina, e, com frequência, seu custo é mais elevado.

Administração oral. Os nitratos orais são frequentemente utilizados como profilaxia contra episódios de angina em pacientes que apresentam mais do que ataques ocasionais de angina. Devem ser administrados em dose suficiente para produzir níveis plasmáticos efetivos após a sua degradação hepática de primeira passagem. Em doses baixas (p. ex., 5-10 mg de dinitrato de isossorbida), não são mais efetivos do que o placebo na redução da frequência de ataques de angina ou no aumento da tolerância do indivíduo ao exercício. Doses mais altas de dinitrato de isossorbida (p. ex., 20 mg ou mais por via oral, a cada 4 h) ou de preparações de nitroglicerina de liberação prolongada diminuem a frequência de ataques de angina e melhoram a tolerância ao exercício. Os efeitos tornam-se máximos em 60-90 min e tem duração de 3-6 h. Nessas circunstâncias, as atividades dos metabólitos menos potentes também podem contribuir para o efeito terapêutico. A administração oral crônica de dinitrato de isossorbida (120-720 mg ao dia) resulta em persistência do composto original e em concentrações plasmáticas mais elevadas dos metabólitos. Todavia, essas doses tendem a produzir efeitos colaterais desagradáveis e desenvolver tolerância. A administração de mononitrato de isossorbida (iniciando geralmente com 20 mg) 1 ou 2 vezes/dia (neste último caso, com as doses administradas em intervalos de 7 h) é eficaz no tratamento da angina crônica e a administração de dose única diária ou o esquema de administração incomum de 2 vezes/dia podem minimizar o desenvolvimento da tolerância.

Administração cutânea. A aplicação de pomada de nitroglicerina pode aliviar a angina, prolongar a capacidade de realização de exercício e reduzir a depressão isquêmica do segmento ST com exercício por um período de 4 h ou mais. A pomada de nitroglicerina (2%) é aplicada à pele (2,5-5 cm) à medida que é retirada do tubo; em seguida, é espalhada em uma camada uniforme, e a dose deve ser ajustada para cada paciente. Os efeitos tornam-se visíveis em 30-60 min (embora a absorção seja variável) e duram 4-6 h. A pomada é particularmente útil para controlar a angina noturna, que costuma desenvolver-se em 3 h após o paciente adormecer. Os discos transdérmicos de nitroglicerina utilizam um polímero impregnado de nitroglicerina (ligado a uma fita adesiva), que possibilita uma absorção gradual e concentração plasmática contínua de nitrato durante 24 h. O início de ação é lento, e os efeitos máximos são observados em 1-2 h. Para evitar o aparecimento de tolerância, a terapia deve ser interrompida durante pelo menos 8 h a cada dia.

Com esse esquema, pode-se obter frequentemente uma profilaxia a longo prazo dos episódios isquêmicos.

Nitroglicerina transmucosa ou bucal. Essa formulação é inserida sob o lábio superior, em cima dos incisivos, onde adere à gengiva e dissolve-se gradualmente, de maneira uniforme. São observados efeitos hemodinâmicos em 2-5 min e, portanto, essa formulação é útil para profilaxia de curto prazo da angina. A nitroglicerina continua sendo liberada na circulação por um período prolongado, e a tolerância ao exercício pode aumentar por um período de até 5 h.

Insuficiência cardíaca congestiva. A utilidade dos nitrovasodilatadores no alívio da congestão pulmonar e no aumento do débito cardíaco na insuficiência cardíaca congestiva é discutida no Capítulo 28.

Angina de peito instável e infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST. A expressão *angina de peito instável* é usada para descrever um amplo espectro de entidades clínicas caracterizadas por agravamento agudo ou subagudo dos sintomas anginosos de um paciente. O prognóstico variável da angina instável sem dúvida alguma reflete a ampla variedade de entidades clínicas incluídas nessa designação. Mais recentemente, foram envidados esforços para identificar pacientes portadores de angina instável com base nos riscos de desfechos adversos subsequentes, tais como IM ou morte. A expressão *síndrome coronariana aguda* tem sido útil nesse contexto: a ruptura de uma placa coronariana, levando a agregação plaquetária local e trombose na parede arterial, com oclusão subsequente parcial ou total do vaso, é comum à maioria dos quadros clínicos iniciais de síndrome coronariana aguda. Observa-se alguma variabilidade na patogenia da angina instável e a aterosclerose gradualmente progressiva é responsável por alguns casos de angina de esforço de início recente. Com menor frequência, o vasospasmo em vasos coronários com aterosclerose mínima pode ser responsável por alguns casos em que a angina em repouso não foi precedida de sintomas de angina provocada por esforço. Em sua maior parte, os princípios fisiopatológicos subjacentes à terapia para a angina provocada por esforço — cujo objetivo é diminuir a *demanda* de oxigênio do miocárdio — têm eficácia limitada no tratamento das síndromes coronarianas agudas caracterizadas por insuficiência no *suprimento* de oxigênio (sangue) do miocárdio.

De modo notável, o grau de estenose coronariana tem pouca correlação com a probabilidade de ruptura da placa. Os fármacos que reduzem o consumo de O₂ do miocárdio ao reduzir a pré-carga ventricular (nitratos) ou a frequência cardíaca e a contratilidade ventricular (com a administração de antagonistas dos receptores β-adrenérgicos) são eficazes; entretanto, outras formas de terapia são direcionadas para a própria placa aterosclerótica e as consequências (ou prevenção) de sua ruptura. Conforme se discute adiante, essas terapias incluem combinações de:

- agentes antiplaquetários, incluindo ácido acetilsalicílico e tienopiridinas, como clopidogrel e prasugrel
- agentes antitrombina, tais como a heparina e os trombolíticos

- terapia com anti-integrinas, que inibem diretamente a agregação plaquetária mediada pela glicoproteína (GP)IIb/IIIa
- abordagens mecanofarmacológicas com *stents* intracoronarianos de disposição percutânea com liberação de fármacos
- cirurgia de derivação coronariana para pacientes selecionados

Juntamente com os nitratos e os antagonistas dos receptores β-adrenérgicos, os agentes antiplaquetários representam a base da terapia para síndrome coronariana aguda (Hillis e Lange, 2009). O ácido acetilsalicílico (ver adiante no Capítulo) inibe a agregação plaquetária e melhora a sobrevida (Yeghiazarians e cols., 2000). A heparina (não fracionada ou de baixo peso molecular) também parece reduzir a angina e evitar o infarto. Esses agentes e outros fármacos relacionados são discutidos em detalhes nos Capítulos 34 e 30. Os agentes anti-integrina dirigidos contra a integrina plaquetária GPIIb/IIIa (incluindo o abciximabe, a tirofiban e a eptifibatida) são efetivos em associação com a heparina, conforme se discute adiante. Os nitratos são úteis na redução tanto de vasospasmo quanto do consumo de O₂ do miocárdio ao diminuir a tensão da parede ventricular. A administração intravenosa de nitroglicerina possibilita a rápida obtenção de concentrações elevadas do fármaco. Como a nitroglicerina é degradada em pouco tempo, a sua dose pode ser titulada rapidamente e com segurança pela via intravenosa. Na presença de vasospasmo coronariano, a nitroglicerina intravenosa tende a ser efetiva, embora possa ser necessária a adição de um bloqueador dos canais de Ca²⁺ para se obter um controle completo em alguns pacientes. Devido ao risco potencial de hipotensão profunda, o uso de nitratos deve ser suspenso, e deve-se administrar outra terapia antianginosa caso o paciente tenha consumido um inibidor da PDE5 nas últimas 24 h (ver discussão anterior).

Infarto agudo do miocárdio. As manobras terapêuticas no infarto do miocárdio (IM) visam a redução da extensão do infarto, preservar ou recuperar o tecido viável ao diminuir a demanda de O₂ do miocárdio, e prevenir a remodelagem ventricular que poderia levar a insuficiência cardíaca.

A nitroglicerina é comumente administrada para aliviar a dor isquêmica em pacientes que apresentam IM; entretanto, as evidências de que os nitratos melhoram a mortalidade no IM são escassas. Como reduzem a pré-carga ventricular através de vasodilatação, os nitratos são efetivos para aliviar a congestão pulmonar. Deve-se evitar uma diminuição da pré-carga ventricular em pacientes que sofreram infarto ventricular direito, devido à necessidade de maiores pressões de enchimento do coração direito nesse contexto clínico. Os nitratos estão relativamente contraindicados para pacientes que têm hipotensão sistêmica. De acordo com as diretrizes da *American Heart Association/American College of Cardiology* (AHA/ACC), “os nitratos não devem ser utilizados se a hipotensão limitar o uso de bloqueadores β, que exercem efeitos salutares mais poderosos” (Antman e cols., 2004).

Como a causa imediata do IM consiste em trombose intracoronariana, as terapias de reperfusão têm importância decisiva, utilizando, quando possível, intervenções coronarianas percutâneas (ICP) diretas para IM agudo, habitualmente com o uso de *stents* intracoronarianos com eluição de fármacos (Antman e cols., 2004). Nos hospitais em que não se efetua a ICP de emergência, são

administrados agentes trombolíticos; contudo, os desfechos são melhores com a ICP direta do que com a terapia trombolítica (Antman e cols., 2004) (ver discussão das terapias trombolítica e antiplaquetária no Capítulo 30).

Angina variante (de Prinzmetal). Em condições normais, as grandes artérias coronárias contribuem pouco para a resistência coronariana. Entretanto, na angina variante, a constrição coronariana resulta em diminuição do fluxo sanguíneo e dor isquêmica. Foram sugeridos diversos mecanismos na iniciação do vasospasmo, incluindo lesão das células endoteliais. Enquanto os nitratos de longo prazo, quando administrados isoladamente, são, em certas ocasiões, eficazes para abolir episódios de angina variante, é habitualmente necessária uma terapia adicional com bloqueadores dos canais de Ca^{2+} . Foi constatado que os bloqueadores dos canais de Ca^{2+} , mas não os nitratos, influenciam de modo favorável o controle da mortalidade e a incidência de IM na angina variante, de modo que, em geral, esses fármacos devem ser incluídos na terapia.

ANTAGONISTAS DOS CANAIS DE Ca^{2+}

Os canais de Ca^{2+} sensíveis à voltagem (canais de tipo L ou lentos) medeiam a entrada do Ca^{2+} extracelular nos miócitos musculares lisos e cardíacos e nas células do nodo sinoatrial (SA) e do nodo atrioventricular (AV) em resposta à despolarização elétrica. Nos miócitos tanto do músculo liso quanto cardíacos, o Ca^{2+} deflagra o processo de contração, embora por mecanismos diferentes. Os antagonistas dos canais de Ca^{2+} , também denominados *bloqueadores da entrada de Ca^{2+}* , inibem a função dos canais de Ca^{2+} . No músculo liso vascular, essa ação resulta em relaxamento, particularmente nos leitos arteriais. Esses fármacos também podem produzir efeitos inotrópicos e cronotrópicos negativos no coração.

História. Na década de 1960, o trabalho realizado por Fleckenstein, Godfraind e colaboradores levou ao conceito de que determinados fármacos têm a capacidade de alterar a contração do músculo cardíaco e do músculo liso ao bloquear a entrada de Ca^{2+} nos miócitos. Godfraind e colaboradores mostraram que o efeito dos análogos da difenilpiperazina, ao impedir a contração do músculo liso vascular induzida por agonistas, podia ser superado ao elevar a concentração de Ca^{2+} no meio extracelular (Godfraind e cols., 1986).

Em 1962, Hass e Hartfelder relataram que o verapamil, um vasodilatador coronariano, exercia efeitos inotrópicos e cronotrópicos negativos, que não eram observados com outros agentes vasodilatadores, tais como a nitroglicerina. Em 1967, Fleckenstein sugeriu que o efeito inotrópico negativo resultava da inibição do acoplamento excitação-contração, e que o mecanismo envolvia a redução do movimento de Ca^{2+} nos miócitos cardíacos. O verapamil foi o primeiro bloqueador do canal de cálcio disponível para uso clínico; ele é um congênere da papaverina. Muitos outros bloqueadores da entrada de cálcio com uma ampla faixa de estruturas estão disponíveis atualmente. Outros compostos como o nifedipino e diltiazem, bloqueiam o movimento de Ca^{2+} através do canal de Ca^{2+}

dos miócitos cardíacos ou canal lento (ver Capítulo 29), alterando, assim, a fase de platô do potencial de ação cardíaco. Posteriormente, verificou-se que os fármacos de várias classes químicas alteram a contração do músculo cardíaco e do músculo liso ao bloquear ou ao “antagonizar” a entrada de Ca^{2+} através dos canais existentes na membrana dos miócitos.

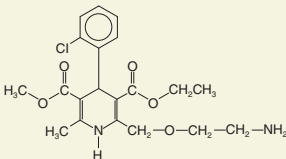
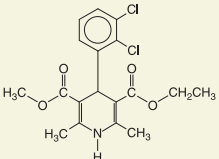
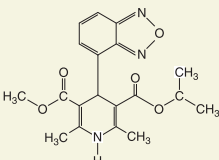
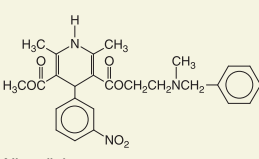
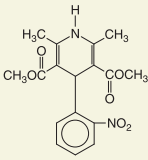
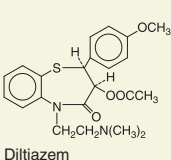
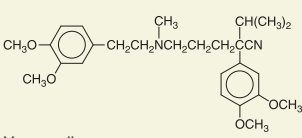
Química. Os vários antagonistas dos canais de Ca^{2+} aprovados para uso clínico nos EUA apresentam estruturas químicas distintas. Os antagonistas do canal de Ca^{2+} usados na clínica incluem o composto fenilalquilamina verapamil, a benzotiazepina diltiazem e várias diidropiridinas, incluindo o nifedipino, o anlodipino, o felodipino, o isradipino, o nicardipino, o nisoldipino e o nimodipino. As estruturas e especificidades de vários destes fármacos são apresentadas no Quadro 27-2. Embora esses fármacos sejam comumente reunidos e considerados “bloqueadores dos canais de cálcio”, existem diferenças fundamentais entre o verapamil, o diltiazem e as diidropiridinas, particularmente no que concerne às características farmacológicas, às interações medicamentosas e às toxicidades.

Mecanismos de ação. As concentrações aumentadas de Ca^{2+} citosólico provocam aumento da contração das células musculares cardíacas e musculares lisas vasculares. A entrada de Ca^{2+} extracelular é mais importante para iniciar a contração dos miócitos cardíacos (liberação de Ca^{2+} induzida por Ca^{2+}). A liberação de Ca^{2+} dos locais de reserva intracelulares também contribui para a contração do músculo liso vascular, particularmente em alguns leitos vasculares. As concentrações citosólicas de Ca^{2+} podem ser aumentadas por vários estímulos contráteis nas células do músculo liso vascular. Muitos hormônios e autacóides aumentam o influxo de Ca^{2+} por meio dos denominados canais operados por receptores, enquanto aumentos nas concentrações externas de K^{+} e estímulos elétricos despolarizantes aumentam o influxo de Ca^{2+} por meio de canais sensíveis à voltagem ou “operados por potencial”. Os antagonistas dos canais de Ca^{2+} exercem seus efeitos por meio de sua ligação com a subunidade α_1 dos canais de Ca^{2+} do tipo L, reduzindo o fluxo de Ca^{2+} através do canal. Os efeitos vasculares e cardíacos de alguns bloqueadores do canal de Ca^{2+} estão resumidos na seção a seguir e no Quadro 27-2.

Os canais sensíveis a voltagem contêm domínios de sequência homóloga, que se organizam em série dentro de uma única grande subunidade. Além da principal subunidade formadora de canal (denominada α_1), os canais de Ca^{2+} contêm várias outras subunidades associadas (denominadas α_2 , β , γ e δ) (Schwartz, 1992). Os canais de Ca^{2+} sensíveis a voltagem foram divididos em pelo menos três subtipos, com base nas suas condutâncias e sensibilidades à voltagem (Schwartz, 1992; Tsien e cols., 1988). Até o momento, os canais mais bem caracterizados são os subtipos L, N e T. Apenas o canal tipo L é sensível aos bloqueadores dos canais de Ca^{2+} diidropiridina. Todos os bloqueadores dos canais de Ca^{2+} aprovados ligam-se à subunidade α_1 do canal de Ca^{2+} tipo L, que constitui a principal unidade formadora de poro do canal. Essa unidade de ~ 250.000 Da está associada a uma subunidade $\alpha_2\delta$ ligada por dissulfeto, de ~ 140.000 Da, e a uma subunidade β -intracelular menor. As subunidades α_1 compartilham uma topologia comum de quatro domínios homólogos, em que cada um é constituído de seis supostos segmentos transmembrana (S1-S6). As subunidades α_2 ,

Quadro 27-2

Bloqueadores dos canais de Ca^{2+} : estruturas químicas e alguns efeitos cardiovasculares relativos*

ESTRUTURA QUÍMICA Nome genérico	VASODILATAÇÃO (FLUXO CORONÁRIO)	SUPRESSÃO DA CONTRATILIDADE CARDÍACA	SUPRESSÃO DA AUTOMATICIDADE (NODO SA)	SUPRESSÃO DA CONDUÇÃO (NODO AV)
 Anlodipino	5	1	1	0
 Felodipino	5	1	1	0
 Isradipino	NR	NR	NR	NR
 Nicardipino	5	0	1	0
 Nifedipino	5	1	1	0
 Diltiazem	3	2	5	4
 Verapamil	4	4	5	5

*Os efeitos vasculares relativos são classificados de *sem efeitos* (0) a *proeminente* (5). NR, não relacionado. (Modificado de Julian, 1987; Taira, 1987.)

δ e β modulam a subunidade α_1 (ver Figura 14-2). O bloqueador dos canais de Ca^{2+} fenilalquilamina, verapamil, liga-se ao segmento transmembrana 6 do domínio IV (IVS6), o bloqueador dos canais de Ca^{2+} benzotiazepina, diltiazem, liga-se à ponte citoplasmática entre o domínio III (IIIS) e o domínio IV (IVS), e os bloqueadores dos canais de Ca^{2+} diidropiridinas (nifedipino e vários outros) ligam-se ao segmento transmembrana do domínio III e do domínio IV. Esses três locais receptores separados estão ligados alostericamente.

Propriedades farmacológicas

Efeitos cardiovasculares. Ações no tecido vascular. Embora as correntes de Na^+ tenham alguma participação, a despolarização das células do músculo liso vascular depende principalmente do influxo de Ca^{2+} . Pelo menos três mecanismos distintos podem ser responsáveis pela contração das células musculares lisas vasculares. Em primeiro lugar, os canais de Ca^{2+} sensíveis à voltagem se abrem em resposta à despolarização da membrana, e o Ca^{2+} extracelular desloca-se ao longo de seu gradiente eletroquímico para dentro da célula. Após o fechamento dos canais de Ca^{2+} , é necessário um determinado período para que os canais possam abrir-se novamente em resposta a determinado estímulo. Em segundo lugar, as contrações induzidas por agonistas, que ocorrem sem despolarização da membrana, resultam da estimulação da via $\text{G}_q\text{-PLC-IP}_3$, levando à liberação de Ca^{2+} intracelular do retículo sarcoplasmático (Capítulo 3). Essa liberação de Ca^{2+} intracelular mediada por receptores pode deflagrar um influxo adicional de Ca^{2+} extracelular. Em terceiro lugar, os canais de Ca^{2+} operados por receptores permitem a entrada de Ca^{2+} extracelular em resposta à ocupação dos receptores.

A ocorrência de um aumento do Ca^{2+} citosólico resulta em aumento da ligação do Ca^{2+} à calmodulina. Por sua vez, o complexo Ca^{2+} -calmodulina ativa a cadeia leve de miosina cinase, com consequente fosforilação desta. Essa fosforilação promove a interação entre a actina e a miosina e leva a contração do músculo liso. Os antagonistas dos canais de Ca^{2+} inibem os canais de Ca^{2+} dependentes da voltagem no músculo liso vascular em concentrações significativamente menores do que aquelas necessárias para interferir na liberação de Ca^{2+} intracelular ou para bloquear os canais de Ca^{2+} operados por receptores. Todos os bloqueadores de Ca^{2+} relaxam o músculo liso arterial, mas exercem um efeito pouco evidente sobre a maioria dos leitos venosos e, portanto, não afetam de forma significativa a pré-carga cardíaca.

Ações nas células cardíacas. Os mecanismos envolvidos no acoplamento de excitação-contração do músculo cardíaco são diferentes daqueles observados no músculo liso vascular, pois parte das duas correntes de fluxo interno é efetuada pelo Na^+ através do canal rápido, além daquela efetuada pelo Ca^{2+} através do canal lento. No interior do miócito cardíaco, o Ca^{2+} liga-se à troponina, aliviando o efeito inibitório da troponina sobre o aparelho contrátil e permitindo a interação produtiva da actina e da miosina,

com consequente contração. Dessa forma, os bloqueadores dos canais de Ca^{2+} podem produzir um efeito inotrópico negativo. Embora isso seja verdadeiro para todas as classes de bloqueadores dos canais de Ca^{2+} , o maior grau de vasodilatação periférica observado com as diidropiridinas é acompanhado de um aumento suficiente do tônus simpático, mediado por barorreflexo, para superar o efeito inotrópico negativo. O diltiazem também pode inibir a troca de $\text{Na}^+ \text{-} \text{Ca}^{2+}$ mitocondrial (Schwartz, 1992).

Nos nodos SA e AV, a despolarização depende, em grande parte, do movimento de Ca^{2+} através do canal lento. O efeito de um bloqueador dos canais de Ca^{2+} sobre a condução AV e sobre a taxa de marca-passo do nodo sinusal depende da capacidade do agente de retardar ou não a recuperação do canal lento (Schwartz, 1992). Embora reduza a corrente interna lenta de maneira dependente da dose, o nifedipino não afeta a taxa de recuperação do canal de Ca^{2+} lento. O bloqueio do canal causado pelo nifedipino e por diidropiridinas relacionadas também depende pouco da frequência do estímulo. Nas doses clinicamente utilizadas, o nifedipino não afeta a condução através do nodo AV. Em contrapartida, o verapamil não apenas diminui a magnitude da corrente de Ca^{2+} através do canal lento, como também diminui a taxa de recuperação do canal. Além disso, o bloqueio do canal causado pelo verapamil (e, em menor grau, pelo diltiazem) aumenta à medida que aumenta a frequência do estímulo, fenômeno conhecido como *dependência de frequência* ou *dependência de uso*. O verapamil e o diltiazem deprimem a taxa de marca-passo do nodo sinusal e reduzem a velocidade de condução AV; este último efeito constitui a base para o seu uso no tratamento das taquiarritmias supraventriculares (ver Capítulo 29). O bepridil, à semelhança do verapamil, inibe tanto a corrente de entrada lenta de Ca^{2+} quanto a corrente de entrada rápida de Na^+ . Ele exerce efeito inotrópico negativo. Suas propriedades fisiológicas levam a uma redução da frequência cardíaca, prolongamento do período refratário efetivo do nodo AV e, sobretudo, prolongamento do intervalo QTc. No contexto da hipopotassemia, em particular, este último efeito pode estar associado a *torsade de pointes*, uma arritmia ventricular potencialmente letal (ver Capítulo 29).

Efeitos hemodinâmicos. Todos os bloqueadores dos canais de Ca^{2+} aprovados para uso clínico diminuem a resistência vascular coronariana e podem levar a um aumento no fluxo sanguíneo coronariano. As diidropiridinas são vasodilatadores mais potentes *in vivo* e *in vitro* do que o verapamil, que é mais potente do que o diltiazem. Os efeitos hemodinâmicos desses agentes variam, dependendo da via de administração e do grau de disfunção ventricular esquerda.

O nifedipino administrado por via intravenosa aumenta o fluxo sanguíneo do antebraço, com pouco efeito sobre o acúmulo venoso, o que indica a ocorrência de dilatação seletiva dos vasos de resistência arteriais. A redução da pressão arterial provoca reflexos simpáticos, com consequente taquicardia e inotropismo positivo. O nifedipino também exerce efeitos inotrópicos negativos diretos *in vitro*. Entretanto, relaxa o músculo liso vascular em concentrações significativamente menores do que as necessárias para a produção de efeitos diretos proeminentes sobre o coração. Assim, tanto a resistência arteriolar

quanto a pressão arterial diminuem, ocorre melhora da contratilidade e da função ventricular segmentar, e verifica-se um aumento modesto da frequência cardíaca e do débito cardíaco. Após administração oral de nifedipino, a dilatação arterial aumenta o fluxo sanguíneo periférico, enquanto o tônus venoso não se modifica.

As outras diidropiridinas — anlodipino, felodipino, isradipino, nicardipino, nisoldipino e nimodipino e clevodipino compartilham muitos dos efeitos cardiovasculares do nifedipino.

O anlodipino é uma diidropiridina, que sofre absorção lenta e apresenta um efeito prolongado. Com uma meia-vida plasmática de 35-50 h, os níveis plasmáticos e os efeitos aumentam no período de 7-10 dias de administração diária de uma dose constante. O anlodipino produz vasodilatação arterial periférica e dilatação coronariana, com perfil hemodinâmico semelhante ao do nifedipino. Entretanto, ocorre menos taquicardia reflexa com o anlodipino, possivelmente pelo fato de a meia-vida longa produzir picos e depressões mínimos nas concentrações plasmáticas (van Zwieten e Pfaffendorf, 1993). O felodipino pode exibir uma especificidade vascular ainda maior do que o nifedipino ou o anlodipino. Em concentrações que provocam vasodilatação, não se observa qualquer efeito inotrópico negativo. Como o nifedipino, o felodipino ativa indiretamente o sistema nervoso simpático, resultando em aumento da frequência cardíaca. O nicardipino possui propriedades antianginosas semelhantes às do nifedipino e pode exibir seletividade para os vasos coronários. O isradipino também provoca vasodilatação periférica típica observada com outras diidropiridinas; entretanto, devido a seu efeito inibitório sobre o nodo SA, observa-se pouco ou nenhum aumento da frequência cardíaca. Entretanto, esse efeito inibitório não se estende aos miócitos do miocárdio, visto que não é observado efeito cardiodepressor.

Apesar do efeito cronotrópico negativo, o isradipino parece exercer pouco efeito sobre o nodo AV, de modo que o fármaco pode ser utilizado em pacientes que têm bloqueio AV ou em associação com um antagonista dos receptores β -adrenérgicos. Em geral, devido à ausência de depressão miocárdica e, em maior ou menor grau, à ausência de efeito cronotrópico negativo, as diidropiridinas são menos efetivas como monoterapia na angina instável do que o verapamil, o diltiazem ou um antagonista dos receptores β -adrenérgicos. O nisoldipino é mais de 1.000 vezes mais potente na prevenção da contração do músculo liso vascular humano do que na prevenção da contração do músculo cardíaco *in vitro*, o que sugere um elevado grau de seletividade vascular (Godfraind e cols., 1992). Embora o nisoldipino tenha uma meia-vida de eliminação curta, foi desenvolvida uma preparação de liberação prolongada, que se mostra eficaz como agente antianginoso. O nimodipino possui alta lipossolubilidade e foi desenvolvido como agente para relaxar a vasculatura cerebral. É efetivo na inibição do vasospasmo cerebral e tem sido utilizado principalmente no tratamento de pacientes que apresentam defeitos neurológicos associados ao vasospasmo cerebral, como hemorragia subaracnóidea.

O clevodipino é um novo bloqueador do canal de Ca^{2+} tipo L derivado da diidropiridina — disponível para administração intravenosa — que tem início e término de ação muito rápidos (meia-vida ~ 2 min). É metabolizado por esterases no sangue, similar ao destino do esmolol. Ele afeta preferencialmente o músculo liso arterial comparado com as veias alvo ou o coração. Pode ser útil no controle da pressão arterial ou hipertensão perioperatória quando a terapia oral não for possível ou desejável. As infusões iniciam numa taxa de 1-2 $\mu\text{g/kg/min}$ e titulado para o efeito desejado na pressão arterial. A experiência acumulada com o fármaco no ambiente clínico é relativamente limitada.

O verapamil é um vasodilatador *in vivo* menos potente que as diidropiridinas. Como as diidropiridinas, ele exerce pouco efeito sobre os vasos de resistência venosos em concentrações que produzem dilatação arteriolar. Com doses suficientes para produzir vasodilatação arterial periférica, o verapamil exerce efeitos cronotrópicos, dromotrópicos e inotrópicos mais diretos do que as diidropiridinas. O verapamil por via intravenosa provoca redução da pressão arterial, devido a uma diminuição da resistência vascular; entretanto, a taquicardia reflexa é atenuada ou abolida pelo efeito cronotrópico negativo direto do fármaco. Esse efeito inotrópico negativo intrínseco é compensado em parte por uma diminuição da pós-carga e pelo aumento reflexo do tônus adrenérgico. Dessa forma, em pacientes sem insuficiência cardíaca congestiva, o desempenho ventricular não é comprometido e pode, na verdade, melhorar, especialmente se a isquemia limitar o desempenho. Em contraste, nos pacientes que têm insuficiência cardíaca congestiva, o verapamil por via intravenosa pode causar uma acentuada diminuição da contratilidade e da função ventricular esquerda. A administração oral de verapamil diminui a resistência vascular periférica e a pressão arterial, frequentemente com alterações mínimas na frequência cardíaca. O alívio da angina induzida por marca-passo observado com o uso do verapamil deve-se, principalmente, a uma redução na demanda de oxigênio pelo miocárdio.

A administração intravenosa de diltiazem pode resultar, de início, em acentuada redução da resistência vascular periférica e da pressão arterial, produzindo aumento reflexo da frequência cardíaca e do débito cardíaco. Em seguida, a frequência cardíaca cai abaixo dos níveis iniciais, graças ao efeito cronotrópico negativo direto do fármaco. A administração oral de diltiazem diminui tanto a frequência cardíaca quanto a pressão arterial média. Enquanto o diltiazem e o verapamil produzem efeitos semelhantes sobre os nodos SA e AV, o efeito inotrópico negativo do diltiazem é mais modesto.

Os efeitos dos bloqueadores dos canais de Ca^{2+} sobre o relaxamento ventricular diastólico (o estado lusitrópico do ventrículo) são complexos. O efeito direto de vários desses agentes, particularmente quando administrados nas artérias coronárias, consiste em comprometer o relaxamento (Walsh e O'Rourke, 1985). Vários estudos clínicos sugerem uma melhora das taxas máximas de enchimento ventricular esquerdo com a administração sistêmica de verapamil, nifedipino, nisoldipino ou nicardipino; é preciso ter cautela ao extrapolar essa alteração das taxas de enchimento para o aumento do relaxamento. Em virtude da notável complexidade do relaxamento ventricular, até mesmo o efeito de um único fármaco pode ser pleiotrópico. Se a estimulação reflexa do tônus simpático aumentar os níveis de AMP cíclico nos miócitos, ocorre aumento da lusitropia, que pode superar um efeito lusitrópico negativo direto. De modo semelhante, a redução da pós-carga melhora o estado lusitrópico. Além disso, se houver melhora da isquemia, ocorrerá redução do efeito lusitrópico negativo da contração assimétrica do ventrículo esquerdo. A soma total desses efeitos em qualquer paciente não pode ser determinada *a priori*. Por conseguinte, deve-se

ter cautela ao utilizar bloqueadores dos canais de Ca^{2+} para esse propósito; a abordagem ideal é determinar objetivamente o resultado final antes de submeter o paciente à terapia.

Absorção, destino e excreção. Embora a absorção desses agentes seja quase completa após administração oral, sua biodisponibilidade é reduzida, às vezes de modo acentuado, pelo metabolismo hepático de primeira passagem. Os efeitos desses fármacos tornam-se evidentes em 30-60 min após a administração de uma dose oral, com exceção dos agentes de absorção mais lenta e ação mais longa, como o anlodipino, o isradipino e o felodipino. As formas de liberação prolongada dos bloqueadores do canal de Ca^{2+} são usadas na clínica para reduzir o número de doses diárias necessárias para manter os níveis terapêuticos do fármaco e no caso do nifedipino, estas formas de liberação parecem aliviar a taquicardia reflexa observadas às vezes, após a administração oral. A administração intravenosa de diltiazem ou verapamil leva a uma rápida resposta terapêutica.

Todos esses agentes ligam-se extensamente às proteínas plasmáticas (70-98%); suas meias-vidas de eliminação variam muito e estendem-se de 1,3-64 h. Durante a administração oral repetida, a biodisponibilidade e a meia-vida podem aumentar, devido à saturação do metabolismo hepático. A biodisponibilidade de alguns destes fármacos pode ser aumentada pelo suco de pomelo, provavelmente através da inibição da enzima CYP3A4 expressa no intestino delgado. Um metabólito importante do diltiazem é o desacetildiltiazem, cuja potência como vasodilatador é cerca de metade da potência do fármaco original. A *N*-desmetilação do verapamil resulta na produção do norverapamil, que é biologicamente ativo, porém muito menos potente que o composto original. A meia-vida do norverapamil é de ~ 10 h. Os metabólitos das diidropiridinas são inativos ou fracamente ativos. Em pacientes que apresentam cirrose hepática, pode-se verificar um aumento da biodisponibilidade e das meias-vidas dos bloqueadores dos canais de Ca^{2+} , devendo-se reduzir a dose de acordo. As meias-vidas desses agentes também podem ser mais prolongadas nos pacientes idosos. À exceção do diltiazem e do nifedipino, todos os bloqueadores dos canais de Ca^{2+} são administrados como misturas racêmicas (Abernethy e Schwartz, 1999).

Toxicidade e respostas adversas. O perfil de reações adversas dos bloqueadores do canal de Ca^{2+} varia entre os membros desta classe. Pacientes que recebem cápsulas de nifedipino de liberação imediata desenvolvem cefaleia, vermelhidão, tontura e edema periférico. Entretanto, as formulações do nifedipino de curta ação não são adequadas para o tratamento prolongado da angina ou da hipertensão. A tontura e vermelhidão são um problema menos grave com as formulações de liberação controlada e com as diidropiridinas que possuem uma meia-vida longa e concentrações plasmáticas do fármaco relativamente constantes. O edema periférico pode surgir em alguns pacientes com os bloqueadores do canal de Ca^{2+} , mas isto não é um resultado da retenção de fluido generalizada; é mais provável que seja resultado do aumento da pressão hidrostática nas extremidades inferiores causadas pela dilatação pré-capilar e constrição reflexa pós-capilar (Epstein e Roberts, 2009). Outros efeitos adversos destes fármacos são causados por ações no músculo liso não vascular. A contração do esfíncter esofágico inferior é inibida pelos bloqueadores do canal de Ca^{2+} . Por exemplo, estes bloqueadores podem provocar ou agravar o refluxo gastroesofágico. A constipação é um

efeito colateral comum do verapamil, mas ele ocorre com menor frequência com outros bloqueadores. A retenção urinária é um efeito adverso raro. Os efeitos adversos raros incluem exantema e elevações das enzimas hepáticas. Foi observado um agravamento da isquemia do miocárdio com nifedipino (Egstrup e Andersen, 1993). Um agravamento da angina em pacientes com circulação colateral coronariana demonstrável na angiografia foi observado. O agravamento da angina pode surgir da hipotensão excessiva e da redução da perfusão coronariana, da vasodilatação coronariana seletiva em regiões não isquêmicas do miocárdio, em um contexto em que os vasos que perfundem as regiões isquêmicas já apresentam dilatação máxima (ou seja, roubo coronariano), ou de um aumento na demanda de O_2 , devido ao tônus simpático aumentado e à taquicardia excessiva. Em um estudo de monoterapia com uma formulação de liberação imediata do nisoldipino, a diidropiridina não foi superior ao placebo e esteve associada a uma maior incidência de eventos adversos graves, processo denominado *pró-isquemia* (Waters, 1991).

Embora se tenha relatado a ocorrência de bradicardia, asistolia transitória e exacerbação da insuficiência cardíaca com o uso de verapamil, essas respostas foram habitualmente observadas após a administração intravenosa do fármaco a pacientes portadores de doença do nodo SA ou de distúrbios de condução do nodo AV, ou na presença de bloqueio dos receptores β -adrenérgicos. O uso do verapamil intravenoso com um antagonista dos receptores β -adrenérgicos está contraindicado, devido à maior propensão ao bloqueio AV e/ou depressão grave da função ventricular. Os pacientes que apresentam disfunção ventricular, distúrbios de condução dos nós SA ou AV e pressões sistólicas inferiores a 90 mmHg não devem ser tratados com verapamil nem com diltiazem, particularmente por via intravenosa. Alguns antagonistas dos canais de Ca^{2+} podem provocar aumento nas concentrações plasmáticas de digoxina, embora raramente haja desenvolvimento de toxicidade devido ao glicosídeo cardíaco. Dessa forma, o uso de verapamil está contraindicado no tratamento da intoxicação por digitálicos, podendo ocorrer exacerbação dos distúrbios de condução do nódulo AV.

Vários estudos levantaram dúvidas quanto à segurança a longo prazo do nifedipino de ação curta (Opie e cols., 2000). O mecanismo proposto para esse efeito adverso baseia-se na vasodilatação abrupta com ativação simpática reflexa. Não parece haver taquicardia reflexa significativa nem reações adversas de longo prazo com o uso de formas de liberação prolongada de nifedipino ou com bloqueadores de Ca^{2+} diidropiridina, tais como o anlodipino ou o felodipino, que possuem farmacocinética mais favorável (mais lenta).

Podem ser encontradas importantes interações medicamentosas com os bloqueadores do canal de Ca^{2+} . O verapamil bloqueia o transportador de fármaco P-glicoproteína. A eliminação renal e hepática da digoxina é feita através deste transportador. Consequentemente, o verapamil inibe a eliminação da digoxina e outros fármacos que são depurados do corpo pela P-glicoproteína (ver Capítulo 5). Quando usado com quinidina, os bloqueadores do canal de Ca^{2+} podem provocar hipotensão excessiva, especialmente em pacientes com estenose subaórtica hipertrófica idiopática.

Usos terapêuticos

Angina variante. A angina variante surge da redução do fluxo sanguíneo (uma consequência da vasoconstrição transitória localizada) do que o aumento da demanda de oxigênio. Estudos clínicos controlados demonstraram a eficácia dos agentes bloqueadores do canal de Ca^{2+} para o tratamento da angina variante (Gibbons e cols., 2003). Estes fármacos podem atenuar o vasospasmo induzido

pela ergonovina em pacientes com angina variante, o que sugere que a proteção na angina variante ocorre por causa da dilatação coronariana ao invés das alterações na hemodinâmica periférica.

Angina por esforço. Os antagonistas do canal de Ca^{2+} também são eficientes no tratamento da angina induzida por esforço ou exercício. Sua utilidade pode surgir a partir do aumento no fluxo de sangue graças à dilatação arterial coronariana, a redução da demanda de oxigênio do miocárdio (secundária a uma redução na pressão arterial, frequência cardíaca ou contratilidade) ou ambos. Vários estudos duplo-cegos, controlados por placebo demonstraram que estes fármacos reduzem o número de ataques de angina e atenuam a depressão do segmento ST induzido por exercício.

O *produto duplo*, calculado como frequência cardíaca x pressão arterial sistólica, é um índice aproximado, facilmente medido da demanda de O_2 do miocárdio. Como estes agentes reduzem o nível do produto duplo numa dada carga de trabalho externa e o valor do produto duplo no exercício máximo não é alterado, é provável que o efeito benéfico dos bloqueadores do canal de Ca^{2+} ocorra principalmente por causa de uma redução na demanda de O_2 do que um aumento no fluxo coronariano.

Como descrito anteriormente, os antagonistas do canal de Ca^{2+} , particularmente as diidropiridinas podem agravar os sintomas da angina em alguns pacientes quando usados sem um antagonista do receptor β -adrenérgico. Este efeito adverso não é proeminente com verapamil ou diltiazem por causa da sua capacidade limitada para induzir vasodilatação marcante e taquicardia reflexa. A terapia simultânea com nifedipino e o antagonista do β -receptor propranolol ou com anlodipino e qualquer um dos vários antagonistas dos β -receptores comprovou ser mais eficiente do que qualquer agente administrado sozinho na angina por esforço, provavelmente por que o β -antagonismo suprime a taquicardia reflexa (Gibbons e cols., 2003). Esta terapia medicamentosa simultânea é particularmente atraente porque as diidropiridinas, diferente do verapamil e diltiazem, não atrasam a condução AV e não potencializam os efeitos dromotrópicos negativos associados ao bloqueio do β -receptor. Embora a administração simultânea de verapamil ou diltiazem com um antagonista do β -receptor também possa reduzir a angina, o potencial para bloqueio AV, grave bradicardia e redução da função ventricular requer que estas combinações sejam usadas criteriosamente, em especial se a função do ventrículo esquerdo estiver comprometida antes da terapia. É provável que o anlodipino produza menos taquicardia reflexa do que o nifedipino por causa do perfil de concentração plasmática constante. O isradipino, quase equivalente ao nifedipino na potencialização da tolerância a exercícios, também produz menos aumento na frequência cardíaca, provavelmente por causa do seu lento início de ação.

Angina instável. A terapia médica para angina instável envolve a administração do ácido acetilsalicílico, que reduz a mortalidade, nitratos, agentes bloqueadores do receptor β -adrenérgico e heparina que são eficientes no controle dos episódios de isquemia e angina. Como ocorre vasospasmo em alguns pacientes com angina instável (Yeghiazarians e cols., 2000), os bloqueadores do canal de Ca^{2+}

podem oferecer um caminho adicional para o tratamento desta angina. Entretanto, não existe evidência suficiente para avaliar se este tratamento reduz a mortalidade, exceto quando o mecanismo envolvido é vasospasmo. Em um estudo clínico, randomizado, duplo-cego, foi descoberto que a diidropiridina de ação curta nifedipino era menos eficiente que metoprolol e não existem estudos que defendam a administração de uma diidropiridina a pacientes com angina instável. Por outro lado, a terapia direcionada para redução da função plaquetária e episódios trombóticos reduz nitidamente a morbidade e a mortalidade em pacientes com angina instável (ver Capítulos 30 e 34) e a administração de estatinas também pode reduzir os eventos cardíacos adversos.

Infarto do miocárdio. Não existe evidência de que os antagonistas do canal de Ca^{2+} são benéficos no tratamento inicial ou na prevenção secundária de IM agudo. Em vários estudos, doses maiores da formulação de curta ação da diidropiridina nifedipino tiveram um efeito prejudicial na mortalidade (Opie e cols., 2000; Furberg e cols., 1995). Diltiazem e verapamil podem reduzir a incidência de reinfarto em pacientes com infarto do miocárdio que não são candidatos a um antagonista do receptor β -adrenérgico (Gibbons e cols., 2003), mas os antagonistas do receptor β -adrenérgico ainda são os fármacos de primeira escolha. Mais uma vez, a administração das estatinas pode levar a melhora na taxa de eventos cardíacos adversos, aparentemente independente das alterações nos níveis séricos de lipídeos.

Outros usos. O uso de antagonistas do canal de Ca^{2+} como agentes antiarrítmicos é discutido no Capítulo 29; seu uso para o tratamento da hipertensão é discutido posteriormente, e o uso de anlodipino no tratamento da insuficiência cardíaca é revisado no Capítulo 28. Estudos clínicos estão em andamento para avaliar a capacidade dos bloqueadores do canal de Ca^{2+} em atrasar a progressão da insuficiência renal e proteger o rim transplantado. Foi demonstrado que o verapamil melhora a obstrução do fluxo do ventrículo esquerdo e os sintomas em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica. O verapamil também é usado na profilaxia em enxaquecas. Enquanto vários estudos sugerem que as diidropiridinas podem suprimir a progressão da aterosclerose suave, não existe evidência de que elas alterem a mortalidade ou reduzam a incidência de eventos isquêmicos. O nimodipino foi aprovado para uso em pacientes com déficits neurológicos secundários ao vasospasmo cerebral após a ruptura de um aneurisma intracraniano congênito. Parece que o nifedipino, diltiazem, anlodipino e felodipino fornecem um alívio sintomático na doença de Raynaud. Os antagonistas do canal de Ca^{2+} provocam relaxamento do miométrio *in vitro* e podem ser eficientes para interromper as contrações uterinas no trabalho de parto pré-termo (ver Capítulo 66).

ANTAGONISTAS DO RECEPTOR β -ADRENÉRGICO

Os antagonistas do receptor β -adrenérgico são eficientes na redução da gravidade e da frequência dos ataques de angina por esforço e na melhora da sobrevida de pacientes

que tiveram um IM. Por outro lado, estes agentes não são úteis na angina vasoespástica e se usados isoladamente podem piorar a doença. Aparentemente, a maioria dos antagonistas do receptor β -adrenérgico possui a mesma eficiência no tratamento da angina por esforço (Gibbons e cols., 2003). Foi demonstrado que *timolol*, *metoprolol*, *atenolol* e *propranolol* exercem efeitos cardioprotetores. A efetividade dos antagonistas do receptor β -adrenérgico no tratamento da angina por esforço é atribuída principalmente a uma queda no consumo de O_2 pelo miocárdio no repouso e durante o esforço, embora exista também uma tendência para aumento do fluxo para regiões isquêmicas. A redução no consumo de O_2 pelo miocárdio ocorre por causa do efeito cronotrópico negativo (particularmente durante o exercício), um efeito inotrópico negativo e a redução na pressão arterial (particularmente a pressão sistólica) durante o exercício. Nem todas as ações dos antagonistas do receptor β -adrenérgico são benéficas para todos os pacientes. As reduções na frequência cardíaca e na contratilidade provocam aumentos no período de ejeção sistólica e no volume diastólico final do ventrículo esquerdo; estas alterações tendem a aumentar o consumo de O_2 . Entretanto, o efeito final do bloqueio do β -receptor é a redução do consumo de O_2 pelo miocárdio, particularmente durante o exercício. Contudo, em pacientes com reserva cardíaca limitada muito dependentes da estimulação adrenérgica, o bloqueio do β -receptor pode provocar profunda redução na função do ventrículo esquerdo. Apesar disto, foi demonstrado que vários antagonistas do receptor β -adrenérgico reduzem a mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva e o tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca usando fármacos antagonistas β -adrenérgicos tornou-se a terapia-padrão para vários destes pacientes (ver Capítulos 12 e 28). Vários antagonistas do β -receptor estão aprovados para uso clínico nos EUA. Sua farmacológica e critérios para escolha de um agente β_1 -seletivo, um agente com atividade simpatomimética intrínseca ou um agente inespecífico são discutidas em detalhes no Capítulo 12.

Usos terapêuticos

Angina instável. Os antagonistas do receptor β -adrenérgico são eficientes na redução dos episódios recorrentes de isquemia e do risco de progressão para IM agudo (Braunwald e cols., 2002). Os estudos clínicos não apresentam força estatística suficiente para demonstrar os efeitos benéficos dos antagonistas do β -receptor sobre a mortalidade. Por outro lado, se a patofisiologia base é o vasospasmo coronariano, nitratos e bloqueadores do canal de Ca^{2+} podem ser eficientes e os antagonistas do β -receptor devem ser usados com cuidado. Em alguns pacientes, existe uma combinação de grave doença fixa e vasospasmo sobreposto; se for obtida adequada terapia antiplaquetária e vasodilatação com outros agentes e a angina permanecer, a adição de um antagonista do β -receptor pode ser útil.

Infarto do miocárdio. Os antagonistas do receptor β -adrenérgico que não possuem atividade simpatomimética intrínseca melhoram o controle da mortalidade no IM. Eles devem ser administrados no início e indefinidamente em pacientes que conseguem tolerá-los (Gibbons e cols., 2003).

COMPARAÇÃO DAS ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS ANTIANGINOSAS

Ao avaliar os testes que comparam as diferentes formas de terapia antianginosa, deve-se ter cuidado com a população de pacientes estudada, a patofisiologia e o estágio da doença. Pode ser observado um importante efeito placebo nestes estudos. A eficácia do tratamento antianginoso dependerá da gravidade da angina, da presença de vasospasmo coronariano e da demanda de O_2 pelo miocárdio. No caso ideal, a dose de cada agente deve ser titulada até alcançar o benefício máximo.

Forças tarefas do ACC e AHA (Gibbons e cols., 2003; atualizado em 2007) publicaram diretrizes úteis para a seleção da terapia inicial adequada para pacientes com angina de peito estável e crônica. Pacientes com doença arterial coronariana devem ser tratados com ácido acetilsalicílico e um bloqueador do β -receptor (principalmente se tiver história de IM anterior). As diretrizes de ACC/AHA também indicam que dados consistentes defendem o uso de inibidores da ECA em pacientes com doença arterial coronariana que também apresentam disfunção ventricular esquerda e/ou diabetes. A terapia para hipercolesterolemia também é indicada. Nitratos usados no tratamento dos sintomas da angina, e antagonistas do Ca^{2+} também podem ser usados (Gibbons e cols., 2003). O Quadro 27-3 resume as questões que a força-tarefa do ACC/AHA considerou como relevantes ao escolher entre os antagonistas do β -receptor e bloqueadores do canal de Ca^{2+} em pacientes com anginas e outras condições médicas. Foi realizada uma metanálise das publicações que compararam duas ou mais terapias antianginosas (Heidenreich e cols., 1999). A comparação dos antagonistas do receptor β -adrenérgico com os bloqueadores do canal de Ca^{2+} mostrou que os primeiros estão associados a menos casos de angina por semana e menor taxa de retirada por causa dos eventos adversos. Entretanto, não existiam diferenças no tempo para início da isquemia durante o exercício ou na frequência de eventos adversos quando os bloqueadores do canal de Ca^{2+} diferentes do nifedipino foram comparados com antagonistas do receptor β -adrenérgico. Não existiam diferenças significativas no desfecho entre os estudos comparando nitratos de longa ação e bloqueadores do canal de Ca^{2+} e os estudos comparando nitratos de longa ação com antagonistas β -receptor.

Terapia combinada e novos fármacos antianginosos. Como as diferentes categorias de agentes antianginosos

Quadro 27-3

Terapia medicamentosa recomendada para angina em pacientes com outras condições médicas

CONDIÇÃO	TRATAMENTO RECOMENDADO (E ALTERNATIVAS) PARA ANGINA	FÁRMACOS A SEREM EVITADOS
Condições médicas		
Hipertensão sistêmica	Antagonistas dos β -receptores (antagonistas do canal de Ca^{2+})	
Enxaqueca ou cefaleias vasculares	Antagonistas dos β -receptores (antagonistas do canal de Ca^{2+})	
Asma ou doença pulmonar crônica obstrutiva com broncospasmo	Verapamil ou diltiazem	Antagonistas dos β -receptores
Hipertireoidismo	Antagonistas dos β -receptores	
Síndrome de Raynaud	Antagonistas dos canais de Ca^{2+} de ação longa e liberação lenta	Antagonistas dos β -receptores
Diabetes melito insulino-dependente	Antagonistas dos β -receptores (particularmente se antes do IM) ou antagonistas do canal de Ca^{2+} de ação longa e liberação lenta	
Diabetes melito não dependente de insulina	Antagonistas dos β -receptores ou antagonistas do canal de Ca^{2+} de ação longa e liberação lenta	
Depressão	Antagonistas do canal de Ca^{2+} de ação longa e liberação lenta	Antagonistas dos β -receptores
Doença vascular periférica leve	Antagonistas dos β -receptores ou antagonistas do canal de Ca^{2+}	
Doença vascular periférica grave com isquemia em repouso	Antagonistas do canal de Ca^{2+}	Antagonistas dos β -receptores
Arritmias cardíacas e anormalidades de condução		
Bradicardia sinusal	Antagonistas do canal de Ca^{2+} derivados das diidropiridinas	Antagonistas dos β -receptores, diltiazem, verapamil
Taquicardia sinusal (não causada por insuficiência cardíaca)	Antagonistas dos β -receptores	
Taquicardia supraventricular	Verapamil, diltiazem ou antagonistas dos β -receptores	
Bloqueio atrioventricular	Antagonistas do canal de Ca^{2+} derivados das diidropiridinas	Antagonistas dos β -receptores, diltiazem, verapamil
Fibrilação atrial rápida (com digitálicos)	Verapamil, diltiazem ou antagonistas dos β -receptores	
Arritmias ventriculares	Antagonistas dos β -receptores	
Disfunção do ventrículo esquerdo		
Insuficiência cardíaca congestiva		
Leve (LVEF $\geq 40\%$)	Antagonistas dos β -receptores	
Moderada a grave (LVEF $< 40\%$)	Anlodipino ou felodipino (nitratos)	
Doença cardíaca da valva esquerda		
Estenose aórtica leve	Antagonistas dos β -receptores	
Insuficiência aórtica	Diidropirinas de ação longa, liberação lenta	
Regurgitação mitral	Diidropirinas de ação longa, liberação lenta	
Estenose mitral	Antagonistas dos β -receptores	
Cardiomiopatia hipertrófica	Antagonistas dos β -receptores, antagonistas do canal de Ca^{2+} não derivados das diidropiridinas	Nitratos, antagonistas do canal de Ca^{2+} derivados da diidropiridinas

IM, infarto do miocárdio; LVEF, fração de ejeção do ventrículo esquerdo (Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, Douglas JS, Fihn SD, Gardin JM, Grunwald MA, Levy D, Lytle BW, O'Rourke RA, Schafer WP, Williams SV. ACC/AHA/ACP-ASIM. Guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina]. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:2092-197. Copyright © da American College of Cardiology Foundation).

possuem diferentes mecanismos de ação, foi sugerido que as combinações destes agentes permitissem o uso de doses menores, aumentando a efetividade e reduzindo a incidência de efeitos colaterais. Entretanto, apesar das vantagens previstas, a terapia combinada raramente alcança seu potencial e pode ser acompanhada por graves efeitos colaterais. O novo agente antianginoso ranolazina produz seus efeitos terapêuticos através de mecanismos diferentes e pouco compreendidos que distinguem esta nova forma de fármaco das classes “clássicas” de fármacos antianginosos (nitratos orgânicos, bloqueadores β -adrenérgicos e bloqueadores do canal de Ca^{2+}). Alguns estudos sugerem que a ranolazina pode ter eficácia adicional na combinação com outros agentes antianginosos (Chaitman e cols., 2004) e os efeitos da ranolazina sobre arritmias cardíacas e metabolismo da glicose podem identificar as indicações para este fármaco independentemente de seu papel como agente antianginoso (Morrow e cols., 2009). De fato, a maioria dos fármacos antianginosos possui indicações mais amplas nas terapias cardiovasculares, incluindo: β -bloqueadores para tratamento da hipertensão e insuficiência cardíaca; bloqueadores do canal de cálcio derivados da diidropiridina no tratamento da hipertensão e insuficiência cardíaca e diltiazem e verapamil para tratar arritmias cardíacas e hipertensão. O Quadro 27-3 mostra algumas das indicações e contraindicações importantes para uso dos agentes antianginosos no contexto de outras doenças.

Nitratos e antagonistas do receptor β -adrenérgico. O uso simultâneo de nitratos orgânicos e antagonistas do receptor β -adrenérgico pode ser muito eficiente no tratamento da angina de esforço típica. A eficácia aditiva é um resultado principalmente do bloqueio de um fármaco do efeito reflexo produzido pelo outro fármaco. Os antagonistas do receptor β -adrenérgico podem bloquear a taquicardia reflexa mediada pelos barorreceptores e efeitos inotrópicos positivos que são associados em alguns casos com nitratos, enquanto os nitratos, ao aumentar a capacitância venosa, podem atenuar o aumento no volume diastólico final do ventrículo esquerdo associado ao bloqueio do β -receptor. A administração simultânea de nitratos também pode aliviar o aumento na resistência vascular coronariana associada ao bloqueio dos receptores β -adrenérgicos.

Bloqueadores do canal de Ca^{2+} e antagonistas do β -receptor. Como existe um comprovado benefício sobre a mortalidade com o uso de antagonistas do receptor β -adrenérgico em pacientes com doença cardíaca, esta classe de fármaco representa a primeira linha de terapia. Entretanto, quando a angina não é controlada adequadamente por um antagonista β -receptor mais nitratos, em alguns casos obtém melhora adicional com a adição de um bloqueador do canal de Ca^{2+} em especial se tiver um componente do vasospasmo coronariano.

As diferenças entre as classes químicas dos bloqueadores do canal de Ca^{2+} podem levar a importantes interações medicamentosas adversas ou benéficas com os antagonistas do β -receptor. Se o paciente já estiver sendo tratado com doses máximas de verapamil ou diltiazem, é difícil demonstrar qualquer efeito benéfico adicionado do bloqueio do β -receptor, que pode causar bradicardia excessiva, bloqueio cardíaco ou insuficiência cardíaca. Entretanto, em pacientes tratados com uma diidropiridina como nifedipino ou com nitratos, a taquicardia reflexa substancial limita a efetividade destes agentes. Um antagonista β -receptor pode ser uma adição útil nesta situação, levando a uma menor frequência cardíaca e a pressão arterial com exercício. A eficácia do anlodipino é melhorada com a combinação com um antagonista do receptor β -adrenérgico. Entretanto, no *Total Ischaemic Burden European Trial* (TIBET), que comparou os efeitos do atenolol, de uma forma de liberação prolongada de nifedipino e sua combinação nos parâmetros de exercício e isquemia ambulatorial em pacientes com angina suave, não existiam diferenças entre os agentes, mesmo sozinhos ou combinados, em nenhum dos parâmetros isquêmicos medidos (Fox e cols., 1996). Por outro lado, em estudos de pacientes com angina mais grave, mas ainda estável, foi demonstrado que o atenolol e o propranolol são superiores ao nifedipino e a combinação de propranolol e nifedipino foi mais eficiente do que um antagonista do β -receptor isoladamente.

As contraindicações relativas para o uso dos antagonistas do β -receptor para o tratamento da angina — broncospasmo, síndrome de Raynaud ou angina de Prinzmetal — podem levar a escolha de uma terapia inicial com um bloqueador do canal de Ca^{2+} . As flutuações no tônus coronariano são determinantes importantes da angina variante. É provável que os episódios de aumento do tônus, como as precipitadas pelo frio e pela emoção, sobrepostos sobre a dose fixa têm um papel no limiar da angina variável observado em alguns pacientes com angina estável crônica. O aumento no tônus coronariano também pode ser importante nos episódios de angina que ocorrem logo após o IM e a angioplastia coronariana e provavelmente é responsável pelos pacientes com angina instável que respondem a diidropiridinas. As artérias ateroscleróticas possuem respostas vasomotoras anormais a vários estímulos (Dudzinski e cols., 2006), incluindo exercícios, outras formas de ativação simpática e agonistas colinérgicos, e, nestes casos, os segmentos estenóticos podem se tornar mais gravemente estenosados durante o esforço. Isto indica que o aumento normal induzido pelo exercício no fluxo coronariano é perdido na aterosclerose. São observadas respostas contráteis exageradas semelhantes a dos vasos na hiperlipidemia, mesmo antes de a evidência anatômica da aterosclerose surgir. Por isto, os vasodiladores coronarianos (nitratos e/ou bloqueadores do canal de Ca^{2+}) são uma parte importante do programa terapêutico na maioria dos pacientes com cardiopatia isquêmica.

Bloqueadores do canal de Ca^{2+} e nitratos. Na angina grave por esforço ou vasoespástica, a combinação de um nitrato e um bloqueador do canal de Ca^{2+} pode fornecer um alívio adicional além do obtido com cada tipo de agente sozinho. Como os nitratos reduzem principalmente a

pré-carga, enquanto os bloqueadores do canal de Ca^{2+} reduzem a pós-carga, o efeito conjunto na redução da demanda de O_2 é adicional. Entretanto, podem ocorrer vasodilatação e hipotensão excessivas. A administração simultânea de um nitrato e nifedipino é defendida principalmente para pacientes com angina por esforço com insuficiência cardíaca, a síndrome do seio doente ou distúrbios de condução do nodo AV, mas pode ser observada taquicardia excessiva.

Bloqueadores do canal de Ca^{2+} , antagonistas do β -receptor e nitratos. Em pacientes com angina por esforço que não é controlada com a administração de dois tipos de agentes antianginosos, o uso de todos os três pode fornecer alívio, embora a incidência de efeitos colaterais aumente significativamente. As diidropiridinas e nitratos dilatam as artérias coronarianas do epicárdio e as diidropiridinas reduzem a pós-carga, os nitratos reduzem a pré-carga e os antagonistas do β -receptor reduzem a frequência cardíaca e contratilidade do miocárdio. Portanto, existe um benefício, teórico e às vezes real, com esta combinação, embora as interações medicamentosas adversas possam causar eventos clinicamente importantes. Por exemplo, combinar verapamil ou diltiazem com um antagonista do β -receptor aumenta em muito o risco de efeitos colaterais relacionados com o sistema de condução e de disfunção ventricular esquerda e devem ser usados com muito cuidado e apenas se não existirem outras alternativas.

AGENTES ANTIPLAQUETÁRIOS, ANTI-INTEGRINA E ANTITROMBÓTICOS

O ácido acetilsalicílico reduz a incidência de IM e morte em pacientes com angina instável. Além disso, parece que baixas doses de ácido acetilsalicílico reduzem a incidência de IM em pacientes com angina crônica instável. O ácido acetilsalicílico, administrado em doses de 160-325 mg no início do tratamento do IM, reduz a mortalidade em pacientes que apresentam angina instável. A adição da tienopiridina clopidogrel à terapia com ácido acetilsalicílico reduz a mortalidade em pacientes com síndromes coronarianas agudas (Hillis e Lange, 2009); uma tienopiridina, prasugrel, foi aprovada para o tratamento de síndromes coronarianas agudas (Wiviott e cols., 2007). A heparina, na sua forma não fracionada e como heparina de baixo peso molecular também reduz os sintomas e evita o infarto na angina instável (Yeghiazarians e cols., 2000). Os inibidores da trombina, como hirudina ou bivalirudina, inibem de forma direta até a trombina ligada ao coágulo, e não são afetadas pelos inibidores circulantes e funcionam independentemente da antitrombina III. Os agentes trombolíticos, por outro lado, não são benéficos na angina instável (Yeghiazarians e cols., 2000). Os inibidores intravenosos do receptor GPIIb/IIIa

plaquetário (abciximabe, tirofibana e eptifibatida) são eficientes na prevenção de complicações de PCIs e no tratamento de alguns pacientes que apresentam síndromes coronarianas agudas (Hillis e Lange, 2009).

TRATAMENTO DA CLAUDICAÇÃO E DOENÇA VASCULAR PERIFÉRICA

A maioria dos pacientes com doença vascular periférica também apresenta doença da artéria coronária e as alternativas terapêuticas para as doenças arteriais periféricas e coronárias se sobrepõem. É comum ocorrer mortalidade de pacientes com doença vascular periférica por causa da doença cardiovascular (Regensteiner e Hiatt, 2002), e o tratamento da doença coronária permanece o foco central da terapia. Muitos pacientes com doença arterial periférica avançada são mais limitados por causa da isquemia periférica do que da isquemia do miocárdio. Na circulação cerebral, a doença arterial pode surgir como um acidente vascular encefálico ou ataques isquêmicos temporários. Os sintomas dolorosos da doença arterial periférica nas extremidades inferiores (claudicação) são provocados tipicamente pelo esforço, com aumento na demanda de O_2 pelos músculos esqueléticos excedendo o fluxo sanguíneo comprometido pela estenose proximal. Quando o fluxo para as extremidades se torna muito limitado, as úlceras periféricas e a dor no repouso causadas pela isquemia no tecido podem ser debilitantes.

A maioria das terapias eficazes no tratamento da doença arterial coronariana também possui efeito salutar na progressão da doença arterial periférica (Hirsch e cols., 2005). As reduções na morbidade e mortalidade cardiovascular em pacientes com doença arterial periférica foram documentados com a terapia antiplaquetária usando ácido acetilsalicílico, clopidogrel ou ticlopidina, administração de inibidores da ECA e tratamento da hiperlipidemia (Regensteiner e Hiatt, 2002). Parece que nem o tratamento intensivo do diabetes melito nem a terapia anti-hipertensiva alteram a progressão dos sintomas da claudicação. Outros fatores de risco e alterações do estilo de vida permanecem como as pedras fundamentais da terapia para pacientes com claudicação: exercícios físicos, reabilitação, deixar de fumar têm eficácia comprovada. Os fármacos usados especificamente no tratamento da claudicação das extremidades inferiores incluem pentoxifilina e cilostazol (Hiatt, 2001). A pentoxifilina é um derivado da metilxantina chamada de *modificador reológico* por causa de seus efeitos no aumento da deformabilidade das células vermelhas do sangue. Entretanto, parece que os efeitos da pentoxifilina na claudicação das extremidades inferiores são modestos. O cilostazol é um inibidor da PDE3 e promove o acúmulo do AMP cíclico intracelular em muitas células, incluindo as plaquetas. Os aumentos no AMP cíclico mediados pelo cilostazol inibem a agregação plaquetária e promovem a vasodilatação.

O fármaco é metabolizado pela CYP3A4 e tem interações medicamentosas importantes com outros fármacos metabolizados por esta via (ver Capítulo 6). O tratamento com cilostazol melhora os sintomas da claudicação, mas não tem efeito sobre a mortalidade cardiovascular.

Como um inibidor da PDE3, ele está na mesma classe de fármacos da milrinona, que tem sido usada pela via oral como um agente inotrópico para pacientes com insuficiência cardíaca. A terapia com milrinona estava associada a um aumento na morte súbita cardíaca e a forma oral do fármaco foi retirada do mercado. As questões sobre vários outros inibidores da PDE3 (inanrinona, flosequinana) acompanharam esta reação. O cilostazol, portanto, é rotulado como contraindicado em pacientes com insuficiência cardíaca, embora não esteja claro se o próprio cilostazol leva ao aumento da mortalidade nestes pacientes. Foi relatado que ele aumenta a taquicardia ventricular não sustentada; a cefaleia é o efeito colateral mais comum. Outros tratamentos para claudicação, incluindo naftidrofurila, propionil levocarnitina e prostaglandinas, são explorados em estudos clínicos e existe algum indício de que algumas destas terapias podem ser eficazes.

TERAPIA MECANOFARMACOLÓGICA: STENTS ENDOVASCULARES ELUIDORES DE FÁRMACOS

Os *stents* intracoronarianos podem melhorar a angina e reduzir os eventos adversos em pacientes com síndromes coronarianas agudas. Entretanto, a eficácia prolongada dos *stents* intracoronarianos é limitada pela reestenose luminal subaguda dentro do *stent*, que ocorre em uma pequena proporção de pacientes. As vias que levam a “reestenose no *stent*” são complexas, mas a proliferação de músculo liso dentro do lúmen da artéria com *stent* é um achado patológico comum. As terapias antiproliferativas locais durante o tempo de *stenting* foi explorada durante vários anos e o desenvolvimento de *stents* eluidores de fármacos tem tido um impacto importante na prática clínica (Moses e cols., 2003; Stone e cols., 2004). Dois fármacos são usados atualmente nos *stents* intravasculares: paclitaxel e sirolimo. O paclitaxel é um diterpeno tricíclico que inibe a proliferação celular ao se ligar e estabilizar os microtúbulos polimerizados. O sirolimo é um macrolídeo hidrofóbico que se liga a imunofilina citosólica FKBP12; o complexo FKBP12-sirolimo inibe a cinase mamária alvo da rapamicina (mTOR), dessa forma inibe a progressão do ciclo celular (ver Capítulo 60). Paclitaxel e sirolimo possuem mecanismos de ação muito diferentes, mas compartilham muitas propriedades químicas enquanto moléculas hidrofóbicas pequenas. As diferenças nos alvos intracelulares destes dois fármacos estão associadas a diferenças marcantes na sua distribuição na parede vascular (Levin e cols., 2004). A lesão induzida pelo *stent* na camada de células endoteliais do vaso pode levar a trombose: pacientes tratados com agentes antiplaquetários, incluindo clopidogrel (por

até 6 meses) e ácido acetilsalicílico (indefinidamente), às vezes junto com heparina intravenosa e/ou inibidores da GPIIb/IIIa administrados no momento do procedimento da revascularização. A inibição da proliferação celular pelo paclitaxel e sirolimo não afeta apenas a proliferação da célula do músculo liso vascular, mas também atenua a formação de camada endotelial intacta dentro da artéria com *stent*. Portanto, a terapia antiplaquetária (tipicamente com clopidogrel) é continuada por vários meses após o implante de *stent* intracoronariano com *stents* eluidores de fármacos. A taxa de reestenose com os *stents* eluidores de fármacos é visivelmente reduzida se comparada com os *stents* de “metal simples” e é provável que o desenvolvimento contínuo de alternativas mecanofarmacológicas leve a novos caminhos na terapia intravascular.

Uma advertência importante no uso de *stents* eluidores de fármaco é que a trombose do *stent* pode ocorrer mesmo vários meses após a inserção dos *stents*, às vezes temporariamente associada à interrupção da terapia antiplaquetária com clopidogrel (Hillis e Lange, 2009). A terapia prolongada com clopidogrel adicionada à terapia para toda a vida com o ácido acetilsalicílico pode ser considerada para muitos pacientes com *stents* eluidores de fármacos; esta terapia prolongada apresenta maior risco de sangramento. Em alguns pacientes a relação risco benefício entre os *stents* de metal simples e eluidores de fármacos pode levar a escolha do *stent* de metal simples. A relativa eficácia, morbidade e morbidade da revascularização coronariana percutânea *versus* cirurgia para inserção de enxerto para derivação da artéria coronária são tópicos de investigação ativa e debates, muito além do escopo deste capítulo. As terapias mecanofarmacológicas influenciam esta importante discussão.

TERAPIA DA HIPERTENSÃO

A hipertensão é a doença cardiovascular mais comum. A prevalência de hipertensão aumenta com o avanço da idade; por exemplo cerca de 50% das pessoas entre 60 e 69 anos apresentam hipertensão e a prevalência é muito maior acima dos 70 anos (Chobanian e cols., 2003).

A pressão arterial elevada provoca alterações patológicas na vasculatura e hipertrofia do ventrículo esquerdo. Como consequência, a hipertensão é a principal causa do acidente vascular encefálico, o principal fator de risco para a doença arterial coronariana e suas posteriores complicações, IM e morte súbita cardíaca, e o principal contribuidor para insuficiência cardíaca, insuficiência renal e aneurisma dissecante da aorta.

A hipertensão é definida como um aumento prolongado da pressão arterial $\geq 140/90$ mmHg, um critério que caracteriza um grupo de pacientes cujo risco de doença cardiovascular relacionada à hipertensão é alta o suficiente para obterem atenção médica. De fato, o risco de doença cardiovascular fatal e não fatal nos adultos é menor com a pressão arterial sistólica < 120 mmHg e pressão arterial diastólica < 80 mmHg; estes riscos aumentam progressivamente com pressões arteriais sistólicas e diastólicas maiores. A identificação deste risco crescente fornece

uma definição única da hipertensão (Chobanian e cols., 2003) (Quadro 27-4). Embora muitos dos estudos clínicos classifiquem a gravidade da hipertensão pela pressão diastólica, elevações progressivas da pressão sistólica são da mesma forma indicadores dos eventos cardiovasculares adversos; em cada nível da pressão diastólica, os riscos são maiores com níveis mais elevados de pressão arterial sistólica. De fato, depois dos 50 anos, a pressão arterial sistólica prediz o desfecho melhor do que a pressão arterial diastólica. A pressão arterial sistólica tende a subir desproporcionalmente mais nos idosos por causa da redução da complacência dos vasos sanguíneos associada a envelhecimento e aterosclerose. A hipertensão sistólica isolada (às vezes definida como PA sistólica > 140-160 mmHg com PA diastólica < 90 mmHg) está restrita, em grande parte, a pessoas com mais de 60 anos.

Nos casos de pressão arterial muito elevada (sistólica ≥ 210 mmHg e/ou diastólica ≥ 120 mmHg), um subconjunto de pacientes desenvolve arteriopatia fulminante caracterizada por lesão endotelial e marcante proliferação de células na túnica íntima vascular levando ao espessamento desta túnica e finalmente a oclusão arteriolar. Esta é a base patológica da síndrome da hipertensão com risco imediato de vida, que está associada à doença oclusiva microvascular de progressão rápida no rim (com insuficiência renal), cérebro (encefalopatia hipertensiva), insuficiência cardíaca congestiva e edema pulmonar. Estes pacientes precisam de manejo hospitalar emergencial para reduzir imediatamente a pressão arterial. As alterações isoladas na retina com papiloedema em um paciente assintomático com pressão arterial muito elevada (antigamente chamada de “hipertensão maligna”) podem se beneficiar de uma redução mais gradual da pressão arterial em dias ao invés de horas.

A presença de alterações patológicas em alguns órgãos-alvo anuncia um prognóstico pior do que o mesmo nível de pressão arterial em um paciente sem estes achados. Consequentemente, hemorragia na retina, exsudato e papiledema nos olhos indicam um prognóstico mais desanimador a curto prazo para um dado nível de pressão arterial. A hipertrofia ventricular esquerda, definida pelo eletrocardiograma ou mais sensivelmente pela ecocardiografia, está associada a uma substancial piora do desfecho a longo prazo que inclui um maior risco de morte súbita cardíaca. O risco de doença cardiovascular, incapacidade e morte em pacientes hipertensos também

é aumentado pelo fumo, diabetes, ou elevação da lipoproteína de baixa densidade, a coexistência de hipertensão com estes fatores de risco aumenta a morbidade e mortalidade cardiovasculares para um grau que é composto por cada fator de risco adicional. Como o objetivo do tratamento da hipertensão é reduzir o risco cardiovascular, podem ser necessárias outras intervenções alimentares e farmacológicas para tratar estas condições.

O tratamento farmacológico de pacientes com hipertensão reduz a morbidade e a mortalidade da doença cardiovascular. A terapia anti-hipertensiva eficiente reduz de forma marcante o risco de acidentes vasculares cerebrais, insuficiência cardíaca e insuficiência renal causados pela hipertensão. Entretanto, a redução no risco de IM pode ser menos influente.

Princípios da terapia anti-hipertensiva. A terapia não farmacológica é um componente importante do tratamento de todos os pacientes hipertensos. Em alguns hipertensos estágio 1 (ver Quadro 27-4), a pressão arterial pode ser adequadamente controlada com uma combinação de perda de peso (em pessoas com sobrepeso), restrição de sódio na alimentação, aumento do exercício aeróbico e moderação no consumo de álcool. Estas mudanças no estilo de vida, difícil para muitos pacientes, podem facilitar o controle farmacológico da pressão arterial em pacientes cujas respostas às mudanças no estilo de vida apenas são insuficientes.

A pressão arterial é o produto do débito cardíaco e da resistência vascular periférica. Os fármacos reduzem a pressão arterial ao agir na resistência periférica, débito cardíaco ou em ambos. Os fármacos podem reduzir o débito cardíaco ao inibir a contratilidade do miocárdio ou reduzir a pressão de enchimento do ventrículo. A redução na pressão de enchimento do ventrículo pode ser alcançada através de ações sobre o tônus venoso ou no volume de sangue usando efeitos renais. Os fármacos podem reduzir a resistência periférica ao agir sobre o músculo liso para provocar relaxamento dos vasos de resistência ou ao interferir na atividade dos sistemas que produzem constrição dos vasos de resistência (p. ex., sistema nervoso simpático, o sistema renina-angiotensina [SRA]). Em pacientes com hipertensão sistólica isolada, a hemodinâmica complexa no rígido sistema arterial contribui para aumentar a pressão arterial, os efeitos dos fármacos podem ser mediados através de alterações na resistência periférica, mas também através de efeitos na rigidez das artérias maiores (Franklin, 2000). Os fármacos anti-hipertensivos podem ser classificados de acordo com seus locais ou mecanismos de ação (Quadro 27-5).

As consequências hemodinâmicas do tratamento prolongado com agentes anti-hipertensivos (Quadro 27-6) fornecem o motivo para os efeitos potenciais complementares da terapia atual com dois ou mais fármacos. O uso simultâneo de fármacos com mecanismos de ação e efeitos hemodinâmicos similares produz na maioria das vezes pouco benefício adicional. Entretanto,

Quadro 27-4

Critérios para hipertensão em adultos

CLASSIFICAÇÃO	PRESSÃO ARTERIAL (mmHg)	
	SISTÓLICA	DIASTÓLICA
Normal	< 120	e < 80
Pré-hipertensão	120-139	ou 80-89
Hipertensão, estágio 1	140-159	ou 90-99
Hipertensão, estágio 2	≥ 160	ou ≥ 100

Quadro 27-5

Classificação dos agentes anti-hipertensivos com base no seu principal local ou mecanismo de ação

Diuréticos (Capítulo 25)

1. Tiazídicos e agentes relacionados (hidroclorotiazida, clortalidona, clorotiazida, indapamida, metilclotiazida, metolazona)
2. Diuréticos de alça (furosemida, bumetanida, torsemida, ácido etacrínico)
3. Diuréticos poupadores de K^+ (amilorida, triantereno, espironolactona)

Agentes simpatolíticos (Capítulo 12)

1. Antagonistas β -adrenérgicos (metoprolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, nadolol, nebivolol, pebutolol, pindolol, propranolol, timolol)
2. Antagonistas α -adrenérgicos (prazosina, terazosina, doxazosina, fenoxibenzamina, fentolamina)
3. Antagonistas α - β -adrenérgicos mistos (labetalol, carvedilol)
4. Agentes de ação central (metildopa, clonidina, guanabenz, guanfacina)
5. Agentes bloqueadores dos neurônios adrenérgicos (guanadrel, reserpina)

Bloqueadores dos canais de Ca^{2+} (verapamil, diltiazem, nimodipino, felodipino, nicardipino, isradipino, anlodipino, clevidipino, nifedipino^a)

Inibidores da enzima conversora de angiotensina (Capítulo 26; captopril, enalapril, lisinopril, quinapril, ramipril, benazepril, fosinopril, moexipril, perindopril, trandolapril)

Antagonistas do receptor de angiotensina II (Capítulo 26; losartano, candesartano, irbesartano, valsartano, telmisartano, eprosartano, olmesartano)

Inibidor direto da renina (Capítulo 26; alisquireno)

Vasodilatadores

1. Arteriais (hidralazina, minoxidil, diazóxido, fenoldopam)
2. Arterial e venoso (nitroprusseto)

^aA apresentação de nifedipino de liberação prolongada está aprovada para hipertensão.

o uso simultâneo de fármacos de diferentes classes é uma estratégia para alcançar o controle eficiente da pressão arterial enquanto reduz os efeitos adversos relacionados à dose.

Em geral, não é possível prever as respostas das pessoas hipertensas a qualquer fármaco específico. Por exemplo, para alguns fármacos anti-hipertensivos, cerca de dois terços dos pacientes terão uma resposta clínica significativa, enquanto um terço dos pacientes não responderá ao mesmo fármaco. A origem racial e a idade podem ter influência modesta na probabilidade de uma resposta favorável a uma classe particular de fármacos. Existe um interesse considerável em identificar a variação genética para melhorar a seleção dos fármacos anti-hipertensivos em alguns pacientes. Foram identificados polimorfismos em vários genes envolvidos no metabolismo destes fármacos, por exemplo na família CYP (metabolismo fase I) e no metabolismo da fase II, como a catecol-*O*-metiltransferase (ver Capítulo 6 e 7). Enquanto estes polimorfismos alteram a farmacocinética de alguns fármacos, não está claro se existem substanciais diferenças na eficácia dentro de uma faixa de dose clinicamente disponível para estes fármacos. Consequentemente, é interessante identificar os polimorfismos que influenciam as respostas farmacodinâmicas a estes fármacos. Foram identificados polimorfismos que influenciam as ações de várias classes de fármacos anti-hipertensivos, incluindo os inibidores da ECA e

diuréticos, mas até o momento não foram encontrados genes individuais que tenham um impacto importante nas respostas farmacodinâmicas. A varredura genômica pode levar a identificação de novos genes que são mais importantes do ponto de vista clínico. Da mesma forma, o tratamento pode auxiliar a partir de uma melhor compreensão das bases moleculares e genéticas da hipertensão (Charchar e cols., 2008; Shih e O'Connor, 2008).

DIURÉTICOS

Uma estratégia inicial para o manejo da hipertensão era alterar o equilíbrio do Na^+ pela restrição de sal na dieta. A alteração farmacológica do equilíbrio de Na^+ foi possível com o desenvolvimento de diuréticos tiazídicos ativos pela via oral (ver Capítulo 25). Estes fármacos e os agentes diuréticos relacionados possuem efeitos anti-hipertensivos quando usados sozinhos e eles potencializam a eficácia de praticamente todos os outros fármacos anti-hipertensivos. Por causa destas considerações, junto com a ampla experiência favorável com diuréticos em estudos randomizados em pacientes com hipertensão, esta classe de fármacos é muito importante no tratamento da hipertensão.

Quadro 27-6

Efeitos hemodinâmicos da administração a longo prazo dos agentes anti-hipertensivos

	FREQUÊNCIA CARDÍACA	DÉBITO CARDÍACO	RESISTÊNCIA PERIFÉRICA TOTAL	VOLUME DO PLASMA	ATIVIDADE DA RENINA PLASMÁTICA
Diuréticos	↔	↔	↓	↓	↑
Agentes simpatolíticos					
Com ação central	↓	↓	↓	↑	↓
Bloqueadores do neurônio adrenérgico	↓	↓	↓	↑	↑
Antagonistas do α-receptor	↑	↑	↓	↑	↔
Antagonistas do β-receptor					
Sem ASI	↓	↓	↓	↑	↓
ASI	↔	↔	↓	↑	↓
Vasodilatadores arteriais	↑	↑	↓	↑	↑
Bloqueadores do canal de Ca²⁺	↓ ou ↑	↓ ou ↑	↓	↑	↑
Inibidores da ECA	↔	↔	↓	↔	↑
Antagonistas do receptor AT₁	↔	↔	↓	↔	↑
Inibidor da renina	↔	↔	↓	↔	↓ (mas [renina] ↑)

↑, aumentado; ↓, reduzido; ↑, aumentado ou sem alteração; ↓, reduzido ou sem alteração; ↔ inalterado; ECA, enzima conversora de angiotensina; AT₁, receptor tipo 1 para angiotensina II; ASI, atividade simpatomimética intrínseca.

O mecanismo exato para redução da pressão arterial pelos diuréticos não está claro. A ação inicial destes fármacos é a redução do volume extracelular ao interagir com o cotransportador de NaCl sensível a tiazida (NCC; símbolo do gene SLC12A3) expresso no túbulo convoluto distal no rim, potencializando a excreção de Na⁺ na urina e causando uma queda no débito cardíaco. Entretanto, o efeito hipotensor é mantido durante a terapia prolongada por causa da redução da resistência vascular; o débito cardíaco retorna para os valores pré-tratamento e o volume extracelular retorna quase ao normal graças às respostas compensatórias como a ativação do SRA. A explicação para a vasodilatação a longo prazo induzida por estes fármacos é desconhecida. As tiazidas promovem a vasodilatação diretamente em artérias isoladas *in vitro*. Por outro lado, existe uma evidência que sugere que a vasodilatação pode ocorrer como uma consequência indireta da ação destes fármacos nos rins (Ellison e Loffing, 2009).

A *hidroclorotiazida* pode abrir os canais de K⁺ ativados pelo Ca²⁺, causando a hiperpolarização das células do músculo liso vascular, que leva ao fechamento dos canais de Ca²⁺ tipo L e a menor probabilidade de abertura, resultando na redução da entrada de Ca²⁺ e em vasoconstrição reduzida. Ela também inibe a anidrase carbônica vascular, que hipoteticamente pode alterar o pH sistólico das células do músculo liso e leva a abertura de canais de K⁺ ativados pelo Ca²⁺ com as consequências descritas anteriormente (Pickers e cols., 1999). A relevância destes achados — grande parte avaliada

in vitro — com os efeitos anti-hipertensivos observados das tiazidas é especulativa. A principal ação destes fármacos no SLC12A3 — expresso predominantemente nos túbulos contorcidos distais e não no músculo liso vascular nem no coração — tem contribuído para as repetidas sugestões de que estes fármacos reduzem a resistência periférica como um efeito indireto do equilíbrio negativo do sódio. O fato de as tiazidas perderem a eficácia no tratamento da hipertensão em pacientes com insuficiência renal coexistente é compatível com esta hipótese. Além disso, os portadores de raras mutações funcionais no SLC12A3 que reduzem a reabsorção de Na⁺ pelo rim apresentam pressão arterial inferior que os controles adequados (Ji e cols., 2008); de certa forma, isto é um experimento da natureza que pode mimetizar o efeito terapêutico das tiazidas. Contudo, classificar as ações diretas *versus* indiretas das tiazidas na promoção da redução da resistência periférica precisa de mais testes experimentais (Ellison e Loffing, 2009).

Benzotiadiazinas e compostos relacionados

As benzotiadiazinas (“tiazidas”) e diuréticos relacionados são a classe de agentes anti-hipertensivos mais usada nos EUA. Após a descoberta da *clorotiazida*, foram desenvolvidos vários diuréticos orais que possuem estrutura arilsulfonamida e bloqueiam o cotransportador de NaCl. Alguns destes não são benzotiadiazinas, mas possuem características estruturais e funções moleculares semelhantes as das benzotiadiazinas originais, consequentemente, eles são projetados como membros da classe de

tiazidas diuréticas. Por exemplo, a clortalidona, uma das não benzotiadiazinas, é amplamente usada no tratamento da hipertensão, como a indapamida.

Regime para administração dos diuréticos da classe das tiazidas na hipertensão. Como os membros da classe das tiazidas possuem efeitos farmacológicos semelhantes, em geral eles são intercambiáveis com o adequado ajuste de dose (ver Capítulo 25). Entretanto, a farmacocinética e farmacodinâmica destes fármacos pode diferir, de modo que eles não possuem necessariamente a mesma eficácia clínica no tratamento da hipertensão (Carter e cols., 2004). De fato, existe um debate recente se este grupo de diuréticos deve ser considerado uma classe em termos da capacidade de reduzir a pressão arterial e reduzir os eventos clínicos adversos causados pela hipertensão ou não (Sicca, 2006).

Uma comparação direta usando o monitoramento ambulatorial de 24 h da pressão arterial sugeriu que a eficácia anti-hipertensiva da clortalidona é mais favorável que a da hidroclorotiazida (Ernst e cols., 2006). As diferenças ocorreram principalmente por causa da maior eficácia anti-hipertensiva durante a noite e não com as medidas diurnas de pressão arterial feitas na consulta de rotina. É possível que o maior efeito à noite surja graças à maior meia-vida da clortalidona (> 24 h) comparada com a hidroclorotiazida (algumas horas). Considerado os dados obtidos de estudos clínicos que apoiam a capacidade da clortalidona em diminuir os eventos cardiovasculares adversos — em comparação com os disponíveis para as baixas doses atualmente usadas de hidroclorotiazida — existe uma preocupação crescente de que a clortalidona pode ser subutilizada nos hipertensos que precisam de um diurético.

Quando um diurético da classe das tiazidas é usado como o único fármaco anti-hipertensivo (monoterapia), deve-se considerar sua curva de dose-resposta para redução da pressão arterial em pacientes com hipertensão. Os efeitos anti-hipertensivos podem ser alcançados em vários pacientes com uma dose pequena como 12,5 mg ao dia de clortalidona ou hidroclorotiazida. Além disso, quando usados como monoterapia, a dose máxima diária dos diuréticos da classe das tiazidas não deve exceder 25 mg de hidroclorotiazida ou clortalidona (ou equivalente). Embora possa ser obtida maior diurese com doses maiores destes diuréticos, as evidências sugerem que doses maiores que esta não são mais eficazes na redução da pressão arterial em pacientes com função renal normal. Por exemplo, um grande estudo comparando 25 e 50 mg de hidroclorotiazida ao dia numa população idosa não mostra maior redução na pressão arterial com a dose maior (Medical Research Council Working Party, 1987). Entretanto, estas conclusões são baseadas mais na convenção do que nas medidas de pressão arterial no ambulatório. Outros estudos sugerem que baixas doses de hidroclorotiazida possuem efeitos inadequados na pressão arterial quando é utilizado um monitoramento mais detalhado (Lacourcière e cols., 1995). Em resumo, a virtual atenção se concentra na questão de que se doses menores de hidroclorotiazida são tão eficientes quanto as doses menores de clortalidona e se as doses baixas de

hidroclorotiazida são eficientes como a monoterapia na proteção contra as complicações cardiovasculares da hipertensão. Doses relativamente baixas de qualquer tiazida não estão no topo da curva de dose-resposta para efeitos adversos como perda de K^+ e inibição da excreção do ácido úrico, enfatizando a importância do conhecimento das relações de dose-resposta para os efeitos benéficos e adversos.

Nos estudos clínicos de terapia anti-hipertensiva em idosos que demonstraram os melhores desfechos na morbidade e mortalidade cardiovascular, 25 mg de hidroclorotiazida ou clortalidona foi a dose máxima administrada; se esta dose não alcançasse a redução alvo da pressão arterial, era iniciado o tratamento com um segundo fármaco (SHEP Cooperative Research Group, 1991; Dahlöf e cols., 1991; Medical Research Council Working Party, 1992). Com relação à segurança, um estudo de controle de caso (Siscovick e cols., 1994) descobriu um aumento dependente da dose na ocorrência de morte súbita em doses de hidroclorotiazida > 25 mg ao dia. Este achado apoia a hipótese proposta pelo Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group (1982), que sugere que o aumento da mortalidade cardiovascular está associado a maiores doses de diuréticos. Administrados juntos, os estudos clínicos indicam que se a redução adequada da pressão arterial não for alcançada com a dose diária de 25 mg de hidroclorotiazida ou clortalidona, um segundo fármaco deve ser adicionado ao invés de aumentar a dose do diurético. Existe uma preocupação se os diuréticos tiazídicos, especialmente em doses maiores e na ausência de diuréticos poupadores de K^+ ou suplementos de K^+ podem aumentar o risco de morte súbita. Entretanto, os benefícios terapêuticos gerais estão bem estabelecidos.

A perda de K^+ pela urina pode ser um problema com as tiazidas. Os inibidores da ECA e os antagonistas do receptor da angiotensina atenuarão a perda de K^+ induzida pelos diuréticos em alguma extensão e esta é uma questão se um segundo fármaco é necessário para alcançar a redução da pressão arterial além da obtida com o diurético sozinho. Como os efeitos diuréticos e hipotensores destes fármacos são muito potencializados quando administrados em uma combinação, deve-se ter cuidado ao iniciar a terapia combinada com baixas doses de cada um destes fármacos. A administração dos inibidores da ECA ou dos antagonistas do receptor da angiotensina em conjunto com outros agentes poupadores de K^+ ou com suplementos de K^+ requer muito cuidado, combinar agentes poupadores de K^+ um com outro ou com suplementação de K^+ pode provocar hiperpotassemia potencialmente perigosa em alguns pacientes.

Ao contrário da limitação da dose dos diuréticos da classe das tiazidas usadas como monoterapia, o tratamento da hipertensão grave que não responde a três ou mais fármacos pode exigir doses maiores destes diuréticos da classe das tiazidas. De fato, os pacientes hipertensos podem se tornar refratários a fármacos que bloqueiam o sistema nervoso simpático ou fármacos vasodilatadores, por que estes fármacos produzem um estado no qual a pressão arterial depende muito do volume. Portanto, é adequado considerar o uso de diuréticos da classe das tiazidas em doses de 50 mg diária de hidroclorotiazida ou equivalente quando o tratamento com as

combinações adequadas e doses de três ou mais fármacos não obtêm o controle adequado da pressão arterial. Por outro lado, pode existir uma necessidade de diuréticos mais potentes como a furosemida, especialmente se a função renal não estiver normal em alguns destes pacientes. A restrição de Na^+ na alimentação é um auxiliar valioso no manejo destes pacientes refratários e reduzirá a dose de diurético necessária. Isto pode ser alcançado por uma restrição modesta da ingestão de Na^+ para 2 g/dia. Uma restrição de Na^+ mais rigorosa não é possível para a maioria dos pacientes. Como o grau de perda de K^+ está relacionado com a quantidade de Na^+ liberada no túbulo distal, esta restrição de Na^+ pode minimizar o desenvolvimento da hipopotassemia e alcalose. A efetividade das tiazidas como diuréticos ou agentes anti-hipertensivos é progressivamente reduzida quando a taxa de filtração glomerular cai para menos de 30 mL/min. Uma exceção é a metolazona, que é eficaz em pacientes com este grau de insuficiência renal.

A maioria dos pacientes responderá aos diuréticos tiazídicos com uma redução na pressão arterial em cerca de 4-6 semanas. Portanto, as doses não devem ser aumentadas com mais vezes do que a cada 4-6 semanas. Não existe uma forma de prever a resposta anti-hipertensiva a partir da duração ou gravidade da hipertensão em um paciente, embora seja improvável que os diuréticos sejam eficientes como monoterapia em pacientes com hipertensão estágio 2 (Quadro 27-4). Como o efeito dos diuréticos tiazídicos é aditivo com o de outros fármacos anti-hipertensivos, os regimes combinados que incluem estes diuréticos são comuns e lógicos. Uma grande quantidade de produtos de combinação com dose fixa contendo uma tiazida é comercializada para este fim. Os diuréticos também têm a vantagem de reduzir a retenção de sal e água que é comumente provocada pelos vasodilatadores e alguns fármacos simpáticos. Omitir ou subutilizar um diurético é uma causa frequente de “hipertensão resistente”.

Efeitos adversos e precauções. Os efeitos adversos dos diuréticos são discutidos no Capítulo 25. Alguns destes efeitos determinam se os pacientes podem tolerar e aceitar o tratamento com diurético.

A disfunção erétil é um efeito adverso problemático dos diuréticos da classe de tiazidas e os médicos devem perguntar especificamente sobre sua ocorrência junto com o tratamento com estes fármacos. A gota pode ser uma consequência da hiperuricemia induzida por estes diuréticos. A ocorrência de um destes efeitos adversos é motivo para considerar abordagens alternativas à terapia. Entretanto, a precipitação da gota aguda é relativamente rara com baixas doses de diuréticos. A hidroclorotiazida pode provocar o desenvolvimento rápido de hiponatremia grave em alguns pacientes. As tiazidas inibem a excreção renal de Ca^{2+} , em alguns casos provocando hipercalcemia; embora em geral seja leve, ela pode ser mais grave em pacientes sujeitos a hipercalcemia, como os pacientes com hiperparatireoidismo primário. A excreção de Ca^{2+} reduzida pelas

tiazidas pode ser usada na terapia de pacientes com osteoporose ou hipercalcúria.

Alguns outros efeitos dos diuréticos tiazídicos são observações laboratoriais que são uma preocupação principalmente porque eles são *marcadores substitutos supostos* para efeitos adversos de fármacos sobre a morbidade e a mortalidade. Os efeitos dos diuréticos em vários marcadores substitutos para desfechos adversos merecem avaliação. A depleção de K^+ produzida pelos diuréticos da classe das tiazidas é dependente da dose e varia entre as pessoas, de modo que um subconjunto de pacientes pode se tornar substancialmente sem K^+ ao usar os diuréticos. Com a administração crônica, até pequenas doses provocam alguma depleção de K^+ .

Existem dois tipos de arritmias ventriculares que possivelmente são potencializadas pela depleção de K^+ . Uma destas é a taquicardia ventricular polimórfica (*torsade de pointes*) que é induzida por vários fármacos, incluindo a quinidina. A taquicardia ventricular polimórfica induzida por fármacos é iniciada com a repolarização ventricular anormal; como as correntes de K^+ normalmente medeiam a repolarização, os fármacos que produzem depleção deste íon potencializam a taquicardia ventricular polimórfica. Consequentemente, os diuréticos tiazídicos não devem ser administrados com fármacos que podem provocar a taquicardia ventricular polimórfica (ver Capítulo 29).

A questão mais importante sobre a depleção de K^+ é sua influência na fibrilação ventricular isquêmica, a causa principal da morte cardíaca súbita e um principal contribuidor para a mortalidade cardiovascular em pacientes hipertensos tratados. Estudos com animais de laboratório demonstram que a depleção de K^+ reduz o limiar para a fibrilação ventricular induzida por corrente elétrica no miocárdio isquêmico e também aumenta a fibrilação ventricular isquêmica espontânea (Curtis e Hearse, 1989). Existe uma correlação positiva entre a dose de diurético e a morte cardíaca súbita e uma correlação inversa entre o uso de agentes poupadores de K^+ auxiliares e a morte cardíaca súbita (Siscovick e cols., 1994). Um estudo clínico controlado demonstrou uma ocorrência significativamente maior de morte cardíaca súbita em pacientes tratados com 50 mg de hidroclorotiazida ao dia em comparação com o antagonista β -receptor metoprolol (Medical Research Council Working Party, 1992).

Os diuréticos tiazídicos estão associados a alterações nos lípidos plasmáticos e a tolerância a glicose preocupa. A importância clínica destas alterações é discutível. Contudo, estudos clínicos demonstram a eficácia dos diuréticos tiazídicos na redução do risco cardiovascular (ALLHAT Officers, 2002). Todos os fármacos semelhantes às tiazidas atravessam a placenta, mas não foi demonstrado que eles apresentam efeitos adversos diretos sobre o feto. Entretanto, se a administração de uma tiazida iniciar durante a gravidez, existe o risco de depleção temporária de volume que pode causar hipoperfusão placentária. Como as tiazidas são secretadas no leite materno, devem ser evitadas pelas mães durante a amamentação.

Outros agentes anti-hipertensivos diuréticos

Os diuréticos tiazídicos são agentes anti-hipertensivos mais eficientes do que os diuréticos de alça, como a furosemida e a bumetanida, em pacientes com função renal normal. É provável que este efeito diferencial esteja mais relacionado à curta duração da ação dos diuréticos de alça, de modo que uma única dose diária não provoca uma perda líquida significativa de Na^+ por um período

completo de 24 h. De fato, os diuréticos de alça são frequente e inadequadamente prescritos como uma medicação de dose única ao dia no tratamento não apenas da hipertensão, mas também da insuficiência cardíaca congestiva e edemas. A incrível eficácia dos diuréticos de alça para produzir uma natriurese rápida e profunda pode ser prejudicial no tratamento da hipertensão. Quando um diurético de alça é administrado 2 vezes/dia, a diurese aguda pode ser excessiva e provocar mais efeitos colaterais do que os que ocorrem com o diurético tiazídico mais suave de ação mais lenta. Os diuréticos de alça podem ser particularmente úteis em pacientes com azotemia ou grave edema associados a um vasodilatador como minoxidil.

A amilorida é um diurético poupador de K^+ que tem alguma eficácia na redução da pressão arterial em pacientes hipertensos. Outro diurético poupador de K^+ , a espironolactona, também reduz a pressão arterial, mas tem importantes efeitos adversos, especialmente nos homens (p. ex., disfunção erétil, ginecomastia, hiperplasia prostática benigna). A eplerenona é um antagonista do receptor da aldosterona mais recente que não tem efeitos adversos sexuais como os induzidos pela espironolactona. Como resultado da sua capacidade em inibir a perda de K^+ na urina, estes fármacos são usados no tratamento médico de pacientes com hiperaldosteronismo, uma síndrome que pode levar a hipopotassemia. O triantereno é um diurético poupador de K^+ que reduz o risco de hipopotassemia em pacientes tratados com um diurético tiazídico, mas que sozinho não tem eficácia na redução da pressão arterial. Estes agentes devem ser usados com cuidado e com medidas frequentes das concentrações de K^+ no plasma de pacientes predispostos a hiperpotassemia. Pacientes usando espironolactona, amilorida ou triantereno devem ser observados cuidadosamente por causa da possibilidade do uso de substitutos do sal contendo K^+ produzirem hiperpotassemia. A insuficiência renal é uma contraindicação relativa para o uso de diuréticos poupadores de K^+ . *O uso simultâneo de um inibidor da ECA ou um antagonista do receptor da angiotensina aumenta o risco de hiperpotassemia com estes agentes.*

Interações medicamentosas associadas aos diuréticos

Como os efeitos anti-hipertensivos dos diuréticos são frequentemente aditivos com os de outros agentes anti-hipertensivos, é comum usar um diurético com outros fármacos. Os efeitos depletos de K^+ e Mg^{2+} das tiazidas e diuréticos de alça também podem potencializar arritmias oriundas da toxicidade dos digitálicos. Os corticosteroides podem amplificar a hipopotassemia produzida pelos diuréticos. Todos os diuréticos podem reduzir a depuração do Li^+ , aumentando as concentrações plasmáticas deste íon e sua potencial toxicidade. Os fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs; ver Capítulo 34)

que inibem a síntese das prostaglandinas reduzem os efeitos anti-hipertensivos dos diuréticos. Os efeitos dos inibidores seletivos da ciclo-oxigenase-2 (COX-2) sobre a síntese da prostaglandina e função renal são semelhantes aos dos AINEs tradicionais. Os AINEs, antagonistas do β -receptor e inibidores da ECA reduzem as concentrações plasmáticas da aldosterona e podem potencializar os efeitos hipopotassêmicos do diurético poupador de K^+ .

AGENTES SIMPATOLÍTICOS

Com a demonstração em 1940 de que a excisão bilateral da cadeia simpática torácica poderia reduzir a pressão arterial, surgiu uma pesquisa por agentes simpatolíticos químicos eficientes. Muitos dos primeiros fármacos simpáticos eram pouco tolerados e tinham efeitos adversos graves. Vários agentes simpáticos são usados atualmente (Quadro 27-5). Os antagonistas dos receptores α - e β -adrenérgicos foram o grande esteio da terapia anti-hipertensiva.

Antagonistas do receptor β -adrenérgico

Não era esperado que os antagonistas do receptor β -adrenérgico tivessem efeitos anti-hipertensivos quando foram investigados pela primeira vez em pacientes com angina, sua indicação primária. Entretanto, foi descoberto que o *pronetalol*, um fármaco que nunca foi comercializado, reduzia a pressão arterial em pacientes hipertensos com angina de peito. Este efeito anti-hipertensivo foi posteriormente demonstrado para propranolol e todos os outros antagonistas do receptor β -adrenérgico. A farmacologia destes fármacos é discutida no Capítulo 12; as características relevantes do seu uso na hipertensão estão descritos aqui.

Local e mecanismo de ação. O antagonismo dos receptores β -adrenérgicos afeta a regulação da circulação através de vários mecanismos, incluindo uma redução na contratilidade do miocárdio, frequência cardíaca e débito cardíaco (ver Capítulo 26). Uma consequência importante é o bloqueio dos β -receptores do complexo justaglomerular, reduzindo a secreção de renina e consequentemente diminuindo a produção da AngII circulante. É provável que esta ação contribua para a ação anti-hipertensiva desta classe de fármaco, de acordo com os efeitos cardíacos. Os antagonistas β -receptor podem reduzir a pressão arterial através de outros mecanismos. Alguns membros desta grande classe heterogênea de fármacos possuem efeitos adicionais não relacionados com sua capacidade de se ligarem aos receptores β -adrenérgicos. Por exemplo, o labetalol é um antagonista do α -receptor e o nebivolol promove a vasodilatação dependente das células endoteliais pela ativação da via do NO (Pedersen e Cockcroft, 2006).

Efeitos farmacológicos. Os bloqueadores β -adrenérgicos diferem na seletividade pelo subtipo de β_1 -receptor, presença de agonista parcial ou atividade simpatomimética intrínseca e capacidade vasodilatadora. Apesar destas diferenças, todos os antagonistas do β -receptor são agentes anti-hipertensivos eficientes. Entretanto, estas diferenças influenciam a farmacocinética clínica e o espectro de efeitos adversos de vários fármacos. Os fármacos com atividade simpatomimética intrínseca produzem uma redução inicial no débito cardíaco e aumento induzido pelo reflexo na resistência periférica, em geral sem alteração clara na pressão arterial. Em pacientes que respondem com uma redução na pressão arterial, a resistência periférica retorna gradualmente para os valores pré-tratamento ou menos. Em geral, o débito cardíaco reduzido e persistente e a possível redução da resistência periférica são responsáveis pela redução na pressão arterial. Fármacos com atividade simpatomimética intrínseca produzem menores reduções na frequência cardíaca e no débito cardíaco em repouso; a queda na pressão arterial está correlacionada com uma queda na resistência vascular para valores menores que os do pré-tratamento, possivelmente graças à estimulação dos receptores β_2 vasculares que medeiam a vasodilatação.

A importância clínica destas diferenças, se há alguma, não é clara. Entretanto, existe uma preocupação crescente de que alguns bloqueadores do β -receptor, em particular o atenolol, podem ter menor eficácia como monoterapia para hipertensão do que outras classes de fármacos em termos da redução do risco de consequências cardiovasculares adversas da hipertensão, principalmente causadas pelo acidente vascular encefálico e doença da artéria coronariana (Carlberg e cols., 2004; Kaplan, 2008; Pedersen e Cockcroft, 2009). Um interesse particular vem sendo concentrado na evidência que sugere que a terapia baseada no atenolol pode não reduzir a pressão arterial central (aórtica) de forma tão eficiente como parece quando medida na artéria braquial usando uma braçadeira padrão (CAFE Investigators, 2006). Entretanto, analisar a eficácia comparativa de várias classes de fármacos anti-hipertensivos é uma tarefa complexa. Os resultados de uma metanálise detalhada de 147 estudos randomizados de redução da pressão arterial mostraram que, independente da pressão arterial antes do tratamento, reduzir a pressão arterial sistólica em 10 mmHg ou a diastólica em 5 mmHg usando qualquer uma das principais classes de anti-hipertensivos reduz de forma significativa os eventos coronarianos e o acidente vascular encefálico sem aumento na mortalidade não vascular (Law e cols., 2009).

Efeitos adversos e precauções. Os efeitos adversos dos agentes bloqueadores β -adrenérgicos são discutidos no Capítulo 12. Estes fármacos devem ser evitados em pacientes com doença reativa das vias respiratórias (asma) ou com disfunção do nodo SA ou AV ou combinados com outros fármacos que inibem a condução AV, como o verapamil. O risco de reações hipoglicêmicas pode ser aumentado em pacientes diabéticos que usam insulina. Os antagonistas do β -receptor sem atividade simpatomimética intrínseca aumentam as concentrações dos triglicerídeos no plasma e reduzem as do HDL-colesterol sem alterar as concentrações do colesterol total, os agentes bloqueadores do β -receptor sem esta atividade possuem pouco ou nenhum efeito sobre os lipídeos sanguíneos ou aumentam o HDL-colesterol. As consequências a longo prazo destes efeitos são desconhecidas.

A interrupção súbita dos bloqueadores β -adrenérgicos pode produzir uma síndrome de retirada que provavelmente ocorre por causa da regulação ascendente dos β -receptores durante o bloqueio, provocando maior sensibilidade do tecido às catecolaminas endógenas; este efeito pode exacerbar os sintomas da doença arterial coronariana. O resultado, especialmente nos pacientes ativos, pode ser a hipertensão de rebote. Assim, os bloqueadores β -adrenérgicos não devem ser interrompidos abruptamente exceto sob rigorosa observação, a dose deve ser reduzida de forma gradual em 10-14 dias antes da interrupção.

Os AINEs como a *indometacina* podem mitigar o efeito anti-hipertensivo do propranolol e provavelmente de outros antagonistas do β -receptor. Este efeito pode estar relacionado com a inibição da síntese vascular de prostaciclina, assim como a retenção de Na^+ (Beckmann e cols., 1988).

Epinefrina. A epinefrina pode produzir grave hipertensão e bradicardia quando um antagonista β não seletivo estiver presente. A hipertensão surge por causa da estimulação sem bloqueio dos receptores α -adrenérgicos quando os β -receptores vasculares são bloqueados; a bradicardia é o resultado da estimulação do reflexo vagal. Estas respostas hipertensivas paradoxais aos antagonistas do β -receptor foram observadas em pacientes com hipoglicemia ou feocromocitoma durante a retirada com *clonidina*, após a administração de epinefrina como agente terapêutico ou em associação com o uso ilícito da cocaína.

Usos terapêuticos. Os antagonistas do β -receptor fornecem a terapia eficiente para todos os níveis de hipertensão. Apesar das marcantes diferenças nas suas propriedades farmacocinéticas, o efeito anti-hipertensivo de todos os β -bloqueadores tem duração suficiente para permitir uma administração de dose única ou 2 vezes/dia. As populações com uma resposta anti-hipertensiva menor aos agentes β -bloqueadores são os idosos e os americanos afrodescendentes.

Entretanto, as diferenças intraindividuais na eficácia anti-hipertensiva são geralmente muito maiores que a evidência estatística das diferenças entre os grupos raciais ou relacionados com a idade. Consequentemente, estas observações não devem desestimular o uso destes fármacos em pacientes oriundos dos grupos menos responsivos.

Os antagonistas do β -receptor geralmente não provocam retenção de sal e água e não é necessária a administração de um diurético para evitar edema ou desenvolvimento de tolerância. Entretanto, os diuréticos possuem efeitos anti-hipertensivos aditivos quando combinados com os β -bloqueadores. A combinação de um antagonista β -receptor, diurético e vasodilatador é eficiente em pacientes que precisam de um terceiro fármaco. Os antagonistas do β -receptor são os fármacos preferidos pelos pacientes hipertensos com condições como IM, cardiopatia isquêmica ou insuficiência cardíaca congestiva. Entretanto, como já foi discutido, para outros pacientes hipertensos, o entusiasmo pelo seu uso inicial no tratamento vem diminuindo.

Antagonistas do receptor α_1 -adrenérgico

A disponibilidade dos fármacos que bloqueiam seletivamente os receptores α_1 -adrenérgicos sem afetar os

receptores α_2 -adrenérgicos adiciona outro grupo de agentes anti-hipertensivos. A farmacologia destes fármacos é discutida em detalhes no Capítulo 12. A prazosina, a terazosina e a doxazosina são os agentes disponíveis para o tratamento da hipertensão.

Efeitos farmacológicos. Inicialmente, os antagonistas do receptor α_1 -adrenérgico reduzem a resistência arteriolar e aumentam a capacitância venosa; isto provoca um aumento do reflexo simpático na frequência cardíaca e na atividade da renina plasmática. Durante a terapia prolongada, a vasodilatação persiste, mas o débito cardíaco, frequência cardíaca e atividade da renina plasmática retornam ao normal. O fluxo sanguíneo renal é inalterado durante a terapia com um antagonista α_1 -adrenérgico. Os bloqueadores α_1 -adrenérgicos provocam hipotensão postural de grau variável, dependendo do volume plasmático. Ocorre retenção de sal e água em vários pacientes durante a administração contínua, o que atenua a hipotensão postural. Os antagonistas do α_1 -receptor reduzem as concentrações plasmáticas dos triglicerídeos e do LDL-colesterol e aumentam o HDL-colesterol. Estes efeitos favoráveis sobre os lipídeos persistem quando um diurético do tipo tiazida é administrado simultaneamente. As consequências a longo prazo destas pequenas alterações induzidas pelos fármacos nos lipídeos são desconhecidas.

Efeitos adversos. O uso de doxazosina como monoterapia para hipertensão aumenta o risco de desenvolver insuficiência cardíaca congestiva (ALLHAT Officers, 2002). Isto pode ser um efeito da classe que representa um efeito adverso de todos os antagonistas do α_1 -receptor. Entretanto, esta interpretação do desfecho do estudo ALLHAT é controversa.

A principal precaução sobre o uso dos antagonistas do α_1 -receptor para hipertensão é o chamado fenômeno de primeira dose, no qual ocorre hipotensão ortostática sintomática em 30-90 min (ou mais) da dose inicial do fármaco ou após o aumento da dose. Este efeito pode ocorrer em até 50% dos pacientes, em especial os pacientes que já recebem um diurético ou um antagonista do α -receptor. Após as primeiras doses, os pacientes desenvolvem tolerância a esta marcante resposta hipotensora.

Usos terapêuticos. Os antagonistas do α_1 -receptor não são recomendados como monoterapia para pacientes hipertensos principalmente por causa da conclusão do estudo ALLHAT. Consequentemente, eles são usados principalmente com diuréticos, β -bloqueadores e outros agentes anti-hipertensivos. Os antagonistas do β -receptor potencializam a eficácia dos α_1 -bloqueadores. Os antagonistas do α_1 -receptor não são os fármacos de escolha em pacientes com feocromocitoma, porque uma resposta vasoconstritora à epinefrina ainda pode surgir da ativação dos receptores α_2 -adrenérgicos vasculares não bloqueados. Os antagonistas do α_1 -receptor são fármacos atraentes para pacientes hipertensos com hiperplasia prostática benigna, porque eles também melhoram os sintomas urinários.

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES α_1 E β -ADRENÉRGICOS COMBINADOS

O labetalol (ver Capítulo 12) é uma mistura equimolar de quatro estereoisômeros. Um isômero é um antagonista α_1 (como a prazosina), outro é um antagonista β não seletivo com atividade agonista parcial (como pindolol) e os outros dois isômeros são inativos. Graças a sua capacidade de bloquear os receptores α_1 -adrenérgicos, sua administração intravenosa pode reduzir a pressão arterial rápido o suficiente para ser útil no tratamento de emergências hipertensivas. Ele tem eficácia e efeitos adversos que seriam esperados com qualquer combinação de antagonistas do α_1 e β receptor; ele também tem as desvantagens que são inerentes nos produtos combinados de dose fixa: a extensão do antagonismo do α -receptor comparado com o antagonismo do β -receptor é imprevisível e varia para cada paciente.

O carvedilol (ver Capítulo 12) é um antagonista do β -receptor com atividade antagonista do α_1 -receptor. Está aprovado para o tratamento de hipertensão e insuficiência cardíaca sintomática. A proporção de potência antagonista do α_1 -receptor para o β -receptor é de aproximadamente 1:10. Ele sofre metabolismo oxidativo e glicuronidação no fígado; o metabolismo oxidativo ocorre através da CYP2D6. Reduz a mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva associada a disfunção sistólica quando usado como auxiliar na terapia com diuréticos e inibidores da ECA. Não deve ser administrado a pacientes com insuficiência cardíaca descompensada dependentes da estimulação simpática. Como ocorre com o labetalol, a eficácia e os efeitos colaterais a longo prazo do carvedilol na hipertensão são previsíveis com base nas suas propriedades como antagonista do receptor β e α_1 -adrenérgico.

O nebivolol é um antagonista β_1 -adrenérgico seletivo que também promove a vasodilatação, ao invés de bloquear os α_1 -receptores, ele aumenta o relaxamento do músculo liso vascular através do NO (Veverka e cols., 2006). Além disso, ele tem atividade agonista nos β_3 -receptores, embora a importância clínica deste efeito seja desconhecida.

Metildopa

A metildopa é um agente anti-hipertensivo com ação central. Ela é um pró-fármaco que exerce sua ação anti-hipertensiva através do metabólito ativo. Embora usada frequentemente como um agente anti-hipertensivo no passado, os significativos efeitos adversos da metildopa limitam seu uso atual em grande parte para o tratamento da hipertensão na gravidez, onde existe um registro da sua segurança.

A metildopa (α -metil-3,4-diidroxi-L-fenilalanina), um análogo da 3,4-diidroxi-fenilalanina (DOPA), é metabolizada pelo aminoácido L-aromatase descarboxilase nos neurônios adrenérgicos

para α -metildopa, que é convertida a α -metilnorepinefrina. A α -metilnorepinefrina é armazenada nas vesículas secretoras dos neurônios adrenérgicos, substituindo a própria norepinefrina (NE). Consequentemente, quando o neurônio adrenérgico libera seu neurotransmissor, a α -metilnorepinefrina é liberada ao invés da norepinefrina. A α -metilnorepinefrina age no sistema nervoso central (SNC) para inibir a corrente neuronal adrenérgica do tronco cerebral e provavelmente atua como um agonista nos receptores α_2 -adrenérgicos pré-sinápticos no tronco cerebral atenuando a liberação de NE e portanto reduzindo a produção de sinais adrenérgicos vasoconstritores para o sistema nervoso simpático periférico.

Absorção, metabolismo e excreção. Como a metildopa é um pró-fármaco metabolizado no cérebro para sua forma ativa, sua concentração no plasma tem pouca importância para seus efeitos do que aquela para vários outros fármacos. As concentrações máximas no plasma surgem após 2-3 h. Ela é eliminada com uma meia-vida de ~ 2 h. A metildopa é excretada na urina principalmente como conjugado de sulfato (50-70%) e como o fármaco original (25%). A fração remanescente é excretada como outros metabólitos, incluindo metildopamina, metilnorepinefrina e produtos *O*-metilados destas catecolaminas. A meia-vida da metildopa é prolongada para 4-6 h em pacientes com insuficiência renal.

Apesar da sua rápida absorção e meia-vida curta, o efeito máximo da metildopa é atrasado em 6-8 h, mesmo após a administração intravenosa e a duração da ação de uma dose única é de cerca de 24 h, o que permite a administração 1 ou 2 vezes/dia. A discrepância entre os efeitos da metildopa e as concentrações medidas do fármaco no plasma estão mais relacionadas com o tempo necessário para o transporte para o SNC, a conversão para o metabólito ativo da α -metilnorepinefrina e sua subsequente liberação na vizinhança dos α_2 -receptores importantes no SNC. Este é um bom exemplo do potencial para uma complexa relação entre a farmacocinética do fármaco com sua farmacodinâmica. Pacientes com insuficiência renal são mais sensíveis ao efeito anti-hipertensivo da metildopa, mas não se sabe se isto ocorre por causa da alteração na excreção do fármaco ou por um aumento no transporte no SNC.

Efeitos adversos e precauções. A metildopa produz sedação que é temporária na maioria dos casos. Uma diminuição na energia psíquica pode persistir em alguns pacientes, e ocorre depressão em alguns casos. Ela pode provocar secura da boca. Outros efeitos adversos incluem redução da libido, sinais de parkinsonismo e hiperprolactinemia que podem ser evidentes o suficiente para provocar ginecomastia e galactorreia. A metildopa pode precipitar grave bradicardia e parada sinusal.

Ela também produz alguns efeitos adversos que não estão relacionados com sua ação farmacológica. Hepatotoxicidade, em alguns casos associada a febre, é um efeito tóxico raro, mas potencialmente grave da metildopa. Pelo menos 20% dos pacientes que recebem metildopa por um ano desenvolvem um teste de Coombs positivo (teste de antiglobulina) que ocorre por causa dos autoanticorpos direcionados contra o antígeno Rh nos eritrócitos. O desenvolvimento de um teste de Coombs positivo não é necessariamente uma indicação para interromper o tratamento com metildopa; 1-5% destes pacientes desenvolverão anemia hemolítica que requer a imediata interrupção do fármaco. O teste de Coombs pode permanecer positivo por até um ano após a interrupção da metildopa, mas a anemia hemolítica em geral desaparece dentro de algumas semanas. A grave hemólise pode ser atenuada com o tratamento com glicocorticoides. Os efeitos adversos que são até mais raros incluem leucopenia, trombocitopenia, aplasia das células vermelhas, síndrome semelhante ao lúpus eritematoso, erupções cutâneas líquenoides e

granulomatosas, miocardite, fibrose retroperitoneal, pancreatite, diarreia e má absorção.

Usos terapêuticos. A metildopa é um fármaco preferido para o tratamento da hipertensão durante a gravidez com base na sua eficácia e segurança para a mãe e feto. A dose inicial comum de metildopa é de 250 mg 2 vezes/dia e existe pouco efeito adicional com doses > 2 g/dia. A administração de uma dose única diária de metildopa na hora de dormir reduz os efeitos sedativos, mas alguns pacientes precisam da administração de duas doses ao dia.

Clonidina, guanabenz e guanfacina

A farmacologia detalhada dos agonistas α_2 -adrenérgicos *clonidina*, *guanabenz* e *guanfacina* é discutida no Capítulo 12. Estes fármacos estimulam o subtipo α_{2A} dos receptores α_2 -adrenérgicos no tronco cerebral, levando a redução na corrente simpática oriunda do SNC (Macmillan e cols., 1996). A redução nas concentrações plasmáticas da NE está diretamente correlacionada com o efeito hipotensor (Goldstein e cols., 1985). Pacientes que tiveram corte transversal da coluna espinal acima do nível dos tratos da corrente simpática não apresentam uma resposta hipotensora à clonidina. Em doses maiores que as necessárias para estimular os α_{2A} -receptores centrais, estes fármacos podem ativar os α_{2B} -receptores nas células do músculo liso vascular (MacMillan e cols., 1996). Este efeito é responsável pela vasoconstrição inicial que é observada quando são ingeridas *overdoses* destes fármacos e pode ser responsável pela perda do efeito terapêutico que é observado com doses maiores. Uma principal limitação no uso destes fármacos é a falta de informações sobre sua eficácia na redução do risco das consequências cardiovasculares da hipertensão.

Efeitos farmacológicos. Os agonistas α_2 -adrenérgicos reduzem a pressão arterial através de um efeito no débito cardíaco e na resistência periférica. Na posição supino, quando o tônus simpático para a vasculatura é menor, o principal efeito é reduzir a frequência cardíaca e o volume sistólico; entretanto, na posição ereta, quando o fluxo simpático para a vasculatura aumenta normalmente, estes fármacos reduzem a resistência vascular. Esta ação pode levar a hipotensão postural. A redução no tônus simpático cardíaco leva a uma redução na contratilidade do miocárdio e na frequência cardíaca, o que poderia promover a insuficiência cardíaca congestiva em pacientes suscetíveis.

Efeitos adversos e precauções. Muitos pacientes experimentam efeitos adversos desagradáveis e, em alguns casos, intoleráveis com estes fármacos. A sedação e xerostomia são efeitos adversos evidentes. A xerostomia pode ser acompanhada por mucosa nasal seca, olhos secos e edema da glândula parótida e dor. A hipotensão postural e a disfunção erétil podem ser importantes em alguns pacientes. A clonidina pode produzir uma menor incidência de boca seca e sedação quando administrada pela via transdérmica, talvez porque as concentrações máximas são evitadas. Os efeitos colaterais do SNC menos comuns incluem distúrbios de sono com sonhos vívidos ou

pesadelos, inquietação e depressão. Os efeitos cardíacos relacionados com a ação simpátolítica destes fármacos incluem bradicardia simpática e parada sinusal em pacientes com disfunção do nodo SA e bloqueio AV em pacientes com doença do nodo AV ou em pacientes usando outros fármacos que deprimem a condução AV. Cerca de 15-20% dos pacientes que recebem clonidina transdérmica podem desenvolver dermatite de contato.

A interrupção súbita de clonidina e de agonistas α_2 -adrenérgicos relacionados pode provocar uma síndrome de retirada, com cefaleia, apreensão, tremores, dor abdominal, transpiração e taquicardia. A pressão arterial pode subir para níveis acima dos que estavam presentes antes do tratamento, mas a síndrome pode ocorrer na ausência de um aumento abrupto na pressão. Os sintomas ocorrem 18-36 h após o fármaco ser interrompido e estão associados a aumento na descarga simpática, como indicado pelo aumento das concentrações plasmáticas e urinárias das catecolaminas. A incidência exata da síndrome de retirada é desconhecida, mas é provável que esteja relacionada com a dose e seja mais perigosa em pacientes com hipertensão precariamente controlada. Também foi observada hipertensão de rebote após a interrupção da administração transdérmica da clonidina (Metz e cols., 1987).

O tratamento da síndrome de retirada depende da urgência da redução da pressão arterial. Na ausência de lesão a órgão-alvo com risco de morte, os pacientes podem ser tratados para restaurar o uso da clonidina. Quando é necessário um efeito mais rápido, o *nitroprusso de sódio* ou uma combinação de bloqueador α ou β -adrenérgico é adequada. Os agentes bloqueadores β -adrenérgicos não devem ser usados isoladamente neste caso, porque eles podem acentuar a hipertensão ao permitir a ocorrência de vasoconstrição α -adrenérgica causada pela ativação do sistema nervoso simpático e pela elevação das catecolaminas circulantes.

Como foi descrita a hipertensão perioperatória em pacientes nos quais a clonidina foi retirada na noite anterior a cirurgia, os pacientes que são tratados com um agonista α_2 -adrenérgico devem trocar o fármaco por outro antes da cirurgia eletiva ou devem receber sua dose matinal e/ou clonidina transdérmica antes do procedimento. Todos os pacientes que recebem um destes fármacos devem ser advertidos sobre o potencial perigo da interrupção abrupta do fármaco e no caso de suspeita de não adesão do paciente aos medicamentos, estes pacientes não devem receber agonistas α_2 -adrenérgicos para tratar a hipertensão.

As interações medicamentosas adversas com os agonistas α_2 -adrenérgicos são raras. É provável que os diuréticos potencializem o efeito hipotensor destes fármacos. Os antidepressivos tricíclicos podem inibir o efeito anti-hipertensivo da clonidina, mas o mecanismo desta interação é desconhecido.

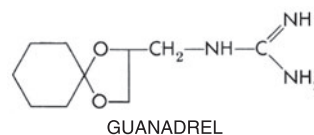
Usos terapêuticos. Os efeitos no SNC são tantos que esta classe de fármacos não é a primeira opção para monoterapia da hipertensão. De fato, não existe lugar fixo para estes fármacos no tratamento da hipertensão. Eles reduzem de forma eficiente a pressão arterial em alguns pacientes que não respondem adequadamente às combinações de outros agentes. O entusiasmo com estes fármacos é diminuído pela relativa ausência de evidência que demonstre a redução no risco dos eventos cardiovasculares adversos.

A clonidina é usada em pacientes hipertensos para o diagnóstico de feocromocitoma. A falta de supressão da concentração plasmática da NE para > 500 pg/mL 3 h após uma dose oral de

0,3 mg de clonidina sugere a presença deste tumor. Uma modificação deste teste, onde a excreção urinária noturna de NE e epinefrina é medida após a administração de uma dose de 0,3 mg de clonidina na hora de dormir, pode ser útil quando os resultados baseados nas concentrações plasmáticas de NE são duvidosos. Outros usos dos agonistas α_2 -adrenérgicos são discutidos nos Capítulos 12, 13 e 23.

Guanadrel

O guanadrel inibe especificamente a função dos neurônios adrenérgicos pós-ganglionares periféricos. A estrutura do guanadrel, que contém o grupo guanidina, muito básico, é:



Local e mecanismo de ação. O guanadrel, um falso neurotransmissor exógeno, é acumulado, armazenado e liberado como a NE, mas é inativo nos receptores adrenérgicos. O fármaco alcança seu local de ação através de transporte ativo no neurônio através do mesmo transportador que é responsável pela recaptação da NE (ver Capítulo 8). No neurônio, ele se concentra dentro da vesícula de armazenamento adrenérgica, onde substitui a NE. Durante a administração crônica, ele atua como um “falso neurotransmissor”: está presente nas vesículas de armazenamento, depleta o transmissor normal e pode ser liberado através de estímulo que normalmente libera a NE, mas é inativo nos receptores adrenérgicos. É provável que esta substituição da NE por um transmissor inativo seja o principal mecanismo de ação do guanadrel. Como o guanadrel pode promover a liberação de NE dos feocromocitomas, ele é contraindicado para estes pacientes.

Efeitos farmacológicos. Praticamente todos os efeitos terapêuticos e adversos do guanadrel surgem do bloqueio simpático funcional. O efeito anti-hipertensivo é alcançado através da redução na resistência vascular periférica que surge da inibição de uma vasoconstrição mediada pelo receptor. Consequentemente, a pressão arterial é reduzida discretamente na posição supina quando a atividade simpática geralmente é baixa, mas a pressão pode cair muito durante situações nas quais a ativação simpática do reflexo é um mecanismo importante para manter a pressão arterial, principalmente quando o paciente está em pé.

Absorção, distribuição, metabolismo e excreção. Como o guanadrel deve ser transportado e se acumular nos neurônios adrenérgicos, o efeito máximo na pressão arterial não é observado antes de 4-5 h. A meia-vida do efeito farmacológico do guanadrel é determinada pela persistência do fármaco neste *pool* neuronal e provavelmente dura pelo menos 10 h.

Efeitos adversos. O guanadrel produz efeitos indesejáveis relacionados com o bloqueio simpático. A hipotensão sintomática durante a posição ereta, exercício, ingestão de álcool ou o clima quente é resultado da falta de compensação simpática para estes estresses. Uma sensação geral de fadiga e cansaço, está relacionada em parte, mas não totalmente, com a hipotensão postural. A disfunção sexual geralmente se apresenta como ejaculação tardia ou retrógrada. Também pode ocorrer diarreia.

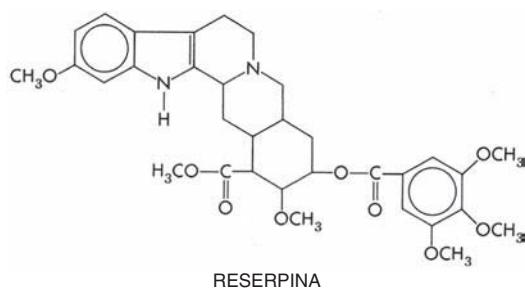
Como o guanadrel é transportado ativamente para seu local de ação, fármacos que bloqueiam ou competem pelo transportador de catecolaminas na membrana pré-sináptica inibirão o efeito deste fármaco. Estes fármacos incluem os *antidepressivos tricíclicos*, a *cocaína*, *clorpromazina*, *efedrina*, *fenilpropanolamina* e *anfetamina* (ver Capítulo 8).

Usos terapêuticos. Como estão disponíveis vários fármacos que reduzem a pressão arterial sem produzir efeitos adversos semelhantes, é muito raro usar o guanadrel; ele não é mais comercializado nos EUA. A dose inicial habitual é 10 mg/dia e os efeitos colaterais podem ser minimizados se não se ultrapassar 20 mg/dia.

Reserpina

A reserpina foi o primeiro fármaco descoberto que interferia na função do sistema nervoso simpático nos seres humanos e seu uso iniciou a era moderna da farmacoterapia eficiente para hipertensão.

A *reserpina* é um alcaloide extraído da raiz da *Rauwolfia serpentina*, um arbusto trepador nativo da Índia. Os escritos antigos da medicina ayurvédica hindu descrevem os usos medicinais da planta; Sen e Bose descreveram seu uso na literatura biomédica indiana. Entretanto, os alcaloides da *rauwolfia* não eram usados na medicina ocidental até meados da década de 1950.



Local e mecanismo de ação. A reserpina se liga firmemente às vesículas de armazenamento adrenérgicas e aos neurônios adrenérgicos periféricos e permanece ligada por longos períodos. A interação inibe o transportador da catecolamina vesicular, VMAT2, de modo que as terminações nervosas perdem sua capacidade em concentrar e armazenar NE e dopamina. As catecolaminas vazam para o citoplasma, onde são metabolizadas. Consequentemente, pouco ou nenhum transmissor ativo é liberado pelas terminações nervosas, resultando em uma simpatectomia farmacológica. A recuperação da função simpática requer a síntese de novas vesículas de armazenamento, o que leva dias a semanas após a interrupção do fármaco. Como a reserpina depleta as aminas no SNC assim como no neurônio adrenérgico periférico, é provável que seus efeitos anti-hipertensivos estejam relacionados com as ações periféricas e centrais.

Efeitos farmacológicos. O débito cardíaco e a resistência vascular periférica são reduzidos durante a terapia prolongada com reserpina.

Absorção, metabolismo e excreção. Poucos dados sobre as propriedades farmacocinéticas da reserpina estão disponíveis por causa da falta de um teste capaz de detectar baixas concentrações do fármaco ou seus metabólitos. A reserpina que se liga a vesículas de armazenamento isoladas não pode ser removida por diálise, indicando que a ligação não está em equilíbrio com o meio circundante. Por causa

da natureza irreversível da ligação da reserpina, é improvável que a quantidade de fármaco no plasma tenha qualquer relação consistente com a concentração do fármaco no local de ação. A reserpina livre é totalmente metabolizada; nenhuma quantidade do fármaco original é excretada inalterada.

Toxicidade e precauções. A maioria dos efeitos adversos da reserpina ocorre por causa do seu efeito no SNC. Sedação e incapacidade para se concentrar ou executar tarefas complexas são os efeitos adversos mais comuns. O efeito mais grave é a depressão psicótica ocasional que pode levar ao suicídio. A depressão aparece insidiosamente por várias semanas ou meses e pode não ser atribuída ao fármaco por causa do início tardio e gradual dos sintomas. O fármaco deve ser interrompido ao primeiro sinal de depressão; a depressão induzida pela reserpina pode durar vários meses após a interrupção desta. É provável que o risco de depressão esteja relacionado com a dose. A depressão parece ser rara, mas não desconhecida, com doses de 0,25 mg/dia ou menos. O fármaco não deve nunca ser administrado a pacientes com história de depressão. Outros efeitos adversos incluem obstrução nasal e exacerbação da úlcera péptica, que é raro com pequenas doses orais.

Usos terapêuticos. Com a disponibilidade de fármacos mais novos eficientes e bem tolerados, o uso da reserpina vem diminuindo por causa dos seus efeitos colaterais no SNC. Contudo, existe um interesse recente no uso da reserpina em baixas doses, combinada com diuréticos, no tratamento da hipertensão, especialmente nos idosos. Ela é usada 1 vez/dia com um diurético e são necessárias várias semanas para alcançar o efeito máximo. A dose diária deve ser limitada a 0,25 mg ou menos e menos que 0,05 mg/dia pode ser eficaz quando também é usado um diurético. Outra vantagem da reserpina é que ela é bem menos cara que outros fármacos anti-hipertensivos, assim ainda é usada em países em desenvolvimento.

Metirosina

A metirosina é uma (-)- α -metil-L-tirosina. Ela inibe a tirosina hidroxilase, a enzima que catalisa a conversão da tirosina a DOPA e a etapa limitada pela velocidade na biossíntese da catecolamina (ver Capítulo 8). Em uma dose de 1-4 g/dia, a metirosina reduz a biossíntese das catecolaminas em 35-80% em pacientes com feocromocitoma. A redução máxima na síntese ocorre após vários dias e pode ser avaliada através de medidas das catecolaminas e seus metabólitos na urina.

Ela é usada como auxiliar para a fenoxibenzamina e outros agentes bloqueadores α -adrenérgicos para o manejo da feocromocitoma e na preparação pré-operatória de pacientes para ressecção da feocromocitoma. Ela apresenta o risco de cristalúria, que pode ser minimizada ao manter o volume diário de urina > 2 L. Outros efeitos adversos incluem hipotensão ortostática, sedação, sinais extrapiramidais, diarreia, ansiedade e distúrbios psíquicos. As doses devem ser tituladas com cuidado para alcançar inibição significativa da biossíntese das catecolaminas e ainda minimizar estes efeitos colaterais reais.

ANTAGONISTAS DO CANAL DE Ca^{2+}

Os agentes bloqueadores do canal de Ca^{2+} são um grupo importante de fármacos para o tratamento da hipertensão. A farmacologia geral destes fármacos é apresentada no

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA

início deste capítulo. A base para seu uso no tratamento da hipertensão vem da compreensão de que a hipertensão é o resultado do aumento da resistência vascular periférica. Como a contração do músculo liso vascular é dependente da concentração de Ca^{2+} intracelular livre, a inibição do movimento transmembrana do Ca^{2+} através de canais de Ca^{2+} sensíveis a voltagem podem reduzir a quantidade total de Ca^{2+} que alcança os locais intracelulares. De fato, os bloqueadores do canal de Ca^{2+} reduzem a pressão arterial ao relaxar o músculo liso da artéria e reduzir a resistência vascular periférica (Weber, 2002). Como consequência de uma redução na resistência vascular periférica, os bloqueadores do canal de Ca^{2+} incitam a descarga simpática mediada pelos barorreceptores. No caso das diidropiridinas, pode ocorrer taquicardia por causa da estimulação adrenérgica do nodo SA; esta resposta geralmente é muito modesta, exceto quando o fármaco é administrado rapidamente. A taquicardia é mínima a ausente com verapamil e diltiazem por causa do efeito cronotrópico negativo direto destes dois fármacos. De fato, o uso simultâneo de um antagonista do β -receptor pode aumentar os efeitos cronotrópicos destes fármacos ou provocar bloqueio cardíaco em pacientes suscetíveis. Consequentemente, o uso simultâneo dos antagonistas do β -receptor com verapamil ou diltiazem pode ser problemático.

Os bloqueadores do canal de Ca^{2+} são eficientes quando usados isoladamente ou combinados com outros fármacos para o tratamento da hipertensão, esta visão foi fortalecida por vários estudos clínicos recentes de grande porte (Dahlöf e cols., 2005; Jamerson e cols., 2008).

A administração oral de nifedipino como uma abordagem para a redução urgente da pressão arterial foi abandonada. A administração sublingual não alcança a concentração plasmática máxima mais rapidamente do que a oral. Além disso, na ausência das consequências prejudiciais da pressão arterial elevada, os dados não apoiam a redução rápida da pressão arterial. Não há espaço no tratamento da hipertensão para o uso do nifedipino ou outros bloqueadores do canal de Ca^{2+} diidropiridinas com meias-vidas curtas quando administrados em uma formulação-padrão (liberação imediata), por causa da oscilação na pressão arterial e surtos concomitantes de atividade reflexa simpática a cada intervalo entre as doses. Como já foi descrito, a administração parenteral da nova diidropiridina clevidipino pode ser útil no tratamento de hipertensão grave ou perioperatória.

Comparados com outras classes de agentes anti-hipertensivos, pode existir uma frequência maior de alcance do controle da pressão arterial com bloqueadores do canal de Ca^{2+} como monoterapia em idosos e nos afro-americanos, grupos populacionais nos quais o *status* de renina baixo é mais prevalente. Entretanto, a variabilidade entre as pessoas é mais importante que as diferenças relativamente pequenas entre os grupos populacionais. Os bloqueadores do canal de Ca^{2+} são eficientes na redução da pressão arterial e reduzem os eventos cardiovasculares nos idosos com hipertensão sistólica isolada (Staessen e cols., 1997). Na verdade, estes fármacos podem ser um tratamento preferido em pacientes com hipertensão sistólica isolada.

A angiotensina II é um importante regulador da função cardiovascular (ver Capítulo 26). A capacidade de reduzir os níveis de AngII com inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) eficazes por via oral representa um importante avanço no tratamento da hipertensão. O captopril foi o primeiro fármaco desse tipo a ser desenvolvido para o tratamento da hipertensão. Desde então, o enalapril, o lisinopril, o quinapril, o ramipril, o benazepril, o moexipril, o fosinopril, o trandolapril, e o perindopril também foram disponibilizados. Esses fármacos mostraram-se de grande utilidade no tratamento da hipertensão, devido à sua eficácia e perfil muito favorável de efeitos adversos, aumentando, assim, a aderência do paciente ao tratamento. O Capítulo 26 descreve em detalhes a farmacologia dos inibidores da ECA.

Esses inibidores parecem proporcionar uma vantagem especial no tratamento de pacientes com diabetes, reduzindo o desenvolvimento e a progressão da glomerulopatia diabética. Além disso, são eficazes na redução da progressão de outras formas de doença renal crônica, como a glomeruloesclerose, e muitos desses pacientes também apresentam hipertensão. Um inibidor da ECA constitui o agente inicial preferido no tratamento desses indivíduos. Aqueles com hipertensão e cardiopatia isquêmica são candidatos ao tratamento com inibidores da ECA; foi constatado que a administração desses inibidores no período imediato pós-IM, melhora a função ventricular e diminui a morbidade e a mortalidade (ver Capítulo 28).

As consequências endócrinas da inibição da biossíntese de AngII são importantes em vários aspectos do tratamento da hipertensão. Como esses inibidores atenuam a elevação das concentrações de aldosterona em resposta à perda de Na^+ , o papel normal da aldosterona em opor-se à natriurese induzida por diuréticos encontra-se reduzido. Em consequência, os inibidores da ECA tendem a aumentar a eficácia dos diuréticos. Isso significa que até mesmo a administração de doses muito pequenas de diuréticos pode melhorar consideravelmente a eficácia anti-hipertensiva desses inibidores. Por outro lado, o uso de altas doses de diuréticos, juntamente com inibidores da ECA, pode levar a uma redução excessiva da pressão arterial e à perda de Na^+ em alguns pacientes.

A diminuição da produção de aldosterona pelos inibidores da ECA também influencia a homeostasia do K^+ . Verifica-se apenas uma elevação muito pequena e clinicamente insignificante no nível sérico de K^+ quando esses agentes são utilizados isoladamente em pacientes com função renal normal. Entretanto, pode ocorrer uma considerável retenção de K^+ em alguns outros com insuficiência renal. Além disso, deve-se considerar

o potencial de desenvolvimento de hiperpotassemia quando os inibidores da ECA são utilizados com outros fármacos capazes de provocar retenção de K^+ , incluindo os diuréticos poupadores de K^+ (amilorida, triantereno e espironolactona), AINEs, suplementos de K^+ e antagonistas dos receptores β -adrenérgicos. Alguns pacientes com nefropatia diabética correm maior risco de apresentarem hiperpotassemia.

Existem várias precauções a se tomar com o uso dos inibidores da ECA em pacientes com hipertensão. O angioedema constitui um efeito adverso raro, porém grave e potencialmente fatal dos inibidores da ECA. Os indivíduos que estão iniciando o tratamento com esses fármacos devem ser explicitamente alertados quanto à necessidade de interromper o seu uso ao primeiro sinal de angioedema. Em virtude do risco de efeitos adversos graves no feto, os inibidores da ECA estão contraindicados durante a gravidez, fato que deve ser comunicado às mulheres em idade fértil.

Na maioria dos pacientes, não ocorre nenhuma alteração apreciável na taxa de filtração glomerular após a sua administração. Contudo, na hipertensão vascular renal, a taxa de filtração glomerular é geralmente mantida em consequência do aumento da resistência na arteriola pós-glomerular produzido pela AngII. Assim, naqueles com estenose bilateral da artéria renal ou com estenose de um único rim, a administração de um inibidor da ECA reduz a fração de filtração e provoca uma redução significativa na taxa de filtração glomerular. Em alguns com doença renal pré-existente, a filtração glomerular pode diminuir com o uso de um inibidor da ECA. É necessário obter mais informações sobre como equilibrar o risco potencial de comprometimento reversível da taxa de filtração glomerular induzido por fármacos *versus* a inibição da progressão da doença renal.

Na maioria dos pacientes com hipertensão, os inibidores da ECA reduzem, até certo ponto, a pressão arterial. Após a dose inicial de um inibidor da ECA, pode ocorrer uma queda considerável da pressão arterial em alguns pacientes; essa resposta à dose inicial é uma função da atividade da renina plasmática antes do tratamento. A possibilidade de uma acentuada queda inicial da pressão arterial é o motivo pelo qual se utiliza uma pequena dose para iniciar a terapia, particularmente naqueles que podem apresentar um SAR muito ativo sustentando a pressão arterial, como os com contração de volume induzida por diuréticos ou insuficiência cardíaca congestiva. Com a continuação do tratamento, é observada uma queda progressiva da pressão arterial que, na maioria dos pacientes, não alcança um valor máximo durante várias semanas. A pressão arterial observada durante o tratamento crônico não está fortemente correlacionada com a atividade da renina plasmática antes do tratamento. Os pacientes caucasianos jovens e de meia-idade têm maior probabilidade de responder aos inibidores da ECA; os afro-americanos idosos, como grupo, são mais resistentes ao efeito hipotensor desses fármacos. Embora a maioria dos inibidores da ECA seja aprovada para administração em dose diária única para a hipertensão, uma fração significativa de pacientes apresenta uma resposta cuja duração é de < 24 h. Esses indivíduos podem necessitar de duas doses ao dia para um controle adequado da pressão arterial.

ANTAGONISTAS DO RECEPTOR AT_1

A importância da AngII na regulação da função cardiovascular levou ao desenvolvimento de antagonistas não peptídicos do receptor de angiotensina AT_1 para uso

clínico. O losartano, o candesartano, o irbesartano, o valsartano, o telmisartano e o eprosartano foram aprovados para o tratamento da hipertensão. A farmacologia dos antagonistas dos receptores AT_1 é apresentada detalhadamente no Capítulo 26. Ao antagonizar os efeitos da AngII, esses agentes relaxam o músculo liso e, dessa maneira, promovem vasodilatação, aumentam a excreção renal de sal e de água, reduzem o volume plasmático e diminuem a hipertrofia celular. Teoricamente, os antagonistas dos receptores de AngII também superam algumas das desvantagens dos inibidores da ECA, que não apenas impedem a conversão da angiotensina I (Ang I) em AngII, como também evitam a degradação da bradicinina e da substância P mediada pela ECA.

Existem dois subtipos distintos de receptores de AngII, AT_1 e AT_2 . O subtipo AT_1 localiza-se predominantemente no tecido vascular e miocárdico, bem como no cérebro, no rim e nas células da zona glomerulosa das suprarrenais, que secretam aldosterona (ver Capítulo 26). O subtipo AT_2 é encontrado na medula suprarrenal, no rim e no SNC e pode desempenhar um papel no desenvolvimento vascular (Horiuchi e cols., 1999). Como o receptor AT_1 media a inibição da liberação de renina por retroalimentação, as concentrações de renina e de AngII estão aumentadas durante o antagonismo dos receptores AT_1 . As consequências clínicas do aumento dos efeitos da AngII sobre um receptor AT_2 não inibido são desconhecidas; todavia, dados recentes sugerem que o receptor AT_2 pode desencadear respostas anticrescimento e antiproliferativas.

Efeitos adversos e precauções. Os efeitos adversos dos antagonistas dos receptores AT_1 podem ser considerados no contexto daqueles associados aos inibidores da ECA. Esses inibidores causam dois tipos principais de problemas, aqueles relacionados com as concentrações diminuídas de AngII e aqueles decorrentes das ações moleculares independentes da anulação da função da AngII.

Os efeitos adversos dos inibidores da ECA, que resultam da inibição das funções relacionadas com a AngII (ver anteriormente e Capítulo 26), também são observados com os antagonistas dos receptores AT_1 . Esses efeitos consistem em hipotensão, hiperpotassemia e redução da função renal, incluindo aquela associada à estenose bilateral da artéria renal e estenose na artéria de um rim solitário. A hipotensão tem mais tendência a ocorrer em pacientes cuja pressão arterial depende altamente da AngII, incluindo aqueles com depleção de volume (p. ex., com diuréticos), hipertensão vascular renal, insuficiência cardíaca e cirrose. Nesses, é essencial iniciar o tratamento com baixas doses e dispensar uma atenção ao volume sanguíneo. Pode ocorrer hiperpotassemia em associação a outros fatores que alteram a homeostasia do K^+ , como insuficiência renal, ingestão excessiva de K^+ e uso de fármacos que promovem a sua retenção. A tosse, um efeito adverso dos inibidores da ECA, é menos frequente com os antagonistas dos receptores de AT_1 . Em raros casos ocorre angioedema.

Os inibidores da ECA e antagonistas dos receptores AT_1 não devem ser administrados durante a gravidez e devem ser interrompidos tão logo ela seja detectada.

Usos terapêuticos. Quando administrados em doses adequadas, os antagonistas dos receptores AT_1 parecem ser tão eficazes quanto os inibidores da ECA no tratamento da hipertensão. O efeito completo dos antagonistas dos receptores AT_1 sobre a pressão arterial tipicamente só é observado cerca de quatro semanas após o início da terapia. Se a pressão arterial não for controlada apenas com um antagonista dos receptores AT_1 , um segundo fármaco que atua através de mecanismo diferente (p. ex., um diurético ou bloqueador do canal de Ca^{2+}) pode ser adicionado. A combinação de um inibidor da ECA e um antagonista do receptor AT_1 não é recomendada para o tratamento da hipertensão.

INIBIDORES DIRETOS DA RENINA

Os fármacos que inibem a via da renina-angiotensina em várias etapas são eficazes no tratamento da doença cardiovascular. Este conceito vem sendo amplamente desenvolvido para os vários fármacos que inibem a conversão de AngI a AngII (inibidores da ECA), bloqueiam as ações de AngII (antagonistas do receptor AT_1) ou antagonizam as ações da aldosterona (antagonistas do receptor da aldosterona). Por outro lado, o desenvolvimento dos fármacos que interrompem esta via ao inibir a capacidade da renina em produzir AngI a partir do angiotensinogênio é mais lento. O *alisquireno*, o primeiro inibidor direto da renina oral disponível nos EUA, foi aprovado pelo FDA em 2007.

Foi demonstrado que o alisquireno reduz a pressão arterial em pacientes com hipertensão. Entretanto, sua eficácia na prevenção dos desfechos cardiovasculares adversos, especialmente em comparação com outros fármacos mais estabelecidos, aguarda os resultados de estudos clínicos de grande escala ou outros tipos de levantamentos epidemiológicos. Até que estas informações estejam disponíveis, o alisquireno é um fármaco complementar em pacientes hipertensos, ao invés de ser um substituto para outras terapias satisfatórias. A farmacologia detalhada do alisquireno está descrita no Capítulo 26.

Local e mecanismo de ação. Os primeiros inibidores da renina eram peptídeos análogos das sequências na própria renina ou incluídas no local de clivagem da renina no angiotensinogênio (Staessen e cols., 2006). Embora fosse eficiente na inibição da renina e na redução da pressão arterial, estes análogos de peptídeos eram eficientes apenas pela via parenteral. Entretanto, o alisquireno é eficiente após a administração oral, ele inibe de forma direta e competitiva a atividade catalítica da renina.

Efeitos farmacológicos. A inibição da renina pelo alisquireno leva a uma produção reduzida de AngI e, por fim, de AngII e aldosterona — com a consequente queda na pressão arterial. O alisquireno, junto com inibidores da ECA e antagonistas do receptor AT_1 , provoca um aumento adaptativo nas concentrações plasmáticas de renina; entretanto, como o alisquireno inibe a atividade da renina, a atividade da renina plasmática não aumenta, como ocorre com as outras classes de fármacos (Quadro 26-1).

Absorção, metabolismo e excreção. O alisquireno é pouco absorvido, com uma biodisponibilidade < 3% (Frampton e Curran, 2007).

A administração do fármaco com uma refeição rica em gordura pode reduzir substancialmente as concentrações plasmáticas. Sua meia-vida de eliminação é de pelo menos 24 h. A eliminação do fármaco pode ser feita principalmente através da excreção hepatobiliar com metabolismo limitado através da CYP3A4.

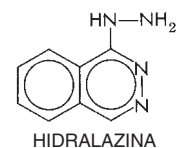
Toxicidade e precauções. Em geral, o alisquireno é bem tolerado. Pode ocorrer diarreia, especialmente em doses maiores que as recomendadas. A incidência de tosse pode ser maior que no placebo, mas substancialmente menor do que com os inibidores da ECA. Ele está associado a vários casos de angioedema nos estudos clínicos (Frampton e Curran, 2007). Os fármacos que atuam no RSA podem prejudicar o feto e não devem ser usados em mulheres grávidas.

Usos terapêuticos. O alisquireno é eficiente como monoterapia no tratamento de pacientes com hipertensão com aumento da eficácia dependente da dose em 150-300 mg/dia (dose máxima recomendada). Parece que a ação do fármaco dura 24 h como foi avaliado com monitoramento ambulatorial da pressão arterial. A combinação de alisquireno com hidroclorotiazida tem maior efeito redutor da pressão arterial do que cada um dos fármacos isoladamente (Baldwin e Plosker, 2009). Uma formulação de alisquireno combinado com hidroclorotiazida ou com valsartano está disponível nos EUA. Parece que o alisquireno possui maior eficácia quando adicionado a outros agentes no tratamento da hipertensão, incluindo inibidores da ECA, antagonistas do receptor AT_1 , e bloqueadores do canal de Ca^{2+} . Em geral, parece que o alisquireno é um fármaco anti-hipertensivo eficiente e bem tolerado. Estudos de desfechos a longo prazo — incluindo avaliações de lesão ao órgão alvo no coração, cérebro e rins — serão importantes para determinar o papel deste fármaco relativamente novo na terapia da hipertensão.

VASODILATADORES

Hidralazina

A hidralazina (1-hidrazinoftalazina) foi um dos primeiros anti-hipertensivos ativo por via oral comercializado nos EUA; entretanto, no início, era raramente utilizado, devido à ocorrência de taquicardia e taquifilaxia. Com a melhor compreensão das respostas cardiovasculares compensatórias que acompanham o uso dos vasodiladores arteriolar, a hidralazina foi associada a agentes simpatolíticos e a diuréticos, com maior sucesso terapêutico. Entretanto, seu papel no tratamento da hipertensão diminuiu acentuadamente com a introdução de novas classes de anti-hipertensivos.



Local e mecanismo de ação. A hidralazina relaxa diretamente o músculo liso arteriolar. Os mecanismos moleculares que medeiam essa ação ainda não estão esclarecidos, mas podem envolver uma queda das concentrações intracelulares de cálcio. Enquanto uma variedade de alterações nas vias de sinalização celular é influenciada pela hidralazina, os alvos moleculares precisos que explicam a sua capacidade de dilatar as artérias permanecem incertos. Existem evidências que sugerem que a hidralazina inibe a liberação induzida pelo IP_3 de

Ca^{2+} dos locais de armazenamento intracelulares nas artérias, levando a contração reduzida (Ellershaw e Gurney, 2001). Também existem evidências de que a hidralazina promove a dilatação arterial ao abrir canais de K^{+} de alta condutância ativados por Ca^{2+} (Bang e cols., 1998). A hidralazina induz a expressão temporária do fator induzível de hipóxia (HIF-1) e alvos descendentes do HIF nas células do músculo liso vascular (Knowles e cols., 2004). Entretanto, a relação entre estes efeitos farmacológicos e a consequência clínica do uso de hidralazina não estão claros. Além disso, foi descoberto que a hidralazina induz a demetilação do DNA (Arce e cols., 2006).

O fármaco não relaxa o músculo liso venoso. A vasodilatação induzida por ele está associada a uma poderosa estimulação do sistema nervoso simpático, devido provavelmente a reflexos mediados por barorreceptores, resultando em aumento da frequência e da contratilidade cardíacas, aumento da atividade da renina plasmática e retenção de líquido; todos esses efeitos tendem a neutralizar o resultado anti-hipertensivo da hidralazina.

Efeitos farmacológicos. Os efeitos da hidralazina são limitados, em sua maior parte, ao sistema cardiovascular. A redução da pressão arterial observada após administrá-la está associada a uma diminuição seletiva da resistência vascular nas circulações coronariana, cerebral e renal, com efeito menor sobre a pele e o músculo. Devido à dilatação preferencial das arteríolas em relação às veias, a hipotensão postural não representa um problema comum. Ela reduz a pressão arterial de forma similar tanto em decúbito dorsal quanto na posição ortostática.

Absorção, metabolismo e excreção. A hidralazina é bem absorvida em todo o trato gastrointestinal; todavia, a biodisponibilidade sistêmica é baixa (16% nos acetiladores rápidos e 35% nos lentos). A hidralazina é *N*-acetilada no intestino e/ou no fígado. A sua meia-vida é de 1 hora, e a depuração sistêmica é de ~ 50 mL/kg/min.

A taxa de acetilação é determinada pelo perfil genético; cerca da metade da população nos EUA efetua uma acetilação rápida, enquanto a outra metade o faz lentamente. O composto acetilado é inativo; por conseguinte, a dose necessária para produzir um efeito sistêmico é maior nos acetiladores rápidos. Como a depuração sistêmica excede o fluxo sanguíneo hepático, deve ocorrer metabolismo extra-hepático do fármaco. Com efeito, a hidralazina combina-se rapidamente com α -cetoácidos circulantes para formar hidrazonas, e o principal metabólito recuperado do plasma é a hidrazona do ácido pirúvico da hidralazina. Esse metabólito apresenta meia-vida mais longa que a da hidralazina, mas não parece ser muito ativo. Embora a taxa de acetilação seja um determinante importante na biodisponibilidade da hidralazina, ela não desempenha um papel na eliminação sistêmica do fármaco, provavelmente devido à elevada depuração hepática, de modo que a eliminação sistêmica constitui principalmente uma função do fluxo sanguíneo hepático.

A concentração máxima da hidralazina no plasma e o efeito hipotensor máximo do fármaco ocorrem em 30-120 min após a sua ingestão. Embora a meia-vida no plasma seja de cerca de 1 hora, a duração do efeito hipotensor da hidralazina pode estender-se por até 12 h. Não existe nenhuma explicação clara para essa discrepância.

Toxicidade e precauções. Ocorrem dois tipos de efeitos adversos após o uso da hidralazina. O primeiro tipo, que consiste em extensões dos efeitos farmacológicos, inclui cefaleia, náuseas, rubor, hipotensão, palpitações, taquicardia, tontura e angina de peito. Pode ocorrer isquemia miocárdica, devido à demanda aumentada de O_2 provocada pela estimulação do sistema nervoso simpático, induzida por reflexo barorreceptor. Após administração parenteral a pacientes com coronariopatia, a isquemia miocárdica pode ser grave e prolongada o suficiente para causar IM franco. Por esse motivo, a administração

parenteral de hidralazina não é aconselhável para pacientes hipertensos com coronariopatia e com múltiplos fatores de risco cardiovascular ou pacientes idosos. Além disso, se o fármaco for utilizado isoladamente, pode ocorrer retenção de sal, com desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva de alto débito. Quando combinada com um bloqueador dos receptores β -adrenérgicos e um diurético, a hidralazina é mais bem tolerada, embora os efeitos adversos, como cefaleia, sejam ainda comumente descritos, podendo exigir a sua interrupção.

O segundo tipo de efeitos adversos é causado por reações imunológicas, das quais a síndrome do lúpus induzida por fármacos é a mais comum. A administração de hidralazina também pode resultar em um distúrbio que se assemelha à doença do soro, anemia hemolítica, vasculite e glomerulonefrite rapidamente progressiva. O mecanismo dessas reações autoimunes permanece desconhecido, embora tenha sido sugerido que a capacidade do fármaco em promover a demetilação do DNA possa estar envolvida neste processo (Arce e cols., 2006).

A síndrome lúpica induzida por fármaco ocorre habitualmente depois de pelo menos seis meses de tratamento contínuo com hidralazina, e a sua incidência está relacionada com a dose, o sexo, o fenótipo acetilador e a raça. Em um estudo, depois de três anos de tratamento com hidralazina, ocorreu lúpus induzido por fármaco em 10% dos pacientes tratados com 200 mg/dia, em 5% dos que receberam 100 mg/dia e em nenhum daqueles que receberam 50 mg/dia (Cameron e Ramsay, 1984). A incidência é quatro vezes maior nas mulheres do que nos homens, e a síndrome é observada mais comumente em caucasianos do que em afro-americanos. A taxa de conversão para o teste do anticorpo antinuclear positivo é mais rápida nos acetiladores lentos do que nos rápidos, sugerindo que o agente original ou um metabólito não acetilado são os responsáveis por esse efeito. Entretanto, como a maioria dos pacientes com teste do anticorpo antinuclear positivo não desenvolve a síndrome do lúpus induzida por fármaco, não é necessário interromper a hidralazina, a não ser que apareçam manifestações clínicas da síndrome. Essas manifestações assemelham-se às daquelas de outras síndromes de lúpus induzido por fármaco e consistem principalmente em artralgia, artrite e febre. Pode-se verificar a presença de pleurite e pericardite, e, em certas ocasiões, o derrame pericárdico pode causar tamponamento cardíaco. A interrupção do fármaco constitui a única medida necessária para a maioria dos pacientes com síndrome do lúpus induzida por hidralazina; entretanto, se os sintomas persistirem em alguns pacientes, pode ser necessária a administração de corticosteroides.

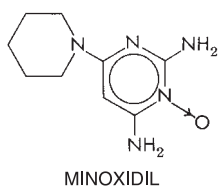
A hidralazina também pode produzir polineuropatia responsiva à piridoxina. O mecanismo envolvido parece estar relacionado com a capacidade da hidralazina de se combinar com piridoxina, formando uma hidrazona. Esse efeito colateral é muito incomum com doses $\leq$ 200 mg/dia.

Usos terapêuticos. A hidralazina não é mais um fármaco de primeira linha na terapia da hipertensão, em virtude de seu perfil de efeitos adversos relativamente desfavorável. O fármaco é comercializado como um comprimido combinado com dinitrato de isossorbida que é usado para o tratamento de insuficiência cardíaca (ver Capítulo 28). A hidralazina pode ter alguma utilidade no tratamento de alguns pacientes com hipertensão grave, pode constituir parte da terapia baseada em evidências em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (em associação com nitratos para os que não conseguem tolerar inibidores da ECA ou antagonistas dos receptores AT_1) e pode ser útil no tratamento de emergências hipertensivas em mulheres grávidas (particularmente pré-eclâmpsia). Ela deve ser utilizada com extrema cautela em pacientes idosos e em hipertensos

com coronariopatia, por causa da possibilidade de precipitar isquemia miocárdica, devido à taquicardia reflexa. A dose oral habitual de hidralazina é de 25-100 mg 2 vezes/dia. A administração 2 vezes/dia fora da bula é tão eficaz quanto a administração 4 vezes/dia para o controle da pressão arterial, independentemente do fenótipo acetilador. A dose máxima recomendada de hidralazina é de 200 mg/dia para minimizar o risco da síndrome lúpica induzida pelo fármaco.

Fármacos que abrem os canais de K^+_{ATP} : minoxidil

A descoberta da ação hipotensora do minoxidil, em 1965, representou um avanço significativo no tratamento da hipertensão, visto que demonstrou ser eficaz para pacientes com as formas mais graves e resistentes de hipertensão.



Local e mecanismo de ação. O minoxidil não é ativo *in vitro*, mas deve ser metabolizado pela sulfotransferase hepática à molécula ativa, o *N-O* sulfato de minoxidil. A formação desse metabólito ativo representa uma via de menor importância na disposição metabólica do minoxidil. O sulfato de minoxidil relaxa o músculo liso vascular em sistemas isolados onde o agente original é inativo. Ele ativa o canal de K^+ modulado pelo ATP. Ao abrir os canais de K^+ no músculo liso e, portanto, ao permitir o efluxo de K^+ , o minoxidil causa hiperpolarização e relaxamento da musculatura lisa (Leblanc e cols., 1989).

Efeitos farmacológicos. O minoxidil provoca vasodilatação arteriolar praticamente sem nenhum efeito sobre os vasos de capacitância, e, nesse aspecto, o fármaco é semelhante à hidralazina e ao diazóxido. O minoxidil aumenta mais o fluxo sanguíneo para a pele, o músculo esquelético, o trato gastrointestinal e o coração do que para o SNC. O aumento desproporcional do fluxo sanguíneo para o coração pode ter uma base metabólica, visto que a administração de minoxidil está associada a um aumento reflexo na contratilidade do miocárdio e no débito cardíaco. O débito cardíaco pode aumentar acentuadamente, de até 3-4 vezes. O principal determinante da elevação do débito consiste na ação do minoxidil sobre a resistência vascular periférica, intensificando o retorno venoso ao coração. Com base em estudos realizados com outros fármacos, o aumento do retorno venoso provavelmente resulta do aumento do fluxo nos leitos vasculares regionais, com constante de tempo rápida para o retorno venoso ao coração (Ogilvie, 1985). O aumento da contratilidade miocárdica adrenergicamente mediado contribui para o aumento do débito cardíaco, mas não constitui o fator causal predominante.

Os efeitos do minoxidil sobre o rim são complexos. Ele é um vasodilatador arterial renal; entretanto, a hipotensão sistêmica produzida pode, em certas ocasiões, diminuir o fluxo sanguíneo renal. A função renal melhora habitualmente em pacientes tratados com minoxidil para a hipertensão, particularmente se a disfunção renal for secundária à hipertensão (Mitchell e cols., 1980). O minoxidil é um estimulador muito potente da secreção de renina; esse efeito é mediado por uma combinação de estimulação simpática renal e ativação dos mecanismos renais intrínsecos para a regulação da liberação de renina.

A descoberta dos canais de K^+_{ATP} em uma variedade de tipos celulares e nas mitocôndrias levou a considerar os moduladores dos canais de K^+_{ATP} como agentes terapêuticos em inúmeras doenças cardiovasculares (Pollesello e Mebazaa, 2004), podendo, além disso, fornecer uma explicação para alguns dos efeitos do minoxidil assinalados na seção anterior. Vários canais de K^+_{ATP} possuem diferentes subunidades reguladoras dos receptores de sulfonilureias e, portanto, exibem respostas teciduais específicas. Estudos recentes sugerem que certas ações dos agentes que abrem os canais de K^+_{ATP} podem ser influenciadas pela hipercolesterolemia e pela administração concomitante dos hipoglicemiantes da classe das sulfonilureias (Miura e Miki, 2003).

Absorção, metabolismo e excreção. O minoxidil é bem absorvido pelo trato gastrointestinal. Embora as concentrações sanguíneas máximas ocorram 1 hora após a sua administração oral, o efeito hipotensor máximo é observado mais tarde, possivelmente em virtude da formação tardia do metabólito ativo.

Grande parte do fármaco absorvido é eliminada pelo metabolismo hepático, ~ 20% são excretados de modo inalterado na urina, sendo o metabolismo hepático a principal via de eliminação. O principal metabólito do minoxidil é o conjugado glicuronídeo na posição *N*-óxido no anel pirimidínico. Esse metabólito é menos ativo do que o minoxidil, porém permanece por mais tempo no organismo. O grau de biotransformação do minoxidil em seu metabólito ativo, o *N-O*-sulfato de minoxidil, não foi avaliado no homem. O minoxidil apresenta uma meia-vida plasmática de 3-4 h, porém a sua duração de ação é de 24 h ou, em certas ocasiões, ainda mais prolongado. Foi sugerido que a permanência do minoxidil no músculo liso vascular é responsável por essa discrepância. Entretanto, sem o conhecimento das propriedades farmacocinéticas do metabólito ativo, não é possível fornecer uma explicação para a duração prolongada da ação.

Efeitos adversos e precauções. Os efeitos adversos do minoxidil podem ser graves e são divididos em três categorias principais: retenção de líquido e de sal, efeitos cardiovasculares e hipertricoses.

A retenção de sal e de água resulta do aumento da reabsorção tubular renal proximal que, por sua vez, é secundário à redução da pressão de perfusão renal e estimulação reflexa dos receptores α -adrenérgicos dos túbulos renais. Podem ser observados efeitos antinatriuréticos semelhantes com os outros dilatadores arteriulares (p. ex., diazóxido e hidralazina). Apesar de o minoxidil causar aumento da secreção de renina e de aldosterona, não se trata de um mecanismo importante para a retenção de sal e de água, nesse caso. Em geral, a retenção hídrica pode ser controlada pela administração de um diurético. Entretanto, as tiazidas podem não ser eficazes o suficiente, e pode ser necessário utilizar um diurético de alça, particularmente se o paciente tiver qualquer grau de disfunção renal. A retenção de sal e de água em pacientes em uso de minoxidil pode ser profunda, exigindo grandes doses de diuréticos de alça para impedir a formação de edema.

As consequências cardíacas da ativação do sistema nervoso simpático mediada por barorreceptores durante a terapia com minoxidil assemelham-se às aquelas observadas com a hidralazina; ocorre

aumento da frequência cardíaca, da contratilidade miocárdica e do consumo de O_2 pelo miocárdio. Por conseguinte, o minoxidil pode induzir isquemia miocárdica em pacientes com coronariopatia. As respostas simpáticas cardíacas são atenuadas pela administração concomitante de um bloqueador β -adrenérgico. O aumento da secreção de renina, que é induzido adrenergicamente, também pode ser melhorado por um antagonista do β -receptor ou por um inibidor da ECA, com aumento no controle da pressão arterial.

O aumento do débito cardíaco produzido pelo minoxidil tem consequências particularmente adversas em pacientes hipertensos que apresentam hipertrofia ventricular esquerda e disfunção diastólica. Esses ventrículos com complacência deficiente respondem de forma subótima a aumentos na carga de volume, com consequente elevação na pressão de enchimento ventricular esquerdo. Isso provavelmente representa um fator contribuinte importante para a elevação da pressão arterial pulmonar observada com a terapia com minoxidil (e hidralazina) em pacientes hipertensos, sendo esse quadro complicado pela retenção de sal e de água causada pelo minoxidil. Nesses pacientes, a terapia com minoxidil pode resultar em insuficiência cardíaca; o potencial dessa complicação pode ser reduzido, mas não evitado, pela terapia diurética eficaz. O derrame pericárdico constitui uma complicação incomum, porém grave, do minoxidil. Pode ocorrer derrame pericárdico em pacientes com funções cardiovascular e renal normais, embora a sua presença seja mais comumente descrita naqueles com insuficiências cardíaca e renal. A ocorrência de derrame pericárdico leve e assintomático não constitui uma indicação para interromper o minoxidil; todavia, é preciso proceder a uma rigorosa monitoração da situação para evitar a progressão para o tamponamento. Em geral, os derrames regredem quando o fármaco é interrompido; entretanto, podem sofrer recidiva se o tratamento for reiniciado.

Com frequência, são observadas ondas T achatadas e invertidas no eletrocardiograma após o início do tratamento com minoxidil. Essas ondas não são de origem isquêmica e são observadas com outros fármacos que ativam os canais de K^+ . Esses agentes aceleram a repolarização miocárdica, encurtam o período refratário, e um deles, o *pinacidil*, reduz o limiar de fibrilação ventricular e aumenta a fibrilação ventricular espontânea no contexto da isquemia miocárdica (Chi e cols., 1990). O efeito do minoxidil sobre o período refratário e a fibrilação ventricular isquêmica não foi investigado; não se sabe se essas descobertas aumentam o risco de fibrilação ventricular na isquemia miocárdica humana.

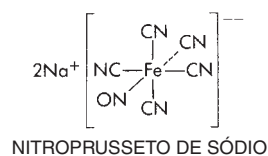
Ocorre hipertricose em pacientes que recebem minoxidil por um longo período, e esse efeito provavelmente representa uma consequência da ativação dos canais de K^+ . Ocorre crescimento de pelos na face, nas costas, nos braços e nas pernas, o que é particularmente desagradável para as mulheres. O barbear frequente ou o uso de agentes depilatórios podem ser utilizados para controlar esse problema. O minoxidil tópico é comercializado sem prescrição médica para o tratamento da calvície de padrão masculino e afinamento do cabelo e perda do cabelo no alto da cabeça em mulheres. O uso tópico do minoxidil também pode causar efeitos cardiovasculares detectáveis em alguns indivíduos.

Outros efeitos colaterais do fármaco são raros e incluem exantemas, síndrome de Stevens-Johnson, intolerância à glicose, bolhas serossanguinolentas, formação de anticorpos antinucleares e trombocitopenia.

Usos terapêuticos. O melhor é reservar o minoxidil sistêmico para o tratamento da hipertensão grave que responde precariamente a outras medicações anti-hipertensivas, sobretudo em pacientes do sexo masculino com insuficiência renal (Campese, 1981). Ele tem sido utilizado com sucesso no tratamento da hipertensão tanto em adultos quanto em crianças. Nunca deve ser utilizado isoladamente; deve ser administrado concomitantemente com um diurético para evitar a retenção hídrica e com um agente simpatolítico (habitualmente um antagonista do β -receptor) para controlar os efeitos cardiovasculares reflexos. Em geral, é administrado 1 ou 2 vezes/dia; entretanto, alguns pacientes podem necessitar de uma dose mais frequente para o controle adequado da pressão arterial. A dose diária inicial de minoxidil pode ser de apenas 1,25 mg, podendo ser aumentada gradualmente para 40 mg, em uma ou duas doses ao dia.

Nitropruseto de sódio

Embora o nitropruseto de sódio seja conhecido desde 1850, e seu efeito hipotensor no homem tenha sido descrito em 1929, sua segurança e utilidade no controle a curto prazo da hipertensão grave só foram demonstradas em meados da década de 1950. Posteriormente, vários investigadores demonstraram que o nitropruseto de sódio também é efetivo para melhorar a função cardíaca em pacientes com insuficiência ventricular esquerda (ver Capítulo 28).



Local e mecanismo de ação. O nitropruseto é um nitrovasodilatador, que atua através da liberação de NO. O NO ativa a via guanililciclase-GMP cíclico-PKG, resultando em vasodilatação (Linder e cols., 2005), imitando a produção de NO pelas células endoteliais vasculares, que está comprometida em muitos pacientes hipertensos (Ramchandra e cols., 2005). O mecanismo de liberação do NO ainda não foi esclarecido, mas envolve provavelmente tanto vias enzimáticas quanto não enzimáticas (Feelisch, 1998). Ocorre desenvolvimento de tolerância à *nitroglicerina*, mas não ao nitropruseto (Fung, 2004). A farmacologia dos nitratos orgânicos, incluindo a *nitroglicerina*, é apresentada anteriormente.

Efeitos farmacológicos. O nitropruseto dilata tanto as arteríolas quanto as vênulas, e a resposta hemodinâmica à sua administração resulta de uma combinação de acúmulo venoso e redução da impedância arterial. Em indivíduos com função ventricular esquerda normal, o acúmulo venoso afeta mais o débito cardíaco do que a

redução da pós-carga; por conseguinte, o débito tende a cair. Em contrapartida, nos pacientes com grave comprometimento da função ventricular esquerda e com distensão ventricular diastólica, a redução da impedância arterial constitui o efeito predominante, resultando em elevação do débito cardíaco (ver Capítulo 28).

O nitroprusseto de sódio é um vasodilatador não seletivo, e a distribuição regional do fluxo sanguíneo é pouco afetada pelo fármaco. Em geral, o fluxo sanguíneo renal e a filtração glomerular são mantidos, e verifica-se um aumento na atividade da renina plasmática. Ao contrário do minoxidil, da hidralazina, do diazóxido e de outros vasodilatadores arteriolar, o nitroprusseto de sódio geralmente só provoca um aumento moderado da frequência cardíaca e redução global da demanda de O_2 pelo miocárdio.

Absorção, metabolismo e excreção. O nitroprusseto de sódio é uma molécula instável, que sofre decomposição em condições fortemente alcalinas ou quando exposta à luz. Para ser eficaz, o fármaco deve ser administrado na forma de infusão intravenosa contínua. O início de ação é observado em 30 s; o efeito hipotensor máximo ocorre em 2 min e, quando se interrompe a infusão, o efeito desaparece em 3 min.

O metabolismo do nitroprusseto pelo músculo liso é iniciado pela sua redução, seguida de liberação de cianeto e, a seguir, de óxido nítrico (Bates e cols., 1991). O cianeto é ainda metabolizado pela rodanase hepática para formar tiocianato, que é quase totalmente eliminado na urina. A meia-vida de eliminação média do tiocianato é de três dias em pacientes com função renal normal, mas pode ser muito mais longa em pacientes com insuficiência renal.

Usos terapêuticos. O nitroprusseto de sódio é utilizado principalmente no tratamento das emergências hipertensivas; entretanto, pode ser também utilizado em muitas situações, quando se deseja obter uma redução a curto prazo da pré-carga e/ou pós-carga cardíaca. Tem sido utilizado para reduzir a pressão arterial durante a dissecação aguda da aorta, para melhorar o débito cardíaco na insuficiência cardíaca congestiva, particularmente em pacientes hipertensos com edema pulmonar que não respondem a outro tratamento (ver Capítulo 28), e para diminuir a demanda de oxigênio do miocárdio após infarto agudo do miocárdio. Além disso, o nitroprusseto é administrado para induzir hipotensão controlada durante a anestesia, a fim de diminuir o sangramento nos procedimentos cirúrgicos. No tratamento da dissecação aguda da aorta, é importante administrar simultaneamente um antagonista dos receptores β -adrenérgicos, visto que a redução da pressão arterial apenas com nitroprusseto pode aumentar a taxa de elevação da pressão na aorta, em consequência do aumento da contratilidade miocárdica, intensificando, assim, a propagação da dissecação.

O nitroprusseto de sódio está disponível em frascos contendo 50 mg. O conteúdo do frasco deve ser dissolvido em 2-3 mL de soro glicosado a 5%. A adição dessa solução em 250-1.000 mL de soro glicosado a 5% produz uma concentração de 50-200 $\mu\text{g/mL}$. Como o composto sofre decomposição quando exposto à luz, devem-se

utilizar apenas soluções frescas, e o vidro deve ser protegido com uma embalagem opaca. O fármaco deve ser administrado na forma de infusão contínua controlada, e o paciente deve ser rigorosamente observado. A maioria dos hipertensos responde a uma infusão de 0,25-1,5 $\mu\text{g/kg/min}$. São necessárias velocidades maiores de infusão para produzir hipotensão controlada em normotensos sob anestesia cirúrgica. Em geral, os pacientes que usam outras medicações anti-hipertensivas necessitam de menos nitroprusseto para reduzir a pressão arterial. Se a velocidade de infusão de 10 $\mu\text{g/kg/min}$ não produzir uma redução adequada da pressão arterial em 10 min, a velocidade de administração deve ser reduzida para minimizar a toxicidade potencial.

Toxicidade e precauções. Os efeitos adversos a curto prazo do nitroprusseto são decorrentes de vasodilatação excessiva, com hipotensão e suas consequências. Na maioria dos casos, o monitoramento rigoroso da pressão arterial e o uso de uma bomba de infusão contínua de velocidade variável impedem a ocorrência de uma resposta hemodinâmica excessiva ao fármaco.

Com menos frequência, a toxicidade pode resultar da conversão do nitroprusseto em cianeto e tiocianato. Em geral, ocorre acúmulo tóxico de cianeto, levando ao desenvolvimento de acidose láctica grave, quando o de sódio é infundido em uma velocidade $> 5 \mu\text{g/kg/min}$; entretanto, essa toxicidade também pode ser observada em alguns pacientes tratados com doses de $\sim 2 \mu\text{g/kg/min}$, por um período prolongado. O fator limitante no metabolismo do cianeto parece ser a disponibilidade de substratos contendo enxofre no organismo (principalmente tiossulfato). A administração concomitante de tiossulfato de sódio pode evitar o acúmulo de cianeto em pacientes que estão recebendo doses de nitroprusseto de sódio mais altas do que as habituais; a eficácia do fármaco não é alterada (Schulz, 1984). O risco de intoxicação por tiocianato aumenta quando o nitroprusseto de sódio é infundido por 24-48 h ou mais, particularmente se houver comprometimento da função renal. Os sinais e sintomas de intoxicação por tiocianato consistem em anorexia, náuseas, fadiga, desorientação e psicose tóxica. A concentração plasmática de tiocianato deve ser monitorada durante a infusão prolongada de nitroprusseto e não deve ultrapassar 0,1 mg/mL. Raramente, concentrações excessivas de tiocianato podem causar hipotireoidismo ao inibir a captação de iodo pela glândula tireoide. Nos pacientes com insuficiência renal, o tiocianato pode ser rapidamente removido por hemodiálise.

Ele pode agravar a hipoxemia arterial em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, visto que interfere na vasoconstrição pulmonar hipóxica e, portanto, promove um desequilíbrio entre ventilação e perfusão.

Diazóxido. O diazóxido era utilizado no tratamento das emergências hipertensivas, mas não é mais em parte por causa do risco de quedas abruptas na pressão arterial quando eram usadas grandes doses em bolo do fármaco. Atualmente outros fármacos são preferidos para a administração parenteral no controle da hipertensão. O diazóxido também é administrado por via oral para tratar pacientes com várias formas de hipoglicemia (ver Capítulo 43).

TERAPIA NÃO FARMACOLÓGICA DA HIPERTENSÃO

As abordagens não farmacológicas para o tratamento da hipertensão podem ser suficientes em pacientes com

pressão arterial modestamente elevada. Tais abordagens também podem aumentar a eficácia dos fármacos anti-hipertensivos em pacientes com elevações iniciais mais marcantes na pressão arterial. As indicações e a eficácia de várias modificações do estilo de vida na hipertensão foram revistas em um resumo do *Joint National Committee* (Chobanian e cols., 2003).

- Redução do peso corporal para pessoas que apresentam modesto sobrepeso ou são claramente obesas pode ser útil (Horvath e cols., 2008).
- A restrição do consumo de sódio reduz a pressão arterial em alguns pacientes. A dieta do *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH) pode ser particularmente útil (Champagne, 2006).
- Para alguns pacientes, a restrição do consumo de álcool para níveis moderados pode reduzir a pressão arterial.
- O aumento da atividade física pode melhorar o controle da hipertensão.

SELEÇÃO DOS AGENTES ANTI-HIPERTENSIVOS EM PACIENTES INDIVIDUAIS

A escolha dos agentes anti-hipertensivos para cada paciente em particular pode ser complexa; existem muitas fontes de influências que modificam as decisões terapêuticas. Embora os resultados fornecidos por estudos clínicos controlados e randomizados constituam a base ideal para o estabelecimento de uma terapia racional, pode ser difícil proceder a uma escolha entre a multiplicidade dos resultados e definir como eles se aplicam a cada paciente em particular. Mesmo que as diretrizes terapêuticas possam ser úteis na tomada de decisões de tratamentos apropriados, é frequentemente difícil para o médico aplicar orientações no momento da assistência, e as diretrizes frequentemente não fornecem informações suficientes sobre os fármacos recomendados. Além disso, a intensa propaganda de fármacos específicos junto a médicos e pacientes pode complicar a tomada de uma decisão ótima. Mesmo porque, é um verdadeiro desafio persuadir um paciente a tomar medicamentos algumas vezes caros para uma doença assintomática. O médico pode relutar em prescrever um medicamento, e os pacientes, por sua vez, relutam em consumir a quantidade que pode ser necessária para controlar adequadamente a pressão arterial. Por esses e outros motivos, talvez metade daqueles tratados para hipertensão não alcancem a meta terapêutica de redução da pressão arterial.

A escolha de um anti-hipertensivo deve ser influenciada pelo provável benefício obtido em determinado paciente, levando-se em consideração a presença de doenças concomitantes, como diabetes melito, os efeitos adversos problemáticos de fármacos específicos e o seu custo.

As diretrizes nacionais (Chobaniry e cols., 2003) recomendam os diuréticos como terapia inicial preferida para a maioria com hipertensão de estágio 1 não complicada (Quadro 27-4), que não respondem às medidas não farmacológicas. Os que também costumam ser tratados com outros fármacos: antagonistas dos β -receptores, inibidores da ECA/antagonistas dos receptores AT_1 e bloqueadores dos canais de Ca^{2+} . Os pacientes com hipertensão de estágio 2 não complicada provavelmente necessitem da instituição precoce de um diurético ou de um fármaco de uma classe diferente. Posteriormente, as doses podem ser tituladas para cima, e podem-se adicionar outros fármacos para atingir a pressão arterial desejada (pressão arterial < 140/90 mmHg em pacientes não complicados). Alguns deles podem necessitar de quatro fármacos diferentes para alcançar essa meta.

Um grupo de pacientes importante e de alto risco com hipertensão inclui aqueles com indicações imperiosas de fármacos específicos em virtude de outra doença cardiovascular grave subjacente (insuficiência cardíaca, pós-IM ou alto risco de coronariopatia); doença renal crônica ou diabetes (Chobanian e cols., 2003). Por exemplo, um paciente hipertenso com insuficiência cardíaca congestiva deve ser idealmente tratado com um diurético, um antagonista β -receptor, um inibidor da ECA/antagonista dos receptores AT_1 e (em pacientes selecionados) espirolactona, devido ao benefício desses fármacos na insuficiência cardíaca congestiva, mesmo na ausência de hipertensão (ver Capítulo 28). De forma semelhante, os inibidores da ECA/antagonistas dos receptores AT_1 , devem constituir os medicamentos de primeira linha no tratamento de pacientes diabéticos com hipertensão, devido aos seus benefícios bem-estabelecidos na nefropatia diabética.

Outros pacientes podem apresentar doenças subjacentes menos graves passíveis de influenciar a escolha dos anti-hipertensivos. Por exemplo, um paciente hipertenso com hiperplasia prostática benigna sintomática pode beneficiar-se de um antagonista dos receptores α_1 como parte de seu esquema terapêutico, visto que os antagonistas α_1 mostram-se eficazes em ambas as doenças. De forma semelhante, um paciente com ataques recorrentes de enxaqueca poderia beneficiar-se particularmente do uso de um antagonista do β -receptor, visto que vários fármacos dessa classe são eficazes na prevenção dos ataques de enxaqueca. Por outro lado, em mulheres grávidas hipertensas, alguns fármacos além dos que são pouco usados (metildopa) podem ser preferidos e fármacos comuns (inibidores da ECA) evitados por causa de questões de segurança.

Os indivíduos com hipertensão sistólica isolada (pressão arterial sistólica > 160 mmHg e pressão arterial diastólica < 90 mmHg) beneficiam-se particularmente dos diuréticos, bem como dos bloqueadores dos canais de Ca^{2+} e inibidores da ECA. Esses fármacos devem constituir os agentes de primeira linha nesses pacientes em termos de

eficácia; entretanto, é preciso considerar as indicações imperiosas, conforme assinalado anteriormente.

Essas considerações aplicam-se a pacientes com hipertensão que necessitam de tratamento para reduzir os riscos a longo prazo, mas não àqueles em situação potencialmente fatal devido à hipertensão. Embora os dados disponíveis dos estudos clínicos sejam muito limitados, os critérios clínicos favorecem uma rápida redução da pressão arterial em pacientes com complicações potencialmente fatais da hipertensão, como aqueles com encefalopatia hipertensiva ou edema pulmonar devido à hipertensão grave. Entretanto, a redução rápida da pressão arterial possui um risco considerável para os pacientes; se houver redução da pressão arterial demasiado rápida ou extensa, o fluxo sanguíneo cerebral pode diminuir devido a adaptações da circulação cerebral que protegem o cérebro das sequelas de pressões arteriais muito altas. Deve-se resistir ao ímpeto de tratar rapidamente pacientes baseando-se apenas em uma elevação da pressão arterial. As decisões terapêuticas apropriadas devem incluir como os principais órgãos estão reagindo à pressão arterial muito elevada. Enquanto vários fármacos são usados pela via parenteral para reduzir de forma rápida em emergências (incluindo nitroprusseto, enalaprilate, esmolol, fenoldopam, labetalol, clevidipino e nicardipino, hidralazina e fentolamina), a importância clínica das diferentes ações de muitos destes fármacos neste contexto é desconhecida (Perez e cols., 2008).

HIPERTENSÃO RESISTENTE

Parece que alguns pacientes com hipertensão não respondem aos tratamentos recomendados. Existem várias explicações potenciais. Para alcançar um controle rigoroso da hipertensão, muitos pacientes precisam de dois, três ou quatro fármacos adequadamente selecionados usados nas doses ideais. Os médicos podem relutar em prescrever vários medicamentos que explorem a curva-resposta dose total (inércia terapêutica) ou os pacientes podem não aderir ao regime farmacológico recomendado. Às vezes, vários fármacos da mesma classe terapêutica são escolhidos. A ingestão excessiva de sal e a tendência de alguns fármacos anti-hipertensivos (em especial os vasodilatadores) em promover a retenção de sal pode atrapalhar a queda na pressão arterial, dessa forma é comum encontrar tratamento diurético inadequado em pacientes com hipertensão resistente. Os pacientes podem usar fármacos prescritos, fármacos de venda livre ou fitoterápicos que neutralizam as ações dos fármacos anti-hipertensivos; por exemplo AINEs, descongestionantes simpatomiméticos, ciclosporina, eritropoietina, efedra (ma huang) ou alcaçuz. As drogas ilícitas como cocaína e anfetaminas também podem aumentar a pressão arterial.

BIBLIOGRAFIA

- Abernethy DR, Schwartz JB. Calcium-antagonist drugs. *N Engl J Med*, **1999**, *341*:1447–1457.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*, **2002**, *288*:2981–2997.
- Anderson JL, Adams CD, Antman EM, *et al.* ACC/AHA 2007 Guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*, **2007**, *116*:803–877.
- Antman EM, Anbe DR, Armstrong PW, *et al.* ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction—executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation*, **2004**, *110*: 588–636.
- Arce C, Segura-Pacheco B, Perez-Cardenas E, *et al.* Hydralazine target: From blood vessels to the epigenome. *J Transl Med*, **2006**, *4*:10.
- Ashcroft F, Gribble F. New windows on the mechanism of K_{ATP} channel openers. *Trends Pharmacol Sci*, **2000**, *21*:439–445.
- Baldwin CM, Plosker GL. Aliskiren/hydrochlorothiazide combination: In mild to moderate hypertension. *Drugs*, **2009**, *67*: 833–841.
- Bang L, Nielsen-Kudsk JE, Gruhn N, *et al.* Hydralazine-induced vasodilation involves opening of high conductance Ca²⁺-activated K⁺ channels. *Eur J Pharmacol*, **1998**, *361*:43–49.
- Bates JN, Baker MT, Guerra R Jr, Harrison DG. Nitric oxide generation from nitroprusside by vascular tissue. Evidence that reduction of the nitroprusside anion and cyanide loss are required. *Biochem Pharmacol*, **1991**, *42*:S157–S165.
- Bauer JA, Fung HL. Arterial versus venous metabolism of nitroglycerin to nitric oxide: A possible explanation of organic nitrate venoselectivity. *J Cardiovasc Pharmacol*, **1996**, *28*: 371–374.
- Beckmann ML, Gerber JG, Byyny RL, *et al.* Propranolol increases prostacyclin synthesis in patients with essential hypertension. *Hypertension*, **1988**, *12*:582–588.
- Bloch KD, Ichinose F, Roberts JD Jr, Zapol WM. Inhaled NO as a therapeutic agent. *Cardiovasc Res*, **2007**, *75*:339–348.
- Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, *et al.* and the American College of Cardiology and American Heart Association. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction—Summary article: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol*, **2002**, *40*:1366–1374.
- Brown BG, Bolson E, Petersen RB, *et al.* The mechanisms of nitroglycerin action: Stenosis vasodilatation as a major component of the drug response. *Circulation*, **1981**, *64*:1089–1097.
- Burnett AL, Lowenstein CJ, Bredt DS, *et al.* Nitric oxide: A physiologic mediator of penile erection. *Science*, **1992**, *257*:401–403.
- Williams B, Lacy PS, Thom SM, *et al.*, for the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Investigators. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: Principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*, **2006**, *113*:1213–1225.
- Cameron HA, Ramsay LE. The lupus syndrome induced by hydralazine: A common complication with low dose treatment. *Br Med J (Clin Res Ed)*, **1984**, *289*:410–412.

- Campese VM. Minoxidil: A review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs*, **1981**, 22:257–278.
- Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: Is it a wise choice? *Lancet*, **2004**, 364:1684–1689.
- Carter BL, Ernst ME, Cohen JD. Hydrochlorothiazide versus chlorthalidone: Evidence supporting their interchangeability. *Hypertension*, **2004**, 43:4–9.
- Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, *et al.* Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: A randomized, controlled trial. *JAMA*, **2004**, 291:309–316.
- Champagne CM. Dietary interventions on blood pressure: The Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) trials. *Nutr Rev*, **2006**, 64:S53–S56.
- Charchar FJ, Zimmer LU, Tomaszewski M. The pressure of finding human hypertension genes: New tools, old dilemmas. *J Hum Hypertens*, **2008**, 22:821–828.
- Cheitlin MD, Hutter AM Jr, Brindis RG, *et al.* ACC/AHA expert consensus document: Use of sildenafil (VIAGRA) in patients with cardiovascular disease. American College of Cardiology/ American Heart Association. *J Am Coll Cardiol*, **1999**, 33: 273–282.
- Chen Z, Zhang J, Stamler JS. Identification of the enzymatic mechanism of nitroglycerin bioactivation. *Proc Natl Acad Sci USA*, **2002**, 99:8306–8311.
- Chi L, Uprichard AC, Lucchesi BR. Proarrhythmic actions of pinnacidil in a conscious canine model of sudden coronary death. *J Cardiovasc Pharmacol*, **1990**, 15:452–464.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, *et al.* Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*, **2003**, 42:1206–1252.
- Curtis MJ, Hearse DJ. Ischaemia-induced and reperfusion-induced arrhythmias differ in their sensitivity to potassium: Implications for mechanisms of initiation and maintenance of ventricular fibrillation. *J Mol Cell Cardiol*, **1989**, 21:21–40.
- Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, *et al.* Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet*, **1991**, 338:1281–1285.
- Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, *et al.*; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, **2005**, 366:895–906.
- Deedwania PC, Carbajal EV. Role of beta blockade in the treatment of myocardial ischemia. *Am J Cardiol*, **1997**, 80:23J–28J.
- Dudzinski D, Igarashi J, Greif D, Michel T. The regulation and pharmacology of endothelial nitric oxide synthase. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, **2006**, 46:235–276.
- Egstrup K, Andersen PE Jr. Transient myocardial ischemia during nifedipine therapy in stable angina pectoris, and its relation to coronary collateral flow and comparison with metoprolol. *Am J Cardiol*, **1993**, 71:177–183.
- Ellershaw DC, Gurney AM. Mechanisms of hyalazine induced vasodilation in rabbit aorta and pulmonary artery. *Br J Pharmacol*, **2001**, 134:621–631.
- Ellison DH, Loffing J. Thiazide effects and adverse effects: Insights from molecular genetics. *Hypertension*, **2009**, 54: 196–202.
- Epstein BJ, Roberts ME. Managing peripheral edema in patients with arterial hypertension. *Am J Ther*, **2009**, 16:543–553.
- Ernst ME, Carter BL, Goerdt CJ, *et al.* Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertension*, **2006**, 47:352–358.
- Feelisch M. The use of nitric oxide donors in pharmacological studies. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, **1998**, 358: 113–122.
- Fox KM, Mulcahy D, Findlay I, *et al.* The Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET): Effects of atenolol, nifedipine SR and their combination on the exercise test and the total ischaemic burden in 608 patients with stable angina. The TIBET Study Group. *Eur Heart J*, **1996**, 17:96–103.
- Frampton JE, Curran MP. Aliskiren: A review of its use in the management of hypertension. *Drugs*, **2007**, 67:1767–1792.
- Franker TD Jr, Fihn SD, Gibbons RJ, *et al.* 2007 chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *Circulation*, **2007**, 116:2762–2772.
- Franklin SS. Is there a preferred antihypertensive therapy for isolated systolic hypertension and reduced arterial compliance? *Curr Hypertens Rep*, **2000**, 2:253–259.
- Fung H-L. Biochemical mechanism of nitroglycerin action and tolerance: Is this old mystery solved? *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, **2004**, 44:67–85.
- Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine: Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation*, **1995**, 92:1326–1331.
- Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, *et al.* ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina—Summary article: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Chronic Stable Angina). *Circulation*, **2003**, 107:149–158.
- Godfraind T, Miller R, Wibo M. Calcium antagonism and calcium entry blockade. *Pharmacol Rev*, **1986**, 38:321–416.
- Godfraind T, Salomone S, Dessy C, *et al.* Selectivity scale of calcium antagonists in the human cardiovascular system based on *in vitro* studies. *J Cardiovasc Pharmacol*, **1992**, 20(suppl 5): S34–S41.
- Goldstein DS, Levinson PD, Zimlichman R, *et al.* Clonidine suppression testing in essential hypertension. *Ann Intern Med*, **1985**, 102:42–49.
- Gustafsson ÅB, Brunton LL. Attenuation of cyclic AMP accumulation in adult rat cardiac fibroblasts by IL-1 β and nitric oxide: Role of cGMP-stimulated phosphodiesterase (PDE2). *Am J Physiol Cell*, **2002**, 283:C463–C471.
- Hasenfuss G, Maier LS. Mechanisms of action of the new anti-ischemia drug ranolazine. *Clin Res Cardiol*, **2008**, 97:222–226.
- Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, *et al.* Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA*, **1999**, 281:1927–1936.
- Herrmann HC, Chang G, Klugherz BD, Mahoney PD. Hemodynamic effects of sildenafil in men with severe coronary artery disease. *N Engl J Med*, **2000**, 342:1622–1626.
- Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med*, **2001**, 344:1608–1621.
- Hillis DL, Lange RA. Optimal management of acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, **2009**, 360:2237–2258.
- Hirsh AT, Haskal ZJ, Hertzer NR, *et al.* ACC/AHA 2005 practice guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic). *Circulation*, **2006**, 113:1474–1547.
- Horiuchi M, Akishita M, Dzau VJ. Recent progress in angiotensin II type 2 receptor research in the cardiovascular system. *Hypertension*, **1999**, 33:613–621.
- Horvath K, Jeitler K, Siering U, *et al.* Long-term effects of weight-reducing interventions in hypertensive patients: Systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*, **2008**, 168:571–580.
- Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, *et al.* ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*, **2008**, 359:2417–2428.
- Ji W, Foo JN, O’Roak BJ, *et al.* Rare independent mutations in renal salt handling genes contribute to blood pressure variation. *Nat Genet*, **2008**, 40:592–599.

- Kaplan NM. Beta-blockers in hypertension: Adding insult to injury. *J Am Coll Cardiol*, **2008**, 52:1490–1491.
- Knowles HJ, Tian Y-M, Mole DR, Harris AL. Novel mechanism of action of hydralazine: Induction of hypoxia-inducible factor-1, vascular endothelial growth factor, and angiogenesis by inhibition of prolyl hydroxylases. *Circ Res*, **2004**, 95:162–169.
- Kowaluk EA, Seth P, Fung HL. Metabolic activation of sodium nitroprusside to nitric oxide in vascular smooth muscle. *J Pharmacol Exp Ther*, **1992**, 262:916–922.
- Lacoste LL, Theroux P, Lidon RM, *et al.* Antithrombotic properties of transdermal nitroglycerin in stable angina pectoris. *Am J Cardiol*, **1994**, 73:1058–1062.
- Lacourcière Y, Poirier L, Lefebvre J, *et al.* Antihypertensive effects of amlodipine and hydrochlorothiazide in elderly patients with ambulatory hypertension. *Am J Hypertens*, **1995**, 8:1154–1159.
- Lam YT, Chesebro JH, Fuster V. Platelets, vasoconstriction, and nitroglycerin during arterial wall injury: A new antithrombotic role for an old drug. *Circulation*, **1988**, 78:712–716.
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: Meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*, **2009**, 338: b1665;1–19.
- Leblanc N, Wilde DW, Keef KD, Hume JR. Electrophysiological mechanisms of minoxidil sulfate-induced vasodilation of rabbit portal vein. *Circ Res*, **1989**, 65:1102–1111.
- Levin AD, Vukmirovic N, Hwang CW, Edelman ER. Specific binding to intracellular proteins determines arterial transport properties for rapamycin and paclitaxel. *Proc Natl Acad Sci USA*, **2004**, 101:9463–9467.
- Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*, **2002**, 105:1135–1143.
- Linder A, McCluskey L, Cole K, *et al.* Dynamic association of nitric oxide downstream signaling molecules with endothelial caveolin-1 in rat aorta. *J Pharmacol Exp Ther*, **2005**, Epub ahead of print.
- Loscalzo J. Nitric oxide insufficiency, platelet activation, and arterial thrombosis. *Circ Res*, **2001**, 88:756–762.
- MacMillan LB, Hein L, Smith MS, *et al.* Central hypotensive effects of the α_{2A} -adrenergic receptor sub-type. *Science*, **1996**, 273:801–803.
- Medical Research Council Working Party. Comparison of the antihypertensive efficacy and adverse reactions to two doses of bendrofluazide and hydrochlorothiazide and the effect of potassium supplementation on the hypotensive action of bendrofluazide: Substudies of the Medical Research Council's trials of treatment of mild hypertension. *J Clin Pharmacol*, **1987**, 27:271–277.
- Medical Research Council Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: Principal results. *Br Med J*, **1992**, 304:405–412.
- Metz S, Klein C, Morton N. Rebound hypertension after discontinuation of transdermal clonidine therapy. *Am J Med*, **1987**, 82:17–19.
- Mitchell HC, Graham RM, Pettinger WA. Renal function during long-term treatment of hypertension with minoxidil: Comparison of benign and malignant hypertension. *Ann Intern Med*, **1980**, 93:676–681.
- Miura T, Miki T. ATP-sensitive K^+ channel openers: Old drugs with new clinical benefits for the heart. *Curr Vasc Pharmacol*, **2003**, 1:251–258.
- Morrow DA, Scirica BM, Chaitman BR, *et al.* Evaluation of the glycometabolic effects of ranolazine in patients with and without diabetes mellitus in the MERLIN-TIMI 36 randomized controlled trial. *Circulation*, **2009**, 119:2032–2039.
- Moses JW, Leon MB, Popma JJ, *et al.* for the SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*, **2003**, 349: 1315–1323.
- Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. *JAMA*, **1982**, 248:1465–1477.
- Münzel T, Sayegh H, Freeman BA, *et al.* Evidence for enhanced vascular superoxide anion production in nitrate tolerance: A novel mechanism underlying tolerance and cross-tolerance. *J Clin Invest*, **1995**, 95:187–194.
- Murad F. The 1996 Albert Lasker Medical Research Awards: Signal transduction using nitric oxide and cyclic guanosine monophosphate. *JAMA*, **1996**, 276:1189–1192.
- Nash DT, Nash SD. Ranolazine for chronic stable angina. *Lancet*, **2008**, 372:1335–1341.
- Ogilvie RI. Comparative effects of vasodilator drugs on flow distribution and venous return. *Can J Physiol Pharmacol*, **1985**, 63:1345–1355.
- Opie LH, Yusuf S, Kübler W. Current status of safety and efficacy of calcium channel blockers in cardiovascular diseases: A critical analysis based on 100 studies. *Prog Cardiovasc Dis*, **2000**, 43:171–196.
- Parker JD. Nitrate tolerance, oxidative stress and mitochondrial function: Another worrisome chapter on the effects of organic nitrates. *J Clin Invest*, **2004**, 113:352–354.
- Parker JD, Parker AB, Farrell B, Parker JO. Effects of diuretic therapy on the development of tolerance to nitroglycerin and exercise capacity in patients with chronic stable angina. *Circulation*, **1996**, 93:691–696.
- Parker JD, Parker AB, Farrell B, Parker JO. Intermittent transdermal nitroglycerin therapy: Decreased anginal threshold during the nitrate-free interval. *Circulation*, **1995**, 91: 973–978.
- Parker JD, Parker JO. Nitrate therapy for stable angina pectoris. *N Engl J Med*, **1998**, 338:520–531.
- Pedersen ME, Cockcroft JR. The latest generation of beta-blockers: New pharmacologic properties. *Curr Hypertens Rep*, **2006**, 8:279–286.
- Pedersen ME, Cockcroft JR. What is the role, if any, for beta-blockers as initial therapy for uncomplicated hypertension? *Curr Opin Cardiol*, **2009**, 24:325–332.
- Perez MI, Musini VM, Wright JM. Pharmacological interventions for hypertension emergencies. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **2008**, Issue 1, Art. No. CD003653.
- Pickkers P, Garcha RS, Schachter M, *et al.* Inhibition of carbonic anhydrase accounts for the direct vascular effects of hydrochlorothiazide. *Hypertension*, **1999**, 33:1043–1048.
- Pollesello P, Mebazaa A. ATP-dependent potassium channels as a key target for the treatment of myocardial and vascular dysfunction. *Curr Opin Crit Care*, **2004**, 10:436–441.
- Ramchandra R, Barrett C, Malpas S. Nitric oxide and sympathetic nerve activity in the control of blood pressure. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, **2005**, 32:440–446.
- Regensteiner JG, Hiatt WR. Current medical therapies for patients with peripheral arterial disease: A critical review. *Am J Med*, **2002**, 112:49–57.
- Rosamond W, Flegal K, Furie K, *et al.* Heart disease and stroke statistics 2008 update: A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*, **2008**, 117:e25–e146.
- Schulz V. Clinical pharmacokinetics of nitroprusside, cyanide, thiosulphate and thiocyanate. *Clin Pharmacokinet*, **1984**, 9: 239–251.
- Schwartz A. Molecular and cellular aspects of calcium channel antagonism. *Am J Cardiol*, **1992**, 70:6F–8F.
- SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA*, **1991**, 265:3255–3264.

- Shih PB, O'Connor DT. Hereditary determinants of human hypertension: Strategies in the setting of genetic complexity. *Hypertension*, **2008**, *51*:1456–1464.
- Sicca DA. Chlorthalidone: Has it always been the best thiazide-type diuretic? *Hypertension*, **2006**, *47*:321–322.
- Siscovick DS, Raghunathan TE, Psaty BM, *et al.* Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest. *N Engl J Med*, **1994**, *330*:1852–1857.
- Staessen JA, Fagard R, Thijs L, *et al.* Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*, **1997**, *350*:757–764.
- Staessen JA, Yan L, Tichart T. Oral renin inhibitors. *Lancet*, **2006**, *368*:1449–1456.
- Stamler JS, Lamas S, Fang FC. Nitrosylation, the prototypic redox-based signaling mechanism. *Cell*, **2001**, *106*: 675–683.
- Stone GW, Ellis SG, Cox DA, *et al.* The TAXUS-IV Investigators: A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*, **2004**, *350*:221–231.
- Surks HK, Mochizuki N, Kasai Y, *et al.* Regulation of myosin phosphatase by a specific interaction with cGMP-dependent protein kinase Ia. *Science*, **1999**, *286*:1583–1587.
- Sydow K, Daiber A, Oelze M, *et al.* Central role of mitochondrial aldehyde dehydrogenase and reactive oxygen species in nitroglycerin tolerance and cross-tolerance. *J Clin Invest*, **2004**, *113*:482–489.
- Taira N. Differences in cardiovascular profile among calcium antagonists. *Am J Cardiol*, **1987**, *59*:24B–29B.
- Tsai EJ, Kass DA. Cyclic GMP signaling in cardiovascular pathophysiology and therapeutics. *Pharmacol Ther*, **2009**, *122*:216–238.
- Tsien RW, Lipscombe D, Madison DV, *et al.* Multiple types of neuronal calcium channels and their selective modulation. *Trends Neurosci*, **1988**, *11*:431–438.
- van Zwieten PA, Pfaffendorf M. Similarities and differences between calcium antagonists: Pharmacological aspects. *J Hypertens Suppl*, **1993**, *11*:S3–S11.
- Veverka A, Nuzum DS, Jolly JL. Nebivolol: A third-generation beta-adrenergic blocker. *Ann Pharmacother*, **2006**, *40*: 1353–1360.
- Waldman SA, Murad F. Cyclic GMP synthesis and function. *Pharmacol Rev*, **1987**, *39*:163–196.
- Walsh RA, O'Rourke RA. Direct and indirect effects of calcium entry blocking agents on isovolumic left ventricular relaxation in conscious dogs. *J Clin Invest*, **1985**, *75*:1426–1434.
- Waters D. Proischemic complications of dihydropyridine calcium channel blockers. *Circulation*, **1991**, *84*:2598–2600.
- Weber MA. Calcium channel antagonists in the treatment of hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs*, **2002**, *2*:415–431.
- Wilson SR, Scirica BM, Braunwald E, *et al.* Efficacy of ranolazine in patients with chronic angina: Observations from the randomized, double-blind, placebo-controlled, MERLIN-TIMI (Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes) 36 trial. *J Am Coll Cardiol*, **2009**, *53*:1510–1516.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, *et al.* Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, **2007**, *357*:2001–2015.
- Yeghiazarians Y, Braunstein JB, Askari A, Stone PH. Unstable angina pectoris. *N Engl J Med*, **2000**, *342*:101–114.
- Yusuf S, Sleight P, Pogue J, *et al.* Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*, **2000**, *342*: 145–153.

Farmacoterapia da insuficiência cardíaca congestiva

Bradley A. Maron
e Thomas P. Rocco

A insuficiência cardíaca congestiva (ICC) é responsável por mais de meio milhão de mortes por ano nos EUA; ela tem uma taxa de mortalidade em 1 ano de mais de 50% em pacientes com formas avançadas da condição, e é responsável por custos anuais na área de saúde de quase 27 bilhões de dólares (Binanay e cols., 2005). Felizmente, avanços substanciais na farmacoterapia para ICC alteraram a prática clínica mudando o paradigma de seu tratamento, que antes era, exclusivamente, palição do sintoma para a modificação da progressão da doença e, em alguns casos, uma expectativa de prolongamento da sobrevida.

No passado, as terapias farmacológicas tinham como alvo os componentes finais da síndrome: a sobrecarga de volume (congestão) e a disfunção miocárdica (insuficiência cardíaca). Consequentemente, os diuréticos e os glicosídeos cardíacos dominaram o tratamento clínico da ICC por mais de 40 anos. Esses fármacos continuam eficazes para o alívio dos sintomas e estabilização dos pacientes com descompensação hemodinâmica, mas não aumentavam a sobrevida a longo prazo. O foco contemporâneo da ICC como distúrbio da hemodinâmica circulatória, remodelagem cardíaca patológica e aumento da instabilidade arritmogênica traduziu-se no desenvolvimento de novos tratamentos medicamentosos que reduzem as taxas de morbidade e mortalidade associadas a ICC. Antes de discutir a farmacologia clínica da ICC especificamente, convém estabelecer um esboço fisiopatológico por meio do qual o tratamento é abordado.

Definição da insuficiência cardíaca congestiva. O início e progressão de ICC clinicamente evidente a partir de disfunção sistólica ventricular esquerda (VE) segue uma sequência fisiopatológica em resposta a um ataque inicial à disfunção miocárdica. Uma redução do débito cardíaco anterógrado leva a uma ativação expandida do sistema nervoso simpático e eixo renina-angiotensina-aldosterona que, juntos, mantêm a perfusão dos órgãos vitais aumentando a pré-carga VE, estimulando a contratilidade miocárdica e aumentando o tônus arterial. Agudamente, mecanismos sustentam o débito cardíaco possibilitando

que o coração funcione com volumes diastólicos finais elevados, enquanto a vasoconstrição periférica promove redistribuição regional do débito cardíaco para o sistema nervoso central, coronário e de leitos vasculares renais. Infelizmente, contudo, esses mecanismos compensatórios com o tempo propagam a progressão da doença. A expansão do volume intravascular aumenta o estresse diastólico e sistólico na parede que interrompe a energia miocárdica e provoca hipertrofia patológica de VE. Ao aumentar a pós-carga VE, a vasoconstrição arterial periférica também afeta de maneira adversa o estresse diastólico da parede ventricular, aumentando assim a demanda de O₂ miocárdico. Finalmente, os efetores neuro-humorais como a norepinefrina (NE) e angiotensina II (AngII) estão associados a apoptose do miócito, expressão gênica do miócito anormal e alterações patológicas na matriz extracelular que aumentam a rigidez do VE (Villarreal, 2005).

Na prática clínica, o termo ICC descreve uma via comum final para a expressão da disfunção miocárdica. Embora alguns enfatizem a distinção clínica entre insuficiência cardíaca sistólica e diastólica, muitos pacientes demonstram disfunção do desempenho contrátil e do relaxamento/enchimento ventriculares. Na verdade, esses processos fisiológicos são interrelacionados; por exemplo, a taxa e a duração do enchimento diastólico do VE são diretamente influenciadas pela redução do desempenho contrátil sistólico.

Apesar das dificuldades inerentes à criação de uma descrição unificadora que englobe os diversos mecanismos fisiopatológicos que resultam em ICC [p. ex., infarto do miocárdio (IM), miocardite viral], as definições a seguir são úteis para estabelecer uma estrutura conceitual que descreva essa síndrome clínica.

Insuficiência cardíaca congestiva é o estado fisiopatológico em que o coração é incapaz de bombear sangue a uma taxa satisfatória às necessidades dos tecidos metabolizadores, ou pode fazê-lo apenas a partir de uma pressão de enchimento elevada (Braunwald e Bristow, 2000).

Insuficiência cardíaca é um complexo de sintomas — fadiga, dispneia e congestão — relacionados com a

perfusão inadequada dos tecidos durante esforço e muitas vezes com retenção hídrica. Sua causa primária é a incapacidade do coração de encher ou esvaziar o ventrículo esquerdo de forma adequada (Cohn, 1996).

A partir dessas definições é possível considerar a ICC como um distúrbio em que a insuficiência do coração em realizar um débito anterógrado com pressões de enchimento diastólicas finais normais resulta em uma síndrome clínica de tolerância reduzida ao esforço com congestão venosa pulmonar e sistêmica. Inúmeras comorbidades cardiovasculares estão associadas a ICC, como doença arterial coronariana, IM e morte súbita cardíaca.

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

As anormalidades da estrutura e da função miocárdicas que caracterizam a ICC muitas vezes são irreversíveis. Essas mudanças reduzem a faixa de volume diastólico final que é compatível com a função cardíaca normal. Embora a ICC seja predominantemente uma doença crônica, alterações sutis do estado hemodinâmico de um indivíduo (p. ex., aumento do volume circulante a partir da ingestão dietética de sódio, aumento da pressão arterial sistêmica decorrente de não adesão ao tratamento medicamentoso) frequentemente provocam uma descompensação clínica aguda.

Não é surpreendente, portanto, que o tratamento para ICC tenha utilizado, por muitos anos, diuréticos para controlar a sobrecarga de volume e a subsequente piora da função VE. Outras farmacoterapias comprovadamente têm como alvo o estresse na parede ventricular, o eixo renina-angiotensina-aldosterona e o sistema nervoso simpático para diminuir a remodelagem ventricular patológica, atenuar a progressão da doença e melhorar a sobrevida em determinados pacientes com ICC grave e fração de ejeção VE baixa. A Figura 28-2 fornece uma visão geral dos locais de ação das principais classes de fármacos comumente usados na prática clínica. Observe que essas terapias melhoram amplamente a hemodinâmica e a função cardíaca através de redução da pré-carga, redução da pós-carga e aumento da inotropia (ou seja, contratilidade miocárdica). Além disso, a farmacoterapia que almeja a função vascular periférica e coronariana está recebendo cada vez mais atenção como participante potencial no tratamento abrangente dos pacientes com ICC.

Diuréticos

Os diuréticos conservam um papel central no tratamento farmacológico dos sintomas congestivos em pacientes com ICC. As propriedades farmacológicas desses agentes são apresentadas no Capítulo 25. Sua importância (e

frequência de uso) no tratamento da ICC reflete os efeitos deletérios a jusante da expansão do volume no volume diastólico final VE aumentado, uma etapa intermediária no desenvolvimento de pressão elevada do coração direito, congestão venosa pulmonar e edema periférico (Hillege e cols., 2000).

Os diuréticos reduzem o volume hídrico extracelular e a pressão de enchimento ventricular (ou “pré-carga”). Como muitos pacientes com ICC frequentemente operam em uma fase de “platô” da curva de Frank-Starling (Figura 28-1), a redução da pré-carga de aumento ocorre sob essas condições sem redução do débito cardíaco. A natriurese persistente e/ou declínio rápido do volume intravascular, no entanto, pode “empurrar” o perfil de um indivíduo para a esquerda na curva de Frank-Starling, resultando em uma redução indesejada do débito cardíaco. Dessa maneira, diurese excessiva é contraproducente secundária a *hiperativação* neuro-hormonal recíproca (McCurley e cols., 2004). Por essa razão, é preferível evitar o uso de diuréticos nos pacientes com disfunção assintomática do VE e administrar apenas a dose mínima necessária para manter a euvolemia naqueles pacientes com sintomas de hipervolemia. Apesar da eficácia dos diuréticos de alça ou tiazídicos, no controle dos sintomas congestivos e na melhora da capacidade de exercício, seu uso não está associado a uma redução na mortalidade por ICC.

Restrição do sódio alimentar. Todos os pacientes com disfunção VE clinicamente significativa devem, independentemente do estado dos sintomas, ser aconselhados a limitar a ingestão alimentar de sódio (2-3 g/dia). Uma restrição de sal mais rigorosa raramente é necessária e pode ser contraproducente, pois poderia gerar hiponatremia, hipopotassemia e alcalose metabólica hipoclorêmica quando combinada com a administração de diuréticos de alça.

Diuréticos de alça. Entre os diuréticos de alça atualmente disponíveis, a furosemida, a bumetanida e a torsemida são amplamente usadas no tratamento da ICC. Em virtude do risco mais alto de ototoxicidade, o ácido etacrínico é recomendado apenas para pacientes alérgicos às sulfonamidas ou que apresentam intolerância aos demais fármacos.

Os diuréticos de alça inibem uma proteína específica do transporte de íons, o simportador de $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ na membrana apical das células epiteliais renais no ramo ascendente da alça de Henle aumentando Na^+ e a distribuição de líquidos para os segmentos distais do néfron (Capítulo 25). Esses fármacos também aumentam a secreção de K^+ , em particular na presença de níveis de aldosterona elevados, como costuma ser na ICC.

A biodisponibilidade da furosemida administrada por via oral varia de 40-70%. Concentrações altas do fármaco frequentemente

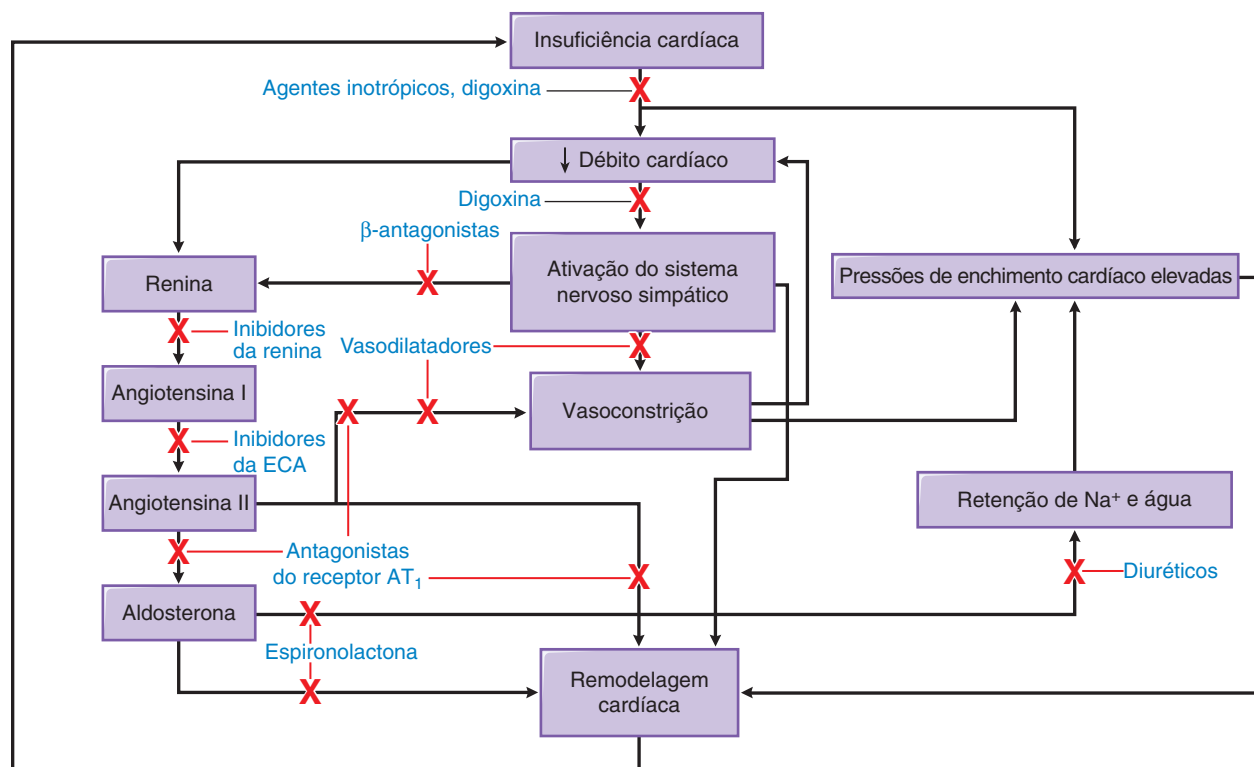


Figura 28-1 Mecanismos fisiopatológicos da insuficiência cardíaca e principais locais de ação dos fármacos. A insuficiência cardíaca é acompanhada de respostas neuro-hormonais compensatórias, que incluem a ativação do sistema nervoso simpático e do eixo renina-angiotensina-aldosterona. O aumento da pós-carga ventricular, por vasoconstrição sistêmica e dilatação da câmara, causa depressão da função sistólica. Além disso, a maior pós-carga e os efeitos diretos da angiotensina e da norepinefrina sobre o miocárdio ventricular provocam remodelagem patológica, caracterizada por dilatação progressiva da câmara e perda da função contrátil. A figura ilustra medicamentos importantes para a insuficiência cardíaca congestiva e seus alvos de ação. ECA, enzima conversora de angiotensina; receptor AT_1 , receptor da angiotensina tipo 1.

são necessárias para iniciar a diurese nos pacientes com agravamento dos sintomas ou naqueles com deficiência na absorção gastrointestinal, como pode ocorrer em pacientes gravemente hipervolêmicos com edema intestinal induzido por ICC (Gottlieb, 2004). Em contraste, a biodisponibilidade da bumetanida e da furosemida excede 80% e, em consequência, esses agentes são absorvidos de maneira mais consistente mas são mais caros.

A furosemida e a bumetanida são fármacos de curta ação e a retenção de Na^+ de rebote que ocorre com níveis de fármaco em estado subestacionário torna uma dosagem igual ou superior a 2/dia, uma estratégia de tratamento aceitável quando se usa esses agentes, desde que seja possível a monitoração diária adequada do peso corporal e dos níveis sanguíneos de eletrólitos.

Diuréticos tiazídicos. A monoterapia com diuréticos tiazídicos tem um papel restrito na ICC. Entretanto, a terapia combinada com diuréticos de alça frequentemente é eficaz naqueles que são refratários apenas aos diuréticos de alça. Os diuréticos tiazídicos atuam no cotransportador de Na^+Cl^- no túbulo convoluto distal (Capítulo 25) e estão associados a maior grau de perda de potássio por redução do volume hídrico, em comparação aos diuréticos de alça (Gottlieb, 2004).

Diuréticos poupadores de K^+ . Os diuréticos poupadores de K^+ (ver Capítulo 25) inibem os canais de condutância de

Na^+ nas células epiteliais renais (p. ex., amilorida, triantreno) ou são mineralocorticoides (p. ex., canrenona [não comercializada nos EUA], espironolactona e eplerenona). Juntos, esses agentes são diuréticos fracos, mas antigamente eram usados para atingir uma redução de volume com perda renal limitada de K^+ e Mg^{2+} . O papel benéfico dos bloqueadores do receptor da aldosterona na sobrevida na ICC é discutido adiante.

Diuréticos na prática clínica. A maioria dos pacientes com ICC necessita da administração crônica de um diurético de alça para manter a euvolemia. Nos pacientes com retenção hídrica clinicamente evidente, em geral institui-se a furosemida na dose de 40 mg 1 ou 2 vezes/dia e aumenta-se a dose até alcançar a diurese adequada. Uma dose inicial mais alta pode ser necessária em pacientes com ICC avançada e azotemia. Os eletrólitos séricos e a função renal são monitorados frequentemente nesses pacientes ou naqueles para os quais a diurese rápida é necessária. Se presente, a hipopotassemia decorrente do tratamento pode ser corrigida por suplementação oral ou intravenosa de K^+ ou acréscimo de um diurético poupador de K^+ . Quando adequado, os diuréticos são reduzidos até uma concentração mínima eficaz para manter a euvolemia.

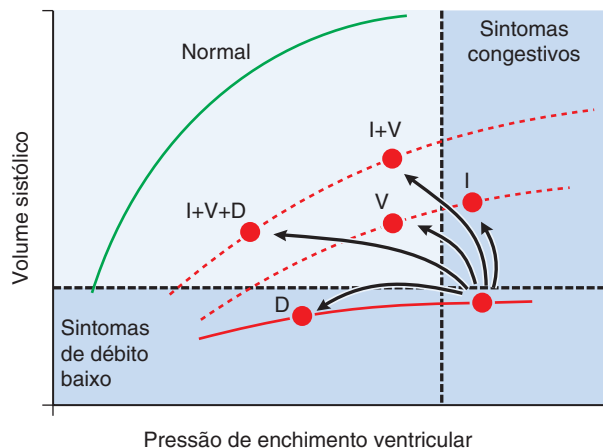


Figura 28-2 Respostas hemodinâmicas a intervenções farmacológicas na insuficiência cardíaca. As relações entre a pressão de enchimento diastólica (ou pré-carga) e o volume sistólico (ou desempenho ventricular) estão ilustradas para um coração normal (linha verde; a relação de Frank-Starling) e para um paciente com insuficiência cardíaca decorrente da disfunção sistólica predominante (linha vermelha). Observar que os agentes inotrópicos positivos (I), como os glicosídeos cardíacos ou a dobutamina, deslocam os pacientes para uma curva de função ventricular superior (linha tracejada inferior), resultando em maior trabalho cardíaco para um determinado nível de pressão de enchimento ventricular. Os vasodilatadores (V), como os inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) ou o nitroprusseto, também deslocam os pacientes para melhores curvas de função ventricular e ao mesmo tempo reduzem as pressões de enchimento cardíacas. Os diuréticos (D) diminuem os sintomas de insuficiência cardíaca congestiva ao deslocarem os pacientes para pressões de enchimento cardíacas menores ao longo da mesma curva de função ventricular.

Diuréticos no paciente descompensado. Em pacientes com ICC que justifica a hospitalização, bolos repetitivos administrados por via intravenosa ou por infusão constante titulados para alcançar a resposta desejada podem ser necessários para fornecer diurese imediata (e confiável) (Dormans e cols., 1996). Uma vantagem da infusão é que a natriurese regular é atingida como consequência de níveis do fármaco consistentemente elevados dentro do lúmen dos túbulos renais. Além disso, o risco de ototoxicidade é reduzido pela infusão contínua em comparação com doses intravenosas intermitentes repetidas (Lahav e cols., 1992).

Uma infusão contínua típica de furosemida é iniciada com injeção em bolo de 40 mg seguida por uma taxa constante de 10 mg/h, com aumento da infusão se necessário. Se a perfusão renal for reduzida, a eficácia do fármaco pode ser aumentada pela coadministração de fármacos que aumentam o débito cardíaco (p. ex., *dobutamina*).

Resistência aos diuréticos. Como mencionado anteriormente, um aumento compensatório da reabsorção tubular renal de Na^+ pode impedir a diurese eficaz com dosagens diárias; em consequência, a redução dos intervalos de

diurético entre as doses pode ser benéfica. Na ICC avançada, a avaliação invasiva das pressões de enchimento intracardíacas e do débito cardíaco pode ser necessária para distinguir entre volume intravascular baixo, decorrente de diurese agressiva, e estados de débito cardíaco baixo, embora ambos os estados sejam alinhados com menor distribuição de diuréticos e eficácia do fármaco. Além disso, edema, redução da motilidade da parede intestinal e redução do fluxo sanguíneo esplâncnico prejudicam a absorção e podem atrasar ou atenuar o efeito de pico do diurético.

A doença aterosclerótica da artéria renal está associada a redução das pressões de perfusão renal para níveis abaixo do necessário para uma distribuição adequada do fármaco. Em pacientes com pressão de perfusão das artérias renais reduzida (p. ex., estenose da artéria renal ou débito cardíaco baixo), o tônus da arteríola glomerular eferente mediado por AngII é importante para preservação da pressão de filtração glomerular. Os inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) ou os antagonistas do receptor AT_1 em combinação com diuréticos de alça podem, portanto, ser encontrados com um declínio na depuração de creatinina que está associada a uma baixa distribuição do diurético e redução da eficácia do fármaco (Ellison 1999). Outras causas comuns de resistência ao diurético estão listadas no Quadro 28-1.

Consequências metabólicas da terapia com diuréticos. Os efeitos colaterais dos diuréticos são descritos no Capítulo 25. No que diz respeito ao uso de diuréticos na ICC, as sequelas adversas mais importantes dos diuréticos são anormalidades eletrolíticas, incluindo hiponatremia, hipopotassemia e alcalose metabólica hipoclorêmica. A importância clínica (ou até mesmo a existência) de deficiência de Mg^{2+} significativa com o uso crônico de diuréticos é controversa (Bigger, 1994).

Antagonistas do receptor de A_1 -adenosina. Os antagonistas do receptor de A_1 -adenosina podem fornecer uma estratégia terapêutica protetora renal para a perda do aumento de volume em ICC descompensada. A adenosina é secretada da mácula densa na arteríola renal em resposta a aumentos induzidos por diuréticos nas concentrações do fluxo tubular de Na^+ e Cl^- . Isso resulta em um aumento da reabsorção de Na^+ , um mecanismo contrarregulador de perda de volume (ver Capítulo 26). A reabsorção de Na^+ , além da vasoconstrição da arteríola renal induzida por adenosina, parece responsável (em parte) pelo desenvolvimento de complicações comuns ao uso de diuréticos em pacientes com ICC descompensados, particularmente azotemia pré-renal. O papel da adenosina na mácula densa e nas células justaglomerulares (granulosas) (ver Figura 26-2) sugere outros efeitos de antagonistas de A_1 no sistema renina-angiotensina.

Como exemplo do uso de antagonistas de A_1 , a administração de *KW-3902* (30 mg) em pacientes com ICC descompensada

Quadro 28-1

Causas da resistência aos diuréticos na insuficiência cardíaca

Baixa adesão ao tratamento clínico; excesso de ingestão de Na^+ alimentar

Diminuição da perfusão renal e da taxa de filtração glomerular devido a:

Depleção excessiva do volume intravascular e hipotensão em virtude de terapia agressiva com diuréticos e vasodilatadores

Declínio do débito cardíaco decorrente da piora da insuficiência cardíaca, arritmias ou outras causas cardíacas primárias

Redução seletiva da pressão de perfusão glomerular após início (ou aumento da dose) da terapia com inibidores da ECA

Anti-inflamatórios não esteroides

Patologia renal primária (p. ex., êmbolos de colesterol, estenose da artéria renal, nefrite intersticial induzida por fármaco, uropatia obstrutiva)

Redução ou deficiência da absorção do diurético devido a edema da parede intestinal e a redução do fluxo sanguíneo esplâncnico

já tratada com diuréticos de alça está associada a aumento da redução do volume, melhora da função renal e menor dosagem de diuréticos, se comparado com placebo (Givertz e cols., 2007). Efeitos favoráveis no débito urinário e na função renal também foram observados em pacientes semelhantes com antagonista do receptor de A_1 *BG9179* (Gottlieb e cols., 2002). Um experimento clínico de grande porte não conseguiu mostrar benefícios significativos da rolofilina em pacientes com ICC e o desenvolvimento clínico do fármaco foi suspenso em 2009. Nenhum antagonista de A_1 é atualmente comercializado nos EUA.

Antagonistas da aldosterona e resultado clínico

A disfunção sistólica de VE reduz o fluxo sanguíneo renal e resulta em hiperativação do eixo renina-angiotensina-aldosterona e pode aumentar os níveis circulantes de aldosterona plasmática na ICC para 20 vezes o normal (Figura 28-3). Os efeitos fisiopatológicos da hiperaldosteronemia são diversos (Quadro 28-2) e estendem-se além da retenção de Na^+ e de líquidos; de maneira importante, no entanto, o mecanismo preciso pelo qual o bloqueio do receptor de aldosterona melhora o resultado na ICC continua não resolvido (Weber, 2004).

No “*Randomized Aldactone Evaluation Study*”, pacientes com ICC com baixa fração de ejeção do VE sob tratamento com espironolactona (25 mg/dia) tiveram uma redução significativa (aproximadamente 30%) na mortalidade (decorrente de insuficiência cardíaca progressiva ou de morte súbita cardíaca) e menos hospitalizações relacionadas com ICC em relação ao grupo placebo (Pitt e cols., 1999). O tratamento em geral foi bem tolerado; mas notadamente,

no entanto, 10% dos homens relataram ginecomastia e 2% de todos os pacientes desenvolveram hiperpotassemia grave ($> 6,0 \text{ mEq/L}$) sob tratamento com espironolactona (Pitt e cols., 1999). Os dados deste e de outros estudos clínicos (Pitt e cols., 2003) sugerem que, apesar da inibição da ECA máxima, níveis clinicamente importantes de aldosterona ainda são atingidos na ICC. Isto pode explicar os efeitos benéficos observados nestes ensaios em que os antagonistas do receptor-aldosterona foram usados em combinação com terapia inibidora da ECA. O tratamento combinado naqueles com insuficiência renal, entretanto, aumenta a probabilidade de hiperpotassemia induzida por fármacos.

O papel dos antagonistas da aldosterona em pacientes com disfunção assintomática do VE ou aqueles com sintomas mínimos associados a ICC não foi estabelecido.

Vasodilatadores

O princípio para os fármacos vasodilatadores orais na farmacoterapia da ICC originou-se da experiência com os agentes de administração parenteral *fentolamina* e *nitroprusseto* em pacientes com doença avançada e resistência vascular sistêmica elevada (Cohn e Franciosa, 1977). Embora diversos vasodilatadores tenham sido desenvolvidos para melhorar os sintomas da ICC, mostrou-se que apenas a combinação *hidralazina-dinitrato de isossorbida*, inibidores da ECA e bloqueadores dos receptores AT_1 (BRA) aumentam a sobrevida de maneira demonstrável. O uso terapêutico dos vasodilatadores no tratamento de hipertensão e isquemia do miocárdio é abordado em mais detalhes no Capítulo 27. O Quadro 28-3 resume algumas propriedades dos vasodilatadores comumente usados para tratar a ICC.

Nitrovasodilatadores. Os nitrovasodiladores são doadores de óxido nítrico (NO) que ativam guanilato ciclase solúvel em células musculares lisas vasculares, levando à vasodilatação. O mecanismo subjacente aos perfis variáveis de resposta a nitrovasodiladores em leitos vasculares diferentes permanece controverso; por exemplo, a nitroglicerina induz preferencialmente a vasodilatação da artéria coronariana epicárdica. Além disso, os mecanismos pelos quais os nitrovasodiladores são convertidos em suas formas ativas *in vivo* dependem do agente em particular. Ao contrário do nitroprusseto, que é convertido em NO por agentes redutores celulares como a glutatona, a nitroglicerina e outros nitratos orgânicos passam por uma biotransformação enzimática mais complexa em NO ou S-nitrosotiois bioativos. As atividades da enzima específica(s) e dos cofator(es) necessárias para essa transformação parecem diferir de órgão-alvo e até mesmo dos leitos de vasculatura dentro de um determinado órgão (Munzel e cols., 2005).

Nitratos orgânicos. Conforme discutido no Capítulo 27, os nitratos orgânicos estão disponíveis em uma série de formulações que incluem comprimidos de nitroglicerina de ação rápida ou *spray* para administração sublingual,

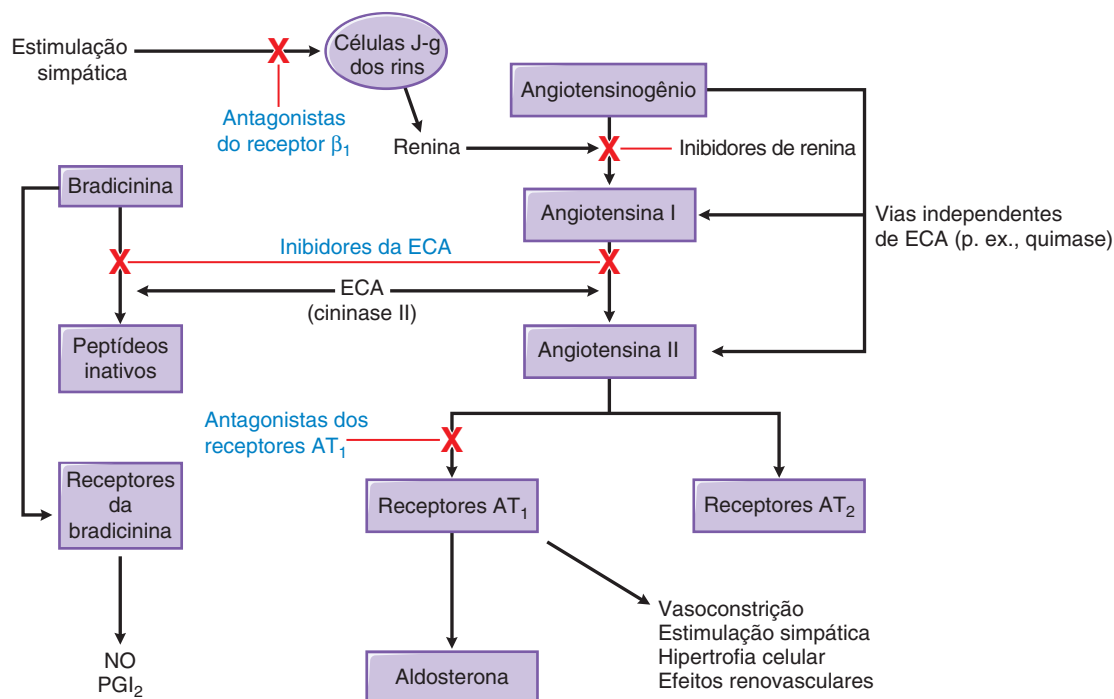


Figura 28-3 O eixo renina-angiotensina-aldosterona. A renina, excretada em resposta à estimulação β -adrenérgica das células justaglomerulares (J-g) do rim, cliva o angiotensinogênio plasmático, produzindo angiotensina I. A enzima conversora da angiotensina (ECA) catalisa a conversão da angiotensina I em angiotensina II (Ang II). A maioria dos efeitos biológicos conhecidos de Ang II é mediada pelo receptor da angiotensina tipo 1 (AT_1). Em geral, o receptor AT_2 parece neutralizar os efeitos da Ang II mediados pela ativação da via AT_1 . A Ang II também pode formar-se através de vias independentes da ECA. Essas vias, e possivelmente a inibição incompleta da ECA tecidual, podem explicar a persistência de Ang II em pacientes tratados com inibidores da ECA. A inibição de ECA reduz a degradação de bradicinina, aumentando assim seus níveis e efeitos biológicos, que incluem a produção de NO e PGI_2 . A bradicinina pode mediar alguns dos efeitos biológicos dos inibidores da ECA.

Quadro 28-2

Papéis em potencial da aldosterona na fisiopatologia da insuficiência cardíaca

MECANISMO	EFEITO FISIOPATOLÓGICO
Aumento da retenção de Na^+ e água	Edema, elevação das pressões de enchimento cardíacas
Perda de K^+ e Mg^{2+}	Arritmogênese e risco de morte súbita cardíaca
Redução da captação miocárdica de norepinefrina	Potencialização dos efeitos de norepinefrina; remodelagem miocárdica e arritmogênese
Redução da sensibilidade dos barorreceptores	Redução da atividade parassimpática e risco de morte súbita cardíaca
Fibrose miocárdica, proliferação de fibroblastos	Remodelagem e disfunção ventricular
Alterações na expressão dos canais de Na^+	Aumento da excitabilidade e da contratilidade dos miócitos cardíacos

agentes orais de curta duração como dinitrato de isossorbida, agentes orais de longa ação como mononitrato de isossorbida, preparações tópicas, tais como a pomada de nitroglicerina e adesivos transdérmicos e nitroglicerina por via venosa. Estas preparações são relativamente seguras e eficazes; especificamente, sua ação principal na ICC é a redução da pressão de enchimento do VE. Isso ocorre, em parte, por aumento da capacitância venosa periférica que resulta em redução de pré-carga. Os efeitos adicionais de nitratos orgânicos incluem redução da resistência vascular pulmonar e sistêmica, particularmente com doses mais elevadas, e vasodilatação das artérias coronarianas epicárdicas para a qual as funções sistólica e diastólica ventricular são reforçadas pelo aumento do fluxo sanguíneo coronariano. Coletivamente, estes efeitos fisiológicos benéficos são traduzidos em melhor capacidade de exercício e redução de sintomas da ICC. No entanto, esses fármacos não influenciam substancialmente a resistência vascular sistêmica e a tolerância farmacológica limita bastante a sua utilidade ao longo do tempo. Por essas e outras razões, os nitratos orgânicos não são comumente usados de forma isolada; em vez disso, uma série de estudos mostrou que quando utilizados em conjunto, determinados nitratos orgânicos

Quadro 28-3

Vasodilatadores usados no tratamento da insuficiência cardíaca

CLASSE DE FÁRMACO	EXEMPLOS	MECANISMO DE AÇÃO VASODILATADORA	REDUÇÃO DA PRÉ-CARGA	REDUÇÃO DA PÓS-CARGA
Nitratos orgânicos	Nitroglicerina, dinitrato de isossorbida	Vasodilatação mediada por NO	+++	+
Doadores de óxido nítrico	Nitroprusseto	Vasodilatação mediada por NO	+++	+++
Inibidores da ECA	Captopril, enalapril, lisinopril	Inibição da geração de AngII, redução da degradação de bradicinina	++	++
Bloqueadores do receptor de Ang II	Losartano, candesartano	Bloqueio dos receptores AT ₁	++	++
Inibidores da fosfodiesterase	Milrinona, inanrinona	Inibição da degradação do AMP cíclico	++	++
Agonista do canal de K ⁺	Hidralazina	Desconhecido	+	+++
	Minoxidil	Hiperpolarização das células musculares lisas vasculares	+	+++
Antagonistas α_1	Doxazosina, prazosina	Bloqueio seletivo dos receptores α_1 -adrenérgicos	+++	++
Antagonistas α -adrenérgicos não seletivos	Fentolamina	Bloqueio não seletivo dos receptores α_1 -adrenérgicos	+++	+++
Antagonistas β/α_1	Carvedilol, labetalol	Bloqueio seletivo dos receptores α_1 -adrenérgicos	++	++
Bloqueadores dos canais de Ca ²⁺	Anlodipino, nifedipino, felodipino	Inibição dos canais de Ca ²⁺ tipo L	+	+++
Agonistas β	Isoproterenol	Estimulação dos receptores β_2 -adrenérgicos vasculares	+	++

Ang II, angiotensina II; AT₁, receptor de angiotensina II do tipo 1; NO, óxido nítrico, ECA, enzima conversora de angiotensina.

aumentam a eficácia clínica dos outros vasodilatadores, tais como *hidralazina*, resultando em uma melhora sustentada da hemodinâmica.

Tolerância ao nitrato. A tolerância ao nitrato pode limitar a eficácia a longo prazo desses fármacos no tratamento de ICC. Pode-se deixar que os níveis sanguíneos de nitrato caiam para níveis insignificantes por pelo menos 6-8 h a cada dia (ver Capítulo 27). O momento de ocorrência dos sintomas de abstinência do nitrato, se presentes, pode ser útil, entretanto, para o desenvolvimento de um programa adequado de dosagem do fármaco. Os pacientes com ortopneia recorrente ou dispneia paroxística noturna, por exemplo, poderiam beneficiar-se do uso de nitrato à noite. Da mesma maneira, o cotratamento com hidralazina (p. ex., dinitrato de isossorbida e hidralazina) pode diminuir a tolerância ao nitrato por um efeito antioxidante que atenua a formação de superóxido, aumentando assim os níveis de biodisponibilidade de NO (Munzel e cols., 1996).

Vasodilatadores parenterais

Nitroprusseto de sódio. O nitroprusseto de sódio é um doador direto de NO e vasodilatador potente que é eficaz na redução da pressão de enchimento ventricular e na resistência vascular sistêmica. Os efeitos fisiológicos benéficos à jusante da redução pós-carga na ICC são apresentadas na Figura 28-4. O início da ativação do nitroprusseto de sódio é rápido (2-5 min) e o fármaco é rapidamente metabolizado em NO, propriedades que garantem a titulação fácil para se conseguir o efeito hemodinâmico desejado.

O nitroprusseto é particularmente eficaz no tratamento de pacientes criticamente doentes com ICC que apresentam resistência vascular sistêmica elevada ou complicações mecânicas que acompanham infarto agudo do miocárdio (p. ex., regurgitação mitral ou *shunt* esquerda-direta induzido por defeito septal ventricular). Assim como com outros vasodilatadores, o efeito colateral adverso mais comum do nitroprusseto é a hipotensão.

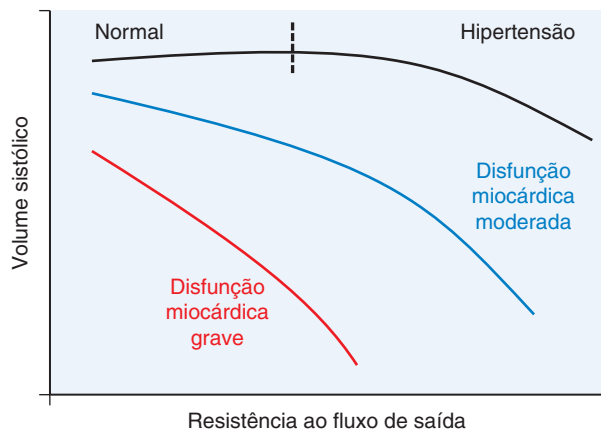


Figura 28-4 Relação entre a resistência ao fluxo de saída ventricular e o volume sistólico em pacientes com disfunção ventricular sistólica. Um aumento da resistência ao fluxo de saída ventricular, um determinante principal da pós-carga, tem pouco efeito sobre o volume sistólico em corações normais, o que é ilustrado pela curva relativamente plana. Em contraste, nos pacientes com disfunção ventricular sistólica, um aumento da resistência ao fluxo de saída muitas vezes é acompanhado de declínio abrupto do volume sistólico. Na disfunção ventricular mais grave, a curva se torna mais íngreme. Em virtude dessa relação, uma redução da resistência vascular sistêmica (um componente da resistência ao fluxo de saída) em resposta a vasodilatação arterial aumenta sobremodo o volume sistólico em pacientes com disfunção miocárdica grave. O aumento resultante do volume sistólico pode ser suficiente para compensar a redução da resistência vascular sistêmica, prevenindo assim a queda da pressão arterial sistêmica. (Adaptada com autorização de Cohn e Franciosa, 1997. Copyright © Massachusetts Medical Society. Todos os direitos reservados.)

Em geral, a iniciação do nitroprusseto em pacientes com ICC grave resulta em aumento do débito cardíaco e um aumento paralelo do fluxo sanguíneo renal, melhorando tanto a filtração glomerular como a eficácia diurética. No entanto, a redução excessiva da pressão arterial sistêmica pode limitar ou evitar um aumento do fluxo sanguíneo renal em pacientes com disfunção contrátil de VE mais grave.

O cianeto produzido durante a biotransformação de nitroprusseto é rapidamente metabolizado pelo fígado em tiocianato, que é então excretado por via renal. A toxicidade do cianeto e/ou tiocianato é incomum, mas pode ocorrer em casos de insuficiência renal ou hepática, ou após longos períodos de altas doses de infusão de fármacos (ver Capítulo 27 para mais detalhes). Os sintomas típicos incluem dor abdominal inexplicada, alterações do estado mental, convulsões e acidose láctica. A metemoglobinemia é outra complicação incomum e é causada por oxidação da hemoglobina pelo NO.

Nitroglicerina intravenosa. A nitroglicerina intravenosa, assim como o nitroprusseto, é um doador de NO vasoativo que é comumente utilizado no ambiente da unidade de cuidados intensivos. Ao contrário do nitroprusseto, a nitroglicerina é relativamente seletiva para vasos de capacitância venosa, particularmente em baixas taxas

de infusão. Na ICC, a nitroglicerina intravenosa é mais comumente usada no tratamento da disfunção de VE devido a uma isquemia miocárdica aguda. A nitroglicerina parenteral também é usada no tratamento de cardiomiopatia não isquêmica quando se deseja redução imediata da pressão de enchimento do VE. Com taxas de infusão mais altas, esse fármaco também pode reduzir a resistência arterial sistêmica, embora este efeito seja menos previsível. O tratamento com nitroglicerina pode ser limitado pela cefaleia e tolerância ao nitrato; a tolerância pode ser parcialmente compensada pelo aumento da dosagem. A administração requer o uso de uma bomba de infusão capaz de controlar a taxa de administração.

Hidralazina. A hidralazina é um vasodilatador direto que esteve sob uso clínico durante muito tempo, apesar de seu mecanismo de ação exato não ser bem compreendido. Os efeitos desse agente não são mediados através de sistemas neuro-humorais reconhecidos e seu mecanismo de ação em nível celular no músculo liso vascular é incerto. Apesar da falta de compreensão do mecanismo, a hidralazina é um fármaco anti-hipertensivo eficaz (ver Capítulo 27), especialmente quando combinado com agentes que bloqueiam aumentos compensatórios do tônus simpático e a retenção de sais e água. Na ICC, a hidralazina reduz a pós-carga ventricular direita e esquerda reduzindo a resistência vascular pulmonar e sistêmica. Isso resulta em um aumento do volume sistólico antegrado e redução do estresse da parede ventricular na sístole. A hidralazina também parece ter atividade inotrópica positiva “direta” moderada no músculo cardíaco, independente de seus efeitos de redução da pós-carga. A hidralazina é eficaz na redução da resistência vascular renal e no aumento do fluxo sanguíneo renal em um grau maior do que a maioria dos outros vasodilatadores, com exceção dos inibidores da ECA. Por essa razão, a hidralazina é frequentemente utilizada em pacientes com ICC com disfunção renal intolerantes à terapia com inibidor da ECA.

O experimento de referência *Veterans Administration Cooperative Vasodilator-Heart Failure Trial I* (V-HeFT I) demonstrou que a terapia combinada com dinitrato de isossorbida e hidralazina (uma pílula que contém esses dois compostos em combinação) reduz a mortalidade por ICC em pacientes com disfunção sistólica (Cohn e cols., 1986). No V-HeFT I, o benefício da mortalidade era específico por agente: o antagonista do receptor α_1 prazosina não ofereceu vantagem sobre o placebo quando comparado com isossorbida mais hidralazina.

A hidralazina fornece melhora hemodinâmica adicional para pacientes com IVV avançada (com ou sem nitratos) já tratados com doses convencionais de um inibidor da ECA, digoxina, e diuréticos (Cohn, 1994). A hipótese de que os efeitos antioxidantes mediados pela hidralazina beneficiam os pacientes com ICC com risco elevado de disfunção endotelial vascular é sustentada pelo *African-American Heart Failure Trial*, no qual o dinitrato de isossorbida-hidralazina

reduziu substancialmente a mortalidade por todas as causas em pacientes negros autodescritos, um grupo associado a deficiência da função endotelial vascular e redução dos níveis biodisponíveis de NO quando comparado com pessoas equivalentes de cor branca (Taylor e cols., 2007).

Existem várias considerações importantes para o uso da hidralazina. Primeiramente, os inibidores da ECA parecem ser superiores à hidralazina para redução da mortalidade na ICC grave. Em segundo lugar, os efeitos colaterais que exigem ajuste da dose de retirada da hidralazina são comuns. No V-HeFT 1, por exemplo, apenas 55% dos pacientes estavam tomando doses completas tanto da hidralazina quanto do dinitrato de isossorbida após seis meses. Os efeitos colaterais semelhantes ao lúpus associados à hidralazina são relativamente incomuns e podem apresentar mais probabilidade de ocorrer em determinados pacientes com fenótipo de “acetilador lento” (ver Capítulo 27). Finalmente, a hidralazina é um medicamento tomado 3-4 vezes ao dia, e a adesão pode ser difícil para pacientes com ICC, que frequentemente recebem prescrição de vários medicamentos concomitantemente.

A biodisponibilidade oral e a farmacocinética de hidralazina não são alteradas de maneira significativa no ICC, a menos que haja presença de congestão hepática grave ou hipoperfusão. A hidralazina intravenosa está disponível, mas oferece pouca vantagem prática sobre formulações para uso oral, à exceção de urgência em pacientes grávidas. Nesses indivíduos, a hidralazina frequentemente é usada devido a contraindicações que existem para o uso da maioria dos outros vasodilatadores na gravidez. A hidralazina é tipicamente iniciada com uma dose de 10-25 mg, 3 ou 4 vezes/dia e titulada para cima até um máximo de 100 mg, 3 ou 4 vezes/dia, conforme tolerado. Com doses diárias totais de 200 mg, a hidralazina é associada a um risco aumentado de efeitos semelhantes ao lúpus.

Regulação neuro-hormonal como alvo: eixo renina-angiotensina-aldosterona e antagonistas da vasopressina

Antagonistas do eixo renina-angiotensina-aldosterona.

O eixo renina-angiotensina-aldosterona desempenha um papel central na fisiopatologia da ICC (Figura 28-3). A AngII é um potente vasoconstritor arterial e mediador importante da retenção de Na⁺ e água em função de seus efeitos sobre a pressão de filtração glomerular e a secreção de aldosterona. A AngII também modula a liberação neural e suprarrenal de catecolaminas, é um arritmogênico, promove hiperplasia vascular e hipertrofia miocárdica, bem como induz a morte dos miócitos. Em consequência, a redução dos efeitos de AngII constitui a base do tratamento da ICC (Weber, 2004).

Os inibidores da ECA suprimem a produção de AngII (e aldosterona), reduzem a atividade do sistema nervoso simpático e potencializam os efeitos dos diuréticos na ICC. Entretanto, os níveis de AngII muitas vezes retornam aos valores iniciais após tratamento crônico com inibidores da ECA (ver Capítulo 26), devido em parte à produção de AngII através de enzimas independentes da ECA. A eficácia clínica persistente dos inibidores da ECA apesar desse “escape” de AngII sugere a existência de mecanismos alternativos que contribuem para os benefícios clínicos dos inibidores da ECA na ICC. A ECA é idêntica à cininase II, que degrada a bradicinina e outras cininas que estimulam a produção de NO, GMP cíclico e

eicosanoides vasoativos. Esses se opõem à proliferação induzida por AngII de célula do músculo liso vascular e dos fibroblastos cardíacos e inibem a deposição desfavorável de matriz extracelular.

Os inibidores da ECA são vasodilatadores preferenciais. As reduções de pós-carga VE mediada por inibidor da ECA resultam em aumento do volume sistólico e do débito cardíaco; finalmente, a magnitude desses efeitos está associada à alteração observada na pressão arterial média. A frequência cardíaca geralmente mantém-se inalterada com o tratamento, frequentemente apesar das reduções na pressão arterial sistêmica, uma resposta que provavelmente é uma consequência da atividade reduzida do sistema nervoso simpático decorrente de inibição da Eca.

A maioria das ações clínicas da AngII, como seus efeitos deletérios na ICC, é mediada pelo receptor da angiotensina AT₁, enquanto a ativação do receptor de AT₂ parece contrabalançar os efeitos biológicos à jusante da estimulação dos receptores AT₁.

Devido ao aumento da especificidade do alvo, os antagonistas dos receptores AT₁ bloqueiam de maneira mais eficiente os efeitos da AngII que os inibidores da ECA. Além disso, o nível elevado de AngII circulante que ocorre secundário ao bloqueio dos receptores AT₁ resulta em aumento relativo da ativação dos receptores AT₂. Diferentemente dos inibidores da ECA, os bloqueadores de AT₁ não influenciam o metabolismo da bradicinina (ver seção a seguir).

Inibidores da enzima conversora de angiotensina. O primeiro inibidor da ECA administrado por via oral, captopril, foi introduzido em 1977. Desde então, seis outros inibidores da ECA — enalapril, ramipril, lisinopril, quinapril, tandolapril e fosinopril foram aprovados pelo FDA para o tratamento da ICC. Dados de inúmeros estudos clínicos englobando mais de 100.000 pacientes sustentam a inibição da ECA no tratamento de ICC de qualquer intensidade, incluindo as com disfunção VE assintomática.

A terapia com inibidores da ECA tipicamente é iniciada em dose baixa (p. ex., 6,25 mg de captopril, 5 mg de lisinopril) para evitar hipotensão iatrogênica, em particular na presença de contração do volume. A hipotensão após a administração do fármaco geralmente pode ser revertida por expansão do volume intravascular, embora evidentemente isso possa ser contraproducente em pacientes com ICC sintomática. Portanto, é razoável considerar o início desses fármacos enquanto os sintomas congestivos estão presentes. As doses de inibidores da ECA costumam ser aumentadas ao longo de vários dias em pacientes hospitalizados, ou de algumas semanas em pacientes ambulatoriais, com observação cuidadosa da pressão arterial e dos níveis séricos de eletrólitos e creatinina.

Se possível, as doses de fármaco são estabelecidas na prática para serem compatíveis com aquelas que garantem benefício clínico máximo em experimentos controlados; 50 mg 3 vezes/dia no caso do captopril (Pfeffer e cols., 1992); 10 mg 2 vezes/dia de enalapril (SOLVD Investigators, 1992; Cohn e cols., 1991); 10 mg 1 vez/dia

de lisinopril (GISSI-3, 1994) e 5 mg 2 vezes/dia de ramipril (AIRE Study Investigators, 1993). Se uma resposta clínica adequada não for obtida com essas doses, aumentos adicionais, se tolerados, podem ser eficazes (Packer e cols., 1999).

Nos pacientes com ICC e redução do fluxo sanguíneo renal, os inibidores da ECA, ao contrário dos nitrovasodilatadores, prejudicam a autorregulação da pressão de perfusão glomerular, refletindo seus efeitos seletivos sobre o tônus arteriolar eferente (em detrimento do aferente) (Kittleson e cols., 2003). No caso de ocorrência de insuficiência renal aguda ou redução da taxa de filtração glomerular em mais de 20%, deve-se reduzir a dose de inibidor da ECA ou descontinuar o fármaco. Raramente, a piora da função renal após a instituição do tratamento é indicativa de estenose bilateral da artéria renal.

Efeitos colaterais do inibidor da ECA. Níveis elevados de bradicinina decorrentes da inibição da ECA estão associados a angioedema, um efeito colateral do fármaco potencialmente ameaçador à vida. Se isso ocorrer, indica-se a suspensão imediata e permanente de *todos* os inibidores da ECA. Pode ocorrer angioedema a qualquer momento durante o curso de tratamento com inibidor da ECA. Uma tosse seca, típica, decorrente do mesmo mecanismo, é comum; nesse caso, a substituição de um antagonista do receptor de AT₁ para o inibidor da ECA frequentemente é curativo. Uma pequena elevação dos níveis séricos de K⁺ é comum com uso de inibidores da ECA. Esse aumento pode ser substancial, contudo, em pacientes com insuficiência renal ou em pacientes diabéticos com acidose tubular renal tipo IV. A hiperpotassemia leve é mais bem tratada pela adoção de uma dieta pobre em potássio, mas pode exigir ajuste da dose. A incapacidade de implementar inibidores da ECA em consequência dos efeitos colaterais cardiorrenais (p. ex., hipotensão excessiva, disfunção renal progressiva, hiperpotassemia) é em si um indicador de prognóstico reservado no paciente com ICC (Kittleson e cols., 2003).

Inibidores da ECA e sobrevida na ICC. Uma série de experimentos clínicos randomizados, placebo-controlados demonstrou que os inibidores da ECA prolongam a sobrevida em pacientes com ICC causada por disfunção sistólica, independentemente da etiologia. Por exemplo, os inibidores da ECA evitam mortalidade e o aparecimento de disfunção VE clinicamente significativa após infarto agudo do miocárdio (Pfeffer e cols., 1992; Konstam e cols., 1992; St. John Sutton e cols., 1994). Isso ocorre por meio de atenuação ou prevenção de aumento dos volumes diastólico/sistólico finais do VE e o declínio da fração de ejeção do VE que é central na história natural de IAM. Os inibidores da ECA parecem conferir esses benefícios evitando remodelagem ventricular adversa associada a pós-infarto.

O estudo *Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival* (CONSENSUS Trial Study Group 1987) demonstrou uma redução de 40% da mortalidade após seis meses de tratamento com

enalapril na ICC grave, enquanto outros mostraram que o enalapril também melhora a sobrevida de pacientes com ICC leve a moderada (SOLVD Investigators, 1992). Além disso, ao longo do espectro de gravidade da ICC, quando comparados com outros vasodilatadores, os inibidores da ECA parecem ser superiores na redução da mortalidade (Fonarow e cols., 1992). Em pacientes assintomáticos com disfunção de VE, os inibidores da ECA retardam o desenvolvimento de ICC sintomática.

Antagonistas dos receptores AT₁. A ativação do receptor AT₁ medeia a maioria dos efeitos deletérios de AngII que foram descritos anteriormente. O antagonismo do receptor de AT₁, por sua vez, evita o “escape” de AngII e reduz substancialmente a probabilidade de desenvolvimento de efeitos colaterais mediados pela bradicinina associados à inibição da ECA. No entanto, de maneira importante, embora rara, tem-se relatado angioedema com o uso de antagonistas do receptor AT₁. Portanto ainda é preciso ter cautela na prescrição desses agentes a pacientes com história de angioedema associado aos inibidores da ECA.

Os bloqueadores do receptor AT₁ (BRA) são anti-hipertensivos eficazes e sua influência na mortalidade em ICC aguda ou crônica decorrente de disfunção sistólica após IAM é semelhante à da terapia com inibidor da ECA (Konstam e cols., 2005; Dickstein e cols., 2002; White e cols., 2005). Devido ao perfil favorável de efeito colateral, os BRA são uma alternativa excelente em pacientes com ICC intolerantes a inibidores da ECA (Pitt e cols., 1997; Doggrell, 2005). Curiosamente, a idade superior a 75 anos pode aumentar a probabilidade de desenvolvimento de hipotensão clinicamente significativa, disfunção renal e hiperpotassemia (White e cols., 2005).

O papel da terapia com combinação de inibidor da ECA e BRA no tratamento de ICC continua desconhecido. Embora estudos preliminares tenham sugerido que a terapia combinada com candesartano e enalapril afetou, por exemplo, de maneira favorável, a hemodinâmica cardiovascular, a remodelagem VE e o perfil neuro-hormonal em comparação com o tratamento com apenas um dos agentes (McKelvie e cols., 1999), experimentos subsequentes foram incapazes de demonstrar um aumento de benefício quanto à mortalidade decorrente da terapia de combinação apesar de uma redução significativa das hospitalizações associadas a ICC (McMur-ray e cols., 2003).

Com base na hipótese de que a eficácia de BRA é, pelo menos em parte, uma consequência da redução dos níveis circulantes de aldosterona, o tratamento combinado com a inibição do receptor de aldosterona tem sido explorado. A terapia de combinação está associada a um aumento significativo da fração de ejeção VE dos escores de qualidade de vida em pacientes com ICC decorrente de disfunção sistólica tratados por um ano com candesartano (8 mg/dia) e espironolactona (25 mg/dia) em comparação com aqueles tratados com candesartano isoladamente (Chan e cols., 2007). Outros têm corroborado para os efeitos benéficos da terapia combinada na remodelagem VE, uma caminhada de 6 minutos e capacidade funcional (Kum e cols., 2008). Os efeitos benéficos da terapia dupla são estimulantes, mas devem ser ponderados em comparação com a maior probabilidade de induzir hiperpotassemia, hipotensão arterial e taxas elevadas de abstinência de tratamento eletivo relatadas em alguns ensaios. Os dados referentes aos benefícios com relação à

mortalidade que acompanham a terapia da combinação não estão disponíveis no momento.

Na ICC decorrente de deficiência do relaxamento diastólico (ou seja, fração de ejeção preservada de VE), o papel dos antagonistas do receptor AT_1 não está definido. Esses fármacos não parecem melhorar os índices de mortalidade ou os índices ecocardiográficos de relaxamento diastólico, mas estão associados a um menor número de internações por ICC (Yusuf e cols., 2003; Solomon e cols., 2007; Massie e cols., 2008). Alguns têm sugerido que a melhora induzida por BRA da reserva de fluxo arteriolar pode ser protetora em pacientes com ICC diastólica, embora esta hipótese permaneça especulativa no momento (Kamezaki e cols., 2007).

Inibidores diretos da renina. Há um acúmulo de evidências científicas e clínicas que sugerem que a inibição farmacológica máxima da ECA isoladamente é insuficiente para a atenuação ideal de disfunção cardiovascular induzida por AngII em pacientes com ICC. Vários mecanismos moleculares têm sido listados para explicar esta hipótese (Abassi e cols., 2009.), incluindo:

- presença de vias independentes de ECA que facilitam a conversão de AngI para AngII
- ativação de homólogos da ECA (p. ex., ECA2) que são insensíveis à terapia convencional com ECA I
- supressão do efeito de retroalimentação negativa exercido por AngI na secreção de renina no rim

Por estas razões, a inibição da renina tem objetivos farmacoterápicos para a supressão do aumento da síntese de AngII na ICC.

A conversão de angiotensinogênio em AngI é o primeiro passo e limitante da velocidade na cascata bioquímica que gera AngII e aldosterona (ver Figuras 26-1 e 28-3). A primeira geração de inibidores diretos de renina de administração oral foi estudada na década de 1980 e foi concebida para o tratamento da hipertensão, mas o uso mais amplo desses agentes foi prejudicado pela eficácia abaixo do ideal dos fármacos, refletindo, pelo menos em parte, a sua biodisponibilidade limitada (Staessen e cols., 2006). O alisquireno é o primeiro inibidor direto de renina administrado por via oral a obter a aprovação do FDA para uso na prática clínica. As vantagens farmacocinéticas do alisquireno sobre protótipos inibidores diretos da renina anteriores incluem um aumento da biodisponibilidade (2,7%) e uma meia-vida plasmática longa (aproximadamente 23 h). Experimentos clínicos piloto em seres humanos estabeleceram que o alisquireno induz uma diminuição dependente da concentração na atividade da renina plasmática e níveis de AngI e AngII que foi associada a uma diminuição da pressão arterial sistêmica sem taquicardia reflexa significativa. A farmacologia do alisquireno é apresentada em detalhes no Capítulo 26.

Os efeitos de alisquireno sobre a pressão arterial é o objetivo final do tratamento cardiovascular mais cuidadosamente avaliado. Diversos estudos de pequeno porte concluíram que o alisquireno

é superior ao placebo ou a um BRA para monoterapia de hipertensão leve a moderada (Sanoski, 2009). O alisquireno também parece exercer efeitos benéficos sobre a remodelagem do miocárdio através da diminuição de massa do VE em pacientes hipertensos, sugerindo que, à semelhança das observações na terapia com inibidores da ECA ou BRA, a inibição direta da renina pode atenuar o dano ao órgão final induzido pela hipertensão (Solomon e cols., 2009). Coletivamente, essas observações fornecem evidências de que as reduções mediadas pelo alisquireno na atividade da renina plasmática e dos níveis circulantes de AngII podem ter efeitos salutares sobre o sistema cardiovascular na hipertensão, abrindo assim a porta para a investigação desse tratamento em pacientes com ICC.

O perfil de segurança do alisquireno na ICC foi estabelecido recentemente pelo *Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment* (ALOFT) (McMurray e cols., 2008). A terapia adjuvante com alisquireno (150 mg/dia) e um antagonista de receptor β e um inibidor da ECA ou BRA não foi associada a um aumento significativo na incidência de hipotensão ou hiperpotassemia em um estudo de coorte que incluiu principalmente pacientes com ICC sintomáticos com fração de ejeção do VE baixa (aproximadamente 30%). Os resultados deste estudo também demonstraram que, em comparação com o placebo, o alisquireno diminuiu significativamente os níveis plasmáticos de N-terminal-proBNP, um biomarcador neuro-humoral clinicamente útil de ICC ativa. Esses resultados afirmam que a inibição da atividade da renina é um alvo potencial importante para melhora dos sintomas e da capacidade funcional na ICC. No entanto, o alisquireno ainda não foi estudado em experimentos clínicos randomizados controlados suficientemente potentes concebido para analisar a eficácia desse fármaco no tratamento da ICC.

Antagonistas dos receptores da vasopressina. A desregulação neuro-humoral na ICC estende-se além do eixo renina-angiotensina-aldosterona, incluindo secreção anormal de arginina vasopressina (AVP), resultando na perturbação do equilíbrio hídrico, entre vários efeitos fisiopatológicos adicionais. Em resposta a 1) ativação induzida por hipertonidade sérica de osmorreceptores da hipófise anterior e 2) uma queda percebida na pressão arterial detectada pelos barorreceptores na artéria carótida, arco aórtico e átrio esquerdo, AVP é secretado na circulação sistêmica (Arai e cols., 2007). A fisiologia e a farmacologia da vasopressina são apresentadas no Capítulo 25.

A forma ativa de AVP é um peptídeo de nove aminoácidos que interage com os três subtipos de receptores: V_{1a} , V_{1b} e V_2 (ver Capítulo 25). A interação AVP-receptor V_2 na membrana basolateral dos ductos coletores renais estimula a síntese original de canais de água aquaporina 2 que medeiam a reabsorção de água livre, prejudicando a diurese e, finalmente, corrigindo a hipertonidade plasmática. As outras vias de sinalização celular importantes na fisiopatologia da ICC incluem vasoconstrição, hipertrofia das células e aumento da agregação plaquetária mediada pela ativação de receptores V_{1a} em células musculares lisas vasculares e miócitos cardíacos. Além disso, a ativação mediada por AngII de receptores AT_1 centralmente localizados está associada a aumento dos níveis de AVP na ICC e pode representar um mecanismo pelo qual o uso de antagonistas do receptor AT_1 são eficazes no tratamento clínico desses pacientes.

A disfunção sistólica do VE pode ser associada a hipervasopressinemia. Inúmeros estudos observacionais e caso-controlados relataram níveis de AVP quase duas vezes acima do normal em pacientes com ICC (Finley e cols., 2008). Os mecanismos para explicar a síntese de AVP desregulada na ICC podem envolver deficiência da sensibilidade do receptor ao estiramento atrial, normalmente um mecanismo contrarregulador para secreção de AVP e aumento do tônus adrenérgico (Bristow e cols., 2005). Isso provavelmente não explica totalmente a relação entre ICC e níveis de AVP; por exemplo, níveis elevados de AVP foram observados em pacientes *assintomáticos* com função VE significativamente reduzida, levantando a questão do papel atribuível do tônus adrenérgico simpaticamente mediado como causa da hipervasopressinemia (Francis e cols., 1990).

Além disso, há evidências que sugerem que a ICC é uma doença de *responsividade* anormal à vasopressina e não uma doença apenas de produção excessiva de vasopressina. Por exemplo, infusão de vasopressina em pacientes com ICC diminui o débito cardíaco e o volume sistólico e provoca um aumento exagerado da resistência vascular sistêmica e da pressão capilar pulmonar em cunha (Finley e cols., 2008). Por sua vez, os antagonistas de V_2 atenuam os efeitos fisiopatológicos adversos da hipervasopressinemia diminuindo a pressão capilar pulmonar em cunha, a pressão atrial direita e a pressão arterial sistólica da artéria pulmonar (Udelson e cols., 2008). Estes agentes também restauram e mantêm os níveis séricos normais de sódio em pacientes com ICC descompensada, mas seu uso a longo prazo ainda não foi convincentemente ligado a uma redução dos sintomas ou da mortalidade associados a ICC (Gheorghiade e cols., 2004).

Geralmente, os ensaios destinados a avaliar o efeito dos antagonistas do receptor da vasopressina têm utilizado agentes seletivos para o receptor V_2 , quanto alguns fármacos com afinidade tanto pelo receptor V_2 como V_{1a} também foram estudados. A tolaptana, que preferencialmente liga-se ao receptor V_2 sobre o receptor V_{1a} (afinidade do receptor de aproximadamente 29:1), talvez seja o antagonista do receptor da vasopressina mais amplamente testado em pacientes com ICC e também está aprovado para hiponatremia. Devido ao risco de correção excessivamente rápida da hiponatremia que causa desmielinização osmótica, a tolaptana deve ser iniciada somente em um ambiente hospitalar, onde os níveis de Na^+ podem ser cuidadosamente monitorados e possíveis interações medicamentosas mediadas por CYP e P-gp podem ser consideradas (advertência na caixa preta* [*black box warning* também algmas vezes chamada de *black label warning* ou *boxed warning*]). A conivaptana, usada principalmente para o tratamento da hiponatremia em vez da ICC, difere, por si só, da tolaptana à medida que pode ser administrada por via intravenosa, demonstra alta afinidade pelos receptores de vasopressina V_2 e V_{1a} e tem uma meia-vida que é quase duas vezes maior.

No estudo randomizado, placebo-controlado EVEREST, o efeito da tolaptana (30 mg/dia), além da terapia-padrão de melhora dos sintomas imediatos, foi avaliado em pacientes que receberam o fármaco com menos de 48 h de hospitalização por ICC (Gheorghiade e cols., 2007). Os dados deste estudo confirmaram os de outros que indicam que os antagonistas do AVP reduzem o peso corporal, a dispneia autorreferida e o edema periférico avaliado pelo médico, estertores e fadiga após um curto curso de terapia (menos de sete dias). Os desfechos a longo prazo (sobrevida, internações) não foram significativamente diferentes do placebo. A identificação

de um subgrupo de ICC que irá beneficiar-se mais de antagonistas do AVP, para além do agente preferido e duração da terapia, são questões de investigação clínica em curso.

Antagonistas dos receptores β -adrenérgicos

A ativação do sistema nervoso simpático na ICC sustenta a função circulatória ao aumentar a contratilidade (inotropismo), o relaxamento e o enchimento ventriculares (lusitropismo) e a frequência cardíaca (cronotropismo). Por muitos anos, as abordagens farmacológicas de tratamento da ICC visaram fármacos com propriedades simpatomiméticas. Isso reflete o ponto de vista de que a ICC é fundamentalmente um distúrbio de deficiência do volume sistólico e do débito cardíaco. Por exemplo, o alívio do sintoma de ICC decorrente do uso a curto prazo de *dobutamina* e *dopamina* em pacientes com disfunção ventricular levaram à crença de que o uso a longo prazo de simpatomiméticos melhoraria ainda mais o desfecho clínico. Sob esse modelo, acreditou-se que o uso de antagonistas do receptor β era contraproducente; no entanto, o inverso parece ocorrer. O uso a longo prazo de simpatomiméticos está associado a um aumento das taxas de mortalidade por ICC, enquanto o benefício de sobrevivência está associado a administração crônica de antagonistas do receptor β . Inicialmente, a investigação clínica dos antagonistas dos receptores β no tratamento da ICC encontrou ceticismo, mas os relatos iniciados no início da década de 1990 demonstraram que os antagonistas β (p. ex., *metoprolol*) melhoram os sintomas, a tolerância aos exercícios e são medidas da função VE ao longo de vários meses em pacientes com cardiomiopatia dilatada idiopática com ICC (Waagstein e cols., 1993; Gottlieb e cols., 1998; Swedberg, 1993; Bristow 2000). As medições ecocardiográficas seriadas em pacientes com ICC indicam que ocorre diminuição da função sistólica imediatamente após o início de um tratamento com β -antagonista, mas esta é recuperada e melhora além dos níveis iniciais durante os 2-4 meses subsequentes (Hall e cols., 1995). Esta tendência pode ser causada pela atenuação ou prevenção dos efeitos adversos mediados pelos receptores beta-adrenérgicos das catecolaminas sobre o miocárdio (Eichhorn e Bristow, 1996).

Mecanismo de ação. Os mecanismos pelos quais os antagonistas dos receptores β influenciam o resultado em pacientes com ICC não estão totalmente definidos. Ao evitar a isquemia do miocárdio sem influenciar significativamente os eletrólitos séricos, os antagonistas dos receptores β provavelmente influenciam a mortalidade, em parte, pela diminuição da frequência de taquiarritmias instáveis às quais os pacientes com ICC estão particularmente propensos. Além disso, esses agentes podem influenciar a sobrevivência afetando de maneira favorável a geometria do VE, especificamente através da diminuição do tamanho da câmara do VE e aumento da fração de ejeção VE. Através da inibição da ativação sustentada do sistema nervoso simpático, esses agentes evitam ou retardam a progressão

* N. de R.T. Advertência inserida na bula ou na literatura de um produto, cujo uso possa causar graves efeitos colaterais, é uma exigência do FDA americano. É a advertência mais forte exigida para um medicamento. O nome vem do fato desta advertência vir cercada por uma borda preta.

da disfunção contrátil do miocárdio por inibição da sinalização celular proliferativa mal adaptada no miocárdio, reduzindo a toxicidade em cardiomiócitos induzida por catecolaminas e a diminuição da apoptose dos miócitos (Communal e cols., 1998; Bisognano e cols., 2000). Antagonistas dos receptores β podem também induzir remodelamento positivo de VE diminuindo o estresse oxidativo no miocárdio (Sawyer e Colucci, 2000).

Metoprolol. O metoprolol é um antagonista do receptor β_1 -seletivo. A apresentação de curta ação do fármaco tem uma meia-vida de eliminação de aproximadamente 6 h e, portanto, a dosagem adequada é de 3 ou 4 vezes/dia. Em contrapartida, a formulação de liberação prolongada é suficientemente dosada 1 vez/dia.

Uma série de estudos clínicos demonstrou os efeitos benéficos da terapia com β -antagonistas na ICC. No estudo *Metoprolol Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure* (MERIT-HF Study Group, 1999), os pacientes com fração de ejeção de VE baixa e ICC grave sob tratamento com succinato de metoprolol (dose-alvo, 200 mg/dia) receberam um benefício com relação à mortalidade por todas as causas de 34%, um efeito atribuível a reduções da morte súbita e da morte por piora da ICC. Apesar da dose-alvo alta do fármaco, a maioria dos pacientes atingiu essa meta terapêutica.

Carvedilol. O carvedilol é um antagonista não seletivo dos receptores β e um antagonista α_1 -seletivo que foi aprovado pelo FDA para o tratamento da ICC leve a grave.

O estudo *U. S. Carvedilol Trial* randomizou pacientes com ICC sintomática mas compensada (Classes II a IV da *New York Heart Association* [NYHA]) e fração de ejeção baixa para o carvedilol ou placebo (Packer e cols., 1996). O carvedilol (25 mg 2 vezes/dia) esteve associado a redução de 65% da mortalidade por todas as causas, efeito que independeu de idade, sexo, etiologia da ICC ou fração de ejeção VE. O benefício em termos de mortalidade e a melhora da fração de ejeção VE foram dependentes da concentração de carvedilol (Bristow e cols., 1996). A capacidade de exercício (p. ex., teste de caminhada de 6 min) não melhorou com o carvedilol, mas o tratamento realmente pareceu deter a progressão da ICC em um subgrupo de pacientes com boa capacidade de exercício e sintomas leves no início (Colucci e cols., 1996).

No estudo *Carvedilol Post Infarct Survival Control in LV Dysfunction Trial* (Dargie, 2001), os pacientes com IM recente (3-21 dias antes do recrutamento) e disfunção sistólica de VE foram randomizados para carvedilol (25 mg, 2 vezes/dia) ou placebo. Os pacientes com ICC sintomática e aqueles com disfunção VE assintomática foram incluídos. Embora não houvesse diferença no desfecho primário de mortalidade por todas as causas, a terapia com carvedilol associou-se a redução significativa do desfecho combinado de mortalidade por todas as causas e IM não fatal. No extremo oposto do espectro, os pacientes com ICC sintomática em repouso ou com esforço mínimo e disfunção sistólica de VE foram randomizados para carvedilol *versus* placebo no estudo *Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study* (Packer e cols., 2002b). Compatível com estudos anteriores, houve diminuição de 35% da mortalidade por todas as causas. Embora os pacientes incluídos no estudo tivessem ICC franca, deve-se enfatizar que a mortalidade do grupo do placebo após 1 ano foi de 18%, achado sugestivo de que a coorte de pacientes não era representativa de pacientes com ICC avançada.

Uso clínico dos antagonistas dos receptores beta-adrenérgicos na insuficiência cardíaca

Dados de mais de 15.000 pacientes com ICC crônica leve a moderada inscritos em vários experimentos clínicos estabeleceram que os antagonistas do receptor β apresentam melhora dos sintomas associados à doença, hospitalização e mortalidade. Assim, os antagonistas dos receptores β são recomendados para uso em pacientes com fração de ejeção VE < 35% e sintomas das classes II ou III da NYHA, juntamente com inibidores da ECA ou antagonistas do receptor AT_1 e diuréticos quando necessários para atenuação dos sintomas. A interpretação dessas e de outras diretrizes deve, no entanto, considerar as seguintes áreas de incerteza. O papel dos antagonistas dos receptores β na ICC grave ou sob circunstâncias de descompensação clínica aguda não está claro. Da mesma maneira, a utilidade do bloqueio β em pacientes com disfunção VE assintomática não foi avaliada de maneira sistemática. As características farmacológicas heterogêneas acentuadas (p. ex., seletividade dos receptores, farmacocinética) de agentes específicos dentro dessa classe geral de fármacos, como discutido no Capítulo 12, desempenham um papel em prever a eficácia geral de determinado antagonista dos receptores β .

O tratamento com antagonistas dos β -receptores habitualmente é iniciado em doses muito baixas, em geral menos de um décimo da dose-alvo final e titulada para cima com cuidado. Mesmo quando instituído de maneira adequada, existe uma tendência à retenção de líquido, o que exigirá ajustes da dose de diurético. Não existem evidências suficientes para sustentar a administração irrestrita de antagonistas do receptor β em pacientes com IC grave (classes IIIB e IV da NYHA), de início recente ou agudamente descompensada.

Glicosídeos cardíacos

Ao botânico, químico e físico inglês Sir William Whithering é creditada a primeira observação publicada em 1785 de que a *Digitalis purpurea*, um derivado da dedaleira, poderia ser usada para o tratamento da “hidropsia cardíaca”, ou insuficiência cardíaca congestiva. Os benefícios dos glicosídeos cardíacos na ICC foram extensamente estudados (Eichhorn e Gheorghiade, 2002) e em geral são atribuídos a:

- Inibição de Na^+ , K^+ -ATPase da membrana plasmática;
- Efeito inotrópico positivo no miocárdio com insuficiência;
- Supressão de resposta à taxa ventricular rápida na fibrilação atrial associada a ICC;
- Regulação de efeitos deletérios à jusante de superativação do sistema nervoso simpático.

Mecanismo do efeito inotrópico positivo. Com cada despolarização do miócito cardíaco, íons Na^+ e Ca^{2+} desviam para o espaço intracelular (Figura 28-5). O Ca^{2+} que entra na célula pelo canal de Ca^{2+} tipo L durante a despolarização desencadeia a liberação de Ca^{2+} intracelular armazenado do retículo por intermédio do receptor de rianodina (RiR). A liberação de Ca^{2+} induzida pelo próprio íon aumenta o nível de Ca^{2+} citosólico disponível para interagir com as proteínas contráteis do miócito, finalmente aumentando a força da contração. Durante a repolarização e o relaxamento do miócito, o Ca^{2+} celular é ressequestrado pela Ca^{2+} -ATPase do retículo sarcoplasmático, e é removido da célula pelo permutador de Na^+ - Ca^{2+} e, em muito menor extensão, pela Ca^{2+} -ATPase sarcolêmica.

Os glicosídeos cardíacos ligam-se e inibem a subunidade α da Na^+ - K^+ -ATPase sarcolêmica fosforilada, reduzindo assim a expulsão de Na^+ e aumentando o $[\text{Na}^+]_{\text{citosólico}}$. Isso diminui o gradiente transmembrana de Na^+ , que impele a troca Na^+ - Ca^{2+} intracelular durante a repolarização do miócito. Como consequência, menos Ca^{2+} é removido da célula e mais Ca^{2+} é acumulado no retículo sarcoplasmático (RS) por SERCA2. Esse aumento do Ca^{2+} liberável (a partir do RS) é o mecanismo pelo qual os glicosídeos cardíacos aumentam a contratilidade miocárdica. Os níveis elevados extracelulares de K^+ (ou seja, hiperpotassemia) causam desfosforilação da subunidade α ATPase, alterando o local de ação do glicosídeo cardíaco mais comumente utilizado e, assim, reduzindo a ligação e o efeito do fármaco.

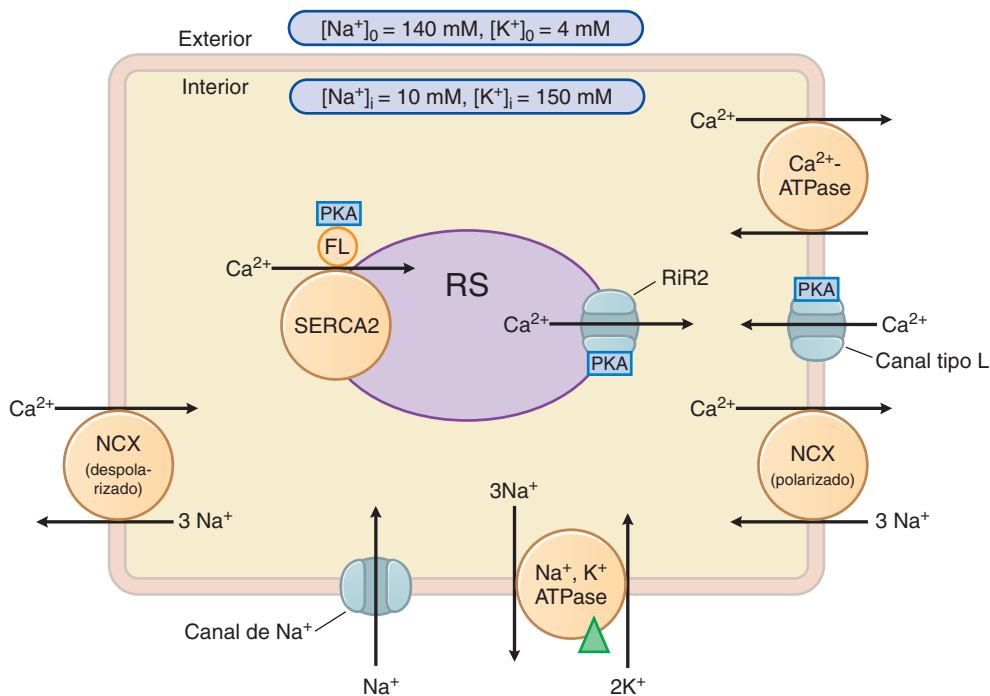


Figura 28-5 Permuta sarcolêmica de Na^+ e Ca^{2+} durante a despolarização e repolarização celulares. O Na^+ e Ca^{2+} entram no miócito cardíaco através do canal de Na^+ e do canal de Ca^{2+} do tipo L durante cada ciclo de despolarização da membrana, desencadeando a liberação, por meio do receptor de rianodina (RiR), de quantidades maiores de Ca^{2+} das reservas internas no retículo sarcoplasmático (RS). O aumento resultante do Ca^{2+} intracelular interage com a troponina C e ativa interações entre a actina e miosina que resultam em encurtamento do sarcômero. O gradiente eletroquímico de Na^+ através do sarcolema é mantido por transporte ativo de Na^+ para fora da célula pela Na^+ - K^+ -ATPase sarcolêmica. A maior parte do Ca^{2+} citosólico é bombeada de volta para dentro do RS por uma Ca^{2+} -ATPase, SERCA2. O restante é removido da célula por uma Ca^{2+} -ATPase sarcolêmica ou por uma proteína permutadora de Na^+ - Ca^{2+} de alta capacidade, NCX. A NCX permuta três Na^+ por cada Ca^{2+} , usando o potencial eletroquímico de Na^+ para impelir a expulsão de Ca^{2+} . A direção da permuta de Na^+ - Ca^{2+} pode reverter brevemente durante a despolarização, quando o gradiente elétrico através do sarcolema é invertido transitoriamente. Por meio do aumento dos níveis intracelulares de AMP cíclico, os antagonistas dos receptores β e os inibidores da fosfodiesterase ativam a PKA, que fosforila fosfolambam (FL), a subunidade α do canal de Ca^{2+} do tipo L e componentes reguladores do receptor RiR, bem como TnI, a subunidade inibitória da troponina (não mostrada). Como resultado, as probabilidades de abertura do canal de Ca^{2+} do tipo L e do canal de Ca^{2+} RiR2 são duplicadas; SERCA2 não é inibida e acumula Ca^{2+} no RS mais rapidamente, com maior avidade e em maior concentração; e o relaxamento ocorre com $[\text{Ca}^{2+}]_i$ ligeiramente mais elevado devido a uma ligeira redução da sensibilidade do complexo de troponina ao Ca^{2+} . O efeito final dessas fosforilações é um efeito inotrópico positivo: *desenvolvimento de tensão mais rápido para nível de tensão mais alto, seguido por taxa de relaxamento mais rápida*. ▲ indica o local de ligação dos glicosídeos cardíacos. Ver no texto o mecanismo do efeito inotrópico positivo dos glicosídeos cardíacos.

Ações eletrofisiológicas. Em concentrações séricas ou plasmáticas terapêuticas (*i.e.*, 1-2 ng/mL), a digoxina reduz a automaticidade e aumenta o potencial de membrana em repouso diastólico máximo nos tecidos atriais e no nodo atrioventricular (AV). Isso ocorre através de aumentos do tônus vagal e de inibição da atividade do sistema nervoso simpático. Além disso, a digoxina prolonga o período refratário efetivo e reduz a velocidade de condução no tecido do nodo AV. Coletivamente, estes podem contribuir para bradicardia sinusal, parada sinusal, prolongamento da condução AV ou bloqueio AV de alto grau. Em concentrações mais altas, os glicosídeos cardíacos podem aumentar a atividade do sistema nervoso simpático que influencia a automaticidade do tecido cardíaco, mudança associada à gênese das arritmias atriais e ventriculares. A elevação do nível intracelular de Ca^{2+} e do tônus simpático aumenta a taxa espontânea (fase 4) de despolarização diastólica, bem como promove a pós-despolarização tardia; juntos, eles reduzem o limiar de geração de um potencial de ação propagado e predispoem a arritmias ventriculares malignas (ver Capítulo 29).

Regulação da atividade do sistema nervoso simpático. Na ICC ocorre, em parte, hiperativação do sistema nervoso simpático, a partir de respostas aberrantes do barorreflexo arterial ao débito cardíaco baixo. Especificamente, um declínio na resposta do barorreflexo à pressão arterial resulta em um declínio da supressão tônica mediada por barorreflexos da atividade simpática dirigida pelo SNC. Essa cascata contribui para a elevação persistente dos níveis plasmáticos de norepinefrina, renina, vasopressina (Fergusson e cols., 1989). Os glicosídeos cardíacos influenciam de maneira favorável a responsividade dos barorreflexos carotídeos para alterações na pressão do seio carotídeo (Wang e cols., 1990). Nos pacientes com ICC moderada a avançada, a infusão de um glicosídeo cardíaco aumentou o fluxo sanguíneo no antebraço e o índice cardíaco e reduziu a frequência cardíaca. Há evidências clínicas que sugerem que a digoxina diminui o tônus do sistema nervoso simpático centralmente mediado, embora o mecanismo para explicar isso não esteja esclarecido (Ferguson e cols., 1989).

Farmacocinética. A meia-vida de eliminação da digoxina é 36-48 h em pacientes com função renal normal ou quase normal, possibilitando o uso de doses únicas diárias. Os níveis sanguíneos próximos da estabilidade dinâmica são atingidos sete dias após o início do tratamento de manutenção. A digoxina é excretada pelo rim e aumentos do débito cardíaco ou do fluxo sanguíneo renal decorrente da terapia vasodilatadora ou com agentes simpaticomiméticos podem aumentar a depuração renal de digoxina, exigindo ajuste das doses de manutenção diárias. O volume de distribuição e a taxa de depuração do fármaco são ambos menores nos pacientes idosos.

Apesar da depuração renal, a digoxina não é removida de modo eficaz por hemodiálise em virtude do seu grande volume de distribuição (4-7 L/kg). O principal reservatório tecidual é o músculo esquelético e não o tecido adiposo, devendo-se basear a dose na massa corporal magra estimada. A maioria dos comprimidos de digoxina tem biodisponibilidade oral média de 70-80%; contudo, cerca de 10% da população geral abrigam a bactéria entérica *Eubacterium lentum*, que inativa a digoxina, o que talvez explique a tolerância ao fármaco que é observada em alguns pacientes. As cápsulas cheias de líquido de digoxina têm biodisponibilidade mais alta que os comprimidos; assim, o fármaco requer ajuste da

dose caso um paciente mude de uma apresentação para outra. A digoxina está disponível para administração intravenosa, podendo-se fornecer doses de manutenção por via intravenosa quando a apresentação oral for inadequada. A administração intramuscular de digoxina sofre absorção errática, causa desconforto local e em geral é desnecessária. Diversos distúrbios clínicos podem alterar a farmacocinética da digoxina ou a suscetibilidade do paciente às manifestações tóxicas do fármaco. Por exemplo, a insuficiência renal crônica reduz o volume de distribuição da digoxina, exigindo, portanto, uma dose de manutenção menor. Além disso, as interações medicamentosas que podem influenciar os níveis séricos circulantes de digoxina incluem vários medicamentos cardiovasculares comumente usados, como verapamil, amiodarona, propafenona e espironolactona. A administração rápida de Ca^{2+} aumenta o risco de indução de arritmias malignas em pacientes já tratados com digoxina. Alterações eletrolíticas, especialmente hipopotassemia, desequilíbrios acidobásicos e uma forma de cardiopatia subjacente podem modificar a suscetibilidade do paciente aos efeitos colaterais da digoxina.

O aumento máximo na contratilidade VE torna-se aparente com níveis séricos de digoxina de aproximadamente 1,4 ng/mL (1,8 nmol) (Kelly e Smith, 1992). Os benefícios neuro-hormonais da digoxina, no entanto, podem ocorrer entre 0,5-1 ng/mL. Por sua vez, as concentrações séricas mais elevadas não são associadas a benefício clínico grandemente aumentado. Além disso, há dados sugestivos de que o risco de morte é maior com o aumento das concentrações séricas, mesmo com valores dentro da faixa terapêutica tradicional, e, portanto, muitos defendem níveis de digoxina de menos de 1 ng/mL.

Uso clínico da digoxina na insuficiência cardíaca. Os dados de experimentos clínicos contemporâneos recharacterizaram a utilidade dos glicosídeos cardíacos, antes agentes de primeira linha, na ICC, especialmente em pacientes com ritmo sinusal normal (em oposição à fibrilação atrial).

A descontinuação da digoxina em pacientes clinicamente estáveis com ICC branda a moderada em decorrência de disfunção sistólica VE piorou os sintomas e reduziu o máximo nos exercícios na esteira (Uretsky e cols., 1993; Packer e cols., 1993). Entretanto, embora a digoxina possa reduzir as hospitalizações associadas a ICC em pacientes com formas graves da doença, o uso do fármaco não reduz a mortalidade por todas as causas. Em geral, o uso da digoxina é limitado a pacientes com ICC com disfunção sistólica VE em fibrilação atrial, ou para pacientes em ritmo sinusal que permanecem sintomáticos apesar do tratamento máximo com inibidores da ECA e antagonistas dos receptores beta-adrenérgicos. Os últimos agentes são vistos como terapias de primeira linha devido a seu benefício comprovado em termos de mortalidade.

Toxicidade da digoxina. A incidência e a intensidade da toxicidade da digoxina declinaram sobremodo nas últimas duas décadas, como consequência da disponibilidade de fármacos alternativos para o tratamento das arritmias supraventriculares e ICC, à maior compreensão da sua farmacocinética, melhora do monitoramento dos níveis séricos de digoxina e identificação das interações importantes da digoxina com outros fármacos comumente coadministrados. Entretanto, o reconhecimento

da toxicidade permanece uma consideração importante no diagnóstico diferencial de arritmias e sintomas neurológicos ou gastrointestinais nos pacientes que recebem glicosídeos cardíacos. Um antídoto, o Fab imune à digoxina, está disponível para tratar toxicidade.

Entre as manifestações eletrofisiológicas mais comuns da toxicidade da digoxina estão batimentos ectópicos que se originam da junção AV ou ventrículo, bloqueio AV de primeiro grau, resposta da frequência ventricular anormalmente lenta à fibrilação atrial, ou um marca-passo juncional AV acelerado. Quando presentes, apenas ajuste da dose e monitoração apropriada são usualmente necessárias. A bradicardia sinusal, a parada sinoatrial ou bloqueio da saída e o atraso da condução AV de segundo ou terceiro graus que requerem atropina ou um marca-passo ventricular temporário são incomuns. A menos que haja bloqueio AV de alto grau, a administração de potássio deve ser considerada para os pacientes com evidências de automaticidade juncional AV ou ventricular aumentada, ainda que os níveis séricos de K^+ estejam na faixa normal. A lidocaína ou fenitoína, que têm efeitos mínimos sobre a condução AV, podem ser usadas no tratamento de arritmias ventriculares induzidas pela digoxina que ameaçam o estado hemodinâmico (ver Capítulo 29). A cardioversão elétrica encerra maior risco de induzir perturbações graves do ritmo em pacientes com intoxicação digitalica franca, devendo ser aplicada com cautela especial. Observar também que a inibição da atividade de $Na^+-K^+-ATPase$ do músculo esquelético pode causar hiperpotassemia. Um antídoto eficaz para a toxicidade da digoxina ameaçadora da vida (ou digitoxina) está disponível na forma de imunoterapia antidigoxina. Fragmentos Fab purificados de antissoro antidigoxina ovino em geral são dosados pela dose total estimada de digoxina ingerida a fim de atingir um efeito completamente neutralizante. Ver Kelly e Smith (1992), para uma revisão mais abrangente do tratamento da toxicidade por digitálicos.

Agonistas β -adrenérgicos e dopaminérgicos

No caso de ICC gravemente descompensada decorrente de débito cardíaco reduzido, o foco principal da terapia inicial é aumentar a contratilidade miocárdica. A dopamina e a dobutamina são os agentes inotrópicos positivos mais frequentemente usados para esse fim. Esses fármacos promovem suporte a curto prazo na ICC avançada via estimulação dos receptores da dopamina (D_1) e beta-adrenérgico no miócito cardíaco que estimulam a via G_s -adenililciclase-AMP cíclico-PKA. A subunidade catalítica da PKA fosforila uma série de substratos que aumentam a contração miocárdica dependente de Ca^{2+} e aceleram o relaxamento (Figura 28-5). O isoproterenol, epinefrina e a norepinefrina são úteis em determinadas circunstâncias, mas não têm lugar no tratamento de rotina da ICC. Na verdade, os agentes inotrópicos que elevam AMP cíclico da célula cardíaca são consistentemente associados a aumento dos riscos e hospitalização e morte, particularmente em pacientes com classe IV da NYGA. No nível celular, o aumento dos níveis de AMP cíclico foi associado à apoptose (Brunton, 2005; Yan e

cols., 2007). A farmacologia básica dos agonistas adrenérgicos é discutida no Capítulo 12.

Dopamina. A dopamina é uma catecolamina endógena com utilidade apenas limitada no tratamento da maioria dos pacientes com insuficiência circulatória cardíogênica. Os efeitos farmacológicos e hemodinâmicos da dopamina dependem da concentração. Em *baixas doses* ($\leq 2 \mu g/kg$ de massa corporal magra/min) induz vasodilatação do músculo vascular liso dependente de AMP cíclico. Além disso, a ativação de receptores D_2 nos nervos pré-sinápticos na circulação periférica nessas concentrações também inibe a liberação de NE e reduz a estimulação α -adrenérgica do músculo liso vascular, particularmente nos leitos arteriais esplâncnicos e renais. Portanto, a infusão com baixa dose de dopamina frequentemente é usada para aumentar o fluxo sanguíneo renal e assim manter uma taxa de filtração glomerular adequada nos pacientes com ICC hospitalizados com deficiência de função renal refratária a diuréticos. A dopamina também apresenta um efeito pró-diurético diretamente sobre as células epiteliais tubulares renais que contribuem para a redução do volume.

Em taxas de infusão *intermediárias* ($2-5 \mu g/kg/min$), a dopamina estimula diretamente os receptores α cardíacos e os neurônios simpáticos vasculares, o que aumenta a contratilidade miocárdica e a liberação neural de norepinefrina. Em taxas de infusão *mais altas* ($5-15 \mu g/kg/min$), ocorre constrição arterial e venosa periférica mediada por estimulação dos receptores α -adrenérgicos. Isso pode ser desejável em pacientes com hipotensão crítica ou naqueles com insuficiência circulatória decorrente de vasodilatação grave (p. ex., sepse, anafilaxia). Contudo, a infusão de altas doses de dopamina não tem lugar no tratamento de pacientes com disfunção contrátil primária; nesse contexto, a maior vasoconstrição aumenta a pós-carga e piora o desempenho de VE. A taquicardia, que é mais proeminente com a dopamina que com a dobutamina, pode, na verdade, provocar isquemia (e arritmias malignas induzidas por isquemia) em pacientes com coronariopatia.

Dobutamina. A dobutamina é o β -agonista de escolha no tratamento de pacientes com ICC com disfunção sistólica. Na apresentação disponível para uso clínico, a dobutamina é uma mistura racêmica que estimula os subtipos de receptores β_1 e β_2 . Além disso, o enantiômero (–) é agonista dos receptores α -adrenérgicos, enquanto o enantiômero (+) é um agonista parcial fraco. Nas taxas de infusão que resultam em efeito inotrópico positivo em seres humanos, o efeito β_1 -adrenérgico no miocárdio predomina. Na vasculatura, o efeito agonista α -adrenérgico do enantiômero (–) parece ser anulado pelos efeitos do enantiômero e vasodilatadores da estimulação dos receptores β_2 . Assim, o principal efeito hemodinâmico da dobutamina é o aumento do volume sistólico devido a sua ação inotrópica positiva, embora a ativação do receptor

β_2 possa causar uma redução da resistência vascular sistêmica e, portanto, na pressão arterial média. Apesar dos aumentos no débito cardíaco, há relativamente pouco efeito cronotrópico.

As infusões contínuas de dobutamina são tipicamente iniciadas com 2-3 $\mu\text{g/kg/min}$, sem dose de ataque, e tituladas para cima até atingir a resposta hemodinâmica desejada. A tolerância farmacológica pode limitar a eficácia da infusão além de quatro dias e, portanto, a adição ou substituição por um inibidor PDE de classe III pode ser necessária para manter o suporte circulatório adequado. Os principais efeitos colaterais da dobutamina são taquicardia e arritmias supraventriculares ou ventriculares, que podem exigir diminuição da dose. O uso recente de antagonista do receptor β é uma causa comum de responsividade clínica à dobutamina embotada.

Inibidores da fosfodiesterase. Os inibidores da PDE do AMP cíclico reduzem a degradação do AMP cíclico celular, resultando em níveis elevados de AMP cíclico nos miócitos do músculo liso e cardíaco. Os efeitos fisiológicos resultantes são inotropismo miocárdico positivo e dilatação dos vasos de resistência e capacitância. Coletivamente, portanto, a inibição de PDE melhora o débito cardíaco através de inotropia e reduzindo a pré-carga e pós-carga (dando assim origem ao termo *inodilatador*). A aplicação clínica dos inibidores da PDE de geração inicial (p. ex., *teofilina* e a *cafeína*) é limitada pela baixa especificidade cardiovascular e perfil favorável de efeitos colaterais, enquanto a *inanrinona* e outros inibidores da PDE de desenvolvimento mais recente são preferidos.

Inanrinona e milrinona. As apresentações parenterais de *inanrinona* (nome prévio *anrinona*) e *milrinona* são aprovadas para o suporte circulatório a curto prazo na ICC avançada. Ambos os agentes são derivados da biperidina e inibidores seletivos de PDE3, a PDE do AMP cíclico inibida pelo GMP cíclico. Tais fármacos estimulam diretamente a contratilidade miocárdica e aceleram o relaxamento miocárdico. Além disso, causam dilatação arterial e venosa equilibrada com resultante queda das resistências vasculares sistêmicas e pulmonares e das pressões de enchimento cardíacas direitas e esquerdas. Em virtude de seu efeito na contratilidade VE, o aumento do débito cardíaco com a *milrinona* é superior ao observado com o *nitroprusseto*, apesar de reduções comparáveis da resistência vascular sistêmica. Em contrapartida, os efeitos dilatadores arteriais e venosos da *milrinona* são maiores do que os da *dobutamina* em concentrações que produzem aumentos semelhantes do débito cardíaco.

A administração parenteral de *inanrinona* e *milrinona* em pacientes com ICC decorrente de disfunção sistólica deve ser iniciada com uma dose de ataque, seguida por infusão contínua. No caso da *inanrinona*, um bolo de 0,75 mg/kg fornecido durante 2-3 min tipicamente é seguido por infusão de 2-20 $\mu\text{g/kg/min}$. A dose de ataque da *milrinona* geralmente é de 50 $\mu\text{g/kg}$, e a taxa de infusão contínua varia de 0,25-1 $\mu\text{g/kg/min}$. As meias-vidas de eliminação da *inanrinona* e *milrinona* em indivíduos normais são 2-3 h e 0,5-1 h, respectivamente, e são aproximadamente dobradas em pacientes com ICC. Ocorre trombocitopenia clinicamente significativa em

10% daqueles que recebem *inanrinona*, mas é rara com a *milrinona*. Devido à sua seletividade aumentada para PDE3, meia-vida curta e perfil favorável de efeitos colaterais, a *milrinona* é o agente de escolha entre os inibidores da PDE atualmente disponíveis para suporte inotrópico parenteral a curto prazo.

Sildenafil. Em contraste com *inanrinona* e *milrinona*, a *sildenafil* inibe a PDE5, que é a isoforma de PDE mais comum no tecido pulmonar. Essa característica de PDE5 provavelmente é responsável pelo aumento da especificidade da artéria pulmonar observada com o uso de *sildenafil*. De fato, até recentemente, a aplicação clínica primária do *sildenafil* na ICC tinha sido limitada principalmente àqueles com insuficiência sistólica ventricular direita isolada decorrente de hipertensão arterial pulmonar. Entretanto, os relatórios publicados recentemente sugerem que a *sildenafil* influencia de modo favorável a capacidade de exercício e hemodinâmica cardíaca direita em pacientes com hipertensão pulmonar decorrente de disfunção sistólica do VE também (Lewis e cols., 2007). Modelos experimentais pré-clínicos também levantaram a possibilidade que a inibição da PDE5 é diretamente cardioprotetora através da atenuação de contração miocárdica induzida por estimulação adrenérgica e por supressão de hipertrofia miocárdica mediada por pressão de sobrecarga e disfunção ventricular acompanhante (Kass e cols., 2007). A farmacologia de inibidores da PDE5 é apresentada no Capítulo 27.

Terapia inotrópica positiva crônica

Vários agentes orais com propriedades inotrópicas estão disponíveis para uso clínico. Embora tenham sido relatadas melhoras nos sintomas de ICC, estado funcional e do perfil hemodinâmico, o efeito do tratamento de longo prazo sobre a mortalidade foi decepcionante. Na verdade, o agonista dopaminérgico *ibopamina*, os inibidores da PDE *milrinona*, *inanrinona* e *vesnarrinona* e o *pimobendano* estão associados a um aumento da mortalidade (Hampton e cols., 1997; Packer e cols., 1991; Cohn e cols., 1998). Atualmente, a *digoxina* continua sendo o único agente inotrópico oral disponível para uso em pacientes com ICC.

A terapia ambulatorial contínua ou intermitente com *dobutamina* ou *milrinona* intravenosa, administrada por uma bomba de infusão portátil ou domiciliar através de cateter venoso central está disponível para pacientes com ICC terminal com sintomas refratários à terapia clínica otimizada.

Insuficiência cardíaca diastólica

Dados de estudos populacionais sugerem que até 40% dos pacientes com ICC apresentam função sistólica VE preservada. A patogenia da ICC diastólica inclui anormalidades estruturais e funcionais do ventrículo(s) que estão associadas a comprometimento do relaxamento ventricular e da distensibilidade VE. Essas anormalidades são refletidas na relação pressão-volume do VE durante a diástole, que se desloca para cima e para a esquerda com relação aos indivíduos normais (Figura 28-6). Coerente com a definição de ICC delineada anteriormente neste

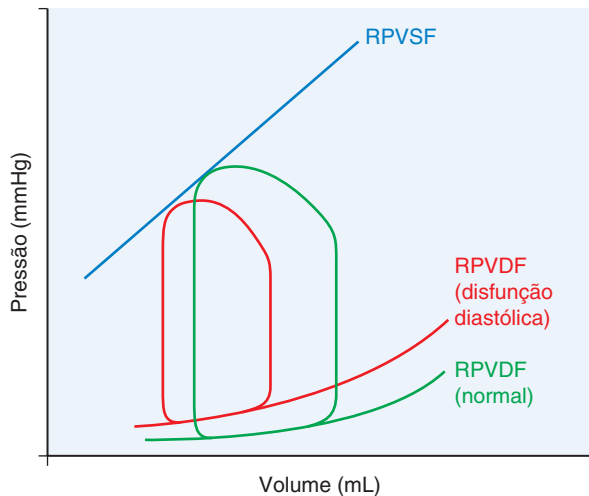


Figura 28-6 Relações pressão-volume no coração normal e no coração com disfunção diastólica. Alça P-V normal (verde) baseada na relação pressão-volume diastólica final (RPVDF). Alça P-V com disfunção diastólica é mostrada em vermelho. RPVSF, relação pressão-volume sistólica final.

capítulo, firma-se o diagnóstico de ICC diastólica quando o VE é incapaz de manter o débito cardíaco normal sem enchimento com uma pressão de enchimento diastólica final anormalmente elevada.

Nos pacientes com disfunção diastólica *primária*, a anormalidade miocárdica que acarreta o enchimento anormal é intrínseca ao miocárdio; por exemplo, por distúrbios infiltrativos como a amiloidose cardíaca, hemocromatose, sarcoidose e afecções mais raras, como a fibrose endomiocárdica e doença de Fabry. Embora não seja uma doença de infiltração do miocárdio, ICC clinicamente evidente pode ocorrer apesar da função sistólica de VE íntegra na cardiomiopatia hipertrófica familiar.

Ocorre disfunção diastólica *secundária* como consequência de pré-carga excessiva (p. ex., insuficiência renal), pós-carga excessiva (p. ex., hipertensão sistêmica) ou alterações da geometria do VE que ocorrem em resposta a distúrbios com carga cronicamente anormal. A ICC diastólica também é observada em pacientes com coronariopatia epicárdica de longa duração ou doenças pericárdicas. A prevalência de disfunção diastólica secundária é maior em mulheres e que possuem idade avançada. As taxas anuais de mortalidade relatadas para ICC diastólica são de 5-8%, embora essa faixa provavelmente represente uma subestimativa (Jones e cols., 2004).

Os pacientes com ICC diastólica são tipicamente dependentes da pré-carga para manter um débito cardíaco adequado. Embora os pacientes hipervolêmicos geralmente beneficiem-se da redução cuidadosa do volume intravascular, isso deve ser realizado gradualmente e os objetivos do tratamento reavaliados a intervalos frequentes. Manter a contração atrial sincrônica (ou pelo menos o controle de resposta da taxa ventricular) ajuda a

manter o enchimento ventricular adequado durante a fase final da diástole e é portanto um objetivo essencial no tratamento de ICC decorrente de disfunção diastólica. A avaliação e o tratamento das condições que predisõem a comprometimento da função diastólica, como isquemia miocárdica e hipertensão sistêmica mal controlada, são fundamentais para a estratégia farmacoterapêutica global dessa forma complexa de ICC.

Futuras terapias: disfunção vascular como alvo na insuficiência cardíaca congestiva decorrente de disfunção sistólica

A disfunção vascular é um componente estabelecido da síndrome de ICC e evoluiu para uma nova meta farmacoterapêutica para o tratamento clínico de pacientes com esta doença (Varin e cols., 2000) (Figura 28-7). As observações científicas contemporâneas sugerem que o vaso sanguíneo é uma estrutura dinâmica integrante da função miocárdica normal. Isto representa um distanciamento do paradigma de uma perspectiva tradicional de que os vasos sanguíneos são “tubos” condutores necessários apenas para o transporte sanguíneo. Os níveis elevados de oxidante, nitrosativo e outras formas de estresse inflamatório observadas em pacientes com ICC podem prejudicar a reatividade vascular pela ruptura das vias de sinalização da célula vasodilatadora normal (Erwin e cols., 2005; Doehner e cols., 2001). O mecanismo preciso pelo qual a reatividade vascular prejudicada está alinhada com a história natural progressiva da ICC não está esclarecido; quando presente, no entanto, a disfunção vascular está associada a diminuição da tolerância ao exercício físico e a um desfecho clínico precário. Por exemplo, o hiperaldosteronismo causado por superativação do eixo renina-angiotensina-aldosterona no caso de disfunção de VE prejudica tanto reatividade vascular dependente do endotélio como independente do endotélio (Leopold e cols., 2007; Maron e cols., 2009) e a reatividade vascular do inibidor de xantina oxidase XO-I do endotélio. Este processo é, em parte, mediado pelo aumento dos níveis de espécies reativas de oxigênio, diminuição dos níveis endógenos de enzimas antioxidantes e diminuição dos níveis de NO biodisponível (Leopold e cols., 2007; Farquharson e Struthers, 2000). Como discutido anteriormente, os efeitos indesejáveis do hiperaldosteronismo sobre a disfunção vascular são atenuados clinicamente por bloqueio do receptor da aldosterona, resultando em diminuição significativa da morbidade e da mortalidade associadas a ICC (Pitt e cols., 1999).

Xantina oxidase e disfunção vascular. A xantina oxidase (XO) é necessária para metabolismo normal da purina e catalisa a oxidação da hipoxantina em xantina e xantina em ácido úrico, em uma reação que gera superóxido.

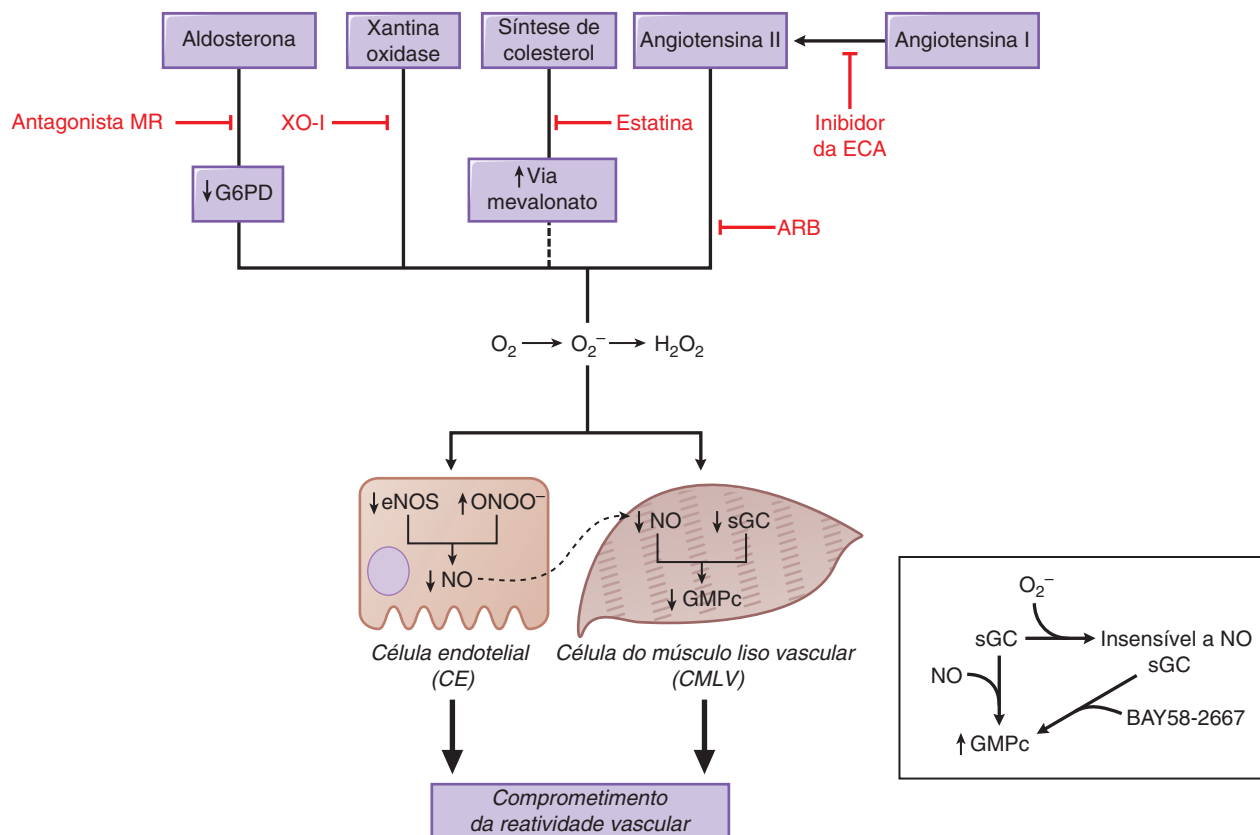


Figura 28-7 Preservação da reatividade vascular normal é uma meta prioritária no tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca congestiva crônica. Os níveis aumentados de espécies de oxigênio reativo (EOR), como superóxido (O_2^-) e peróxido de hidrogênio (H_2O_2) que são gerados tanto nas células endoteliais (CE) como nas células do músculo liso vascular (CMLV) prejudicam as vias de sinalização celulares importantes necessárias para a função vascular normal. Especificamente, a atividade reduzida da enzima antioxidante induzida por aldosterona na CE, como glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), resulta em aumento da formação de EOR (Leopold e cols., 2007). Da mesma maneira, o aumento da atividade de xantina oxidase (XO), ativação do receptor AT_1 e suprarregulação de vias de sinalização associada a metabolismo do colesterol criam um ambiente celular favorável para formação de EOR. Na CE, níveis elevados de EOR prejudicam a reatividade vascular, em parte, reduzindo a atividade de óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) e aumentando a formação de peroxinitrito ($ONOO^-$), diminuindo os níveis de óxido nítrico biodisponível (NO). Em CMLV, o estresse oxidante diminui os níveis de NO e prejudica a sensibilidade de guanilato ciclase solúvel (GCs) ao NO, reduzindo assim os níveis de GMP cíclico que são necessários para o relaxamento normal de CMLV. Os antagonistas do receptor de mineralocorticoides (MR), inibidores XO (XO-I), inibidores de HMG-CoA-redutase (estatina), bloqueadores do receptor AT_1 e enzima de conversão da angiotensina (ECA) bloqueiam várias reações celulares associadas a níveis elevados de EOR e comprometimento da reatividade vascular. Os compostos BAY (p. ex., BAY 58-2667; detalhe na figura), por sua vez, são um grupo novo de ativadores diretos de GCs que aumentam a atividade da enzima apesar das modificações de GCs induzidas por estresse oxidativo que convertem a enzima em estado insensível em NO. XO-I, inibidor da xantina oxidase.

Níveis elevados de ácido úrico estão associados a ICC clinicamente evidente (Hare e cols., 2008). Por exemplo, dados epidemiológicos sustentam uma associação positiva, graduada entre a capacidade de exercício comprometida e os níveis circulantes de ácido úrico (Doehner e cols., 2001). Embora o miocárdio seja rico em XO, as células endoteliais vasculares também contêm altas concentrações de XO, uma observação que leva finalmente à hipótese de que o aumento de superóxido gerado por XO prejudica a reatividade vascular em pacientes com ICC (Hare e cols., 2008).

Estudos anteriores sugeriram que o alopurinol (300 mg/dia), um inibidor da XO, reduz de maneira eficaz a geração de radicais livres de oxigênio e melhora a vasodilatação arterial periférica e

o fluxo sanguíneo em pacientes hiperuricêmicos com ICC leve a moderada decorrente de disfunção sistólica (Doehner e cols., 2002). Curiosamente, a probenecida, que diminui os níveis circulantes de urato aumentando a sua eliminação ao invés de inibir a atividade de XO, não demonstrou influenciar a reatividade vascular. Em pacientes com ICC avançada, a redução do nível de ácido úrico sérico induzida por alopurinol (acima de 24 semanas) está associada a melhora da classe funcional, mas apenas naqueles com níveis de ácido úrico sérico de momento basal $> 9,5$ mg/dL. Em geral, experimentos clínicos randomizados, placebo-controlados que examinam a eficácia a longo prazo da terapia com alopurinol na ICC são escassos, e a pesquisa ativa nessa área continua.

Estatinas e disfunção vascular. HMG-CoA (3-hidroxi-3-metil-glutaril coenzima A) redutase catalisa a formação de ácido L-mevalônico, um precursor bioquímico

essencial na via de síntese do colesterol (Goldstein e Brown, 1990). Evidências atuais sugerem um papel de interação entre o metabolismo do mevalonato e as vias de sinalização celular envolvidos na inflamação e no estresse oxidativo. Dessa forma, os inibidores de HMG-CoA redutase, ou “estatinas”, podem exercer efeitos cardiovasculares benéficos que vão além do seu intento original de redução da lipoproteína de baixa densidade; especificamente, as estatinas são associadas a remodelamento de VE positivo, aumento do fluxo sanguíneo arteriolar e diminuição da agregação de plaquetas circulantes (Liao e cols., 2005).

Os subprodutos intermediários do metabolismo do mevalonato (ou seja, proteínas isopeniladas que suprarregulam a ativação de Rho, RAS e outras proteínas G) estão ligados ao comprometimento da função vascular pelo aumento dos níveis de estresse oxidativo e diminuição dos níveis de NO biodisponível (Hernandez-Perera e cols., 1998). As estatinas inibem estas vias intermediárias e parecem restaurar a função vascular dependente do endotélio (Feron e cols., 2001) e independente do endotélio (Drexler e cols., 1993). A farmacologia das estatinas e outros agentes hipolipêmicos é apresentada no Capítulo 31.

Um grande número de estudos populacionais tem demonstrado um efeito favorável do tratamento com estatina sobre o desfecho na ICC. Por exemplo, uma análise retrospectiva de pacientes com cardiomiopatia isquêmica e não isquêmica com ICC relatou uma redução significativa de mortalidade daqueles tratados com uma estatina por um ano em relação aos pacientes semelhantes aos do caso tratados somente com a terapia clínica padrão (Horwich e cols., 2004). Outros sugeriram que as estatinas retardam a ICC em pacientes de risco com a doença isquêmica do coração (Kjekshus e cols., 1997). Infelizmente, há uma escassez de experimentos clínicos randomizados, placebo-controlados, prospectivos com potência suficiente demonstrando o efeito favorável do tratamento com estatina sobre os resultados em pacientes com ICC. Globalmente, as provas em apoio ao uso da estatina na ICC (de etiologia isquêmica ou não isquêmica) baseiam-se principalmente na observação dos dados clínicos. As indicações clínicas para a terapia com estatina na ICC, isoforma preferida do fármaco, e concentração ideal do fármaco, por exemplo, continuam indefinidas.

Ativadores diretos de guanilato ciclase solúvel. Guanilato ciclase solúvel (GCs) é uma enzima que catalisa a conversão de guanosina trifosfato de GMP cíclico, segundo mensageiro necessário para o relaxamento normal de células musculares lisas vasculares (Koesling, 1999). Sob condições fisiológicas, o NO é o principal estimulador biologicamente ativo de GCs. Os níveis elevados de estresse oxidativo desativam GCs por meio de vários mecanismos moleculares. Por exemplo, os níveis de aldosterona comparáveis àqueles observados em pacientes com ICC descompensada estão associados a estresse oxidativo aumentado que converte GCs em um estado

insensível a NO (Maron e cols., 2009), prejudicando assim a sinalização vasodilatadora necessária para a função vascular normal. Os nitratos orgânicos, que promovem a ativação de GCs, aumentando os níveis de NO biodisponíveis, estão sujeitos a tolerância farmacológica que complica o uso de fármacos. A longo prazo, a dosagem e a frequência de administração (ver seção sobre nitratos orgânicos no Capítulo 27). Embora o mecanismo exato para explicar esse fenômeno seja desconhecido, provavelmente é mediado em parte por níveis elevados de estresse oxidativo que convertem GCs em um estado insensível a NO. Compostos BAY [p. ex., BAY 58-2667 (cinaciguat)] ativam GCs por um mecanismo independente de NO promovendo assim a função normal de GCs apesar de condições de estresse oxidativo (Stasch e cols., 2006). Dados de estudos pré-clínicos de ICC em animais validaram esses efeitos moleculares benéficos. Em seres humanos saudáveis, a administração de compostos BAY não tem sido associada a efeitos colaterais graves, mas foram relatadas hipotensão e cefaleia. Da mesma maneira nos seres humanos, as concentrações plasmáticas do fármaco circulante são reduzidas para níveis clinicamente insignificantes iguais ou inferiores a 30 min após o término da infusão (Frey e cols., 2008).

A utilidade de BAY 58-2667 no tratamento clínico de pacientes com ICC é um tema de pesquisas constantes, embora os relatos publicados inicialmente sugiram potencial para o uso dessa nova classe de fármacos. Em um grupo de pacientes com ICC aguda descompensada, os respondentes de BAY 58-2667 demonstraram uma redução significativa da pressão capilar pulmonar em cunha, da pressão arterial direita média, da pressão da artéria pulmonar média, da resistência vascular pulmonar e da resistência vascular sistêmica. O débito cardíaco também foi significativamente aumentado (Lapp e cols., 2009). A aplicação principal potencial de BAY 58-2667 (e outros compostos semelhantes) está atualmente sob avaliação em ensaios clínicos maiores. No entanto, estas observações preliminares são encorajadoras e podem expor a atividade sustentada de GCs, apesar da insensibilidade da enzima a NO como alvo terapêutico promissor para pacientes com ICC.

RESUMO CLÍNICO

A insuficiência cardíaca congestiva é uma doença crônica e em geral progressiva instigada por uma agressão primária ao miocárdio que compromete a estrutura e a função miocárdicas. O tratamento (Figura 28-8) idealmente começa com *prevenção* da disfunção cardíaca mediante a identificação e a remediação dos fatores de risco que predisõem os indivíduos ao desenvolvimento de cardiopatia estrutural. Por exemplo, como a coronariopatia é a etiologia mais comum da disfunção sistólica VE, as táticas de saúde pública para abordar estratégias para prevenção do IAM por meio da redução dos lipídeos, controle da pressão arterial e abandono do tabagismo são cruciais para a prevenção primária eficaz da ICC.

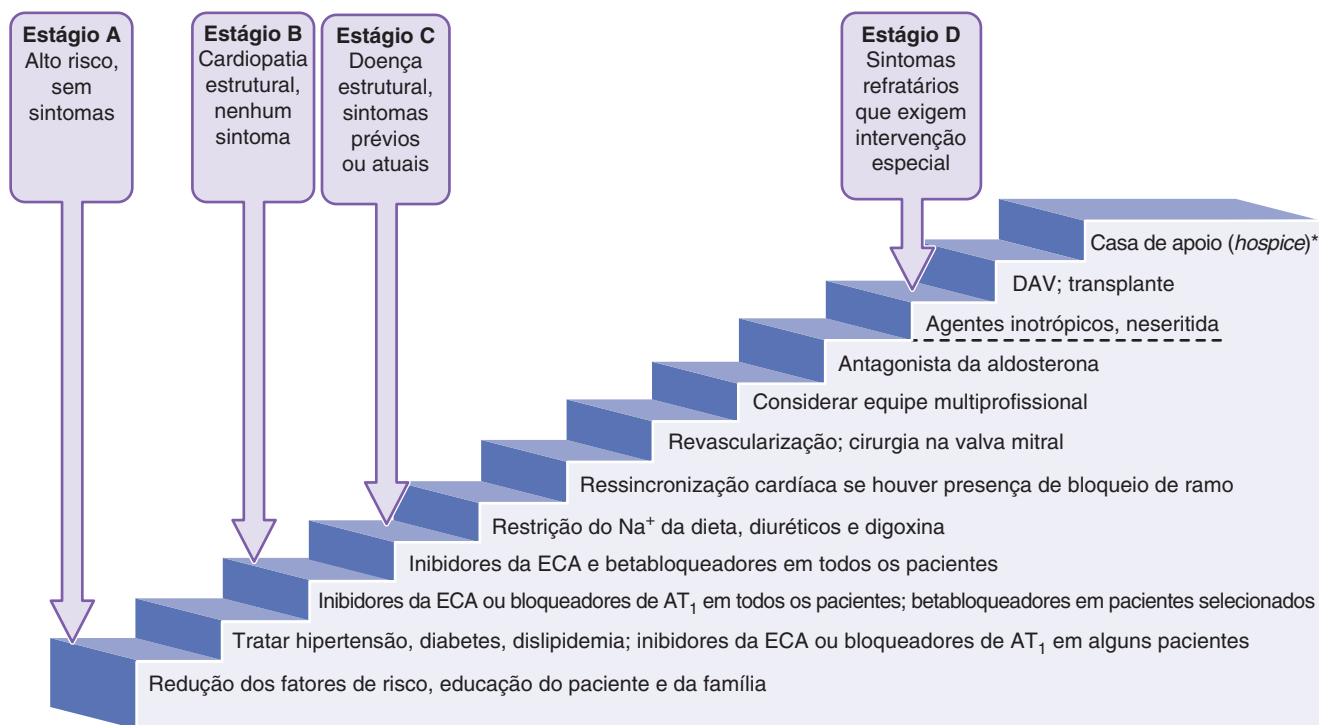


Figura 28-8 Estágios da insuficiência cardíaca. (Reproduzida, com autorização, de Jessup e Brozena, 2003. Copyright © Massachusetts Medical Society. Todos os direitos reservados.)

*N. de R.T. Asilo ou abrigo de doentes: hospital que oferece cuidados paliativos para doentes em fase terminal.

Em pacientes assintomáticos com disfunção de VE ou comprometimento de disfunção diastólica, mecanismos compensatórios neuro-hormonais que sustentam a função cardiovascular são ativados, mas paradoxalmente, há maior progressão da doença. Na verdade, o tratamento nesse estágio clínico visa a atenuar a ativação neuro-hormonal persistente, com esquemas individualizados de betabloqueadores adrenérgicos e inibidores da ECA, ou antagonistas dos receptores AT₁.

Na maioria dos casos, há uma progressão para ICC clinicamente evidente, indicando o desenvolvimento de hemodinâmica cardiovascular significativamente normal. As metas de tratamento nesses pacientes incluem alívio dos sintomas e prevenção de progressão da doença. Isto pode ser atingido com diuréticos, agentes redutores da carga e antagonistas do eixo renina-angiotensina-aldosterona.

Os pacientes sintomáticos com descompensação hemodinâmica exigem hospitalização, pois a terapia oral isolada com diurético e vasodilatador frequentemente é insuficiente para restabelecer a euvolemia e a perfusão periférica adequadas. Os vasodilatadores e agentes inotrópicos parenterais são administrados parenteralmente para restaurar o débito cardíaco anterógrado e reverter a retenção de Na⁺ e água. O tratamento eficaz desses pacientes frequentemente é complicado por insuficiência renal e hipotensão concomitantes, apesar de evidências

de enchimento intracardíaco persistentemente elevado. Nesse caso, a seleção de agentes parenterais guiados por dados obtidos de um cateter de demora na artéria pulmonar pode ser útil.

Considere um exemplo clínico em que um paciente com ICC descompensado apresenta-se com resistência vascular sistêmica normal. Nesse caso, a redução da pós-carga pode estar contraindicada a curto prazo e o tratamento com um agente parenteral, como a dobutamina, pode ser preferível. O risco inerente ao tratamento com agentes simpaticomiméticos está relacionado com a possível ocorrência de aumento do consumo miocárdico de O₂, particularmente preocupante nos pacientes com insuficiência cardíaca esquerda que ocorre como uma consequência direta de isquemia miocárdica. Esse dilema clínico tornou-se menos comum na era da revascularização miocárdica agressiva; quando for encontrado, pode ser necessária a coadministração de dobutamina e nitroglicerina parenteral.

Aos pacientes com ICC que permanecem sintomáticos ou hemodinamicamente instáveis, deve-se considerar o encaminhamento a um centro terciário especializado com experiência na avaliação e no tratamento da ICC terminal. Nessas circunstâncias, pode-se considerar o tratamento com recursos intensivos, como a terapia de ressincronização cardíaca, dispositivos de auxílio mecânico, intervenções cirúrgicas de alto risco e transplante cardíaco.

Apesar dos inúmeros avanços farmacoterápicos descritos neste capítulo, ainda há um prognóstico reservado para pacientes que sofrem de ICC grave ou terminal. Para esses pacientes, a iniciação empática de discussões sobre o fim da vida pode ser útil para se estabelecerem expectativas adequadas de tratamento compatíveis com o atendimento médico eficaz e centrado no paciente.

BIBLIOGRAFIA

- Abassi Z, Winaver J, Feuerstein GZ. The biochemical pharmacology of renin inhibitors: Implications for translational medicine in hypertension, diabetic nephropathy and heart failure: Expectations and reality. *Biochem Pharm*, **2009**, 78:933–940.
- AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet*, **1993**, 342:821–828.
- Arai Y, Fujimori A, Sudoh K, *et al.* Vasopressin receptor antagonists: Potential indications and clinical results. *Curr Opin Pharmacol*, **2007**, 7:124–129.
- Bigger JT Jr. Diuretic therapy, hypertension, and cardiac arrest. *N Engl J Med*, **1994**, 330:1899–1900.
- Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, *et al.* Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: The ESCAPE trial. *JAMA*, **2005**, 294:1625–1633.
- Bisognano JD, Weinberger HD, Bohlmeier TJ, *et al.* Myocardial-directed overexpression of the human β_1 -adrenergic receptor in transgenic mice. *J Mol Cell Cardiol*, **2000**, 32:817–830.
- Braunwald E, Bristow MR. Congestive heart failure: Fifty years of progress. *Circulation*, **2000**, 102(suppl IV):14–23.
- Bristow MR. β -Adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation*, **2000**, 101:558–569.
- Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, *et al.* Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. *Circulation*, **1996**, 94:2807–2816.
- Bristow MR, Linas S, Port DJ. Drugs in the treatment of heart failure. In: Zipes P, Libby P, eds. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 7th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia, **2005**, pp. 569–601.
- Brunton LL. A positive feedback loop contributes to the deleterious effects of angiotensin. *Proc Natl Acad Sci*, **2005**, 102:14483–14484.
- Chan AK, Sanderson JE, Wang T, *et al.* Aldosterone receptor antagonism induces reverse remodeling when added to angiotensin receptor blockade in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, **2007**, 50:591–596.
- Cohn JN. The management of chronic heart failure. *N Engl J Med*, **1996**, 335:490–498.
- Cohn JN. Treatment of infarct related heart failure: Vasodilators other than ACE inhibitors. *Cardiovasc Drugs Ther*, **1994**, 8:119–122.
- Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, *et al.* Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med*, **1986**, 314:1547–1552.
- Cohn JN, Franciosa JA. Vasodilator therapy of cardiac failure. *N Engl J Med*, **1977**, 297:254–258.
- Cohn JN, Goldstein SO, Greenberg BH, *et al.* A dose-dependent increase in mortality with vesnarinone among patients with severe heart failure. Vesnarinone Trial Investigators. *N Engl J Med*, **1998**, 339:1810–1816.
- Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, *et al.* A comparison of enalapril with hydralazine–isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*, **1991**, 325:303–310.
- Colucci WS, Packer M, Bristow MR, *et al.* Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *Circulation*, **1996**, 94:2800–2806.
- Communal C, Singh K, Pimentel DR, Colucci WS. Norepinephrine stimulates apoptosis in adult rat ventricular myocytes by activation of the β -adrenergic pathway. *Circulation*, **1998**, 98:1329–1334.
- CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med*, **1987**, 316:1429–1435.
- Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction: The CAPRICORN randomized trial. *Lancet*, **2001**, 357:1385–1390.
- Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: The OPTIMAAL randomized trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet*, **2002**, 360:752–760.
- Doehner W, Rauchhaus M, Florea VG, *et al.* Uric acid in cachectic and noncachectic patients with chronic heart failure: Relationship to leg vascular resistance. *Am Heart J*, **2001**, 141:792–799.
- Doehner W, Schoene N, Rauchhaus M, *et al.* Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol and endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: Results from 2 placebo-controlled studies. *Circulation*, **2002**, 105:2619–2624.
- Doggrell SA. CHARMed—The effects of candesartan in heart failure. *Expert Opin Pharmacother*, **2005**, 6:513–516.
- Dormans TP, van Meyel JJ, Gerlag PG, *et al.* Diuretic efficacy of high dose furosemide in severe heart failure: Bolus injection versus continuous infusion. *J Am Coll Cardiol*, **1996**, 28:376–382.
- Drexler H, Hayoz D, Munzel T, *et al.* Endothelial function in congestive heart failure. *Am Heart J*, **1993**, 126:761–764.
- Eichhorn EJ, Bristow MR. Medical therapy can improve the biological properties of the chronically failing heart. A new era in the treatment of heart failure. *Circulation*, **1996**, 94:2285–2296.
- Eichhorn EJ, Gheorghiade M. Digoxin—New perspective on an old drug. *N Engl J Med*, **2002**, 347:1394–1395.
- Ellison DH. Diuretic resistance: Physiology and therapeutics. *Semin Nephrol*, **1999**, 19:581–597.
- Erwin PA, Lin AJ, Golan DE, Michel T. Receptor-regulated dynamic S-nitrosylation of endothelial nitric-oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Biol Chem*, **2005**, 280:19888–19894.
- Farquharson CA, Struthers AD. Spironolactone increases nitric oxide bioactivity, improves endothelial vasodilator dysfunction, and suppresses vascular angiotensin I/angiotensin II conversion in patients with chronic heart failure. *Circulation*, **2000**, 101:594–597.
- Ferguson DW, Berg WJ, Sanders JS, *et al.* Sympathoinhibitory responses to digitalis glycosides in heart failure patients. Direct evidence from sympathetic neural recordings. *Circulation*, **1989**, 80:65–77.
- Feron O, Dessy C, Desager JP, *et al.* Hydroxy-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibition promotes endothelial nitric

- oxide synthase activation through a decrease in caveolin abundance. *Circulation*, **2001**, *103*:113–118.
- Finley JJ 4th, Konstam MA, Udelson JE. Arginine vasopressin antagonists for the treatment of heart failure and hyponatremia. *Circulation*, **2008**, *118*:410–421.
- Fonarow GC, Chelimsky-Fallick C, Stevenson LW, *et al.* Effect of direct vasodilation with hydralazine versus angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on mortality in advanced heart failure: The Hy-C trial. *J Am Coll Cardiol*, **1992**, *19*:842–850.
- Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, *et al.* Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation*, **1990**, *82*:1724–1729.
- Frey R, Mück W, Unger S, *et al.* Pharmacokinetics, pharmacodynamics, tolerability, and safety of the soluble guanylate cyclase activator cinaciguat (BAY 58-2667) in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol*, **2008**, *48*:1400–1410.
- Gheorghiade M, Gattis WA, O'Connor CM, *et al.* Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: A randomized controlled trial. *JAMA*, **2004**, *291*:1963–1971.
- Gheorghiade M, Konstam MA, Burnett JC Jr, *et al.* Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: The EVEREST Clinical Status Trials. *JAMA*, **2007**, *297*:1332–1343.
- GISSI-3: Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet*, **1994**, *343*:1115–1122.
- Givertz MM, Massie BM, Fields TK, *et al.* The effects of KW3902, an adenosine A₁-receptor antagonist, on diuresis and function in patients with acute decompensated heart failure and renal impairment or diuretic resistance. *J Am Coll Cardiol*, **2007**, *50*:1551–1660.
- Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature*, **1990**, *343*:425–430.
- Gottlieb SS. Management of volume overload in heart failure. In: Mann DL, ed. *Heart Failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. Saunders, Philadelphia, **2004**, pp. 595–602.
- Gottlieb SS, Brater DC, Thomas I, *et al.* BG9719 (CVT-124), an A₁ adenosine receptor antagonist, protects against the decline in renal function observed with diuretic therapy. *Circulation*, **2002**, *105*:1348–1353.
- Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of β -blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med*, **1998**, *339*:489–497.
- Hall SA, Cigarroa CG, Marcoux L, *et al.* Time course of improvement in left ventricular function, mass and geometry in patients with congestive heart failure treated with β adrenergic blockade. *J Am Coll Cardiol*, **1995**, *25*:1154–1161.
- Hampton JR, van Veldhuisen DJ, Kleber FX, *et al.* Randomised study of effect of ibopamine on survival in patients with advanced severe heart failure. Second Prospective Randomised Study of Ibopamine on Mortality and Efficacy (PRIME II) Investigators. *Lancet*, **1997**, *349*:971–977.
- Hare JM, Mangal B, Brown J, *et al.* Impact of oxypurinol in patients with symptomatic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, **2008**, *51*:2301–2309.
- Hernandez-Perera O, Perez-Sala D, Navarro-Antolin J, *et al.* Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Clin Invest*, **1998**, *101*:2711–2719.
- Hillege HL, Girbes AR, deKam PJ, *et al.* Renal function, neurohumoral activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation*, **2000**, *102*:203–210.
- Horwich TB, MacLellan R, Fonarow GC. Statin therapy is associated with improved survival in ischemic and non-ischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, **2004**, *43*:642–648.
- Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med*, **2003**, *348*:2007–2018.
- Jones R, Francis GS, Lauer MS. Predictors of mortality in patients with heart failure and preserved systolic function in The Digitalis Investigation Group trial. *J Am Coll Cardiol*, **2004**, *44*:1025–1029.
- Kamezaki F, Tasaki H, Yamashita K, *et al.* Angiotensin receptor blocker improves coronary flow velocity reserve in hypertensive patients: Comparison with calcium channel blocker. *Hypertens Res*, **2007**, *30*:699–706.
- Kasama S, Toyama T, Sumino H, *et al.* Additive effects of spironolactone and candesartan on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure. *J Nucl Med*, **2007**, *48*:1993–2000.
- Kass DA, Champion HC, Beavo JA. Phosphodiesterase type 5: Expanding roles in cardiovascular regulation. *Circ Res*, **2007**, *101*:1084–1095.
- Kelly RA, Smith TW. Recognition and management of digitalis toxicity. *Am J Cardiol*, **1992**, *69*:108G–119G.
- Kittleson M, Hurwitz S, Shah MR, *et al.* Development of circulatory-renal limitations to angiotensin-converting enzyme inhibitors identifies patients with severe heart failure and early mortality. *J Am Coll Cardiol*, **2003**, *41*:2029–2035.
- Kjekshus J, Pedersen TR, Olsson AG. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. *J Card Fail*, **1997**, *3*:249–254.
- Koesling D. Studying the structure and regulation of soluble guanylyl cyclase. *Methods*, **1999**, *19*:485–493.
- Konstam MA, Neaton JD, Poole-Wilson PA, *et al.* Comparison of losartan and captopril on heart failure-related outcomes and symptoms from the losartan heart failure survival study (ELITE II). *Am Heart J*, **2005**, *150*:123–131.
- Konstam MA, Rousseau MF, Kronenberg MW, *et al.* Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dysfunction in patients with heart failure. Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Investigators. *Circulation*, **1992**, *86*:431–438.
- Krikler DM. The foxglove, “The old woman from Shropshire” and William Withering. *J Am Coll Cardiol*, **1985**, *5*(A):3A–9A.
- Kum LC, Yip GW, Lee PW, *et al.* Comparison of angiotensin-converting enzyme inhibitor alone and in combination with irbesartan for the treatment of heart failure. *Int J Cardiol*, **2008**, *125*:16–21.
- Lahav M, Regev A, Ra'anani P, Theodor E. Intermittent administration of furosemide versus continuous infusion preceded by a loading dose for congestive heart failure. *Chest*, **1992**, *102*:725–731.
- Lapp H, Mitrovic V, Franz N, *et al.* Cinaciguat (BAY 58-2667) improves cardiopulmonary hemodynamics in patients with acute decompensated heart failure. *Circulation*, **2009**, *119*:2781–2788.
- Leopold JA, Dam A, Maron BA, *et al.* Aldosterone impairs vascular reactivity by decreasing glucose-6-phosphate dehydrogenase activity. *Nat Med*, **2007**, *13*:189–197.
- Lewis GD, Lachmann J, Camuso J, *et al.* Sildenafil improves exercise hemodynamics and oxygen uptake in patients with systolic heart failure. *Circulation*, **2007**, *115*:59–66.
- Liao JK. Effects of statins on 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibition beyond low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol*, **2005**, *96*:24F–33F.

- Maron BA, Zhang YY, Handy DE, *et al.* Aldosterone increases oxidant stress to impair guanylyl cyclase activity by cysteinyl thiol oxidation in vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem*, **2009**, 284:7665–7672.
- Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, *et al.* Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, **2008**, 359:2456–2467.
- McCurley JM, Hanlon SU, Wei SK, *et al.* Furosemide and the progression of left ventricular dysfunction in experimental heart failure. *J Am Coll Cardiol*, **2004**, 44:1301–1307.
- McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, *et al.* Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: Randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation*, **1999**, 100:1056–1064.
- McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, *et al.* Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: The CHARM-Added trial. *Lancet*, **2003**, 362:767–771.
- McMurray JJ, Pitt B, Latini R, *et al.* Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circ Heart Fail*, **2008**, 1:17–24.
- MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*, **1999**, 353:2001–2007.
- Münzel T, Daiber A, Mülsch A. Explaining the phenomenon of nitrate tolerance. *Circ Res*, **2005**, 97:618–628.
- Münzel T, Kurz S, Rajagopalan S, *et al.* Hydralazine prevents nitroglycerin tolerance by inhibiting activation of a membrane-bound NADH oxidase. A new action for an old drug. *J Clin Invest*. **1996**, 98:1465–1470.
- Packer M, Bristow MR, Cohn JN, *et al.* The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med*, **1996**, 334:1349–1355.
- Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, *et al.* Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med*, **1991**, 325:1468–1475.
- Packer M, Fowler MB, Roecker EB, *et al.* Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effects of carvedilol on morbidity of patients with severe chronic heart failure: Results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*, **2002**, 106:2194–2199.
- Packer M, Gheorghiade M, Young JB, *et al.* Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. RADIANCE Study. *N Engl J Med*, **1993**, 329:1–7.
- Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, *et al.* Comparative effects of low and high doses of the angiotensin converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival (ATLAS) Study Group. *Circulation*, **1999**, 100:2312–2318.
- Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, *et al.* Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival And Ventricular Enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med*, **1992**, 327:669–677.
- Pitt B, Remme W, Zannad F, *et al.*, and the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*, **2003**, 348: 1309–1321.
- Pitt B, Segal R, Martinez FA, *et al.* Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet*, **1997**, 349:747–752.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, *et al.* The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*, **1999**, 341:709–717.
- Sanoski CA. Aliskiren: An oral direct renin inhibitor for the treatment of hypertension. *Pharmacotherapy*, **2009**, 29:193–212.
- Sawyer DB, Colucci WS. Mitochondrial oxidative stress in heart failure: “Oxygen wastage” revisited. *Circ Res*, **2000**, 86: 119–120.
- Solomon SD, Appelbaum E, Manning WJ, *et al.* Effect of the direct renin inhibitor aliskiren, the angiotensin receptor blocker losartan, or both on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation*, **2009**, 119:530–537.
- Solomon SD, Janardhanan R, Verma A, *et al.* Effect of angiotensin receptor blockade and antihypertensive drugs on diastolic function in patients with hypertension and diastolic dysfunction: A randomized trial. *Lancet*, **2007**, 369:2079–2087.
- St. John Sutton M, Pfeffer MA, Plappert T, *et al.* Quantitative two-dimensional echocardiographic measurements are major predictors of adverse cardiovascular events after acute myocardial infarction. The protective effects of captopril. *Circulation*, **1994**, 89:68–75.
- Staessen JA, Li Y, Richart T. Oral renin inhibitors. *Lancet*, **2006**, 368:1449–1456.
- Stasch JP, Schmidt PM, Nedvetsky PI, *et al.* Targeting the heme-oxidized nitric oxide receptor for selective vasodilatation of diseased blood vessels. *J Clin Invest*, **2006**, 116:2552–2561.
- Studies On Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med*, **1992**, 327:685–691.
- Swedberg K. Initial experience with β blockers in dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, **1993**, 71:30C–38C.
- Taylor AL, Ziesche S, Yancy CW, *et al.* Early and sustained benefit on event-free survival and heart failure hospitalization from fixed-dose combination of isosorbide dinitrate/hydralazine: Consistency across subgroups in the African-American Heart Failure Trial. *Circulation*, **2007**, 115:1747–1753.
- Udelson JE, Orlandi C, Ouyang J, *et al.* Acute hemodynamic effects of tolvaptan, a vasopressin V_2 receptor blocker, in patients with symptomatic heart failure and systolic dysfunction: An international, multicenter, randomized, placebo controlled trial. *J Am Coll Cardiol*, **2008**, 52:1540–1545.
- Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE, *et al.* Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: Results of the PROVED trial. PROVED Investigative Group. *J Am Coll Cardiol*, **1993**, 22:955–962.
- Varin R, Mulder P, Tamion F, *et al.* Improvement of endothelial function by chronic angiotensin-converting enzyme inhibition in heart failure: Role of nitric oxide, prostanoids, oxidant stress, and bradykinin. *Circulation*, **2000**, 27:351–356.
- Villarreal F, ed. *Interstitial Fibrosis in Heart Failure*. Springer, New York, **2005**.
- Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, *et al.* Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. *Lancet*, **1993**, 342:1441–1446.
- Wang W, Chen JS, Zucker IH. Carotid sinus baroreceptor sensitivity in experimental heart failure. *Circulation*, **1990**, 81:1959–1966.

- Weber KT. Efficacy of aldosterone receptor antagonism in heart failure: Potential mechanisms. *Curr Heart Fail Rep*, **2004**, *1*:51–56.
- White HD, Aylward PE, Huang Z, *et al*. Mortality and morbidity remain high despite captopril and/or Valsartan therapy in elderly patients with left ventricular systolic dysfunction, heart failure, or both after acute myocardial infarction: Results from the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *Circulation*, **2005**, *112*:3391–3399.
- Yan C, Ding B, Shishido T, Chang-Hoon Woo C-H, *et al*. Activation of extracellular signal-regulated kinase 5 reduces cardiac apoptosis and dysfunction via inhibition of a phosphodiesterase 3A/inducible cAMP early repressor feedback loop. *Circ Res*, **2007**, *100*:510–519.
- Yusuf S, Pfeffer M, Swedberg K, *et al*. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: The CHARM-Preserved trial. *Lancet*, **2003**, *362*: 777–781.

Aproximadamente umas 60 vezes por minuto, as células cardíacas despolarizam-se e repolarizam-se para formar os potenciais de ação cardíacas. A forma e a duração de cada potencial de ação são determinadas pela atividade dos complexos proteicos que constituem os canais iônicos existentes nas membranas de cada célula. Os genes que codificam a maior parte dessas proteínas foram identificados. Assim, cada batimento cardíaco resulta do comportamento eletrofisiológico altamente integrado de várias proteínas existentes sobre múltiplas células cardíacas. A função dos canais iônicos pode ser perturbada por mutação/polimorfismo hereditário, isquemia aguda, estímulos simpáticos ou pela cicatrização do miocárdio, de modo a gerar anormalidades do ritmo cardíaco, ou arritmias. Os fármacos antiarrítmicos disponíveis suprimem as arritmias, bloqueando o fluxo por meio de canais iônicos específicos ou alterando a função autonômica. Uma compreensão mais complexa das bases moleculares do ritmo cardíaco normal e anormal pode levar à identificação de novos alvos para a ação de fármacos antiarrítmicos e, talvez, de melhores tratamentos.

As arritmias podem variar de manifestações clínicas assintomáticas e incidentais até anormalidades potencialmente fatais. Os mecanismos subjacentes às arritmias cardíacas foram identificados em experimentos celulares e em animais. Em algumas arritmias humanas, os mecanismos precisos são conhecidos e o tratamento pode ser direcionado especificamente para esses mecanismos. Em outros casos, os mecanismos podem ser apenas inferidos e a escolha dos fármacos baseia-se em grande parte nos resultados da experiência prévia. O tratamento com fármacos antiarrítmicos pode ter dois objetivos: o fim de uma arritmia em curso ou a prevenção de uma arritmia. Infelizmente, os fármacos antiarrítmicos não apenas controlam as arritmias, mas também podem causá-las, em especial durante o tratamento a longo prazo. Assim, a prescrição de fármacos antiarrítmicos requer que os fatores precipitantes sejam excluídos ou minimizados, que se tenha um diagnóstico preciso do tipo de arritmia (e dos seus possíveis mecanismos) e que haja razões para acreditar, por parte de quem prescreve,

que o tratamento medicamentoso será benéfico e seus riscos podem ser minimizados.

PRINCÍPIOS DE ELETROFISIOLOGIA CARDÍACA

O fluxo de íons através das membranas celulares as correntes que formam os potenciais de ação cardíacos. Os fatores que determinam a magnitude de cada corrente individual e a sua modulação por fármacos podem ser explicados nos níveis celulares e moleculares (Priori e cols., 1999; Nerbonne e Kass, 2005). Entretanto, o potencial de ação é uma entidade altamente integrada: mudanças em uma corrente quase que inevitavelmente produzem alterações secundárias em outras correntes. A maioria dos fármacos antiarrítmicos afeta mais de uma corrente iônica e muitos exercem efeitos ancilares, como a modificação da contratilidade cardíaca ou da função do sistema nervoso autônomo. Assim, os fármacos antiarrítmicos habitualmente exercem ações múltiplas e podem ser, em diferentes pacientes, benéficos ou prejudiciais (Roden, 1994; Priori e cols., 1999).

A célula cardíaca em repouso: a membrana permeável ao K^+

Os íons movem-se por meio das membranas celulares em resposta a gradientes elétricos e de concentração. Eles não cruzam a dupla camada lipídica, mas passam através de canais ou transportadores iônicos específicos. A célula cardíaca normal em repouso mantém um potencial transmembrânico, negativo com relação ao exterior, de aproximadamente 80-90 mV; esse gradiente é estabelecido por bombas, especialmente a Na^+ , K^+ -ATPase, e por cargas aniônicas fixas no interior das células. Há um gradiente elétrico e um gradiente de concentração que poderiam deslocar os íons Na^+ para o interior das células em repouso (Figura 29-1). Entretanto, os canais de Na^+ , que permitiriam aos íons Na^+ mover-se ao longo desse gradiente estão fechados nos potenciais transmembrânicos negativos, de modo que o Na^+ não penetra nas células cardíacas normais em repouso. Em contraste, um tipo específico de proteína que serve de canal para o K^+ (o canal de influxo regenerador) está em uma conformação aberta nos potenciais negativos. Por esse motivo, em potenciais negativos, o K^+ pode mover-se através desses canais, cruzando a membrana celular em resposta a gradientes elétricos ou de concentração (Figura 29-1). Para cada íon individual, há um potencial de equilíbrio E_x , do qual não resultam quaisquer forças motrizes

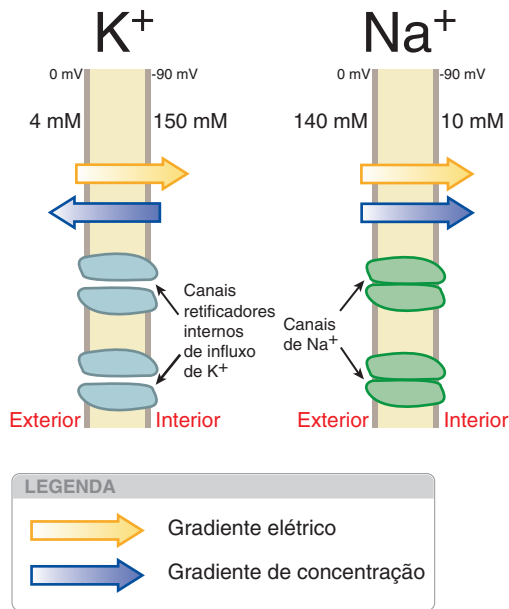


Figura 29-1 Gradientes elétricos e químicos de Na^+ e K^+ em uma célula cardíaca em repouso. Os canais retificadores internos (de influxo) de K^+ estão abertos (à esquerda), possibilitando que os íons K^+ cruzem a membrana e que o potencial transmembrânico se aproxime do E_K . Em contraste, o Na^+ não penetra na célula, apesar da grande força de impulsão resultante, porque nas células em repouso as proteínas do canal de Na^+ estão na conformação fechada (à direita).

que desloquem o íon através da membrana. O E_x pode ser calculado usando a equação de Nernst:

$$E_x = - (RT/FZ_x) \ln ([x]_i / [x]_o)$$

onde Z_x é a valência do íon, T é a temperatura absoluta, R é a constante gasosa, F é a constante de Faraday, $[x]_o$ é a concentração extracelular do íon e $[x]_i$ é a concentração intracelular. Para os valores típicos relativos ao K^+ , $[\text{K}]_o = 4 \text{ mM}$ e $[\text{K}]_i = 140 \text{ mM}$, o potencial de equilíbrio E_K , calculado para o K^+ , é de -94 mV . Não há, assim, forças remanescentes que movam os íons de K^+ para o interior ou para fora das células quando o potencial transmembrânico é de -94 mV , um potencial próximo ao de repouso. Se a $[\text{K}]_o$ é elevada para 10 mM , como pode ocorrer em doenças como insuficiência renal ou isquemia miocárdica, o E_K calculado se eleva para -70 mV . Nessa situação, há uma concordância entre as alterações do E_K teórico, decorrentes a mudanças da $[\text{K}]_o$, e o potencial transmembrânico realmente medido, indicando que a célula normal em repouso é permeável ao K^+ (porque os canais de influxo regenerador estão abertos) e que a $[\text{K}]_o$ é a principal determinante do potencial de repouso.

Potencial de ação cardíaco

A corrente transmembrana, através dos canais iônicos dependentes de voltagem, é o determinante principal da morfologia e da duração do potencial de ação cardíaco. Os canais são complexos macromoleculares que consistem em uma subunidade α formadora de poro, assim como subunidades β e outras proteínas acessórias. Esses canais são proteínas transmembrana que consistem em um domínio sensível à voltagem, um filtro de seletividade, um poro de condução e frequentemente uma partícula de inativação. Em resposta a mudanças no

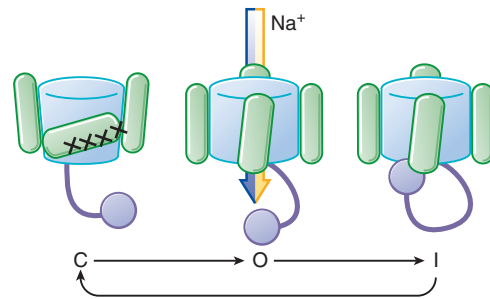


Figura 29-2 Alterações conformacionais dependentes de voltagem determinam o fluxo de corrente por meio dos canais de Na^+ . Nos potenciais hiperpolarizados, o canal está em uma conformação fechada e sem nenhum fluxo de corrente (esquerda). À medida que começa a despolarização, o poro se abre, possibilitando a condução (meio). E, finalmente, à medida que a despolarização é mantida, uma partícula intracelular bloqueia o fluxo de corrente, tornando o canal não condutor nesse estado inativado (direita).

potencial transmembrana local, canais iônicos sofrem mudanças que possibilitam ou evitam o fluxo iônico por meio do poro condutor ao longo de seu gradiente eletroquímico (Figura 29-2).

Para iniciar um potencial de ação, um miócito cardíaco em repouso é despolarizado acima de um potencial limiar. Em geral, por meio de junções de hialo por um miócito vizinho. Com despolarização da membrana, as proteínas do canal de Na^+ alteram sua conformação, passando do estado “fechado” (em repouso) para o “aberto” (condutor) (Figura 29-2), o que permite que até 10^7 íons de Na^+ entrem em cada célula por segundo, deslocando o potencial transmembrânico em direção ao E_{Na} ($+65 \text{ mV}$). Esse surto de íons Na^+ dura cerca de um milissegundo, após isto a proteína, que serve de canal para o Na^+ , rapidamente altera sua conformação, passando do estado “aberto” para o “inativado”, não condutor (Figura 29-2). A inclinação máxima do traço ascendente da fase 0 ($dV/dt_{\text{máx}}$, ou $V_{\text{máx}}$) do potencial de ação (Figura 29-3) é amplamente governada pela corrente de Na^+ e desempenha um papel importante na velocidade de condução de um potencial de ação de propagação. Sob condições normais, os canais de Na^+ , uma vez inativados, não podem reabrir até que reassumam a conformação fechada. Entretanto, uma pequena população de canais de Na^+ continua a abrir-se durante o platô do potencial de ação (Figura 29-3), promovendo mais corrente de influxo. Determinadas mutações na isoforma cardíaca do canal de Na^+ também podem aumentar o número de canais que não inativam de maneira adequada, prolongando assim o potencial de ação e provocando uma forma de síndrome de QT longo congênita (Keating e Sanguinetti, 2001). Entretanto, à medida que a membrana celular se repolariza, a negatividade do potencial de membrana move as proteínas do canal de Na^+ de sua conformação inativada para a “fechada”. A relação entre a disponibilidade de canais de Na^+ e o potencial transmembrânico é um importante determinante da condução e da refratariedade em muitas células.

As alterações do potencial transmembrânico, geradas pela corrente de influxo de Na^+ , produzem, por seu turno, uma série de aberturas (em alguns casos seguidas de inativação) de outros canais (Figura 29-3). Por exemplo, quando uma célula é despolarizada pela corrente de Na^+ , canais transitórios externos de K^+ (de efluxo) rapidamente alteram sua conformação de modo a entrar em um estado aberto, ou condutor. Como o potencial transmembrânico no final da fase 0 é positivo em relação ao E_K , a abertura dos canais de transitórios externos (de efluxo) resulta em uma corrente de efluxo ou repolarizante de K^+ (denominada I_{TO}), que contribui para o “entalhe”

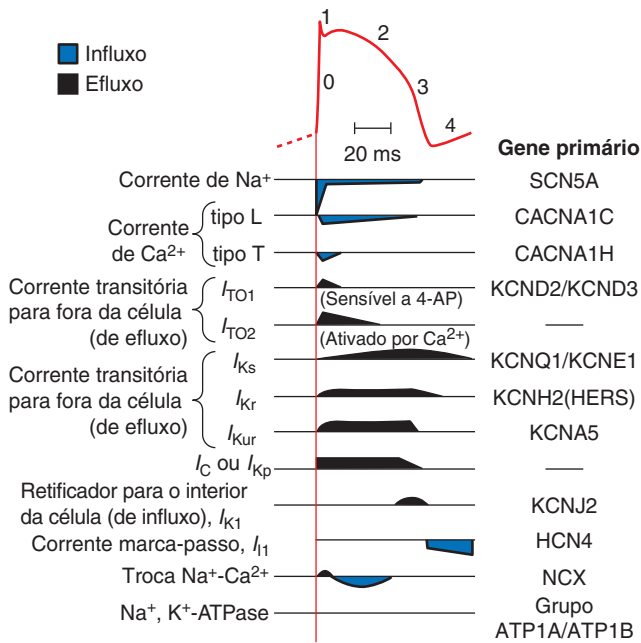


Figura 29-3 Relação entre um hipotético potencial de ação do sistema de condução e o curso temporal das correntes que o geram. As magnitudes das correntes não estão em escala; a corrente de Na⁺ é ordinariamente 50 vezes maior do que qualquer outra corrente, embora a parte que ainda persiste no platô (fase 2) seja pequena. Múltiplos tipos de corrente de Ca²⁺, de correntes transitórias para fora da célula (de efluxo) (I_{TO}) e de correntes regeneradoras tardias (I_K) foram identificados. Cada uma representa uma proteína diferente que serve de canal, associada a subunidades auxiliares (modificadoras da função). A 4-AP (4-aminopiridina) é um bloqueador de canais de K⁺ amplamente utilizado *in vitro*. A I_{TO2} pode ser uma corrente de Cl⁻ em algumas espécies. Os componentes da I_K foram separados com base na rapidez com que são ativados: lentamente (I_{Ks}), rapidamente (I_{Kr}) ou ultrarrapidamente (I_{Kur}). A corrente, independente de tempo e ativada por voltagem, pode ser produzida por Cl⁻ (I_{Cl}) ou K⁺ (I_{Kp}, onde *p* está por platô). Os genes que codificam as principais proteínas formadoras de poro foram clonados para a maioria dos canais mostrados aqui e estão incluídos na coluna da direita. A coluna à direita lista os genes primários que codificam vários canais iônicos e transportadores.

observado da fase 1 dos potenciais de ação desde esses tecidos. Assim como os canais de Na⁺, os canais de K⁺ de retificador para o interior da célula (de influxo) inativam-se rapidamente. Durante o platô da fase 2 de um potencial de ação cardíaco normal, correntes despolarizantes, para fora da célula que fluem primariamente por meio de canais de Ca²⁺, são equilibradas por correntes retificadoras de K⁺ para dentro das células, que fluem principalmente por meio de canais de K⁺ (“regeneração tardia”). As correntes regeneradoras tardias (coletivamente denominadas I_K) aumentam com o tempo, ao passo que as correntes de Ca²⁺ inativam-se (e desse modo diminuem com o tempo); como resultado, as células cardíacas repolarizam (fase 3) centenas de milissegundos após a abertura inicial dos canais de Na⁺. Algumas mutações nos genes que codificam os canais de K⁺ repolarizantes são responsáveis pelas formas mais comuns da síndrome de QT longo congênita (Nerbonne e Kass, 2005). A identificação desses canais específicos permitiu caracterizar, mais precisamente, os efeitos farmacológicos dos fármacos antiarrítmicos. Um mecanismo comum pelo qual os fármacos prolongam os potenciais de ação cardíacos e provocam arritmias é a inibição de uma corrente regeneradora tardia

específica, I_{Kr}, gerada pela expressão do gene humano relacionado com o éter-a-go-go (HERG). A proteína do canal iônico gerada pela expressão do HERG difere dos outros canais iônicos em importantes aspectos estruturais que a tornam muito mais suscetível ao bloqueio por fármacos; entender essas restrições estruturais é o primeiro passo importante para a concepção de fármacos sem as propriedades bloqueadoras da I_{Kr} (Mitcheson e cols., 2000). Evitar o bloqueio do canal I_{Kr}/HERG tornou-se uma importante questão no desenvolvimento de novos fármacos antiarrítmicos (Roden, 2004).

Heterogeneidade do potencial de ação no coração

A diversidade de potenciais de ação, observada em todas as diferentes regiões do coração, desempenha um papel na compreensão dos perfis farmacológicos de fármacos antiarrítmicos. Essa descrição geral do potencial de ação e das correntes que o originam deve ser modificada em certos tipos celulares (Figura 29-4), devido a uma variabilidade na expressão dos canais iônicos e bombas de transporte iônico eletrogênicas. No ventrículo, a duração do potencial de ação (DPA) e a forma variam em toda a parede de cada câmara, assim como apicobasalmente (Figura 29-4). No sistema vizinho de His-Purkinje, os potenciais de ação são caracterizados por um potencial de platô mais hiperpolarizado, pelo prolongamento do potencial de ação devido a expressão divergente do canal iônico e pelas diferenças no manuseio intercelular de Ca²⁺. As células atriais têm potenciais de ação curtos porque a I_{TO} é maior, e uma corrente de K⁺ repolarizante adicional, ativada pelo neurotransmissor acetilcolina, está presente. Consequentemente, a estimulação vagal encurta ainda mais os potenciais de ação atriais. As células dos nodos sinusal e atrioventricular (AV) carecem de correntes de Na⁺ substanciais e a despolarização é atingida pelo movimento de Ca²⁺ ao longo da membrana. Além disso, essas células, bem como as do sistema de condução, normalmente exibem o fenômeno de despolarização diastólica espontânea, ou da fase 4, e assim alcançam espontaneamente o limiar para gerar um novo potencial de ação. A taxa de disparo espontâneo é mais rápida nas células do nodo sinusal, as quais, por esse motivo, atuam como o marca-passo natural do coração. Vários canais iônicos e bombas de transporte estão subjacentes às correntes do marca-passo no coração. Uma das correntes de marca-passo responsáveis por essa automaticidade é gerada por meio de canais de K⁺ especializados, os canais dependentes de nucleotídeos cíclicos ativados por hiperpolarização (HCN) que são permeáveis ao potássio e sódio (Cohen e Robinson, 2006). Outro mecanismo importante e responsável pela automaticidade é a liberação espontânea repetitiva de Ca²⁺ do retículo sarcoplasmático (RS), um retículo endoplasmático especializado e encontrado nas células do músculo estriado (Vinogradova e Lakatta, 2009). O aumento do Ca²⁺ citosólico provoca despolarizações da membrana enquanto o Ca²⁺ é expulso da célula por meio do permutador eletrogênico Na-Ca (NCX). Além disso, as células do nodo sinusal não possuem correntes repolarizantes, para fora da célula, que são os principais responsáveis pela proteção do miocárdio em funcionamento contra despolarizações espontâneas da membrana.

Técnicas biológicas moleculares e eletrofisiológicas aperfeiçoaram a descrição dos canais iônicos importantes para o funcionamento normal das células cardíacas e identificaram canais que podem ser particularmente importantes em condições patológicas. Por exemplo, as correntes transitórias para fora das células e regeneradoras tardias resultam de múltiplos subtipos de canais iônicos (Tseng e Hoffman, 1989; Sanguinetti e Jurkiewicz, 1990) (Figura 29-3).

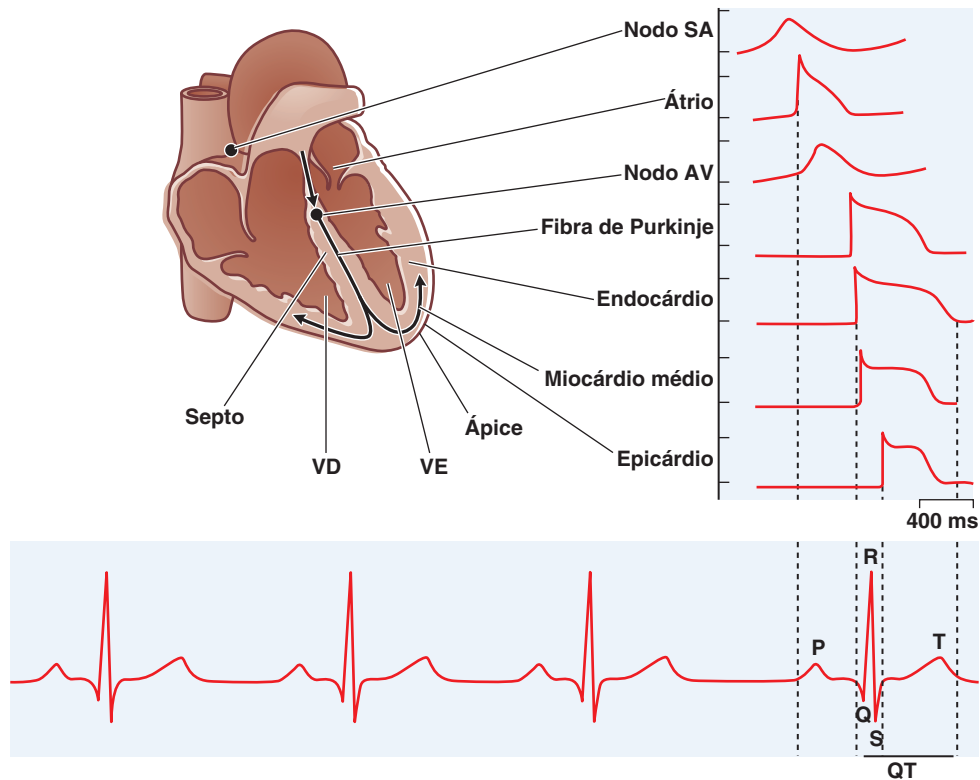


Figura 29-4 Propagação normal do impulso. A figura mostra os potenciais de ação de diferentes regiões do coração (*alto*) para um batimento normal e suas contribuições para o ECG macroscópico (*embaixo*). AV, atrioventricular; VE, ventrículo esquerdo; VD, ventrículo direito; SA, sinoatrial. (Utilizado com permissão de The Am Physiol Soc. Nerbonne and Kass, *Physiol Ver*; 2005.)

A hiperpolarização evocada pela acetilcolina resulta da ativação de um canal de K^+ formado pela hetero-oligomerização de proteínas do canal múltiplas e distintas (Krapivinsky e cols., 1995). A compreensão de que entidades molecularmente diversas são úteis para a regulação do potencial de ação cardíaco é importante porque os fármacos podem almejar um subtipo de canal seletivamente. Além disso, proteínas de modificação da função auxiliares (os produtos de diversos genes) foram identificados para a maioria dos canais iônicos.

Manutenção da homeostase iônica intracelular

A cada potencial de ação, o interior da célula ganha íons Na^+ e perde íons K^+ . Para manter a homeostase intracelular, um mecanismo, ou bomba, de troca de Na^+-K^+ dependente de ATP é ativado na maioria das células. Essa Na^+ , K^+ -ATPase expelle três íons de Na^+ para cada dois íons K^+ transferidos do exterior para o interior da célula; consequentemente, o bombeamento gera, por si só, uma corrente para fora da célula (repolarizante).

Normalmente, o Ca^{2+} intracelular basal é mantido em níveis muito baixos (< 100 nM). Em miócitos cardíacos, a entrada de Ca^{2+} na célula, durante cada potencial de ação através de canais de Ca^{2+} do tipo L, é um sinal para que o retículo sarcoplasmático libere suas reservas de Ca^{2+} . O efluxo de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático ocorre por meio dos canais de liberação de Ca^{2+} do receptor de rianodina (RiR2) e o aumento resultante do Ca^{2+} intracelular subsequentemente desencadeia processos contráteis dependentes de Ca^{2+} (= acoplamento excitação-contracção). A remoção do Ca^{2+} intracelular é feita por Ca^{2+} -ATPase (que move os íons Ca^{2+} de volta para

o retículo sarcoplasmático) e por NCX, que troca três íons Na^+ do exterior por cada íon Ca^{2+} expelido. A regulação anormal do Ca^{2+} intracelular tem sido cada vez mais descrita na insuficiência cardíaca e contribui para arritmias nesse contexto. Além disso, as mutações que perturbam a atividade normal de canais RiR2 e isoforma cardíaca de calsequestrina foram ligadas à taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC), demonstrando assim uma ligação direta entre a liberação espontânea de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático e as arritmias cardíacas (Mohamed e cols., 2007). A inibição dos canais de RiR2 com flecainida parece evitar TVPC em modelos murinos e em seres humanos (Watanabe e cols., 2009). Assim, tanto na TVPC quanto na cardiopatia, o receptor de rianodina cardíaco tornou-se um alvo intrigante para as futuras terapias medicamentosas antiarrítmicas.

Propagação do impulso e o eletrocardiograma

Os impulsos cardíacos normais originam-se no nódo sinusal. A propagação do impulso no coração depende de dois fatores: a magnitude da corrente despolarizante (habitualmente uma corrente de Na^+) e a geometria das conexões elétricas célula a célula. As células cardíacas são relativamente longas, finas e bem acopladas umas às outras por meio de proteínas especializadas que formam junções comunicantes em suas extremidades; as junções comunicantes laterais (“transversas”) são mais esparsas. Consequentemente, os impulsos se disseminam ao longo das células 2-3 vezes mais rápido que por meio delas. Essa condução “anisotrópica” (dependente da direção) pode ser um fator na gênese de certas arritmias descritas adiante (Priori e cols., 1999). Uma vez que tenham

deixado o nodo sinusal, os impulsos propagam-se rapidamente por meio dos átrios, produzindo a sístole atrial e a onda P do eletrocardiograma de superfície (ECG; Figura 29-4). A propagação torna-se notavelmente mais lenta quando passa pelo nodo AV, onde a corrente de influxo (através dos canais de Ca^{2+}) é muito menor que a corrente de Na^+ nos átrios, ventrículos e sistema de condução subendocárdico. Esse atraso na condução permite à contração atrial impelir o sangue para o interior do ventrículo, otimizando assim o débito cardíaco. Após deixarem o nodo AV, os impulsos entram no sistema de condução, onde as correntes de Na^+ são maiores que em qualquer outro local e a propagação é correspondentemente mais rápida, chegando a 0,75 m/s longitudinalmente. A ativação dissemina do sistema His-Purkinje no endocárdio dos ventrículos para todo o restante dos ventrículos, estimulando a contração ventricular coordenada. Essa ativação elétrica manifesta-se como o complexo QRS no ECG. Devido à heterogeneidade mencionada nos DPA ventriculares, a onda T do ECG, que representa repolarização ventricular, é mais larga do que o complexo QRS e de polaridade oposta ao que se esperaria se a repolarização seguisse diretamente a ativação.

O ECG pode ser usado como um simples guia de algumas propriedades do tecido cardíaco (Figura 29-4):

- A frequência cardíaca reflete o automatismo do nodo sinusal.
- A duração do intervalo PR reflete o tempo de condução no nodo AV.
- A duração do QRS reflete o tempo de condução nos ventrículos.
- O intervalo QT é uma medida da DPA.

Refratariedade e falha na condução

Nas células atriais, ventriculares e de His-Purkinje, se um único potencial de ação for reestimulado muito precocemente durante o platô, nenhum canal de Na^+ estará disponível para abrir, de modo que não haverá corrente de influxo e nenhum potencial de ação será gerado: nesse ponto, a célula é chamada de refratária (Figura 29-5). Por outro lado, se um estímulo ocorre após a célula ter-se repolarizado completamente, os canais de Na^+ já estarão recuperados da inativação e haverá um traço ascendente normal, dependente do canal de Na^+ com a mesma amplitude do traço ascendente anterior (Figura 29-5A). Se o estímulo ocorrer durante a fase 3 do potencial de ação, o traço ascendente do potencial de ação prematuro é mais lento e de menor magnitude. A magnitude depende do número de canais de Na^+ já recuperados da inativação (Figura 29-5B). A recuperação da inativação é mais rápida nos potenciais de membrana mais hiperpolarizados. Assim, o que determina a refratariedade é a recuperação dos canais de Na^+ dependentes da voltagem, desde a inativação. A refratariedade é frequentemente medida verificando se a aplicação de estímulos prematuros a preparações de tecidos (ou ao coração inteiro) resulta na propagação de impulsos. Embora a magnitude da corrente de Na^+ seja um determinante da propagação de batimentos prematuros, a geometria celular também tem importância em preparações multicelulares. A propagação a partir da célula requer fluxo de corrente do primeiro local de ativação, podendo falhar se a corrente de influxo for insuficiente para estimular ativação em muitas células vizinhas. O *período refratário efetivo* (PRE) é o intervalo de tempo mais longo em que um estímulo prematuro falha em gerar uma resposta propagada e é frequentemente usado para descrever os efeitos de um fármaco no tecido intacto.

A situação é diferente no tecido cuja despolarização é amplamente controlada por corrente de canais de Ca^{2+} como o nodo AV.

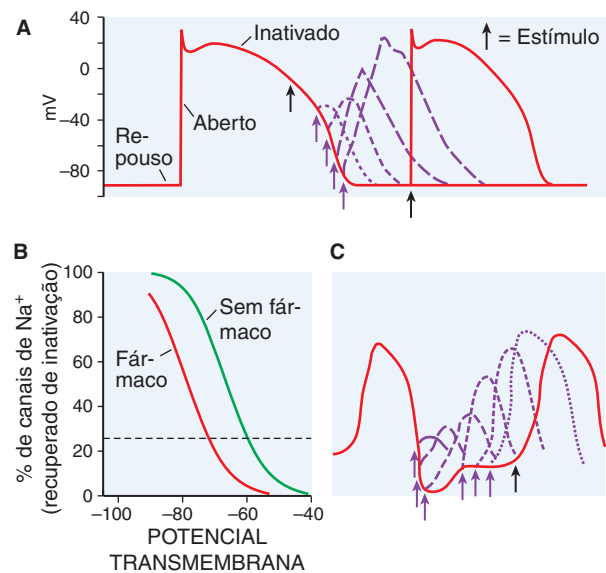


Figura 29-5 Diferenças qualitativas nas respostas dos tecidos nodal e condutor a estímulos prematuros. **A.** Com estímulo muito prematuro (seta preta) no miocárdio ventricular, todos os canais de Na^+ estão ainda no estado inativado, e não há traço ascendente. À medida que o potencial de ação repolariza, os canais de Na^+ recuperam-se do estado inativado para o estado de repouso, a partir do qual a abertura pode ocorrer. A inclinação da ascensão da fase 0 dos potenciais de ação prematuros (violetas) é maior com os estímulos mais tardios, porque a recuperação da inativação é dependente da voltagem. **B.** Relação entre o potencial transmembrânico e o grau em que os canais de Na^+ se recuperam da inativação. A linha tracejada indica 25% de recuperação. A maioria dos fármacos que bloqueiam o canal de Na^+ desloca essa relação para a esquerda. **C.** Em tecidos nodais, os estímulos prematuros estão deprimidos, mesmo após a plena repolarização do potencial de ação estar deprimida; a recuperação do estado de inativação é dependente de tempo.

Como os canais de Ca^{2+} têm uma recuperação mais lenta desde a inativação, esses tecidos com frequência são chamados de resposta lenta, em contraste com os de resposta rápida nos outros tecidos cardíacos (Figura 29-5C). Mesmo que um potencial de ação dependente de canal de Ca^{2+} tenha se repolarizado para o seu potencial de repouso inicial, nem todos os canais de Ca^{2+} estarão disponíveis para reexcitação. Portanto, um estímulo extraordinário aplicado logo após a repolarização é completo e gera uma corrente de Ca^{2+} reduzida, que pode propagar-se devagar para as células adjacentes antes de extinguir-se. Um estímulo extraordinário aplicado mais tarde resultará em uma corrente de Ca^{2+} maior e de propagação mais rápida. Assim, em tecidos dependentes de canais de Ca^{2+} , que não incluem apenas o nodo AV, mas também tecidos cujas características intrínsecas foram alteradas por fatores como isquemia miocárdica, a refratariedade é prolongada e a propagação ocorre lentamente. A condução que exhibe essa dependência do momento em que são aplicados os estímulos prematuros é denominada *decremental*. A condução lenta no coração, um fator crítico na gênese das arritmias reentrantes (ver próxima seção), também pode ocorrer quando as correntes de Na^+ estão reduzidas por doença ou pela despolarização da membrana (p. ex., $[\text{K}]_o$ elevada), resultando em menor disponibilidade de canais de Na^+ no estado de equilíbrio (Figura 29-5B).

Ocorre arritmia quando há uma perturbação da sequência normal de iniciação e propagação do impulso. Um defeito na iniciação do impulso, no nodo sinusal, pode resultar em frequências cardíacas baixas (bradiarritmias), enquanto a falha na propagação normal dos potenciais de ação do átrio para o ventrículo resulta na omissão de batimentos (o comumente chamando “bloqueio cardíaco”) que, habitualmente, reflete uma anormalidade no nodo AV ou no sistema de His-Purkinje. Essas anormalidades podem ser causadas por fármacos (Quadro 29-1) ou doença cardíaca estrutural; no último caso, pode ser necessário um marca-passo cardíaco permanente.

Ritmos cardíacos anormalmente rápidos (taquiarritmias) são problemas clínicos comuns, que podem ser tratados com fármacos antiarrítmicos. Três principais mecanismos subjacentes foram identificados: a intensificação do automatismo, o automatismo desencadeado e a reentrada. Esses frequentemente são mecanismos inter-relacionados, pois os dois primeiros com frequência servem para iniciar a reentrada.

Intensificação do automatismo

A intensificação do automatismo pode ocorrer em células que normalmente exibem despolarização diastólica — os nodos sinusal e AV e o sistema de His-Purkinje. A estimulação β -adrenérgica, a hipopotassemia e o estiramento mecânico das células do músculo cardíaco aumentam a inclinação da fase 4 e, desse modo, aceleram a frequência do marca-passo, ao passo que a *acetilcolina* reduz a frequência do marca-passo por diminuir a inclinação da fase 4 e promover hiperpolarização (tornando o potencial diastólico máximo mais negativo). Além disso, pode haver comportamento automático em locais que, ordinariamente, carecem de atividade marca-passo espontânea; por exemplo, a despolarização das células ventriculares (p. ex., por isquemia) pode produzir automatismo “anormal”. Quando os impulsos se propagam de uma região em que houve a intensificação do automatismo normal, ou em que o automatismo é anormal, excitando o restante do coração, podem ocorrer arritmias mais complexas a partir da indução da reentrada funcional.

Pós-despolarizações e automatismo desencadeado

Sob determinadas condições fisiopatológicas, um potencial de ação cardíaco normal pode ser interrompido ou seguido por uma despolarização anormal (Figura 34-6). Se essa despolarização anormal alcançar o limiar, ela pode, por sua vez, dar origem a traços ascendentes secundários que podem propagar-se, criando ritmos anormais. Esses

traços ascendentes secundários anormais ocorrem após um traço ascendente normal inicial ou “desencadeante” e são chamados *ritmos desencadeados*.

Conhecem-se duas formas principais de ritmos desencadeados. No primeiro caso, sob condições de sobrecarga intracelular ou do retículo sarcoplasmático de Ca^{2+} s (p. ex., isquemia miocárdica, estresse adrenérgico, intoxicação por digital ou insuficiência cardíaca) um potencial de ação normal pode seguir-se de uma *pós-despolarização tardia* (PDT; Figura 29-6A). Se essa pós-despolarização alcançar o limiar, um ou mais batimentos desencadeados secundários podem ocorrer. A amplitude da PDT aumenta *in vitro* mediante a aceleração do marca-passo e as arritmias clínicas tidas como correspondentes aos batimentos desencadeados mediados por PDT são mais frequentes quando a frequência cardíaca basal é rápida (Priori e cols., 1999). As PDTs também são responsáveis pela taquicardia ventricular induzida por exercícios na síndrome de TVPC congênita causada por mutações nos canais RiR (Knollmann e Roden, 2008). No segundo tipo de atividade desencadeada, a anormalidade fundamental é um notável prolongamento do potencial de ação cardíaco. Quando isso ocorre, a repolarização de fase 3 pode ser interrompida por uma *pós-despolarização precoce* (PDP; Figura 29-6B). Os ritmos desencadeados mediados *in vitro* pelas PDPs e as arritmias clínicas são mais comuns quando a frequência cardíaca basal é baixa, quando o K^+ extracelular é baixo e quando há presença de alguns fármacos que prolongam a DPA (antiarrítmicos e outros). Os traços ascendentes desencadeados pelas PDP refletem correntes de influxo através de canais de Na^+ ou Ca^{2+} . As PDPs são mais prontamente induzidas nas células de Purkinje do que em células epicárdicas ou endocárdicas. Quando a repolarização cardíaca prolonga-se notavelmente, pode ocorrer taquicardia ventricular polimórfica com um intervalo QT longo, conhecida como síndrome de *torsade de pointes*. Supõe-se que essa arritmia seja causada por PDP que desencadeiam uma reentrada funcional (discutida adiante) decorrente de heterogeneidade das durações dos potenciais de ação na espessura da parede ventricular (Priori e cols., 1999). A síndrome do QT longo congênita, uma doença em que as *torsade de pointes* são comuns, pode ser frequentemente causada por mutações nos genes que codificam os canais de Na^+ ou os canais envolvidos nas correntes de repolarização I_{Kr} e I_{Ks} (Nerbonne e Kass, 2005).

Reentrada

A reentrada ocorre quando um impulso cardíaco trafega em uma via para retornar ao seu local original e reativar o local original e autopropetuar a ativação rápida independentemente da condução do nodo sinusal normal. Essa via de ativação anormal (ou circuito de reentrada) requer retardamento (ou falência) da condução anisotrópica devido a uma barreira anatômica ou funcional.

Quadro 29-1

Arritmias cardíacas induzidas por fármacos

ARRITMIA	FÁRMACO	MECANISMO PROVÁVEL	TRATAMENTO*	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS
Bradicardia sinusal	Digoxina	↑ Tônus vagal	Anticorpos antidigoxina	Também pode ocorrer taquicardia atrial
Bloqueio AV	Verapamil	Bloqueio do canal de Ca^{2+}	Marca-passo temporário Ca^{2+}	
Bradicardia sinusal	Diltiazem		Marca-passo temporário	
Bloqueio AV	β -bloqueadores	Simpatolítico	Isoproterenol	
Taquicardia sinusal	Clonidina		Marca-passo temporário	
Bloqueio AV	Metildopa			
Taquicardia sinusal	Abstinência de β -bloqueador	Incremento da regulação dos receptores β com tratamento a longo prazo; Abstinência de β -bloqueador $\Rightarrow$ ↑ efeitos β	Bloqueio β	Hipertensão, a angina também é possível
Qualquer outra taquicardia				
↑ da frequência ventricular no <i>flutter</i> atrial	Quinidina Flecainida Propafenona	Alentecimento da condução no átrio, condução AV intensificada (quinidina) ou não alterada	Bloqueadores do nodo AV	Complexos QRS frequentemente alargados nas frequências rápidas
↑ da frequência ventricular na fibrilação atrial em pacientes com síndrome de WPW	Digoxina Verapamil	↓ da refratariedade da via acessória	Procainamida IV Cardioversão com CC	A frequência ventricular pode exceder 300 batimentos/min
Taquicardia atrial multifocal	Teofilina	↑ do Ca^{2+} intracelular e PDT	Abstinência de teofilina Verapamil?	Frequente na doença pulmonar avançada
TV polimórficas com ↑ do intervalo QT (<i>torsade de pointes</i>)	Quinidina Sotalol Procainamida Disopirâmida Dofetilida Ibutilida Fármacos “não cardioativos” (ver texto) Amiodarona (raro)	Atividade desencadeada relacionada com PDP	Marca-passo cardíaco Isoproterenol Magnésio	Hipopotasemia, frequente bradicardia Relacionado com ↑ das concentrações plasmáticas, exceto para a quinidina
TV frequentes ou de difícil controle (TV “incessantes”)	Flecainida Propafenona Quinidina (mais raro)	Alentecimento da condução em circuitos reentrantes	A infusão em bolo de Na^+ descrita como eficaz em alguns casos	Surge frequentemente em pacientes com cicatrização extensa do miocárdio
Taquicardia atrial com bloqueio AV; bigeminismo ventricular e outras	Digoxina	Atividade desencadeada relacionada com PDT ($\pm$ ↑ tônus vagal)	Anticorpos antidigoxina	Coexistência de impulsos anormais com função anormal dos nodos sinusal ou AV
Fibrilação ventricular	Uso inapropriado de verapamil IV	Hipotensão grave e/ou isquemia miocárdica	Reanimação cardíaca (cardioversão com CC)	Diagnóstico errôneo de TV como uma TSVP e uso inapropriado de verapamil

*Em cada um desses casos, são obrigatórios o reconhecimento do fármaco agressor e a interrupção do tratamento. AV, atrioventricular; PDT, pós-despolarização tardia; CC, corrente contínua; PDP, pós-despolarização precoce; IV, intravenoso; TSVP, taquicardia supraventricular paroxística; TV, taquicardia ventricular; WPW, Wolff-Parkinson-White; ↑, aumento; ↓, diminuição; ?, incerto.

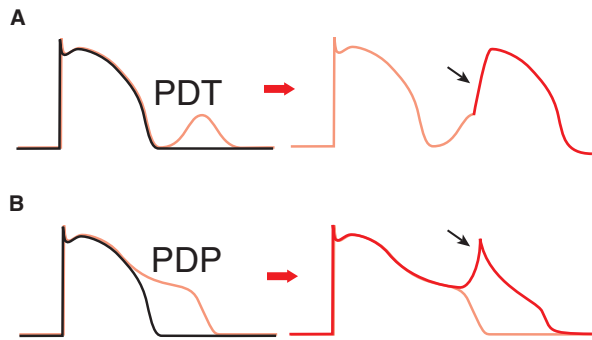


Figura 29-6 Pós-despolarizações e atividade desencadeada. **A.** Pós-despolarização tardia (PDT) surgindo após uma repolarização plena. As PDTs são tipicamente causadas por liberação espontânea de Ca^{2+} a partir do retículo sarcoplasmático sob condições de sobrecarga de Ca^{2+} . O Ca^{2+} extracitosólico é removido do citosol por permutador Na-Ca eletrogênico (NCX), que produz influxo de Na^+ e causa uma despolarização da membrana celular na forma de uma PDT. Uma PDT que alcança o limiar resulta em um traço ascendente desencadeado (seta preta, à direita). **B.** Pós-despolarização precoce (PDP) que interrompe a fase 3 da repolarização. Vários canais iônicos e transportadores podem contribuir para PDP (p. ex., canal de Na^+ , canal de Ca^{2+} do tipo L, NCX). Em determinadas condições, batimento(s) desencadeado(s) podem resultar de uma PDP (seta preta, à direita).

Reentrada definida anatomicamente. Pode ocorrer reentrada quando os impulsos se propagam por mais de uma via entre dois pontos do coração e quando essas vias têm propriedades eletrofisiológicas heterogêneas. Pacientes com síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) têm conexões acessórias entre o átrio e o ventrículo (Figura 29-7). A cada despolarização do nodo sinusal, os impulsos podem excitar o ventrículo por meio das estruturas normais (o nodo AV) ou das vias acessórias. Entretanto, as propriedades eletrofisiológicas do nodo AV e das vias acessórias diferem: as vias acessórias consistem em tecidos não nodais e consequentemente diferem na refratariedade com o nodo AV. Assim, quando ocorre um batimento prematuro, a condução pode falhar nas vias acessórias e continuar, embora devagar, pelo nodo AV e depois pelo sistema de His-Purkinje; nesse ponto, o impulso em propagação pode encontrar a extremidade ventricular da via acessória quando ela não está mais em estado refratário. A probabilidade de que a via acessória não esteja mais refratária aumenta à medida que a condução pelo nodo AV se torna mais lenta. Uma vez de volta ao átrio, o impulso pode então reentrar no ventrículo por meio do nodo AV, reentrar no átrio por meio da via acessória e assim sucessivamente (Figura 29-7). A reentrada deste tipo, denominada *taquicardia reentrante AV*, é determinada por:

- presença de um circuito anatomicamente definido
- heterogeneidade da refratariedade entre as regiões do circuito.
- condução lenta em uma parte do circuito

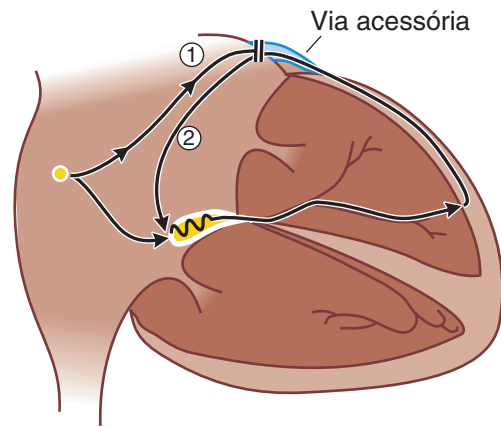


Figura 29-7 Taquicardia reentrante atrioventricular na síndrome de Wolff-Parkinson-White. Nesses pacientes, há uma conexão atrioventricular (AV) acessória (azul-claro). Um impulso atrial prematuro bloqueia na via acessória (1) e se propaga lentamente por meio do nodo AV e do sistema de condução. Ao alcançar a via acessória (agora não mais em estado refratário), o impulso torna a entrar no átrio (2), onde pode reentrar no ventrículo por meio do nodo AV e tornar-se autossustentável (ver Figura 29-9C). Os fármacos que bloqueiam o nodo AV prontamente interrompem essa taquicardia. As recorrências podem ser prevenidas por fármacos que evitam os batimentos prematuros, pelos que alteram as características eletrofisiológicas dos tecidos que compõem o circuito (p. ex., que prolongam a refratariedade do nodo AV) e por técnicas não farmacológicas de secção da via acessória.

Reentradas “anatomicamente definidas” semelhantes em geral ocorrem na região do nodo AV (*taquicardia reentrante do nodo AV*) e no átrio (*flutter atrial*). O termo *taquicardia supraventricular paroxística* (TSVP) inclui a reentrada AV e a reentrada do nodo AV, que compartilham muitas manifestações clínicas.

A terapia primária para reentrada, anatomicamente definida, é a ablação da radiofrequência, já que sua via consistente (ou focos automáticos) torna possível identificar e proceder à ablação de segmentos dessa via, curando o paciente e evitando a necessidade de tratamento farmacológico a longo prazo. A ablação por meio de radiofrequência é levada a cabo por meio de um cateter introduzido no coração e implica convalescença mínima.

Reentrada definida funcionalmente. Pode também ocorrer reentrada na ausência de uma via anatomicamente definida (Figura 29-8). Por exemplo, um batimento prematuro (de uma PDP ou PDT) a partir da parede ventricular pode ter tecido refratário em apenas uma direção, possibilitando a condução em todo o restante da parede até que a área originalmente refratária recupere, reexcite e então propague de volta por meio do local original do batimento prematuro. Outro exemplo é isquemia localizada ou outras perturbações eletrofisiológicas que resultam em uma área de condução suficientemente lenta no ventrículo, de modo que os impulsos que deixam a área encontram o restante do miocárdio em estado reexcitável, ao que pode seguir-se

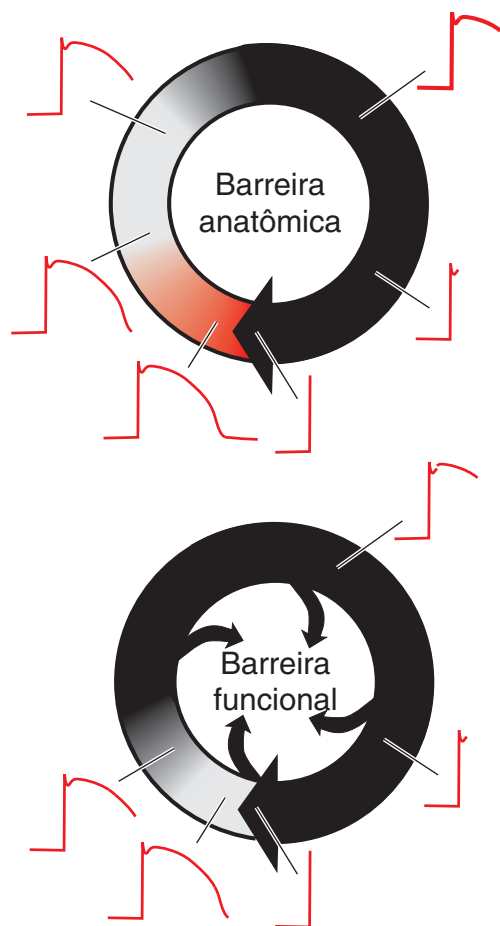


Figura 29-8 Dois tipos de reentrada. A borda de uma frente de onda em propagação é exibida como uma grande seta preta. Na reentrada definida anatomicamente (em cima) há um trajeto fixo (p. ex., Figura 29-7). A área negra denota o tecido no circuito reentrante que está completamente refratário em decorrência da passagem recente da frente de onda em propagação; a área cinzenta denota o tecido no qual traços ascendentes deprimidos podem ser obtidos (ver Figura 29-5A) e as áreas em vermelho representam o tecido em que a reestimulação resultaria em potenciais de ação com traços ascendentes normais. A área vermelha é denominada intervalo excitável. Na reentrada funcionalmente definida, ou “círculo condutor” (embaixo), não há trajeto anatômico e intervalo excitável. Em vez disso, a onda que circula cria uma área de tecido inexcitável em seu centro. Nesse tipo de reentrada, o circuito não necessariamente permanece na mesma posição anatômica durante os batimentos consecutivos, e muitos desses “rotores” podem estar presentes.

uma reentrada. A fibrilação ventricular (FV) e a fibrilação atrial são exemplos extremos de reentrada “funcionalmente definida” (ou de “círculo condutor”): as células são reexcitadas tão logo estejam suficientemente repolarizadas para permitir que um número suficiente de canais de Na^+ se recupere da inativação. A vida de ativação anormal em seguida fornece heterogeneidade espacial anormal de repolarização, podendo causar a formação de outros circuitos de reentrada; isso perpetua enquanto não houver padrões organizados de ativação e atividade contrátil coordenada.

Arritmias comuns e seus mecanismos

O principal instrumento para o diagnóstico das arritmias é o ECG. Abordagens mais sofisticadas são às vezes usadas, como o registro de regiões específicas do coração durante a indução artificial de arritmias por técnicas especializadas de marca-passo. O Quadro 29-2 lista as arritmias comuns, seus prováveis mecanismos e as abordagens a serem consideradas para a sua interrupção imediata e para o seu tratamento a longo prazo, com o objetivo de prevenir a recorrência. Exemplos de algumas arritmias são mostrados na Figura 29-9. Em algumas arritmias, notavelmente a fibrilação ventricular (FV), o melhor tratamento não se faz por meio de fármacos, mas sim pela cardioversão com corrente contínua (CC) — a aplicação de grandes correntes elétricas através do tórax. Essa técnica também pode ser usada em casos menos sérios para restaurar o ritmo normal; se o paciente estiver consciente, é necessário um breve período de anestesia geral. Desfibriladores cardioversores implantáveis (DCI), são dispositivos capazes de detectar a FV e aplicar automaticamente um choque desfibrilador, são cada vez mais usados nos pacientes aos quais se atribui um alto risco de FV. Se os choques desfibriladores, que são dolorosos, ocorrem com grande frequência, associam-se fármacos a esses dispositivos.

MECANISMOS DE AÇÃO DOS FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS

Os fármacos antiarrítmicos, quase invariavelmente, têm múltiplos efeitos sobre os pacientes e os seus efeitos sobre as arritmias pode ser complexo. Um fármaco pode modular alvos adicionais além de seu modo primário de ação. Ao mesmo tempo, uma única arritmia pode resultar de múltiplos mecanismos subjacentes (p. ex., *torsade de pointes* (Figura 29-9H) pode resultar de aumento das correntes tardias do canal de Na^+ ou a redução das correntes de influxo regenerador). Assim, a terapia antiarrítmica deve ser ajustada para almejar o mecanismo de arritmia subjacente mais relevante. Os fármacos podem ser antiarrítmicos por suprimir o mecanismo de iniciação ou por alterar o circuito reentrante. Em alguns casos, os fármacos podem eliminar o fator iniciador mas, não obstante, promover a reentrada.

Os fármacos podem tornar mais lentos os ritmos automáticos, alterando qualquer um dos quatro determinantes da descarga marca-passo espontânea (Figura 29-10):

- redução da inclinação da fase 4
- aumento do potencial limiar
- aumento do potencial diastólico máximo
- aumento da DPA

A adenosina e a acetilcolina podem aumentar o potencial diastólico máximo e os antagonistas do receptor

Quadro 29-2

Uma abordagem ao tratamento antiarrítmico conforme o mecanismo da arritmia

ARRITMIA	MECANISMO COMUM	TRATAMENTO IMEDIATO ^a	TRATAMENTO A LONGO PRAZO ^a
Despolarizações prematuras atriais, nodais ou ventriculares	Desconhecido	Nenhum indicado	Nenhum indicado
Fibrilação atrial	Reentrada “funcional” desorganizada	1. Controle da resposta ventricular: bloqueio do nodo AV ^b 2. Restaurar o ritmo sinusal: cardioversão com CC	1. Controle da resposta ventricular: bloqueio do nodo AV ^b
Flutter atrial	Estimulação contínua do nodo AV, frequência ventricular irregular e muitas vezes rápida Circuito reentrante estável no átrio direito Frequência ventricular muitas vezes rápida e irregular	O mesmo que para a fibrilação atrial	2. Manter o ritmo normal: bloqueio do canal de K ⁺ e bloqueio do canal de Na ⁺ com $\tau_{\text{recuperação}} > 1 \text{ s}$ O mesmo que para a fibrilação atrial Fármacos que bloqueiam o nodo AV são especialmente desejáveis para evitar o ↑ da frequência ventricular
Taquicardia atrial	Intensificação do automatismo, automatismo relacionado com PDT ou reentrada no interior do átrio	O mesmo que para a fibrilação atrial	Em casos selecionados, ablação ^c O mesmo que para a fibrilação atrial Ablação do “foco” de taquicardia ^c
Taquicardia reentrante do nodo AV (TSVP)	Circuito reentrante no interior ou próximo ao nodo AV	*Adenosina Bloqueio do nodo AV Menos comumente: ↑ do tônus vagal (digitálico, edrofônio, fenilefrina)	*Bloqueio do nodo AV Flecainida Propafenona *Ablação ^c
Arritmias associadas à síndrome de WPW: 1. Reentrada AV (TSVP)	Reentrada (Figura 29-7)	O mesmo que para a reentrada do nodo AV	Bloqueio do canal de K ⁺ Bloqueio do canal de Na ⁺ com $\tau_{\text{recuperação}} > 1 \text{ s}$ *Ablação ^c
2. Fibrilação atrial com condução atrioventricular através de uma via acessória	Frequência muito rápida decorrente das propriedades não decrementais da via acessória	*Cardioversão com CC *Procainamida	Bloqueio do canal de K ⁺ Bloqueio do canal de Na ⁺ com $\tau_{\text{recuperação}} > 1 \text{ s}$ (bloqueadores do nodo AV podem ser prejudiciais)
TV em pacientes com infarto do miocárdio antigo	Reentrada próxima à borda de um infarto do miocárdio curado	Lidocaína Amiodarona Procainamida Cardioversão com CC Adenosina ^e	*ICD ^d * Amiodarona Bloqueio do canal de K ⁺ Bloqueio do canal de Na ⁺
TV em pacientes sem doença estrutural do coração	PDT desencadeadas por ↑ do tônus simpático	Verapamil ^e β-bloqueadores ^e Cardioversão com CC *Cardioversão com CC	Verapamil ^e β-bloqueadores ^e
FV	Reentrada desorganizada	Lidocaína Amiodarona Procainamida Marca-passo	*ICD ^d *Amiodarona Bloqueio do canal de K ⁺ Bloqueio do canal de Na ⁺
Torsade de pointes, congênitas ou adquiridas (frequentemente relacionadas com fármacos)	Atividade desencadeada relacionada com PDP	Magnésio Isoproterenol	Bloqueio β Marca-passo

^aIndica o tratamento de escolha. ^aO tratamento medicamentoso imediato é administrado por via intravenosa; o tratamento a longo prazo implica uso oral.

^bO bloqueio do nodo AV pode ser obtido clinicamente por adenosina, bloqueio do canal de Ca²⁺, bloqueio do receptor β-adrenérgico ou aumento do tônus vagal (um importante efeito antiarrítmico dos glicosídeos digitálicos). ^cA ablação é um procedimento em que o tecido responsável pela manutenção da taquicardia é identificado por técnicas especializadas de registro e, então, seletivamente destruído por ondas de rádio de alta frequência, por meio de um cateter posicionado no coração. ^dICD, cardioversor/desfibrilador implantável. Um dispositivo que pode perceber a TV e a FV e liberar sinais marca-passo e/ou choques de cardioversão, de modo a restaurar o ritmo normal. ^ePodem ser prejudiciais em TVs reentrantes e devem ser usados para tratamento imediato apenas se o diagnóstico é seguro. PDT, pós-despolarização tardia; PDP, pós-despolarização precoce; WPW, Wolff-Parkinson-White; TSVP, taquicardia supraventricular paroxística; TV, taquicardia ventricular; FV, fibrilação ventricular.

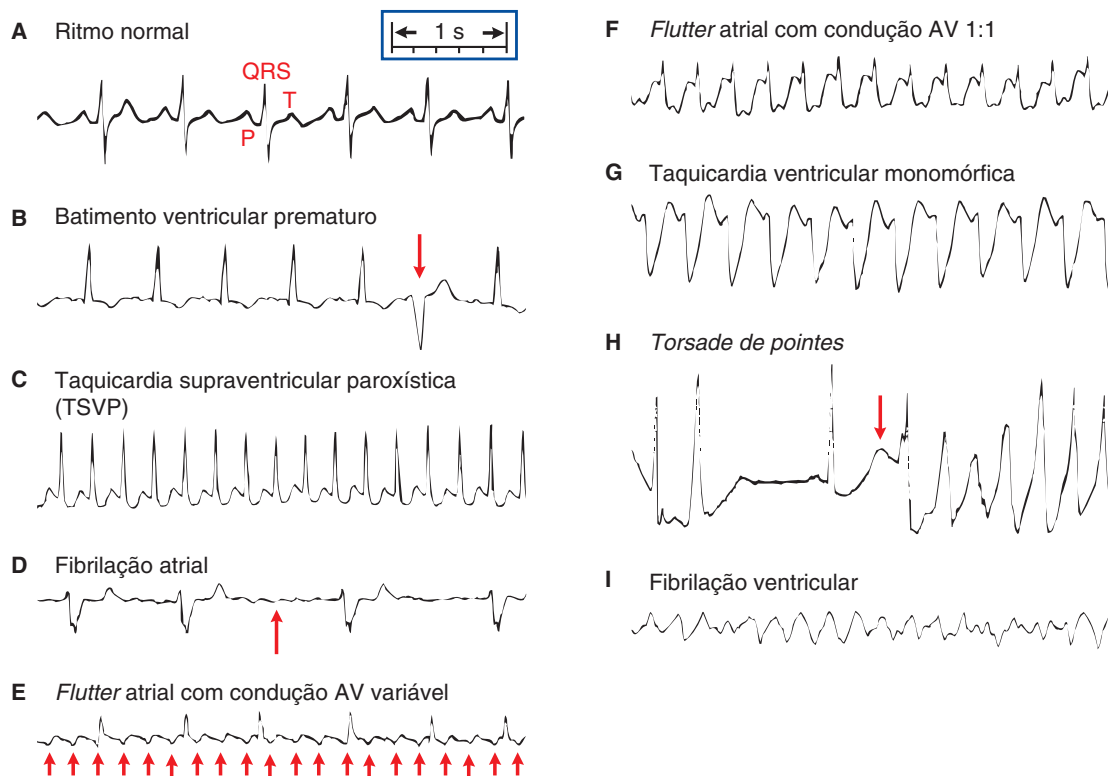


Figura 29-9 Ritmos cardíacos normais e anormais ao ECG. As ondas P, QRS e T do ritmo sinusal normal são mostradas no painel **A**. O painel **B** mostra um batimento prematuro de origem ventricular (*seta*). A taquicardia supraventricular paroxística (TSVP) é exibida no painel **C**; trata-se mais provavelmente de uma reentrada por meio de uma via acessória (ver Figura 34-7) ou de uma reentrada no interior ou próxima ao nodo AV. Na fibrilação atrial (painel **D**) não há ondas P e os complexos QRS ocorrem irregularmente (e, nesse exemplo, a uma frequência baixa); a atividade elétrica entre os complexos QRS mostra pequenas ondulações (*seta*) correspondendo à atividade fibrilatória nos átrios. No flutter atrial (painel **E**) os átrios batem rapidamente, aproximadamente 250 bpm (*setas*) nesse exemplo, e a frequência ventricular é variável. Se um fármaco que diminui a frequência do flutter atrial é administrado, pode ocorrer condução atrioventricular 1:1 (painel **F**). Na taquicardia ventricular monomórfica (TV, painel **G**), complexos QRS alargados e idênticos ocorrem a uma frequência regular, de 180 bpm. Os aspectos eletrocardiográficos da síndrome de *torsade de pointes* (painel **H**) incluem um intervalo QT muito longo (> 600 ms nesse exemplo, *seta*) e taquicardia ventricular em que cada batimento sucessivo tem uma morfologia diferente (TV polimórfica). O painel **I** mostra a atividade elétrica desorganizada característica da fibrilação ventricular.

β -adrenérgico (β -bloqueadores; ver Capítulo 12) podem diminuir a inclinação da fase 4. O bloqueio dos canais de Na^+ ou Ca^{2+} habitualmente resulta em alteração do limiar e o bloqueio dos canais de K^+ cardíacos prolonga o potencial de ação.

Os fármacos antiarrítmicos podem bloquear as arritmias que se devem às PDTs e PDPs por dois mecanismos principais:

- inibição do desenvolvimento das pós-despolarizações
- interferência nas correntes de influxo (habitualmente através dos canais de Na^+ e Ca^{2+}), que são responsáveis pelo traço ascendente

Assim, as arritmias decorrentes das PDT induzidas por digitálicos podem ser inibidas por verapamil (que bloqueia o desenvolvimento da PDT reduzindo o influxo de Ca^{2+} na célula, reduzindo assim a carga de Ca^{2+} no retículo sarcoplasmático e a probabilidade de liberação

espontânea de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático) ou por quinidina (que bloqueia os canais de Na^+ , elevando assim o potencial necessário para produzir o traço ascendente anormal). De maneira semelhante, duas abordagens são empregadas nas arritmias relacionadas com batimentos desencadeados induzidos por PDP (Quadros 29-1 e 29-2). As PDP podem ser inibidas pelo encurtamento da DPA; na prática, a frequência cardíaca é acelerada por uma infusão de *isoproterenol* ou pela instalação de um marca-passo. Os batimentos desencadeados que surgem a partir das PDP podem, por mecanismos pouco compreendidos, ser inibidos por Mg^{2+} , sem normalizar a repolarização *in vitro* ou o intervalo QT. Em pacientes com prolongamento congênito do intervalo QT, as *torsade de pointes* frequentemente ocorrem quando há estresse adrenérgico; o tratamento inclui bloqueio β -adrenérgico (que não encurta o intervalo QT), bem como a instalação de um marca-passo.

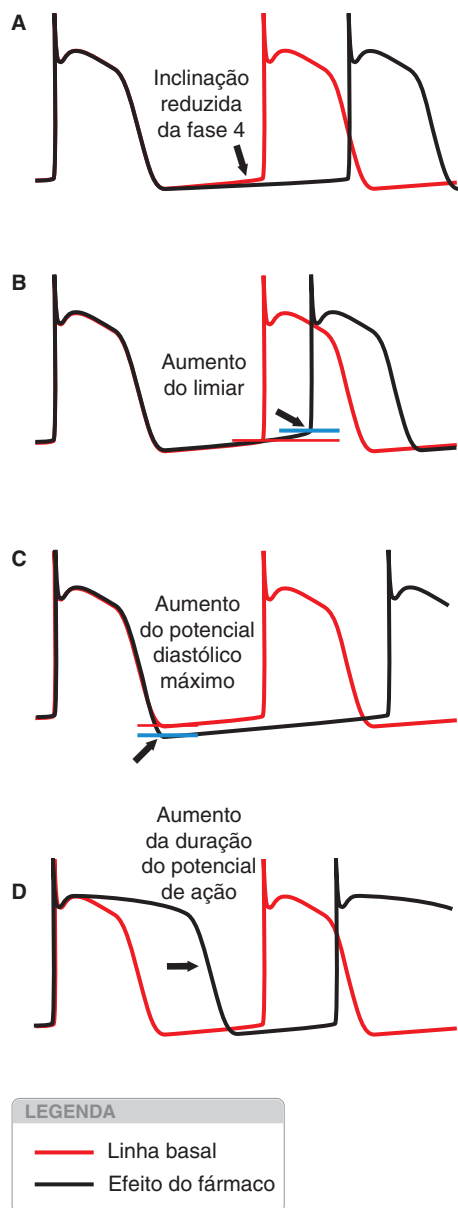


Figura 29-10 Quatro modos de reduzir a frequência de descargas espontâneas. A linha horizontal fina azul representa o potencial limiar.

Na reentrada anatomicamente determinada, os fármacos podem fazer cessar a arritmia bloqueando a propagação do potencial de ação. A condução, habitualmente, falha em um “elo fraco” do circuito. No exemplo anteriormente descrito de arritmia relacionada com a síndrome de WPW, o elo fraco é o nodo AV, sendo provavelmente eficazes os fármacos que, como os bloqueadores de canal de Ca^{2+} , os antagonistas do receptor β -adrenérgico ou os glicosídeos digitálicos, prolongam a refratariedade do nodo AV e tornam mais lenta a condução nodular AV. Já o fato de tornar mais lenta a condução em circuitos reentrantes determinados funcionalmente pode alterar a via sem extinguir o circuito. De fato, a condução lenta geralmente promove o desenvolvimento de arritmias reentrantes, ao passo que a abordagem que, provavelmente, porá fim à reentrada determinada funcionalmente é o prolongamento da refratariedade (Task Force, 1991). Em miócitos atriais e ventriculares, a refratariedade pode ser prolongada pelo atraso da recuperação dos canais de

Na^+ desde a inativação. Fármacos que bloqueiam os canais de Na^+ geralmente alteram a dependência que a recuperação do bloqueio tem da voltagem (Figura 29-5B) e assim prolongam a refratariedade (Figura 29-11).

Os fármacos que aumentam a DPA sem ação direta sobre os canais de Na^+ (p. ex., bloqueando as correntes de regeneração tardias) também prolongarão a refratariedade (Figura 29-11). Particularmente em tecidos sinoatrial ou do nodo AV, o bloqueio do canal de Ca^{2+} prolonga a refratariedade. Os fármacos que interferem no acoplamento célula a célula, teoricamente, também devem aumentar a refratariedade em preparações multicelulares; a *amiodarona* pode exercer esse efeito em tecidos doentes (Levine e cols., 1988). A aceleração da condução em uma área de condução lenta também pode inibir a reentrada; a *lidocaína* pode exercer esse efeito, e têm sido descritos peptídeos que suprimem as arritmias experimentais aumentando a condutância nas junções comunicantes.

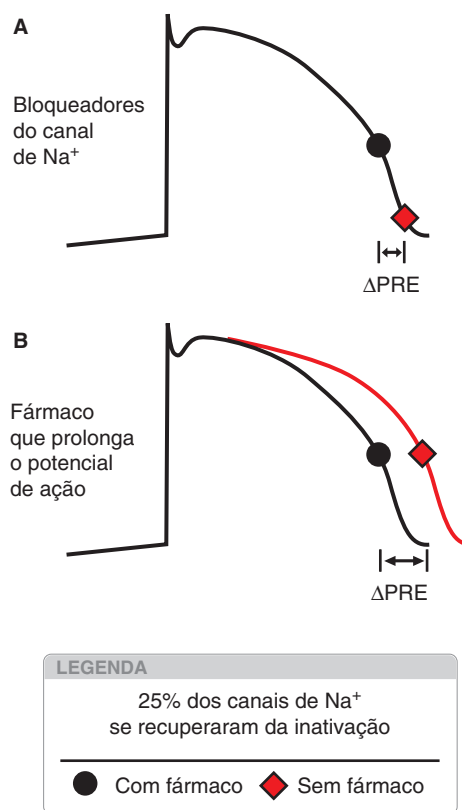


Figura 29-11 Dois modos de aumentar a refratariedade. Nesta figura, o ponto negro indica o momento em que um número suficiente de canais de Na^+ (arbitrado em 25%; ver Figura 29-5B) recuperou-se da inativação, de modo a possibilitar que um estímulo prematuro produza uma resposta propagada na ausência de um fármaco. O bloqueio dos canais de Na^+ (A) desloca a recuperação dependente de voltagem (ver Figura 29-5B) e desse modo retarda o momento em que 25% dos canais se recuperam (*losango vermelho*), prolongando a refratariedade. Quando um fármaco também se dissocia lentamente do canal (ver Figura 29-12), a refratariedade nos tecidos de resposta rápida pode na verdade estender-se além da repolarização plena (“refratariedade pós-repolarização”). Fármacos que prolongam o potencial de ação (B) também retardarão o momento em que um percentual arbitrário de canais de Na^+ se recupera da inativação, mesmo sem interagir diretamente com os canais de Na^+ . PRE, período refratário eficaz.

Bloqueio do canal iônico dependente do estado

Avanços recentes elucidaram os determinantes estruturais e moleculares da permeabilidade do canal iônico e do bloqueio farmacológico. Essa informação começou a ter um papel cada vez maior na análise das ações de antigos e novos compostos antiarrítmicos (MacKinnon, 2003). Um conceito fundamental é o de que os fármacos que bloqueiam os canais iônicos ligam-se a locais específicos sobre as proteínas do canal de forma a modificar-lhes a função (p. ex., diminuindo a corrente) e que a afinidade da proteína do canal iônico pelo fármaco nesses locais-alvo variará à medida que a proteína do canal alterna suas diferentes conformações funcionais (ou seus diversos “estados” de canal iônico; ver Figura 29-2). Características físico-químicas como o peso molecular e a lipossolubilidade são importantes determinantes da ligação dependente do estado. A ligação dependente do estado foi estudada mais extensamente no caso dos fármacos que bloqueiam os canais de Na^+ . A maioria dos fármacos úteis nesse tipo de bloqueio abre e/ou inativa os canais de Na^+ e tem muito pouca afinidade pelos canais no seu estado de repouso. A maioria dos bloqueadores do canal de Na^+ liga-se a um local de ligação anestésica no poro de Nav1,5 e a afinidade do fármaco é reduzida com mutação em resíduos críticos no poro (Fozzard e cols., 2005). Assim, a cada potencial de ação, os fármacos ligam-se aos canais de Na^+ , bloqueando-os, e a cada intervalo diastólico, os fármacos se dissociam, pondo fim ao bloqueio.

Na Figura 29-12, a taxa de dissociação é um determinante fundamental do bloqueio dos canais de Na^+ no estado de equilíbrio. Quando a frequência cardíaca

aumenta, o tempo disponível para a dissociação diminui, aumentando o bloqueio do canal de Na^+ no estado de equilíbrio. A velocidade com que ocorre a recuperação do bloqueio também diminui, à medida que as células estão mais despolarizadas, como na isquemia. Isso, explica o fato de que os bloqueadores de canal de Na^+ deprimem a corrente de Na^+ , e portanto a condução, em uma extensão maior nos tecidos isquêmicos do que nos normais. O bloqueio do estado aberto em contraposição ao do estado inativado também pode ser importante em determinar os efeitos de alguns fármacos. Uma duração maior do potencial de ação, que resulta em um aumento relativo no tempo gasto no estado inativado, pode aumentar o bloqueio por fármacos que se ligam aos canais inativados, como a lidocaína e a amiodarona.

A velocidade com que ocorre a recuperação do bloqueio é expressa como uma constante de tempo ($\tau_{\text{recuperação}}$, o tempo necessário para que se completem aproximadamente 63% de um processo determinado exponencialmente; Courtney, 1987). No caso de fármacos como a lidocaína, a $\tau_{\text{recuperação}}$ é tão curta ($\ll 1$ s) e a recuperação do bloqueio é tão rápida, que um bloqueio substancial do canal de Na^+ ocorre apenas em tecidos que recebem impulsos muito rápidos, particularmente na isquemia. De forma contrária, fármacos como a *flecainida* têm valores de $\tau_{\text{recuperação}}$ muito longos (> 10 s), de forma que durante a sístole e a diástole, mais ou menos o mesmo número de canais de Na^+ , é bloqueado. Em resultado, ocorre um notável alentecimento da condução, mesmo em tecidos normais com frequências normais.

Classificação dos fármacos antiarrítmicos

Classificar os fármacos por suas propriedades eletrofisiológicas comuns enfatiza a conexão entre as ações eletrofisiológicas básicas e os efeitos antiarrítmicos (Vaughan

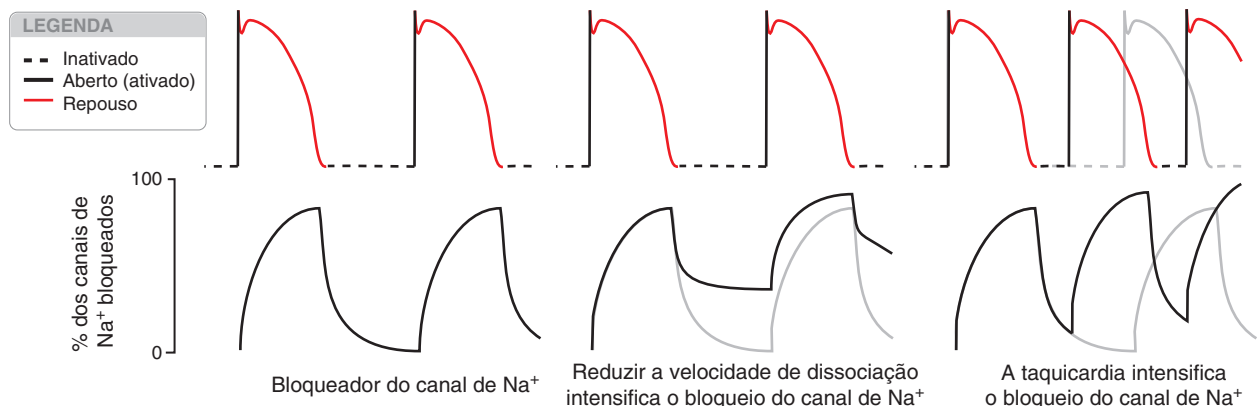


Figura 29-12 Recuperação do bloqueio dos canais de Na^+ durante a diástole. Esta recuperação é o fator crítico para determinar o grau de bloqueio do canal de Na^+ em equilíbrio. Os bloqueadores de canal de Na^+ ligam-se aos canais de Na^+ (e os bloqueiam) nos estados aberto e/ou inativado, resultando em alterações físicas na extensão do bloqueio durante o potencial de ação. Como mostrado no painel *central*, uma redução da velocidade de recuperação do bloqueio aumenta o grau do bloqueio. Diferentes fármacos têm diversas velocidades de recuperação e a despolarização reduz a velocidade de recuperação. O painel *direito* mostra que aumentar a frequência cardíaca, o que resulta em relativamente menos tempo gasto no estado de repouso, também aumenta o grau do bloqueio. (Modificado de Roden e cols., 1993, com autorização de Wiley-Blackwell Publishing.)

e Williams, 1992). Esses esquemas de classificação têm mérito enquanto as ações clínicas dos fármacos podem ser preditas a partir de suas propriedades eletrofisiológicas. Entretanto, à medida que cada composto é mais caracterizado em uma variedade de sistemas de testes *in vitro* e *in vivo*, é visível que há diferenças nos efeitos farmacológicos, mesmo entre fármacos que têm a mesma classificação. Algumas dessas diferenças podem responder pela variedade que se observa nas respostas clínicas aos fármacos de uma mesma ampla “classe” (Quadro 29-3). Um modo alternativo de abordar o tratamento antiarrítmico é tentar classificar os mecanismos da arritmia e, então, direcionar o tratamento medicamentoso para o mecanismo eletrofisiológico capaz de prevenir ou fazer cessar a arritmia (Task Force, 1991) (Quadro 29-2). Mais recentemente, uma estrutura genética de mecanismos de arritmia foi sugerida como nova abordagem para classificar a terapia medicamentosa antiarrítmica (Knollmann e Roden, 2008).

Bloqueio do canal de Na^+ . O grau de bloqueio do canal de Na^+ depende de forma crítica da frequência cardíaca e do potencial de membrana, bem como das características físico-químicas, específicas para o fármaco, que determinam a $\tau_{\text{recuperação}}$ (Figura 29-12). A seguinte descrição aplica-se quando os canais de Na^+ estão bloqueados (isto é, em frequências cardíacas rápidas no tecido doente com um fármaco de recuperação rápida como a lidocaína ou, mesmo em frequências normais em tecidos normais, com um fármaco de recuperação lenta como a flecainida). Quando os canais de Na^+ estão bloqueados, o limiar de excitabilidade diminui (isto é, é necessária maior despolarização da membrana para abrir canais de Na^+ suficientes para superar as correntes de K^+ no potencial de membrana de repouso e desencadear potencial de ação). Essa alteração no limiar, provavelmente, contribui para o achado clínico de que os bloqueadores de canal de Na^+ tendem a aumentar o limiar do marca-passo e a energia necessária para desfibrilar o coração em fibrilação (Echt e cols., 1989). Esses efeitos deletérios podem ser importantes quando se usam fármacos antiarrítmicos em pacientes com marca-passos ou desfibriladores implantados. O bloqueio do canal de Na^+ diminui a velocidade de condução em tecidos não nodais e aumenta a duração do QRS. As doses habituais de flecainida prolongam os complexos QRS em 25% ou mais durante o ritmo normal, ao passo que a lidocaína aumenta os complexos QRS apenas em frequências cardíacas muito rápidas. Fármacos com valores de $\tau_{\text{recuperação}} > 10$ s (p. ex., flecainida) também tendem a prolongar o intervalo PR; não se sabe se isso representa um bloqueio adicional do canal de Ca^{2+} (ver “Bloqueio do Canal de Ca^{2+} ”) ou um bloqueio do tecido de resposta rápida na região do nodo AV. Os efeitos dos fármacos sobre o intervalo PR também são altamente modificados por efeitos autônomos. Por exemplo, a quinidina tende na realidade a encurtar

o intervalo PR, em grande parte como resultado de suas propriedades vagolíticas. A duração do potencial de ação não é afetada ou encurtada pelo bloqueio do canal de Na^+ ; alguns fármacos que bloqueiam o canal de Na^+ de fato prolongam os potenciais de ação cardíacos, embora por outros mecanismos, habitualmente um bloqueio do canal de K^+ (Quadro 29-3).

Aumentando o limiar, o bloqueio do canal de Na^+ diminui o automatismo (Figura 29-10B) e pode inibir a atividade desencadeada que surge a partir das PDT e das PDP. Muitos bloqueadores de canal de Na^+ também diminuem a inclinação da fase 4 (Figura 29-10A). Na reentrada definida anatomicamente, os bloqueadores de canal de Na^+ podem diminuir a condução o suficiente para extinguir a propagação da frente de onda reentrante. Entretanto, como descrito previamente, o alentecimento da condução decorrente do bloqueio do canal de Na^+ pode exacerbar a reentrada. O bloqueio dos canais de Na^+ desloca a dependência que a recuperação da inativação tem da voltagem (Figura 29-5B) para potenciais mais negativos, tendendo assim a aumentar a refratariedade. Assim, se um determinado fármaco exacerba ou suprime as arritmias reentrantes, dependerá do equilíbrio entre os seus efeitos sobre a refratariedade e a condução em um determinado circuito reentrante. A lidocaína e a *mexiletina* têm $\tau_{\text{recuperação}}$ curtas e não têm utilidade na fibrilação ou no *flutter* atrial, ao passo que a quinidina, a flecainida, a *propafenona* e agentes similares são eficazes em alguns pacientes. Muitos desses agentes devem parte de sua atividade antiarrítmica ao bloqueio dos canais de K^+ .

Bloqueio da corrente do canal de Na^+ tardio. A variante de síndrome do QT longo 3 (LQT3) é caracterizada por atraso da corrente de influxo de Na^+ causado por defeitos na inativação da isoforma cardíaca do canal de Na^+ . Essa corrente prolonga a DPA e predispõe a arritmia. Muitos fármacos com efeitos anestésicos locais, como mexiletina, bloqueiam essa última corrente e podem ser usados para tratar com sucesso pacientes com LQT3. As lições aprendidas com LQT3 levaram a uma melhor compreensão do bloqueio da corrente tardia de Na^+ , que pode ser uma condição patológica mais comum do que se pensava anteriormente. Recentemente, inúmeros modelos em animais de insuficiência cardíaca demonstraram um aumento semelhante da corrente de Na^+ tardia, consequentemente o bloqueio tardio de Na^+ é um candidato atraente para fármacos antiarrítmicos nesse caso. Estudos recentes mostraram que o bloqueio anestésico local de corrente tardia não é exclusivo para os bloqueadores seletivos de canais de Na^+ e outros fármacos que ligam-se ao mesmo local de ligação, incluindo antagonistas β -adrenérgicos comumente usados (como propranolol) e um antianginoso terapêutico (ranolazina), preferencialmente inibindo a corrente tardia, que pode, por sua vez, desempenhar um papel no seu programa antiarrítmico, tanto em pacientes com insuficiência cardíaca como LQT3 (Fredj e cols., 2006; Bankston e Kass, 2010).

Tabela 29-3

Principais ações eletrofisiológicas dos fármacos antiarrítmicos

FÁRMACO	BLOQUEIO DO CANAL DE Na ⁺		↑DPA	BLOQUEIO DO CANAL DE Ca ²⁺	EFEITOS AUTÔNOMOS	OUTROS EFEITOS
	$\tau_{\text{RECUPERAÇÃO}}^1$ (SEGUNDOS)	DEPENDÊNCIA ¹ DO ESTADO				
Lidocaína	0,1	I > A				
Fenitoína	0,2	I				
Mexiletina ^a	0,3					
Procainamida	1,8	A	✓		Bloqueio ganglionar (especialmente intravenosa)	✓: Metabólito prolonga a DPA
Quinidina	3	A	✓	(x)	Bloqueio α , vagolítico Anticolinérgico	
Disopiramida ^b	9	A	✓		Anticolinérgico	
Propafenona ^b	11	A $\approx$ I	✓		Bloqueio β (efeito clínico variável)	
Flecainida ^a	11	A	(x)	(x)		
β -bloqueadores: Propranolol ^b					Bloqueio β	Bloqueio de canal de Na ⁺ <i>in vitro</i>
Sotalol ^b			✓		Bloqueio β	
Amiodarona, dronedarona	1,6	1	✓	(x)	Bloqueio β não competitivo	Ação antitireoideia
Dofetilida ^a			✓			
Ibutilida ^a			✓			
Verapamil ^a				✓		
Diltiazem ^a				✓		
Digoxina ^a					✓: Estimulação vagal	✓: Inibição da Na ⁺ , K ⁺ -ATPase
Adenosina				✓	✓: Ativação do receptor de adenosina	✓: Ativação de corrente de efluxo de K ⁺
Magnésio				?✓		Mecanismo não é bem compreendido

✓ Indica um importante efeito na mediação do efeito clínico do fármaco; (x) indica um efeito demonstrável, cuja relação com a ação do fármaco nos pacientes é menos estabelecida; ^aindica fármacos prescritos como racematos, supondo-se que os enantiômeros exerçam efeitos eletrofisiológicos similares; ^bindica racematos para os quais foram descritas diferenças clinicamente relevantes nas propriedades eletrofisiológicas de cada enantiômero (ver texto). Um modo de classificar esses fármacos é:

Classe	Ação principal
I	Bloqueador de canal de Na ⁺
II	Bloqueio β
III	Prolongamento do potencial de ação (em geral, por bloqueio do canal de K ⁺)
IV	Bloqueio do canal de Ca ²⁺

Os fármacos listados aqui estão de acordo com este esquema. É importante ter em mente, entretanto, que muitos fármacos exercem múltiplos efeitos que contribuem para suas ações clínicas. Às vezes é útil, em termos clínicos, subclassificar os bloqueadores do canal de Na⁺ pelas velocidades de recuperação do bloqueio induzido pelo fármaco ($\tau_{\text{recuperação}}$) em condições fisiológicas. Como essa é uma variável contínua e pode ser modulada por fatores como a despolarização do potencial de repouso, estas distinções podem ser pouco nítidas: classe Ib, $\tau_{\text{recuperação}} < 1$ s; classe Ia, $\tau_{\text{recuperação}} 1-10$ s; classe Ic, $\tau_{\text{recuperação}} > 10$ s. Esses efeitos de classe e de subclasse associam-se a distintas alterações de ECG, toxicidades características da “classe” e eficácia em síndromes específicas de arritmia (ver texto). ¹Esses dados dependem de condições experimentais, incluindo espécies e temperatura. Os valores da $\tau_{\text{recuperação}}$ citados aqui são de Courtney (1987). A, bloqueador de estado aberto; I, bloqueador de estado inativado; DPA, duração do potencial de ação.

Toxicidade dos bloqueadores dos canais de Na^+ . O alentecimento da condução em circuitos reentrantes potenciais, pode responder pela toxicidade dos fármacos que bloqueiam o canal de Na^+ (Quadro 29-1). Por exemplo, o bloqueio do canal de Na^+ diminui a velocidade de condução, tornando mais lenta a frequência do *flutter* atrial. A função normal do nodo AV permite que um número maior de impulsos penetre o ventrículo e a frequência cardíaca pode elevar-se (Figura 29-9). Assim, o *flutter* atrial pode cair de 300/min, com uma condução AV de 2:1 ou de 4:1 (isto é com uma frequência cardíaca de 150-75 bpm), para 220/min, mas com uma transmissão 1:1 para o ventrículo (isto é com uma frequência cardíaca de 220 bpm), com consequências possivelmente desastrosas. Essa forma de arritmia induzida por fármaco é especialmente comum durante o tratamento com quinidina, pois esse fármaco também aumenta, pelas suas propriedades vagolíticas, a condução do nodo AV; a flecainida e a propafenona também já foram incriminadas. O tratamento com bloqueadores de canal de Na^+ em pacientes com taquicardia ventricular reentrante após um infarto do miocárdio (IM), pode aumentar a frequência e a gravidade dos episódios arritmicos. Ainda que o mecanismo não seja evidente, diminuir a condução permite que a frente de onda reentrante persista no circuito de taquicardia. A arritmia exacerbada por fármaco pode ser de difícil controle, foram descritas mortes decorrentes da taquicardia ventricular intratável induzida por fármaco. A infusão de Na^+ pode ser benéfica nessa situação. Já se descreveu que vários bloqueadores de canal de Na^+ (p. ex., procainamida e quinidina) exacerbam a paralisia neuromuscular pela D-tubocurarina (ver Capítulo 11).

Prolongamento do potencial de ação. A maioria dos fármacos que prolongam o potencial de ação o faz pelo bloqueio dos canais de K^+ , embora a intensificação das correntes de influxo de Na^+ possam também causar prolongamento. A intensificação da corrente de influxo pode estar envolvida no prolongamento do QT (e na supressão da arritmia) pela ibutilida. O bloqueio dos canais de K^+ cardíacos aumenta a duração do potencial de ação e reduz o automatismo normal (Figura 29-10D). A maior duração do potencial de ação, que se manifesta como um aumento do intervalo QT, faz aumentar a refratariedade (Figura 29-11) e deve portanto ser um modo eficaz de tratar a reentrada (Task Force, 1991). Experimentalmente, o bloqueio do canal de K^+ tem uma série de efeitos desejáveis: necessidade de menos energia para desfibrilação, inibição da fibrilação ventricular decorrente de isquemia aguda e aumento da contratilidade (Echt e cols., 1989; Roden, 1993). Como mostrado na Tabela 29-3, a maioria dos fármacos bloqueadores do canal de K^+ também interage com os receptores β -adrenérgicos (sotalol) ou com outros canais (p. ex., amiodarona, quinidina). A amiodarona e o sotalol parecem ser pelo menos tão eficazes quanto os fármacos bloqueadores dos canais de

Na^+ , tanto em arritmias atriais quanto nas ventriculares. Há também fármacos com “pura” ação prolongadora do potencial de ação (p. ex., dofetilida, ibutilida) (Murray, 1998; Torp-Pedersen e cols., 1999).

Toxicidade dos fármacos que prolongam o intervalo QT. Esses agentes podem, em sua maioria, prolongar de forma desproporcional os potenciais de ação cardíacos, quando a frequência cardíaca subjacente é lenta, e causar *torsade de pointes* (Tabela 29-1, Figura 29-9). Embora sejam observados com fármacos antiarrítmicos que prolongam o intervalo QT, esses efeitos podem ocorrer mais raramente com fármacos com indicações não cardíacas. Com esses agentes, o risco de *torsade de pointes* pode tornar-se aparente após o uso pós-comercialização mais amplo, e o reconhecimento desse risco tem sido uma causa comum para retirá-los do mercado (Roden, 2004). Pesquisas recentes mostraram que os hormônios sexuais modificam os canais iônicos cardíacos e ajudam a aumentar a incidência clinicamente observável de *torsade de pointes* induzidas por fármacos (Kurokawa e cols., 2009).

Bloqueio do canal de Ca^{2+} . Os principais efeitos eletrofisiológicos, resultantes do bloqueio do canal de Ca^{2+} cardíaco, ocorrem em tecidos nodais. As diidropiridinas, como o nifedipino, usadas na angina e na hipertensão (Capítulo 28), bloqueiam preferencialmente os canais de Ca^{2+} do músculo liso vascular; seus efeitos eletrofisiológicos cardíacos, como a aceleração da frequência cardíaca, resultam da ativação do reflexo simpático, secundária à vasodilatação periférica. Nas doses utilizadas clinicamente, apenas o verapamil, o diltiazem e o bepridil bloqueiam os canais de Ca^{2+} das células cardíacas. Esses fármacos em geral reduzem a frequência cardíaca (Figura 29-10A), embora a hipotensão, quando notável, possa causar ativação simpática reflexa e taquicardia. A velocidade da condução nodal AV diminui, de modo que o intervalo PR aumenta. O bloqueio do nodo AV ocorre em consequência da condução decremental, bem como da maior refratariedade do nodo AV. Os últimos efeitos formam a base das ações antiarrítmicas dos bloqueadores de canal de Ca^{2+} nas arritmias reentrantes, cujo circuito envolve o nodo AV, como a taquicardia reentrante AV (Figura 29-7).

Outra indicação importante para o tratamento antiarrítmico é a redução da frequência ventricular no *flutter* ou na fibrilação atrial. Formas raras de taquicardia ventricular parecem ser mediadas por PDT e respondem ao verapamil (Sung e cols., 1983). O uso parenteral de verapamil e diltiazem é aprovado para a conversão rápida da TSVP ao ritmo sinusal e para o controle temporário da frequência ventricular rápida no *flutter* ou na fibrilação atrial. O verapamil oral pode ser usado em conjunto com a digoxina para controlar a frequência ventricular nas formas crônicas de *flutter* ou fibrilação atrial, e na profilaxia da TSVP recorrente. Diferentemente dos antagonistas do receptor β -adrenérgico, os bloqueadores

do canal de Ca^{2+} não se mostraram capazes de reduzir a mortalidade após infarto do miocárdio (Singh, 1990). Em contraste com outros bloqueadores do canal de Ca^{2+} , o bepridil aumenta a duração do potencial de ação em muitos tecidos e pode exercer um efeito antiarrítmico nos átrios e nos ventrículos. Entretanto, como pode causar *torsade de pointes*, o bepridil não é em geral prescrito e foi abandonado nos EUA.

Verapamil e diltiazem. O principal efeito adverso do uso intravenoso do verapamil ou do diltiazem é a hipotensão, particularmente na administração em bolo. Isto é, quando os fármacos são inadvertidamente usados em pacientes com taquicardia ventricular (na qual os bloqueadores do canal de Ca^{2+} não são eficazes) erroneamente diagnosticada como taquicardia reentrante do nodo AV (Stewart e cols., 1986). A hipotensão também é frequente em pacientes que recebem outros vasodilatadores, incluindo quinidina, e em pacientes com disfunção ventricular esquerda subjacente, que estes fármacos podem exacerbar. Ocorrem também bradicardia sinusal grave ou bloqueio AV, especialmente em pacientes suscetíveis, como os que também recebem β -bloqueadores. Com o tratamento oral, estes efeitos adversos tendem a ser menos graves. Pode ocorrer constipação com o uso oral de verapamil.

O verapamil é prescrito como um racemato. O L-verapamil é um bloqueador de canal de cálcio mais potente do que o D-verapamil. Entretanto, no tratamento oral, o L-enantiômero sofre intensamente o metabolismo hepático de primeira passagem. Por essa razão, uma certa quantidade de verapamil prolonga o intervalo PR em maior extensão quando administrada por via intravenosa (quando as concentrações dos enantiômeros D e L se equivalem), do que quando administrada por via oral (Echizen e cols., 1985). O diltiazem também sofre intenso metabolismo hepático de primeira passagem. Ambos os fármacos têm metabólitos com ação bloqueadora do canal de Ca^{2+} . Na prática clínica, os efeitos adversos durante o tratamento com verapamil ou diltiazem são, em grande parte, determinados pela doença cardíaca subjacente e pelos tratamentos concomitantes; as concentrações plasmáticas desses agentes não são medidas rotineiramente. Ambos os fármacos podem aumentar a concentração de digoxina sérica, embora a magnitude desse efeito seja variável; em pacientes com fibrilação atrial pode haver um excessivo alentecimento da resposta ventricular.

Bloqueio dos receptores β -adrenérgicos. A estimulação β -adrenérgica aumenta a magnitude da corrente de Ca^{2+} , retarda a sua inativação, aumenta a magnitude das correntes de K^+ e Cl^- de repolarização (Sanguinetti e cols., 1991), aumenta a corrente marca-passo (acelerando a frequência sinusal; DiFrancesco, 1993), aumenta o Ca^{2+} armazenado no retículo sarcoplasmático (aumentando portanto a probabilidade de liberação espontânea de Ca^{2+} e PDT) e em condições fisiopatológicas, pode intensificar as arritmias

mediadas por PDT e PDP. As elevações da epinefrina plasmática associadas ao estresse grave (p. ex., infarto agudo do miocárdio ou reanimação após uma parada cardíaca) diminuem o K^+ sérico, especialmente em pacientes que recebem tratamento diurético a longo prazo (Brown e cols., 1983). Os antagonistas do receptor β -adrenérgico inibem esses efeitos e podem ser antiarrítmicos ao reduzir a frequência cardíaca, ao diminuir a sobrecarga intracelular de Ca^{2+} e ao inibir o automatismo mediado pelas pós-despolarizações. A hipopotassemia mediada pela epinefrina parece ser mediada por receptores β_2 -adrenérgicos e é bloqueada por antagonistas “não cardiosseletivos” como o propranolol (ver Capítulo 12). Nos tecidos agudamente isquêmicos, os β -bloqueadores aumentam a energia necessária para fibrilar o coração, uma ação antiarrítmica (Anderson e cols., 1983). Esses efeitos podem contribuir para a redução da mortalidade que se observa em ensaios de tratamento a longo prazo com β -bloqueadores — incluindo o propranolol, o timolol e o metoprolol — após o infarto do miocárdio (Singh, 1990). O atenolol e o metoprolol mostraram-se capazes de diminuir a mortalidade na primeira semana após o infarto do miocárdio.

Como ocorre com os bloqueadores de canal de Ca^{2+} e com os digitálicos, os β -bloqueadores prolongam o tempo de condução nodal AV (maior intervalo PR) e prolongam a refratariedade do nodo AV; são, por essa razão, úteis para fazer cessar as arritmias reentrantes que envolvem o nodo AV e para controlar a resposta ventricular na fibrilação ou no *flutter* atrial. Em muitos (mas não em todos) pacientes com síndrome do QT longo congênito, bem como em muitos outros pacientes, as arritmias são desencadeadas por estresse emocional ou físico; os β -bloqueadores podem ser úteis nesses casos (Schwartz e cols., 2000). Alega-se que os antagonistas do receptor β -adrenérgico são eficazes no controle das arritmias devidas aos bloqueadores do canal de Na^+ ; esse efeito pode dever-se, em parte, à redução da frequência cardíaca que, por sua vez, reduz a intensidade do atraso da condução associado à frequência, determinado pelo bloqueio do canal de Na^+ (Myerburg e cols., 1989).

Os efeitos adversos do bloqueio β incluem fadiga, broncospasmo, hipotensão, impotência, depressão, agravamento da insuficiência cardíaca, piora dos sintomas decorrentes de doença vascular periférica e mascaramento dos sintomas de hipoglicemia em pacientes diabéticos (Capítulo 12). Em pacientes com arritmias devidas a estimulação simpática excessiva (p. ex., feocromocitoma ou abstinência de clonidina), os β -bloqueadores podem resultar em estimulação α -adrenérgica incontrolada, resultando em grave hipertensão e/ou arritmias α -adrenérgicas. Nesses pacientes as arritmias devem ser tratadas com antagonistas α e β -adrenérgicos ou com um fármaco como o labetalol, que combina propriedades α e β bloqueadoras. A cessação repentina de um tratamento a longo prazo com β -bloqueadores pode produzir sintomas de “rebote”, incluindo hipertensão, aumento da angina e arritmias; por essa razão, os antagonistas do receptor β são gradualmente retirados ao longo de duas semanas antes da descontinuação da terapia a longo prazo (ver Capítulos 12 e 25-28).

Bloqueadores selecionados do receptor β -adrenérgico. É provável que a maioria dos antagonistas β -adrenérgicos tenha propriedades antiarrítmicas. Alguns, como o propranolol, também exercem, em altas concentrações, efeitos bloqueadores sobre o canal de Na^+ . Do mesmo modo, fármacos com atividades simpaticomiméticas intrínsecas podem ser, pelo menos em teoria, menos úteis como antiarrítmicos (Singh, 1990). O acebutol é tão eficaz quanto a quinidina em suprimir os batimentos ectópicos ventriculares, uma arritmia que muitos clínicos não tratam mais. Em muitas arritmias, o sotalol é mais eficaz que outros β -bloqueadores, provavelmente por causa de suas ações bloqueadoras sobre o canal de K^+ . O *esmolol* é um agente β_1 -seletivo que tem uma eliminação muito curta. O esmolol intravenoso é útil em situações clínicas nas quais se deseja o bloqueio β -adrenérgico imediato.

PRINCÍPIOS DO USO CLÍNICO DOS FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS

Os fármacos que modificam a eletrofisiologia cardíaca frequentemente apresentam uma margem muito estreita entre as doses necessárias para produzir o efeito desejado e as que se associam a efeitos adversos. Além do mais, os fármacos antiarrítmicos podem induzir novas arritmias, com consequências fatais. É indicado para algumas arritmias, tratamentos não farmacológicos, como a implantação de um marca-passo cardíaco, a desfibrilação elétrica ou a ablação de regiões predeterminadas; em outros casos, não se indica nenhum tratamento, mesmo que uma arritmia seja detectada. Portanto, os princípios fundamentais de tratamento, descritos aqui, devem ser aplicados de modo a otimizar o tratamento antiarrítmico.

1. Identificar e remover os fatores precipitantes

Os fatores que comumente precipitam as arritmias cardíacas incluem hipoxia, distúrbios eletrolíticos (especialmente hipopotassemia), isquemia miocárdica e alguns fármacos. Os antiarrítmicos, incluindo os glicosídeos cardíacos, não são os únicos fármacos que podem precipitar arritmias (Quadro 29-1). A teofilina, por exemplo, pode causar taquicardia atrial multifocal, que às vezes pode ser controlada pela simples redução da dose de teofilina. As *torsade de pointes* podem surgir durante o tratamento com antiarrítmicos que prolongam o potencial de ação, e também com outros fármacos, que nem sempre ordinariamente são classificados entre os que têm efeitos sobre os canais iônicos. Tais fármacos incluem o antibiótico eritromicina (ver Capítulo 55); o antiprotzoário pentamidina (ver Capítulo 50); alguns antipsicóticos, notavelmente a tioridazina, a ziprasidona, a risperidona e a quetiapina (ver Capítulo 16); alguns analgésicos, notadamente a metadona e o celecoxibe; alguns antieméticos (p. ex., droperidol, dolasetrona); anti-histamínicos como a difenidramina; antifúngicos azólicos como o voriconazol e o fluconazol; broncodilatadores como salbutamol, fometerol e salmeterol; prednisona; cisaprida; famotidina; tacrolimos; alguns inibidores seletivos da recaptação da serotonina (como o citalopram, a fluoxetina, a paroxetina, a sertralina e a venlafaxina); haloperidol; trazodona; alguns antagonistas da serotonina 5-HT₁ (p. ex., sumatriptano, zolmitriptano); alguns antirretrovirais (p. ex., efavirenza); a maioria dos antibióticos quinolônicos e determinados antidepressivos tricíclicos (ver Capítulo 15).

2. Estabelecimento de objetivos do tratamento

Algumas arritmias não devem ser tratadas: o exemplo CAST. As anormalidades do ritmo cardíaco são prontamente detectáveis por uma variedade de métodos de registro. Entretanto, a detecção de uma anormalidade não implica a necessidade de tratamento, o que foi bem ilustrado em um ensaio clínico sobre a supressão de arritmias, o *Cardiac Arrhythmias Suppression Trial* (CAST). A presença de batimentos ventriculares ectópicos assintomáticos em pacientes que convalescem de infarto do miocárdio é um conhecido marcador de maior risco de morte súbita por fibrilação ventricular. No CAST, os pacientes cujos batimentos ectópicos ventriculares podiam ser suprimidos pelos potentes bloqueadores de canal de Na^+ encainida (não mais comercializado) e flecainida foram aleatoriamente selecionados para receber esses fármacos ou placebo. Inesperadamente, a letalidade foi duas ou três vezes mais alta entre os pacientes tratados com os fármacos que entre os tratados com placebo (Investigadores do CAST, 1989). Embora não se conheça uma explicação para tal resultado, várias linhas de evidência sugerem que, na presença desses fármacos, os episódios transitórios de isquemia miocárdica e/ou taquicardia sinusal podem causar notável alentecimento da condução (pois esses fármacos têm uma $\tau_{\text{recuperação}}$ muito longa), resultando em taquiarritmias ventriculares reentrantes fatais (Ruskin, 1989; Akiyama e cols., 1991). Uma consequência fundamental desse ensaio clínico foi enfatizar mais uma vez o conceito de que o tratamento deve ter início apenas quando se pode identificar um claro benefício para o paciente. Quando os sintomas são obviamente atribuíveis a uma arritmia em curso, costuma haver pouca dúvida de que o término da arritmia será benéfico; os riscos podem ser maiores quando se emprega um tratamento a longo prazo para prevenir a recorrência de uma arritmia (Roden, 1994). *Entre os fármacos antiarrítmicos discutidos aqui, apenas os bloqueadores β -adrenérgicos e, em menor proporção, a amiodarona (Connolly, 1999) demonstraram redução da mortalidade durante o tratamento a longo prazo.*

Sintomas devidos a arritmias. Alguns pacientes com arritmias podem ser assintomáticos; casos em que pode ser muito difícil determinar qualquer benefício para o tratamento. Os pacientes podem apresentar-se em pré-síncope, síncope ou até mesmo em parada cardíaca, que pode ter como consequência a bradiarritmias ou taquiarritmias. Outros podem apresentar-se com a sensação de batimentos irregulares (isto é palpitações) que podem ser minimamente sintomáticas em alguns indivíduos e incapacitantes em outros. Os batimentos irregulares podem ser por contrações prematuras intermitentes ou a arritmias contínuas, como uma fibrilação atrial (que determina um ritmo ventricular irregular) (Figura 34-9). Finalmente, os pacientes podem apresentar, sintomas decorrentes da redução do débito cardíaco, decorrente da arritmia. O sintoma mais comum é a falta de ar, seja em repouso, seja ao exercício. Raramente, as taquicardias contínuas podem não provocar qualquer sintoma de “arritmia” (como palpitações), mas sim deprimir a função contrátil; esses pacientes podem ter insuficiência cardíaca congestiva, podendo ser controlada pelo tratamento da arritmia.

Escolha da abordagem terapêutica. Ao escolher entre as opções terapêuticas disponíveis, é importante estabelecer com clareza os objetivos do tratamento. Por exemplo, há três opções disponíveis para os pacientes com fibrilação atrial: (1) reduzir a resposta ventricular por meio de bloqueadores do nodo AV, como digitálicos, verapamil, diltiazem ou antagonistas β -adrenérgicos (Quadro 29-1); (2) restaurar e manter o ritmo normal, usando fármacos como quinidina, flecainida ou amiodarona; ou (3) não instituir qualquer tratamento antiarrítmico, em especial quando o paciente está comprovadamente assintomático. Muitos pacientes com fibrilação atrial também se

Quadro 29-4

Contraindicações específicas para o paciente dos fármacos antiarrítmicos

CONDIÇÕES	EXCLUIR/USAR COM CAUTELA
Cardíacas	
Insuficiência cardíaca	Disopiramida, flecainida
Disfunção do nodo sinusal ou AV	Digoxina, verapamil, diltiazem, antagonistas do receptor β -adrenérgico, amiodarona
Síndrome de Wolff-Parkinson-White (risco de frequência extremamente rápida se surge uma fibrilação atrial)	Digoxina, verapamil, diltiazem
Doença da condução infranodal	Bloqueadores de canal de Na^+ , amiodarona
Estenose aórtica/subaórtica	Bretílio
História de infarto do miocárdio	Flecainida
Prolongamento do intervalo QT	Quinidina, procainamida, disopiramida, sotalol, dofetilida, ibutilida, amiodarona
Transplante cardíaco	Adenosina
Não cardíacas	
Diarreia	Quinidina
Prostatismo, glaucoma	Disopiramida
Artrite	Procainamida a longo prazo
Doença pulmonar	Amiodarona
Tremor	Mexiletina
Obstipação	Verapamil
Asma, doença vascular periférica, hipoglicemia	β -bloqueadores, propafenona

beneficiam da anticoagulação para reduzir a incidência de acidente vascular encefálico independentemente da presença de sintomas (Singer, 1996) (ver Capítulo 10).

Os fatores que contribuem para a escolha do tratamento incluem além dos sintomas, também o tipo e a extensão da doença estrutural do coração, o intervalo QT antes do tratamento farmacológico, a coexistência de doença do sistema de condução e a presença de doenças não cardíacas (Quadro 29-4). No paciente com síndrome de WPW e fibrilação atrial, a resposta ventricular pode ser extremamente rápida e paradoxalmente acelerada por fármacos que bloqueiam o nodo AV, como os digitálicos ou os bloqueadores do canal de Ca^{2+} ; já houveram mortes decorrentes do tratamento farmacológico em tais circunstâncias.

Deve-se estabelecer a frequência e a reprodutibilidade da arritmia antes de iniciar um tratamento, pois a variação intrínseca da ocorrência da arritmia pode ser confundida com um efeito benéfico ou adverso do fármaco. As técnicas para essa avaliação incluem o registro do ritmo cardíaco por períodos prolongados ou a avaliação da resposta do coração a batimentos prematuros, induzidos artificialmente. É importante reconhecer que o tratamento farmacológico pode ser parcialmente eficaz: uma notável diminuição na duração dos paroxismos da fibrilação atrial pode ser suficiente para tornar o paciente assintomático, mesmo que um episódio ocasional possa ainda ser detectado.

3. Minimização de riscos

Fármacos antiarrítmicos podem causar arritmias. Um risco bem conhecido do tratamento antiarrítmico é a possibilidade de provocar novas arritmias, com consequências fatais. Os antiarrítmicos podem provocar arritmias por diferentes mecanismos (Quadro 29-1). Essas arritmias provocadas por fármacos devem ser reconhecidas, porque o tratamento com outros antiarrítmicos com frequência exacerba o problema, ao passo que a retirada do agente causal costuma ser curativa. Assim, estabelecer um diagnóstico preciso é crítico e pode ser necessário orientar os tratamentos conforme os mecanismos subjacentes às arritmias. Por exemplo, tratar uma taquicardia ventricular com verapamil pode não só ser ineficaz mas podendo também causar um colapso cardiovascular catastrófico (Stewart e cols., 1986).

Monitorando a concentração plasmática. Alguns efeitos adversos dos antiarrítmicos resultam de concentrações plasmáticas excessivas. Medir a concentração plasmática e ajustar a dose para manter a concentração dentro da faixa terapêutica prescrita, pode minimizar alguns efeitos adversos. Em muitos pacientes, as reações adversas sérias relacionam-se com interações envolvendo os antiarrítmicos (com frequência nas concentrações plasmáticas habituais), certos fatores transitórios como distúrbios eletrolíticos ou isquemia miocárdica e o tipo e a extensão da doença cardíaca subjacente (Ruskin, 1989; Roden, 1994). Podem complicar a interpretação das concentrações plasmáticas do fármaco, fatores como a gênese de metabólitos ativos não medidos, variabilidade na eliminação de enantiômeros (que podem exercer efeitos farmacológicos distintos) e anormalidades da ligação do fármaco às proteínas plasmáticas, específicas da doença ou do enantiômero.

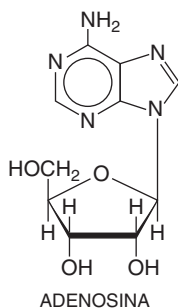
Contraindicações específicas para o paciente. Outro modo de minimizar os efeitos adversos dos antiarrítmicos é evitar certos fármacos em determinados subconjuntos de pacientes. Por exemplo, os pacientes com história de insuficiência cardíaca congestiva são em particular propensos a desenvolver insuficiência cardíaca durante o tratamento com disopiramida. Em outros casos, pode ser difícil distinguir os efeitos adversos do fármaco das exacerbações da doença subjacente. A amiodarona pode causar doença pulmonar intersticial; seu uso é, portanto, indesejável em pacientes com doença pulmonar avançada, nos quais seria difícil detectar o surgimento desse efeito adverso potencialmente fatal. As doenças específicas que constituem contraindicações relativas ou absolutas a fármacos específicos estão listadas no Quadro 29-4.

4. Consideração de eletrofisiologia do coração como um “alvo móvel”

A eletrofisiologia cardíaca varia dinamicamente em resposta a influências externas, como as alterações do tônus autônomo, a isquemia miocárdica e o estiramento do miocárdio (Priori e cols., 1999). Por exemplo, a isquemia miocárdica resulta em alterações no K^+ extracelular, que tornam o potencial de repouso menos negativo, inativam os canais de Na^+ , diminuem a corrente de Na^+ e sua condução (Weiss e cols., 1991). Além disso, a isquemia miocárdica pode resultar na formação e na liberação de metabólitos, como a lisofosfatidilcolina, que pode alterar a função dos canais iônicos; a isquemia também pode ativar canais que de outro modo estariam quiescentes, como os de K^+ inibidos por ATP. Assim, em resposta à isquemia miocárdica, um coração normal pode exibir alterações no potencial de repouso, na velocidade de condução, nas concentrações intracelulares de Ca^{2+} e na repolarização, uma das quais pode então criar arritmias ou alterar a resposta ao tratamento antiarrítmico.

Os aspectos eletrofisiológicos e farmacocinéticos mais importantes dos fármacos estão resumidos nos Quadros 29-3 e 29-5, respectivamente. Os bloqueadores dos canais de Ca^{2+} e os antagonistas β -adrenérgicos são discutidos nos Capítulos 12 e 25-28. Os fármacos são apresentados em ordem alfabética.

Adenosina. A adenosina é um nucleosídeo de ocorrência natural, administrado em bolo intravenoso rápido para a fim imediato das arritmias supraventriculares reentrantes (Lerman e Belardinelli, 1991). A adenosina pode também ser usada para induzir a hipotensão controlada durante alguns procedimentos cirúrgicos e no diagnóstico de doença das artérias coronárias. O ATP intravenoso parece ter efeitos similares aos da adenosina.



Efeitos farmacológicos. Os efeitos da adenosina são mediados por suas interações com receptores específicos de adenosina acoplados à proteína G. A adenosina ativa a corrente de K^+ , sensível à acetilcolina, no átrio e nos nodos sinusal e AV, o que resulta no encurtamento do potencial de ação, hiperpolarização e alentecimento do automatismo normal (Figura 29-10C). A adenosina também inibe os efeitos eletrofisiológicos do aumento do AMP cíclico intracelular, que ocorre com a estimulação simpática. Como reduz desse modo as correntes de Ca^{2+} , pode ser antiarrítmica, aumentando a refratariedade do nodo AV e inibindo as PDT evocadas pela estimulação simpática.

A administração de um bolo intravenoso de adenosina em seres humanos, reduz transitoriamente a frequência sinusal e a velocidade de condução no nodo AV e aumenta a refratariedade do nodo AV. A administração em bolo de adenosina pode induzir ativação simpática transitória, por interagir com os barorreceptores carotídeos (Biaggioni e cols., 1991); uma infusão contínua pode causar hipotensão.

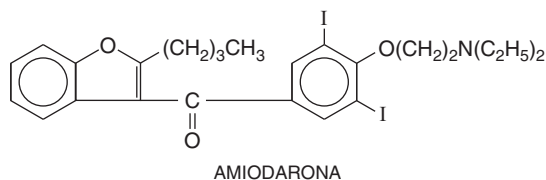
Efeitos adversos. Uma importante vantagem do tratamento com adenosina é que os efeitos adversos são de curta duração, pois o fármaco é transportado para o interior das células e desaminado muito rapidamente. A assistolia transitória (ausência de todo e qualquer ritmo cardíaco) é comum, embora dure habitualmente menos de 5 s e seja de fato o objetivo terapêutico. A maioria dos pacientes tem sensação de plenitude torácica e dispneia quando recebe doses terapêuticas (6-12 mg) de adenosina. Raramente, a administração em bolo de adenosina pode precipitar broncospasmo e fibrilação atrial,

presumivelmente por encurtar de forma heterogênea os potenciais de ação atriais.

Farmacocinética clínica. A adenosina tem meia-vida de segundos, sendo eliminada por captação mediada por carreador, que ocorre em muitos tipos celulares, incluindo o endotélio, e por subsequente metabolismo pela adenosina desaminase. A adenosina é provavelmente o único fármaco cuja eficácia requer administração rápida em bolo, de preferência através de um acesso intravenoso central; a administração lenta resulta na sua eliminação antes que possa chegar ao coração.

Os efeitos da adenosina são potencializados em pacientes que recebem dipiridamol, um inibidor da captação de adenosina, e naqueles com transplantes cardíacos, devido à hipersensibilidade decorrente da desnervação. As metilxantinas (ver Capítulo 36), como a teofilina e a cafeína, bloqueiam os receptores de adenosina, razão pela qual são necessárias doses maiores que as habituais, para produzir efeito antiarrítmico em pacientes que consumiram esses agentes em beberagens ou como tratamento.

Amiodarona. A amiodarona exerce uma multiplicidade de efeitos farmacológicos, nenhum deles claramente associado a suas propriedades supressoras de arritmia (Mason, 1987). A amiodarona é um análogo estrutural do hormônio da tireoide, e parte das suas ações antiarrítmicas e da sua toxicidade pode ser atribuível à interação com os receptores nucleares desse hormônio. A amiodarona é altamente lipofílica, concentra-se em muitos tecidos, sendo eliminada com extrema lentidão; consequentemente, os seus efeitos adversos podem ser de resolução muito lenta. Nos EUA, o fármaco é indicado para o tratamento oral de pacientes com taquicardia ventricular recorrente ou com fibrilação resistente a outros fármacos. A amiodarona oral também é eficaz para manter o ritmo sinusal em pacientes com fibrilação atrial (Connolly, 1999). Uma forma intravenosa é indicada para a cessação imediata da taquicardia ou da fibrilação ventricular (Kowey e cols., 1995), e está suplantando a lidocaína como tratamento de primeira linha para a parada cardíaca fora do hospital (Dorian e cols., 2002). Ensaios de amiodarona oral mostraram um efeito benéfico sobre a mortalidade após o infarto agudo do miocárdio (Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators, 1997). Apesar das incertezas sobre seus mecanismos de ação e acerca do potencial para toxicidade séria, a amiodarona é hoje amplamente usada no tratamento de arritmias comuns como a fibrilação atrial (Roy e cols., 2000).



Efeitos farmacológicos. Os estudos dos efeitos imediatos da amiodarona em sistemas *in vitro* são complicados pela sua insolubilidade em água, que necessita do emprego de solventes como o dimetil sulfoxido. Os efeitos da amiodarona podem ser mediados pela perturbação do ambiente lipídico dos canais iônicos (Herbette e cols.,

Características farmacocinéticas e doses dos fármacos antiarrítmicos

FÁRMACO	BIODISPONIBILIDADE	ELIMINAÇÃO			META-VIDA DE ELIMINAÇÃO *	METABÓLITO(S) ATIVO(S)	CONCENTRAÇÕES TERAPÊUTICAS NO PLASMA ^b	DOSES HABITUAIS ^c	
		LIGAÇÃO PROTEICA > 80%	Renal	Hepática	Outras			Doses de ataque	Doses de manutenção
Adenosina ^d Amiodarona	Metabolismo de 1ª passagem reduzido	✓		✓	✓	✓ ✓	0,5-2 µg/mL	6-12 mg (apenas IV) 800-1.600 mg/dia por 1-3 semanas (IV: 1.000 mg durante 24 h)	400 mg (IV: 0,5 mg/min)
Digoxina	– 80%		✓				0,5-2,0 ng/mL	0,6-1 mg durante 12-24 h	0,0625-0,5 mg/24 h
Diltiazem	✓			✓		(x)		0,25 mg/kg durante 10 min (IV)	5-15 mg/h (IV); 180-360 mg/dia em 3-4 doses fracionados (liberação imediata); 120-180 mg/24 h (liberação prolongada) ^e
Disopiramida	> 80%		✓	✓		(x)	2-5 µg/mL		150 mg a cada 6 h (liberação imediata); 300 mg (liberação controlada) ^f
Dofetilida	> 80%		✓	(x)				0,5 mg/12 h	0,5 mg/12 h
Dronedarona	✓	> 98%	✓			✓			400 mg/12 h
Esmolol			✓		✓			0,5 mg/kg/min durante 1 min (IV)	0,05-0,3 mg/kg/min a cada 4 min; IV)
Flecainida	> 80%			✓			0,2-1 µg/mL		50-100 mg a cada 12 h
Ibutilida	✓			✓				1 mg (IV) durante 10 min; pode-se repetir uma vez 10 min mais tarde	
Lidocaína	✓	✓		✓		(x)	1,5 µg/mL	50-100 mg administrados a uma taxa de 2,5-50 mg/min (IV)	1-4 mg/min (IV)

(continua)

Quadro 29-5

Características farmacocinéticas e doses dos fármacos antiarrítmicos (Continuação)

FÁRMACO	BIODISPONIBILIDADE	LIGAÇÃO PROTEICA > 80%	ELIMINAÇÃO			META-VIDA DE ELIMINAÇÃO*	METABÓLITO(S) ATIVO(S)	CONCENTRAÇÕES TERAPÊUTICAS NO PLASMA ^b	DOSES HABITUAIS ^c	
			Renal	Hepática	Outras				Doses de ataque	Doses de manutenção
Mexiletina	> 80%			✓		9-15 h		0,5-2 µg/mL	400 mg	200 mg a cada 8 h
Procainamida	> 80%		✓	✓		3-4 h	✓	4-8 µg/mL	500-600 mg (IV) administrados com 20 mg/min	2-6 mg/min (IV); 250 mg a cada 3 h 500-1.000 mg a cada 6 h
(N-acetil-procainamida)	(> 80%)		(✓)			(6-10 h)		(10-20 µg/mL)		
Propafenona	✓			✓		2-32 h	✓	< 1 µg/mL		150-300 mg a cada 8 h (liberação imediata); 225 mg a cada 12 h (liberação prolongada)
Propranolol	✓	✓	✓			4 h			1-3 mg administrados a não mais que 1 mg/min, pode repetir ^e após 2 min (IV)	10-30 mg a cada 6-8 h (liberação imediata)
Quinidina	> 80%	- 80%	(x)	✓		4-10 h	✓	2,5 µg/mL		648 mg (gliconato) a cada 8 h
Sotalol	> 80%		✓			8 h		< 5 µg/mL (?)		80-160 mg a cada 12 h
Verapamil	✓	✓		✓		3-7 h	✓		5-10 mg/kg durante 2 min ou mais (IV)	40-120 mg a cada 6-8 h (liberação imediata)

✓ Indica um efeito que afeta a ação clínica do fármaco. (x): metabólito ou via de eliminação de pequena importância clínica provável. *A meia-vida de eliminação é uma, mas não a única, determinante de quão frequentemente o fármaco deve ser administrado para manter o efeito terapêutico e evitar a toxicidade (Capítulo 2). Para alguns fármacos com meias-vidas de eliminação curtas, a dosagem infrequente é contido possível, por exemplo, o verapamil. As formulações que possibilitam a liberação lenta para o interior do trato gastrointestinal de um composto rapidamente eliminado (disponível para muitos fármacos como procainamida, disopirâmida, verapamil, diltiazem e propranolol) também permitem a administração infrequente. ^bA faixa terapêutica é delimitada por uma concentração plasmática abaixo, da qual não é provável qualquer efeito terapêutico, e uma concentração superior acima da qual o risco de efeitos adversos aumenta. Muitas reações adversas graves aos fármacos antiarrítmicos podem, em indivíduos suscetíveis, ocorrer em concentrações “terapêuticas”. Quando apenas o limite superior é citado, é porque o limite inferior não foi bem definido. A variação na gênese de metabólitos ativos pode complicar ainda mais a interpretação dos dados sobre a concentração plasmática (Capítulo 2). ^cSão apresentadas as doses orais, a menos que indicada de outra forma. As doses são apresentadas como faixas sugeridas em adultos de compleição média; é provável que as doses menores induzam menos toxicidade. Em pacientes com doença renal ou hepática são necessárias doses de manutenção mais baixas. Doses de ataque são indicadas apenas quando se quer um efeito terapêutico antes que o tratamento de manutenção possa trazer as concentrações do fármaco para a faixa terapêutica, isto é, quando se quer um tratamento imediato (p. ex., lidocaina, verapamil, adenosina) ou quando a meia-vida de eliminação é muito longa (amiodarona). ^dBiodisponibilidade reduzida por absorção incompleta. ^eIndica a dose sugerida, empregando uma formulação de liberação lenta. O fármaco é disponível apenas por meio de um sistema de distribuição restrita (ver texto). IV, intravenoso.

1988). A amiodarona bloqueia os canais de Na^+ inativados, sendo a velocidade de recuperação do bloqueio relativamente rápida (constante de tempo = 1,6 s). Ela diminui a corrente de Ca^{2+} , as correntes regeneradoras tardias de efluxo e as correntes de K^+ regeneradoras de influxo, exercendo também um efeito bloqueador adrenérgico não competitivo. A amiodarona inibe potentemente o automatismo anormal e, em muitos tecidos, prolonga a duração do potencial de ação. A amiodarona diminui a velocidade de condução pelo bloqueio do canal de Na^+ e por um efeito pouco compreendido sobre o acoplamento célula a célula, que pode ser especialmente importante em tecidos doentes (Levine e cols., 1988). Durante o tratamento a longo prazo, são frequentes os prolongamentos do complexo QRS, dos intervalos PR e QT e bradicardia sinusal. A amiodarona prolonga a refratariedade em todos os tecidos cardíacos; o bloqueio do canal de Na^+ , a repolarização tardia decorrente do bloqueio do canal de K^+ e a inibição do acoplamento célula a célula podem contribuir para esse efeito.

Efeitos adversos. A hipotensão decorrente da vasodilatação e a depressão do desempenho miocárdico são frequentes com a forma intravenosa de amiodarona e podem dever-se em parte ao solvente. Embora possa ocorrer depressão da contratilidade durante o tratamento oral a longo prazo, isso não é habitual. Apesar da administração de doses altas, que poderiam causar séria toxicidade se mantidas a longo prazo, não é comum ocorrerem efeitos adversos durante os esquemas orais de ataque, que tipicamente requerem várias semanas. Durante a fase de ataque, poucos pacientes desenvolvem náuseas, que respondem à redução da dose diária.

Os efeitos adversos durante o tratamento de manutenção a longo prazo refletem o tamanho das doses diárias de manutenção e a dose cumulativa, sugerindo que o acúmulo tecidual pode ser o responsável. O efeito adverso mais sério durante o tratamento a longo prazo com amiodarona é a fibrose pulmonar, que pode ser rapidamente progressiva e fatal. Parecem ser fatores de risco a presença de doença pulmonar subjacente, doses de 400 mg/dia ou maiores, e afecções pulmonares recentes como pneumonias (Dusman e cols., 1990). Radiografias de tórax ou estudos seriados da função pulmonar podem detectar, precocemente, a toxicidade da amiodarona, mas a monitoração das concentrações plasmáticas não é útil. Com doses baixas, de 200 mg/dia ou menores, usadas na fibrilação atrial, a toxicidade pulmonar não é habitual. Outros efeitos adversos durante o tratamento a longo prazo incluem microdepósitos corneanos (com frequência assintomáticos), disfunção hepática, sintomas neuromusculares (na maioria das vezes neuropatia periférica e fraqueza muscular proximal), fotossensibilidade e hipo ou hipertireoidismo. Os múltiplos efeitos da amiodarona sobre a função tireóidea também são discutidos no Capítulo 39. O tratamento consiste na retirada do fármaco e em medidas de suporte, incluindo corticosteroides, para a toxicidade pulmonar potencialmente fatal; a redução da dose pode ser suficiente se o fármaco for considerado necessário e o efeito adverso não for potencialmente fatal. Apesar do notável aumento do intervalo QT e da bradicardia típica do tratamento com amiodarona a longo prazo, não são habituais a *torsade de pointes* e outras taquiarritmias medicamentosas.

Farmacocinética clínica. A biodisponibilidade da amiodarona oral é de aproximadamente 30%, presumivelmente em decorrência da má absorção. Essa biodisponibilidade parcial é importante no cálculo de doses equivalentes, quando se faz a conversão do tratamento

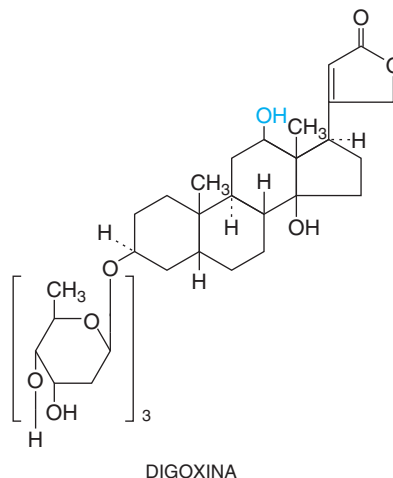
intravenoso para o oral. O fármaco distribui-se nos lipídeos; já foram descritas razões entre a concentração no tecido cardíaco e a concentração plasmática, $> 20:1$, e entre a concentração nos lipídeos e a concentração plasmática $> 300:1$. O aumento da refratariedade, um marcador do efeito farmacológico, requer várias semanas para se desenvolver após o início do tratamento. A amiodarona sofre, pela ação da CYP3A4, metabolismo hepático em desetilamiodarona, um metabólito com efeitos farmacológicos similares aos do fármaco original. Quando se interrompe o tratamento de um paciente que está recebendo amiodarona há vários anos, as concentrações plasmáticas declinam com uma meia-vida de semanas a meses. Não estão bem estabelecidos os mecanismos pelos quais a amiodarona e a desetilamiodarona são eliminadas.

Já se propôs que a concentração plasmática terapêutica de amiodarona varia de 0,5-2 $\mu\text{g/mL}$. Entretanto, a eficácia depende aparentemente tanto da duração do tratamento quanto da concentração plasmática, e concentrações plasmáticas elevadas não predizem a toxicidade (Dusman e cols., 1990). Por causa do lento acúmulo da amiodarona nos tecidos, um regime de ataque com doses altas (p. ex., 800-1.600 mg/dia) é habitualmente empregado durante várias semanas, antes que o tratamento de manutenção seja iniciado. A dose de manutenção é ajustada com base nos efeitos adversos e na arritmia a ser tratada. Se a arritmia de apresentação é potencialmente fatal, doses de mais de 300 mg/dia são normalmente usadas, a menos que ocorra toxicidade inequívoca. Já, doses de manutenção de 200 mg/dia ou menores são usadas se a recorrência da arritmia puder ser tolerada, como ocorre em pacientes com fibrilação atrial. Em decorrência de sua eliminação muito lenta, a amiodarona é administrada 1 vez/dia e a omissão de uma ou duas doses, durante o tratamento de longo prazo, raramente resulta em recorrência da arritmia.

Os ajustes na dose não são necessários nas disfunções hepática, renal ou cardíaca. A amiodarona inibe fortemente o metabolismo hepático ou a eliminação renal de muitos compostos. Os mecanismos até agora identificados incluem a inibição da CYP3A4, da CYP2C9 e da glicoproteína P (ver Capítulos 5 e 6). As doses de varfarina, de outros antiarrítmicos (p. ex., flecainida, procainamida, quinidina) ou de digoxina requerem redução durante o tratamento com amiodarona.

Bretílio. O bretílio é um composto de amônio quaternário que prolonga os potenciais de ação cardíacos e interfere na recaptação de norepinefrina pelos neurônios simpáticos. No passado, o bretílio era usado para tratar e prevenir a recorrência da fibrilação ventricular, mas não está mais disponível nos EUA.

Digoxina



A digoxina tem H em C12 no lugar de OH.

Efeitos farmacológicos. Os glicosídeos digitálicos exercem efeitos inotrópicos positivos e são muito utilizados na insuficiência cardíaca (ver Capítulo 28). Sua ação inotrópica resulta de um aumento do Ca^{2+} intracelular (Smith, 1988), que também é a base para as arritmias relacionadas com a intoxicação por glicosídeos cardíacos, fármacos que aumentam a inclinação da fase 4 (isto é aumentam a taxa de automatismo), em especial se a $[\text{K}]_o$ for baixa, também exercem proeminentes ações vagotônicas (p. ex., digoxina), que resultam em inibição das correntes de Ca^{2+} no nodo AV e ativação das correntes de K^+ mediadas por acetilcolina no átrio. Com isso, os principais efeitos eletrofisiológicos “indiretos” dos glicosídeos são a hiperpolarização, o encurtamento dos potenciais de ação e o aumento da refratariedade do nodo AV. A última ação responde pela utilidade do digital em fazer cessar as arritmias reentrantes envolvendo o nodo AV e controlar a resposta ventricular em pacientes com fibrilação atrial. Os glicosídeos cardíacos podem ser especialmente úteis na última situação porque muitos desses pacientes têm insuficiência cardíaca, que pode ser exacerbada por outros fármacos que bloqueiam o nodo AV, como os bloqueadores de canal de Ca^{2+} ou antagonistas do receptor β -adrenérgico. Entretanto, o impulso simpático está notavelmente aumentando em muitos pacientes com insuficiência cardíaca avançada, de modo que o digital não é muito eficaz em diminuir a frequência; no entanto, mesmo um modesto decréscimo na frequência pode melhorar a insuficiência cardíaca. Do mesmo modo, em outras condições nas quais um alto tônus simpático acelera a condução atrioventricular (p. ex., doença pulmonar crônica, tireotoxicose), o tratamento com digitálicos pode ser apenas eficaz em reduzir a frequência. Em pacientes com transplantes cardíacos, nos quais houve ablação da inervação, os glicosídeos cardíacos são ineficazes para o controle da frequência. O aumento da atividade simpática e a hipoxia podem potencializar as alterações induzidas pelos digitálicos no automatismo e nas PDT, aumentando assim o risco de toxicidade digitálica. Uma complicação adicional na tireotoxicose é a maior depuração de digoxina. Os principais efeitos eletrocardiográficos dos glicosídeos cardíacos são o prolongamento do intervalo PR e a alteração inespecífica da repolarização ventricular (manifestada por depressão do segmento ST), cujo mecanismo subjacente não é bem compreendido.

Efeitos adversos. Por causa do baixo índice terapêutico, a toxicidade dos glicosídeos cardíacos é um problema clínico comum (ver Capítulo 28). Arritmias, náuseas, distúrbios da função cognitiva e visão borrada ou amarela são as manifestações habituais. Concentrações séricas elevadas de digitálicos, hipoxia (p. ex., decorrente da doença pulmonar crônica) e anormalidades eletrolíticas (p. ex., hipopotasemia, hipomagnesemia e hipercalcemia) predispoem a arritmias induzidas por digitálicos. Embora a intoxicação por digitálicos possa causar qualquer arritmia, determinados tipos são característicos. As arritmias que devem levantar forte suspeita de intoxicação digitálica são aquelas nas quais ocorre taquicardia relacionada com

PDT associada ao comprometimento da função do nodo sinusal ou do nodo AV. A taquicardia atrial com bloqueio AV é clássica, mas também pode ocorrer bigeminismo ventricular (batimentos sinuais que se alternam com batimentos de origem ventricular), taquicardia ventricular “bidirecional” (uma entidade rara), taquicardias juncionais AV e vários graus de bloqueio AV. Na intoxicação grave (p. ex., após tentativas de suicídio), observam-se hiperpotassemia grave, decorrente do envenenamento da Na^+ , K^+ -ATPase, e profunda bradiarritmia, que pode não responder ao tratamento com marca-passo. Em pacientes com níveis séricos elevados de digitálicos, o risco de precipitar fibrilação ventricular por cardioversão com CC é provavelmente maior; nos pacientes com níveis sanguíneos terapêuticos, a cardioversão com CC pode ser usada com segurança.

As formas menos graves de intoxicação por glicosídeos cardíacos podem não requerer tratamento específico, afora a monitoração do ritmo cardíaco até que se resolvam os sinais e sintomas de toxicidade. A bradicardia sinusal e o bloqueio AV frequentemente respondem à atropina intravenosa, mas o efeito é transitório. O Mg^{2+} já foi usado com sucesso em alguns casos de taquicardia induzida por digitálicos. Qualquer arritmia séria deve ser tratada com fragmentos Fab antidigoxina, que são eficazes em ligar-se à digoxina e à digitoxina, aumentando sua excreção renal (ver Capítulo 28). As concentrações séricas dos glicosídeos aumentam notavelmente com o emprego de anticorpos antidigitálicos, mas isso corresponde à fração ligada (farmacologicamente inativa) do fármaco. Um marca-passo cardíaco temporário pode ser necessário para a disfunção avançada do nodo sinusal ou AV. Os digitálicos exercem efeitos vasoconstritores arteriais diretos, que podem ser especialmente deletérios com o uso intravenoso do fármaco em pacientes com aterosclerose avançada; já foram descritas isquemias mesentéricas e coronárias.

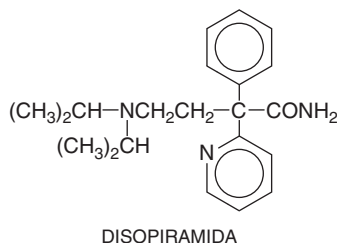
Farmacocinética clínica. O único glicosídeo digitálico usado nos EUA é a digoxina. A digitoxina (várias preparações genéricas) também é usada para o tratamento oral a longo prazo, fora dos EUA. A biodisponibilidade dos comprimidos de digoxina não é completa (75%). Em alguns pacientes, a flora intestinal pode metabolizar notavelmente a digoxina, reduzindo sua biodisponibilidade. Nesses pacientes, são necessárias doses mais altas que as habituais para que haja eficácia clínica; a toxicidade é um sério risco com o uso de antibióticos que destroem a flora intestinal. A inibição da glicoproteína P (ver “Efeitos adversos e Interações medicamentosas” em “Dronaderona”) também pode desempenhar um papel em casos de toxicidade. Cerca de 20-30% da digoxina ligam-se às proteínas. Os efeitos antiarrítmicos da digoxina podem ser obtidos com tratamento intravenoso ou oral. Entretanto, a distribuição da digoxina para seu(s) local(is) efeto(r) é relativamente lenta, razão pela qual mesmo com o tratamento intravenoso há um intervalo de várias horas entre a administração do fármaco e o desenvolvimento de efeitos antiarrítmicos mensuráveis, como o prolongamento do intervalo PR ou a redução da frequência ventricular na fibrilação atrial. Para evitar a intoxicação, uma dose de ataque de aproximadamente 0,6 mg de digoxina é administrada durante 24 h. Dosar a concentração de digoxina sérica pós-distribuição e ajustar a dose diária (0,625 mg), de modo a manter concentrações de 0,5-2 ng/mL, são medidas úteis durante o tratamento com digoxina a longo prazo (Quadro 29-5). Alguns pacientes podem necessitar e tolerar concentrações mais altas, mas com maior risco de efeitos adversos.

A meia-vida de eliminação da digoxina é de aproximadamente 36 h, de modo que as doses de manutenção são administradas 1 vez/dia. A eliminação renal do fármaco inalterado responde por menos de 80% da eliminação de digoxina. As doses de digoxina devem ser reduzidas (ou o intervalo entre elas aumentado) e as concentrações

séricas monitoradas, rigorosamente, em pacientes com comprometimento da excreção por insuficiência renal ou em pacientes hipotireoideais. O metabolismo da digoxina é primariamente hepático e o fármaco pode ser útil aos pacientes com disfunção renal avançada ou flutuante. O metabolismo da digitoxina é acelerado por fármacos como a fenitoína e a rifampicina, que induzem o metabolismo hepático (ver Capítulo 6). A meia-vida de eliminação da digitoxina é mais longa que a da digoxina (cerca de 7 dias); é altamente ligada às proteínas e sua faixa terapêutica é de 10-30 ng/mL.

Fármacos como amiodarona, quinidina, verapamil, diltiazem, ciclosporina, itraconazol, propafenona e flecainida diminuem a depuração de digoxina, provavelmente inibindo a glicoproteína P, a principal via de eliminação da digoxina (Fromm e cols., 1999). Novas concentrações de equilíbrio de digoxina são alcançadas após 4-5 meias-vidas, ou seja, aproximadamente uma semana. A toxicidade por digitálico é tão frequente com a quinidina ou com a amiodarona que o procedimento de rotina é diminuir a dose de digoxina quando esses fármacos também são administrados. Em todo caso, as concentrações de digoxina devem ser medidas regularmente e a dose ajustada se necessário. A hipopotassemia, que pode ser causada por muitos fármacos (p. ex., diuréticos, anfotericina B e corticosteroides) irá potencializar as arritmias induzidas por digitálicos.

Disopirâmida. A *disopirâmida* exerce efeitos eletrofisiológicos muito similares aos da quinidina, mas os fármacos têm diferentes perfis de efeitos adversos (Morady e cols., 1982). A disopirâmida é usada para manter o ritmo sinusal em pacientes com *flutter* atrial ou fibrilação atrial e prevenir a recorrência de taquicardia ou fibrilação ventricular. A disopirâmida é prescrita como um racemato. Sua estrutura é exibida a seguir.

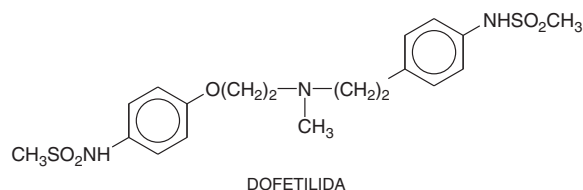


Ações farmacológicas e efeitos adversos. As ações eletrofisiológicas *in vitro* da *S-(+)*-disopirâmida são similares às da quinidina. O *R-(-)*-enantiômero produz um bloqueio similar do canal de Na^+ , mas não prolonga os potenciais de ação cardíacos. Diferentemente da quinidina, a disopirâmida racêmica não é um antagonista do receptor α -adrenérgico, mas exerce proeminentes ações anticolinérgicas que respondem por muitos dos seus efeitos adversos, os quais incluem a precipitação de glaucoma, constipação, boca seca e retenção urinária; a última é mais comum em homens com prostatismo mas também pode ocorrer em mulheres. A disopirâmida deprime a contratilidade, o que pode precipitar uma insuficiência cardíaca (Podrid e cols., 1980) e também causar *torsades de pointes*.

Farmacocinética clínica. A disopirâmida é bem absorvida. A ligação com as proteínas plasmáticas depende da concentração, de modo que um pequeno aumento na concentração total pode representar

um aumento desproporcionalmente maior na concentração do fármaco livre (Lima e cols., 1981). A disopirâmida é eliminada por metabolismo hepático (em um metabólito fracamente ativo) e excreção renal do fármaco inalterado. A dose deve ser reduzida em pacientes com disfunção renal. Doses mais altas que as habituais podem ser necessárias em pacientes que recebem fármacos indutores do metabolismo hepático, como a fenitoína.

Dofetilida. A dofetilida é um bloqueador I_{Kr} potente e “puro”. Em decorrência de sua especificidade, a dofetilida quase não tem efeitos farmacológicos extracardíacos. A dofetilida é eficaz para manter o ritmo sinusal em pacientes com fibrilação atrial. Nos estudos DIAMOND (Torp-Pedersen e cols., 1999), a dofetilida não afetou a mortalidade de pacientes com insuficiência cardíaca avançada ou convalescendo de infarto agudo do miocárdio. Atualmente, a dofetilida é disponível apenas por meio de um sistema de distribuição restrito, que inclui somente médicos, hospitais e outras instituições que receberam programas educacionais especiais sobre as doses e o início adequado do tratamento no hospital.

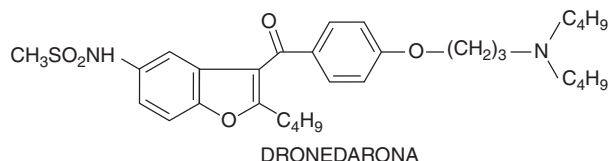


Efeitos adversos. Ocorreram *torsades de pointes* em 1-3% dos pacientes estudados em ensaios clínicos com critérios de exclusão estritos (p. ex., hipopotassemia) e que aplicaram monitoração eletrocardiográfica hospitalar contínua para detectar prolongamentos importantes do intervalo QT. A incidência desse efeito adverso durante o uso mais generalizado do fármaco, comercializado desde 2000, é desconhecida. Outros efeitos adversos não foram mais comuns que com o placebo, durante os ensaios clínicos pré-comercialização.

Farmacocinética clínica. A maior parte de uma dose de dofetilida é excretada inalterada pelos rins. Em pacientes com insuficiência renal leve a moderada, é necessário reduzir as doses com base na depuração de creatinina, para minimizar o risco de *torsade de pointes*. O fármaco não deve ser empregado em pacientes com insuficiência renal avançada ou em uso de inibidores do transporte renal de cátiões. A dofetilida também sofre pequeno metabolismo hepático.

Dronedarona. A dronedarona é um derivado benzofurano não iodado da amiodarona, que foi aprovado pelo FDA em 2009 para o tratamento da fibrilação atrial e *flutter* atrial. Em experimentos randomizados placebo-controlado, foi eficaz na manutenção do ritmo sinusal e redução da taxa de resposta ventricular durante os episódios de fibrilação atrial (fármaco revisado por Patel e cols., 2009). Comparada com a amiodarona, o tratamento com dronedarona está associado a menos efeitos adversos, e também é significativamente menos eficaz na manutenção do ritmo sinusal. A dronedarona reduz a morbidade e a mortalidade em pacientes com alto risco de fibrilação atrial. Entretanto, a dronedarona aumenta a mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca grave e

é contraindicada em pacientes com insuficiência cardíaca de classe 4 da NYHA e em pacientes com descompensação recente de insuficiência cardíaca que requerem hospitalização.



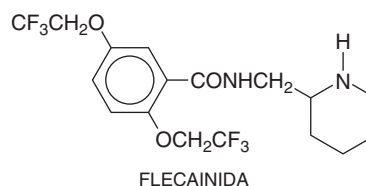
Efeitos farmacológicos. Semelhante à amiodarona, a dronedarona é um potente bloqueador de múltiplas correntes iônicas, incluindo a corrente regeneradora tardia de K^+ de rápida ativação (I_{Kr}), a corrente regeneradora tardia de K^+ de ativação lenta (I_{Ks}), corrente regeneradora de influxo de K^+ (I_{K1}), a corrente ativada de K^+ de acetilcolina, a corrente de Na^+ de pico e a corrente de Ca^{2+} do tipo L. Ela tem efeitos antiadrenérgicos mais fortes que a amiodarona.

Efeitos adversos e interações medicamentosas. As reações adversas mais comuns são diarreia, náuseas, dor abdominal, vômitos e astenia. A dronedarona causa prolongamento do intervalo QTc dependente da dose, mas *torsades de pointes* é raro. A dronedarona é metabolizada pelo CYP3A e é um inibidor moderado do CYP3A, CYP2D6 e P-glicoproteína. Um potente inibidor do CYP3A4, como cetocozazol pode aumentar a exposição à dronedarona em até 25 vezes. Consequentemente, a dronedarona não deve ser coadministrada com inibidores potentes do CYP3A4 (p. ex., antifúngicos, antibióticos macrolídeos). A coadministração com outros fármacos metabolizados pela CYP2D6 (p. ex., metoprolol) ou P-glicoproteína (p. ex., digoxina) pode resultar em aumento das concentrações do fármaco.

Esmolol. É um agente β 1-seletivo metabolizado por esterases eritrocitárias e portanto tem uma meia-vida de eliminação muito curta (9 min). O esmolol intravenoso é útil em situações clínicas em que o bloqueio β -adrenérgico imediato é desejado (p. ex., para controlar a taxa de fibrilação atrial conduzida rapidamente). Por causa da eliminação muito rápida do esmolol, efeitos adversos, devido ao bloqueio β -adrenérgico — caso ocorram — dissipam rapidamente quando o fármaco é interrompido. Embora o metanol seja um metabólito do esmolol, a intoxicação por metanol não tem sido um problema clínico. Sua farmacologia é descrita em detalhes no Capítulo 12.

Flecainida. Os efeitos do tratamento com flecainida são atribuídos ao fato de que a recuperação do bloqueio do canal de Na^+ com esse fármaco se dá com um $\tau_{recuperação}$ muito longa (Roden e Woosley, 1986). No estudo CAST, a flecainida aumentou a mortalidade em pacientes que convalesciam de infarto do miocárdio (Investigadores do CAST, 1989). Entretanto, a flecainida continua aprovada para manutenção do ritmo sinusal em pacientes com arritmias supraventriculares, incluindo a fibrilação atrial, que não tenham doença cardíaca estrutural (Anderson e cols., 1989; Henthorn e cols., 1991) e para arritmias

ventriculares ameaçadoras da vida, como taquicardia ventricular sustentada.



Efeitos farmacológicos. *In vitro*, a flecainida bloqueia a corrente de Na^+ e a corrente regeneradora tardia de K^+ (I_{Kr}) em concentrações similares, de 1-2 μM (Ikeda e cols., 1985; Follmer e Colatsky, 1990). Ela também bloqueia as correntes de Ca^{2+} *in vitro*. A duração do potencial de ação é encurtada nas células de Purkinje, provavelmente devido ao bloqueio dos canais de Na^+ de abertura tardia, e prolongada nas células ventriculares, provavelmente devido ao bloqueio da corrente regeneradora tardia (Ikeda e cols., 1985). A flecainida não causa PDP *in vitro*, mas foi associada a casos raros de *torsades de pointes*. No tecido atrial, a flecainida prolonga de forma desproporcional os potenciais de ação nas frequências rápidas, um efeito farmacológico antiarritmico, especialmente desejável, que contrasta com o da quinidina, que prolonga os potenciais de ação atriais em maior extensão nas frequências mais baixas (Wang e cols., 1990). A flecainida prolonga a duração dos intervalos PR, QRS e QT, mesmo com frequências cardíacas normais. A flecainida também é um bloqueador dos canais abertos de canais de liberação de Ca^{2+} RiR2 e previne liberação arritmogênica de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático em miócitos isolados (Hilliard e cols., 2010). O bloqueio do canal RiR2 pela flecainida visa diretamente o defeito molecular subjacente em pacientes com mutações no receptor de rianodina e calsequestrina cardíaca, o que pode explicar porque a flecainida suprime arritmias ventriculares em pacientes com TVPC refratários à terapia-padrão (Watanabe e cols., 2009).

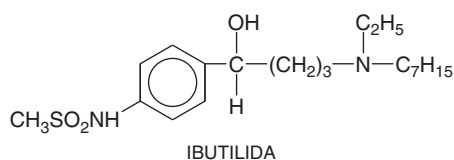
Efeitos adversos. A flecainida produz poucas queixas subjetivas na maioria dos pacientes; a visão borrada, relacionada com a dose, é o efeito adverso não cardíaco mais comum. A flecainida pode aumentar a insuficiência cardíaca congestiva em pacientes com depressão do desempenho ventricular esquerdo. Os efeitos adversos mais sérios são deflagração ou exacerbação de arritmias potencialmente letais, que incluem a aceleração da frequência ventricular em pacientes com *flutter* atrial, maior frequência de episódios de taquicardia ventricular reentrante e maior mortalidade em pacientes que convalescem de um infarto do miocárdio (Crijs e cols., 1988; Investigadores do CAST, 1989). Como discutido previamente, é provável que todos esses efeitos possam ser atribuídos ao bloqueio do canal de Na^+ . A flecainida também pode causar bloqueio cardíaco em pacientes com doença do sistema de condução.

Farmacocinética clínica. A flecainida é bem absorvida. A meia-vida de eliminação é mais curta com a acidificação urinária (10 h) do que com a alcalinização urinária (17 h), mas ainda assim é suficientemente longa para permitir a administração em duas doses diárias (Quadro 34-5). A eliminação ocorre por excreção renal do fármaco

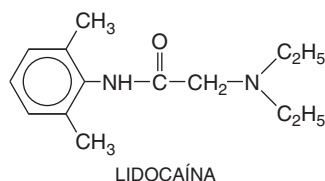
inalterado e metabolismo hepático em metabólitos inativos, este último é mediado pela enzima CYP2D6, cuja distribuição apresenta polimorfismo (Gross e cols., 1989) (ver Capítulo 3). Entretanto, a excreção renal costuma ser suficiente para prevenir o acúmulo do fármaco mesmo nos pacientes em que a via metabólica está ausente, em decorrência de polimorfismo genético ou de inibição por outros fármacos (p. ex., quinidina e fluoxetina). No raro paciente com disfunção renal e ausência de CYP2D6, a flecainida pode acumular-se e atingir concentrações plasmáticas tóxicas. A flecainida é um racemato, mas não há diferenças nos efeitos eletrofisiológicos ou na cinética de disposição dos seus enantiômeros (Kroemer e cols., 1989). Alguns relatos já sugeriram que se deveriam evitar concentrações plasmáticas de flecainida $> 1 \mu\text{g/mL}$, para minimizar o risco de toxicidade; entretanto, em pacientes suscetíveis, os efeitos eletrofisiológicos adversos do tratamento com flecainida podem ocorrer em concentrações plasmáticas terapêuticas.

Ibutilida. A ibutilida é um bloqueador da I_{K_r} que em alguns sistemas também ativa a corrente de influxo de Na^+ (Murray, 1998). O efeito do fármaco em prolongar o potencial de ação pode se originar de qualquer um dos dois mecanismos.

A ibutilida é administrada por infusão rápida (1 mg durante 10 min) para a conversão imediata da fibrilação ou *flutter* atrial em ritmo sinusal. A taxa de eficácia do fármaco é mais alta em pacientes com *flutter* atrial (50-70%) que naqueles com fibrilação atrial (30-50%). Na fibrilação atrial, a taxa de conversão é mais baixa nos pacientes cuja arritmia tem semanas ou meses de duração, em comparação com aqueles em que ela está presente por apenas alguns dias. A principal toxicidade da ibutilida é *torsades de pointes*, que ocorre em até 6% dos pacientes, 33% dos quais requerem cardioversão imediata. O fármaco sofre extenso metabolismo de primeira passagem e não é usado por via oral, sendo eliminado por metabolismo hepático com meia-vida de 2-12 h (em média de 6 h).



Lidocaína. A lidocaína é um anestésico local, também útil no tratamento intravenoso imediato das arritmias ventriculares. A administração de lidocaína a todos os pacientes com suspeita de infarto do miocárdio reduziu a incidência de fibrilação ventricular (Lie e cols., 1974). Entretanto, a sobrevivência após a alta hospitalar tendeu a diminuir (Hine e cols., 1989), talvez pela exacerbação, pela lidocaína, pelo bloqueio cardíaco ou pela insuficiência cardíaca congestiva. Por essa razão, nas unidades coronarianas, a lidocaína não é mais rotineiramente administrada a todos os pacientes.



Efeitos farmacológicos. A lidocaína bloqueia os canais de Na^+ abertos ou inativados. Estudos *in vitro* sugerem que o bloqueio induzido pela lidocaína reflete a probabilidade de que a proteína do canal de Na^+ assuma uma conformação não condutora na presença do fármaco (Balser e cols., 1996). A recuperação do bloqueio é muito rápida, de modo que a lidocaína exerce efeitos maiores em tecidos despolarizados (p. ex., isquêmicos) e/ou que recebem impulsos rápidos. A lidocaína é inútil nas arritmias atriais, possivelmente porque os potenciais de ação atriais são tão curtos que o canal de Na^+ está brevemente no seu estado inativado, em comparação com os tempos diastólicos (de recuperação), que são relativamente longos (Snyders e cols., 1991). Em alguns estudos, a lidocaína aumentou a corrente por meio dos canais de influxo retificador, mas o significado clínico desse efeito não é conhecido. A lidocaína pode hiperpolarizar as fibras de Purkinje despolarizadas por baixa $[\text{K}]_o$ ou estiramento; a maior velocidade de condução pode ter efeitos antiarrítmicos nos processos em que há reentrada.

A lidocaína diminui o automatismo, reduzindo a inclinação da fase 4 e alterando o limiar de excitação. Habitualmente, a duração do potencial de ação não é afetada ou é encurtada; esse encurtamento se deve ao bloqueio dos poucos canais de Na^+ que se inativam tardiamente durante o potencial de ação cardíaco. A lidocaína não exerce qualquer efeito significativo sobre a duração do intervalo PR ou do complexo QRS; o intervalo QT fica inalterado ou é levemente encurtado. O fármaco exerce pouco efeito sobre a função hemodinâmica, embora tenham sido descritos alguns raros casos de exacerbação da insuficiência cardíaca associados à lidocaína, em especial em pacientes com a função ventricular esquerda muito precária. Para mais informações sobre a lidocaína, ver Capítulo 20.

Efeitos adversos. Quando uma grande dose de lidocaína é administrada rapidamente por via intravenosa, podem ocorrer convulsões. Tremores, disartria e alteração dos níveis de consciência são mais comuns quando, durante o tratamento de manutenção, a concentração plasmática do fármaco sobe lentamente acima da faixa terapêutica. O nistagmo é um sinal precoce de toxicidade por lidocaína.

Farmacocinética clínica. A lidocaína é bem absorvida, mas sofre extenso, embora variável, metabolismo de primeira passagem; assim, a administração oral do fármaco não é apropriada. As concentrações plasmáticas terapêuticas de lidocaína podem ser mantidas por administração intramuscular intermitente, e a via intravenosa é preferida (Quadro 29-5). Os metabólitos da lidocaína, a glicina xilidida (GX) e a monetil GX, são menos potentes que o fármaco original como bloqueadores dos canais de Na^+ . A GX e a lidocaína parecem competir pelo acesso ao canal de Na^+ , sugerindo que a eficácia da lidocaína pode diminuir nas infusões durante as quais a GX se acumula (Bennett e cols., 1988). Nas infusões que duram mais de 24 h, a depuração de lidocaína cai — efeito atribuído à competição entre o fármaco original e seus metabólitos, pelo acesso às enzimas hepáticas metabolizadoras do fármaco.

As concentrações plasmáticas de lidocaína declinam biexponencialmente após uma dose intravenosa única, indicando a necessidade de um modelo multicompartmental para que se possa analisar a disposição da lidocaína. Após a administração intravenosa, ocorre rapidamente uma queda inicial da lidocaína plasmática, com meia-vida próxima de 8 min, representando a distribuição a partir do compartimento central para os tecidos periféricos. A meia-vida de eliminação terminal, em geral de 110 min, representa a eliminação do fármaco por metabolismo hepático. A eficácia da lidocaína depende da manutenção de concentrações plasmáticas terapêuticas no compartimento central. Por consequência a administração de um único bolo de lidocaína pode resultar na supressão transitória da arritmia, que desaparecerá rapidamente à medida que o fármaco se distribuir

e as concentrações no compartimento central caírem. Para evitar essa perda da eficácia relacionada com a distribuição, emprega-se um regime de ataque de 3-4 mg/kg durante 20-30 min — por exemplo, 100 mg iniciais seguidos por 50 mg a cada 8 min, perfazendo três doses. Concentrações plasmáticas estáveis podem ser subseqüentemente mantidas no plasma com a infusão de 1-4 mg/min, para repor o fármaco removido pelo metabolismo hepático. O tempo para que se estabeleça uma concentração de equilíbrio de lidocaína é de aproximadamente 8-10 h. Se a infusão de manutenção for feita em uma velocidade muito baixa, as arritmias podem recorrer horas após a instituição de um tratamento, aparentemente, bem-sucedido. Se a velocidade for muito alta, pode ocorrer toxicidade. Em ambos os casos a mensuração rotineira das concentrações plasmáticas de lidocaína, feita no momento previsto para o estabelecimento do estado de equilíbrio, é útil para ajustar a velocidade da infusão de manutenção.

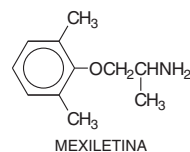
O volume central de distribuição diminui na insuficiência cardíaca, razão pela qual o total da dose de ataque deve ser reduzido. Como a depuração da lidocaína também está diminuída, deve-se reduzir também a velocidade da infusão de manutenção. A depuração da lidocaína também diminui na doença hepática, durante o tratamento com *cimetidina* ou β -bloqueadores e durante as infusões prolongadas (Nies e cols., 1976). Nessas situações, é necessário medir com frequência a concentração plasmática e ajustar as doses de lidocaína, para assegurar que a concentração plasmática se mantenha na faixa terapêutica (1,5-5 $\mu\text{g/mL}$), minimizando a toxicidade. A lidocaína liga-se ao reagente de fase aguda glicoproteína α_1 ácida. Doenças como o infarto agudo do miocárdio associam-se a aumentos da glicoproteína α_1 ácida e da ligação proteica, resultando em uma proporção menor de fármaco livre. Esses achados podem explicar por que alguns pacientes requerem e toleram, para manter a eficácia antiarrítmica, as concentrações plasmáticas totais de lidocaína mais altas que as habituais (Kessler e cols., 1984).

Magnésio. A administração intravenosa de 1-2 g MgSO_4 , supostamente, é eficaz na prevenção de episódios recorrentes de *torsades de pointes*, mesmo que a concentração sérica de Mg^{2+} seja normal (Tzivoni e cols., 1988). No entanto, estudos controlados sobre esse efeito não foram realizados. O mecanismo de ação é desconhecido porque o intervalo QT não está encurtado; um efeito sobre a corrente de influxo, possivelmente uma corrente de Ca^{2+} , responsável pelo traço ascendente desencadeada originário de PDP (*seta preta*, Figura 29-6B) é possível. O Mg^{2+} intravenoso também tem sido usado com sucesso em arritmias relacionadas à intoxicação digitálica.

Grandes ensaios controlados por placebo do magnésio intravenoso para melhorar o resultado em infarto agudo do miocárdio, produziram resultados conflitantes (Woods e Fletcher, 1994; ISIS-4 Collaborative Group, 1995). Embora suplementos orais Mg^{2+} possam ser úteis na prevenção de hipomagnesemia, não há evidências de que a ingestão crônica de Mg^{2+} exerce uma ação antiarrítmica direta.

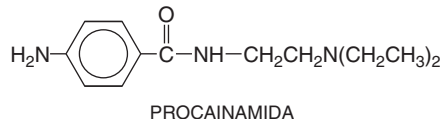
Mexiletina. A mexiletina é um análogo da lidocaína que foi modificada para reduzir o metabolismo hepático de primeira passagem e possibilitar o tratamento oral a longo prazo (Campbell, 1987). As ações eletrofisiológicas são semelhantes às da lidocaína. Os principais efeitos

adversos relacionados com a dose, por exemplo tremores e náuseas, podem ser minimizados pela administração dos fármacos com alimentos.



A mexiletina sofre metabolismo hepático induzível por fármacos, como a fenitoína, e está aprovada para o tratamento das arritmias ventriculares; combinações de mexiletina com quinidina ou sotalol podem aumentar a eficácia, ao mesmo tempo em que reduzem os efeitos adversos. Estudos *in vitro* e relatos clínicos sugeriram que a mexiletina (ou a flecainida) pode ter um papel na correção da corrente de influxo de Na^+ aberrante em LQT3 congênita (Napolitano e cols., 2006).

Procainamida. A procainamida é um análogo do anestésico local procaina (Capítulo 20). Exerce efeitos eletrofisiológicos similares aos da quinidina mas carece das atividades vagolítica e bloqueadora α -adrenérgica da quinidina. A procainamida é bem mais tolerada que a quinidina quando administrada por via intravenosa. Infusões de ataque e manutenção são usadas no tratamento imediato de muitas arritmias supraventriculares e ventriculares. Entretanto, o tratamento oral a longo prazo é mal tolerado, sendo com frequência interrompido em decorrência de efeitos adversos.



Efeitos farmacológicos. A procainamida é um bloqueador dos canais de Na^+ abertos. A constante de tempo de recuperação do bloqueio é intermediária. A procainamida também prolonga os potenciais de ação na maioria dos tecidos cardíacos, provavelmente pelo bloqueio da(s) corrente(s) de efluxo de K^+ . A procainamida diminui o automatismo, aumenta os períodos refratários e alentece a condução. Seu principal metabólito, a *N*-acetil-procainamida, carece da atividade bloqueadora de canal de Na^+ do fármaco original, mas é equipotente em prolongar os potenciais de ação. Como as concentrações plasmáticas de *N*-acetil-procainamida com frequência excedem as de procainamida, a maior refratariedade e o prolongamento do intervalo QT durante o tratamento a longo prazo com procainamida podem ser, em parte, atribuídos ao metabólito. Entretanto, é o fármaco original que alentece a condução e produz o prolongamento do complexo QRS. Ainda que, em altas concentrações plasmáticas possa ocorrer hipotensão, esse efeito costuma ser atribuído ao bloqueio ganglionar e não a qualquer efeito inotrópico negativo, que é mínimo.

Efeitos adversos. A hipotensão e um notável alentecimento da condução são os principais efeitos adversos da procainamida em altas concentrações ($> 10 \mu\text{g/mL}$), em especial durante o uso intravenoso.

Náuseas relacionadas à dose são frequentes durante o tratamento oral, podendo ser atribuídas, em parte, às altas concentrações plasmáticas de *N*-acetil-procainamida. Podem ocorrer *torsade de pointes*, em particular quando as concentrações plasmáticas de *N*-acetil-procainamida ultrapassam 30 µg/mL. A procainamida induz aplasia de medula óssea potencialmente fatal em 0,2% dos pacientes; não se conhece o mecanismo, mas não há suspeita de que se deva a altas concentrações plasmáticas do fármaco.

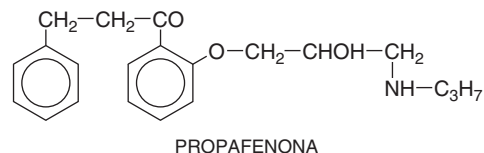
Durante o tratamento a longo prazo, a maioria dos pacientes desenvolve evidências bioquímicas de síndrome lúpica induzida por fármaco, como anticorpos antinucleares circulantes (Woosley e cols., 1978). A simples presença desses anticorpos não exige a interrupção do tratamento. Entretanto, 25-50% dos pacientes desenvolvem posteriormente sintomas de síndrome lúpica; os sintomas precoces mais comuns são exantema e artralgias das pequenas articulações. Podem ocorrer outros sintomas de lúpus, incluindo pericardite com tamponamento, todavia o acometimento renal não é comum. Os sintomas lúpicos se resolvem com a cessação do tratamento ou durante o tratamento com *N*-acetil-procainamida.

Farmacocinética clínica. A procainamida é eliminada rapidamente (meia-vida = 3-4 h) por excreção renal do fármaco inalterado e metabolismo hepático. A principal via metabólica hepática é a conjugação pela *N*-acetil-transferase, cuja atividade é determinada geneticamente, para formar *N*-acetil-procainamida. A *N*-acetil-procainamida é eliminada por excreção renal (meia-vida = 6-10 h) e não é significativamente reconvertida em procainamida. Em decorrência das taxas de eliminação relativamente rápidas do fármaco original e do seu principal metabólito, a procainamida oral costuma ser administrada em uma formulação de liberação lenta. Em pacientes com insuficiência renal, a procainamida e/ou a *N*-acetil-procainamida pode se acumular e alcançar concentrações plasmáticas potencialmente tóxicas, situação em que é necessário reduzir a dose ou a frequência das doses, e monitorar as concentrações plasmáticas de ambos os compostos. Como o composto original e o seu metabólito exercem diferentes efeitos farmacológicos, a prática pregressa de usar a soma de suas concentrações para orientar o tratamento não é apropriada.

A síndrome lúpica induzida por procainamida se desenvolve com mais frequência e mais cedo durante o tratamento de indivíduos que são “acetiladores lentos”, que entre os “acetiladores rápidos” (Woosley e cols., 1978). Além disso, os sintomas de lúpus induzido pela procainamida são resolvidos durante o tratamento com *N*-acetil-procainamida. Ambos os achados dão suporte aos resultados dos estudos *in vitro* que sugerem que a síndrome lúpica resulta da exposição crônica ao composto original (ou a um metabólito oxidativo) e também fornecem uma base racional para o aperfeiçoamento da *N*-acetil-procainamida e de seus análogos como agentes antiarrítmicos (Roden, 1993).

Propafenona. A propafenona é um bloqueador de canal de Na⁺ com uma constante de tempo de recuperação do bloqueio relativamente pequena (Funck-Brentano e cols., 1990). Alguns dados sugerem que, como ocorre com a flecainida, a propafenona também bloqueia os canais de K⁺. Seu principal efeito eletrofisiológico é tornar mais lenta a condução em tecidos de resposta rápida. O fármaco é prescrito como um racemato; embora os enantiômeros não difiram em suas propriedades de bloquear o canal de Na⁺, a *S*-(+)-propafenona é um antagonista do receptor beta *in vitro* e em alguns pacientes prolonga a duração do intervalo PR e do complexo QRS. O tratamento a longo prazo com propafenona oral é usado para

manter o ritmo sinusal em pacientes com taquicardias supraventriculares, incluindo a fibrilação atrial; como ocorre com os outros bloqueadores dos canais de Na⁺, a propafenona também pode ser usada nas arritmias ventriculares, embora com eficácia apenas modesta.

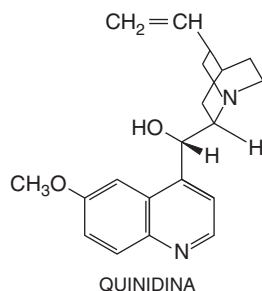


Efeitos adversos. Os efeitos adversos durante o tratamento com propafenona incluem aceleração da resposta ventricular em pacientes com *flutter* atrial, aumento da frequência e da gravidade dos episódios de taquicardia ventricular reentrante, exacerbação da insuficiência cardíaca e os efeitos adversos do bloqueio β-adrenérgico, como bradicardia sinusal e broncospasmo (ver nesse capítulo e no Capítulo 12).

Farmacocinética clínica. A propafenona é bem absorvida, sendo eliminada pelas vias hepática e renal. A atividade da CYP2D6, uma enzima funcionalmente ausente em cerca de 7% dos indivíduos de origem caucasiana e afro-americanos (ver Capítulo 6), é a principal determinante da concentração plasmática de propafenona e portanto da sua ação clínica. Na maioria dos indivíduos (“metabolizadores extensos”) a propafenona sofre extenso metabolismo hepático de primeira passagem, sendo convertida em 5-hidroxi-propafenona, um metabólito equipotente como bloqueador dos canais de Na⁺, mas muito menos potente, como antagonista do receptor β-adrenérgico. Um segundo metabólito, a *N*-desalquil-propafenona, é formado por metabolismo não mediado pela CYP2D6 e é um bloqueador menos potente dos canais de Na⁺ e dos receptores β-adrenérgicos. O metabolismo da propafenona mediado pela CYP2D6 é saturável, de modo que pequenos aumentos na dose podem elevar, de forma desproporcional, a concentração plasmática. Nos indivíduos que são “maus metabolizadores”, em que a CYP2D6 está ausente, o metabolismo hepático de primeira passagem é muito menor do que nos metabolizadores extensos, e as concentrações plasmáticas de propafenona serão muito maiores após uma dose igual. A incidência de efeitos adversos durante o tratamento com propafenona é maior nos “maus metabolizadores”.

A atividade da CYP2D6 pode ser notavelmente inibida por alguns fármacos, incluindo a quinidina e a fluoxetina. Em indivíduos metabolizadores extensos que recebem esses fármacos ou nos maus metabolizadores, as concentrações plasmáticas de propafenona com mais de 1 µg/mL, associam-se a efeitos clínicos decorrentes do bloqueio do receptor β-adrenérgico, como redução da frequência cardíaca ao exercício (Lee e cols., 1990). Recomenda-se que em pacientes com doença hepática moderada a grave as doses sejam reduzidas para aproximadamente 20-30% da dose habitual, com cuidadosa monitoração. Não se sabe se as doses de propafenona devem ser reduzidas em pacientes com doença renal. Uma formulação de liberação lenta permite a administração em duas doses diárias.

Quinidina. A casca da cinchona era usada para tratar “palpitações rebeldes” no século XVIII (Levy e Azoulay, 1994). Estudos feitos no início do século XX identificaram a quinidina, um diastereoisômero do antimalárico quinina, como a mais potente das substâncias antiarrítmicas extraídas da cinchona e, por volta de 1920, a quinidina já era empregada como um agente antiarrítmico. Ela é usada para manter o ritmo sinusal em pacientes com *flutter* ou fibrilação atriais e prevenir a recorrência de taquicardia ou fibrilação ventriculares (Grace e Camm, 1998).



Efeitos farmacológicos. A quinidina bloqueia a corrente de Na^+ e múltiplas correntes cardíacas de K^+ . É um bloqueador dos canais de Na^+ em estado aberto, com uma constante de tempo de recuperação na faixa intermediária (cerca de 3 s); em consequência, nas doses terapêuticas, a duração do QRS aumenta modestamente, em geral 10-20%. Em concentrações terapêuticas, a quinidina comumente prolonga em até 25% o intervalo QT, mas o efeito é muito variável. Em concentrações tão baixas como 1 μM , a quinidina bloqueia a corrente de Na^+ e o componente rápido de retificação tardia (I_{Kr}); as altas concentrações bloqueiam o componente lento da corrente retificadora tardia e as correntes retificadoras de influxo, transitórias de efluxo e de Ca^{2+} do tipo L.

As propriedades bloqueadoras do canal de Na^+ da quinidina resultam no aumento do limiar para excitabilidade e na diminuição do automatismo. Em consequência de suas ações bloqueadoras do canal de K^+ , a quinidina prolonga os potenciais de ação na maioria das células cardíacas, de forma mais proeminente nas frequências cardíacas mais lentas. Em algumas células, como nas mesomiocárdicas e de Purkinje, a quinidina evoca consistentemente a PDP em frequências cardíacas lentas, particularmente quando a $[\text{K}]_o$ é baixa (Priori e cols., 1999). A quinidina prolonga a refratariedade na maioria dos tecidos, provavelmente em consequência da extensão da duração do potencial de ação e do bloqueio do canal de Na^+ .

Em animais intactos e seres humanos, a quinidina também induz bloqueio do receptor β e inibição vagal. Assim, o uso intravenoso de quinidina se associa a notável hipotensão e bradicardia sinusal. Os efeitos vagolíticos da quinidina tendem a inibir seus efeitos depressores diretos sobre a condução do nodo AV, de modo que o efeito do fármaco sobre o intervalo PR é variável. Além do mais, o efeito vagolítico da quinidina pode resultar em aumento da transmissão pelo nodo AV de taquicardias atriais como o *flutter* atrial (Quadro 29-1).

Efeitos adversos — não cardíacos. A diarreia é o efeito adverso mais comum durante o tratamento com quinidina, ocorrendo em 30-50% dos pacientes. O mecanismo não é conhecido. A diarreia habitualmente surge nos primeiros dias de tratamento, podendo ocorrer mais tarde. A hipopotassemia induzida pela diarreia pode potencializar as *torsades de pointes* devidas à quinidina.

Algumas reações imunológicas podem ocorrer durante o tratamento com quinidina. A mais comum é a trombocitopenia, que pode ser grave mas que se resolve rapidamente com a interrupção do

tratamento. Ocorrem raramente hepatite, depressão da medula óssea e síndrome lúpica. Nenhum desses efeitos se relaciona a concentrações plasmáticas elevadas de quinidina.

A quinidina também pode induzir cinchonismo, uma síndrome que inclui cefaleia e zumbido. Diferentemente das outras respostas adversas ao tratamento com quinidina, o cinchonismo em geral se relaciona com concentrações plasmáticas elevadas de quinidina, podendo ser controlado pela redução da dose.

Efeitos adversos — cardíacos. Dos pacientes tratados com quinidina, 2-8% desenvolverão em notável prolongamento do intervalo QT e *torsades de pointes*. Em contraste com os efeitos do sotalolol, da *N*-acetil-procainamida e de muitos outros fármacos, as *torsades de pointes* associadas à quinidina, geralmente, ocorrem em concentrações plasmáticas terapêuticas e até mesmo subterapêuticas. As razões para a suscetibilidade individual a esse efeito adverso são desconhecidas.

Altas concentrações plasmáticas de quinidina podem determinar notável bloqueio do canal de Na^+ , com resultante taquicardia ventricular. Esse efeito adverso ocorre quando doses muito altas de quinidina são empregadas para tentar converter uma fibrilação atrial em ritmo normal; essa maneira agressiva de administrar quinidina foi abandonada e a taquicardia ventricular induzida por quinidina é incomum.

A quinidina pode exacerbar a insuficiência cardíaca e a doença do sistema de condução. Entretanto, na maioria dos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, a quinidina é bem tolerada, talvez pelas suas ações vasodilatadoras.

Farmacocinética clínica. A quinidina é bem absorvida; 80% ligam-se às proteínas plasmáticas, incluindo a albumina e, como ocorre com a lidocaína, com o reagente de fase aguda glicoproteína β_1 ácida. Ainda como a lidocaína, doses maiores do que as habituais (e maiores concentrações plasmáticas totais de quinidina) podem ser necessárias para manter as concentrações terapêuticas de quinidina livre em estados de alto nível de estresse, como o infarto agudo do miocárdio (Kessler e cols., 1984). A quinidina sofre extenso metabolismo oxidativo hepático e cerca de 20% são excretados inalterados pelos rins. Um metabólito, a 3-hidroxiquinidina, é quase tão potente como a quinidina em bloquear os canais de Na^+ cardíacos e prolongar os potenciais de ação cardíacos. Alguns pacientes toleram concentrações de 3-hidroxiquinidina não ligada, iguais ou maiores do que as de quinidina. Outros metabólitos são menos potentes que a quinidina, e suas concentrações plasmáticas são mais baixas; assim, é provável que não contribuam significativamente para os efeitos clínicos da quinidina.

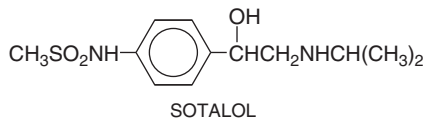
Há, uma substancial variação individual na faixa das doses necessárias para obter concentrações plasmáticas terapêuticas de 2-5 $\mu\text{g/mL}$. Uma parte dessa variação pode depender do ensaio utilizado, porque nem todos os ensaios excluem os metabólitos da quinidina. Em pacientes com doença renal avançada ou insuficiência cardíaca congestiva, a depuração de quinidina diminui modestamente. Assim, as doses necessárias para esses pacientes são similares às empregadas nos pacientes normais.

Interações medicamentosas. A quinidina é um potente inibidor da CYP2D6. Consequentemente, a administração de quinidina a pacientes que recebem fármacos extensamente metabolizados pela CYP2D6 pode resultar em alteração dos efeitos do fármaco, devido ao acúmulo do composto original e à incapacidade de formar metabólitos. Por exemplo, a inibição do metabolismo mediado por CYP2D6 da codeína em seu metabólito ativo morfina resulta em diminuição da analgesia. De forma oposta, a inibição do metabolismo da propafenona mediado por CYP2D6 resulta em concentrações

plasmáticas elevadas de propafenona e aumento do bloqueio do receptor β -adrenérgico. A quinidina reduz a depuração da digoxina; a inibição do transporte de digoxina mediado por glicoproteína P já foi implicada (Fromm e cols., 1999).

O metabolismo da quinidina é induzido por fármacos como o fenobarbital e a fenitoína (Data e cols., 1976). Em pacientes que recebem esses agentes, podem ser necessárias doses muito altas de quinidina para se obterem concentrações terapêuticas. Se o tratamento com o agente indutor for interrompido, as concentrações de quinidina podem subir para níveis muito altos e suas doses devem ser ajustadas para menos. A cimetidina e o verapamil também elevam as concentrações plasmáticas de quinidina, mas esses efeitos costumam ser modestos.

Sotalol. O *sotalol* é um antagonista não seletivo do receptor β -adrenérgico que também prolonga os potenciais de ação cardíacos, inibindo a corrente regeneradora tardia e, possivelmente, outras correntes de K^+ (Hohnloser e Woosley, 1994). O *sotalol* é prescrito como um racemato; o enantiômero L é um antagonista do receptor β -adrenérgico muito mais potente que o enantiômero D, mas ambos são equipotentes como bloqueadores do canal de K^+ . Sua estrutura é mostrada a seguir.

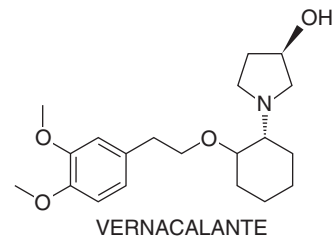


Nos EUA, a mistura racêmica de *sotalol* é um fármaco órfão aprovado para uso em pacientes com taquiarritmias ventriculares e fibrilação ou *flutter* atriais. Os ensaios clínicos sugerem que nas arritmias ventriculares o *sotalol* é tão eficaz quanto a maioria dos bloqueadores do canal de Na^+ (Mason, 1993).

O *sotalol* prolonga a duração do potencial de ação em todo o coração e o intervalo QT no ECG. O *sotalol* diminui o automatismo, alentece a condução no nodo AV e prolonga a refratariedade AV, bloqueando os canais de K^+ e os receptores β -adrenérgicos, embora não exerça efeito algum sobre a velocidade de condução no tecido de resposta rápida. O *sotalol* causa PDP e atividade desencadeada *in vitro* e pode causar *torsades de pointes*, especialmente quando a concentração sérica de K^+ é baixa. Diferentemente do que ocorre com a quinidina, a incidência de *torsades de pointes* (incidência de 1,5-2%) parece depender da dose de *sotalol*; de fato, as *torsades de pointes* são a principal toxicidade nas *overdoses* de *sotalol*. Alguns casos ocorrem em baixas doses, com frequência em pacientes com disfunção renal, porque o *sotalol* é eliminado pela excreção renal do fármaco inalterado. Os outros efeitos adversos do tratamento com *sotalol* são os que se associam aos receptores β -adrenérgicos (ver nesse capítulo e Capítulo 12).

Vernacalante. O vernacalante é um inibidor em fase de investigação de vários canais iônicos que são preferencialmente expressos nos átrios, em especial a corrente retificadora tardia de K^+ de ativação ultrarápida (I_{Kur} codificado por *Kv1.5*).

Em menor medida, ele também bloqueia a corrente retificadora tardia de K^+ de ativação rápida (I_{Kr}), a corrente transitória de efluxo de K^+ (I_{to}), a corrente de Na^+ e a corrente de Ca^{2+} tipo L. O vernacalante prolonga seletivamente o período refratário atrial sem afetar a refratariedade ventricular.



O vernacalante é eficaz para a conversão de fibrilação atrial de curta duração em ritmo sinusal (Roy e cols., 2008). O vernacalante (3 mg/kg) é administrado como uma infusão de 10 min, seguido por uma segunda infusão de 2 mg/kg, 15 min depois, se a FA não for concluída. O vernacalante não é eficaz na conversão de FA de longa duração (> 7 dias) ou *flutter* atrial. A formulação endovenosa de vernacalante foi recomendada para aprovação pelo comitê consultivo do FDA em 2008, mas o fármaco não recebeu aprovação do FDA, no momento da impressão. Há uma formulação oral em ensaios clínicos, para a manutenção do ritmo sinusal em pacientes com fibrilação atrial crônica. O vernacalante parece ter pouco ou nenhum efeito pró-arritmico, sem relatos de casos de *torsades de pointes* em estudos de fase II e III.

O vernacalante é rapidamente metabolizado pela CYP2D6 em um metabólito principal e inativo (RSD1385), por meio 4-O-desmetilação (Mao e cols., 2009). Parece haver pouca diferença em $C_{\max}$ entre metabolizadores 2D6 extensos e precários após dose única de administração intravenosa. No entanto, a meia-vida média de vernacalante foi muito mais longa em dois metabolizadores precários (8,5 h) do que em 10 metabolizadores extensos (2,7 h). Esta diferença profunda na meia-vida será importante se o vernacalante for usado cronicamente para prevenir a fibrilação atrial.

BIBLIOGRAFIA

- Akiyama T, Pawitan Y, Greenberg H, *et al.* Increased risk of death and cardiac arrest from encainide and flecainide in patients after non-Q-wave acute myocardial infarction in the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. The CAST Investigators. *Am J Cardiol*, **1991**, 68:1551–1555.
- Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure—Meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. *Lancet*, **1997**, 350:1417–1424.
- Anderson JL, Gilbert EM, Alpert BL, *et al.* Prevention of symptomatic recurrences of paroxysmal atrial fibrillation in patients initially tolerating antiarrhythmic therapy: A multicenter, double-blind, crossover study of flecainide and placebo with transtelephonic monitoring. Flecainide Supraventricular Tachycardia Study Group. *Circulation*, **1989**, 80:1557–1570.
- Anderson JL, Rodier HE, Green LS. Comparative effects of β -adrenergic blocking drugs on experimental ventricular fibrillation threshold. *Am J Cardiol*, **1983**, 51:1196–1202.

- Balser JR, Nuss HB, Orias DW, *et al.* Local anesthetics as effectors of allosteric gating: Lidocaine effects on inactivation-deficient rat skeletal muscle Na channels. *J Clin Invest*, **1996**, 98:2874–2886.
- Bankston JR, Kass RS. Molecular determinants of local anesthetic action of beta-blocking drugs: Implications for management of long QT syndrome variant 3. *J Mol Cell Cardiol*, **2010**, 48:246–253.
- Bean BP. Two kinds of calcium channels in canine atrial cells. Differences in kinetics, selectivity, and pharmacology. *J Gen Physiol*, **1985**, 86:1–30.
- Bennett PB, Woosley RL, Hondeghem LM. Competition between lidocaine and one of its metabolites, glycylylidide, for cardiac sodium channels. *Circulation*, **1988**, 78:692–700.
- Biaggioni I, Killian TJ, Mosqueda-Garcia R, *et al.* Adenosine increases sympathetic nerve traffic in humans. *Circulation*, **1991**, 83:1668–1675.
- Brown MJ, Brown DC, Murphy MB. Hypokalemia from β_2 -receptor stimulation by circulating epinephrine. *N Engl J Med*, **1983**, 309:1414–1419.
- Campbell RW. Mexiletine. *N Engl J Med*, **1987**, 316:29–34.
- Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators. Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. *N Engl J Med*, **1992**, 327:227–233.
- CAST Investigators. Preliminary report: Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med*, **1989**, 321:406–412.
- Clyne CA, Estes NA III, Wang PJ. Moricizine. *N Engl J Med*, **1992**, 327:255–260.
- Cohen IS, Robinson RB. Pacemaker currents and automatic rhythms: Toward a molecular understanding. *Handb Exp Pharmacol*, **2006**, 171:41–71.
- Connolly SJ. Evidence-based analysis of amiodarone efficacy and safety. *Circulation*, **1999**, 100:2025–2034.
- Courtney KR. Progress and prospects for optimum antiarrhythmic drug design. *Cardiovasc Drugs Ther*, **1987**, 1:117–123.
- Crijns HJ, van Gelder IC, Lie KI. Supraventricular tachycardia mimicking ventricular tachycardia during flecainide treatment. *Am J Cardiol*, **1988**, 62:1303–1306.
- Data JL, Wilkinson GR, Nies AS. Interaction of quinidine with anticonvulsant drugs. *N Engl J Med*, **1976**, 294:699–702.
- DiFrancesco D. Pacemaker mechanisms in cardiac tissue. *Annu Rev Physiol*, **1993**, 55:455–472.
- Dorian P, Cass D, Schwartz B, *et al.* Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation. *N Engl J Med*, **2002**, 346:884–890.
- Dun W, Boyden PA. The Purkinje cell; 2008 style. *J Mol Cell Cardiol*, **2008**, 45:617–624.
- Dusman RE, Stanton MS, Miles WM, *et al.* Clinical features of amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Circulation*, **1990**, 82:51–59.
- Echizen H, Vogelgesang B, Eichelbaum M. Effects of D, L-verapamil on atrioventricular conduction in relation to its stereoselective first-pass metabolism. *Clin Pharmacol Ther*, **1985**, 38:71–76.
- Echt DS, Black JN, Barbey JT, *et al.* Evaluation of antiarrhythmic drugs on defibrillation energy requirements in dogs: Sodium channel block and action potential prolongation. *Circulation*, **1989**, 79:1106–1117.
- Follmer CH, Colatsky TJ. Block of delayed rectifier potassium current, I_K , by flecainide and E-4031 in cat ventricular myocytes. *Circulation*, **1990**, 82:289–293.
- Fozzard HA, Lee PJ, Lipkind GM. Mechanism of local anesthetic drug action on voltage-gated sodium channels. *Curr Pharm Des*, **2005**, 11:2671–2686.
- Fredj S, Sampson KJ, Lui H, Kass RS. Molecular basis of ranolazine block of LQT-3 mutant sodium channels: Evidence for site of action. *Br J Pharmacol*, **2006**, 148:16–24.
- Frishman WH, Murthy S, Strom JA. Ultra-short-acting β -adrenergic blockers. *Med Clin North Am*, **1988**, 72:359–372.
- Fromm MF, Kim RB, Stein CM, *et al.* Inhibition of P-glycoprotein-mediated drug transport: A unifying mechanism to explain the interaction between digoxin and quinidine. *Circulation*, **1999**, 99:552–557.
- Funck-Brentano C, Kroemer HK, Lee JT, Roden DM. Propafenone. *N Engl J Med*, **1990**, 322:518–525.
- Grace AA, Camm J. Quinidine. *N Engl J Med*, **1998**, 338:35–45.
- Gross AS, Mikus G, Fischer C, *et al.* Stereoselective disposition of flecainide in relation to sparteine/debrisoquine metaboliser phenotype. *Br J Clin Pharmacol*, **1989**, 28:555–566.
- Henthorn RW, Waldo AL, Anderson JL, *et al.* Flecainide acetate prevents recurrence of symptomatic paroxysmal supraventricular tachycardia. The Flecainide Supraventricular Tachycardia Study Group. *Circulation*, **1991**, 83:119–125.
- Herbette LG, Trumbore M, Chester DW, Katz AM. Possible molecular basis for the pharmacokinetics and pharmacodynamics of three membrane-active drugs: Propranolol, nimodipine and amiodarone. *J Mol Cell Cardiol*, **1988**, 20:373–378.
- Hilliard FA, Steele DS, Laver D, *et al.* Flecainide inhibits arrhythmogenic Ca^{2+} waves by open state block of ryanodine receptor Ca^{2+} release channels and reduction of Ca^{2+} spark mass. *J Mol Cell Cardiol*, **2010**, 48:293–301.
- Hine LK, Laird N, Hewitt P, Chalmers TC. Meta-analytic evidence against prophylactic use of lidocaine in acute myocardial infarction. *Arch Intern Med*, **1989**, 149:2694–2698.
- Hohnloser SH, Woosley RL. Sotalol. *N Engl J Med*, **1994**, 331:31–38.
- Ikedo N, Singh BN, Davis LD, Hauswirth O. Effects of flecainide on the electrophysiologic properties of isolated canine and rabbit myocardial fibers. *J Am Coll Cardiol*, **1985**, 5:303–310.
- ISIS-4 Collaborative Group. ISIS-4: A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*, **1995**, 345:669–685.
- Kessler KM, Kissane B, Cassidy J, *et al.* Dynamic variability of binding of antiarrhythmic drugs during the evolution of acute myocardial infarction. *Circulation*, **1984**, 70:472–478.
- Knollmann BC, Roden DM. A genetic framework for improving arrhythmia therapy. *Nature*, **2008**, 451:929–936.
- Kowey PR, Levine JH, Herre JM, *et al.* Randomized, double-blind comparison of intravenous amiodarone and bretylium in the treatment of patients with recurrent, hemodynamically destabilizing ventricular tachycardia or fibrillation. The Intravenous Amiodarone Multicenter Investigators Group. *Circulation*, **1995**, 92:3255–3263.
- Krapivinsky G, Gordon EA, Wickman K, *et al.* The G protein-gated atrial K^+ channel I_{KACH} is a heteromultimer of two inwardly rectifying K^+ -channel proteins. *Nature*, **1995**, 374:135–141.
- Kroemer HK, Turgeon J, Parker RA, Roden DM. Flecainide enantiomers: Disposition in human subjects and electrophysiologic actions in vitro. *Clin Pharmacol Ther*, **1989**, 46:584–590.
- Kurokawa J, Suzuki T, Furukawa T. New aspects for the treatment of cardiac diseases based on the diversity of functional controls on cardiac muscles: Acute effects of female hormones on cardiac ion channels and cardiac repolarization. *J Pharmacol Sci*, **2009**, 109:334–340.
- Lee JH, Rosen MR. Use-dependent actions and effects on transmembrane action potentials of flecainide, encainide, and ethmozine in canine Purkinje fibers. *J Cardiovasc Pharmacol*, **1991**, 18:285–292.
- Lee JT, Kroemer HK, Silberstein DJ, *et al.* The role of genetically determined polymorphic drug metabolism in the beta-

- blockade produced by propafenone. *N Engl J Med*, **1990**, 322:1764–1768.
- Lerman BB, Belardinelli L. Cardiac electrophysiology of adenosine: Basic and clinical concepts. *Circulation*, **1991**, 83:1499–1509.
- Levine JH, Moore EN, Kadish AH, *et al.* Mechanisms of depressed conduction from long-term amiodarone therapy in canine myocardium. *Circulation*, **1988**, 78:684–691.
- Levy S, Azoulay S. Stories about the origin of quinidine and quinidine. *J Cardiovasc Electrophysiol*, **1994**, 5:635–636.
- Lie KI, Wellens HJ, van Capelle FJ, Durrer D. Lidocaine in the prevention of primary ventricular fibrillation: A double-blind, randomized study of 212 consecutive patients. *N Engl J Med*, **1974**, 291:1324–1326.
- Lima JJ, Boudoulas H, Blanford M. Concentration-dependence of disopyramide binding to plasma protein and its influence on kinetics and dynamics. *J Pharmacol Exp Ther*, **1981**, 219:741–747.
- MacKinnon R. Potassium channels. *FEBS Lett*, **2003**, 555: 62–65.
- Mao ZL, Wheeler JJ, Clohs L, *et al.* Pharmacokinetics of novel atrial-selective antiarrhythmic agent vernacalante hydrochloride injection (RSD1235): Influence of CYP2D6 expression and other factors. *J Clin Pharmacol*, **2009**, 49:17–29.
- Mason JW. A comparison of seven antiarrhythmic drugs in patients with ventricular tachyarrhythmias. Electrophysiologic Study versus Electrocardiographic Monitoring Investigators. *N Engl J Med*, **1993**, 329:452–458.
- Mason JW. Amiodarone. *N Engl J Med*, **1987**, 316:455–466.
- Mitcheson JS, Chen J, Lin M, *et al.* A structural basis for drug-induced long QT syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*, **2000**, 97:12329–12333.
- Mohamed U, Napolitano C, Priori SG. Molecular and electrophysiological basis of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol*, **2007**, 18: 791–797.
- Morady F, Scheinman MM, Desai J. Disopyramide. *Ann Intern Med*, **1982**, 96:337–343.
- Murray KT. Ibutilide. *Circulation*, **1998**, 97:493–497.
- Myerburg RJ, Kessler KM, Cox MM, *et al.* Reversal of proarrhythmic effects of flecainide acetate and encainide hydrochloride by propranolol. *Circulation*, **1989**, 80:1571–1579.
- Napolitano C, Bloise R, Priori S. Gene-specific therapy for inherited arrhythmogenic diseases. *Pharmacol Ther*, **2006**, 100:1–13.
- Nerbonne JM, Kass RS. Molecular physiology of cardiac repolarization. *Physiol Rev*, **2005**, 85:1205–1253.
- Nies AS, Shand DG, Wilkinson GR. Altered hepatic blood flow and drug disposition. *Clin Pharmacokinet*, **1976**, 1:135–155.
- Patel C, Yan GX, Kowey PR. Dronedronarone. *Circulation*, **2009**, 120:636–644.
- Podrid PJ, Schoeneberger A, Lown B. Congestive heart failure caused by oral disopyramide. *N Engl J Med*, **1980**, 302: 614–617.
- Priori SG, Barhanin J, Hauer RN, *et al.* Genetic and molecular basis of cardiac arrhythmias: Impact on clinical management. Study Group on Molecular Basis of Arrhythmias of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, **1999**, 20:174–195.
- Roden DM. Antiarrhythmic drugs: Past, present and future. *J Cardiovasc Electrophysiol*, **2003**, 14:1389–1396.
- Roden DM. Current status of class III antiarrhythmic drug therapy. *Am J Cardiol*, **1993**, 72:44B–49B.
- Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med*, **2004**, 350:1013–1022.
- Roden DM. Risks and benefits of antiarrhythmic therapy. *N Engl J Med*, **1994**, 331:785–791.
- Roden DM, Echt DS, Lee JT, Murray KT. Clinical pharmacology of antiarrhythmic agents. In: Josephson ME, ed. *Sudden Cardiac Death*. Blackwell Scientific, London, **1993**, pp. 182–185.
- Roden DM, Woosley RL. Drug therapy: Flecainide. *N Engl J Med*, **1986**, 315:36–41.
- Roy D, Pratt CM, Torp-Pedersen C, *et al.* Vernacalante hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: A phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation*, **2008**, 117: 1518–1525.
- Roy D, Talajic M, Dorian P, *et al.* Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med*, **2000**, 342:913–920.
- Ruskin JN. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST). *N Engl J Med*, **1989**, 321:386–388.
- Sanguinetti MC, Jurkiewicz NK. Two components of cardiac delayed rectifier K⁺ current: Differential sensitivity to block by class III antiarrhythmic agents. *J Gen Physiol*, **1990**, 96: 195–215.
- Sanguinetti MC, Jurkiewicz NK, Scott A, Siegl PK. Isoproterenol antagonizes prolongation of refractory period by the class III antiarrhythmic agent E-4031 in guinea pig myocytes: Mechanism of action. *Circ Res*, **1991**, 68:77–84.
- Schwartz PJ, Priori SG, Napolitano C. Long QT syndrome. In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*, 3rd ed. Saunders, Philadelphia, **2000**, pp. 615–640.
- Singer DE. Anticoagulation for atrial fibrillation: Epidemiology informing a difficult clinical decision. *Proc Assoc Am Phys*, **1996**, 108:29–36.
- Singh BN. Advantages of beta blockers versus antiarrhythmic agents and calcium antagonists in secondary prevention after myocardial infarction. *Am J Cardiol*, **1990**, 66:9C–20C.
- Smith TW. Digitalis: Mechanisms of action and clinical use. *N Engl J Med*, **1988**, 318:358–365.
- Stewart RB, Bardy GH, Greene HL. Wide complex tachycardia: Misdiagnosis and outcome after emergent therapy. *Ann Intern Med*, **1986**, 104:766–771.
- Sung RJ, Shapiro WA, Shen EN, *et al.* Effects of verapamil on ventricular tachycardias possibly caused by reentry, automaticity, and triggered activity. *J Clin Invest*, **1983**, 72:350–360.
- Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. The Sicilian gambit: A new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their actions on arrhythmogenic mechanisms. *Circulation*, **1991**, 84:1831–1851.
- Torp-Pedersen C, Møller M, Bloch-Thomsen PE, *et al.* Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. *N Engl J Med*, **1999**, 341:857–865.
- Tseng GN, Hoffman BF. Two components of transient outward current in canine ventricular myocytes. *Circ Res*, **1989**, 64: 633–647.
- Tzivoni D, Banai S, Schuger C, *et al.* Treatment of torsade de pointes with magnesium sulfate. *Circulation*, **1988**, 77: 392–397.
- Vaughan Williams EM. Classifying antiarrhythmic actions: By facts or speculation. *J Clin Pharmacol*, **1992**, 32:964–977.
- Vinogradova TM, Lakatta EG. Regulation of basal and reserve cardiac pacemaker function by interactions of cAMP-mediated PKA-dependent Ca²⁺ cycling with surface membrane channels. *J Mol Cell Cardiol*, **2009**, 47:456–474.
- Wang ZG, Pelletier LC, Talajic M, Nattel S. Effects of flecainide and quinidine on human atrial action potentials: Role of rate-dependence and comparison with guinea pig, rabbit, and dog tissues. *Circulation*, **1990**, 82:274–283.
- Watanabe H, Chopra N, Laver D, *et al.* Flecainide prevents catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in mice and humans. *Nat Med*, **2009**, 15:380–383.
- Weiss JN, Nademanee K, Stevenson WG, Singh B. Ventricular arrhythmias in ischemic heart disease. *Ann Intern Med*, **1991**, 114:784–797.
- Wenckebach KF. Cinchona derivatives in the treatment of heart disorders. *JAMA*, **1923**, 81:472–474.

Woods KL, Fletcher S. Long-term outcome after intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction: The second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial (LIMIT-2). *Lancet*, **1994**, 343:816–819.

Woosley RL, Drayer DE, Reidenberg MM, *et al.* Effect of acetylator phenotype on the rate at which procainamide induces antinuclear antibodies and the lupus syndrome. *N Engl J Med*, **1978**, 298:1157–1159.

Os sistemas fisiológicos que controlam a fluidez do sangue são complexos e sofisticados. O sangue deve permanecer líquido no interior da vasculatura e, mesmo assim, coagular rapidamente quando exposto a superfícies subendoteliais, em locais de lesão vascular. Quando há formação de trombos intravasculares, a rápida ativação de um sistema fibrinolítico restaura a fluidez. Em circunstâncias normais, ocorre um delicado equilíbrio entre a coagulação e a fibrinólise, para impedir tanto a trombose quanto as hemorragias. A alteração neste equilíbrio da coagulação leva à trombose.

Os trombos, compostos por agregados de plaquetas, fibrina e células vermelhas presas, podem se formar nas artérias ou veias. Por causa da predominância de plaquetas e fibrina nos trombos, os fármacos antitrombóticos usados para tratar a trombose incluem fármacos antiplaquetários, que inibem a ativação ou a agregação plaquetária, anticoagulantes, que atenuam a formação da fibrina e agentes fibrinolíticos, que degradam a fibrina. Estes agentes possuem mecanismos de ação muito diferentes, mas como eles visam as etapas principais na formação do coágulo, todos os fármacos antitrombóticos aumentam o risco de sangramento. Com esses fármacos, a toxicidade é uma extensão dos efeitos terapêuticos. Quanto mais potente o agente, maior o risco de sangramento.

Este capítulo revisa os agentes comumente usados no controle da fluidez do sangue, incluindo:

- O anticoagulante parenteral heparina e seus derivados, que ativam um inibidor natural das proteases coagulantes
- Os anticoagulantes cumarínicos, que bloqueiam diversas etapas na cascata da coagulação
- Os agentes fibrinolíticos, que degradam os trombos
- Os agentes antiplaquetários, incluindo o ácido acetil-salicílico, as tienopiridinas e os inibidores da glicoproteína (GP) IIb/IIIa

Além disso, também estão descritos alguns dos mais recentes fármacos antitrombóticos em estágios avançados de desenvolvimento.

VISÃO GERAL DA HEMOSTASIA: FUNÇÃO DAS PLAQUETAS, COAGULAÇÃO SANGÜÍNEA E FIBRINÓLISE

A hemostasia é a cessação da perda de sangue a partir de um vaso lesado. No primeiro momento, as plaquetas aderem às macromoléculas nas regiões subendoteliais do vaso sanguíneo lesado, onde são ativadas. As plaquetas aderentes liberam substâncias que ativam plaquetas próximas, recrutando-as para o local da lesão. As plaquetas ativadas se agregam para formar o tampão hemostático primário.

Além de iniciar a adesão e ativação plaquetárias, a lesão na parede do vaso também expõe o fator tecidual (FT), que inicia o sistema de coagulação. As plaquetas apóiam e potencializam a ativação do sistema de coagulação ao fornecer uma superfície na qual os fatores de coagulação se reúnem, e através da liberação dos fatores de coagulação armazenados, que leva à explosão da geração de trombina (fator IIa). A trombina converte o fibrinogênio à fibrina, que reforça o agregado plaquetário e o prende na parede do vaso. Como age como um potente agonista plaquetário, a trombina também amplifica a ativação e a agregação plaquetárias.

Posteriormente, à medida que a ferida cicatriza, a plaqueta se agrega, e os coágulos de fibrina são degradados. Os processos de agregação plaquetária e coagulação do sangue estão resumidos nas Figuras 30-1 e 30-2 (ver também a animação no sítio eletrônico deste livro). A via de remoção do coágulo — a fibrinólise — está apresentada na Figura 30-3, junto com os locais de ação dos agentes fibrinolíticos.

A coagulação envolve uma série de reações de ativação de zimogênios, como mostra a Figura 30-2 (Mann e cols., 2003). Em cada etapa, uma proteína precursora, ou *zimogênio*, é convertida em uma protease ativa por meio da clivagem de uma ou mais ligações peptídicas na molécula precursora. Os componentes em cada estágio incluem uma protease do estágio anterior, um zimogênio, um cofator proteico não enzimático, Ca^{2+} e uma superfície organizadora, proporcionada por uma emulsão

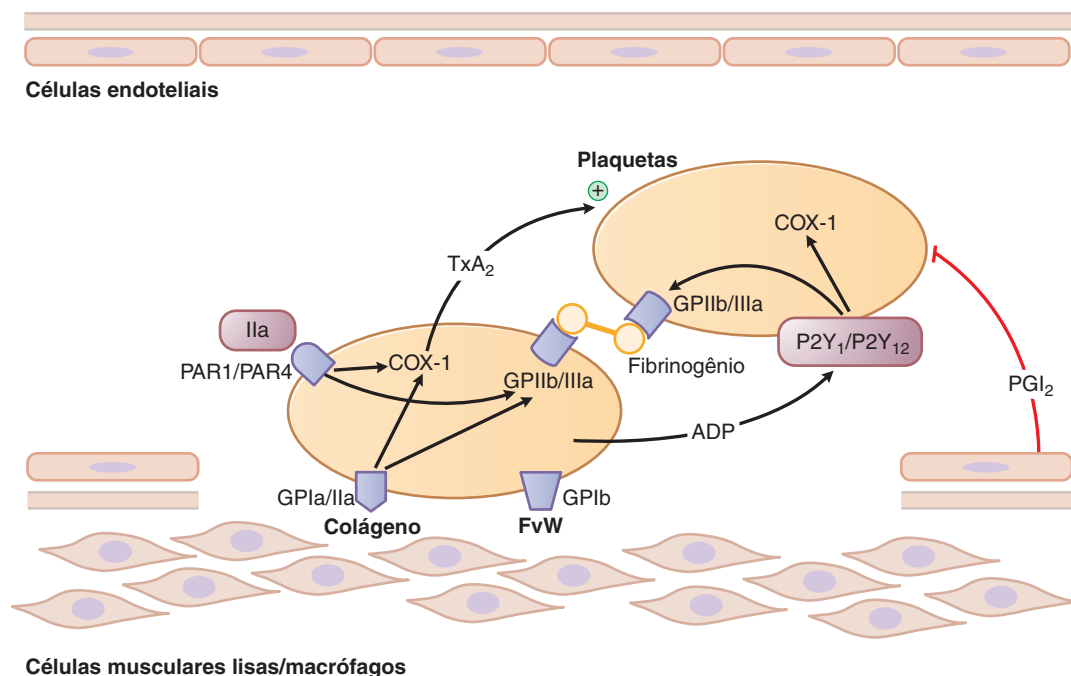


Figura 30-1 Adesão e agregação plaquetárias. A GPIa/IIa e a GPIb são receptores da plaqueta, que se ligam ao colágeno e ao fator de von Willebrand (FvW), causando a adesão das plaquetas ao subendotélio de um vaso sanguíneo lesado. Os PAR1 e PAR4 são receptores ativados por protease, que respondem à trombina (IIa); P2Y₁ e P2Y₁₂ são receptores para ADP; quando estimulados por agonistas, esses receptores ativam a proteína de ligação do fibrinogênio GPIIb/IIIa e a ciclo-oxigenase-1 (COX-1), promovendo a agregação e secreção plaquetárias. O tromboxano A₂ (TxA₂) é o principal produto da COX-1 envolvido na ativação plaquetária. A prostaglandina I₂ (PGI₂), sintetizada pelas células endoteliais, inibe a ativação das plaquetas.

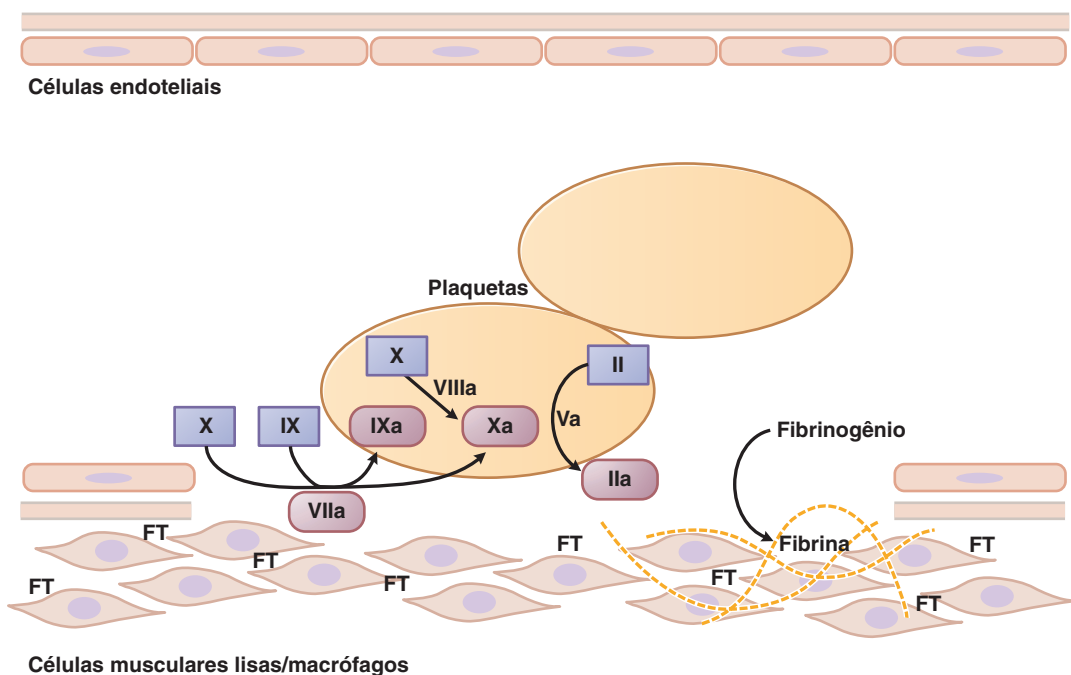


Figura 30-2 Principais reações da coagulação sanguínea. A figura mostra as interações entre as proteínas das vias de coagulação “extrínseca” (fator tecidual e fator VII), “intrínseca” (fatores IX e VIII) e “comum” (fatores X, V e II), que são importantes *in vivo*. Os retângulos contêm os zimogênios do fator de coagulação (indicados por algarismos romanos), e as formas ovais representam as proteases ativas. FT, fator tecidual. Os fatores de coagulação ativados são seguidos pela letra “a”. II, protrombina; IIa, trombina.

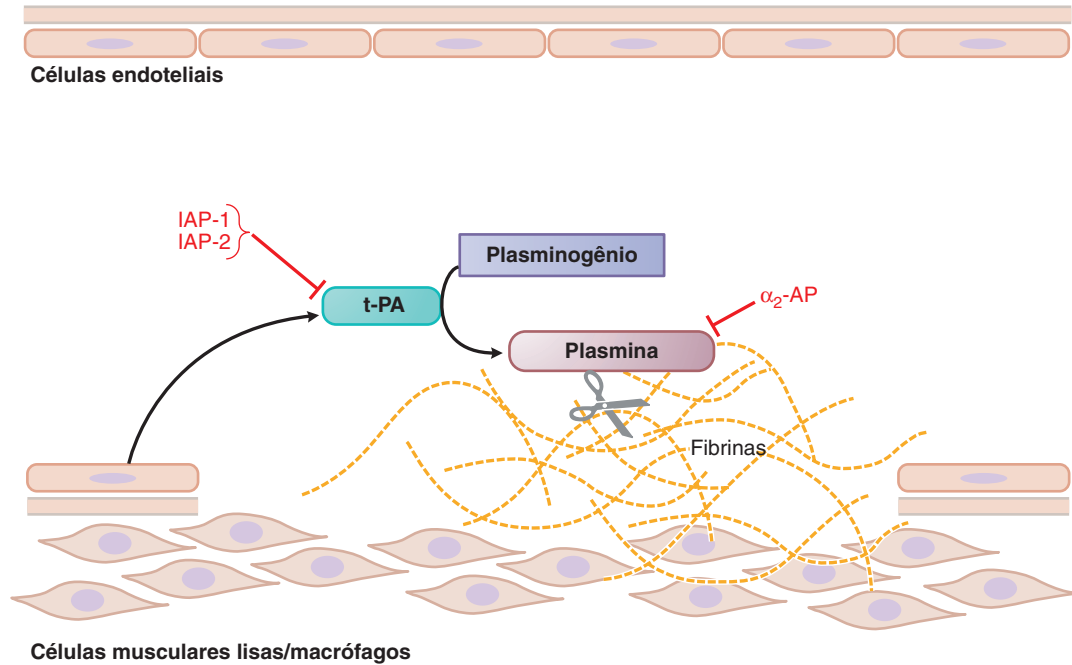


Figura 30-3 Fibrinólise. As células endoteliais secretam o ativador do plasminogênio tecidual (t-PA) nos locais de lesão. O t-PA liga-se à fibrina e converte o plasminogênio em plasmina, responsável pela digestão da fibrina. Os inibidores do ativador do plasminogênio 1 e 2 (IAP-1 e IAP-2) inativam o t-PA; o α_2 -antiplasmina (α_2 -AP) inativa a plasmina.

fosfolipídica *in vitro* ou pelas plaquetas ativadas *in vivo*. A protease final produzida é a trombina.

Conversão do fibrinogênio em fibrina. O fibrinogênio, uma proteína de 340.000 Da, é um dímero. Cada metade consiste em três pares de cadeias polipeptídicas (designadas como A α , B β e γ). As ligações dissulfeto ligam covalentemente as cadeias às duas metades da molécula. A trombina converte o fibrinogênio em monômeros de fibrina por meio da liberação dos fibrinopeptídeo A (um fragmento de 16 aminoácidos) e fibrinopeptídeo B (um fragmento de 14 aminoácidos) das extremidades aminoterminais das cadeias A α e B β , respectivamente. A remoção dos fibrinopeptídeos permite a criação de novas extremidades aminoterminais, que se ajustam aos orifícios pré-formados nos monômeros de fibrina para formar um gel de fibrina, que constitui o ponto de avaliação final dos testes da coagulação *in vitro* (ver “Coagulação *in vitro*”). A princípio, os monômeros de fibrina ligam-se entre si de modo não covalente. Subsequentemente, o fator XIII, uma transglutaminase que é inativada pela trombina, catalisa uma reação cruzada covalente entre as cadeias dos monômeros de fibrina adjacentes, aumentando a força do coágulo.

Estrutura dos fatores da coagulação. Além do fator XIII, os fatores de coagulação incluem os fatores II (protrombina), VII, IX, X, XI, XII e a pré-caliceína. Uma fita, de cerca de 200 resíduos de aminoácidos na extremidade carboxiterminal de cada um destes zimo gênios, exibe homologia à tripsina e contém o local ativo das proteases.

Além disso, os resíduos de glutamato 9-12, próximo às extremidades aminoterminais dos fatores II, VII, IX e X, são convertidos em resíduos de γ -carboxiglutamato (Gla) durante sua biossíntese no fígado. Os resíduos de Gla ligam-se ao Ca^{2+} e são necessários para as atividades coagulantes dessas proteínas.

Cofatores proteicos não enzimáticos. Os fatores V e VIII, que são proteínas homólogas de 350.000 Da, servem como cofatores. O fator VIII circula no plasma ligado ao Fator de von Willebrand, e o fator V não circula apenas no plasma, mas também é armazenado nas plaquetas em uma forma parcialmente ativada. As plaquetas liberam este fator V armazenado quando são ativadas. A trombina cliva os fatores V e VIII, produzindo cofatores ativados (fatores Va e VIIa), que possuem pelo menos 50 vezes a maior atividade pró-coagulante do que suas formas correspondentes não ativadas.

Os fatores Va e VIIa atuam como cofatores ao se ligarem à superfície das plaquetas ativadas, quando agem como receptores para os fatores Xa e IXa, respectivamente. Os cofatores ativados também ajudam a localizar a protrombina e o fator X, os respectivos substratos para estas enzimas, na superfície das plaquetas ativadas. A reunião destes complexos de fatores de coagulação aumenta a eficiência catalítica dos fatores Xa e IXa em cerca de 10^9 vezes.

O FT é um cofator lipoproteico não enzimático; ele inicia a coagulação ao potencializar a eficiência proteolítica do fator VIIa. O FT não está presente nas células de contato do sangue, ele é constitutivamente expresso na superfície das células musculares lisas subendoteliais e nos fibroblastos, que são expostos, quando a parede do vaso é rompida. Os núcleos ricos de lipídeos das placas ateroscleróticas também são ricos em FT; isso explica porque a ruptura da placa aterosclerótica geralmente dispara a formação de trombo sobreposto, que pode obstruir o lúmen do vaso.

Quando expostos a estímulos como endotoxina, fator de necrose tumoral ou interleucina-1, os monócitos também expressam FT na sua superfície. Os monócitos circulantes produtores de FT e fragmentos de membranas derivados destes, conhecidos como micropartículas, contribuem para a trombose. Em resposta aos estímulos inflamatórios ou aos produtos da coagulação, por exemplo a trombina, as células endoteliais expressam moléculas

de adesão, que prendem estes monócitos e micropartículas na sua superfície. Isto aumenta a coagulação ao liberar mais FT para os locais da lesão. Os monócitos produtores de FT e as micropartículas também se direcionam para os trombos ao se ligarem à P-selectina expressa na superfície das plaquetas ativadas. O FT adicional, oriundo destas fontes, mantém a coagulação e promove a expansão do trombo.

Outra proteína plasmática, o cininogênio de alto peso molecular, também serve como cofator. As superfícies com carga negativa, como cateteres, *stents* e outros dispositivos médicos que entram em contato com o sangue, ativam o fator XII em uma reação potencializada por este cininogênio. O fator XIIa propaga a coagulação ao ativar o fator XI, uma reação também potencializada pelo cininogênio de alto peso molecular. Na presença de plaquetas ativadas, a trombina também ativa o fator XI, sem necessidade da atuação do fator XIIa.

Ativação da protrombina. Ao clivar duas ligações peptídicas na protrombina, o fator Xa converte-a em trombina. Na presença do fator Va, uma superfície de fosfolípido com carga negativa e Ca^{2+} , o fator Xa ativa a protrombina com eficácia maior que 10^9 vezes. A taxa máxima de ativação ocorre apenas quando a protrombina e o fator Xa contêm resíduos de Gla, permitindo que eles se liguem a fosfolípidos. Misturas artificiais de fosfolípidos aniônicos substituem as plaquetas ativadas em testes laboratoriais de coagulação. Entretanto, as plaquetas ativadas não fornecem apenas uma superfície para a montagem do fator de coagulação, elas também liberam o fator Va, que pode ser mais importante do que o fator circulante Va para a geração da trombina.

Iniciação da coagulação. Na maioria das circunstâncias, o FT exposto aos locais da lesão da parede do vaso inicia a coagulação através da via extrínseca. A pequena quantidade de fator VIIa circulante no plasma se liga ao FT subendotelial e ao complexo FT-fator VIIa, ativando os fatores X e IX (Figura 30-2). Na ausência de FT, o fator VIIa tem atividade mínima. Quando ligado ao FT, na presença de fosfolípidos aniônicos e Ca^{2+} , a atividade do fator VIIa aumenta cerca de 30.000 vezes.

A via intrínseca é desencadeada *in vitro* quando o fator XII, a pré-caliceína e o cininogênio de alto peso molecular, interagem com caolim, vidro ou outra superfície para gerar pequenas quantidades de fator XIIa. Em seguida, ocorre a ativação do fator XI em XIa e do fator IX em IXa. O fator IXa ativa então o fator X, em uma reação acelerada pelo fator VIIIa, por fosfolípidos aniônicos e pelo Ca^{2+} . A geração ideal de trombina depende da formação deste complexo do fator IXa, porque ele ativa o fator X de forma mais eficiente do que o complexo FT-fator VIIa. O sangramento que ocorre nos hemofílicos deficientes no fator IX ou fator VIII destaca a importância do complexo fator IXa-fator VIIIa na geração da trombina.

A ativação do fator XII não é essencial para a hemostasia, como evidenciado pelo fato de que pacientes deficientes do fator XII, pré-caliceína ou cininogênio de alto peso molecular, não apresentam sangramento excessivo. A deficiência de fator XI está associada a um distúrbio hemorrágico variável e em geral leve. O mecanismo responsável pela ativação do fator XI *in vivo* é desconhecido. A

ativação pode ocorrer por meio da ativação da retroalimentação do fator XI pela trombina. Por outro lado, o fator XIIa pode ativar o fator XI após a lesão à parede do vaso, porque existe evidência de que o RNA liberado das células danificadas ativa o fator XII, e a administração de enzimas que degradam o RNA a camundongos atenua a formação do trombo após a lesão da artéria.

Fibrinólise. O sistema fibrinolítico dissolve a fibrina intravascular por meio da ação da plasmina. Para iniciar a fibrinólise, os ativadores de plasminogênio convertem o plasminogênio de cadeia simples, um precursor inativo, em plasmina de duas cadeias, pela clivagem de uma única ligação peptídica. Existem dois ativadores diferentes do plasminogênio; o ativador de plasminogênio tecidual (t-PA) e o ativador de plasminogênio urocinase (u-PA) ou apenas urocinase. Embora os dois ativadores sejam sintetizados pelas células endoteliais, o t-PA predomina na maioria das condições e direciona a fibrinólise intravascular. Em contraste, a síntese de u-PA ocorre, principalmente, em resposta aos estímulos inflamatórios promovendo a fibrinólise extravascular.

O sistema fibrinolítico é regulado de modo que os trombos desnecessários de fibrina são removidos, enquanto a fibrina é preservada nas feridas para manter a hemostasia (Lijnen e Collen, 2001). O t-PA é liberado das células endoteliais em resposta a diversos estímulos, incluindo a estase que ocorre quando os trombos obstruem os vasos. O t-PA liberado é depurado rapidamente do sangue, ou inibido pelo inibidor do ativador do plasminogênio 1 (IAP-1), e o inibidor do ativador de plasminogênio 2 (IAP-2), exercendo, portanto, pouco efeito sobre o plasminogênio circulante na ausência de fibrina. A α_2 -antiplasmina inibe qualquer plasmina gerada. Entretanto, quando a fibrina está presente, o t-PA se liga a esta como faz o plasminogênio. A eficiência catalítica da ativação do t-PA do plasminogênio aumenta mais de 300 vezes na presença da fibrina, que promove a geração de plasmina na sua superfície. A plasmina degrada a fibrina, posteriormente.

O plasminogênio e a plasmina se ligam aos resíduos de lisina na fibrina por meio de cinco regiões do tipo alça próximas de suas aminotermiinações, conhecidas como domínios kringle. Para inativar a plasmina, a α_2 -antiplasmina se liga ao primeiro destes domínios kringle e, então, bloqueia o local ativo da plasmina. Como os domínios kringle estão ocupados quando a plasmina se liga à fibrina, a plasmina na superfície da fibrina é protegida da inibição pela α_2 -antiplasmina e pode digerir a fibrina. Uma vez que o coágulo de fibrina é degradado, a α_2 -antiplasmina inibe rapidamente qualquer plasmina que escapa deste local. Para evitar a lise prematura do coágulo, o fator XIIIa media a ligação cruzada covalente de pequenas quantidades de α_2 -antiplasmina em fibrina.

Quando os trombos obstruem a maioria das artérias e veias, são administradas doses terapêuticas de ativadores de plasminogênio para degradar a fibrina e restaurar

rapidamente o fluxo sanguíneo. Em altas doses, esses ativadores de plasminogênio promovem a geração de tanta plasmina que os controles inibitórios são sobrepujados. A plasmina é uma protease relativamente inespecífica; não digere apenas a fibrina, ela também degrada outras proteínas plasmáticas, incluindo vários fatores de coagulação. A redução nos níveis destas proteínas plasmáticas prejudica a capacidade para geração de trombina, que pode contribuir para o sangramento. Além disso, a plasmina, sem obstáculo, tende a dissolver a fibrina nos tampões hemostáticos, assim como nos trombos patológicos, um fenômeno que também aumenta o risco de sangramento. Dessa forma, os fármacos fibrinolíticos podem ser tóxicos, produzindo a hemorragia como seu principal efeito colateral. A via da fibrinólise e os locais de perturbação farmacológica estão resumidos na Figura 30-3.

Coagulação in vitro. O sangue inteiro normalmente coagula em 4-8 min quando colocado em tubo de ensaio. A coagulação é evitada se for adicionado um agente quelante, como o ácido etileno-diaminotetracético (EDTA) ou o citrato, para ligar o Ca^{2+} . O plasma recalcificado normalmente coagula em 2-4 min. Após a recalcificação, o tempo de coagulação é reduzido para 26-33 s pela adição de fosfolípidos de carga negativa e de uma substância particulada, como o caolim (silicato de alumínio) ou o celite (terra diatomácea), que ativa o fator XII; a medida deste tempo é denominada *tempo de tromboplastina parcial ativada* (TTPa). Por outro lado, o plasma recalcificado coagula em 12-14 s após a adição de “tromboplastina” (uma mistura de FT e fosfolípidos); a medida deste tempo é denominada *tempo de protrombina* (TP).

São reconhecidas duas vias de coagulação. O indivíduo com prolongamento do TTPa e TP normal apresenta um defeito na *via intrínseca de coagulação*, pois todos os componentes do teste do TTPa (à exceção do caolim ou da celite) são intrínsecos ao plasma. O paciente com prolongamento do TP e TTPa normal apresenta um defeito na *via extrínseca de coagulação*, pois a tromboplastina é extrínseca ao plasma. O prolongamento tanto do TTPa quanto do TP sugere um defeito em uma *via comum*.

Mecanismos anticoagulantes naturais. Normalmente, não ocorre ativação das plaquetas nem coagulação nos vasos sanguíneos intactos (Edelberg e cols., 2001). A trombose é evitada por meio de vários mecanismos reguladores, que exigem um endotélio vascular saudável. O óxido nítrico e a prostaciclina (PGI_2) são sintetizados pelas células endoteliais e liberados no sangue (Capítulo 33). Estas substâncias induzem a vasodilatação, inibem a ativação plaquetária e a subsequente agregação.

A antitrombina é uma proteína plasmática que inibe as enzimas de coagulação das vias intrínsecas e comuns (ver “Mecanismo de Ação”). Os proteoglicanos do sulfato de heparan, sintetizados pelas células endoteliais, potencializam a atividade da antitrombina em cerca de 1.000 vezes. Outro sistema regulatório envolve a proteína C, um zimogênio plasmático homólogo aos fatores II, VII, IX e X; sua atividade depende da ligação do Ca^{2+} aos resíduos de Gla dentro do seu domínio aminoterminal. A trombina ativa a proteína C, mas a eficiência

dessa reação aumenta de magnitude quando a trombina se liga à trombomodulina, seu receptor na superfície das células endoteliais (Esmon, 2003). A proteína C se liga a outro receptor da célula endotelial, o receptor endotelial da proteína C (REPC), que apresenta a proteína C ao complexo trombina-trombomodulina para ativação. A proteína C ativada se dissocia a partir do REPC, e combinada com a proteína S, seu cofator não enzimático contendo Gla, a proteína C ativada degrada os fatores Va e VIIIa. Sem estes fatores ativados, as taxas de ativação da protrombina e do fator X são muito reduzidas. Portanto, a proteína C ativada subregula a geração de trombina (Esmon, 2006). A deficiência da proteína C ou proteína S está associada a um risco maior de formação de trombo patológico e necrose tecidual associados ao uso de varfarina (ver a seção de “Varfarina” no final do capítulo).

Com a antitrombina exigindo sulfato de heparan endógeno para sua atividade total e a proteína C, exigindo ativação pela trombina ligada à trombomodulina, os efeitos destes dois anticoagulantes naturais estão localizados próximos das células endoteliais intactas. O inibidor da via do fator tecidual (IVFT), um anticoagulante natural encontrado na fração lipoproteica do plasma, também regula a geração de trombina ao inibir o fator VIIa ligado ao FT em duas etapas. O IVFT se liga primeiro e inibe o fator Xa, e este complexo binário inibe o fator VIIa. Portanto, o fator Xa regula sua própria geração por meio deste mecanismo. O IVFT também pode se localizar na superfície da célula endotelial para se ligar aos proteoglicanos de sulfato de heparan.

ANTICOAGULANTES PARENTERAIS

Heparina e seus derivados

Bioquímica. A heparina — um glicosaminoglicano encontrado nos grânulos secretores dos mastócitos — é sintetizada a partir de precursores de UDP-açúcar como polímero de resíduos alternados de ácido D-glicurônico e N-acetil-D-glicosamina (Sugahara e Kitagawa, 2002).

Cerca de 10-15 cadeias de glicosaminoglicano contendo cada uma com 200-300 unidades de sacarídeos, se ligam a uma proteína central, produzindo um proteoglicano com massa molecular de 750-1.000 kDa. Depois, o glicosaminoglicano sofre uma série de modificações, que incluem: N-desacetilação e N-sulfatação dos resíduos de glicosamina, epimerização do ácido D-glicurônico a ácido L-idurônico, O-sulfatação dos resíduos de ácido idurônico e ácido glicurônico na posição C2, e O-sulfatação dos resíduos de glicosamina nas posições C3 e C6. Cada uma dessas modificações é incompleta e leva à formação de uma variedade de estruturas oligossacarídicas. Após o transporte do proteoglicano de heparina para os grânulos dos mastócitos, uma endo- β -D-glicuronidase degrada vagarosamente as cadeias de glicosaminoglicano em fragmentos de 5-30 kDa (em média, cerca de cerca de 15 kDa ou 40 unidades de sacarídeos).

Origem. A heparina é comumente extraída da mucosa intestinal suína, que é rica em mastócitos, e essas preparações podem conter

pequenas quantidades de outros glicosaminoglicanos. Apesar da heterogeneidade da composição entre os diferentes preparados comerciais de heparina, suas atividades biológicas são semelhantes (cerca de 150 unidades USP/mg). A unidade USP reflete a quantidade de heparina que impede a coagulação de 1 mL de plasma ovino citratado durante 1 h após a adição de 0,2 mL de CaCl₂ a 1%. Embora os fabricantes de heparina nos EUA tradicionalmente quantifiquem a potência da heparina em unidades USP, os fabricantes europeus medem a potência com um ensaio do antifator Xa. Este ensaio envolve o monitoramento da atividade do fator Xa, adicionado ao plasma humano citrado com um substrato direcionado ao fator Xa sintético que muda de cor quando quebrado pela enzima. Quanto maior a concentração de heparina na amostra, menor a atividade do fator Xa residual detectada. Para determinar a potência da heparina, a atividade do fator Xa residual na amostra é comparada com a detectada nos controles com concentrações conhecidas de um padrão internacional de heparina. Quando avaliada dessa forma, a potência da heparina é expressa em unidades internacionais por mg.

Realizada em 1º de outubro de 2009, a nova dose por unidade USP está harmonizada com a dose por unidade internacional. A contaminação da heparina com o sulfato de condroitina supersulfatado, um glicosaminoglicano não heparinoide, levou a essa troca porque este contaminante elui a detecção com o teste USP, mas não com o teste do fator Xa. Como resultado, uma nova dose por unidade USP é cerca de 10% menos potente que a antiga dose por unidade USP, e as doses de heparina usando as novas unidades USP terão de aumentar um pouco para alcançar o mesmo nível de anticoagulação. É provável que essa alteração tenha pouco efeito clínico para a administração subcutânea, por causa da baixa e variável biodisponibilidade da heparina quando administrada por essa via. Entretanto, podem ser necessários ajustes de dose e monitoramento mais frequente do TTPa para a administração intravenosa.

Derivados da heparina. Os derivados da heparina em uso no momento incluem heparinas de baixo peso molecular (HBPMs) e fondaparinux. As características que distinguem estes derivados da heparina estão destacadas no Quadro 30-1. Várias preparações de HBPMs são comercializadas (p. ex., daltaparina, enoxaparina, tinzaparina), mas todas são fragmentos da heparina com peso molecular entre 1-10 kDa (média de ~5kDa, cerca de 17 unidades de sacarídeos). As preparações de HBPM diferem da heparina, em um grau menor, uma das outras nas suas propriedades farmacocinéticas. A potência da HBPM é avaliada com ensaios do antifator XA, que usam um padrão de HBPM internacional como referência.

Em contraste à heparina e às HBPMs, que são produtos biológicos derivados de tecidos de animais, o fondaparinux é um análogo

sintético de cinco sacarídeos de uma sequência natural de pentassacarídeo, encontrada na heparina e HBPMs, e media sua interação com antitrombina. O fondaparinux tem propriedades farmacocinéticas únicas que o distinguem da HBPM. A potência do fondaparinux também é avaliada com um ensaio anti-Xa.

Mecanismo de ação. A heparina, as HBPMs e o fondaparinux não têm atividade anticoagulante intrínseca. Tais agentes se ligam à antitrombina e aceleram a taxa na qual ela inibe várias proteases da coagulação. A antitrombina é um polipeptídeo glicosilado, de cadeia única, composto de 432 resíduos de aminoácidos (Olson e Chuang, 2002). É sintetizada no fígado e circula no plasma em uma concentração próxima de 2,6 µM. Ela inibe os fatores de coagulação ativados envolvidos nas vias intrínseca e comum, e apresenta relativamente pouca atividade contra o fator VIIa. A antitrombina é um “substrato suicida” dessas proteases; ocorre inibição quando a protease ataca uma ligação peptídica Arg-Ser específica na alça do centro reativo da antitrombina e fica retida na forma de um complexo 1:1 estável.

A heparina se liga à antitrombina por meio de uma sequência pentassacarídica específica, que contém um resíduo de glicosamina 3-O-sulfatado (Figura 30-4). Essa estrutura é observada em ~30% das moléculas de heparina, sendo menos abundante nas moléculas de sulfato de heparan endógenas. Outros glicosaminoglicanos (p. ex., sulfato de dermatan, condroitina-4-sulfato e condroitina-6-sulfato) não possuem a estrutura de ligação da antitrombina e não a ativam.

O pentassacarídeo que se liga à antitrombina induz uma mudança conformacional na antitrombina que cria seu local reativo mais acessível para a protease-alvo (Figura 30-5).

Esta mudança conformacional acelera a taxa de inibição do fator Xa em pelo menos duas ordens de magnitude, mas não tem efeito na taxa da inibição da trombina. Para potencializar a taxa de inibição da trombina pela antitrombina, a heparina serve como um modelo catalítico, ao qual o inibidor e a protease se ligam. Apenas moléculas de heparina compostas de 18 unidades ou mais de monossacarídeos (peso molecular > 5.400 Da) têm comprimento suficiente para unir a antitrombina e a trombina. Com um peso

Quadro 30-1

Comparação das características da heparina, HBPM e fondaparinux

CARACTERÍSTICAS	HEPARINA	HBPM	FONDAPARINUX
Fonte	Biológica	Biológica	Sintética
Peso molecular (Da)	15.000	5.000	1.500
Alvo	Xa e IIa	Xa e IIa	Xa
Biodisponibilidade (%)	30	90	100
Meia-vida (h)	1	4	17
Excreção renal	Não	Sim	Sim
Efeito antidoto	Completo	Parcial	Nenhum
Trombocitopenia	< 5%	< 1%	< 1%

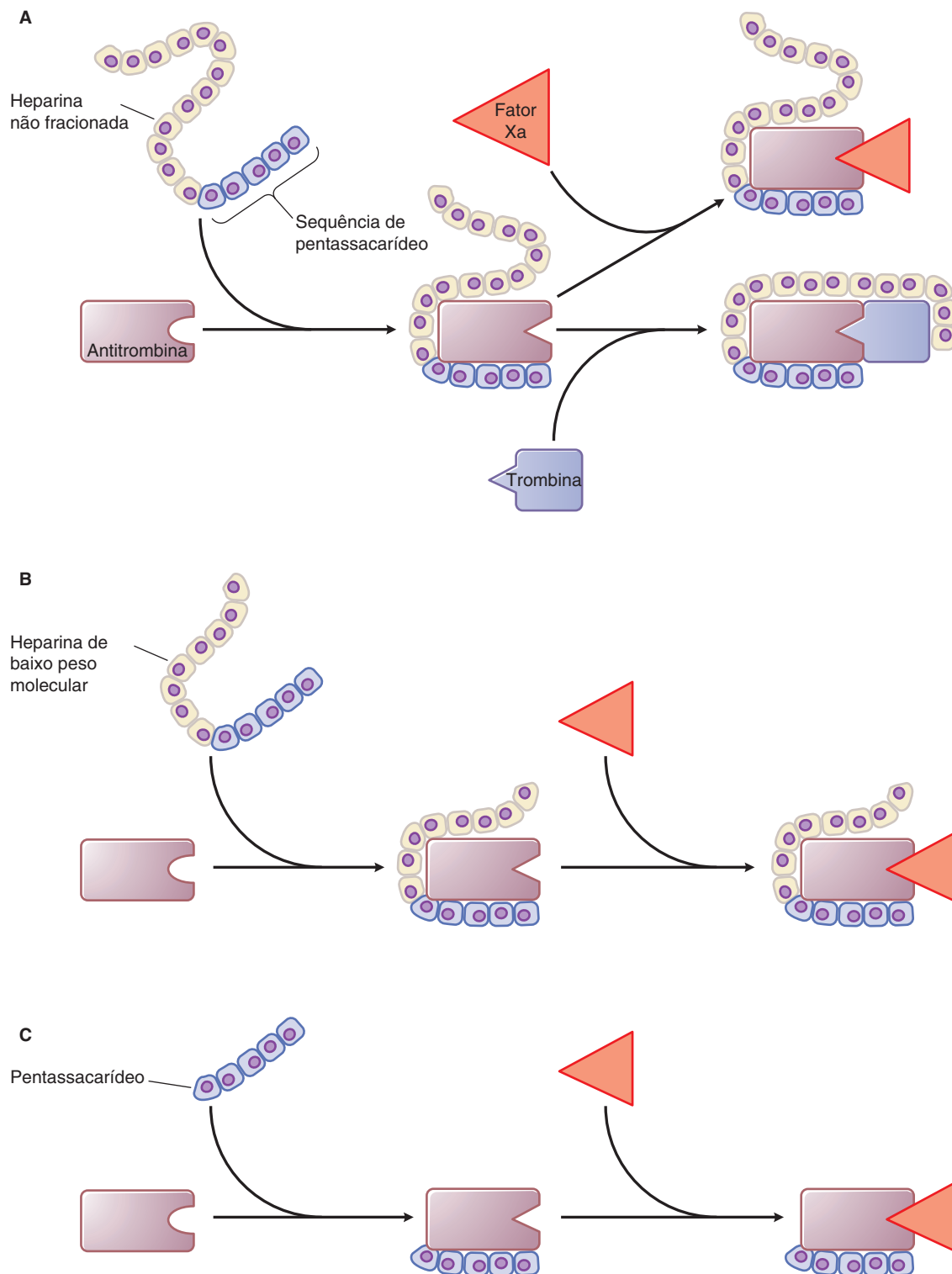


Figura 30-5 Mecanismo de ação da heparina, da heparina de baixo peso molecular (HBPM) e do fondaparinux, um pentassacarídeo sintético. **A.** A heparina se liga à antitrombina por meio da sua sequência de pentassacarídeos. Isto leva à mudança conformacional na alça do centro reativo da antitrombina que acelera sua interação com o fator Xa. Para potencializar a inibição da trombina, a heparina deve ligar-se simultaneamente à antitrombina e à trombina. Apenas as cadeias de heparinas compostas por, pelo menos, 18 unidades de sacarídeos (peso molecular ~ 5.400 Da) são longas o suficiente para realizar a função de ponte. Com um peso molecular médio de 15.000 Da, praticamente todas as cadeias de heparina são longas o suficiente para esta função. **B.** HBPM tem capacidade maior para potencializar a inibição do fator Xa do que a trombina; porque pelo menos metade das cadeias de HBPM (peso molecular médio de 4.500-5.000 Da) é curta demais para unir a antitrombina à trombina. **C.** O pentassacarídeo acelera apenas a inibição do fator Xa pela antitrombina; ele é curto demais para ligar a antitrombina à trombina.

permanece como agente de escolha para cirurgia que requer revascularização cardiopulmonar, porque ela bloqueia este processo e pode ser rapidamente neutralizada com sulfato de protamina após o procedimento. Ela também é usada para tratar pacientes selecionados com coagulação intravascular disseminada. Embora os regimes de heparina de baixa dose, HBPM e fondaparinux sejam todos eficientes, a administração subcutânea de heparina de baixa dose permanecem como o regime recomendado para a prevenção de trombose de veia profunda pós-operatória (TVP) e embolia pulmonar em pacientes submetidos à cirurgia abdominotorácica ou que apresentam risco de desenvolver doença tromboembólica. As recomendações específicas para uso da heparina foram revisadas (Geerts e cols., 2008).

Ao contrário da varfarina, a heparina, a HBPM e o fondaparinux não atravessam a placenta e não estão associados a malformações fetais; por isso, são os fármacos de escolha para anticoagulação durante a gravidez. A HBPM ou o fondaparinux são usados mais frequentemente neste contexto porque podem ser administrados apenas 1 vez/dia por meio de injeção subcutânea. Além disso, o risco de trombocitopenia ou osteoporose induzidas pela heparina é menor com HBPMs ou fondaparinux do que com a heparina. Heparina, HBPM e fondaparinux não parecem aumentar a mortalidade fetal ou a prematuridade. Se possível, o fármaco deve ser interrompido 24 h antes do parto, a fim de minimizar o risco de sangramento pós-parto.

Absorção e farmacocinética. Heparina, HBPMs e fondaparinux não são absorvidos através da mucosa GI e, portanto, devem ser administrados por via parenteral. A heparina é administrada na forma de infusão intravenosa contínua, infusão intermitente a cada 4-6 h ou injeção subcutânea a cada 8-12 h. Ela tem ação imediata quando administrada por via intravenosa. Em contraste, observa-se uma considerável variação na sua biodisponibilidade quando administrada por via subcutânea, e o início de ação é retardado em 1-2 h; HBPM e fondaparinux são absorvidos mais uniformemente, após a injeção subcutânea.

A meia-vida da heparina no plasma depende da dose administrada. Quando são injetadas doses de 100, 400 ou 800 unidades/kg, por via intravenosa, as meias-vidas das atividades anticoagulantes são de cerca de 1, 2,5 e 5 h, respectivamente (ver Apêndice II para dados farmacocinéticos). A heparina parece ser depurada e degradada primariamente pelo sistema reticuloendotelial; uma pequena quantidade não degradada também aparece na urina. HBPMs e fondaparinux possuem meias-vidas biológicas mais longas que a heparina, 4-6 h e ~ 17 h, respectivamente. Como estes fragmentos menores de heparina são depurados, quase exclusivamente, pelos rins, os fármacos podem se acumular em pacientes com comprometimento renal, podendo provocar sangramento. HBPM e fondaparinux são contraindicados em pacientes com depuração da creatinina < 30 mL/minuto. Além disso, o fondaparinux é contraindicado em pacientes com peso corporal < 50 kg, submetidos à cirurgia de fratura de quadril, substituição de quadril, substituição de joelho ou cirurgia abdominal.

Administração e monitoramento. A terapia com heparina em doses integrais é administrada por infusão intravenosa contínua. O tratamento da tromboembolia venosa é iniciado com uma injeção em bolo de dose fixa de 5.000 unidades ou em bolo ajustado pelo peso, seguida de 800-1.600 unidades/h, administradas por meio de bomba de infusão. A terapia é rotineiramente monitorada por

meio da medida do TTPa. A faixa terapêutica para a heparina é considerada equivalente a um nível plasmático de heparina de 0,3-0,7 unidades/mL, determinado com ensaio com antifator Xa (Hirsh e cols., 2001). O valor do TTPa que corresponde a essa faixa varia, dependendo do reagente e do instrumento empregado para a realização do ensaio. Em geral, um TTPa 2-3 vezes o valor médio normal do TTPa é considerado terapêutico; entretanto, os valores nessa faixa obtidos com alguns ensaios de TTPa podem superestimar a quantidade de heparina circulante e, portanto, serem subterapêuticos. O risco de recidiva da tromboembolia é maior em pacientes que não atingem níveis terapêuticos de anticoagulação nas primeiras 24 h. A princípio, deve-se medir o TTPa, sendo a taxa de infusão ajustada a cada 6 h; os ajustes da dose podem ser auxiliados pelo uso de um nomograma; parece que os nomogramas com base no peso são melhores que os de doses fixas (Hirsh e cols., 2001). Uma vez estabelecido um esquema de dose uniforme em um paciente estável, o monitoramento laboratorial diário, em geral, é suficiente.

São necessárias doses muito altas de heparina para prevenir a coagulação durante a circulação extracorpórea. O TTPa é infinitamente prolongado na faixa posológica utilizada. Nessa situação, emprega-se um teste de coagulação menos sensível, como o tempo de coagulação ativado, para monitorar a terapia. Como o tempo de coagulação ativado pode ser feito como *point-of-care*,* pacientes submetidos à angioplastia coronariana também têm sua terapia com heparina monitorada desta forma.

Por questões terapêuticas, a heparina também pode ser administrada pela via subcutânea 2 vezes/dia. Uma dose diária total de ~ 35.000 unidades, administrada em doses fracionadas, a cada 8-12 h, é habitualmente suficiente para obter um TTPa duas vezes o valor de controle (medido no intervalo entre as doses). Em geral, não há necessidade de monitoramento quando é estabelecido um esquema posológico uniforme. Para terapia com heparina em baixas doses (para evitar DVT e tromboembolismo em pacientes hospitalizados e submetidos a procedimentos cirúrgicos), uma dose subcutânea de 5.000 unidades é administrada 2-3 vezes ao dia. O monitoramento laboratorial da heparina administrada desta forma não é necessário, porque os regimes de baixa dose possuem efeitos desprezíveis no TTPa.

As preparações de HBPM incluem enoxaparina, dalteparina, tinzaparina, ardeparina, nadroparina e reviparina (as três últimas não estão disponíveis nos EUA no momento). Estes agentes diferem de modo considerável na sua composição e não se podendo pressupor que duas preparações com atividade antifator Xa semelhante irão produzir efeitos antitrombóticos equivalentes. Entretanto, as propriedades farmacocinéticas mais previsíveis das HBPMs permitem a sua administração em um esquema posológico fixo ou ajustado com base no peso corporal, 1 ou 2 vezes/dia, por injeção subcutânea.

Como as HBPMs produzem uma resposta anticoagulante relativamente previsível, o monitoramento não é realizado na rotina.

*N. de R.T. *Pointof-care testing* (POCT) define os testes médicos feitos no ou próximo ao local onde o paciente recebe cuidados. Isto facilita o acompanhamento dos doentes e seu tratamento pois os testes são feitos de maneira rápida, conveniente e imediata para o paciente, facilitando o manejo do paciente e a tomada de decisões. Os testes incluem determinação de glicemia, gasometria, eletrólitos, coagulação, marcadores cardíacos, drogas de uso abusivo, exames de urina, teste de gravidez, sangue oculto nas fezes, triagem para patógenos alimentares, hemoglobina, doenças infecciosas, colesterol etc. Para sua confecção são usados instrumentos portáteis e *kits* para testes.

Pacientes com comprometimento renal podem precisar de monitoramento com um teste antifator Xa porque esta condição pode prolongar a meia-vida e atrasar a eliminação das HBPMs. Pacientes obesos e crianças que recebem HBPMs também podem precisar de monitoramento. As recomendações de dose específicas para várias preparações de HBPMs podem ser obtidas na literatura fornecida pelo fabricante.

O fondaparinux, administrado por injeção subcutânea, atinge níveis plasmáticos máximos em 2 h e é excretado na urina (meia-vida de ~ 17 h). Não deve ser administrado em pacientes com insuficiência renal. Como não interage significativamente com as células sanguíneas ou com as proteínas plasmáticas, além da antitrombina, pode ser administrado em dose fixa, 1 vez/dia, sem monitoramento de coagulação. O fondaparinux parece ter menos tendência que a heparina ou a HBPM para desencadear a síndrome de trombocitopenia induzida por heparina (ver adiante no capítulo). O fondaparinux é aprovado para tromboprofilaxia em pacientes submetidos à cirurgia de quadril, de joelho, de fratura de quadril (Buller e cols., 2003) e na medicina geral. Ele também pode ser usado para a terapia em pacientes com embolia pulmonar ou TVP.

O idraparinux, uma versão hipermetilada do fondaparinux, foi submetido ao teste clínico da fase III. Este fármaco tem meia-vida de 80 h e é administrado pela via subcutânea semanalmente. Para superar a falta de um antídoto, um núcleo de biotina foi adicionado ao idraparinux para gerar idrabiotaparinux, que pode ser neutralizado com avidina intravenosa. Os estudos clínicos de fase III, em andamento, comparam o idrabiotaparinux com a varfarina para o tratamento de embolia pulmonar ou para prevenção do acidente vascular cerebral em pacientes com fibrilação atrial. O idraparinux, o idrabiotaparinux e a avidina não estão disponíveis para uso clínico de rotina.

Resistência à heparina. A dose de heparina necessária para produzir um TTPa terapêutico varia devido a diferenças nas concentrações plasmáticas de proteínas de ligação da heparina, como a glicoproteína rica em histidina, a vitronectina e os grandes multímeros do fator de von Willebrand e o fator plaquetário 4; essas proteínas inibem competitivamente a ligação da heparina à antitrombina. Alguns pacientes não alcançam o TTPa terapêutico, a não ser que sejam administradas doses muito altas de heparina (> 50.000 unidades/dia). Esses pacientes podem apresentar concentrações plasmáticas “terapêuticas” de heparina na dose habitual, quando os valores são medidos usando um teste do antifator Xa. Esta “falsa” resistência à heparina ocorre porque esses pacientes apresentam valores reduzidos de TTPa antes do tratamento, como resultado das concentrações aumentadas de fator VIII. Outros pacientes podem necessitar de grandes doses de heparina, devido à depuração acelerada do fármaco, como a que pode ocorrer na embolia pulmonar maciça. Os pacientes com deficiência hereditária de antitrombina costumam apresentar 40-60% da concentração plasmática comum desse inibidor e respondem normalmente à heparina intravenosa. Entretanto, pode ocorrer deficiência adquirida de antitrombina, onde a concentração pode ser < 25% do normal, em pacientes com cirrose hepática, síndrome nefrótica ou coagulação intravascular disseminada; nesses indivíduos, a administração de grandes doses de heparina pode não prolongar o TTPa.

Como HBPMs e fondaparinux exibem ligação reduzida a outras proteínas plasmáticas que não a antitrombina, a resistência à heparina é rara com estes agentes. Por esta razão, não é necessário o monitoramento de rotina da coagulação. Pacientes ocasionais, particularmente aqueles com câncer latente, desenvolvem trombose recorrente, apesar das doses terapêuticas de uma HBPM. Os testes do antifator Xa são frequentemente subterapêuticos nestes

pacientes, sendo necessárias doses maiores de HBPM para alcançar uma resposta terapêutica.

Toxicidade e eventos adversos

Sangramento. O sangramento constitui o principal efeito adverso da heparina. Ocorre sangramento significativo em 1-5% dos pacientes tratados com heparina intravenosa para tromboembolia venosa (Hirsh e cols., 2001). A incidência de sangramento é ligeiramente menor em pacientes tratados com HBPM para essa indicação. Embora o número de episódios de sangramento pareça aumentar com doses diárias totais maiores de heparina e com o grau de prolongamento do TTPa, essas correlações são fracas, e os pacientes podem apresentar sangramento com valores de TTPa situados dentro da faixa terapêutica. Com frequência, existe uma causa subjacente para o sangramento, como cirurgia recente, traumatismo, doença péptica ulcerosa ou disfunção plaquetária.

O efeito anticoagulante da heparina desaparece em poucas horas após a suspensão do fármaco. Em geral, o sangramento leve causado pela heparina pode ser controlado sem a administração de um antagonista. Se houver hemorragia potencialmente fatal, o efeito da heparina pode ser rapidamente revertido pela infusão intravenosa de *sulfato de protamina*, uma mistura de polipeptídeos básicos isolados do esperma de salmão. A protamina liga-se firmemente à heparina e, portanto, neutraliza seu efeito anticoagulante. A protamina também interage com as plaquetas, com o fibrinogênio e com outras proteínas plasmáticas e pode causar um efeito anticoagulante próprio. Dessa forma, deve-se administrar a quantidade mínima de protamina necessária para neutralizar a heparina presente no plasma. Essa quantidade é de cerca de 1 mg de protamina para cada 100 unidades de heparina existentes no paciente; a protamina (até uma dose máxima de 50 mg) é administrada por via intravenosa, em velocidade lenta (durante 10 min).

A protamina é utilizada na rotina para reverter o efeito anticoagulante da heparina após cirurgia cardíaca e outros procedimentos vasculares. Ocorrem reações anafiláticas em cerca de 1% dos pacientes com diabetes melito que receberam insulina contendo protamina (*insulina NPH* ou *insulina zínica protamina*); entretanto, essas reações indesejáveis não se limitam a esse grupo de pacientes. Após a administração de protamina, pode ocorrer também uma reação menos comum, que consiste na vasoconstrição pulmonar, na disfunção ventricular direita, na hipotensão sistêmica e na neutropenia transitória.

A protamina se liga apenas a moléculas longas de heparina. Portanto, ela reverte apenas parte da atividade anticoagulante das HBPMs e não tem efeito sobre a atividade do fondaparinux. Como as moléculas longas de heparina são responsáveis pela atividade do antifator IIa da HBPM, a protamina reverte completamente esta atividade. Por outro lado, a protamina reverte apenas uma parte da atividade antifator Xa da HBPM, que é mediada pelas moléculas menores de heparina. As moléculas muito pequenas de fondaparinux não se ligam à protamina. Por isto, fondaparinux não tem um antídoto específico.

Trombocitopenia induzida por heparina. A trombocitopenia induzida por heparina (contagem plaquetária

< 150.000/mL ou redução de 50% em relação ao valor antes do tratamento) ocorre em ~ 0,5% dos pacientes entre 5-10 dias após o início da terapia com heparina (Warkentin, 2007). Embora a incidência de trombocitopenia seja menor, também ocorre trombocitopenia com HBPMs e fondaparinux, e a contagem de plaquetas deve ser monitorada. Em cerca da metade dos pacientes tratados com heparina e afetados são observadas complicações trombóticas que podem ser potencialmente fatais ou levar à amputação, podendo preceder o início da trombocitopenia. A incidência de trombocitopenia e de trombose induzida por heparina é maior em pacientes cirúrgicos do que em pacientes ambulatoriais. As mulheres apresentam uma probabilidade, duas vezes maior do que os homens, em desenvolver esta condição.

A tromboembolia venosa é mais comum; entretanto, observa-se também a ocorrência de tromboes arteriais que causam isquemia nos membros, infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico. A trombocitopenia induzida por heparina pode ser acompanhada de hemorragia suprarrenal bilateral, lesões cutâneas no local de injeção subcutânea da heparina e diversas reações sistêmicas. O desenvolvimento de anticorpos IgG dirigidos contra complexos de heparina com o fator plaquetário 4 (ou, raramente, outras quimiocinas) parece causar todas essas reações. Esses complexos ativam as plaquetas por meio de sua ligação a receptores FcγIIa, resultando em agregação plaquetária, liberação de mais fator plaquetário 4 e geração de trombina. Os anticorpos também podem desencadear uma lesão vascular por meio de sua ligação ao fator plaquetário 4, fixado ao sulfato de heparan endógeno no endotélio.

Heparina, HBPM e fondaparinux devem ser, imediatamente, interrompidos se for constatada a ocorrência de trombocitopenia sem explicação ou de qualquer uma das manifestações clínicas mencionadas, em 5 dias ou mais após o início da heparinoterapia, independentemente da dose ou da via de administração. O início da trombocitopenia induzida por heparina pode ser observado mais cedo em pacientes que receberam heparina nos 3-4 meses precedentes e que apresentam anticorpos circulantes residuais. O diagnóstico de trombocitopenia induzida por heparina pode ser confirmado por um ensaio de ativação das plaquetas dependente de heparina ou por um ensaio para anticorpos que reagem com complexos de heparina/fator plaquetário 4. Devido à possível ocorrência de complicações trombóticas após a interrupção da terapia, deve-se administrar um anticoagulante alternativo como lepirudina, argatrofina (ver a próxima seção) ou fondaparinux a pacientes com trombocitopenia induzida por heparina. O uso de HBPM deve ser evitado, visto que esses fármacos com frequência exibem reação cruzada com a heparina padrão em ensaios para anticorpos dependentes da heparina. Por outro lado, o fondaparinux não sofre reação cruzada com estes anticorpos dependentes de heparina, e, embora não existam grandes estudos clínicos, ele tem sido usado com sucesso em pacientes com trombocitopenia induzida pela heparina. A varfarina pode causar gangrena venosa dos membros ou necrose cutânea multicêntrica em pacientes com trombocitopenia induzida por heparina e, portanto, só deve ser utilizada após resolução da trombocitopenia e quando o paciente estiver adequadamente anticoagulado com outro agente.

Outras toxicidades. É frequente ocorrerem anormalidades das provas de função hepática em pacientes que recebem heparina ou

HBPMs. São observadas elevações discretas nas atividades das transaminases hepáticas no plasma, sem aumento nos níveis de bilirrubina ou na atividade da fosfatase alcalina. Apesar de raro, pode ocorrer osteoporose, resultando em fraturas vertebrais espongiões em pacientes que receberam doses terapêuticas integrais de heparina (> 20.000 unidades/dia) durante períodos extensos (p. ex., 3-6 meses). O risco de osteoporose é menor com HBPMs ou fondaparinux do que com heparina. A heparina pode inibir a síntese de aldosterona pelas glândulas suprarrenais e, em certas ocasiões, provocar hiperpotassemia, mesmo quando administrada em doses baixas. As reações alérgicas à heparina (diferentes da trombocitopenia) são raras.

Outros anticoagulantes parenterais

Lepirudina. A lepirudina é um derivado recombinante (Leu¹-Tre²-63-dessulfo-hirudina) da hirudina, um inibidor direto da trombina presente nas glândulas salivares da sanguessuga medicinal. Trata-se de um polipeptídeo de 65 aminoácidos, que se liga ao local catalítico e ao local de reconhecimento de substrato ampliado (exossítio 1) da trombina. Ela está aprovada nos EUA para o tratamento de pacientes com trombocitopenia induzida por heparina.

A lepirudina é administrada por via intravenosa, em uma dose ajustada para manter o TTPa em 1,5-2,5 vezes o valor mediano da faixa normal do laboratório. O fármaco é excretado pelo rim e possui meia-vida de ~ 1,3 h. A lepirudina deve ser utilizada com cautela em pacientes com insuficiência renal, pois ela pode se acumular e provocar sangramento nesses pacientes. Os pacientes podem desenvolver anticorpos contra hirudina que, em certas ocasiões, prolongam a meia-vida e causam aumento paradoxal do TTPa; portanto, é recomendado o monitoramento diário do TTPa. Não existe nenhum antídoto para a lepirudina.

Desirudina. A desirudina é um derivado recombinante da hirudina que difere apenas por não ter um grupo sulfato na Tir⁶³.

Ela é indicada para a profilaxia de TVP em pacientes submetidos à cirurgia eletiva de substituição de quadril. A dose recomendada é 15 mg a cada 12 h por injeção subcutânea. Ela é eliminada pelos rins; a meia-vida é de ~ 2 h após a administração subcutânea. Semelhante à lepirudina, ela deve ser utilizada com cuidado em pacientes com função renal reduzida, e a creatinina sérica e a TTPa devem ser monitoradas diariamente.

Bivalirudina. A bivalirudina é um polipeptídeo sintético de 20 aminoácidos, que inibe diretamente a trombina por meio de um mecanismo semelhante ao da lepirudina. A bivalirudina tem a sequência Fen¹-Pro²-Arg³-Pro⁴, que ocupa o local catalítico da trombina, seguido de um fixador de tetraglicina e de uma sequência semelhante à hirudina, que se liga ao exossítio 1. A trombina cliva devagar a ligação peptídica Arg³-Pro⁴ e, portanto, readquire atividade.

A bivalirudina, que é administrada pela via intravenosa, é utilizada como alternativa da heparina em pacientes submetidos à angioplastia coronariana ou à cirurgia de revascularização

cardiopulmonar. Pacientes com trombocitopenia induzida pela heparina ou história deste distúrbio também podem receber bivalirudina, ao invés da heparina, durante a angioplastia coronariana. A meia-vida da bivalirudina em pacientes com função renal normal é de 25 min; recomenda-se uma redução da dose para pacientes com comprometimento renal moderado ou grave.

Argatrobana. A argatrobana, um composto sintético com base na estrutura da L-arginina, liga-se reversivelmente ao local catalítico da trombina.

A argatrobana é administrada por via intravenosa e apresenta início de ação imediato. Sua meia-vida é de 40-50 min. A argatrobana é metabolizada por CYPs hepáticas e excretada na bile; por isto, é necessário efetuar a redução da dose em pacientes com insuficiência hepática. A dose é ajustada para manter um TTPa de 1,5-3 vezes o valor inicial. A argatrobana pode ser utilizada como alternativa da lepirudina para profilaxia ou tratamento de pacientes com risco de desenvolver trombocitopenia induzida por heparina. Além de prolongar TTPa, ela também prolonga o TP, que pode complicar a transição de pacientes de argatrobana para varfarina. Um teste cromogênico do fator X pode ser usado, ao invés do TP, para monitorar a varfarina nestes pacientes.

Alfadrotrecogina. A *alfadrotrecogina* é uma forma recombinante da proteína C ativada humana, que inibe a coagulação por meio da inativação proteolítica dos fatores Va e VIIIa. Além disso, possui efeitos anti-inflamatórios (Esmon, 2003).

Uma infusão contínua de 96 h de alfadrotrecogina diminui a taxa de mortalidade em pacientes adultos com alto risco de morte por sepse grave, quando administrada dentro de 48 h após o início da disfunção orgânica (p. ex., choque, hipoxemia, oligúria). O principal efeito adverso consiste em sangramento.

Antitrombina. A antitrombina é uma forma recombinante da antitrombina humana produzida a partir do leite de cabras geneticamente modificadas. Ela está aprovada como anticoagulante para pacientes com deficiência hereditária da antitrombina submetidos a procedimentos cirúrgicos.

ANTICOAGULANTES ORAIS

Varfarina

História. Após o relato de um distúrbio hemorrágico no gado, por causa da ingestão de forragem de trevo doce estragada, Campbell e Link, em 1939, identificaram o agente hemorrágico como bis-hidroxicumarina (dicumarol). Em 1948, foi introduzido um congêneres sintético mais potente como rodenticida extremamente eficaz. O composto foi denominado *varfarina*, como acrônimo derivado do nome do detentor da patente, a Wisconsin Alumni Research Foundation (WARF). O potencial da varfarina como anticoagulante terapêutico foi reconhecido, mas não amplamente aceito, em parte devido ao temor de uma toxicidade inaceitável da substância. Todavia, em 1951, um recruta do exército norte-americano sobreviveu sem problemas a uma tentativa de suicídio com doses maciças de

uma preparação de varfarina utilizada para controle de roedores. Desde então, esses anticoagulantes tornaram-se uma base para a prevenção da doença tromboembólica.

Química. Foram sintetizados inúmeros anticoagulantes como derivados da 4-hidroxicumarina e do composto relacionado, indan-1,3-diona (Figura 30-6). Apenas os derivados da cumarina são amplamente utilizados; o resíduo 4-hidroxicumarina, com um carbono não polar substituído na posição 3, constitui a exigência estrutural mínima para atividade. Esse carbono é assimétrico na varfarina (e na *femprocumona* e no *acenocumarol*). Os enantiômeros R e S apresentam diferenças na potência anticoagulante, no metabolismo, na eliminação e nas interações com outros fármacos. Os preparados comerciais desses anticoagulantes consistem em misturas racêmicas. Não foi estabelecida qualquer vantagem na administração de um único enantiômero.

Mecanismo de ação. Os anticoagulantes orais são antagonistas da vitamina K (ver a seção “Vitamina K”, adiante). Os fatores da coagulação II, VII, IX e X e as proteínas anticoagulantes C e S são sintetizados, em grande parte, no fígado e são biologicamente inativos, a não ser que 9-13 dos resíduos de glutamato aminoterminais sejam carboxilados, formando os resíduos de Gla de ligação de Ca^{2+} . Essa reação da proteína precursora descarboxi exige a presença de CO_2 , O_2 e vitamina K reduzida, sendo

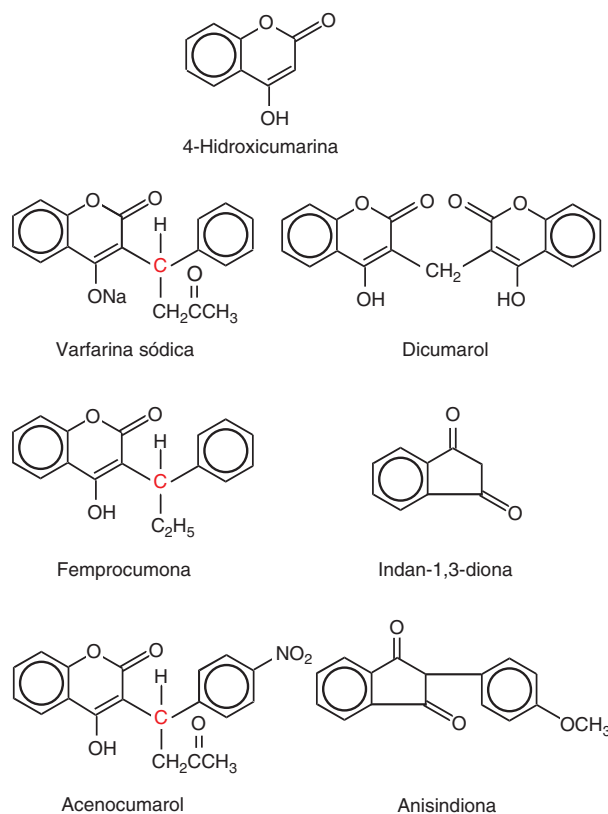


Figura 30-6 Fórmulas estruturais dos antagonistas da vitamina K. A 4-hidroxicumarina e a indan-1,3-diona são as moléculas originais a partir das quais derivam os antagonistas da vitamina K. Os átomos de carbono assimétricos nas cumarinas estão indicados em vermelho.

catalisada pela γ -glutamil carboxilase (Figura 30-7). A carboxilação está diretamente acoplada à oxidação da vitamina K a seu epóxido correspondente.

A vitamina K reduzida deve ser regenerada a partir do epóxido para carboxilação e síntese de proteínas biologicamente competentes. A enzima que catalisa esse processo, a vitamina K epóxido redutase (VKOR), é inibida por doses terapêuticas de varfarina. A vitamina K (mas não o epóxido de vitamina K) também pode ser convertida na hidroquinona correspondente por uma segunda redutase, a DT-diaforase. Esta última enzima requer altas concentrações de vitamina K e é menos sensível aos agentes cumarínicos. Isso explica porque a administração de vitamina K em quantidades suficientes pode neutralizar até grandes doses de anticoagulantes orais.

A varfarina em doses terapêuticas diminui em 30-50% a quantidade total de cada um dos fatores de coagulação dependentes de vitamina K sintetizados pelo fígado; além disso, as moléculas secretadas estão subcarboxiladas, resultando em diminuição da atividade biológica (10-40% do normal). As deficiências congênitas das proteínas pró-coagulantes para esses níveis causam distúrbios hemorrágicos leves. Os anticoagulantes da vitamina K não exercem nenhum efeito sobre a atividade das moléculas totalmente

carboxiladas na circulação. Assim, o tempo necessário para que a atividade de cada fator plasmático alcance um novo estado de equilíbrio dinâmico após o início da terapia, ou o seu ajuste, depende da taxa de depuração individual. As meia-vida aproximadas (em horas) são as seguintes: fator VII, 6; fator IX, 24; fator X, 36; fator II, 50; proteína C, 8; e proteína S, 30. Por causa das meias-vidas longas de alguns dos fatores da coagulação, em particular do fator II, o efeito antitrombótico total da varfarina só é atingido depois de vários dias, embora o TP possa ser prolongado logo após a sua administração, graças à redução mais rápida dos fatores com meia-vida mais curta, em particular o fator VII. Não existe nenhuma seletividade clara no efeito da varfarina sobre qualquer fator da coagulação específico dependente de vitamina K, embora o benefício antitrombótico e o risco de hemorragia com a terapia possam estar correlacionados com o nível funcional de protrombina e, em menor grau, de fator X (Zivelin e cols., 1993).

Posologia. A dose habitual de varfarina para adultos é de 2-5 mg/dia, durante 2-4 dias, seguida de 1-10 mg/dia, conforme indicado pela medida da relação normalizada internacional (RNI), um valor derivado do TP do paciente (ver a definição funcional da RNI na seção “Monitoramento Laboratorial”). Como indicado posteriormente,

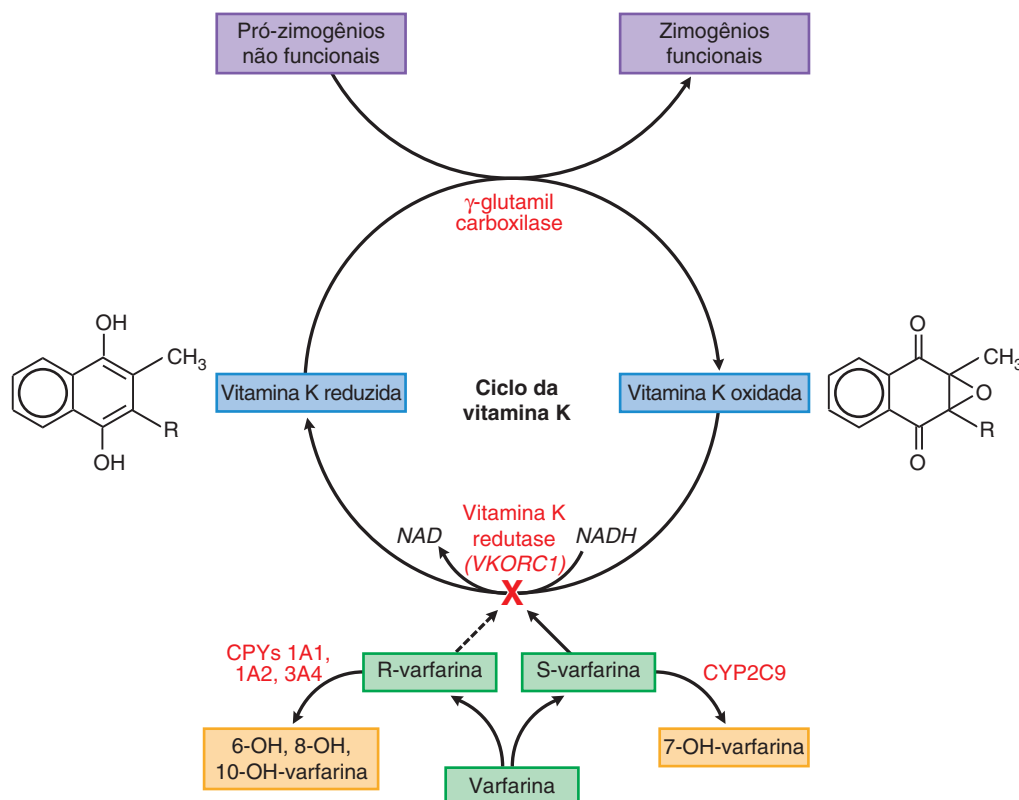


Figura 30-7 Ciclo da vitamina K e mecanismo de ação da varfarina. Na mistura racêmica dos enantiômeros S e R, a S-varfarina é mais ativa. Ao bloquear a vitamina K epóxido redutase codificada pelo gene VKORC1, a varfarina inibe a conversão do epóxido da vitamina K oxidada na sua forma reduzida hidroquinona da vitamina K. Isto inibe a γ -carboxilação dependente da vitamina K dos fatores II, VII, IX e X, porque a vitamina K reduzida serve como um cofator para a γ -glutamil carboxilase que catalisa o processo de γ -carboxilação, convertendo os pró-zimogênios a zimogênios capazes de se ligar ao Ca^{2+} e interagir com superfícies de fosfolípidos aniônicos. A S-varfarina é metabolizada pela CYP2C9. Os polimorfismos genéticos, comuns nesta enzima, podem influenciar o metabolismo da varfarina. Os polimorfismos na subunidade C1 da vitamina K redutase (VKORC1) também podem afetar a suscetibilidade da enzima à inibição induzida pela varfarina, influenciando as exigências de dose da varfarina.

os polimorfismos genéticos comuns dão aos pacientes maior ou menor sensibilidade à varfarina. Deve-se administrar uma dose inicial mais baixa a pacientes com risco maior de sangramento, incluindo indivíduos idosos. Em geral, a varfarina é administrada por via oral, e a idade está correlacionada com um aumento de sensibilidade ao fármaco. A varfarina também pode ser administrada por via intravenosa, sem modificação da dose. Não se recomenda a injeção intramuscular, devido ao risco de formação de hematoma.

Absorção. A biodisponibilidade da varfarina é quase completa quando o fármaco é administrado por via oral, intravenosa ou retal. Foi constatada a ocorrência de sangramento em consequência de contato repetido da pele com soluções de varfarina utilizadas como rodenticida. Entretanto, as diferentes preparações comerciais de comprimidos de varfarina variam quanto à sua taxa de dissolução, resultando em alguma variação na taxa e extensão de absorção do fármaco. A presença de alimento no trato GI também pode diminuir a taxa de absorção. Em geral, a varfarina pode ser detectada no plasma 1 h após a sua administração oral, e as concentrações máximas em 2-8 h.

Distribuição. A varfarina liga-se quase completamente (99%) às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina, e distribui-se rapidamente em um volume equivalente ao espaço da albumina (0,14 L/kg). As concentrações no plasma fetal aproximam-se dos valores normais, porém a varfarina ativa não é encontrada no leite (ao contrário de outros cumarínicos e das indandionas). Portanto, a varfarina pode ser administrada com segurança em mulheres que estão amamentando.

Biotransformação e eliminação. A varfarina é administrada como uma mistura racêmica de enantiômeros anticoagulantes R e S. A S-varfarina é 3-5 vezes mais potente que R-varfarina e é metabolizada principalmente pela CYP2C9. Os metabólitos inativos da varfarina são excretados na urina e nas fezes. A taxa média de depuração do plasma é de $0,045 \text{ mL/min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$. A meia-vida varia (25-60 h), com média de 40 h; a duração de ação da varfarina é de 2-5 dias.

Os polimorfismos em dois genes, CYP2C9 e VKORC1 (complexo da vitamina K epóxido redutase, subunidade 1), são responsáveis por grande parte da contribuição genética para a variabilidade na resposta à varfarina. As variantes de CYP2C9 afetam a farmacocinética da varfarina, e as variantes de VKORC1 afetam a farmacodinâmica deste fármaco. As variantes comuns no gene CYP2C9 (definidas como CYP2C9*2 e *3), codificam uma enzima com atividade reduzida e, por isso, estão associadas a concentrações maiores do fármaco e redução das exigências de dose da varfarina. Pelo menos um alelo variante de CYP2C9*2 ou CYP2C9*3 está presente em ~ 25% dos euro-americanos, mas estas variantes são relativamente raras em afro-americanos e nas populações asiáticas

(Quadro 30-2). A heterozigotidade, para CYP2C9*2 ou *3, reduz a dose necessária de varfarina para anticoagulação em aproximadamente 20-30% comparada com os indivíduos “tipo selvagem” (CYP2C9*1/*1). A homozigotidade, para CYP2C9*2 ou *3, pode reduzir a exigência de dose de varfarina em aproximadamente 50-70%. Em geral, o alelo *3 tem maior efeito que o alelo *2.

Com a redução das exigências de dose de varfarina, pessoas que possuem, pelo menos, uma cópia de um alelo variante da CYP2C9 parecem ter maior risco de sangramento. Assim, comparados com pessoas sem alelos variantes, os portadores de CYP2C9*2 e CYP2C9*3 apresentam riscos relativos de sangramento de 1,91 e 1,77, respectivamente.

VKORC1 reduz o epóxido da vitamina K à hidroquinona da vitamina K (ver Figura 30-7) e é o alvo dos anticoagulantes derivados da cumarina, como a varfarina. Diversas variações genéticas no VKORC1 estão relacionadas ao desequilíbrio da ligação e foram projetados haplótipos A e B (ou não A). As variantes de VKORC1 são mais prevalentes que as de CYP2C9. A prevalência de variantes genéticas de VKORC1 é maior em asiáticos, seguidos pelos americanos e afro-americanos. O polimorfismo no VKORC1 explica ~ 30% da variabilidade nas exigências de dose da varfarina. Comparada com homozigotos de VKORC1 não A/não A, a exigência de dose de varfarina é reduzida em ~ 25% em heterozigotos e ~ 50% em homozigotos A/A.

A relevância clínica destes polimorfismos genéticos não está clara. O objetivo da terapia com varfarina é manter o paciente dentro de uma faixa de RNI-alvo, na maioria das vezes, um valor de RNI entre 2 e 3. O risco de grave sangramento aumenta com valores de RNI > 4 e é maior durante o início da terapia com varfarina. Variações no VKORC1 possuem efeito maior que as variantes do CYP2C9 nas respostas da varfarina no início da terapia. Pacientes com o haplótipo A do VKORC1 possuem valores de RNI significativamente maiores na primeira semana de terapia com varfarina que os homozigotos não A que possuem um ou dois alelos do haplótipo A de VKORC1 alcançam um RNI terapêutico mais rapidamente e são mais suscetíveis de terem RNI > 4 que pacientes com dois alelos não A. Tanto o haplótipo de VKORC1 quanto o genótipo de CYP2C9 possuem um efeito importante na dose de varfarina após as 2 primeiras semanas de terapia.

Com base na evidência de que as variações genéticas afetam as exigências de dose da varfarina e as respostas à terapia, o FDA alterou as informações sobre prescrição para varfarina em 2007 para indicar que devem ser consideradas doses menores de varfarina no início da terapia em pacientes com variações genéticas de CYP2C9 e VKORC1. Os esforços para facilitar a incorporação racional das informações genéticas aos cuidados com o paciente incluem o desenvolvimento de um algoritmo de dose da varfarina e métodos *point-of-care* para genotipagem de CYP2C9 e VKORC1. Em um estudo realizado com mais de 4.000 pacientes, o International Warfarin Pharmacogenetics Consortium (2009) comparou a precisão de um algoritmo farmacogenético que incluía os genótipos de VKORC1 e CYP2C9 em duas abordagens clínicas convencionais: uma com base nas informações clínicas para ajustar a dose inicial, e a outra usando uma abordagem de dose fixa. O algoritmo farmacogenético previu a dose de varfarina muito melhor que as outras duas abordagens. Além disso, o algoritmo farmacogenético melhorou de forma significativa a previsão da dose para pacientes que necessitavam de doses altas ou baixas de varfarina (< 21 mg/semana ou > 49 mg/semana).

Está evidente que a variação genética afeta as exigências de dose de varfarina e a inclinação para toxicidade. O Quadro 30-2 resume o efeito dos fatores genéticos conhecidos sobre as exigências

Quadro 30-2

Frequências dos genótipos *CYP2C9* e haplótipos de *VKORC1* em diferentes populações e seu efeito nas necessidades de dose de heparina

GENÓTIPO/HAPLÓTIPO	FREQUÊNCIA (%)			REDUÇÃO DA DOSE COMPARADA COM O TIPO SELVAGEM (%)
	BRANCOS	AFRO-AMERICANOS	ASIÁTICOS	
<i>CYP2C9</i>				
*1/*1	70	90	95	—
*1/*2	17	2	0	22
*1/*3	9	3	4	34
*2/*2	2	0	0	43
*2/*3	1	0	0	53
*3/*3	0	0	1	76
<i>VKORC1</i>				
Não A/Não A	37	82	7	—
Não A/A	45	12	30	26
A/A	18	6	63	50

Fonte: Ghimire e Stein, 2009.

da dose de varfarina. Entretanto, não está claro se a genotipagem de pacientes e a modificação da terapia com varfarina melhorarão a qualidade da anticoagulação determinada por desfechos clinicamente importantes, como tempo para alcançar o RNI terapêutico, tempo gasto dentro da faixa de RNI alvo e taxas de sangramento grave. Grandes estudos clínicos randomizados comparando a terapia gênica com o cuidado padrão estão sendo realizados para definir o impacto clínico da inclusão das informações genéticas na prática clínica.

Interações medicamentosas e outras interações. A lista de fármacos e de outros fatores que podem afetar a ação dos anticoagulantes orais é enorme e continua aumentando (Hirsh e cols., 2003). Qualquer substância ou condição é potencialmente perigosa quando altera:

- a captação ou o metabolismo do anticoagulante oral ou da vitamina K
- a síntese, a função ou a depuração de qualquer fator ou célula envolvidos na hemostasia ou na fibrinólise
- a integridade de qualquer superfície epitelial

Os pacientes devem ser orientados a relatar a adição ou a retirada de qualquer medicação, incluindo medicamentos adquiridos sem prescrição médica e suplementos alimentares.

Alguns dos fatores mais comumente descritos que provocam uma redução no efeito dos anticoagulantes orais incluem:

- redução da absorção do fármaco em consequência da ligação à colestiramina no trato gastrointestinal
- aumento do volume de distribuição e meia-vida curta em consequência de hipoproteinemia, como na síndrome nefrótica

- aumento da depuração metabólica do fármaco em decorrência da indução de enzimas hepáticas, particularmente a *CYP2C9*, por barbitúricos, carbamazepina ou rifampicina
- ingestão de grandes quantidades de alimentos ou suplementos ricos em vitamina K
- aumento dos níveis dos fatores da coagulação durante a gravidez

O TP pode ser reduzido em qualquer um desses casos.

As interações frequentemente citadas que aumentam o risco de hemorragia em pacientes em uso de anticoagulantes orais incluem diminuição do metabolismo, devido à inibição da *CYP2C9* pela amiodarona, antifúngicos azóis, cimetidina, clopidogrel, cotrimoxazol, dissulfiram, fluoxetina, isoniazida, metronidazol, sulfimpirazona, tolcapona ou zafirlucaste e deslocamento dos locais de ligação das proteínas causado por diuréticos de alça ou valproato. A deficiência relativa de vitamina K pode surgir de dieta inadequada (p. ex., pacientes no pós-operatório que recebem líquidos parenterais), particularmente quando associada à eliminação da flora intestinal por agentes antimicrobianos. As bactérias intestinais sintetizam vitamina K e representam uma importante fonte dessa vitamina. Assim, os antibióticos podem causar prolongamento excessivo do TP em pacientes adequadamente controlados com varfarina. Além de um efeito sobre a redução da flora intestinal, as cefalosporinas que contêm cadeias laterais heterocíclicas também inibem determinadas etapas no ciclo da vitamina K. Baixas concentrações de fatores da coagulação podem surgir de comprometimento da função hepática, insuficiência cardíaca congestiva ou estados hipermetabólicos, como o hipertireoidismo. Em geral, essas condições aumentam o prolongamento do TP. As interações graves que não alteram o TP incluem inibição da função plaquetária por determinados agentes, como o ácido acetilsalicílico, e gastrite ou ulceração franca induzidas por anti-inflamatórios. Os agentes podem apresentar mais de um efeito; assim, por exemplo, o clofibrato aumenta a taxa de

renovação dos fatores de coagulação e inibe a função plaquetária. Os pacientes idosos são mais sensíveis aos anticoagulantes orais.

Resistência à varfarina. Alguns pacientes necessitam de > 20 mg/dia de varfarina para atingir uma RNI terapêutica. Esses pacientes frequentemente apresentam uma captação excessiva de vitamina K da dieta ou de suplementação parenteral. A não adesão do paciente e os erros laboratoriais constituem outras causas de resistência aparente à varfarina. Foram relatados alguns pacientes com resistência hereditária à varfarina, nos quais as concentrações plasmáticas muito elevadas de varfarina estão associadas a uma redução mínima na biossíntese dos fatores de coagulação dependentes de vitamina K; em alguns desses pacientes, foram identificadas mutações no gene da *VKORC1* (Rost e cols., 2004).

Sensibilidade à varfarina. Aproximadamente 10% dos pacientes necessitam de $< 1,5$ mg/dia de varfarina para atingir uma RNI de 2-3. Como já foi indicado, esses pacientes possuem, muitas vezes, alelos variantes da *CYP2C9*, ou haplótipos variantes de *VKORC1*, que afetam, respectivamente, a farmacocinética e a farmacodinâmica da varfarina (Daly e King, 2003).

Toxicidades

Sangramento. O sangramento é a principal toxicidade da varfarina (Hirsh e cols., 2003). O risco de sangramento aumenta com a intensidade e a duração da terapia anticoagulante, o uso de outras medicações que interferem na hemostasia e a presença de uma fonte anatômica potencial de sangramento. Os episódios particularmente graves envolvem locais onde a ocorrência de lesão irreversível pode resultar da compressão de estruturas vitais (p. ex., intracraniana, pericárdica, da bainha dos nervos, da medula espinal) ou de perda interna maciça de sangue, que pode não ser diagnosticada rapidamente (p. ex., gastrintestinal, intraperitoneal ou retroperitoneal).

Apesar da variação considerável na incidência relatada de episódios hemorrágicos, ela geralmente é $< 3\%$ por ano em pacientes tratados com RNI-alvo de 2-3. O risco de hemorragia intracraniana aumenta acentuadamente com uma RNI > 4 , sobretudo em pacientes de idade mais avançada. Em uma grande clínica ambulatorial especializada em anticoagulação, os fatores mais comuns associados a uma elevação transitória da RNI para um valor > 6 incluíram o uso de uma nova medicação que potencializa a varfarina (p. ex., paracetamol), neoplasia maligna avançada, doença diarreica recente, diminuição da ingestão oral e uso de doses de varfarina maiores do que as prescritas (Hylek e cols., 1998). Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas de sangramento, e o médico deve efetuar um monitoramento laboratorial em intervalos frequentes durante doenças intercorrentes ou se houver qualquer mudança na medicação ou na dieta.

Se a RNI estiver acima da faixa terapêutica, porém < 5 , e o paciente não apresentar sangramento, ou não houver necessidade de intervenção cirúrgica, a varfarina pode ser interrompida temporariamente e reiniciada em uma dose mais baixa quando a RNI estiver dentro da faixa terapêutica (Hirsh e cols., 2003). Se a RNI for ≥ 5 , a vitamina K₁ (fitonadiona) pode ser administrada por via oral, em uma dose de 1-2,5 mg (para ≤ 5 RNI ≤ 9) ou de 3-5 mg (para RNI > 9). Em geral, essas doses de vitamina K₁ por via oral produzem uma considerável queda da RNI em 24-48 h, sem tornar o paciente resistente à terapia com varfarina. Podem ser necessárias doses mais altas se for preciso uma correção mais rápida da RNI. O efeito da vitamina

K₁ é retardado em pelo menos algumas horas, visto que a reversão da anticoagulação exige a síntese de fatores de coagulação totalmente carboxilados. Se houver necessidade de competência hemostática imediata, devido à ocorrência de hemorragia grave ou acentuada *overdose* de varfarina (RNI > 20), é possível restaurar as concentrações adequadas dos fatores de coagulação dependentes de vitamina K pela transfusão de plasma fresco congelado (10-20 mL/kg), suplementada com 10 mg de vitamina K₁ administrada por infusão intravenosa lenta. Pode ser necessário repetir a transfusão de plasma, visto que os fatores transfundidos (em particular o fator VII) são depurados da circulação mais rapidamente do que o anticoagulante oral residual. Existem concentrados com três ou quatro dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K em alguns países. Eles restauram rapidamente o RNI para o valor normal. A vitamina K₁ administrada por via intravenosa está associada a um risco de reações anafilactoides, devendo ser utilizada com cautela e administrada lentamente. Os pacientes que recebem altas doses de vitamina K₁ podem tornar-se insensíveis à varfarina durante vários dias; entretanto, podem usar a heparina se houver necessidade de anticoagulação contínua.

Defeitos congênitos. A administração de varfarina durante a gravidez provoca defeitos congênitos e aborto. O uso materno de varfarina durante o primeiro trimestre pode resultar em uma síndrome caracterizada por hipoplasia nasal e calcificações epifisárias pontilhadas, que se assemelham à condrodysplasia punctata. Foram relatadas anormalidades do sistema nervoso central após exposição à varfarina durante o segundo e o terceiro trimestres. Podem ocorrer hemorragia fetal ou neonatal e morte intrauterina, até mesmo quando os valores maternos do TP estão dentro da faixa terapêutica. Os antagonistas da vitamina K não devem ser utilizados durante a gravidez; entretanto, conforme indicado, podem ser usados heparina, HBPM ou fondaparinux com segurança nessa circunstância.

Necrose cutânea. A necrose cutânea induzida pela varfarina constitui uma complicação rara, caracterizada pelo aparecimento de lesões cutâneas de 3-10 dias após o início do tratamento. Tipicamente, as lesões são observadas nos membros, porém o tecido adiposo, o pênis e a mama feminina também podem ser afetados. As lesões são caracterizadas por trombose disseminada da microcirculação e podem se espalhar rapidamente, tornando-se, algumas vezes, necróticas e exigindo desbridamento desfigurante ou, em certas ocasiões, amputação. Como a proteína C possui meia-vida mais curta que a dos outros fatores de coagulação dependentes de vitamina K (à exceção do fator VII), sua atividade funcional declina mais rapidamente em resposta à dose inicial do antagonista da vitamina K. Foi proposto que a necrose dérmica é uma manifestação de um desequilíbrio temporário entre a proteína C anticoagulante e um ou mais dos fatores pró-coagulantes, tornando-se exagerado em pacientes que apresentam deficiência parcial da proteína C ou da proteína S. Entretanto, nem todos os pacientes com deficiência heterozigota de proteína C ou de proteína S desenvolvem necrose cutânea quando tratados com varfarina, e os pacientes que apresentam atividade normal dessas proteínas também podem ser afetados. Podem ocorrer lesões morfolologicamente semelhantes em pacientes com deficiência de vitamina K.

Outras toxicidades. Cerca de 3-8 semanas após o início da terapia com varfarina, pode aparecer uma coloração azulada reversível e, algumas vezes, dolorosa nas superfícies plantares e faces laterais dos dedos dos pés, que desaparece com a pressão e diminui de intensidade com a elevação das pernas (síndrome do dedo do pé púrpura). Os êmbolos de colesterol liberados de placas ateromatosas são possíveis causas dessa síndrome. Outras reações raras incluem alopecia, urticária, dermatite, febre, náuseas, diarreia, cólicas abdominais e anorexia.

A varfarina pode precipitar as síndromes de gangrena venosa dos membros e necrose cutânea multicêntrica, quando administrada a pacientes com trombocitopenia induzida por heparina que não receberam um anticoagulante parenteral (Warkentin, 2003). Devem ser usados outros agentes anticoagulantes, como lepirudina, argatrobana ou fondaparinux, até a resolução da trombocitopenia induzida por heparina (ver “Toxicidades e eventos adversos”, na subseção “Heparina e seus derivados”, neste capítulo).

Uso clínico. Os antagonistas da vitamina K são utilizados para impedir a progressão ou a recidiva da TVP aguda ou da embolia pulmonar após um curso inicial de heparina. Além disso, são eficazes na prevenção da tromboembolia venosa em pacientes submetidos à cirurgia ortopédica ou ginecológica, na isquemia coronariana recorrente em pacientes com infarto agudo do miocárdio e na embolização sistêmica em pacientes com próteses de valvas cardíacas ou fibrilação atrial crônica. Foi feita uma revisão das recomendações específicas para uso de anticoagulantes orais nessas e em outras indicações (Geerts e cols., 2008).

Antes do início da terapia, são realizados exames laboratoriais, cujos resultados são usados com a história e o exame físico para detectar defeitos hemostáticos capazes de aumentar o risco associado ao uso de antagonistas da vitamina K (p. ex., deficiência congênita de fatores de coagulação, trombocitopenia, insuficiência hepática ou renal, anormalidades vasculares etc.). Em seguida, utiliza-se a RNI calculada a partir do TP do paciente para acompanhar a extensão da anticoagulação e a adesão dele ao tratamento. As faixas terapêuticas para várias indicações clínicas foram estabelecidas empiricamente e refletem as doses que reduzem a morbidade da doença tromboembólica, mas que aumentam o mínimo possível o risco de hemorragia grave. Para a maioria das indicações, a RNI-alvo é 2-3. Em geral, recomenda-se um valor mais alto de RNI-alvo (p. ex., 2,5-3,5) para pacientes com próteses mecânicas de valvas cardíacas de alto risco (Hirsh e cols., 2003).

Para o tratamento da tromboembolia venosa aguda, heparina, HBPM ou fondaparinux são habitualmente mantidos durante pelo menos 5 dias após o início da terapia com varfarina e até que a RNI esteja dentro da faixa terapêutica em 2 dias consecutivos. Essa superposição permite uma depleção adequada dos fatores de coagulação dependentes de vitamina K com meias-vidas longas, particularmente o fator II. As medidas frequentes da RNI são indicadas no início da terapia para evitar a ocorrência de anticoagulação excessiva no paciente muito sensível. O intervalo entre os testes pode ser gradualmente aumentado para semanal e, em seguida, mensal para pacientes submetidos à terapia prolongada, nos quais os resultados se mantenham estáveis.

Monitoramento da terapia anticoagulante: a RNI (Relação Normalizada Internacional). Para monitorar a terapia, uma amostra de sangue é coletada e o TP é determinado com uma amostra de plasma misturada normal. Antes, os resultados eram expressos na forma de uma relação simples entre os dois valores de TP. Entretanto, essa relação pode variar muito, dependendo do reagente de tromboplastina e do instrumento empregado para iniciar e detectar a formação do coágulo. Ocorre prolongamento do TP quando os níveis funcionais de fibrinogênio, do fator V ou dos fatores II, VII ou X dependentes de vitamina K estão diminuídos. Os níveis reduzidos de fator IX ou das proteínas C ou S não têm nenhum efeito sobre o TP. As medidas do TP são convertidas em RNI pela seguinte equação:

$$RNI = \left(\frac{PT_{pt}}{PT_{ref}} \right)^{ISI}$$

em que RNI = Relação Normalizada Internacional

ISI = Índice de Sensibilidade Internacional

O valor do ISI, fornecido pelo fabricante do reagente do teste, indica a sensibilidade relativa do TP (determinado a partir de lote de uma tromboplastina) para reduzir os fatores de coagulação dependentes de vitamina K, em comparação com um padrão de tromboplastina humana da Organização Mundial de Saúde. Os reagentes com valores mais baixos de ISI são mais sensíveis aos efeitos dos antagonistas da vitamina K (ou seja, ocorre maior prolongamento do TP em comparação com aquele obtido com um reagente menos sensível apresentando ISI mais elevado). Em condições ideais, o valor do ISI de cada lote de tromboplastina deve ser confirmado em cada laboratório clínico, utilizando um conjunto de plasmas de referência para controlar variáveis locais na manipulação e instrumentação das amostras.

A RNI não fornece uma indicação confiável do grau de anticoagulação em pacientes com anticoagulante do lúpus, em que a TP e outros testes de coagulação dependente de fosfolípidos estão prolongados nos valores iniciais. Nesses pacientes, pode-se utilizar um ensaio com fator X cromogênico ou o ensaio do tempo de protrombina-proconvertina para monitorar a terapia (Moll e Ortel, 1997).

Outros antagonistas da vitamina K

Femprocumona e acenocumarol. Esses agentes não estão disponíveis nos EUA, mas são prescritos na Europa e em outros lugares.

A femprocumona possui meia-vida plasmática mais longa (5 dias) do que a varfarina, bem como início de ação ligeiramente mais lento e maior duração de ação (7-14 dias). É administrada em doses de manutenção diárias de 0,75-6 mg. Em contraste, o acenocumarol apresenta meia-vida mais curta (10-24 h), efeito mais rápido sobre o TP e menor duração de ação (2 dias). A dose de manutenção é de 1-8 mg/dia.

Derivados da indandiona. A anisindiona está disponível para uso clínico em alguns países. É semelhante à varfarina na sua cinética de ação, mas não oferece nenhuma vantagem bem definida e pode exibir maior frequência de efeitos adversos. A fenindiona continua disponível em alguns países. Em poucas semanas após o início da terapia com esse fármaco, podem ocorrer reações de hipersensibilidade graves e, em certas ocasiões, fatais, de modo que o seu uso não pode mais ser recomendado.

Rodenticidas. A bromadiolona, o brodifacum, a difenadiona, a clofocinona e a pindona são agentes de ação longa (o prolongamento do TP pode persistir por várias semanas). Seu interesse surge por serem, em algumas circunstâncias, agentes de envenenamento acidental ou intencional. Nesse contexto, a reversão da coagulopatia pode exigir doses muito altas de vitamina K (ou seja, > 100 mg/dia) durante semanas ou meses.

NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS

Etexilato de dabigatrana. Um novo anticoagulante oral — etexilato de dabigatrana — é um pró-fármaco rapidamente convertido em dabigatrana que bloqueia de forma reversível o local ativo da trombina.

O fármaco tem biodisponibilidade oral de ~ 6%, um início máximo de ação em 2 h e uma meia-vida plasmática de 12-14 h. Quando administrada em doses fixas, o etexilato de dabigatрана produz uma resposta anticoagulante tão previsível que o monitoramento rotineiro da coagulação é desnecessário. O etexilato de dabigatрана está aprovado na Europa e Canadá para a prevenção de tromboembolia venosa, após cirurgia eletiva de substituição de quadril ou joelho. Ele ainda não está disponível nos EUA. Nos estudos de fase III, o etexilato de dabigatрана não foi inferior à varfarina no tratamento de pacientes com tromboembolia venosa (Schulman e cols., 2009) e foi superior à varfarina na prevenção de acidente vascular cerebral em pacientes com fibrilação atrial (Connolly e cols., 2009). Dessa forma, o fármaco representa uma alternativa promissora para pacientes que precisam de anticoagulação de longo prazo.

Rivaroxabana. Um inibidor oral do fator Xa — a rivaroxabana — tem 80% de biodisponibilidade oral, início máximo de ação em 3 h e meia-vida plasmática de 7-11 h.

Cerca de um terço do fármaco é eliminado inalterado na urina, o restante é metabolizado pelo fígado e os metabólitos inativos são excretados na urina e fezes. Este fármaco é administrado em doses fixas e não requer o monitoramento da coagulação. Como o etexilato de dabigatрана, ela também está aprovada na Europa e Canadá para profilaxia de trombos após cirurgia de substituição de quadril ou joelho. Ela não está disponível nos EUA. Estudos em andamento estão comparando a rivaroxabana com a varfarina para o tratamento de tromboembolismo venoso e prevenção do acidente vascular cerebral em pacientes com fibrilação atrial.

Outros agentes novos. Outros anticoagulantes orais novos incluem apixabana, edoxabana, betrixabana, YM150 e TAK-442, que são inibidores orais do fator Xa e AZD0837, que é um inibidor oral da trombina. A apixabana e a edoxabana estão atualmente em estudo na avaliação clínica fase III.

AGENTES FIBRINOLÍTICOS

A via fibrinolítica está resumida na Figura 30-3. É possível compreender melhor a ação dos agentes fibrinolíticos por meio do conhecimento das características dos componentes fisiológicos.

Plasminogênio. O plasminogênio é uma glicoproteína de cadeia simples, com 791 aminoácidos; é convertido em uma protease ativa por clivagem na Arg⁵⁶⁰.

Cinco domínios *kringle* do plasminogênio medeiam a ligação do plasminogênio (ou da plasmina) a resíduos de lisina carboxi-terminais na fibrina parcialmente degradada, com consequente aumento da fibrinólise. Uma carboxipeptidase plasmática, denominada *inibidor da fibrinólise ativado por trombina* (TAFI), pode remover esses resíduos de lisina e, assim, atenuar a fibrinólise. Os locais de ligação da lisina no domínio *kringle* do plasminogênio estão entre os aminoácidos 80 e 165 e também promovem a formação de complexos de plasmina com α_2 -antiplasmina, o principal inibidor fisiológico da plasmina. As concentrações de plasminogênio no plasma humano são, em média, de 2 μ M. Uma forma de plasmina degradada do plasminogênio, denominada *lis-plasminogênio*, liga-se à fibrina com maior afinidade que o plasminogênio intacto.

α_2 -Antiplasmina. A α_2 -antiplasmina — uma glicoproteína de 452 resíduos de aminoácidos — forma um complexo estável com a plasmina, inativando-a.

As concentrações plasmáticas de α_2 -antiplasmina (1 μ M) são suficientes para inibir cerca de 50% da plasmina potencial. Quando ocorre ativação maciça do plasminogênio, o inibidor sofre depleção, e a plasmina livre provoca um “estado lítico sistêmico”, no qual se verifica o comprometimento da hemostasia. Nesse estado, o fibrinogênio é destruído, e os produtos de degradação do fibrinogênio comprometem a polimerização de fibrina e, portanto, aumentam o sangramento de feridas. A α_2 -antiplasmina inativa quase instantaneamente a plasmina, desde que o primeiro domínio *kringle* na plasmina não esteja ocupado pela fibrina ou por outros antagonistas, como o ácido aminocaproico (ver seção “Inibidores da Fibrinólise”).

Estreptocinase. A estreptocinase é uma proteína de 47.000 Da, produzida por estreptococos β -hemolíticos. Não possui nenhuma atividade enzimática intrínseca, porém forma um complexo não covalente estável com o plasminogênio, em uma proporção de 1:1. Esse complexo produz uma alteração de configuração, que expõe o local ativo no plasminogênio, que cliva a Arg⁵⁶⁰ no plasminogênio livre, formando plasmina.

Com o advento de agentes mais novos, é raro usar a estreptocinase no contexto clínico para tratar a fibrinólise. Atualmente, ela não é comercializada nos EUA.

Ativador do plasminogênio tecidual. O t-PA é uma serina protease de 527 resíduos de aminoácidos. É um ativador do plasminogênio fraco na ausência de fibrina (Lijnen e Collen, 2001). O t-PA liga-se à fibrina através dos locais de ligação de lisina na sua extremidade aminoterminal e ativa o plasminogênio ligado à fibrina várias centenas de vezes mais rápido que o plasminogênio presente na circulação. O domínio “em dedos” é homólogo a locais semelhantes na fibronectina, e o domínio *kringle* de ligação da lisina é homólogo aos domínios *kringle* no plasminogênio.

Como tem pouca atividade, exceto na presença de fibrina, as concentrações de t-PA de 5-10 ng/mL não induzem a geração de plasmina sistêmica. Entretanto, durante infusões terapêuticas de t-PA, quando as concentrações aumentam para 300-3.000 ng/mL, pode ocorrer um estado de equilíbrio lítico. A depuração do t-PA ocorre principalmente pelo metabolismo hepático, e a meia-vida é de ~ 5 min. O t-PA é eficaz para a lise de trombos durante o tratamento do infarto agudo do miocárdio.

O t-PA (alteplase) é produzido pela tecnologia do DNA recombinante. O esquema atualmente recomendado (“acelerado”) para a trombólise coronariana consiste em injeção intravenosa de 15 mg, seguida de 0,75 mg/kg de peso corporal, durante 30 min (sem ultrapassar 50 mg) e 0,5 mg/kg (até 35 mg de dose acumulada) na hora seguinte. Atualmente existem variantes recombinantes de t-PA (reteplase e tenecteplase) disponíveis. Elas diferem do t-PA nativo por terem meias-vidas plasmáticas aumentadas, que permitem a sua injeção intravenosa adequada. O reteplase é administrado em duas doses em injeção intravenosa (bolo) separadas em 30 min, e o tenecteplase requer apenas uma única administração em injeção intravenosa (bolo). Ao contrário do t-PA e do reteplase, o tenecteplase

é relativamente resistente à inibição pelo IAP 1. Apesar dessas vantagens aparentes, esses agentes assemelham-se ao t-PA na sua eficácia e toxicidade (GUSTO III Investigators, 1997).

Toxicidade hemorrágica da terapia trombolítica. A principal toxicidade de todos os agentes trombolíticos consiste na ocorrência de hemorragia, que resulta de dois fatores: 1) a lise da fibrina em tampões hemostáticos nos locais de lesão vascular; e 2) o estado lítico sistêmico, oriundo da formação sistêmica de plasmina, produzindo fibrinogênólise e destruição de outros fatores da coagulação (especialmente os fatores V e VIII).

As contraindicações da terapia fibrinolítica estão relacionadas no Quadro 30-3. Os pacientes com essas condições listadas não devem receber esse tipo de tratamento.

Se a heparina for utilizada concomitantemente com t-PA, verifica-se a ocorrência de hemorragia grave em 2-4% dos pacientes. A hemorragia intracraniana constitui, sem dúvida alguma, o problema mais grave. Ocorre acidente vascular encefálico hemorrágico com todos os esquemas, sendo mais comum quando se utiliza heparina. Em vários estudos de grande porte, o t-PA esteve associado a um excesso de acidente vascular encefálico hemorrágico em cerca de 0,3% dos pacientes tratados. Com base nos dados de três estudos clínicos de grande porte, envolvendo quase 100.000 pacientes, o t-PA e a estreptocinase foram essencialmente idênticos quanto à eficácia no tratamento do infarto do miocárdio. Ambos os fármacos reduzem a taxa de mortalidade e o reinfarto em ~30% nos esquemas com ácido acetilsalicílico. Com boa evidência de que a angioplastia coronariana primária com ou sem colocação de *stent*, quando possível, é superior à terapia trombolítica, o uso da terapia fibrinolítica vem se reduzindo. A terapia fibrinolítica permanece como o tratamento de escolha para pacientes com acidente vascular encefálico isquêmico agudo que apresentaram início de sintomas em 3 horas.

Inibidores da fibrinólise

Ácido aminocaproico. O ácido aminocaproico é um análogo da lisina, que compete pelos locais de ligação da lisina no plasminogênio e na plasmina, bloqueando, assim, a interação da plasmina com a fibrina. Assim, o ácido aminocaproico é um potente inibidor da fibrinólise, que tem a capacidade de reverter estados associados à fibrinólise excessiva. O principal problema relacionado com o seu uso consiste no fato de que os trombos formados durante o tratamento com o fármaco não sofrem lise. Por exemplo, em pacientes com hematúria, a obstrução ureteral por coágulos pode levar à insuficiência renal após tratamento com ácido aminocaproico. Esse ácido tem sido utilizado para reduzir o sangramento após cirurgia de próstata ou após extrações dentárias em hemofílicos. O uso do ácido aminocaproico no tratamento de uma variedade de outros distúrbios hemorrágicos não teve sucesso, devido ao benefício limitado do fármaco ou à ocorrência de trombose (p. ex., após hemorragia subaracnóidea).

O ácido aminocaproico é rapidamente absorvido após administração oral. Cinquenta por cento são excretados em sua forma inalterada na urina, em 12 h. Para uso intravenoso, administra-se uma dose de ataque de 4-5 g durante 1 h, seguida de infusão de 1-1,25 g/h, até obter controle do sangramento. Não devem ser administrados mais de 30 g em um período de 24 h. Em raros casos, o fármaco provoca miopatia e necrose muscular.

Ácido tranexâmico. O ácido tranexâmico é um análogo da lisina, que, como o ácido aminocaproico, compete pelos locais de ligação da lisina no plasminogênio e na

Quadro 30-3

Contraindicações absolutas e relativas para a terapia fibrinolítica

Contraindicações absolutas

- Hemorragia intracraniana anterior
- Lesão vascular cerebral de estrutura conhecida
- Neoplasma intracraniano maligno conhecido
- Acidente vascular cerebral isquêmico em 3 meses
- Suspeita de dissecação aórtica
- Sangramento ativo ou diátese hemorrágica (excluindo menstruação)
- Trauma craniano fechado significativo ou trauma na face em 3 meses

Contraindicações relativas

- Hipertensão não controlada (pressão arterial sistólica > 180 mmHg ou pressão arterial diastólica > 110 mmHg)
- RCP traumática ou prolongada, ou cirurgia de grande porte em 3 semanas
- Sangramento interno recente (em 2-4 semanas)
- Punção vascular não compressível
- Para estreptocinase: exposição prévia (há mais de 5 dias) ou reação alérgica anterior à estreptocinase
- Gravidez
- Úlcera péptica ativa
- Uso corrente de varfarina e RNI > 1,7

RCP, ressuscitação cardiopulmonar; RNI, relação normalizada internacional.

plasmina, bloqueando, assim, sua interação com a fibrina. O ácido tranexâmico pode ser usado para as mesmas indicações que o ácido aminocaproico e pode ser administrado pelas vias oral ou intravenosa.

Da mesma forma que o ácido aminocaproico, o ácido tranexâmico é excretado na urina, sendo necessário reduzir a dose em pacientes com comprometimento renal. O FDA aprovou comprimidos de ácido tranexâmico para tratamento de sangramento menstrual intenso em 2009. Quando usado para esta indicação, este fármaco é administrado em uma dose de 1 g 4 vezes/dia por 4 dias.

FÁRMACOS ANTIPLAQUETÁRIOS

As plaquetas proporcionam o tampão hemostático inicial nos locais de lesão vascular. Elas participam também em trombozes patológicas, que levam ao infarto do miocárdio, ao acidente vascular encefálico e a trombozes vasculares periféricas. Nesses últimos anos, foram desenvolvidos potentes inibidores da função plaquetária. Esses fármacos atuam por meio de mecanismos distintos e, portanto, seus efeitos são aditivos ou até mesmo sinérgicos quando utilizados em combinação. A sua disponibilidade provocou uma revolução na medicina cardiovascular, visto que, hoje, a angioplastia e o *stenting* vascular tornaram-se possíveis com baixas taxas de restenose e trombose quando se emprega um inibidor plaquetário eficaz. Os locais de intervenção farmacológica dos vários fármacos antiplaquetários estão destacados na Figura 30-8.

Ácido acetilsalicílico. Os processos que incluem trombose, inflamação, cicatrização de feridas e alergia são modulados por metabólitos oxigenados do araquidonato e por ácidos graxos poliinsaturados relacionados, coletivamente denominados *eicosanoides*. A interferência na síntese dos eicosanoides constitui a base para os efeitos de muitos agentes terapêuticos, incluindo analgésicos, anti-inflamatórios e antitrombóticos (ver Capítulos 33 e 34).

Nas plaquetas, o principal produto da ciclo-oxigenase é o TxA_2 (tromboxano A_2), um indutor lábil da agregação plaquetária e um potente vasoconstritor. O ácido acetilsalicílico bloqueia a produção de TxA_2 através da acetilação de um resíduo de serina, próximo ao local ativo da ciclo-oxigenase-1 plaquetária (COX-1), a enzima que produz o precursor endoperoxídeo cíclico do TxA_2 . Como as plaquetas não sintetizam novas proteínas, a ação do ácido acetilsalicílico sobre a COX-1 plaquetária é permanente, persistindo durante toda a vida da plaqueta (7-10 dias). Assim, o uso de doses repetidas de ácido acetilsalicílico provoca um efeito cumulativo sobre a função plaquetária.

Obtém-se uma inativação completa da COX-1 plaquetária com uma dose diária de 75 mg ácido acetilsalicílico. O ácido acetilsalicílico possui eficácia máxima como agente antitrombótico em

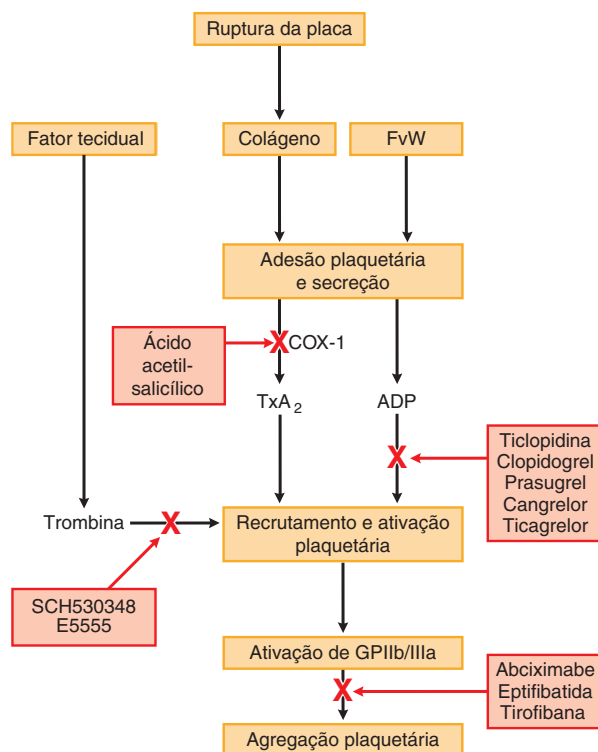


Figura 30-8 Locais de ação dos fármacos antiplaquetários. O ácido acetilsalicílico inibe a síntese do tromboxano A_2 (TxA_2) ao acetilar de forma irreversível a ciclo-oxigenase-1 (COX-1). A liberação reduzida de TxA_2 atenua a ativação e o recrutamento de plaquetas para o local da lesão vascular. A ticlopidina, clopidogrel e prasugrel bloqueiam de forma irreversível P2Y_{12} , um receptor importante do ADP na superfície das plaquetas; cangrelor e ticagrelor são inibidores reversíveis do P2Y_{12} . Abciximabe, eptifibatida e tirofiban inibem a via final comum da agregação plaquetária ao bloquear o fibrinogênio e o fator de von Willebrand (FvW) de se ligarem à glicoproteína (GP) IIb/IIIa ativada. SCH530348 e E5555 inibem a ativação plaquetária mediada pela trombina ao atuarem sobre o receptor ativado por protease (PAR-1), o principal receptor de trombina nas plaquetas.

doses muito mais baixas do que as necessárias para outras ações do fármaco. Vários estudos clínicos indicam que o ácido acetilsalicílico, quando utilizado como agente antitrombótico, possui eficácia máxima em doses de 50-320 mg/dia (Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002; Patrono e cols., 2004). O uso de doses mais altas não aumenta a eficácia do fármaco; além disso, são potencialmente menos eficazes, devido à inibição da produção de prostaciclina, que pode ser preservada, em grande parte, pelo uso de doses menores. A administração de doses mais altas também aumenta a toxicidade, particularmente o sangramento.

Outros AINEs, que são inibidores reversíveis da COX-1, não demonstraram ter eficácia antitrombótica e, com efeito, podem até mesmo interferir nos esquemas de ácido acetilsalicílico em baixa dose (ver Capítulos 33 e 34 para detalhes).

Dipiridamol. O dipiridamol interfere na função plaquetária ao aumentar a concentração celular de AMP cíclico. Este efeito é mediado pela inibição das fosfodiesterases nucleotídeas cíclicas e/ou pelo bloqueio da captação de adenosina, que atua nos receptores A_2 ao estimular a

adenilciclase plaquetária e, conseqüentemente, o AMP cíclico celular. O dipiridamol é um vasodilatador que, em combinação com a varfarina, inibe a embolização a partir de próteses de valvas cardíacas. Ele possui pouco ou nenhum benefício como agente antitrombótico.

Em estudos clínicos que compararam um esquema de dipiridamol mais ácido acetilsalicílico com ácido acetilsalicílico isoladamente, o dipiridamol não proporcionou nenhum efeito benéfico adicional (Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002). Dois estudos sugerem que o dipiridamol associado ao ácido acetilsalicílico diminui a ocorrência de acidente vascular encefálico, em pacientes com antecedentes dessa ocorrência, ou de ataques isquêmicos transitórios (Diener e cols., 1996). Existe uma formulação contendo 200 mg de dipiridamol, na forma de liberação prolongada, e 25 mg de ácido acetilsalicílico. Um estudo recente comparando esta combinação com clopidogrel para prevenção secundária de pacientes com acidente vascular encefálico ou ataques isquêmicos temporários não mostrou vantagem da combinação de dipiridamol com o ácido acetilsalicílico.

Ticlopidina. As plaquetas contêm dois receptores purinérgicos, P2Y₁ e P2Y₁₂. Ambos são GPCR para o ADP. O receptor P2Y₁ plaquetário ativado pelo ADP é acoplado à via G_q-PLC-IP₃-Ca²⁺ e induz uma alteração na morfologia das plaquetas e agregação plaquetária. O receptor P2Y₁₂ está acoplado à G_i e, quando ativado pelo ADP, inibe a adenilciclase, resultando em níveis mais baixos de AMP cíclico e, portanto, em menor inibição da ativação plaquetária dependente do AMP cíclico. Com base em estudos farmacológicos, parece que ambos os receptores precisam ser estimulados para resultar em ativação plaquetária (Jin e Kunapuli, 1998). A inibição de um desses receptores é suficiente para bloquear a ativação plaquetária. A ticlopidina é um pró-fármaco tienopiridínico (Figura 30-9), que inibe o receptor P2Y₁₂.

A ticlopidina é convertida ao metabólito tiol ativo por uma CYP hepática (Savi e cols., 2000). Ela é rapidamente absorvida e possui alta biodisponibilidade. Inibe permanentemente o receptor P2Y₁₂ ao formar uma ponte dissulfeto entre o tiol no fármaco e um resíduo de cisteína livre na região extracelular do receptor, exercendo, assim, um efeito prolongado. Assim como o ácido acetilsalicílico, apresenta meia-vida curta com longa duração de ação, o que foi denominado “farmacologia de ataque rápido e retirada” (Hollopeter e cols., 2001). A inibição máxima da agregação plaquetária só é observada em 8-11 dias após o início da terapia. A dose comum é 250 mg, 2 vezes/dia. As “doses de ataque” de 500 mg são administradas em alguns casos para obter um início mais rápido de ação. A inibição da agregação plaquetária persiste por alguns dias após a interrupção do fármaco.

Efeitos adversos. Os efeitos colaterais mais comuns são náuseas, vômitos e diarreia. O mais grave é a neutropenia grave (contagem absoluta de neutrófilos < 500/μL), que foi observada em 2,4% dos pacientes com acidente vascular encefálico aos quais o fármaco foi administrado durante estudos clínicos de pré-comercialização. Foi constatada a ocorrência de agranulocitose fatal com trombocitopenia nos primeiros 3 meses de terapia; por este motivo, contagens hematológicas frequentes devem ser feitas durante os primeiros meses de terapia, com interrupção imediata do tratamento se houver declínio

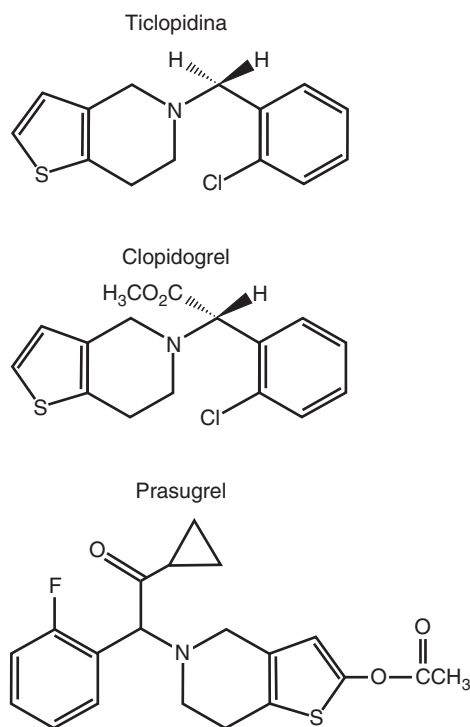


Figura 30-9 Estrutura da ticlopidina, do clopidogrel e do prasugrel.

das contagens celulares. As contagens de plaquetas também devem ser monitoradas, devido ao relato de casos de trombocitopenia. Casos raros de púrpura trombocitopênica trombótica-síndrome hemolítico-urêmica (PTT-SHU) foram associados ao uso da ticlopidina, com incidência relatada de 1 em 1.600-4.800 pacientes quando o fármaco foi administrado após *stenting* cardíaco; a taxa de mortalidade associada a esses casos atingiu 18-57% (Bennett e cols., 2000). Foi relatada a remissão da PTT quando o fármaco foi interrompido (Quinn e Fitzgerald, 1999).

Usos terapêuticos. Foi constatado que a ticlopidina impede a ocorrência de eventos vasculares cerebrais na prevenção secundária do acidente vascular encefálico, sendo pelo menos tão eficaz quanto o ácido acetilsalicílico nesse aspecto (Patrono e cols., 1998). Como a ticlopidina está associada a discrasias sanguíneas potencialmente fatais e a uma taxa relativamente alta de PTT, ela vem sendo substituída pelo clopidogrel.

Clopidogrel. O clopidogrel está estreitamente relacionado com a ticlopidina (Figura 30-9). Ele também é um inibidor irreversível dos receptores plaquetários P2Y₁₂, mas é mais potente e tem um perfil de toxicidade ligeiramente mais favorável do que a ticlopidina, com raros casos de trombocitopenia e leucopenia (Bennett e cols., 2000). O clopidogrel é um pró-fármaco com início lento de ação.

A dose habitual é de 75 mg/dia, com ou sem dose de ataque inicial de 300 ou 600 mg. O fármaco é, de alguma forma, melhor que o ácido acetilsalicílico na prevenção secundária do acidente vascular cerebral, e a combinação de clopidogrel e ácido acetilsalicílico foi superior ao ácido acetilsalicílico isoladamente para prevenção de isquemia recorrente em pacientes com angina instável. A superioridade da combinação sugere que as ações desses dois fármacos são sinérgicas, conforme esperado pelos seus mecanismos distintos de ação. O

clopidogrel é usado com o ácido acetilsalicílico após angioplastia e implante de *stent* coronariano, e esta combinação deve ser continuada por pelo menos 4-6 semanas em pacientes com um *stent* de metal puro por pelo menos 1 ano para os *stents* eluidores de fármacos. A indicação aprovada pelo FDA para uso do clopidogrel consiste em redução da taxa de acidente vascular encefálico, IM e morte em pacientes com IM ou acidente vascular encefálico recentes, doença arterial periférica estabelecida ou síndrome coronariana aguda.

Existe uma grande variabilidade entre as pessoas na capacidade de o clopidogrel inibir a agregação plaquetária induzida pelo ADP, e alguns pacientes são resistentes aos efeitos antiplaquetários do fármaco. Esta variabilidade reflete, pelo menos em parte, os polimorfismos nas CYPs envolvidas na ativação metabólica do clopidogrel, sendo a mais importante a *CYP2C19*. Pacientes tratados com clopidogrel com o alelo *CYP2C19*2* com perda de função exibem reduzida inibição plaquetária comparados com os que possuem o alelo *CYP2C19*1* selvagem e experimentam uma taxa maior de eventos cardiovasculares (ver Quadro 30-2). Até pacientes com alelos *CYP2C19*3*, **4* ou **5* com função total podem se beneficiar menos com clopidogrel do que os pacientes que possuem o alelo *CYP2C19*1* com função total. A administração simultânea dos inibidores da bomba de próton, que são inibidores da *CYP2C19*, com clopidogrel, produz uma pequena redução nos efeitos inibitórios do clopidogrel sobre a agregação plaquetária induzida pelo ADP. A extensão na qual esta interação aumenta o risco de eventos cardiovasculares ainda é controversa. Embora a *CYP3A4* também contribua para a ativação metabólica do clopidogrel, não parece que os polimorfismos nesta enzima tenham influência na resposta ao fármaco. Entretanto, um pequeno estudo com pacientes submetidos a intervenções coronarianas percutâneas revelou que a atorvastatina, um inibidor competitivo da *CYP3A4*, reduziu o efeito inibitório do clopidogrel sobre a agregação plaquetária induzida pelo ADP. O impacto desta interação nos desfechos clínicos é desconhecido.

A observação de que os polimorfismos genéticos que afetam o metabolismo do clopidogrel influenciam os desfechos clínicos traz as possibilidades de que o estudo do perfil farmacogenético possa ser útil para identificar pacientes resistentes ao clopidogrel, e que a avaliação no *point-of-care* da extensão da inibição plaquetária induzida pelo clopidogrel possa ajudar a detectar pacientes com maior risco de eventos cardiovasculares subsequentes. Não se sabe se a administração de doses maiores de clopidogrel a estes pacientes superará esta resistência.

Prasugrel. O mais novo membro da classe das tienopiridinas, prasugrel (Figura 30-9) também é um pró-fármaco que requer ativação metabólica. Entretanto, o início da sua ação é mais rápido do que o da ticlopidina ou do clopidogrel e ele produz inibição maior e mais previsível da agregação plaquetária induzida pelo ADP.

Estas características refletem a absorção rápida e completa do prasugrel no intestino e suas vias de ativação mais eficientes. Praticamente todo prasugrel absorvido sofre ativação, por comparação, apenas 15% do clopidogrel absorvido sobre ativação metabólica, com o remanescente inativado pelas esterases.

Como os metabólitos ativos do prasugrel e outras tienopiridinas se ligam de forma irreversível ao receptor P2Y₁₂, estes fármacos possuem um efeito prolongado após a interrupção. Isto pode ser um problema se os pacientes precisarem de uma cirurgia urgente. Estes pacientes possuem maior risco de sangramento, exceto se a tienopiridina for interrompida pelo menos 5 dias antes do procedimento.

O prasugrel foi comparado com clopidogrel em pacientes com síndromes coronarianas agudas agendados para intervenção

coronariana. A incidência de morte cardiovascular, infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico foi muito menor com prasugrel do que com clopidogrel, refletindo principalmente uma redução na incidência de infarto do miocárdio não fatal. A incidência de trombose no *stent* também era menor com prasugrel do que com clopidogrel. Entretanto, estas vantagens eram às custas de taxas significativamente altas de sangramento fatal ou com risco de morte. Como os pacientes com história de acidente vascular encefálico anterior ou ataque isquêmico temporário possuem maior risco de sangramento, o fármaco é contraindicado para os pacientes com história de doença cerebrovascular. Deve-se ter cuidado se o prasugrel for usado em pacientes com < 60 kg ou com comprometimento renal. Após uma dose de ataque de 60 mg, é administrada uma dose de 10 mg, 1 vez /dia, de prasugrel. Pacientes > 75 anos ou com < 60 kg podem responder melhor a uma dose diária de 5 mg de prasugrel.

Em contraste com seu efeito sobre a bioativação do clopidogrel, parece que os polimorfismos da *CYP2C19* são determinantes menos importantes da ativação do prasugrel. Não existe associação entre o alelo da perda de função e a inibição plaquetária reduzida ou taxas elevadas de eventos cardiovasculares com prasugrel. Portanto, ele pode ser uma alternativa razoável para o clopidogrel em pacientes com o alelo *CYP2C19* com perda de função.

Inibidores da glicoproteína IIb/IIIa. A glicoproteína IIb/IIIa é uma integrina da superfície plaquetária que é designada como $\alpha_{IIb}\beta_3$ pela nomenclatura das integrinas. Existem cerca de 80.000 cópias desta glicoproteína dimérica na superfície das plaquetas. A glicoproteína IIb/IIIa é inativa nas plaquetas em repouso, mas sofre uma transformação conformacional quando elas são ativadas pelos agonistas plaquetários como trombina, colágeno ou TxA₂. Esta transformação permite que a glicoproteína IIb/IIIa sirva como receptor para o fibrinogênio e do fator de von Willebrand, que fixa as plaquetas a superfícies estranhas e entre si, mediando, assim, a agregação plaquetária. A inibição da ligação a esse receptor bloqueia a agregação plaquetária induzida por qualquer agonista. Dessa forma, os inibidores desse receptor são potentes agentes antiplaquetários, que atuam por meio de um mecanismo distinto daquele do ácido acetilsalicílico ou dos inibidores plaquetários derivados da tienopiridina. Na atualidade, três agentes estão aprovados para uso, e suas características estão destacadas no Quadro 30-4.

Abciximabe. O abciximabe é o fragmento Fab de um anticorpo monoclonal humanizado, dirigido contra o receptor $\alpha_{IIb}\beta_3$. Liga-se também ao receptor de vitronectina nas plaquetas, nas células endoteliais vasculares e nas células musculares lisas.

O anticorpo é administrado a pacientes submetidos à angioplastia percutânea para trombooses coronarianas, e, quando utilizado em associação com ácido acetilsalicílico e heparina, demonstrou que previne a reestenose, o infarto do miocárdio recorrente e a morte. O anticorpo não ligado é depurado da circulação com meia-vida de cerca de 30 min, porém o anticorpo permanece ligado ao receptor $\alpha_{IIb}\beta_3$ e inibe a agregação plaquetária medida *in vitro* durante 18-24 h após a interrupção da infusão. É administrado em injeção intravenosa de 0,25 mg/kg seguida de 0,125 µg/kg/min, durante 12 h ou mais.

Quadro 30-4

Características dos antagonistas GPIIb/IIIa

CARACTERÍSTICA	ABCIXIMABE	EPTIFIBATIDA	TIROFIBANA
<i>Descrição</i>	Fragmento Fab de anticorpo monoclonal humanizado de camundongo	Heptapeptídeo contendo KGD-cíclico	Molécula não peptídica semelhante a RGD
<i>Específico para GPIIb/IIIa</i>	Não	Sim	Sim
<i>Meia-vida plasmática</i>	Curta (min)	Longa (2,5 h)	Longa (2 h)
<i>Meia-vida de ligação a plaquetas</i>	Longa (dias)	Curta (s.)	Curta (s.)
<i>Depuração renal</i>	Não	Sim	Sim

KGD, Lisina-Glicina-Aspartato; RGD, Arginina-Glicina-Aspartato.

Efeitos adversos. O principal efeito colateral do abciximabe é o sangramento, e as contraindicações para o seu uso assemelham-se às das dos agentes fibrinolíticos relacionadas no Quadro 30-3. A frequência de hemorragia significativa nos estudos clínicos conduzidos varia de 1-10%, dependendo da intensidade da anticoagulação com heparina. Em cerca de 2% dos pacientes, ocorre trombocitopenia com uma contagem de plaquetas < 50.000, que pode ser decorrente do desenvolvimento de neoepítopos induzidos pelo anticorpo ligado. Como a duração da ação é longa, se houver sangramento significativo ou necessidade de cirurgia de emergência, a transfusão de plaquetas pode reverter o defeito de agregação, visto que as concentrações de anticorpo livre caem rapidamente após a interrupção da infusão. O anticorpo foi readministrado em um pequeno número de pacientes, sem qualquer evidência de redução da eficácia ou reações alérgicas. O elevado custo desse anticorpo limita o seu uso.

Eptifibatida. A eptifibatida é um peptídeo cíclico inibidor do local de ligação do fibrinogênio no $\alpha_{IIb}\beta_3$. É administrado pela via intravenosa e bloqueia a agregação plaquetária.

A eptifibatida é administrada em injeção intravenosa (bolo) de 180 $\mu\text{g/kg}$, seguida de 2 $\mu\text{g/kg/min}$, durante um período de até 96 h. É utilizada no tratamento da síndrome coronariana aguda e para intervenções de angioplastia coronariana. Neste último caso, o infarto do miocárdio e a taxa de mortalidade foram reduzidos ~ 20%. Embora o fármaco não tenha sido comparado diretamente com o abciximabe, parece que o benefício obtido é ligeiramente menor do que aquele observado com o anticorpo, talvez pelo fato de a eptifibatida ser específica para $\alpha_{IIb}\beta_3$ e não reagir com o receptor de vitronectina. A duração de ação do fármaco é relativamente curta, e a agregação plaquetária é restaurada 6-12 h após a interrupção da infusão. Em geral, a eptifibatida é administrada em associação com ácido acetilsalicílico e heparina.

Efeitos adversos. O principal efeito colateral é o sangramento, como no caso do abciximabe. A frequência de sangramento significativo em estudos clínicos foi de cerca de 10%, em comparação com ~ 9% no grupo que recebeu placebo, incluindo heparina. Foi observada a ocorrência de trombocitopenia em 0,5-1% dos pacientes.

Tirofibana. A tirofibana é um inibidor molecular pequeno não peptídico de $\alpha_{IIb}\beta_3$ que parece ter um mecanismo de ação semelhante ao da eptifibatida. A tirofibana tem curta duração de ação e mostra-se eficaz no infarto do

miocárdio sem onda Q e na angina instável. As reduções na taxa de mortalidade e no infarto do miocárdio foram de ~ 20% em comparação com o placebo, e esses resultados assemelham-se aos da eptifibatida. Os efeitos colaterais também são semelhantes.

O agente é específico para $\alpha_{IIb}\beta_3$ e não reage com o receptor de vitronectina. A metanálise dos estudos clínicos com inibidores de $\alpha_{IIb}\beta_3$ sugere que o seu valor é limitado na terapia antiplaquetária após infarto agudo do miocárdio (Boersma e cols., 2002). A tirofibana é administrada por via intravenosa, em uma taxa inicial de 0,4 $\mu\text{g/kg/min}$, durante 30 min, e, a seguir, mantida em 0,1 mg/kg/min , durante 12-24 h, após angioplastia ou aterectomia. É utilizada em associação com a heparina.

Novos agentes antiplaquetários

Novos agentes em estágios avançados de desenvolvimento incluem cangrelor e ticagrelor, antagonistas de ação direta, reversíveis da P2Y_{12} e SCH530348 e E5555, inibidores, ativos pela via oral, do receptor-1 ativado da protease (PAR-1), o principal receptor da trombina nas plaquetas.

Cangrelor. O cangrelor é um análogo da adenosina que se liga irreversivelmente a P2Y_{12} e inibe sua atividade. O fármaco tem uma meia-vida de 3-6 min e é administrado pela via intravenosa como injeção em bolo seguida por uma infusão. Quando a administração é interrompida, a função plaquetária se recupera em 60 min. Estudos recentes comparando cangrelor com placebo durante intervenções coronarianas ou cangrelor com clopidogrel após estes procedimentos revelaram pouca ou nenhuma vantagem do cangrelor.

Ticagrelor. O ticagrelor é um inibidor do P2Y_{12} ativo pela via oral. O fármaco é administrado 2 vezes/dia e não tem apenas início e término de ação mais rápidos que clopidogrel, mas também produz inibição maior e mais previsível da agregação plaquetária induzida pelo ADP. Quando comparado com clopidogrel em pacientes com síndromes coronarianas agudas (Wallentin e cols., 2009), ele produziu uma redução maior na morte cardiovascular, infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico em 1 ano do que o clopidogrel. Esta diferença refletiu uma redução significativa na morte cardiovascular e no infarto do miocárdio com ticagrelor. As taxas de acidente vascular encefálico foram semelhantes entre ticagrelor

e clopidogrel e não existiam diferenças nas taxas de sangramento maior. Quando o sangramento menor era adicionado aos resultados de sangramento maior, entretanto, o ticagrelor mostrou um aumento relativo ao clopidogrel. Embora não tenha sido aprovado até o momento, o ticagrelor é o primeiro fármaco antiplaquetário a demonstrar uma redução na morte cardiovascular comparado com clopidogrel em pacientes com síndromes coronarianas agudas.

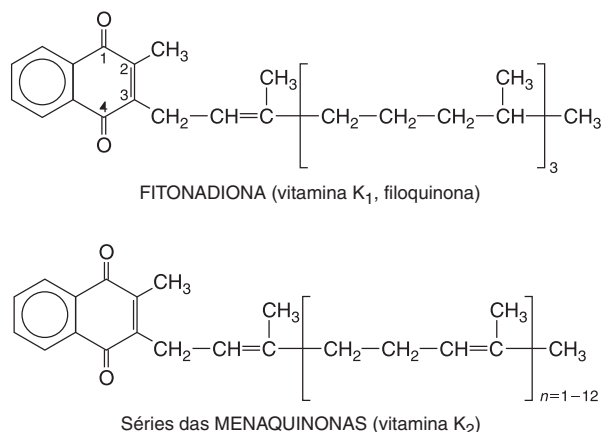
SCH530348. SCH530348 — um inibidor do PAR-1 ativo pela via oral — está sob investigação como auxiliar para o ácido acetilsalicílico ou ácido acetilsalicílico mais clopidogrel. Dois grandes estudos fase III estão em andamento. **E5555** — um segundo antagonista oral de PAR-1 — está na fase inicial de desenvolvimento.

O PAPEL DA VITAMINA K

A vitamina K é essencial tanto para os mamíferos quanto para os organismos fotossintéticos. Em certas bactérias fotossintéticas, a vitamina K atua como cofator no sistema fotossintético de transporte de elétrons; nas plantas verdes, a vitamina K₁ é um componente do fotossistema I, o complexo fotossensível macromolecular ligado à membrana. As plantas verdes constituem uma fonte nutricional de vitamina K para os seres humanos, nos quais atua como cofator essencial para a γ -carboxilação de múltiplos resíduos de glutamato de vários fatores de coagulação e proteínas anticoagulantes. A formação de resíduos de (Gla), que depende da vitamina K, permite as interações apropriadas dos fatores da coagulação, do Ca²⁺ e dos fosfolípidos de membrana e proteínas moduladoras (Figuras 30-1, 30-2 e 30-3). Os antagonistas da vitamina K (derivados cumarínicos; Figura 30-6) bloqueiam a formação de Gla e, portanto, inibem a coagulação; a vitamina K₁ em excesso pode reverter os efeitos desses anticoagulantes orais.

História. Em 1929, Dam observou que frangos alimentados com rações inadequadas desenvolviam uma doença por deficiência, caracterizada por sangramento espontâneo e redução da protrombina no sangue. Posteriormente, Dam e colaboradores (1935, 1936) verificaram que a condição podia ser rapidamente aliviada pela ingestão de uma substância lipossolúvel não identificada, à qual Dam deu o nome de *vitamina K* (vitamina da *Koagulation*). Independentemente, Almquist e Stokstad (1935) desenvolveram uma pesquisa semelhante. Quick e colaboradores (1935) observaram um defeito de coagulação em indivíduos ictericos, devido a uma redução da concentração plasmática de protrombina. No mesmo ano, Hawkins e Whipple relataram que animais com fistulas biliares tinham tendência a apresentar sangramento excessivo. Subsequentemente, Hawkins e Brinkhous (1936) mostraram que esse sangramento também era devido a uma deficiência de protrombina, podendo o distúrbio ser aliviado pela ingestão de sais biliares. Esses estudos culminaram com a demonstração, feita por Butt e colaboradores (1938) e por Warner e colaboradores (1938), de que a terapia de combinação com vitamina K e sais biliares era eficaz no tratamento da diátese da icterícia. Assim, estava estabelecida a relação entre a vitamina K, a função hepática adequada e os mecanismos fisiológicos que operam na coagulação normal do sangue.

Química e ocorrência. A atividade da vitamina K está associada a pelo menos duas substâncias naturais distintas, denominadas vitamina K₁ e vitamina K₂. A vitamina K₁ ou *fitonadiona* (também denominada como *filoquinona*) é a 2-metil-3-fetil-1,4-naftoquinona; é encontrada em plantas e constitui a única vitamina K natural disponível para uso terapêutico. A vitamina K₂ consiste, na realidade, em uma série de compostos (as *menaquinonas*), em que a cadeia lateral fitil da filoquinona é substituída por uma cadeia lateral constituída de 2-13 unidades prenil. Ocorre síntese considerável de menaquinonas nas bactérias gram-positivas; na verdade, a flora intestinal é responsável pela síntese da grande quantidade de vitamina K contida nas fezes humanas e de animais (Bentley e Meganathan, 1982). Dependendo do sistema de bioensaio empregado, a menadiona é pelo menos tão ativa quanto a fitonadiona em uma base molar.



Funções fisiológicas e ações farmacológicas. Em animais e seres humanos, a fitonadiona e as menaquinonas promovem a biossíntese das formas Gla dos fatores II (protrombina), VII, IX e X, proteínas anticoagulantes C e S, proteína Z (um cofator do inibidor do fator Xa), a proteína Gla do osso, osteocalcina, a proteína Gla da matriz, a proteína específica de parada do crescimento 6 (Gas6) e quatro proteínas que atravessam uma vez a membrana de função desconhecida (Brown e cols., 2000; Broze, 2001; Kulman e cols., 2001).

A Figura 30-7 fornece um resumo do acoplamento do ciclo da vitamina K com a carboxilação do glutamato. A vitamina K, na forma de KH₂, a hidroquinona da vitamina K reduzida, é um cofator essencial da γ -glutamil carboxilase (Rishavy e cols., 2004). A enzima, que utiliza KH₂, O₂, CO₂ e o substrato contendo glutamato, forma uma proteína Gla e, concomitantemente, o 2,3-epóxido de vitamina K. A KH₂ é regenerada por uma 2,3-epóxido redutase sensível a cumarínicos. A γ -glutamil carboxilase e a epóxido redutase são proteínas de membrana integrais do retículo endoplasmático, que parecem atuar como sistema de múltiplos componentes, que podem incluir a proteína acompanhante, a calumenina, que inibe a γ -carboxilação (Wajih e cols., 2004). Duas mutações naturais na γ -glutamil carboxilase levam a distúrbios hemorrágicos (Mutucumarana e cols., 2003). Quanto às proteínas que afetam a coagulação sanguínea, essas reações ocorrem no fígado, porém a γ -carboxilação do glutamato também ocorre nos pulmões, no osso e em outros tipos de células. Recentemente, a vitamina K epóxido redutase foi clonada (Rost e cols., 2004; Li e cols., 2004).

A reação de γ -carboxilação é auxiliada pela reunião de resíduos de glutamato em um *domínio Gla* (~ 45 resíduos nos fatores

de coagulação), próximo à extremidade aminoterminal da proteína substrato nascente; a reação é dirigida por um pró-peptídeo adjacente (18-28 aminoácidos), que interage com a carboxilase. No caso das proteínas de coagulação dependentes de vitamina K, o domínio Gla tem ~ 45 resíduos de comprimento, e 9-13 glutamatos são γ -carboxilados na sequência primária do domínio Gla, na extremidade C-terminal do pró-peptídeo. A conversão Glu→Gla permite a interação dos fatores com Ca^{2+} e, portanto, com fosfolípidos das membranas plaquetárias, estabelecendo uma configuração apropriada dos fatores para interação com seus substratos e moduladores. Na ausência de vitamina K (ou na presença de derivado cumarínico), os fatores de coagulação dependentes de vitamina K recém-sintetizados carecem de resíduos Gla e são inativos, pois as configurações moleculares necessárias para as suas interações não são efetuadas.

Necessidades humanas. As necessidades de vitamina K nos seres humanos ainda não foram definidas com precisão. Em pacientes com deficiência de vitamina K em consequência de dieta causadora de inanição e antibioticoterapia durante 3-4 semanas, a necessidade diária mínima é estimada em 0,03 $\mu\text{g/kg}$ de peso corporal (Frick, 1967) e pode atingir 1 $\mu\text{g/kg}$, que é aproximadamente a quantidade recomendada para adultos (70 $\mu\text{g/dia}$).

Sintomas de deficiência. A principal manifestação clínica da deficiência de vitamina K é a tendência aumentada ao sangramento (ver discussão da hipoprotrombinemia na seção sobre “Anticoagulantes orais”, no início do capítulo). É comum a ocorrência de equimoses, epistaxe, hematúria, sangramento gastrointestinal e hemorragia pós-operatória; pode ocorrer hemorragia intracraniana. A hemoptise é incomum. A descoberta de uma proteína dependente de vitamina K nos ossos sugere que as anormalidades ósseas fetais associadas à administração de anticoagulantes orais durante o primeiro trimestre de gravidez (“síndrome da varfarina fetal”) podem estar relacionadas com uma deficiência da vitamina.

Inúmeras evidências indicam que a vitamina K desempenha um papel na manutenção do esqueleto do adulto e prevenção da osteoporose. A vitamina em baixas concentrações está associada a déficits na densidade mineral óssea e a fraturas; a suplementação com vitamina K aumenta o estado de carboxilação da osteocalcina e também melhora a densidade mineral óssea, porém a relação desses dois efeitos não está bem esclarecida (Feskanich e cols., 1999). Nos adultos, a densidade mineral óssea não é modificada pelo uso terapêutico de antagonistas da vitamina K (Rosen e cols., 1993), porém a formação de um novo osso pode ser afetada.

Toxicidade. A fitonadiona e as menaquinonas não são tóxicas para animais, mesmo quando administradas em quantidades 500 vezes maiores do que a dose diária recomendada. Entretanto, a menadiona e seus derivados (formas sintéticas da vitamina K) estão envolvidos no desenvolvimento de anemia hemolítica e icterícia nuclear em recém-nascidos, particularmente em prematuros (Diploma e Ritchie, 1997). Por esse motivo, a menadiona não deve ser utilizada como forma terapêutica de vitamina K.

Absorção, destino e excreção. O mecanismo de absorção intestinal dos compostos com atividade de vitamina K varia de acordo com a sua solubilidade. Na presença de sais biliares, a fitonadiona e as menaquinonas são adequadamente absorvidas pelo intestino, quase totalmente através da linfa. A fitonadiona é absorvida por um processo saturável e dependente de energia nas porções proximais do intestino delgado; as menaquinonas sofrem absorção por difusão nas porções distais do intestino delgado e no cólon. Após absorção, a fitonadiona é incorporada aos quilomícrons, em estreita associação

com triglicerídeos e lipoproteínas. Em um estudo de grande porte, foi constatada uma boa correlação nas concentrações plasmáticas de fitonadiona e triglicerídeos (Sadowski e cols., 1989). Os níveis extremamente baixos de fitonadiona em recém-nascidos podem estar relacionados, em parte, às concentrações plasmáticas muito baixas de lipoproteína no nascimento, podendo levar a uma subestimativa das reservas teciduais de vitamina K. Após absorção, a fitonadiona e as menaquinonas concentram-se no fígado, porém a concentração de fitonadiona declina rapidamente. As menaquinonas, que são produzidas na parte inferior do intestino, exibem menos atividade biológica do que a fitonadiona, em virtude de sua cadeia lateral longa. Ocorre acúmulo de uma quantidade muito pequena de vitamina K em outros tecidos.

A fitonadiona é rapidamente metabolizada a metabólitos mais polares, que são excretados na bile e na urina. Os principais metabólitos urinários resultam do encurtamento da cadeia lateral para cinco ou sete átomos de carbono, produzindo ácidos carboxílicos que são conjugados com glicuronato antes de sua excreção.

Aparentemente, o armazenamento da vitamina K no corpo é modesto. Em circunstâncias nas quais a falta de bile interfere na absorção de vitamina K, verifica-se o desenvolvimento lento de hipoprotrombinemia no decorrer de um período de várias semanas.

Usos terapêuticos. A vitamina K é utilizada terapêuticamente para corrigir a tendência ao sangramento ou à hemorragia associadas à sua deficiência. A deficiência de vitamina K pode resultar de ingestão, absorção ou utilização inadequadas da vitamina, ou da ação de um antagonista da vitamina K.

A fitonadiona está disponível em comprimidos e em uma dispersão com polissorbato tamponado e propilenoglicol ou derivados de ácidos graxos polioxietilados e glicose. A dispersão com polissorbato e propilenoglicol é administrada apenas por via intramuscular. A dispersão com derivados de ácidos graxos pode ser administrada por qualquer via; entretanto, prefere-se via oral ou a injeção subcutânea, visto que a sua administração intravenosa foi seguida de reações graves semelhantes à anafilaxia.

Ingestão inadequada. Depois da lactância, a hipoprotrombinemia causada por deficiência dietética de vitamina K é extremamente rara. A vitamina é encontrada em muitos alimentos e também é sintetizada pelas bactérias intestinais. Em certas ocasiões, o uso de antibiótico de amplo espectro pode, por si só, produzir hipoprotrombinemia, que responde prontamente a pequenas doses de vitamina K e ao restabelecimento da flora intestinal normal. Pode ocorrer hipoprotrombinemia em pacientes submetidos à alimentação intravenosa prolongada. Recomenda-se a administração de 1 mg/semana de fitonadiona (o equivalente a cerca de 150 $\mu\text{g/dia}$) a pacientes com nutrição parenteral total.

Hipoprotrombinemia do recém-nascido. Os recém-nascidos sadios apresentam concentrações plasmáticas diminuídas dos fatores de coagulação dependentes de vitamina K durante alguns dias após o nascimento, que corresponde ao tempo necessário para obter um suprimento dietético adequado da vitamina e estabelecer uma flora intestinal normal. Nos prematuros e em lactentes com doença hemorrágica do recém-nascido, as concentrações dos fatores de coagulação estão particularmente deprimidas. O grau com que essas alterações refletem uma verdadeira deficiência de vitamina K é controverso. As medidas da protrombina não γ -carboxilada sugere a ocorrência de deficiência de vitamina K em cerca de 3% dos nascimentos vivos (Shapiro e cols., 1986).

A doença hemorrágica do recém-nascido tem sido associada à amamentação ao seio materno; o leite humano possui baixas concentrações de vitamina K (Haroon e cols., 1982). Além disso, a flora intestinal de lactentes alimentados com leite materno pode carecer de microrganismos que sintetizam a vitamina (Keenan e cols., 1971). As fórmulas lácteas comerciais para lactentes são suplementadas com vitamina K.

No neonato com doença hemorrágica do recém-nascido, a administração de vitamina K eleva as concentrações desses fatores de coagulação para os valores normais do recém-nascido e controla a tendência ao sangramento em cerca de 6 h. A administração rotineira de 1 mg de fitonadiona por via intramuscular ao nascimento é exigida por lei nos EUA. Pode ser necessário aumentar ou repetir essa dose se a mãe tiver recebido terapia com anticoagulantes ou anticonvulsivantes, ou caso o lactente desenvolva alguma tendência hemorrágica. Alternativamente, alguns médicos tratam as mães em uso de anticonvulsivantes com vitamina K por via oral antes do parto (20 mg/dia, durante 2 semanas) (Vert e Deblay, 1982).

Absorção inadequada. A vitamina K é pouco absorvida na ausência de bile. Desta forma, a hipoprotrombinemia pode estar associada à obstrução biliar intra-hepática ou extra-hepática ou a um defeito grave na absorção intestinal de gordura de outras causas.

Obstrução ou fistula biliar. O sangramento que acompanha a icterícia obstrutiva ou a fistula biliar responde prontamente à administração de vitamina K. A fitonadiona oral administrada com sais biliares é segura e eficaz e deve ser utilizada no tratamento do paciente icterico, tanto no pré quanto no pós-operatório. Na ausência de doença hepatocelular significativa, a atividade da protrombina do sangue normaliza-se rapidamente. Se a administração oral não for possível, deve-se utilizar uma preparação parenteral. A dose habitual é de 10 mg/dia de vitamina K.

O tratamento do paciente durante a hemorragia exige transfusão de sangue fresco ou de plasma fresco constituido. Deve-se administrar também vitamina K. Quando a obstrução biliar provoca lesão hepática, a resposta à vitamina K pode ser precária.

Síndromes de má absorção. Entre os distúrbios que resultam em absorção inadequada de vitamina K pelo trato intestinal, destacam-se: a fibrose cística, o espru, a doença de Crohn e enterocolite, a colite ulcerativa, a disenteria e a ressecção extensa do intestino. Devido ao uso frequente de fármacos que reduzem acentuadamente a população bacteriana do intestino em muitos desses distúrbios, a disponibilidade da vitamina pode ficar ainda mais reduzida. Além disso, as restrições dietéticas também podem limitar a disponibilidade da vitamina. Para a correção imediata da deficiência, deve-se recorrer à terapia parenteral.

Utilização inadequada. A doença hepatocelular pode ser acompanhada ou seguida de hipoprotrombinemia. A lesão hepatocelular também pode ser secundária a uma obstrução biliar de longa duração. Nessas condições, as células parenquimatosas lesadas podem não ser capazes de produzir os fatores de coagulação dependentes de vitamina K, mesmo na presença da vitamina em excesso. Todavia, se a secreção inadequada de sais biliares estiver contribuindo para a síndrome, pode-se obter algum benefício com a administração parenteral de 10 mg/dia de fitonadiona. Paradoxalmente, a administração de grandes doses de vitamina K ou de seus análogos, na tentativa de corrigir a hipoprotrombinemia associada à hepatite ou cirrose graves, pode, na realidade, resultar em maior depressão da concentração de protrombina. O mecanismo dessa ação permanece desconhecido.

Hipoprotrombinemia induzida por fármacos e veneno. Os anticoagulantes, como a varfarina e seus congêneres, atuam como antagonistas competitivos da vitamina K e interferem na biossíntese hepática dos

fatores de coagulação contendo Gla. O tratamento do sangramento causado por anticoagulantes orais já foi discutido no início deste capítulo. A vitamina K pode ser útil para combater o sangramento e a hipoprotrombinemia que ocorrem após a mordida da cascavel ou de outras espécies cujo veneno destrói ou inativa a protrombina.

RESUMO CLÍNICO

Existe uma variedade de agentes anticoagulantes, fibrinolíticos e antiplaquetários, que estão entre os fármacos mais amplamente utilizados. A heparina e as HBPMs costumam ser utilizadas no tratamento da tromboembolia venosa, angina instável e infarto agudo do miocárdio; esses fármacos também são utilizados na prevenção da trombose durante angioplastia coronariana e para algumas outras indicações de alto risco. Os principais efeitos adversos da heparina são sangramento e síndrome de trombocitopenia induzida por heparina, que, frequentemente, precipita trombose venosa ou arterial. Os inibidores diretos da trombina, como lepirudina, bivalirudina e argatrofana, estão indicados para pacientes com trombocitopenia induzida por heparina.

A varfarina e outros antagonistas da vitamina K são utilizados para impedir a progressão ou a recidiva da tromboembolia venosa aguda após um curso inicial de heparina. Além disso, diminuem a incidência de embolização sistêmica em pacientes com fibrilação atrial ou próteses valvares cardíacas. A varfarina é um fármaco com janela terapêutica estreita e está associada a mais de 200 interações medicamentosas e fármaco-alimento. A super e subdosagem estão associadas a graves consequências, incluindo trombose ou sangramento grave em um número significativo de pacientes. Ela também produz anormalidades fetais quando administrada durante a gravidez. Os novos anticoagulantes orais que têm a trombina ou o fator Xa como alvo são promessas para substituir a varfarina no futuro. Estes fármacos possuem o potencial para simplificar o cuidado, porque eles são administrados em doses fixas sem monitoramento da coagulação.

Os agentes fibrinolíticos, como t-PA ou seus derivados, reduzem a mortalidade do infarto agudo do miocárdio, são usados em situações onde a angioplastia não está disponível. A terapia fibrinolítica também é usada para pacientes com acidente vascular encefálico agudo isquêmico.

Os agentes antiplaquetários, incluindo ácido acetilsalicílico, clopidogrel, prasugrel e inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, são usados para evitar trombose após angioplastia coronariana e na prevenção secundária do infarto do miocárdio e do acidente vascular encefálico. O sangramento é a principal toxicidade dos agentes antiplaquetários. Fármacos antiplaquetários novos cujo alvo direto é o ADP ou o receptor da trombina nas plaquetas estão em estágios avançados de desenvolvimento. Estes fármacos antiplaquetários mais potentes podem produzir mais sangramento, destacando a inevitável relação entre a eficácia e a toxicidade dos fármacos antitrombóticos.

- Almquist HJ, Stokstad CLR. Hemorrhagic chick disease of dietary origin. *J Biol Chem*, **1935**, *111*:105–113.
- Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, *et al.* DANAMI-2 Investigators. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, **2003**, *349*:733–742.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*, **2002**, *324*:71–86. Erratum in: *BMJ*, **2002**, *324*:141.
- Bennett CL, Connors JM, Carwile JM, *et al.* Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N Engl J Med*, **2000**, *342*:1773–1777.
- Bentley R, Meganathan R. Biosynthesis of vitamin K (menaquinone) in bacteria. *Microbiol Rev*, **1982**, *46*:241–280.
- Blackmer AB, Oertel MD, Valgus JM. Fondaparinux and the management of heparin-induced thrombocytopenia: The journey continues. *Ann Pharmacother*, **2009**, *43*:1636–1646.
- Blick SK, Orman JS, Wagstaff AJ, *et al.* Fondaparinux sodium: A review of its use in the management of acute coronary syndromes. *Am J Cardiovasc Drugs*, **2008**, *8*:113–125.
- Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, *et al.* Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: A meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet*, **2002**, *359*:189–198. Erratum in: *Lancet*, **2002**, *359*:2120.
- Brown MA, Stenberg LM, Persson U, Stenflo J. Identification and purification of vitamin K-dependent proteins and peptides with monoclonal antibodies specific for γ -carboxyglutamyl (Gla) residues. *J Biol Chem*, **2000**, *275*:19795–19802.
- Broze G Jr. Protein Z-dependent regulation of coagulation. *Thromb Haemost*, **2001**, *86*:1–13.
- Buller HR, Davidson BL, Decousus H, *et al.* Matisse Investigators. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med*, **2003**, *349*:1695–1702. Erratum in: *N Engl J Med*, **2004**, *350*:423.
- Butenas S, Orfeo T, Mann KG. Tissue factor in coagulation: Which? Where? When? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, **2009**, *29*:1989–1996.
- Butt HR, Snell AM, Osterberg AE. The use of vitamin K and bile in treatment of hemorrhagic diathesis in cases of jaundice. *Proc Staff Meet Mayo Clin*, **1938**, *13*:74–80.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, *et al.* Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, **2009**, *361*:1139–1151.
- Daly AK, King BP. Pharmacogenetics of oral anticoagulants. *Pharmacogenetics*, **2003**, *13*:247–252.
- Dam H, Schönheyder F. The antihemorrhagic vitamin of the chick. *Nature*, **1935**, *135*:652–653.
- Dam H, Schönheyder F, Tage-Hansen E. Studies on the mode of action of vitamin K. *Biochem J*, **1936**, *30*:1075–1079.
- Diener HC, Cunha L, Forbes C, *et al.* European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci*, **1996**, *143*:1–13.
- Diploma JR, Ritchie DM. Vitamin toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, **1997**, *17*:133–148.
- Edelberg JM, Christie PD, Rosenberg RD. Regulation of vascular bed-specific prothrombotic potential. *Circ Res*, **2001**, *89*:117–124.
- Esmon CT. Inflammation and the activated protein C anticoagulant pathway. *Semin Thromb Hemost*, **2006**, *32*:49–60.
- Esmon CT. The protein C pathway. *Chest*, **2003**, *124*(suppl): 26S–32S.
- Feskanich D, Weber P, Willett WC, *et al.* Vitamin K intake and hip fractures in women: A prospective study. *Am J Clin Nutr*, **1999**, *69*:74–79.
- Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators, Yusuf S, Mehta SR, *et al.* Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, **2006**, *354*:1464–1470.
- Frick PG, Riedler G, Brögli H. Dose response and minimal daily requirement for vitamin K in man. *J Appl Physiol*, **1967**, *23*:387–389.
- Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, *et al.* Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest*, **2008**, *133*(6 suppl):381S–453S.
- Ghimire LV, Stein CM. Warfarin pharmacogenetics, Goodman and Gilman Online; www.accessmedicine.com/updatesContent.aspx?aid=1001507, accessed June 10, 2010.
- Grines CL, Serruys S, O'Neill WW. Fibrinolytic therapy: Is it a treatment of the past? *Circulation*, **2003**, *107*:2538–2542.
- GUSTO III (The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries) Investigators. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, **1997**, *337*:1118–1123.
- Haroon Y, Shearer MJ, Rahim S, *et al.* The content of phyloquinone (vitamin K₁) in human milk, cows' milk, and infant formula foods determined by high-performance liquid chromatography. *J Nutr*, **1982**, *112*:1105–1117.
- Hawkins WB, Brinkhous KM. Prothrombin deficiency as the cause of bleeding in bile fistula dogs. *J Exp Med*, **1936**, *63*:795–801.
- Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy. Heparin: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*, **2001**, *103*:2994–3018.
- Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *Circulation*, **2003**, *107*:1692–1711.
- Hollopeter G, Jantzen HM, Vincent D, *et al.* Identification of the platelet ADP receptor targeted by antithrombotic drugs. *Nature*, **2001**, *409*:202–207.
- Hylek EM, Heiman H, Skates SJ, *et al.* Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation. *JAMA*, **1998**, *279*:657–662.
- International Warfarin Pharmacogenetics Consortium, Klein TE, Altman RB, *et al.* Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med*, **2009**, *360*:753–764.
- Jin J, Kunapuli SP. Coactivation of two different G protein-coupled receptors is essential for ADP-induced platelet aggregation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **1998**, *95*:8070–8074.
- Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: A quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*, **2003**, *361*:13–20.
- Keenan WJ, Jewett T, Glueck HI. Role of feeding and vitamin K in hypoprothrombinemia of the newborn. *Am J Dis Child*, **1971**, *121*:271–277.
- Kulman JD, Harris JE, Xie L, Davie EW. Identification of two novel transmembrane γ -carboxyglutamic acid proteins expressed broadly in fetal and adult tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **2001**, *98*:1370–1375.
- Li T, Chang CY, Jin DY, *et al.* Identification of the gene for vitamin K epoxide reductase. *Nature*, **2004**, *427*:541–544.
- Lijnen HR, Collen D. Fibrinolysis and the control of hemostasis. In: Stamatoyannopoulos G, Majerus PW, Perlmutter RM, Varmus H, eds. *The Molecular Basis of Blood Diseases*, 3rd ed. WB Saunders Co., Philadelphia, **2001**, pp. 740–763.
- Mackman N, Taubman M. Tissue factor: Past, present, and future. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, **2009**, *29*:1986–1988.
- Mann KG, Butenas S, Brummel K. The dynamics of thrombin formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, **2003**, *23*:17–25.

- McClain MR, Palomaki GE, Piper M, *et al.* A rapid-ACCE review of CYP2C9 and VKORC1 alleles testing to inform warfarin dosing in adults at elevated risk for thrombotic events to avoid serious bleeding. *Genet Med*, 2008, 10:89–98.
- Moll S, Ortel TL. Monitoring warfarin therapy in patients with lupus anticoagulants. *Ann Intern Med*, 1997, 127:177–185.
- Mutucumarana VP, Acher F, Straight DL, *et al.* A conserved region of human vitamin K-dependent carboxylase between residues 398 and 404 is important for its interaction with the glutamate substrate. *J Biol Chem*, 2003, 278:46488–46493.
- Olson ST, Chuang YJ. Heparin activates antithrombin anticoagulant function by generating new interaction sites (exosites) for blood clotting proteinases. *Trends Cardiovasc Med*, 2002, 12:331–338.
- Patrono C, Bachmann F, Baigent C, *et al.* European Society of Cardiology. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2004, 25:166–181.
- Porto I, Giubilato S, DeMaria GL, *et al.* Platelet P2Y₁₂ receptor inhibition by thienopyridines: Status and future. *Expert Opin Investig Drugs*, 2009, 18:1317–1332.
- Quick AJ, Stanley-Brown M, Bancroft FW. A study of the coagulation defect in hemophilia and in jaundice. *Am J Med Sci*, 1935, 190:501–511.
- Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF, *et al.* Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med*, 2005, 352:2293–2295.
- Rishavy MA, Pudota BN, Hallgren KW, *et al.* A new model for vitamin K-dependent carboxylation: The catalytic base that deprotonates vitamin K hydroquinone is not Cys but an activated amine. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101:13732–13737.
- Rosen HN, Maitland LA, Suttie JW, *et al.* Vitamin K and maintenance of skeletal integrity in adults. *Am J Med*, 1993, 94:62–68.
- Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V, *et al.* Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. *Nature*, 2004, 427:537–541.
- Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, *et al.* Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med*, 2008, 359:1238–1251.
- Sadowski JA, Hood SJ, Dallal GE, Garry PJ. Phylloquinone in plasma from elderly and young adults: Factors influencing its concentration. *Am J Clin Nutr*, 1989, 50:100–108.
- Sanderson S, Emery J, Higgins J. CYP2C9 gene variants, drug dose, and bleeding risk in warfarin-treated patients: A HuGenet systematic review and meta-analysis. *Genet Med*, 2005, 7:97–104.
- Savi P, Pereillo JM, Uzabiaga MF, *et al.* Identification and biological activity of the active metabolite of clopidogrel. *Thromb Haemost*, 2000, 84:891–896.
- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, *et al.* Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2009, December 6 [Epub ahead of print].
- Schwarz UI, Ritchie MD, Bradford Y, *et al.* Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. *N Engl J Med*, 2008, 358:999–1008.
- Shantsila E, Lip GY, Chong BH. Heparin-induced thrombocytopenia. A contemporary clinical approach to diagnosis and management. *Chest*, 2009, 135:1651–1664.
- Shapiro AD, Jacobson LJ, Armon ME, *et al.* Vitamin K deficiency in the newborn infant: Prevalence and perinatal risk factors. *J Pediatr*, 1986, 109:675–680.
- Sugahara K, Kitagawa H. Heparin and heparan sulfate biosynthesis. *IUBMB Life*, 2002, 54:163–175.
- Vert P, Deblay MF. Hemorrhagic disorders in infants of epileptic mothers. In: Janz D, Bossi L, Daum M, *et al.*, eds. *Epilepsy, Pregnancy, and the Child*. Raven Press, New York, 1982, pp. 387–388.
- Wajih N, Sane DC, Hutson SM, Wallin R. The inhibitory effect of calumenin on the vitamin K-dependent γ -carboxylation system. Characterization of the system in normal and warfarin-resistant rats. *J Biol Chem*, 2004, 279:25276–25283.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, *et al.* Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2009, 361:1045–1057.
- Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2007, 21:589–607.
- Warner ED, Brinkhous KM, Smith HP. Bleeding tendency of obstructive jaundice: Prothrombin deficiency and dietary factors. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1938, 37:628–630.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, *et al.* Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*, 2001, 345:494–502.
- Zivelin A, Rao LV, Rapaport SI. Mechanism of the anticoagulant effect of warfarin as evaluated in rabbits by selective depression of individual procoagulant vitamin K-dependent clotting factors. *J Clin Invest*, 1993, 92:2131–2140.

Terapia farmacológica para a hipercolesterolemia e a dislipidemia

Thomas P. Bersot

A hiperlipidemia constitui uma importante causa de aterosclerose e de doenças induzidas por ela, como coronariopatia (CP), doença vascular encefálica isquêmica e doença vascular periférica. Apesar da observação de um declínio na incidência desses eventos de doença cardiovascular (DCV) relacionados com a aterosclerose nos EUA, essas afecções causam morbidade e mortalidade na maioria dos adultos de meia-idade ou naqueles com idade mais avançada e são responsáveis por cerca de um terço de todas as mortes de pessoas nessa faixa etária. A incidência e o número absoluto de eventos anuais provavelmente irão aumentar no decorrer da próxima década, devido à epidemia da obesidade e ao envelhecimento da população nos EUA. As dislipidemias, incluindo a hiperlipidemia (hipercolesterolemia) e os baixos níveis de colesterol das lipoproteínas de alta densidade (HDL-C), constituem as principais causas de aumento do risco aterogênico; tanto os distúrbios genéticos quanto o estilo de vida (comportamento sedentário e dietas ricas em calorias, gordura saturada e colesterol) contribuem para as dislipidemias observadas em países do mundo todo. Para muitos indivíduos, as modificações no estilo de vida possuem um potencial bem maior de redução do risco de doença vascular, com menor custo do que a terapia medicamentosa. Quando a farmacoterapia é indicada, os profissionais podem escolher entre vários agentes com eficácia comprovada.

O reconhecimento da dislipidemia como fator de risco levou ao desenvolvimento de fármacos que modificam os níveis de colesterol. Esse capítulo concentra-se nas seguintes classes de fármacos:

- inibidores de 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase — as estatinas
- resinas de ligação aos ácidos biliares
- ácido nicotínico (*niacina*)
- Derivados do ácido fibríco
- Inibidor de absorção do colesterol *ezetimiba*

Esses fármacos são benéficos em pacientes com todo o espectro de níveis de colesterol, primariamente ao reduzir os níveis de colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C).

Em estudos clínicos bem controlados que empregaram esquemas farmacológicos que reduzem os níveis de LDL-C moderadamente (30-40%), eventos de CP fatais e não fatais e AVE foram reduzidos em até 30-40% (Grundy e cols., 2004b). Os dados de estudos clínicos sustentam a abordagem de estender a terapia de modificação dos lipídeos para pacientes de alto risco cujo principal fator de risco lipídico consiste em níveis plasmáticos reduzidos de HDL-C, mesmo se os níveis de LDL-C não estiverem dentro dos valores limiares existentes para iniciar a terapia com agentes hipolipidêmicos (Grundy e cols., 2004b). Em pacientes com baixos níveis de HDL-C e níveis médios de LDL-C, a terapia farmacológica apropriada reduziu os eventos finais da CP em 20-35% (*Heart Protection Study Collaborative Group*, 2002;). Como 66% dos pacientes com CP nos EUA apresentam baixos níveis de HDL-C (< 40 mg/dL em homens, < 50 mg/dL em mulheres), é importante incluir os pacientes com baixos valores de HDL-C nas diretrizes de tratamento para dislipidemia, mesmo se os níveis de LDL-C desses indivíduos estiverem na faixa normal (Bersot e cols., 2003).

A hipertrigliceridemia grave (*i.e.*, níveis de triglicerídeos > 1.000 mg/dL) exige terapia para evitar a pancreatite. Não está claro se a hipertrigliceridemia é um fator de risco independente para o desenvolvimento de DCV aterotrombótica (Sarwar e cols., 2007). Níveis moderadamente elevados de triglicerídeos (150-400 mg/dL) também são preocupantes, visto que ocorrem frequentemente como parte da síndrome metabólica, que consiste em resistência à insulina, obesidade, hipertensão, baixos níveis de HDL-C, um estado pró-coagulante e risco consideravelmente elevado de DCV. A dislipidemia aterogênica em pacientes com a síndrome metabólica também se caracteriza por LDL com depleção de lipídeo (algumas vezes designadas como “LDL densas e pequenas”) (Grundy e cols., 2004a). A síndrome metabólica, que acomete cerca de 25% dos adultos, é comum em pacientes com DCV; por conseguinte, a identificação de hipertrigliceridemia moderada em um paciente, mesmo se o nível de colesterol total estiver normal, deve levar a uma avaliação para identificar pacientes insulino-resistentes com esse distúrbio.

METABOLISMO DAS LIPOPROTEÍNAS PLASMÁTICAS

As lipoproteínas são conjuntos macromoleculares que contêm lipídeos e proteínas. Os componentes lipídicos incluem o colesterol livre e esterificado, triglicerídeos e fosfolipídeos. Os componentes proteicos, conhecidos como apolipoproteínas ou apoproteínas, proporcionam a estabilidade estrutural das lipoproteínas e também podem atuar como ligantes nas interações lipoproteína-receptor ou como cofatores nos processos enzimáticos que regulam o metabolismo das lipoproteínas. Em todas as lipoproteínas esféricas, os lipídeos mais insolúveis em água (ésteres de colesterol e triglicerídeos) são componentes centrais, enquanto os componentes hidrossolúveis mais polares (apoproteínas, fosfolipídeos e colesterol não esterificado) localizam-se na superfície. O Quadro 31-1 resume as principais classes de lipoproteínas, juntamente com várias de suas propriedades.

O Quadro 31-2 descreve as apoproteínas que desempenham funções bem definidas no metabolismo das lipoproteínas plasmáticas. Essas apolipoproteínas incluem as apolipoproteínas (apo) A-I, a apoA-II, a apoA-IV, a apoA-V, a apoB-100, a apoB-48, a apoC-I, a apoC-II, a apoC-III, a apo E e a apo(a). Com exceção da apo(a), as regiões de ligação de lipídeos de todas as apoproteínas contêm hélices anfipáticas, que interagem com os lipídeos hidrofílicos polares (como os fosfolipídeos de superfície) e com o ambiente plasmático aquoso no qual circulam as lipoproteínas. As diferenças nas regiões de não ligação a lipídeos determinam as especificidades funcionais das apolipoproteínas.

Quilomícrons. Os quilomícrons são sintetizados a partir dos ácidos graxos dos triglicerídeos e colesterol da dieta, absorvidos do intestino delgado pelas células epiteliais. As vitaminas lipossolúveis também são incorporadas aos quilomícrons após a absorção.

Os quilomícrons, que são as maiores lipoproteínas plasmáticas, constituem as únicas lipoproteínas que flutuam no tubo de plasma que permaneceu em repouso durante 12 h. A flutuabilidade dos quilomícrons reflete seu elevado teor de gordura (98-99%), dos quais 85% consistem em ácidos graxos de triglicerídeos dietéticos. Nos quilomícrons, a relação entre triglicerídeos e colesterol é de cerca de 10 ou mais. Nos indivíduos normolipidêmicos, os quilomícrons estão presentes no plasma durante 3-6 h após uma refeição que contém gordura. Após um jejum de 10-12 h, não há mais quilomícrons.

A absorção intestinal de colesterol e fitoesteróis é mediada pela proteína semelhante a Niemann-Pick C1-1 (NPC1L1), que parece ser o alvo do ezetimiba, um inibidor da absorção do colesterol (Davis e Altmann, 2009). Os fitoesteróis, ao contrário do colesterol, normalmente não são esterificados e incorporados

aos quilomícrons. Dois transportadores (*half-transporters*) do conjunto de ligação ao ATP (ABC), ABCG5 e ABCG8, que residem na membrana plasmática apical dos enterócitos, canalizam os fitoesteróis de volta para o lúmen intestinal, impedindo sua assimilação no corpo. Pacientes com a doença autossômica recessiva sitosterolemia têm mutações em um ou outro dos genes que codificam ABCG5 e ABCG8. Como resultado, eles absorvem quantidades incomumente grandes de fitoesteróis, não excretam esteróis da dieta na bile e, assim, acumulam os fitoesteróis no sangue e nos tecidos; esse acúmulo está associado a xantomas tendíneos e subcutâneos e a um aumento acentuado do risco de CP prematura.

A síntese de triglicerídeos é regulada por diacilglicerol transferase em muitos tecidos. Após sua síntese no retículo endoplasmático, os triglicerídeos são transferidos pela *proteína microssômica de transferência de triglicerídeos* (MTP) para o local onde apoB-48 recentemente sintetizado está disponível, formando quilomícrons.

As apolipoproteínas dos quilomícrons incluem algumas sintetizadas pelas células epiteliais intestinais (apoB-48, apoA-I e apoA-IV) e outras adquiridas das HDL (apoE e apoC-I, C-II e C-III) após a secreção dos quilomícrons na linfa e sua entrada no plasma (Quadro 35-2). A apoB-48 dos quilomícrons é uma das duas formas de apoB presentes nas lipoproteínas. A apoB-48, sintetizada apenas pelas células epiteliais intestinais, é exclusiva dos quilomícrons. A apoB-100 é sintetizada pelo fígado e incorporada nas VLDL e nas lipoproteínas de densidade intermediária (IDL) e LDL, que são produtos do catabolismo das VLDL. O peso molecular aparente da apoB-48 corresponde a 48% do peso molecular da apoB-100, explicando a designação “apoB-48”. A sequência de aminoácidos da apoB-48 é idêntica aos primeiros 2.152 dos 4.536 resíduos da apoB-100. Um mecanismo de edição do RNA peculiar do intestino é responsável pela terminação prematura da tradução do mRNA da apoB-100. A apoB-100 carece da porção da sequência da apoB-100 que possibilita a ligação da apoB-100 ao receptor de LDL, de modo que a apoB-48 atua primariamente como componente estrutural dos quilomícrons.

O colesterol da dieta é esterificado pela isoenzima tipo 2 da acil coenzima A: colesterol aciltransferase (ACAT-2). ACAT-2 é encontrada no intestino e no fígado, onde o colesterol celular livre é esterificado antes de as lipoproteínas ricas em triglicerídeos [quilomícrons e lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL)] serem montadas. No intestino, ACAT-2 regula a absorção do colesterol dietético e, portanto, pode ser um potencial alvo farmacológico para reduzir os níveis de colesterol no sangue.

Outra enzima ACAT, ACAT-1, é expressa em macrófagos, incluindo as células espumosas, células do córtex suprarrenal e as glândulas sebáceas da pele. Embora ACAT-1 esterifique o colesterol e promova o desenvolvimento de células espumosas, camundongos nocaute ACAT-1 não apresentam redução da suscetibilidade à aterosclerose.

Quadro 31-1 Características das lipoproteínas plasmáticas						
CLASSE DE LIPOPROTEÍNA	DENSIDADE, g/mL	PRINCIPAL CONSTITUINTE LIPÍDICO	RELAÇÃO TG:COL	APOPROTEÍNAS SIGNIFICATIVAS	LOCAL DE SÍNTESE	MECANISMO(S) DE CATABOLISMO
Quilomícrons e remanescentes	<<1,006	Triglicerídeos e colesterol dietéticos	10:1	B-48, E, A-I, A-IV, C-I, C-II, C-III	Intestino	Hidrólise dos triglicerídeos pela LPL, captação de remanescente pelo fígado mediada pela apo E
VLDL	<1,006	Triglicerídeos hepáticos ou “endógenos”	5:1	B-100, E, C-I, C-II, C-III	Fígado	Hidrólise dos triglicerídeos pela LPL
IDL	1,006-1,019	Ésteres de colesterol e triglicerídeos “endógenos”	1:1	B-100, E, C-II, C-III	Produto do catabolismo das VLDL	Conversão de 50% em LDL, mediada pela HL; 50% da captação pelo fígado mediada pela apoE
LDL	1,019-1,063	Ésteres de colesterol	NS	B-100	Produto do catabolismo das VLDL	Captação mediada pela apoB-100 pelo receptor de LDL (cerca de 75% no fígado)
HDL	1,063-1,21	Fosfolípidos, ésteres de colesterol	NS	A-I, A-II, E, C-I, C-II, C-III	Intestino, fígado, plasma	Complexo: transferência de éster de colesterol para VLDL e LDL; captação de HDL colesterol pelos hepatócitos
Lp(a)	1,05-1,09	Ésteres de colesterol	NS	B-100, apo(a)	Fígado	Desconhecido

apo, apolipoproteína; HDL, lipoproteínas de alta densidade; IDL, lipoproteínas de densidade intermediária; Lp(a), lipoproteína(a); LDL, lipoproteínas de baixa densidade; NS, não significativa (os triglicerídeos são menos de 5% das LDL e HDL); VLDL, lipoproteínas de densidade muito baixa; LPL, lipoproteína lipase.

Quadro 31-2

Apolipoproteínas

APOLIPOPROTEÍNA	CONCENTRAÇÃO MÉDIA (mg/dL)	CROMOSSOMO	MASSA MOLECULAR (kDa)	LOCAL DE SÍNTESE	FUNÇÕES
ApoA-I	130	11	~29	Fígado, intestino	Estrutural nas HDL; cofator da LCAT; ligante do receptor de ABCA1; transporte reverso do colesterol
ApoA-II	40	1	~17	Fígado	Forma o complexo $\alpha_2\text{-}\beta_2$ com a apoE-2 e E-3, que inibe a ligação de E-2 e E-3 aos receptores de lipoproteína
ApoA-V	<1	11	~40	Fígado	Modula a incorporação de triglicerídeos nas VLDL hepáticas; ativa a LPL
ApoB-100	85	2	~513	Fígado	Proteína estrutural das VLDL, IDL, LDL; ligante de receptor de LDL
ApoB-48	Oscila de acordo com a ingestão de gordura na dieta	2	~241	Intestino	Proteína estrutural dos quilomícrons
ApoC-I	6	19	~6,6	Fígado	Ativador da LCAT. Modula a ligação dos remanescentes ao receptor
ApoC-II	3	19	8,9	Fígado	Cofator da lipoproteína lipase
ApoC-III	12	11	8,8	Fígado	Modula a ligação de remanescentes ao receptor
ApoE	5	19	34	Fígado, cérebro, pele, gônadas, baço	Ligante do receptor de LDL e receptores de ligação dos remanescentes; transporte reverso do colesterol (HDL com apoE)
Apo(a)	Variável (sob controle genético)	6	Variável	Fígado	Modulador da fibrinólise

apo, apolipoproteína; HDL, lipoproteínas de alta densidade; LCAT, lecitina: colesterol aciltransferase; LDL, lipoproteínas de baixa densidade; LPL, lipoproteína lipase; VLDL, lipoproteínas de densidade muito baixa.

Após penetrarem na circulação através do ducto torácico, os quilomícrons são inicialmente metabolizados na superfície luminal capilar dos tecidos que sintetizam a lipoproteína lipase (LPL), um triglicerídeo hidrolase (Figura 31-1). Esses tecidos incluem o tecido adiposo, os músculos esquelético e cardíaco e o tecido mamário de mulheres durante a lactação. Como os triglicerídeos são hidrolisados pela LPL, os ácidos graxos livres resultantes são captados e utilizados pelos tecidos adjacentes. A interação dos quilomícrons e da LPL requer apoC-II como cofator absoluto. A ausência de LPL funcional ou de apoC-II funcional impede a hidrólise dos triglicerídeos em quilomícrons e resulta no desenvolvimento de hipertrigliceridemia grave e pancreatite durante a infância ou até mesmo na lactância (síndrome de quilomiconemia). Foram identificados papéis potencialmente aterogênicos para a LPL, que afetam o metabolismo e a captação das lipoproteínas aterogênicas pelo fígado e pela parede arterial e que influenciam a dislipidemia da resistência à insulina (Brown e Rader, 2007).

A concentração plasmática de quilomícrons é primariamente controlada reduzindo-se o consumo de gordura na dieta. Os fármacos que afetam o metabolismo dos quilomícrons incluem o *orlistat*, que inibe a hidrólise de triglicerídeos dietéticos, a *reposição de insulina* em pacientes com diabetes melito tipo I (a insulina tem um “efeito permissivo” na hidrólise dos triglicerídeos mediada pela LPL) e fibratos, que aumentam a expressão gênica de LPL.

Remanescentes de quilomícrons. Após remoção de grande parte dos triglicerídeos dietéticos mediada pela LPL, os remanescentes de quilomícrons, que ainda contêm todo o

colesterol dietético, desprendem-se da superfície capilar e em poucos minutos são removidos da circulação pelo fígado (Figura 31-1). Em primeiro lugar, os remanescentes são sequestrados pela interação da apoE com proteoglicanos de sulfato de heparan na superfície dos hepatócitos e processados pela lipase hepática (HL), reduzindo ainda mais o conteúdo de triglicerídeos remanescentes. A seguir, a apoE medeia a captação dos remanescentes mediante interação com o receptor hepático de LDL ou a *proteína relacionada com o receptor de LDL* (LRP) (Lillis e cols., 2008). A LRP multifuncional reconhece uma variedade de ligantes, incluindo apoE, HL e LPL, bem como vários ligantes não relacionados com o metabolismo dos lipídeos.

No metabolismo dos lipídeos plasmáticos, a LRP é importante, visto que constitui o receptor de reserva responsável pela captação dos remanescentes de quilomícrons enriquecidos com apoE e da VLDL. Os proteoglicanos de sulfato de heparan da superfície celular facilitam a interação das lipoproteínas remanescentes que contêm apoE com a LRP, que medeia a captação pelos hepatócitos. A ausência hereditária da HL funcional (muito rara) ou da apoE funcional impede a depuração dos remanescentes pelo receptor de LDL e pela LRP, aumentando as lipoproteínas remanescentes ricas em triglicerídeos e colesterol no plasma (hiperlipoproteinemia tipo III).

Durante a hidrólise inicial dos triglicerídeos de quilomícrons pela LPL, a apoA-I e os fosfolipídeos desprendem-se da superfície dos quilomícrons e permanecem no plasma. Este é um dos mecanismos pelos quais ocorre geração de HDL nascente (precursora). Os remanescentes

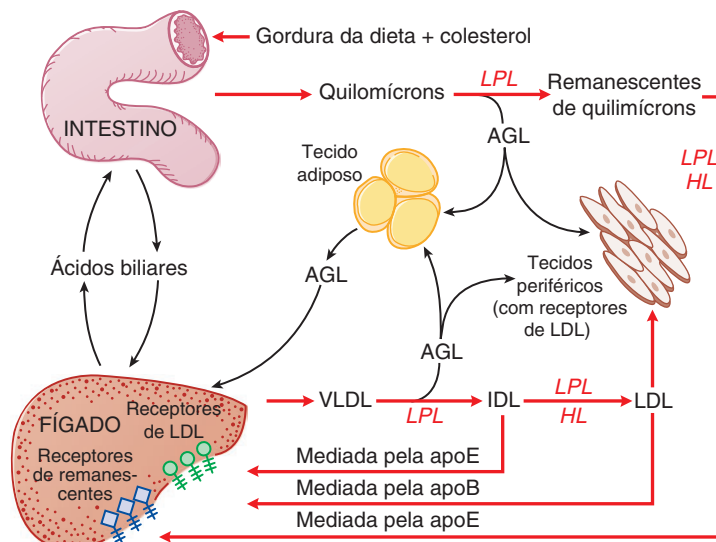


Figura 31-1 Principais vias envolvidas no metabolismo dos quilomícrons sintetizados pelo intestino e das VLDL sintetizadas pelo fígado. Os quilomícrons são convertidos em remanescentes de quilomícrons pela hidrólise de seus triglicerídeos pela LPL. Os remanescentes de quilomícrons sofrem rápida depuração do plasma pelo fígado. “Os receptores de remanescentes” incluem a proteína relacionada com o receptor de LDL (LRP), receptores de LDL e talvez outros receptores. O ácido graxo livre (AGL) liberado pela LPL é utilizado pelo tecido muscular como fonte de energia ou é captado e armazenado pelo tecido adiposo. HL, lipase hepática; IDL, lipoproteínas de densidade intermediária; LDL, lipoproteínas de baixa densidade; LPL, lipoproteína lipase; VLDL, lipoproteínas de densidade muito baixa.

de quilomícrons não são precursores das LDL; entretanto, o colesterol dietético que chega ao fígado através dos remanescentes aumenta os níveis plasmáticos de LDL ao reduzir o catabolismo das LDL mediado pelo receptor de LDL no fígado.

Lipoproteínas de densidade muito baixa. As VLDL são produzidas no fígado quando a síntese de triglicerídeos é estimulada por um aumento no fluxo de ácidos graxos livres e aumento na nova síntese de ácidos graxos pelo fígado. As partículas de VLDL possuem 40-100 nM de diâmetro e são grandes o suficiente para causar turvação do plasma; entretanto, ao contrário dos quilomícrons, não sobrenadam espontaneamente no tubo de ensaio de plasma que permanece em repouso.

A apoB-100, a apoE e as apoC-I, C-II e C-III são sintetizadas constitutivamente pelo fígado e incorporadas nas VLDL (Quadro 35-2). Se não houver triglicerídeos disponíveis para a formação de VLDL, a apoB-100 recém-sintetizada é degradada pelos hepatócitos. Os triglicerídeos são sintetizados no retículo endoplasmático e, juntamente com outros constituintes lipídicos, são transferidos pela MTP até o local, no retículo endoplasmático, onde a apoB-100 recém-sintetizada está disponível para formar a VLDL nascente (precursora). Pequenas quantidades de apoE e as apoproteínas C são incorporadas em partículas nascentes no fígado antes da secreção; entretanto, a maior parte dessas apoproteínas é adquirida a partir da HDL plasmática após secreção das VLDL pelo fígado.

A apoA-V modula os níveis plasmáticos de triglicerídeos, possivelmente por meio de vários mecanismos: inibição de produção e secreção hepática de triglicerídeos das VLDL, promovendo hidrólise mediada por LPL dos quilomícrons e triglicerídeos das VLDL e facilitando a captação hepática de lipoproteínas ricas em triglicerídeos e seus remanescentes (Wong e Ryan, 2007). A apoA-V é produzida exclusivamente pelo fígado e, apesar de sua concentração plasmática muito baixa (cerca de 0,1% da concentração de apoA-I), afeta profundamente os níveis plasmáticos de triglicerídeos em camundongos e em seres humanos.

Sem MTP, os triglicerídeos hepáticos não podem ser transferidos para a apoB-100. Em consequência, os pacientes com MTP disfuncional não conseguem sintetizar qualquer uma das lipoproteínas que contêm apoB (VLDL, IDL ou LDL). A MTP também desempenha um papel fundamental na síntese de quilomícrons no intestino, e a ocorrência de mutações da MTP, que resulta na incapacidade de transferência dos triglicerídeos para a apoB-100 no fígado ou para a apoB-48 no intestino, impede a produção de VLDL e de quilomícrons e causa o distúrbio genético conhecido como abetalipoproteinemia. Compostos experimentais que interferem na função de MTP reduzem os níveis de triglicerídeos, mas provocam esteatose hepática que impede seu uso em seres humanos. Novas abordagens à inibição de MTP estão sob análise (Hussain e Bakillah, 2008).

A seguir, as VLDL plasmáticas são catabolizadas pela LPL nos leitos capilares, por um processo semelhante ao processamento lipolítico dos quilomícrons

(Figura 31-1). Quando a hidrólise dos triglicerídeos está quase completa, os remanescentes de VLDL, habitualmente denominados IDL, são liberados do endotélio capilar e penetram novamente na circulação. As VLDL que contêm apoB-100 e as IDL (remanescentes de VLDL), cuja meia-vida é de menos de 30 min, possuem dois destinos potenciais. Cerca de 40-60% são depurados do plasma pelo fígado mediante uma interação com os receptores de LDL e com a LRP, que reconhecem os ligantes (apoB-100 e apoE) nos remanescentes. A LPL e a HL convertem o restante das IDL em LDL pela remoção de triglicerídeos adicionais. As apoproteínas C, apoE e apoV redistribuem-se nas HDL. *Praticamente todas as partículas de LDL no plasma derivam das VLDL.*

A apoE desempenha um importante papel no metabolismo das lipoproteínas ricas em triglicerídeos (quilomícrons, remanescentes de quilomícrons, VLDL e IDL). Cerca de metade da apoE no plasma de indivíduos em jejum está associada a lipoproteínas ricas em triglicerídeos, enquanto a outra metade é um componente das HDL. Cerca de 75% da apoE no plasma são sintetizados pelo fígado e por macrófagos sintetizam a maior parte da apoE restante. Em camundongos transgênicos, a superexpressão da apoE por macrófagos inibe a aterogênese induzida por hipercolesterolemia. Existem três alelos do gene da apoE (designados por $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$), que ocorrem em uma frequência de cerca de 8, 77 e 15%, respectivamente, e que codificam as três formas principais de apoE: E2, E3 e E4. Por conseguinte, existem três fenótipos de apoE homozigotos (E2/2, E3/3 e E4/4) e três fenótipos heterozigotos (E2/3, E2/4 e E3/4). Cerca de 60% da população humana são homozigotos para a apoE3. A ocorrência de substituição de um único aminoácido resulta dos polimorfismos genéticos no gene da apoE. A apoE2, com cisteína no resíduo 158, difere da apoE3, que apresenta arginina nesse local. A apoE3, com uma cisteína no resíduo 112, difere da apoE4, que possui arginina nesse local. Essas diferenças em um único aminoácido afetam tanto a ligação do receptor quanto a ligação lipídica das três isoformas de apoE. Tanto a apoE3 quanto a apoE4 podem ligar-se ao receptor de LDL; entretanto, a apoE2 liga-se com muito menos eficiência e, em consequência, causa a dislipidemia de lipoproteínas remanescentes da hiperlipoproteinemia tipo III.

Lipoproteínas de baixa densidade. Praticamente todas as partículas na circulação são derivadas de VLDL. As partículas de LDL possuem meia-vida de 1,5-2 dias, explicando as concentrações plasmáticas mais elevadas de LDL que de VLDL e IDL. Em indivíduos sem hipertrigliceridemia, cerca de 66% do colesterol plasmático encontra-se nas LDL.

A depuração plasmática das partículas de LDL é mediada primariamente pelos receptores de LDL; um pequeno componente é mediado por mecanismos de depuração que não utilizam receptores. A causa mais comum de hipercolesterolemia autossômica dominante envolve mutações do gene receptor do LDL. Foram identificadas mais de 900 mutações do gene do receptor de LDL em associação com a deficiência ou com a ausência de receptores de LDL, resultando em níveis plasmáticos elevados de LDL e hipercolesterolemia familiar.

A apoB-100, a apoproteína primária das LDL, é o ligante que fixa as LDL a seu receptor. Os resíduos 3.000-3.700 na sequência carboxiterminal são decisivos para a ligação. As mutações nessa região rompem a ligação e também constituem uma causa de hipercolesterolemia autossômica dominante (deficiência familiar de apoB-100). Um terceiro distúrbio que causa hipercolesterolemia autossômica dominante é causado por mutações de ganho de função no gene que codifica PCSK9, uma serina protease que destrói receptores LDL no fígado (Horton e cols., 2007). A hipercolesterolemia autossômica recessiva assemelha-se estreitamente à hipercolesterolemia familiar, porém não é causada por mutações dos receptores de LDL.

O fígado expressa um grande complemento de receptores de LDL e remove cerca de 75% de toda a LDL do plasma. Por conseguinte, a manipulação da expressão do gene dos receptores de LDL hepáticos constitui uma das formas mais efetivas de modular os níveis plasmáticos de LDL-C. A tiroxina e o estrogênio aumentam a expressão do gene do receptor de LDL, o que explica seus efeitos de redução de LDL-C.

A modificação dietética mais efetiva (redução no consumo de gordura saturada e colesterol) e o tratamento farmacológico (com estatinas) para a hipercolesterolemia atuam ao aumentar a expressão dos receptores de LDL hepáticos. A regulação da expressão dos receptores de LDL constitui parte de um complexo processo pelo qual as células regulam seu conteúdo de colesterol livre. Esse processo regulador é mediado por fatores de transcrição denominados proteínas de ligação de elementos reguladores de esterol (SREBP) e proteína ativadora da clivagem de SREBP (Scap) (Radhakrishnan e cols., 2008). Scap é tanto um sensor do conteúdo de colesterol no retículo endoplasmático (RE) quanto uma escolta das SREBP do RE para o aparelho de Golgi. No aparelho de Golgi, as SREBP sofrem clivagem proteolítica e um dímero do domínio aminoterminal, transportado por importina β , é transferido para o núcleo, onde ativa a expressão do gene do receptor de LDL e de outros genes que codificam enzimas envolvidas na biossíntese de colesterol. O aumento do conteúdo de colesterol no RE liga-se a Scap, impedindo que Scap acompanhe SREBP para o aparelho de Golgi para processamento e que finalmente atinja o núcleo.

As LDL tornam-se aterogênicas quando são modificadas por oxidação (Witztum e Steinberg, 2001), uma etapa necessária para a captação de LDL por receptores de depuração dos macrófagos. Esse processo leva à formação de células espumosas nas lesões arteriais. Pelo menos dois receptores de depuração (SR) estão envolvidos (SR-AI/II e CD36). O nocaute de um desses receptores em camundongos transgênicos retarda a captação de LDL oxidada pelos macrófagos. A expressão dos dois receptores é regulada de modo diferente: o SR-AI/II parece ter maior expressão na aterogênese precoce, enquanto a expressão de CD36 é maior com a formação de células espumosas durante a progressão da lesão. Apesar das numerosas evidências implicando a oxidação das LDL como etapa necessária durante a aterogênese, estudos clínicos controlados não demonstram sem nenhuma dúvida a eficácia das vitaminas antioxidantes na prevenção da doença vascular.

Lipoproteínas de alta densidade. O metabolismo das HDL é complexo, devido aos múltiplos mecanismos pelos quais as partículas de HDL são modificadas no compartimento plasmático. A apoA-I é a principal apoproteína das HDL e sua concentração plasmática constitui um indicador reverso de risco de CP mais poderoso que o nível de HDL-C (Mahley e cols., 2008). A síntese de apoA-I é necessária para a produção normal das HDL. As mutações no gene da apoA-I que causam deficiência de HDL são variáveis na sua expressão clínica e com frequência estão associadas a aterogênese acelerada. Em contrapartida, a superexpressão da apoA-I em camundongos transgênicos protege contra a aterogênese induzida experimentalmente.

As HDL maduras podem ser separadas por ultracentrifugação em HDL₂ ($d = 1,063-1,125$ g/mL), que são lipoproteínas maiores e mais ricas em colesterol (70-100 Å de diâmetro) e HDL₃ ($d = 1,125-1,21$ g/mL), que são partículas menores (50-70 Å de diâmetro). Além disso, duas importantes subclasses de partículas de HDL maduras no plasma podem ser diferenciadas pelo seu conteúdo de apoproteínas de HDL principais, a apoA-I e a apoA-II (Movva e Rader, 2008). Evidências epidemiológicas em seres humanos sugere que apoA II podem ser ateroprotetores (Birjmohun e cols., 2007; Movva e Rader, 2008).

As partículas de lipoproteína podem ser distinguidas por sua mobilidade eletroforética: partículas de HDL maduras têm mobilidade α ; partículas de LDL apresentam mobilidade β . O precursor da maior parte da HDL plasmática de migração α é uma partícula discoide contendo apoA-I e fosfolípideo, denominada HDL pré- β 1, em virtude de sua mobilidade eletroforética pré- β 1. As HDL pré- β 1 são sintetizadas pelo fígado e pelo intestino e também surgem quando os fosfolípidos de superfície e a apoA-I dos quilomícrons e VLDL são perdidos com a hidrólise dos triglicerídeos dessas lipoproteínas. A seguir, a HDL pré- β 1 discoide pode adquirir colesterol livre (não esterificado) das membranas celulares dos tecidos, como os macrófagos da parede arterial. Dois transportadores de membrana dos macrófagos, ABCA1 e ABCG1, promovem o efluxo de colesterol dos macrófagos dos seres humanos estudados *in vivo*. Estudos anteriores *in vitro* sugeriram que outro receptor de depuração tipo I, classe B (SR-BI) da proteína transportadora facilita o egresso de colesterol dos macrófagos para HDL, mas estudos *in vivo* em seres humanos não sustentam um papel importante para SR-BI nesse processo (Wang e cols., 2007). Entretanto, SR-BI no fígado facilita a captação de ésteres de colesterol das HDL sem internalizar e degradar as lipoproteínas.

O transportador de membrana ABCA1 facilita a transferência de colesterol livre das células para as HDL (Attie, 2007). Quando a ABCA1 é defeituosa, a aquisição de colesterol pelas HDL é acentuadamente diminuída, e observa-se uma acentuada redução dos níveis de HDL, visto que as HDL nascentes pouco lipidificadas são metabolizadas rapidamente. As mutações de ABCA1 com perda de função causam o defeito observado na doença de Tangier, um distúrbio genético que se caracteriza por níveis extremamente baixos de HDL e acúmulo de colesterol no fígado, no baço, nas amígdalas e nos neurônios dos nervos periféricos. Os animais transgênicos com superexpressão da ABCA1 no fígado e nos macrófagos apresentam níveis plasmáticos elevados de HDL e de

apoA-I e redução da suscetibilidade à aterosclerose (Van Eck e cols., 2006).

Após ser adquirido pela HDL pré- β 1, o colesterol livre é esterificado pela lecitina:colesterol aciltransferase. O colesterol recém-esterificado e não polar move-se no centro da HDL discoide. À medida que o conteúdo de éster de colesterol aumenta, a partícula de HDL torna-se esférica e menos densa. Essas partículas de HDL esféricas recém-formadas (HDL₃) aumentam ainda mais ao aceitar mais colesterol livre que, por sua vez, é esterificado pela lecitina:colesterol aciltransferase. Dessa maneira, as HDL₃ são convertidas em HDL₂, que são maiores e menos densas do que as HDL₃.

À medida que o conteúdo de éster de colesterol da HDL₂ aumenta, os ésteres de colesterol dessas partículas começam a ser trocados por triglicerídeos derivados de qualquer uma das lipoproteínas contendo triglicerídeos (quilomícrons, VLDL, lipoproteínas remanescentes e LDL). Essa troca é mediada pela proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP) e nos seres humanos é responsável pela remoção de cerca de 66% do colesterol associado às HDL. O colesterol transferido é subsequentemente metabolizado como parte das lipoproteínas para as quais foi transferido. Os tratamentos que almejam CETP e os transportadores ABC produziram resultados ambíguos em seres humanos. Embora os inibidores de CETP efetivamente reduzam LDL, eles também parecem aumentar paradoxicamente a frequência dos eventos cardiovasculares adversos (angina, revascularização, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca e morte) (Tall, 2007; Tall e cols., 2008).

O triglicerídeo que é transferido para a HDL₂ é hidrolisado no fígado pela HL, um processo que regenera partículas de HDL₃ esféricas e menores, que recirculam e adquirem colesterol livre adicional dos tecidos que contêm colesterol livre em excesso.

A atividade da HL é regulada e modulada pelos níveis de HDL-C. Tanto os androgênios quanto os estrogênios afetam a expressão do gene da HL, porém com efeitos opostos. Os androgênios aumentam a atividade da HL, que responde pelos níveis de HDL-C mais baixos em homens que nas mulheres. Os estrogênios reduzem a atividade da HL, porém seu impacto sobre os níveis de HDL-C nas mulheres é consideravelmente menor do que o dos androgênios nos níveis de HDL-C nos homens. A HL parece desempenhar um papel essencial na regulação dos níveis de HDL-C, visto que a atividade da HL encontra-se aumentada em muitos pacientes com baixos níveis de HDL-C.

As HDL são lipoproteínas protetoras, que diminuem o risco de CP; por conseguinte, é desejável a presença de níveis elevados de HDL. Esse efeito protetor pode resultar da participação das HDL no transporte reverso do colesterol, o processo pelo qual o colesterol em excesso é adquirido das células e transferido para o fígado para ser excretado. As HDL também podem proteger contra a aterogênese por mecanismos que não estão diretamente

relacionados com o transporte reverso do colesterol. Essas funções incluem supostas atividades anti-inflamatórias, antioxidativas, antiagregantes plaquetárias, anticoagulantes e pró-fibrinolíticas (deGoma e cols., 2008).

Lipoproteína(a). A lipoproteína(a) [Lp(a)] é constituída por uma partícula de LDL que tem uma segunda apoproteína além da apoB-100 (Mahley e cols., 2008). A segunda apoproteína, a apo(a), está fixada à apoB-100 através de pelo menos uma ligação dissulfeto e não funciona como apoproteína de ligação de lipídeos. A apo(a) da Lp(a) está estruturalmente relacionada com o plasminogênio e parece ser aterogênica, interferindo na fibrinólise dos trombos na superfície das placas.

HIPERLIPIDEMIA E ATEROSCLEROSE

Apesar do declínio de 59% na taxa de mortalidade decorrente de CP entre 1950 e 1999, as mortes por DCV responderam por 36,3% dos 2,4 milhões de mortes nos EUA durante 2004. A maioria das mortes foi causada por aterosclerose, que é responsável por mais mortes que câncer, acidentes, doença pulmonar crônica e diabetes combinadas. Cerca de dois terços das mortes foram causadas por CP. Cerca de 82% das mortes por CP ocorreram em indivíduos com mais de 65 anos de idade. Entre os 18% que tiveram morte prematura (antes dos 65 anos), 80% morreram durante o primeiro evento de CP. Entre os que morreram de morte súbita cardíaca, 50% dos homens e 64% das mulheres eram previamente assintomáticos (*American Heart Association*, 2003).

Essas estatísticas ilustram a importância da identificação e do controle dos fatores de risco para CP. Os principais fatores de risco convencionais consistem em elevação do LDL-C, níveis reduzidos de HDL-C, tabagismo, hipertensão, diabetes melito tipo 2, idade avançada e história familiar de eventos prematuros de CP (homens < 55 anos de idade; mulheres < 65 anos) em um parente de primeiro grau. O controle dos fatores de risco modificáveis é particularmente importante na prevenção da CP prematura. Os estudos de observação sugeriram que os fatores de risco modificáveis são responsáveis por 85% do excesso de risco (risco a mais e acima daquele de indivíduos com perfil ótimo de fatores de risco) para a CP prematura. A presença de um ou mais fatores de risco convencionais em 90% dos pacientes com CP desmente as declarações de que uma grande porcentagem de casos de CP não é atribuível a fatores de risco convencionais. Quando os níveis totais de colesterol estão abaixo de 160 mg/dL, o risco de CP é acentuadamente atenuado, mesmo na presença de fatores de risco adicionais. Esse papel essencial da hipercolesterolemia na aterogênese levou à hipótese quase universalmente aceita da dieta de colesterol para a CP: os níveis plasmáticos elevados de colesterol causam CP; as dietas ricas em gordura

saturada (animal) e em colesterol aumentam os níveis de colesterol; e a redução dos níveis de colesterol diminui o risco de CP. Embora a relação entre colesterol, dieta e CP tenha sido reconhecida há quase 50 anos, a prova de que a redução do colesterol era segura e evitava a morte por CP exigiu a realização de extensos estudos epidemiológicos e ensaios clínicos.

Estudos epidemiológicos. Os estudos epidemiológicos realizados mostraram a importância da relação entre o consumo excessivo de gordura saturada e os níveis elevados de colesterol. A redução do consumo dietético de gordura saturada e de colesterol constitui a base das abordagens para o controle da hipercolesterolemia em uma base populacional. Além disso, ficou claramente estabelecido que, quanto mais elevado o nível de colesterol, maior o risco de CP. Entretanto, níveis muito altos de colesterol (valores acima de 300 mg/dL) são responsáveis por apenas 5-10% dos eventos de CP. Na verdade, um terço dos eventos de CP ocorrem em pessoas com níveis de colesterol total entre 150 e 200 mg/dL (Castelli, 2001). O desafio é como identificar e tratar os 20% de indivíduos com níveis de colesterol entre 150 e 200 mg/dL que desenvolverão CP.

Ensaios clínicos. Os estudos sobre a eficácia da redução do colesterol começaram na década de 1960, e os resultados dos primeiros ensaios clínicos mostraram que uma redução moderada do colesterol total e do LDL-C está associada a reduções nos eventos fatais e não fatais de CP, mas não da mortalidade total. Foi somente com o advento de uma classe mais eficaz de fármacos com capacidade de reduzir o colesterol, as estatinas, que foi finalmente comprovado que a terapia de redução do colesterol leva à prevenção dos eventos de CP e a uma redução da mortalidade total. Os pacientes beneficiam-se, independentemente do sexo, da idade (acima ou abaixo de 75 anos de idade), níveis basais de lipídeos ou de história pregressa de doença vascular ou diabetes melito tipo 2 (*Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators*, 2008; *Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators*, 2005). O risco de AVE é reduzido também pelo tratamento com estatina, apesar da relação bastante fraca entre o colesterol total e os níveis de LDL-C. O tratamento com estatinas é eficaz na prevenção do primeiro AVE e dos AVE aterotrombóticos subsequentes. As evidências de um benefício ou dano da terapia com estatinas em pacientes com um AVE hemorrágico prévio são esparsas e requerem estudos adicionais. Os estudos disponíveis sugerem cautela ao considerar o tratamento com estatinas para um paciente com AVE hemorrágico (Amarenco e Labreuche, 2009).

Os resultados dos experimentos clínicos que empregaram estatinas demonstram benefício sem efeitos adversos anuladores, e o benefício é proporcional à extensão da redução do nível de LDL-C. Doses moderadas de estatinas que baixam os níveis de LDL-C em cerca de 40% reduzem os eventos cardiovasculares em cerca de um terço (*Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators*, 2005). Esquemas mais intensivos que baixam o LDL-C em 45-50% reduzem os eventos de DCV em até 50% (Cannon e cols., 2006).

Diretrizes do *National Cholesterol Education Program* (NCEP) para avaliação de risco

As diretrizes existentes do *Adult Treatment Panel* (ATP) III, do NCEP, foram formulados em 2001 e atualizados em 2004 (Grundey e cols., 2004b). Os aspectos essenciais dessa atualização incluem o abandono do conceito de

um nível limiar de LDL-C que precisa ser ultrapassado para que se inicie a terapia com fármacos reguladores do colesterol em pacientes com CP ou com afecções equivalentes; a adoção de um novo nível-alvo de LDL-C (< 70 mg/dL) para pacientes com risco muito elevado; e o emprego de uma “dose-padrão de estatina” (uma dose suficiente para reduzir os níveis de LDL-C em 30-40%) como terapia mínima para iniciar o tratamento de redução do colesterol com estatinas (Grundey e cols., 2004b) (Quadro 31-3). Subsequentemente, novas informações de ensaios clínicos e novas informações sobre a avaliação do risco levaram à necessidade de uma nova revisão, ATP IV, que está atualmente em andamento. As novas diretrizes do ATP IV deverão ser publicadas em 2010. As revisões que são suscetíveis de serem incluídas nas diretrizes de ATP IV estão descritas na discussão adiante.

Avaliação de risco. A intensidade do tratamento das dislipidemias baseia-se na gravidade do risco de um paciente. O risco de sofrer um ataque cardíaco ou acidente vascular encefálico ou de desenvolver insuficiência cardíaca nos EUA é impressionante. Antes da morte, dois terços dos homens e metade de todas as mulheres serão acometidos (Lloyd-Jones e cols., 2009). Devido a essa prevalência muito alta, é importante que todos os adultos com idade igual ou superior a 20 anos e crianças de alto risco sejam submetidos a uma avaliação de seu risco de desenvolvimento de DCV (Daniels e cols., 2008; *The Expert Panel*, 2002).

Os pacientes com maior risco de desenvolver um evento de DCV aterotrombótico são aqueles que tiveram um evento anterior (infarto do miocárdio, síndrome coronariana aguda, ataque isquêmico transitório, acidente vascular encefálico, ou claudicação) ou que estão em alto risco devido a diabetes melito tipo 2. Esses indivíduos estão em risco muito elevado e exigem tratamento intensivo com lipídeos plasmáticos (Quadro 31-3). Outros indivíduos que não tiveram um caso anterior de DCV requerem uma avaliação dos níveis plasmáticos de lipídeos e dos outros principais fatores de risco de DCV para determinar se o tratamento para a redução do risco relacionado aos lipídeos é necessário.

Níveis de lipídeos (colesterol total, triglicerídeos, LDL-C, HDL-C e não HDL-C) e a concentração de glicose devem ser medidos após um período de jejum de 10-12 h. O LDL-C deve ser calculado [colesterol total — HDL-C]-(triglicerídeos/5) = LDL-C e não medidos por qualquer técnica “direta” (Mora e cols., 2009). O não HDL-C é obtido da seguinte maneira: colesterol total — HDL-C = não HDL-C. A classificação dos valores de lipídeos plasmáticos é mostrada na Quadro 31-4.

A mensuração de apoA-I e apoB promovem melhor previsão de risco do que LDL-C e HDL-C. No entanto, a falta de um laboratório de referência nacional estabelecido para o controle de qualidade desses experimentos de apolipoproteína impediu a adoção formal das mensurações de apoA-I e apoB pelo NCEP até agora (Contois e cols., 2009; Sniderman, 2009; Sniderman e Marcovina, 2006). Apesar disso, os alvos para os níveis de apoB foram estabelecidos pela *American Diabetes Association* para o tratamento de pacientes com diabetes melito tipo 2 (Brunzell e cols., 2008).

As mensurações das concentrações de fração de lipoproteínas, suas subfrações e diâmetros de partícula de lipoproteína também

Quadro 31-3

Tratamento baseado nos níveis de LDL-C (Revisão das Diretrizes do NCEP Adult Treatment Panel III de 2004)

CATEGORIA DE RISCO	META PARA OS NÍVEIS DE LDL-C (mg/dL)	META PARA OS NÍVEIS DE NÃO HDL-C (mg/dL)	MUDANÇA TERAPÊUTICA NO ESTILO DE VIDA	LIMIAR PARA TERAPIA FARMACOLÓGICA (mg/dL)
Risco muito elevado CP induzida por aterosclerose mais um de: • múltiplos fatores de risco • diabetes melito • fator isolado inadequadamente controlado • síndrome coronariana aguda • síndrome metabólica	< 70 ^a	< 100	Nenhum limiar (iniciar mudança)	Nenhum limiar (iniciar terapia)
Alto risco CP ou equivalente de CP	< 100 ^a	< 130	Nenhum limiar	Nenhum limiar
Risco moderadamente elevado 2+ fatores de risco Risco de 10 anos: < 10-20%	< 130 (opcional < 100)	< 160	Nenhum limiar	≥ 130 (100-129) ^b
Risco moderado 2+ fatores de risco Risco de 10 anos < 10%	< 130	< 160	Nenhum limiar	> 160
0-1 fator de risco	< 160	< 160	Nenhum limiar	≥ 190 (opcional: 160-189) ^c

^aSe o nível de LDL-C antes do tratamento for próximo ou abaixo do valor-alvo de LDL-C, então deve-se prescrever uma dose de estatina suficiente para baixar o nível de LDL-C em 30-40%.

^bOs pacientes nessa categoria incluem aqueles com risco de 10 anos de 10-20% e um dos seguintes itens: idade > 60 anos, três ou mais fatores de risco, fator de risco grave, triglicerídeos > 200 mg/dL e HDL-C < 40 mg/dL, síndrome metabólica, proteína C-reativa (PCR) altamente sensível > 3 mg/L e escore de cálcio coronário (ajustado para idade/sexo) > 75^o percentil.

^cOs pacientes incluem aqueles com qualquer fator de risco isolado grave, múltiplos fatores de risco principais, risco de 10 anos > 8%.

Após atingir a meta de LDL-C, pode ser necessária terapia adicional para atingir a meta de não HDL-C.

CP, coronariopatia; equivalente de CP, doença vascular periférica, aneurisma da aorta abdominal, doença sintomática da artéria carótida, risco de CP de 10 anos > 20% ou diabetes melito; HDL-C, colesterol das lipoproteínas de alta densidade; LDL-C, colesterol das lipoproteínas de baixa densidade; NCEP, *National Cholesterol Education Program*.

estão amplamente disponíveis, mas não está claro que estes testes acrescentam algo à capacidade de prever o risco com base em medições dos níveis de colesterol ou de apoA-I e apoB (Mora, 2009).

Além dos níveis plasmáticos de lipídeos e nível de glicemia de jejum, cada indivíduo requer uma avaliação para avaliar a presença ou a ausência de outros fatores de risco cardiovascular: idade, história familiar de eventos cardiovasculares prematuros, tabagismo, hipertensão, diabetes melito tipo 2 e obesidade (Quadro 31-5). Há uma série de outros fatores de risco novos que estão sendo avaliados para determinar se eles irão melhorar o esquema de avaliação da previsão de riscos em curso com base nos níveis de lipídeos e os principais fatores de risco cardiovascular estabelecidos (Quadro 31-5). Até o momento, o uso rotineiro de qualquer um desses fatores de risco novos não demonstrou melhora da previsão de risco (Folsom e cols., 2006; Lloyd-Jones e Tian, 2006). No entanto, em determinados pacientes de prevenção primária, dois dos fatores de risco recentemente descritos, proteína C-reativa (PCR) e avaliação da extensão da calcificação coronariana, pode melhorar a avaliação dos riscos para além daquela baseada nos principais fatores de risco tradicionais (Quadros 31-3 e 31-5).

Usando os valores para os níveis de colesterol total e HDL-C e os resultados da avaliação para os outros principais fatores de risco de CP, o próximo passo é calcular o risco de uma pessoa de ter um evento coronariano ao longo dos próximos 10 anos. Tabelas de

previsão de risco com base em estudos observacionais conduzidos pelo *Framingham Heart Study* são usadas para calcular o risco de 10 anos. Esta abordagem à avaliação de risco foi aprovada pelo NCEP, mas nas diretrizes do ATP III de 2001, o modelo de previsão de risco previa apenas o risco de 10 anos de ter um infarto do miocárdio fatal ou não fatal. No entanto, os mesmos fatores de risco que estão associados ao desenvolvimento de infarto do miocárdio também promovem outros eventos cardiovasculares, incluindo acidente vascular encefálico, ataque isquêmico transitório, doença vascular periférica e insuficiência cardíaca. Além disso, muitos pacientes que desenvolvem síndrome coronariana aguda não sustentam um infarto do miocárdio devido à terapia trombolítica e procedimentos de revascularização (angioplastia e cirurgia de derivação com enxerto). Como a terapia de redução do colesterol é benéfica para prevenir eventos cardiovasculares em pacientes com qualquer uma dessas manifestações de doenças cardiovasculares, ficou claro que seria útil que os médicos da atenção primária fossem capazes de prever o risco de um paciente de desenvolver qualquer uma destas manifestações de DCV, não só de CP. Novos quadros gerais de previsão de risco de DCV em 10 anos estão atualmente disponíveis no *Framingham Heart Study* (D'Agostino e cols., 2008; Wickramasinghe e cols., 2009) (Quadro 31-6). O risco em 10 anos calculado com os quadros gerais de DCV irá exceder o risco de 10 anos calculado utilizando as quadros de CP das diretrizes do ATP III.

Quadro 31-4**Classificação dos níveis plasmáticos de lipídeos (mg/dL)^a****Colesterol total**

< 200	Desejável
200-239	Limítrofe alto
≥ 240	Alto

HDL-C

< 40	Baixo (considerar < 50 mg/dL como baixo para as mulheres)
> 60	Alto

LDL-C

< 70	Ideal para risco muito alto (meta mínima para pacientes com equivalente de CP)
< 100	Ótimo
100-129	Quase ótimo
130-159	Limítrofe alto
160-189	Alto
≥ 190	Muito alto

Triglicerídeos

< 150	Normal
150-199	Limítrofe alto
200-499	Alto
≥ 500	Muito alto

^aDiretrizes de 2001 do *National Cholesterol Education Program*. HDL-C, colesterol das lipoproteínas de alta densidade; LDL-C, colesterol das lipoproteínas de baixa densidade. De *The Expert Panel*, 2002.

Uma vez calculado o risco de 10 anos, a categoria de risco do paciente pode ser atribuída utilizando-se o Quadro 31-3. Isso estabelece metas de tratamento para o LDL-C e não HDL-C, bem como limites para o início da terapia medicamentosa. Pelo fato de DCV, diabetes melito e obesidade serem tão prevalentes, dieta e avaliação com exercícios são apropriados para todos e não devem depender de um valor limite arbitrário para o LDL-C para implementação. A avaliação de risco em 10 anos é reconhecida como o método exigido pelas diretrizes para tratar dislipidemia. Infelizmente, apenas cerca de 50% dos médicos avaliam corretamente o risco de seus pacientes e 30% de adultos em todo o país não estão sendo examinados (Christian e cols., 2006; Kuklina e cols., 2009). Muitos pacientes de alto risco não estão sendo reconhecidos e tratados antes de desenvolver CP clínica. Entre os quase 75 mil pacientes internados em 541 hospitais dos EUA entre 2000 e 2006 com os primeiros episódios de síndrome coronariana aguda, apenas 14% tomavam medicamento para baixar o colesterol (Sachdeva e cols., 2009).

Diretrizes do NCEP para o tratamento: manejo de pacientes com dislipidemia

As diretrizes atuais do NCEP concentram-se na identificação de níveis de fatores de risco associados a risco aumentado de evento de CP. A prevenção primária envolve o tratamento dos fatores de risco para evitar a primeira

Quadro 31-5**Fatores de risco para coronariopatia^a****Idade**

Homens > 45 anos ou mulheres > 55 anos

História familiar de CP prematura

Parente de primeiro grau (homem com menos de 55 anos ou mulher abaixo dos 65 anos quando ocorre o primeiro evento clínico de CP)

Tabagismo atual

Definido como o hábito de fumar nos 30 dias precedentes

Hipertensão

Pressão arterial ≥ 140/90 ou uso de medicação anti-hipertensiva, independentemente da pressão arterial

Baixos níveis de HDL-C

< 40 mg/dL (considerar < 50 mg/dL como “baixo” para as mulheres)

Obesidade^b

Índice de massa corporal > 25 kg/m² e circunferência da cintura acima de 110 cm (homens) ou 96 cm (mulheres)

Diabetes melito tipo 2

^aDiabetes melito é considerado um distúrbio equivalente a CP; por conseguinte, o controle dos lipídeos de pacientes diabéticos é igual ao dos pacientes com doença vascular estabelecida (*American Diabetes Association*, 1999).

^bA obesidade voltou à lista dos fatores de risco de CP em 1998, embora não tenha sido incluída como fator de risco nas diretrizes do NCEP de 2001 (Pi-Sunyer e cols., 1998). CP, coronariopatia; HDL-C, colesterol das lipoproteínas de alta densidade. De *The Expert Panel*, 2002.

vez de evento de CP. Os pacientes de prevenção secundária são aqueles que tiveram um evento anterior de CP e cujos fatores de risco são tratados de maneira mais agressiva. Recentemente, o conceito de prevenção primordial tem sido aplicado para a prevenção de doença arterial coronariana (Lloyd-Jones e cols., 2010). A estratégia é evitar o desenvolvimento de fatores de risco ao invés de tratar fatores de risco já estabelecidos. A prevenção primordial é uma abordagem baseada na população que almeja tabagismo, controle do peso, atividade física, hábitos alimentares saudáveis, níveis de colesterol e glicose, e pressão arterial. As metas para cada um desses fatores de risco foram estabelecidas para adultos e crianças. Incluir as crianças é importante porque os comportamentos nocivos para a saúde são aprendidos na infância (Lloyd-Jones e cols., 2010).

As orientações de prevenção primordiais incluem 150 min/semana de exercícios de intensidade moderada (caminhada 20-30 min/dia). As recomendações dietéticas incluem a redução das calorias totais provenientes de gordura para menos de 30% e de gordura saturada para < 7% para evitar a gordura trans; consumir menos de 300 mg de colesterol/dia, uma variedade de peixes oleosos duas vezes por semana ou mais frequentemente

Quadro 31-6

Avaliação de risco de 10 anos de eventos de DCV^a

HOMENS

FATORES DE RISCO E PONTOS DE DCV

PONTOS	IDADE	HDL (mg/dL)	COLESTEROL TOTAL (mg/dL)	PAS NÃO TRATADA (mmHg)	PAS TRATADA (mmHg)	FUMANTE	DIABÉTICO
- 2		60+		< 120			
- 1		50-59			0		
0	30-34	45-49	< 160	120-129	< 120	Não	Não
1		35-44	160-139	130-139			
2	35-39	< 35	200-239	140-159	120-129		
3			240-279	160+	130-139		Sim
4			280+		140-149	Sim	
5	40-44				160+		
6	45-49						
7							
8	50-54						
9							
10	55-59						
11	60-64						
12	65-69						
13							
14	70-74						
15	75+						

RISCO ESTIMADO DE DCV

PONTOS	RISCO	PONTOS	RISCO	PONTOS	RISCO
≤ - 3	< 1%	5	3,9%	13	15,6%
- 2	1,1%	6	4,7%	14	18,4%
- 1	1,4%	7	5,6%	15	21,6%
0	1,6%	8	6,7%	16	25,3%
1	1,9%	9	7,9%	17	29,4%
2	2,3%	10	9,4%	18+	> 30%
3	2,8%	11	11,2%		
4	3,3%	12	13,2%		

(continua)

e óleos/alimentos ricos em ácido α -linolênico (óleos de de canola, linhaça e de soja; linhaça e nozes) e restrição de bebidas açucaradas para menos de 36 onças*/semana para uma pessoa que consome diariamente 2.000 kcal.

A abordagem baseada no paciente para tratar a dislipidemia é projetada para prevenção primária e secundária e requer uma avaliação de risco, conforme descrito anteriormente (Quadro 31-6), e centra-se na diminuição do LDL-C e colesterol não HDL-C (Grundy e cols., 2004b). Fatores de risco não lipídicos, se presentes, devem ser tratados de forma adequada (Quadro 31-5). Para pacientes com níveis elevados de colesterol total, não HDL-C, LDL-C, ou triglicerídeos, ou valores reduzidos de HDL-C,

* N. de R.T. Aproximadamente 100 g.

o tratamento é ainda baseado no estado do fator de risco do paciente (Quadro 31-5), níveis de LDL-C e não HDL-C (Quadro 31-3) e cálculo do escore de risco de Framingham geral para CP (Quadro 31-6) de pacientes de prevenção primária com dois ou mais fatores de risco.

Todos os pacientes que preenchem os critérios para terapia de redução dos lipídeos devem receber instruções sobre as mudanças terapêuticas de estilo de vida. As restrições dietéticas incluem 7% ou menos de calorias dos ácidos graxos saturados e trans, 200 mg ou menos de colesterol ao dia, até 20% das calorias de ácidos graxos monoinsaturados, até 10% das calorias da gordura poliinsaturada e calorias de gordura total variando entre 25-35% das calorias totais. É particularmente importante fazer duas refeições com carne de peixe oleoso para pacientes após infarto do miocárdio, devido a uma redução considerável no risco de morte cardíaca

Quadro 31-6

Avaliação de risco de 10 anos de eventos de DCV^a (Continuação)

MULHERES

FATORES DE RISCO E PONTOS DE DCV

PONTOS	IDADE	HDL (mg/dL)	COLESTEROL TOTAL (mg/dL)	PAS NÃO TRATADA (mmHg)	PAS TRATADA (mmHg)	FUMANTE	DIABÉTICO
≤ -3				< 120			
-2		60+					
-1		50-59			< 120		
0	30-34	45-49	<160	120-129		Não	Não
1		35-44	160-199	130-139			
2	35-39	< 35		140-149	120-129		
3			200-239		130-139	Sim	
4	40-44		240-279	150-159			Sim
5	45-49		280+	160+	140-149		
6					150-159		
7	50-54				160+		
8	55-59						
9	60-64						
10	65-69						
11	70-74						
12	75+						

RISCO ESTIMADO DE DCV

PONTOS	RISCO	PONTOS	RISCO	PONTOS	RISCO
≤ -2	< 1%	6	3,3%	14	11,7%
-1	1,0%	7	3,9%	15	13,7%
0	1,2%	8	4,5%	16	15,9%
1	1,5%	9	5,3%	17	18,5%
2	1,7%	10	6,3%	18	21,5%
3	2,0%	11	7,3%	29	24,8%
4	2,4%	12	8,6%	20	28,5%
5	2,8%	13	10,0%	21+	>30%

^aD'Agostino e cols., 2008. DCV, doença cardiovascular; HDL, lipoproteínas de alta densidade; PAS, pressão arterial sistólica.

Reproduzido, com permissão, D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ e cols. *General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham Heart Study. Circulation*, 2008, 117:743-753.

súbita. Os pacientes com CP ou um equivalente dela (doença periférica ou doença vascular da carótida sintomática, aneurisma da aorta abdominal, risco de CP de 10 anos > 20% ou diabetes melito) devem começar imediatamente a terapia farmacológica apropriada de redução dos lipídeos, independentemente dos níveis basais de LDL-C. Os pacientes sem CP ou equivalente de CP devem ser tratados com aconselhamento sobre o estilo de vida (dieta, exercício físico, controle do peso) durante 3-6 meses antes de se implementar a terapia farmacológica.

Antes de iniciar a terapia farmacológica, é preciso excluir as causas secundárias de hiperlipidemia. A maioria das causas secundárias (Quadro 31-7) pode ser excluída ao verificar a história de medicações do paciente e determinar o nível sérico de creatinina, efetuar provas de função hepática, glicose em jejum e níveis de hormônio tireoestimulante. O tratamento do distúrbio que causa dislipidemia secundária pode evitar a necessidade de tratamento com fármacos hipolipidêmicos.

Biologia da parede arterial e estabilidade da placa

A disponibilidade de agentes de redução de lipídeos mais efetivos e a melhor compreensão da aterogênese ajudaram a provar que a terapia agressiva para reduzir os lipídeos possui efeitos benéficos além daqueles obtidos pela simples redução da deposição de lipídeos na parede arterial. A redução agressiva dos lipídeos resulta apenas em aumentos muito pequenos no diâmetro do lúmen, mas ela diminui prontamente os eventos coronarianos agudos (Cannon e cols., 2004). As lesões que causam 60% ou menos de oclusão são responsáveis por mais de dois terços dos eventos agudos. A terapia agressiva de redução dos lipídeos pode evitar os eventos agudos graças

Quadro 31-7

Causas secundárias de dislipidemia

DISTÚRPIO	PRINCIPAL EFEITO LIPÍDICO
Diabetes melito	Triglicerídeos > colesterol; baixos níveis de HDL-C
Síndrome nefrótica	Triglicerídeos habitualmente > colesterol
Consumo de álcool	Triglicerídeos > colesterol
Uso de contraceptivos	Triglicerídeos > colesterol
Uso de estrogênio	Triglicerídeos > colesterol
Excesso de glicocorticoides	Triglicerídeos > colesterol
Hipotireoidismo	Colesterol > triglicerídeos
Doença hepática obstrutiva	Colesterol > triglicerídeos
HDL-C, colesterol das lipoproteínas de alta densidade.	

a seus efeitos positivos sobre a parede arterial; corrige a disfunção endotelial e a reatividade vascular anormal (espasmo) e melhora a estabilidade da placa.

As lesões ateroscleróticas que contêm um núcleo lipídico grande, inúmeros macrófagos e um capuz fibroso pouco formado tendem à ruptura da placa e à trombose aguda. A redução agressiva dos lipídeos parece alterar a arquitetura das placas, resultando em menos lipídeos, menor número de macrófagos e maior capuz fibroso rico em colágeno e em células musculares lisas. A estabilização da suscetibilidade das placas à trombose parece constituir um resultado direto da redução de LDL-C e um resultado indireto das alterações no metabolismo do colesterol e das lipoproteínas ou na biologia da parede arterial (ver “Outros efeitos cardioprotetores além da redução das LDL”, posteriormente nesse capítulo).

Quem e quando tratar?

Os estudos clínicos em grande escala com estatinas forneceram novos dados sobre quais os pacientes com dislipidemia que devem ser tratados e quando o tratamento deve ser iniciado.

Sexo. Tanto os homens quanto as mulheres com ou sem um evento de doença vascular anterior beneficiam-se da terapia de redução dos lipídeos (*Heart Protection Study Collaborative Group*, 2002; Ridker e cols., 2008). Hoje, as estatinas, mais que a terapia de reposição hormonal, constituem a terapia farmacológica de primeira linha para reduzir os lipídeos e prevenir eventos de CP em mulheres após a menopausa. Essa recomendação reflete o aumento de morbidade por CP em mulheres de idade mais avançada com CP estabelecida que foram tratadas com terapia de reposição hormonal (Capítulo 40).

Idade. Idade acima dos 45 anos nos homens e dos 55 anos nas mulheres é considerada um fator de risco para CP.

Os estudos clínicos realizados com estatinas mostraram que os pacientes com menos de 65 anos de idade beneficiam-se da terapia tanto quanto pacientes mais jovens. Na verdade, naqueles com mais de 70 anos, a redução da mortalidade absoluta é chocante se comparada com indivíduos de 55 anos de idade (Afilalo e cols., 2008; Diamond e Kaul, 2008). A idade avançada não é motivo para deixar de instituir uma terapia medicamentosa em uma pessoa sadia nos demais aspectos.

Pacientes com doença vascular cerebral. Na maioria dos estudos de observação, os níveis plasmáticos de colesterol exibem uma correlação positiva com o risco de acidente vascular encefálico isquêmico. Em estudos clínicos, as estatinas reduziram o acidente vascular encefálico e os ataques isquêmicos transitórios em pacientes com e sem CP (Amarenco e Labreuche, 2009).

Pacientes com doença vascular periférica. As estatinas previnem os eventos de CP e podem melhorar a distância de caminhada em pacientes com doença vascular periférica (Aung e cols., 2007).

Pacientes hipertensos e fumantes. A redução relativa do risco de eventos coronários em experimentos com estatina de pacientes hipertensos assemelha-se àquela de indivíduos sem hipertensão (Franz e cols., 2008). O risco relativo é reduzido mais em fumantes em experimentos clínicos com estatina do que em não fumantes (Cheung e cols., 2004).

Diabetes melito tipo 2. Os pacientes com diabetes melito tipo 2 beneficiam-se significativamente de uma redução agressiva dos lipídeos (ver “Tratamento de pacientes com diabetes tipo 2”, posteriormente nesse capítulo) (*Cholesterol Treatment Trialists’ Collaborators*, 2008; *Heart Protection Study Collaborative Group*, 2003).

Pacientes após infarto do miocárdio ou com revascularização. Uma vez estabelecido o diagnóstico de CP, é essencial começar a terapia de redução dos lipídeos (diretrizes do NCEP: meta do LDL-C < 70 mg/dL para pacientes de risco muito alto) (Grundy e cols., 2004b). A obediência do paciente à terapia medicamentosa melhora acen tuadamente se o tratamento for iniciado no hospital. A terapia com estatina administrada antes de angioplastia reduz a necessidade de procedimentos relacionados com risco de infarto do miocárdio e a necessidade de repetição de revascularização (Ebrahimi e cols., Zhang e cols., 2010). A terapia com estatina também melhora o desfecho a longo prazo após cirurgia de derivação.

Os níveis de colesterol podem ser excessivamente reduzidos?

Existem níveis de LDL-colesterol e de colesterol total abaixo dos quais começam a surgir consequências adversas para a saúde? A princípio, os estudos de observação foram confusos. Nos EUA e na Europa Ocidental, níveis baixos de colesterol foram associados a um aumento de mortalidade não cardíaca por doença pulmonar

crônica, doença hepática crônica, câncer (muitos locais primários) e acidente vascular encefálico hemorrágico; dados subsequentes indicam que são as doenças não cardíacas que causam os baixos níveis plasmáticos de colesterol e não o contrário. Uma exceção pode ser o acidente vascular encefálico hemorrágico. No estudo clínico Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT), o acidente vascular encefálico hemorrágico ocorreu mais frequentemente em pacientes hipertensos com níveis de colesterol total < 160 mg/dL; entretanto, a maior incidência de acidente vascular encefálico hemorrágico foi mais que compensada pela redução do risco de CP devido aos baixos níveis de colesterol. Uma metanálise recente da eficácia da estatina na prevenção de AVE recorrente encontrou um aumento do risco de AVE hemorrágico subsequente entre pacientes com AVE hemorrágico anterior que também receberam estatina. No entanto, o risco de AVE aterotrombótico foi reduzido em proporção ao grau de redução do colesterol com terapia com estatina (Amarencio e Lavreuche, 2009).

A abetalipoproteinemia e a hipobetalipoproteinemia, dois distúrbios raros associados a níveis de colesterol total extremamente baixos, são elucidativas, visto que os indivíduos acometidos apresentam um risco reduzido de CP e nenhum aumento na taxa de mortalidade não cardíaca. Os pacientes que são homozigotos para as mutações que causam esses distúrbios apresentam níveis de colesterol total < 50 mg/dL e níveis de triglicerídeos < 25 mg/dL. Com o advento de agentes mais eficazes para redução do colesterol, tem sido possível testar os benefícios e os riscos de reduzir os níveis de LDL-C abaixo de 50 mg/dL (Ridker e cols., 2008). Níveis menores de LDL-C traduzem-se em maiores reduções dos eventos clínicos sem qualquer aumento dos eventos adversos.

Tratamento de pacientes com diabetes tipo 2

O diabetes melito constitui um indicador independente de alto risco de CP. A morbidade por CP é 2-4 vezes mais alta em pacientes com diabetes que em não diabéticos. O controle da glicose é essencial, mas proporciona apenas um benefício mínimo com relação à prevenção de CP. O tratamento agressivo da dislipidemia diabética com dieta, controle do peso e fármacos é decisivo na redução do risco.

A dislipidemia diabética caracteriza-se habitualmente por níveis elevados de triglicerídeos, baixos níveis de HDL-C e elevação moderada do colesterol total e LDL-C. De fato, os diabéticos sem CP diagnosticada apresentam o mesmo nível de risco que os não diabéticos com CP estabelecida. Por conseguinte, as diretrizes de tratamento da dislipidemia para pacientes diabéticos são iguais àsquelas de pacientes com CP, independentemente de o paciente diabético ter sofrido ou não um evento de CP (*The Expert Panel*, 2002). A *American Diabetes Association* recomenda novos alvos lipídicos terapêuticos para diabéticos. Além dos alvos para LDL-C e não HDL-C, dois alvos para apoB de plasma total foram estabelecidos com base no nível de risco de DCV (Brunzell e cols., 2008).

Os ensaios clínicos com estatinas estabeleceram claramente que as mortalidades total e por doença vascular foram reduzidas nos diabéticos como consequência da prevenção de eventos de DCV (*Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators*, 2008). Um experimento recentemente concluído comparando a terapia com

estatina com a terapia com estatina mais fenofibrato fornecerá os primeiros dados de desfecho para terapia de combinação de estatina com fibrato em pacientes com diabetes tipo 2 (Ginsberg e cols., 2007).

Síndrome metabólica

Existe um risco aumentado de CP associado ao estado pré-diabético resistente à insulina, descrito pela expressão “síndrome metabólica”, que consiste em uma constelação de cinco fatores de risco de CP (Quadro 31-8).

Dos cinco fatores de risco, a obesidade abdominal é definida por valores específicos de cada etnia da circunferência da cintura (Alberti e cols., 2009). Uma alternativa para avaliar os cinco critérios que identificam a síndrome metabólica é determinar a proporção das concentrações de triglicerídeos de jejum divididas pelo HDL-C. Os valores maiores que 3,5 preveem resistência à insulina de maneira tão eficaz quanto atender aos critérios para diagnóstico de síndrome metabólica (McLaughlin e cols., 2005). A prevalência da síndrome metabólica entre pacientes com doença vascular prematura pode atingir 50%. O tratamento deve concentrar-se na perda de peso e no aumento da atividade física, visto que o excesso de peso ou a obesidade costumam impedir uma redução ótima dos fatores de risco. Deve-se instituir também um tratamento específico para os níveis aumentados de LDL-C, não HDL-C e triglicerídeos e os baixos níveis de HDL-C.

Quadro 31-8

Identificação clínica da síndrome metabólica

FATOR DE RISCO	NÍVEL DE DEFINIÇÃO
Obesidade abdominal ^a	Circunferência da cintura ^b
Homens	> 102 cm
Mulheres	> 88 cm
Triglicerídeos	≥ 150 mg/dL
HDL-C	
Homens	< 40 mg/dL
Mulheres	< 50 mg/dL
Pressão arterial	≥ 130/≥ 85 mmHg
Glicose em jejum	> 110 mg/dL ^b

As diretrizes do NCEP de 2001 definem a síndrome metabólica pela presença de três ou mais desses fatores de risco. NOTA: HDL-C, colesterol das lipoproteínas de alta densidade.

^aO excesso de peso e a obesidade estão associados a resistência à insulina e à síndrome metabólica. Entretanto, a presença de obesidade abdominal está mais altamente correlacionada com os fatores de risco metabólicos que um índice de massa corporal elevado. Por conseguinte, recomenda-se a simples medida da circunferência da cintura para identificar o componente de peso corporal da síndrome metabólica.

^bAlguns pacientes do sexo masculino podem desenvolver múltiplos fatores de risco metabólicos quando o aumento da circunferência da cintura é apenas marginal (p. ex., 94-102 cm). Esses pacientes podem exibir uma forte contribuição genética para a resistência à insulina e, como os homens com aumentos categóricos da circunferência da cintura, devem beneficiar-se de mudanças nos hábitos de vida. Há uma variação étnica nos valores da circunferência da cintura que definem a obesidade abdominal (Alberti e cols., 2009). HDL-C, colesterol da lipoproteína de alta densidade. De *The Expert Panel*, 2002.

Verifica-se um aumento do risco de CP na presença de níveis de triglicerídeos > 150 mg/dL. São reconhecidas três categorias de hipertrigliceridemia (Quadro 31-4) e recomenda-se o tratamento com base no grau de elevação. A perda de peso, o aumento do exercício físico e a restrição de álcool são importantes para todos os pacientes com hipertrigliceridemia. A meta do LDL-C deve ser alcançada com base nos fatores de risco de cada paciente ou no estado da CP (Quadro 31-3). Se os triglicerídeos permanecerem > 200 mg/dL após ter alcançado a meta do LDL-C, pode-se obter uma redução adicional dos triglicerídeos ao aumentar a dose de estatina ou de niacina. Pode ser necessária a terapia de combinação (estatina mais niacina ou estatina mais fibrato), porém é preciso ter cautela com essas combinações para evitar o desenvolvimento de miopatia (ver “Estatinas em combinação com outros fármacos que reduzem os lipídeos”, adiante nesse capítulo).

Tratamento dos baixos níveis de HDL-C. Os baixos níveis de HDL-C constituem o fator de risco mais frequente para CP prematura. Em um estudo de homens com CP documentada por angiografia, cerca de 60% apresentam níveis de HDL-C < 35 mg/dL, enquanto apenas 25% exibiram níveis de LDL-C > 160 mg/dL. Em homens mais velhos com CP, 38% apresentam níveis de HDL-C < 35 mg/dL e 66% têm HDL-C < 40 mg/dL. Os indivíduos com níveis “normais” de colesterol < 200 mg/dL, porém com baixos níveis de HDL-C (< 40 mg/dL), apresentam tanto risco de CP quanto os indivíduos com níveis mais altos de colesterol (230-260 mg/dL) e HDL-C mais normal (40-49 mg/dL). Em um estudo recente de pacientes com CP internados em hospitais com síndrome coronariana aguda entre 2000 e 2006, níveis baixos de HDL-C foram claramente documentados como o fator de risco relacionado com lipídeos mais prevalente (Sachdeva e cols., 2009). Em experimentos clínicos que empregam estatinas para baixar o LDL-C, o nível de HDL-C foi documentado como risco substancialmente moderado (Jafri e cols., 2009).

Em pacientes com baixos níveis de HDL-C, a relação colesterol total:HDL-C constitui um indicador particularmente útil de risco de CP (Bersot, 2003). Estudos observacionais sugerem que uma relação favorável é $\leq 3,5$, enquanto uma relação de $> 4,5$ está associada a aumento do risco (Quadro 31-9). Entretanto, os resultados de uma análise *post hoc* da relação entre os níveis de HDL-C e o benefício do tratamento da terapia com estatina sugerem que há benefício substancial associado a uma razão colesterol total:HDL-C < 3 (Barter e cols., 2007). Os homens norte-americanos, que constituem um grupo de alto risco, apresentam uma relação típica de aproximadamente 4,5. Os pacientes com baixos níveis de HDL-C podem ter o que consideramos níveis “normais” de colesterol total e de LDL-colesterol; entretanto, em virtude dos baixos níveis de HDL-C, esses pacientes podem correr alto risco, com base na relação colesterol total:HDL-C (*p. ex.*, colesterol total de 180 mg/dL; HDL-C de 30 mg/dL; relação de 6). Um nível de colesterol total desejável em pacientes com baixos níveis de HDL-C pode ser consideravelmente < 200 mg/dL, em particular pelo fato de que os pacientes com baixos níveis de HDL-C também podem apresentar níveis moderadamente elevados de triglicerídeos, podendo refletir níveis aumentados de lipoproteínas remanescentes aterogênicas. Os pacientes com níveis médios ou baixos de LDL-C, baixos de HDL-C e alta relação de colesterol total:HDL-C beneficiaram-se do tratamento (Barter e cols., 2007).

O tratamento de pacientes com baixos níveis de HDL-C concentra-se na redução do LDL-C para o nível-alvo, com base no fator de risco do paciente ou no estado da CP (Quadro 31-4) e em uma redução do VLDL-colesterol (estimado ao se dividir o nível plasmático de triglicerídeo por 5) < 30 mg/dL para atingir o alvo para não HDL-C. Os resultados satisfatórios do tratamento consistem em uma relação de colesterol total:HDL-C de 3,5 ou menos (Quadro 3-9). Os pacientes com relação colesterol total:HDL-C $> 4,5$ correm risco mesmo se os níveis “não HDL-C” (LDL-C e VLDL-colesterol) encontram-se dentro dos valores-alvo recomendados pelas diretrizes de NCEP de 2001. Por conseguinte, é útil basear o tratamento de pacientes com baixos níveis de HDL-C tanto nos níveis de LDL-C e não HDL-C quanto na relação colesterol total:HDL-C (Quadros 31-3 e 31-8) (Bersot e cols., 2003).

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DISLIPIDEMIA

Estatinas

As estatinas são os agentes mais efetivos e mais bem tolerados para o tratamento da dislipidemia. Esses fármacos

Quadro 31-9

Diretrizes baseadas nos níveis de LDL-C e na relação colesterol total:HDL-C para tratamento de pacientes com baixos níveis de HDL-C^a

CATEGORIA DE RISCO	METAS			MUDANÇA NO ESTILO DE VIDA INICIADA PARA			TERAPIA FARMACOLÓGICA INICIADA PARA		
	LDL-C		TC:HDL-C	LDL-C		TC:HDL-C	LDL-C		TC:HDL-C
CP ou equivalente	< 100	e	$< 3,5$	≥ 100	ou	$\geq 3,5$	≥ 100	ou	$\geq 3,5$
2+ fatores de risco	< 130	e	$< 4,5$	≥ 130	ou	$\geq 4,5$	≥ 130	ou	$\geq 6,0$
0-1 fator de risco	< 160	e	$< 5,5$	≥ 160	ou	$\geq 5,5$	≥ 160	ou	$\geq 7,0$

CP, coronariopatia; HDL-C, colesterol das lipoproteínas de alta densidade; LDL-C, colesterol das lipoproteínas de baixa densidade; TC, colesterol total.
^aUnidades para LDL-C: mg/dL

são inibidores competitivos da HMG-CoA redutase, que catalisa uma etapa inicial e limitante de velocidade na biossíntese do colesterol. As estatinas mais potentes (p. ex., atorvastatina, sinvastatina e rosuvastatina) em doses mais altas também podem reduzir os níveis de triglicerídeos causados pela elevação dos níveis de VLDL. Algumas estatinas também estão indicadas para elevar os níveis de HDL-C, embora a importância clínica desses efeitos sobre o HDL-C ainda não tenha sido comprovada.

Múltiplos estudos clínicos bem controlados documentaram a eficácia e a segurança da sinvastatina, da pravastatina, da lovastatina e da atorvastatina na redução dos eventos fatais e não fatais de CP, acidente vascular encefálico e mortalidade total (*Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators*, 2005; Ridker e cols., 2008). As taxas de eventos adversos nos estudos clínicos das estatinas foram iguais nos grupos de placebo e naqueles que receberam o fármaco.

História. As estatinas foram isoladas de um fungo, *Penicillium citrinum*, e identificadas como inibidoras da biossíntese de colesterol em 1976, por Endo e colaboradores. Estudos subsequentes conduzidos por Brown e Goldstein estabeleceram que as estatinas atuam

mediante a inibição da HMG-CoA redutase. A primeira estatina estudada em seres humanos foi a *compactina*, renomeada *mevastatina*, que demonstrou o potencial terapêutico dessa classe de fármacos. Alberts e colaboradores, na Merck, desenvolveram a primeira estatina aprovada para uso em seres humanos, a lovastatina (antigamente conhecida como mevinolina), que foi isolada do *Aspergillus terreus*. Dispõe-se também de seis outras estatinas. A pravastatina e a sinvastatina são derivados quimicamente modificados da lovastatina (Figura 31-2). A atorvastatina, a fluvastatina, a rosuvastatina e a pitavastatina são compostos sintéticos estruturalmente distintos.

Uma levedura que cresce no arroz, *Monascus purpureus*, produz uma série de compostos, sendo que um deles, monacolina K, é um inibidor de HMG-CoA redutase e é quimicamente idêntico à lovastatina. Os produtos de venda livre conhecidos como levedura vermelha do arroz, contêm monacolina K. Assim como ocorre com muitos nutracêuticos, o teor de princípio ativo pode variar e essas preparações devem ser usadas com grande cautela.

Química. As fórmulas estruturais da estatina original (mevastatina) e das seis estatinas atualmente disponíveis nos EUA são apresentadas na Figura 31-2, juntamente com a reação (conversão da HMG-CoA a mevalonato) catalisada pela HMG-CoA redutase, a enzima que elas inibem competitivamente. As estatinas possuem um grupo lateral

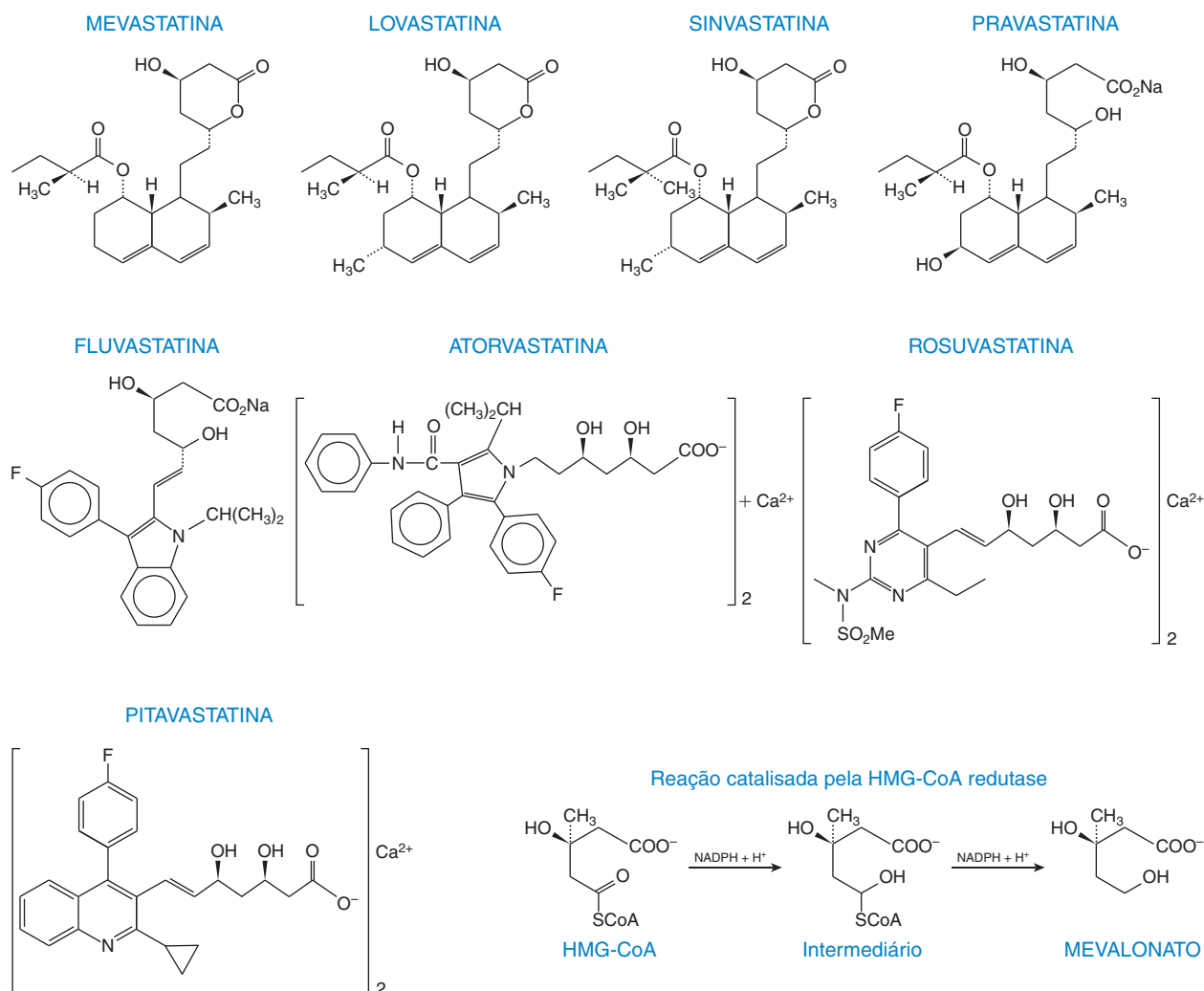


Figura 31-2 Estruturas químicas das estatinas e a reação catalisada pela HMG-CoA redutase.

estruturalmente semelhante à HMG-CoA. A mevastatina, a lovastatina, a sinvastatina e a pravastatina são metabólitos fúngicos, e cada uma contém um anel hexaidronaftaleno. A lovastatina difere da mevastatina pela presença de um grupo metil no carbono 3. Existem duas cadeias laterais principais. Uma delas é um éster metilbutirato (lovastatina e pravastatina) ou um éster dimetilbutirato (sinvastatina). A outra contém um hidroxiácido, que forma um análogo de seis membros do composto intermediário na reação da HMG-CoA redutase (Figura 35-3). A fluvastatina, a atorvastatina, rosuvastatina e a pitavastatina são compostos totalmente sintéticos, que contém uma cadeia lateral de ácido heptanoico, que forma um análogo estrutural do intermediário da HMG-CoA. Em consequência de sua semelhança estrutural com a HMG-CoA, as estatinas são inibidores competitivos reversíveis do substrato natural da enzima, a HMG-CoA. A constante de inibição (K_i) das estatinas encontra-se na faixa de 1 nM; a constante de dissociação da HMG-CoA é três ordens de magnitude mais alta.

A lovastatina e a sinvastatina são pró-fármacos de lactona, que são modificados no fígado nas formas ativas de hidroxiácido. Como são lactonas, são menos solúveis em água que as outras estatinas, diferença que parece ter pouca ou nenhuma importância clínica. A pravastatina (um ácido na forma ativa), a fluvastatina (sal sódico) e a atorvastatina e rosuvastatina e pitavastatina (sais de cálcio) são todas administradas na forma ativa de anel aberto.

Mecanismo de ação. As estatinas exercem seu efeito principal — redução dos níveis de LDL — graças a uma porção semelhante ao ácido mevalônico, que inibe competitivamente a HMG-CoA redutase. Ao reduzir a conversão da HMG-CoA em mevalonato, as estatinas inibem uma etapa inicial e limitante de velocidade na biossíntese do colesterol.

As estatinas afetam os níveis sanguíneos de colesterol ao inibir a síntese hepática de colesterol, resultando em aumento da expressão do gene do receptor de LDL. Em resposta ao conteúdo reduzido de colesterol livre no interior dos hepatócitos, as SREBP ligadas à membrana são clivadas por uma protease e translocadas até o núcleo. A seguir, os fatores de transcrição ligam-se ao elemento de resposta ao esterol do gene do receptor de LDL, intensificando a transcrição e aumentando a síntese dos receptores de LDL (Horton e cols., 2002). A degradação dos receptores de LDL também é reduzida. O maior número de receptores de LDL sobre a superfície dos hepatócitos resulta em remoção aumentada das LDL do sangue, diminuindo assim os níveis de LDL-C.

Alguns estudos sugeriram que as estatinas também podem reduzir os níveis de LDL ao aumentar a remoção dos precursores das LDL (VLDL e IDL) e diminuir a produção hepática de VLDL. Como os remanescentes de VLDL e as IDL são enriquecidos com apoE, um aumento induzido pelas estatinas no número de receptores de LDL, que reconhecem tanto a apoB-100 quanto a apoE, aumenta a depuração desses precursores de LDL. Acredita-se que a redução na produção hepática de VLDL induzida pelas estatinas seja mediada pela síntese diminuída de colesterol, um componente necessário das VLDL. Esse mecanismo também é provavelmente responsável pelo efeito das estatinas na redução dos triglicerídeos e pode responder ainda pela redução (cerca de 25%) dos níveis de LDL-C em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigota tratados com 80 mg de atorvastatina ou de sinvastatina.

Redução dos triglicerídeos pelas estatinas. Níveis de triglicerídeos > 250 mg/dL são consideravelmente reduzidos pelas estatinas, e a redução percentual obtida assemelha-se à redução percentual dos níveis de LDL-C. Por conseguinte, os pacientes com hipertrigliceridemia que tomam as doses mais altas das estatinas mais potentes conseguem uma redução de 35-45% nos níveis de LDL-C e uma redução semelhante dos níveis de triglicerídeos em jejum (Hunninghake e cols., 2004). A eficácia da redução dos triglicerídeos pela pitavastatina em pacientes com níveis basais de triglicerídeos iguais ou superiores a 250 mg/dL é atualmente desconhecida.

Efeito das estatinas sobre os níveis de HDL-C. A maioria dos estudos de pacientes tratados com estatinas tem excluído sistematicamente os pacientes com baixos níveis de HDL-C. Em estudos de pacientes com níveis elevados de LDL-C e níveis apropriados de HDL-C de acordo com o sexo (40-50 mg/dL para homens; 50-60 mg/dL para mulheres), foi observado um aumento dos níveis de HDL-C de 5-10%, independentemente da dose ou da estatina administrada. Entretanto, em pacientes com níveis reduzidos de HDL-C (< 35 mg/dL), as estatinas podem diferir quanto a seus efeitos sobre os níveis de HDL-C. A sinvastatina, em sua dose mais alta de 80 mg, aumenta os níveis de HDL-C e apoA-I mais que uma dose comparável de atorvastatina (Crouse e cols., 2000). Em estudos preliminares de pacientes com hipertrigliceridemia e baixos níveis de HDL-C, a rosuvastatina parece elevar os níveis de HDL-C em até 15-20% (Hunninghake e cols., 2004). São necessários mais estudos para verificar se os efeitos das estatinas sobre os níveis de HDL-C em pacientes com baixos níveis de HDL-C são clinicamente significativos.

Efeitos das estatinas sobre os níveis de LDL-C. As estatinas reduzem os níveis de LDL-C em 20-55%, dependendo da dose e da estatina utilizada. Em estudos clínicos de grande porte comparando os efeitos de várias estatinas, as doses equivalentes parecem ser de 5 mg de sinvastatina = cerca de 15 mg de lovastatina = cerca de 15 mg de pravastatina = cerca de 40 mg de fluvastatina (Pedersen e Tobert, 1996); 20 mg de sinvastatina = cerca de 10 mg de atorvastatina (Jones e cols., 1998) (Crouse III e cols., 1999) e 20 mg de atorvastatina = 10 mg de rosuvastatina (Jones e cols., 2003). A análise das relações entre dose e resposta para todas as estatinas mostra que a eficácia da redução dos níveis de LDL-C é log-linear; ocorre redução de cerca de 6% (a partir dos valores basais) a cada duplicação da dose (Jones e cols., 1998; Pedersen e Tobert, 1996). Os efeitos máximos sobre os níveis plasmáticos de colesterol são alcançados em 7-10 dias.

O Quadro 31-10 fornece informações sobre as doses de estatinas necessárias para reduzir os níveis de LDL-C em 20-55%. As reduções fracionárias obtidas com as várias doses são iguais, independentemente do valor absoluto do nível basal de LDL-C. As estatinas mostraram-se efetivas em quase todos os pacientes com níveis elevados de LDL-C. A exceção é observada em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigota, que apresentam respostas muito atenuadas às doses habituais de estatinas, visto que ambos os alelos do gene do receptor de LDL codificam receptores de LDL disfuncionais; a resposta parcial nesses pacientes deve-se a uma redução na síntese hepática de VLDL associada à inibição da síntese de colesterol mediada pela HMG-CoA redutase. A terapia com estatinas não diminui os níveis de Lp(a).

Outros efeitos cardioprotetores potenciais além da redução das LDL. Embora as estatinas exerçam claramente seus principais efeitos sobre a CP ao reduzir os níveis de LDL-C e melhorar o perfil lipídico, refletido pelos níveis plasmáticos de colesterol, inúmeros efeitos

Quadro 31-10

Doses (mg) de estatinas necessárias para obter várias reduções no colesterol das lipoproteínas de baixa densidade a partir dos valores basais

	20-25%	26-30%	31-35%	36-40%	41-50%	51-55%
Atorvastatina	—	—	10	20	40	80
Fluvastatina	20	40	80			
Lovastatina	10	20	40	80		
Pitavastatina		1	2	4		
Pravastatina	10	20	40			
Rosuvastatina	—	—	—	5	10	20, 40
Sinvastatina	—	10	20	40	80	

potencialmente cardioprotetores estão sendo atribuídos a esses fármacos (Liao, 2005). Entretanto, os mecanismos envolvidos nas outras ações das estatinas, além da redução dos lipídeos, não foram estabelecidos, e não se sabe se esses efeitos pleiotrópicos potenciais representam um efeito de ação da classe, diferem entre as estatinas ou são relevantes do ponto de vista biológico ou clínico. Até que essas questões sejam resolvidas, a seleção de uma estatina específica não deve basear-se em qualquer um de seus efeitos. Entretanto, a importância potencial dos papéis não lipídicos das estatinas merece alguma discussão.

Estatinas e função endotelial. Diversos estudos estabeleceram que o endotélio vascular desempenha um papel dinâmico na vasoconstrição/relaxamento. A hipercolesterolemia afeta adversamente os processos pelos quais o endotélio modula o tônus arterial. A terapia com estatinas aumenta a produção endotelial do vasodilatador óxido nítrico, resultando em melhora da função endotelial. A terapia com estatinas melhora a função endotelial, independentemente de alterações observadas nos níveis plasmáticos de colesterol.

Estatinas e estabilidade da placa. A vulnerabilidade das placas à ruptura e trombose tem maior relevância clínica do que o grau de estenose causada (Corti e cols., 2003). As estatinas afetam a estabilidade da placa de diversas maneiras. Elas inibem a infiltração de monócitos na parede arterial e inibem a secreção de metaloproteínas da matriz *in vitro* por macrófagos. As metaloproteínas degradam os componentes extracelulares da matriz e, portanto, enfraquecem o capuz fibroso das placas ateroscleróticas.

As estatinas também parecem modular a celularidade da parede arterial ao inibir a proliferação das células musculares lisas e aumentar a apoptose. Há controvérsias quanto ao fato de tais efeitos serem benéficos ou prejudiciais se ocorrerem *in vivo*. A proliferação reduzida de células musculares lisas e o aumento da apoptose poderiam retardar a hiperplasia inicial e a reestenose, mas também poderiam enfraquecer o capuz fibroso e desestabilizar a lesão. É interessante assinalar que a supressão da proliferação celular induzida por estatinas e a indução da apoptose foram estendidas para a biologia tumoral. Os efeitos das estatinas sobre a biossíntese de isoprenoides e a prenilação de proteínas associada à síntese reduzida do precursor do colesterol, o mevalonato, podem alterar o desenvolvimento de neoplasias malignas (Li e cols., 2003; Wong e cols., 2002;).

Estatinas e inflamação. O reconhecimento da importância dos processos inflamatórios na aterogênese é cada vez maior, e as estatinas podem desempenhar um papel anti-inflamatório (Libby e Aikawa, 2003). As estatinas diminuíram o risco de CP e os níveis de PCR

(um marcador independente da inflamação e alto risco de CP), independentemente da redução dos níveis de colesterol (Libby e Aikawa, 2003; Libby e Ridker, 2004). O peso corporal e a síndrome metabólica estão associados a níveis elevados de PCR altamente sensível, levando alguns pesquisadores a sugerirem que a PCR pode constituir simplesmente um marcador de obesidade e de resistência à insulina (Pearson e cols., 2003). Ainda não foi estabelecido se a proteína C-reativa constitui simplesmente um marcador da inflamação ou se ela contribui para a patogenia da aterosclerose. A utilidade clínica da determinação da PCR com ensaios “altamente sensíveis” parece limitar-se aos indivíduos para prevenção primária com risco de 10 anos moderado (10-20%) de sofrer um evento de CP. Níveis de PCR altamente sensível ≥ 3 mg/L sugerem que esses pacientes devem ser tratados como sendo de prevenção secundária (Pearson e cols., 2003).

Estatinas e oxidação das lipoproteínas. A modificação oxidativa das LDL parece desempenhar um papel fundamental na mediação da captação de colesterol das lipoproteínas pelos macrófagos e em outros processos, incluindo citotoxicidade em lesões. As estatinas reduzem a suscetibilidade das lipoproteínas à oxidação tanto *in vitro* quanto *ex vivo*.

Estatinas e coagulação. A evidência mais persuasiva de um efeito redutor não lipídico de uma estatina é a redução mediada pela rosuvastatina nos eventos tromboembólicos venosos, um ponto final pré-especificado, em JUPITER. Esse experimento demonstrou uma redução de 43% nos eventos tromboembólicos em pacientes tratados com rosuvastatina, 20 mg/dia, comparados com placebo durante um período médio de acompanhamento de 1,9 anos (Glynn e cols., 2009). As estatinas reduzem a agregação plaquetária e diminuem o depósito de trombos plaquetários. Além disso, as diferentes estatinas exercem efeitos variáveis sobre os níveis de fibrinogênio. Os níveis plasmáticos elevados de fibrinogênio estão associados a um aumento na incidência de CP.

Absorção, metabolismo e excreção

Absorção pelo intestino delgado. Após administração oral, a absorção intestinal das estatinas é variável (30-85%). Todas as estatinas, à exceção da sinvastatina e da lovastatina, são administradas na forma de β -hidroxiácido, que é a forma que inibe a HMG-CoA redutase. A sinvastatina e a lovastatina são administradas na forma de lactonas inativas, que devem ser transformadas no fígado em seus respectivos β -hidroxiácidos, a sinvastatina ácida (SVA) e a lovastatina ácida (LVA). Ocorre extensa captação hepática de primeira passagem de todas as estatinas, mediada primariamente pelo transportador de ânions orgânicos OATP1B1 (ver Capítulo 5).

Em virtude da extensa captação hepática de primeira passagem, a biodisponibilidade sistêmica das estatinas e de seus metabólitos hepáticos variam de 5-30% da dose administrada. Os metabólitos de todas as estatinas, à exceção da fluvastatina e da pravastatina, exibem alguma atividade inibitória da HMG-CoA redutase (Bellosta e cols., 2004). Em condições de equilíbrio dinâmico, podem ser encontradas pequenas quantidades do fármaco original e de seus metabólitos produzidos no fígado na circulação sistêmica. Após a transformação das lactonas da sinvastatina e da lovastatina no fígado em SVA e LVA, pequenas quantidades desses inibidores ativos da HMG-CoA redutase, juntamente com pequenas quantidades das formas lactonas, podem ser encontradas na circulação sistêmica. No plasma, mais de 95% das estatinas e seus metabólitos estão ligados às proteínas, com exceção da pravastatina e de seus metabólitos, cuja ligação é de apenas 50% (Schachter, 2005).

Após uma dose oral, as concentrações plasmáticas das estatinas atingem um valor máximo em 1-4 h. As meias-vidas dos compostos originais são de 1-4 h, exceto no caso da atorvastatina e da rosuvastatina, que apresentam meias-vidas de cerca de 20 h e sinvastatina com uma meia-vida de aproximadamente 12 h (Jeiri e cols., 2007). As meias-vidas mais longas da atorvastatina e da rosuvastatina podem contribuir para sua maior eficácia na redução do colesterol (Corsini e cols., 1999). O fígado biotransforma todas as estatinas, e mais de 70% dos metabólitos das estatinas são excretados pelo fígado, com eliminação subsequente nas fezes (Bellosta e cols., 2004). A inibição, por outros fármacos, de OATP1B1, que transporta várias estatinas nos hepatócitos, e a inibição ou indução da CYP3A4 por uma variedade de agentes farmacológicos fornecem uma base racional para as interações medicamentosas que envolvem as estatinas (Shitara e Sugiyama, 2006).

Efeitos adversos e interações medicamentosas

Hepatotoxicidade. Os estudos de vigilância iniciais após a comercialização das estatinas revelaram uma elevação dos níveis de transaminases hepáticas para valores acima do triplo do limite superior da normalidade, com incidência de até 1%, que parece estar relacionada com a dose. Entretanto, nos estudos clínicos de resultado controlados por placebo, em que foram utilizadas doses de 10-40 mg de sinvastatina, lovastatina, fluvastatina, atorvastatina, pravastatina ou rosuvastatina, a incidência de elevações de três vezes nos níveis de transaminases hepáticas foi de 1-3% nos grupos de tratamento com o fármaco ativo e de 1,1% nos pacientes que receberam placebo (Law e cols., 2006; Ridker e cols., 2008). Não foi relatado caso algum de insuficiência hepática nesses estudos clínicos. Apesar de a hepatotoxicidade grave ser rara, foram notificados ao FDA 30 casos de insuficiência hepática associada ao uso de estatinas entre 1987 e 2000, ou seja, uma taxa de cerca de um caso por milhão de pessoas-anos de uso (Law e cols., 2006). Por conseguinte, é razoável determinar os níveis de alanina aminotransferase (ALT) em condições basais e posteriormente, quando clinicamente indicado.

Estudos observacionais e um estudo prospectivo sugerem que as elevações das transaminases em pacientes com doença gordurosa hepática não alcoólica e hepatite C não correm o risco de toxicidade hepática induzida pela estatina (Alqahtani e Sanchez, 2008; Chalasani e cols., 2004; Lewis e cols., 2007; Norris e cols., 2008). Isso é importante, pois muitos pacientes insulino-resistentes são afetados pela doença hepática gordurosa não alcoólica e têm transaminases elevadas. Como a resistência à insulina está associada a aumento do risco de DCV, os pacientes insulino-resistentes, especialmente aqueles com diabetes melito tipo 2, beneficiam-se da terapia hipolipemiante com estatinas (*Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators*, 2008). É reconfortante que esses pacientes com transaminases elevadas possam tomar estatinas com segurança.

Miopatia. O principal efeito adverso associado ao uso de estatinas é a miopatia (Wilke e cols., 2007). Entre 1987 e 2001, o FDA registrou 42 mortes decorrentes de rabdomiólise induzida por estatinas (à exceção da *cerivastatina*, que foi retirada do mercado no mundo inteiro). Trata-se de uma taxa de uma morte por milhão de prescrições (suprimento de 30 dias). Nos estudos clínicos de estatinas descritos anteriormente (na seção "Hepatotoxicidade"), a rabdomiólise ocorreu em oito pacientes que receberam o fármaco ativo *versus* cinco indivíduos aos quais foi administrado placebo. Entre os pacientes que receberam o fármaco ativo, em 0,17% os níveis de CK ultrapassaram 10 vezes o limite superior da normalidade; entre os indivíduos tratados com placebo, a incidência foi de 0,13%. Apenas 13 dos 55 indivíduos tratados com fármaco e 4 dos 43 indivíduos que receberam placebo com elevações de mais de 10 vezes nos níveis de CK relataram sintomas musculares (Law e cols., 2006).

O risco de miopatia e de rabdomiólise aumenta proporcionalmente com a dose de estatina e as concentrações plasmáticas. Por conseguinte, os fatores que inibem o catabolismo das estatinas estão associados a um aumento do risco de miopatia, incluindo idade avançada (em particular > 80 anos), disfunção hepática ou renal, períodos perioperatórios, doença multissistêmica (particularmente em associação a diabetes melito), pequeno tamanho corporal e hipotireoidismo sem tratamento (Pasternak e cols., 2002; Thompson e cols., 2003). O uso concomitante de fármacos que diminuem o catabolismo das estatinas ou interferem na captação hepática está associado a miopatia e rabdomiólise em 50-60% de todos os casos (Law e Rudnicka, 2006; Thompson e cols., 2003). Assim, evitar essas interações medicamentosas deve reduzir a miopatia e a rabdomiólise em cerca de metade (Law e Rudnicka, 2006). As interações mais comuns das estatinas ocorreram com fibratos, particularmente genfibrozila, 38%, ciclosporina, 4%; digoxina, 5%; varfarina, 4%; antibióticos macrolídeos, 3%, mibefradil, 2%; e antifúngicos azólicos, 1% (Thompson e cols., 2003). Outros fármacos que aumentam o risco de miopatia induzida por estatinas incluem a niacina (raramente), inibidores da protease do HIV, a amiodarona e a nefazodona (Pasternak e cols., 2002).

Existem diversos mecanismos farmacocinéticos pelos quais esses fármacos aumentam o risco de miopatia quando administrados concomitantemente com estatinas. A genfibrozila, o fármaco mais comumente associado à miopatia induzida por estatinas, inibe tanto a captação das formas ativas de hidroxiácido das estatinas nos hepatócitos pela OATP1B1 e interfere na transformação da maioria das estatinas pelas glicuronidases (Prueksaritanont e cols., 2002b; Prueksaritanont e cols., 2002c). Devido primariamente à inibição da captação hepática mediada pela OATP1B1, a coadministração de genfibrozila quase duplica as concentrações plasmáticas de ácidos hidroxi-estatinas (Neuvonen e cols., 2006). Outros fibratos, em particular o fenofibrato, não interferem na glicuronidação das estatinas e estão associados a um menor risco de miopatia quando administrados em associação à terapia com estatinas (para uma revisão das interações das estatinas com outros fármacos, ver Bellosta e cols., 2004 e Neuvonen e cols., 2006). A terapia concomitante com sinvastatina, 80 mg/dia, e fenofibrato, 160 mg/dia, não resulta em interação farmacocinética clinicamente significativa (Bergman e cols., 2004). Foram obtidos resultados semelhantes em um estudo da rosuvastatina em baixa dose, 10 mg/dia, mais fenofibrato, 67 mg 3 vezes/dia. Quando as estatinas são administradas com niacina, a miopatia é provavelmente causada por um aumento na inibição da síntese de colesterol do músculo esquelético (uma interação farmacodinâmica).

Fármacos que interferem na oxidação das estatinas são aqueles metabolizados primariamente pela CYP3A4, incluindo certos antibióticos macrolídeos (p. ex., *eritromicina*); antifúngicos azólicos (p. ex., *itraconazol*); ciclosporina; nefazodona, uma fenilpiperazina antidepressiva, e os inibidores da protease do HIV e amiodarona

(Alsheikh-ali e Karas, 2005; Bellosta e cols., 2004; Corsini, 2003). Essas interações farmacocinéticas estão associadas a concentrações plasmáticas aumentadas de estatinas e seus metabólitos ativos. A atorvastatina, a lovastatina e a sinvastatina são primariamente metabolizadas pela CYP3A4 e 3A5. A fluvastatina é metabolizada em sua maior parte (50-80%) pela CYP2C9 em metabólitos inativos, porém a CYP3A4 e a CYP2C8 também contribuem para seu metabolismo. Todavia, a pravastatina não é metabolizada em grau apreciável pelo sistema da CYP e é excretada de modo inalterado na urina. A pravastatina, a fluvastatina e a rosuvastatina não são extensamente metabolizadas pela CYP3A4. A pravastatina e a fluvastatina têm menos tendência a causar miopatia quando utilizadas com um dos fármacos predisponentes. Entretanto, devido ao relato de casos de miopatia com ambos os fármacos, os benefícios da terapia combinada com qualquer estatina devem ser cuidadosamente avaliados com relação ao risco de miopatia. Embora a rosuvastatina não seja transformada em grau apreciável por oxidação, foram relatados casos de miopatia, particularmente em associação ao uso concomitante de genfibrozila (Schneck e cols., 2004). A experiência com pitavastatina é limitada. Não há dados com relação a miopatia e rabdomiólise que possam ser associados a seu uso.

Apesar da raridade da elevação de 10 vezes de CK, muitos pacientes queixam-se de dores musculares (mialgias) enquanto tomam as estatinas. Não está claro se tais mialgias são causadas por tomar estatina. Em um ensaio clínico que envolveu 20.000 pacientes randomizados para a sinvastatina (40 mg/dia) ou placebo, observou-se, ao longo dos cinco anos do estudo, que um terço dos pacientes queixava-se de mialgia pelo menos uma vez, independentemente de ser o fármaco ativo ou o placebo que estava sendo tomado (*Heart Protection Study Collaborative Group*, 2002).

A substituição de vitamina D em pacientes com deficiência de vitamina D supostamente reduz as mialgias associadas à estatina e melhora a tolerância a ela (Alves e cols., 2009). A observação deve ser confirmada, mas é potencialmente significativa, porque a deficiência de vitamina D está associada a miopatia, resistência à insulina e a aumento da incidência de DCV (Lee e cols., 2008).

Gravidez. *A segurança das estatinas durante a gravidez não foi estabelecida.* As mulheres que desejam conceber não devem tomar estatinas. Durante os anos de fertilidade, as mulheres que tomam estatinas devem utilizar um procedimento contraceptivo altamente efetivo (Capítulo 40). As mães que estão amamentando também devem ser aconselhadas a evitar o uso de estatinas.

Usos terapêuticos. Cada estatina tem uma dose inicial baixa recomendada, que diminui os níveis de LDL-C em 20-30%. Com frequência, os pacientes com dislipidemia continuam a tomar a sua dose inicial e não se efetua uma titulação para atingir os níveis-alvo de LDL-C, de modo que esses pacientes continuam subtratados. Por esse motivo, é aconselhável que o paciente comece com uma dose que irá atingir o alvo de redução dos níveis de LDL-C do paciente. Por exemplo, um paciente com LDL-C basal de 150 mg/dL e meta de 100 mg/dL necessita de uma redução de 33% nos níveis de LDL-C e deve começar com uma dose que se espera irá atingir esse objetivo (Quadro 31-10).

A síntese hepática de colesterol é máxima entre meia-noite e 2 h da manhã. Por conseguinte, as estatinas com meias-vidas de 4 h ou menos (todas, exceto a atorvastatina e a rosuvastatina) devem ser tomadas à noite.

A dose inicial recomendada de lovastatina é de 20 mg, sendo ligeiramente mais efetiva se tomada com a refeição noturna que ao deitar, embora a dose ao deitar seja preferível que a omissão de doses. A dose de lovastatina pode ser aumentada a cada 3-6 semanas, até um máximo de 80 mg/dia. A dose de 80 mg é ligeiramente (2-3%) mais efetiva quando administrada na forma de 40 mg, 2 vezes/dia. A lovastatina, na dose de 20 mg, é comercializada em combinação com 500, 750 ou 1.000 mg de niacina de liberação prolongada. Poucos pacientes são candidatos apropriados a essa combinação de dose fixa (ver seção “Ácido Nicotínico”, posteriormente nesse capítulo).

A dose inicial aprovada de sinvastatina para a maioria dos pacientes é de 20 mg ao deitar, a não ser que a redução necessária do LDL-C ultrapasse 45% ou o paciente seja de prevenção secundária de alto risco, quando indicada uma dose inicial de 40 mg. A dose máxima é de 80 mg, e o fármaco devem ser tomados ao deitar. Em pacientes em uso de ciclosporina, fibratos ou niacina, a dose diária não deve ultrapassar 20 mg. A sinvastatina, 20 mg, é comercializada em combinação com 500, 750 ou 1.000 mg de niacina de liberação prolongada. Ver seção “Ácido Nicotínico”.

A terapia com pravastatina é iniciada com uma dose de 20 ou 40 mg, que pode ser aumentada para 80 mg. Esse fármaco deve ser tomado ao deitar. Como a pravastatina é um hidroxiácido, os sequestradores de ácidos biliares ligam-se a ela e reduzem sua absorção. Em termos práticos, isso raramente representa um problema, visto que as resinas devem ser tomadas antes das refeições, enquanto a pravastatina é tomada ao deitar. A pravastatina também é comercializada em combinação com ácido acetilsalicílico tamponado. A pequena vantagem da combinação desses dois fármacos deve ser avaliada com relação às desvantagens inerentes das combinações de dose fixa.

A dose inicial de fluvastatina é de 20 ou 40 mg, com o máximo sendo de 80 mg/dia. À semelhança da pravastatina, a fluvastatina é administrada como hidroxiácido e deve ser tomada ao deitar, várias horas após a ingestão de um sequestrador de ácidos biliares (se a combinação for utilizada).

A atorvastatina tem meia-vida longa, o que permite sua administração a qualquer momento do dia. A dose inicial é de 10 mg, enquanto a dose máxima é de 80 mg/dia.

A atorvastatina é comercializada em combinação com um bloqueador dos canais de Ca^{2+} , o anlodipino, para pacientes com hipertensão ou angina, bem como hipercolesterolemia. O médico deve analisar qualquer vantagem da combinação com relação aos riscos associados e desvantagens.

A rosuvastatina está disponível em doses que variam de 5-40 mg. Apresenta meia-vida de 20-30 h e pode ser tomada a qualquer momento do dia. Como a experiência com a rosuvastatina é limitada, o tratamento deve ser iniciado com 5-10 mg/dia, aumentando-se a dose de modo gradual, se necessário, até que a incidência de miopatia seja mais bem definida. Se for utilizada a combinação de genfibrozila com rosuvastatina, a dose de rosuvastatina não deve ultrapassar 10 mg.

A pitavastatina está disponível em doses de 1, 2 e 4 mg. Há experiência muito limitada de pós-venda com este fármaco. A genfibrozila reduz a depuração de pitavastatina e eleva as concentrações sanguíneas; consequentemente, a genfibrozila deve ser usada com cautela, se usada em combinação com pitavastatina.

A escolha das estatinas deve basear-se na eficácia (redução dos níveis de LDL-C) e no custo. Três fármacos (lovastatina, sinvastatina e pravastatina) foram utilizados com segurança em estudos clínicos envolvendo milhares de indivíduos durante cinco anos ou mais. Os registros de segurança documentados dessas estatinas devem ser considerados, em particular quando se inicia a terapia em pacientes mais jovens. Uma vez iniciado o tratamento farmacológico, ele quase sempre deve ser mantido por toda vida.

Recomendam-se determinações basais da ALT, com repetição do teste em 3-6 meses. Se a ALT estiver normal depois dos primeiros 3-6 meses, sua determinação não precisa ser repetida mais que uma vez a cada 6-12 meses. As mensurações da CK não são rotineiramente necessárias, a não ser que o paciente também esteja tomando um fármaco que aumenta o risco de miopatia. Devido ao possível desenvolvimento de miopatia meses a anos após o início da terapia combinada, é pouco provável que a monitoração de rotina da elevação concomitante da CK anuncie consistentemente o início do distúrbio, mesmo se a monitoração for efetuada a cada 3-4 meses.

Uso das estatinas em crianças. Algumas estatinas foram aprovadas para uso em crianças com hipercolesterolemia familiar heterozigota. A atorvastatina, a lovastatina e a sinvastatina estão indicadas para crianças a partir de 11 anos de idade. A pravastatina está aprovada para crianças a partir de oito anos.

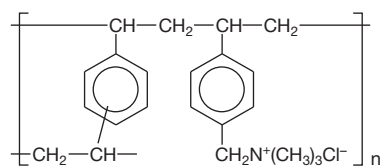
Estatinas em combinação com outros fármacos que reduzem os lipídeos.

As estatinas, quando combinadas com as resinas sequestradoras de ácidos biliares, *colestiramina* e *colestipol*, causam reduções dos níveis de LDL-C 20-30% maiores do que as que podem ser obtidas apenas com as estatinas. Dados preliminares indicam que o *cloridrato de colestevlam* mais uma estatina reduz o LDL-C 8-16% mais que as estatinas isoladamente. A niacina também pode aumentar o efeito das estatinas; entretanto, a ocorrência de miopatia aumenta quando são administradas doses de estatina > 25% da dose máxima (p. ex., 20 mg de sinvastatina ou atorvastatina) com niacina. A combinação de um fibrato (clofibrato, genfibrozila ou fenofibrato) com uma estatina é particularmente útil em pacientes com hipertrigliceridemia e níveis elevados de LDL-C. Essa combinação aumenta o risco de miopatia, porém costuma ser segura com um fibrato em sua dose máxima usual e uma estatina em uma dose que não deve ultrapassar 25% da dose máxima. O fenofibrato, que tem menos tendência a interferir no metabolismo das estatinas, parece ser o fibrato mais seguro para ser utilizado com as estatinas (Pruksaritanont e cols., 2002b). A terapia tripla com resinas, niacina e estatinas pode reduzir os níveis de LDL-C em até 70%. Uma combinação fixa de sinvastatina (10, 20, 40 ou 80 mg) e ezetimiba (10 mg) diminuiu até 60% os níveis de LDL-C em 24 semanas.

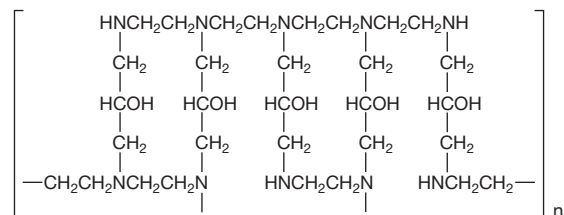
Sequestradores de ácidos biliares

Os dois sequestradores estabelecidos de ácidos biliares ou resinas (*colestiramina* e *colestipol*) estão entre os fármacos hipolipidêmicos mais antigos e são provavelmente os mais seguros, visto que não são absorvidos pelo intestino. Essas resinas também são recomendadas para pacientes de 11-20 anos de idade. Devido à eficiência das estatinas como monoterapia, as resinas são mais frequentemente utilizadas como segundos agentes quando a terapia com estatina não reduz os níveis de LDL-C o suficiente. Quando utilizados com uma estatina, a *colestiramina* e o *colestipol* são habitualmente prescritos em doses submáximas. As doses máximas podem reduzir o LDL-C em até 25%, porém estão associadas a efeitos colaterais gastrointestinais inaceitáveis (distensão abdominal e constipação), que limitam a obediência do paciente ao tratamento. O *colesevelam* é um sequestrador de ácidos biliares mais recente, preparado como gel anidro e tomado em comprimidos ou

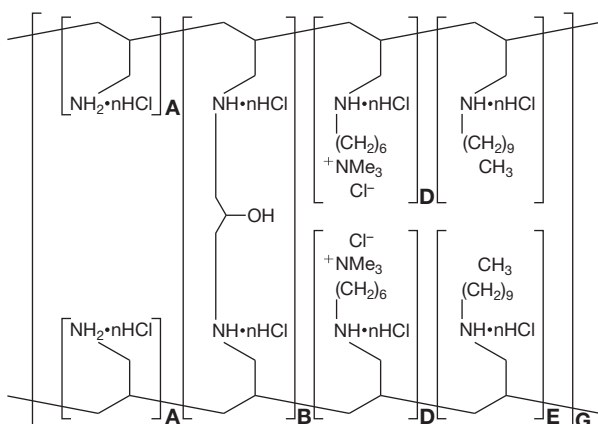
COLESTIRAMINA



COLESTIPOL



COLESEVELAM



LEGENDA

- A** = Aminas primárias
- B** = Aminas com ligações cruzadas
- D** = Aminas de amônio quaternário alquiladas
- E** = Aminas decilalquiladas
- n** = Fração de aminas protonatadas
- G** = Rede polimérica estendida

Figura 31-3 Estruturas da *colestiramina*, do *colestipol* e do *colesevelam*.

pó que é misturado com água e tomado como suspensão oral. O *colesevelam* reduz os níveis de LDL-C em 18% quando administrado em dose máxima. A segurança e a eficácia do *colesevelam* não foram estudadas em pacientes pediátricos nem em gestantes.

Química. A *colestiramina* e o *colestipol* (Figura 31-3) são resinas permutadoras de ânions. A *colestiramina*, um polímero de estireno e divinilbenzeno com locais ativos formados a partir dos grupos trimetilbenzilamônio, é uma amina quaternária. O *colestipol*, um copolímero de dietilenotriamina e 1-cloro-2,3-epoxipropano, é uma mistura de diaminas terciárias e quaternárias. A *colestiramina* e o *colestipol* são pós-higroscópicos administrados como sais de cloreto, insolúveis em água. O *colesevelam* é um polímero, poli(cloridrato de alilamina), que apresenta ligação cruzada com a epicloridrina e alquilada com 1-bromodecano e brometo de (6-bromoetil)-trimetilamônio; é um gel hidrofílico, insolúvel em água.

Mecanismo de ação. Os sequestradores de ácidos biliares exibem cargas altamente positivas e ligam-se a ácidos biliares de carga negativa. Em virtude de seu grande tamanho, as resinas não são absorvidas, com os ácidos biliares ligados sendo excretados nas fezes. Como mais de 95% dos ácidos biliares são normalmente reabsorvidos, a interrupção desse processo causa depleção do reservatório de ácidos biliares, com consequente aumento na síntese hepática de ácidos biliares. Em consequência, o conteúdo hepático de colesterol declina, estimulando a produção de receptores de LDL, efeito semelhante ao das estatinas. O aumento dos receptores hepáticos de LDL aumenta a depuração das LDL e reduz os níveis de LDL-C; entretanto, esse efeito é parcialmente compensado pela síntese aumentada de colesterol provocada pela suprarregulação da HMG-CoA redutase. A inibição da atividade da redutase por uma estatina aumenta consideravelmente a eficiência das resinas.

O aumento na produção de ácidos biliares, induzido pelas resinas, é acompanhado de aumento na síntese hepática de triglicerídeos, que tem consequência nos pacientes com hipertrigliceridemia significativa (nível basal de triglicerídeos > 250 mg/dL). Nesses pacientes, a terapia com sequestradores de ácidos biliares pode causar aumentos notáveis nos níveis de triglicerídeos. O uso do colesevelam para reduzir os níveis de LDL-C em pacientes com hipertrigliceridemia deve ser acompanhado de monitoração frequente (a cada 1-2 semanas) dos níveis de triglicerídeos em jejum até que fiquem estáveis, ou deve-se evitar sua administração a esses pacientes.

Efeitos sobre os níveis de lipoproteína. A redução do LDL-C por resinas depende da dose. Doses de 8-12 g de colestiramina ou de 10-15 g de colestipol estão associadas a reduções de 12-18% nos níveis de LDL-C. As doses máximas (24 g de colestiramina, 30 g de colestipol) podem reduzir os níveis de LDL-C em até 25%, porém causam efeitos colaterais gastrointestinais, pouco tolerados pela maioria dos pacientes. Uma a duas semanas representam tempo suficiente para atingir uma redução máxima dos níveis de LDL-C por determinada dose de resina. Em pacientes com níveis normais de triglicerídeos, eles podem aumentar transitoriamente e a seguir retornar a seus valores basais. Os níveis de HDL-C aumentam 4-5%. As estatinas com resinas ou a niacina com resinas podem reduzir os níveis de LDL-C em até 40-60%. O colesevelam em doses de 3-3,75 g diminui os níveis de LDL-C em 9-19%.

Efeitos adversos e interações medicamentosas. Em geral, as resinas são seguras, visto que não sofrem absorção sistêmica. Como são administradas como sais de cloreto, foram relatados raros casos de acidose hiperclorêmica. A hipertrigliceridemia grave constitui uma contraindicação para o uso da colestiramina e do colestipol, visto que essas resinas aumentam os níveis de triglicerídeos. No momento, não se dispõe de dados suficientes sobre os efeitos do colesevelam sobre os níveis de triglicerídeos.

Tanto a colestiramina quanto o colestipol estão disponíveis em pó, que deve ser misturado com água e tomado em forma de pasta. Inicialmente, a sensação arenosa é desagradável para os pacientes, mas pode ser tolerada. O colestipol está disponível sob a forma de comprimidos, reduzindo assim a queixa de sensação arenosa, mas não os sintomas gastrointestinais. O colesevelam está disponível em cápsula dura, que absorve água e cria um material gelatinoso e mole, que supostamente minimiza o potencial de irritação gastrointestinal.

Os pacientes que tomam colestiramina e colestipol queixam-se de distensão e dispepsia, sintomas que podem ser consideravelmente

reduzidos se o fármaco for completamente suspenso em líquido várias horas antes de sua ingestão (p. ex., as doses noturnas podem ser misturadas pela manhã e refrigeradas; as doses matinais podem ser misturadas na noite anterior e refrigeradas). Pode ocorrer constipação intestinal, porém algumas vezes ela pode ser evitada com a ingestão diária adequada de água e o uso de *Psyllium*, se necessário. O colesevelam pode ter menos tendência a causar dispepsia, distensão e constipação intestinal observadas em pacientes tratados com colestiramina ou colestipol.

A colestiramina e o colestipol ligam-se a muitos fármacos e interferem na sua absorção, incluindo algumas tiazidas, a *furose-mida*, o *propranolol*, a *l-tiroxina*, a digoxina, a varfarina e algumas das estatinas. O efeito da colestiramina e do colestipol sobre a absorção da maioria dos fármacos não foi estudado. Por esse motivo, é prudente administrar todos os fármacos 1 hora antes ou 3 h após a dose de colestiramina ou de colestipol. O colesevelam não parece interferir na absorção das vitaminas lipossolúveis ou de fármacos, como a digoxina, a lovastatina, a varfarina, o *metoprolol*, a *quinidina* e o *ácido valproico*. A concentração máxima e a ASC do *verapamil* de liberação prolongada são reduzidas em 31-11%, respectivamente, quando o fármaco é coadministrado com colesevelam. O efeito do colesevelam sobre a absorção de outros fármacos não foi testado, mas parece prudente recomendar que os pacientes tomem outras medicações 1 hora antes ou 3-4 h depois de uma dose de colesevelam.

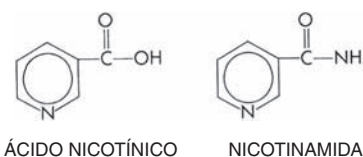
Preparações e usos. A resina de colestiramina está disponível a granel (com colheres que fornecem uma dose de 4 g) ou em envelopes individuais de 4 g. São acrescentados sabores para aumentar a palatabilidade. As preparações “light” contêm adoçantes artificiais, em lugar de sacarose. O cloridrato de colestipol está disponível a granel, em envelopes individuais contendo 5 g de colestipol ou em comprimidos de 1 g.

As resinas nunca devem ser tomadas na forma seca. As formas em pó da colestiramina (4 g por dose) e do colestipol (5 g por dose) são misturadas com líquido (água ou suco) e ingeridas como pasta ou misturadas com gelo picado no liquidificador. O ideal é que o paciente tome as resinas antes do desjejum e antes do jantar, começando com uma colher ou envelope 2 vezes/dia e aumentando a dose depois de várias semanas ou mais, de acordo com a necessidade e a tolerância. Em geral, os pacientes não irão tomar mais de duas doses (colheres ou envelopes) 2 vezes/dia.

O cloridrato de colesevelam está disponível na forma de comprimido sólido contendo 0,625 g de colesevelam e como pó em pacotes de 3,75 g ou 1,875 g. A dose inicial é de três comprimidos, tomados 2 vezes/dia durante as refeições ou todos os seis comprimidos tomados em uma refeição. Os comprimidos devem ser tomados com líquido. A dose máxima diária é de sete comprimidos (4,375 g). O pó em pacotes é primeiramente suspenso em 113-226 g de água e deve ser tomado com as refeições. A dosagem do pacote contendo 3,75 g é única diária; o pacote contendo 1,875 g é tomado 2 vezes/dia.

Niacina (ácido nicotínico)

A niacina, isto é, o *ácido nicotínico* (ácido piridino-3-carboxílico), um dos fármacos mais antigos utilizados no tratamento da dislipidemia, afeta de modo favorável praticamente todos os parâmetros lipídicos.



A niacina é uma vitamina do complexo B hidrossolúvel, que funciona como vitamina apenas depois de sua conversão em NAD ou NADP, na qual ocorre como amida. Tanto a niacina quanto sua amida podem ser administradas por via oral como fonte de niacina pelas suas funções como vitamina, porém apenas a niacina afeta os níveis de lipídeos. Os efeitos hipolipidêmicos da niacina exigem doses mais altas do que aquelas necessárias para seus efeitos de vitamina. A niacina é o melhor agente disponível para aumentar os níveis de HDL-C (incrementos de 30-40%); além disso, reduz os triglicerídeos em 35-45% (tão efetivamente quanto os fibratos e as estatinas mais potentes) e reduz os níveis de LDL-C em 20-30%. A niacina também é o único fármaco redutor de lipídeos que diminui significativamente os níveis de Lp(a) de maneira significativa. Apesar de seu efeito salutar sobre os lipídeos, a niacina tem efeitos colaterais que limitam seu uso (ver “Efeitos adversos”, adiante nesse capítulo).

Mecanismo de ação. No tecido adiposo, a niacina inibe a lipólise dos triglicerídeos pela lipase sensível a hormônio, reduzindo o transporte de ácidos graxos livres para o fígado e a síntese hepática de triglicerídeos. A niacina e compostos relacionados (p. ex., 5-metilpirazina-2-carboxílico-4-óxido, *acipimox*) podem exercer seus efeitos sobre a lipólise ao inibir a adenililciclase dos adipócitos. Foi identificado um GPCR para a niacina, designado como GPR109A; ele acopla a G_i (Wise e cols., 2003); seu mRNA está altamente expresso no tecido adiposo e no baço, locais de ligação de alta afinidade do ácido nicotínico (Lorenzen e cols., 2001). Atuando nesse receptor, a niacina estimula a via de G_i -adenililciclase nos adipócitos, inibindo a produção de AMP cíclico e diminuindo a atividade da lipase sensível ao hormônio, a lipólise dos triglicerídeos e a liberação de ácidos graxos. A niacina também pode inibir uma enzima limitante de velocidade na síntese de triglicerídeos, a diacilglicerol acetiltransferase-2 (Ganji e cols., 2004).

No fígado, a niacina reduz a síntese de triglicerídeos ao inibir tanto a síntese quanto a esterificação dos ácidos graxos — efeitos que aumentam a degradação da apoB. A redução da síntese de triglicerídeos diminui a produção hepática de VLDL, responsável pelos níveis reduzidos de LDL. A niacina também aumenta a atividade da LPL, que promove a depuração dos quilomícrons e dos triglicerídeos VLDL. A niacina eleva os níveis de HDL-C ao diminuir a fração de depuração da apoA-I nas HDL, e não ao aumentar a síntese de HDL. Esse efeito deve-se a uma redução da depuração hepática de HDL-apoA-I, mas não dos ésteres de colesterol, aumentando assim o conteúdo de apoA-I do plasma e também o transporte reverso do colesterol. Nos macrófagos, a niacina estimula a expressão do receptor de depuração CD36 e do exportador de colesterol, ABCA1. O efeito final da niacina sobre as células monocíticas (“células espumosas”) consiste na redução do conteúdo celular de colesterol mediada pelas HDL (Rubin e cols., 2004).

Efeitos sobre os níveis plasmáticos de lipoproteína. A niacina regular ou cristalina, em doses de 2-6 g/dia, reduz os triglicerídeos em 35-50%, sendo o efeito máximo observado em 4-7 dias (Figge e cols., 1988). São possíveis reduções de 25% nos níveis de LDL-C

com doses de 4,5-6 g/dia, mas são necessárias 3-6 semanas para se obter um efeito máximo. O nível de HDL-C aumenta menos em pacientes com baixos níveis de HDL-C (< 35 mg/dL) que naqueles com níveis mais altos.

Absorção, destino e excreção. As doses farmacológicas de niacina regular (cristalina) utilizadas no tratamento da dislipidemia sofrem absorção quase completa e as concentrações plasmáticas máximas (até 0,24 mmol) são alcançadas em 30-60 min. A meia-vida é de cerca de 60 min, exigindo 2-3 doses diárias. Em doses mais baixas, a maior parte da niacina é captada pelo fígado; apenas o metabólito principal, o ácido nicotinúrico, é encontrado na urina. Em doses mais altas, uma proporção maior do fármaco é excretada na urina como ácido nicotínico inalterado.

Efeitos adversos. Dois dos efeitos colaterais da niacina, o rubor e a dispepsia, limitam a obediência do paciente ao tratamento. Os efeitos cutâneos consistem em rubor e prurido na face e na parte superior do tronco, exantemas cutâneos e acantose *nigricans*. O rubor e o prurido associados são mediados por prostaglandinas (Stern e cols., 1991). O rubor agrava-se quando a terapia é iniciada ou quando é aumentada a dose, mas desaparece na maioria dos pacientes depois de 1-2 semanas com dose estável. O uso diário de ácido acetilsalicílico alivia o rubor em muitos pacientes. O rubor só sofre recidiva se forem omitidas uma ou duas doses e tem mais probabilidade de ocorrer quando a niacina é consumida com bebidas quentes (café, chá) ou que contenham etanol. O rubor é minimizado se a terapia for iniciada com doses baixas (100-250 mg 2 vezes/dia) e o fármaco for tomado após o jejum ou o jantar. O ressecamento da pele, que constitui uma queixa frequente, pode ser tratado com hidratantes para a pele, enquanto a acantose *nigricans* pode ser tratada com o uso de loções ou cremes contendo ácido salicílico. A dispepsia e os episódios mais raros de náuseas, vômitos e diarreia têm menos tendência a ocorrer se o fármaco for tomado depois de uma refeição. Os pacientes com qualquer história de úlcera péptica não devem tomar niacina, pois ela pode reativar a doença ulcerosa.

Os efeitos colaterais mais comuns e clinicamente graves consistem em hepatotoxicidade, que se manifesta na forma de níveis séricos elevados de transaminases e hiperglicemia. Foi relatado que tanto a niacina regular (cristalina) quanto a forma de liberação prolongada, que foi desenvolvida para reduzir o rubor e o prurido, causam hepatotoxicidade grave. Uma preparação de niacina de liberação prolongada parece ter menos tendência a causar hepatotoxicidade grave, talvez simplesmente pelo fato de ser administrado 1 vez/dia, em vez de a intervalos mais frequentes. A incidência de rubor e prurido com essa preparação não difere consideravelmente daquela observada com a niacina regular. A hepatotoxicidade grave tem mais tendência a ocorrer quando os pacientes tomam mais de 2 g de preparações de liberação prolongada, adquiridas sem prescrição médica. Os pacientes acometidos apresentam fadiga e fraqueza que lembram as de uma gripe. Em geral, os níveis de aspartato transaminase e de ALT estão elevados, enquanto os níveis séricos de albumina declinam, observando-se uma redução considerável dos níveis de colesterol total e de LDL-C. De fato, as reduções dos níveis de LDL-C de 50% ou mais no paciente em uso de niacina devem ser consideradas um sinal de toxicidade da niacina.

Em pacientes com diabetes melito, a niacina deve ser utilizada com cautela, visto que a resistência à insulina induzida por esse fármaco pode causar hiperglicemia grave. O uso de niacina em pacientes com diabetes melito frequentemente exige uma mudança para a insulinoterapia. Em um estudo de pacientes com diabetes tipo 2 que tomam uma preparação de liberação prolongada, 4% interromperam o fármaco devido a um controle inadequado da glicemia (Grundy e cols., 2002). Se a niacina for prescrita para pacientes com

diabetes confirmado ou suspeito, é preciso monitorar os níveis de glicemia pelo menos 1 vez/semana até que se comprove sua estabilidade. A niacina também eleva os níveis de ácido úrico e pode reativar a gota. Uma história clínica de gota constitui uma contraindicação relativa para o uso de niacina. Os efeitos colaterais reversíveis mais raros incluem ambliopia e maculopatia tóxicas. Foram relatadas taquiarritmias atriais e fibrilação atrial, mais comumente em pacientes idosos. *A niacina, nas doses utilizadas em seres humanos, foi associada a defeitos congênitos em animais de laboratório e não deve ser tomada por mulheres grávidas.*

Usos terapêuticos. A niacina está indicada para a hipertrigliceridemia e os níveis elevados de LDL-C, sendo particularmente útil em pacientes com hipertrigliceridemia e baixos níveis de HDL-C. Existem duas formas comumente disponíveis de niacina. A niacina cristalina (de liberação imediata ou regular) refere-se aos comprimidos de niacina, que se dissolvem rapidamente após a ingestão. A niacina de liberação prolongada refere-se a preparações que liberam continuamente niacina durante 6-8 h após ingestão. Existe uma única preparação de niacina (liberação prolongada) aprovada pelo FDA para tratamento da dislipidemia, que exige prescrição médica.

Os comprimidos de niacina cristalina são adquiridos sem prescrição médica em uma variedade de concentrações, em comprimidos de 50-500 mg. Para minimizar o rubor e o prurido, é melhor começar com uma dose baixa (p. ex., 100 mg 2 vezes/dia, após o desjejum e o jantar). A dose pode ser aumentada de modo gradativo a cada sete dias, em 100-200 mg, até ser atingida uma dose diária total de 1,5-2 g. Depois de 2-4 semanas com essa dose, devem-se determinar os níveis de transaminases, albumina sérica, glicose em jejum e ácido úrico. Os níveis de lipídeos devem ser verificados, devendo-se aumentar a dose até obter o efeito desejado sobre os lipídeos plasmáticos. Após atingir uma dose estável, deve-se obter uma amostra de sangue a cada 3-6 meses para monitorar as várias toxicidades.

Como o uso concomitante de niacina e estatina pode causar miopatia, a dose de estatina administrada não deve ultrapassar 25% de sua dose máxima. Os pacientes também devem ser instruídos a interromper a terapia se surgirem dores musculares semelhantes às da gripe. A determinação rotineira da CK em pacientes tratados com niacina e estatinas não assegura que o desenvolvimento de miopatia grave será detectado antes do início dos sintomas, visto que pacientes já desenvolveram miopatia depois de vários anos de uso concomitante de niacina com uma estatina.

As preparações de niacina de liberação prolongada adquiridas sem prescrição médica e a que exige prescrição mostram-se efetivas em uma dose diária total de até 2 g. Há relatos de que todas as doses de niacina de liberação prolongada, porém particularmente aquelas acima de 2 g/dia, causam hepatotoxicidade, que pode ocorrer logo após o início da terapia ou depois de vários anos de uso (Knopp e cols., 2009). O potencial de lesão hepática grave deve excluir o seu uso de preparações isentas de prescrição na maioria dos pacientes, incluindo aqueles que tomaram uma dose equivalente de niacina cristalina de forma segura durante muitos anos e estão pensando em mudar para uma preparação de liberação prolongada. A preparação de liberação prolongada disponível sob prescrição médica pode ter menos tendência a causar hepatotoxicidade.

Derivados do ácido fíbrico: ativadores do PPAR

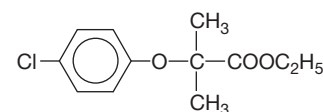
História. Em 1962, Thop e Waring relataram que o etil clorofenobutirato reduziu os níveis de lipídeos em ratos. Em 1967, a forma éster (clofibrato) foi aprovada para o uso nos EUA e tornou-se o fármaco

hipolipidêmico mais amplamente prescrito. Entretanto, seu uso declinou drasticamente após o relato feito pela Organização Mundial de Saúde (OMS) de que, apesar de uma redução de 9% nos níveis de colesterol, o tratamento com clofibrato não reduziu os eventos cardiovasculares fatais, embora tivesse ocorrido uma redução dos infartos não fatais. A taxa de mortalidade total foi significativamente maior no grupo tratado com clofibrato. O aumento da mortalidade foi devido a múltiplas causas, incluindo colelitíase. A interpretação desses resultados negativos foi encoberta por uma falha na análise dos dados de acordo com o princípio de intenção de tratar. Uma análise posterior demonstrou que o aumento aparente na mortalidade não cardíaca não persistiu nos pacientes tratados com clofibrato após a suspensão do fármaco (Heady e cols., 1992). O uso do clofibrato foi praticamente abandonado após a publicação dos resultados do estudo clínico da OMS, em 1978. O clofibrato, assim como dois outros fibratos, a genfibrozila e o fenofibrato, continuam disponíveis nos EUA.

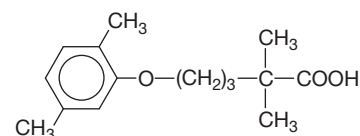
Dois estudos clínicos subsequentes, envolvendo apenas homens, relataram efeitos favoráveis da terapia com genfibrozila sobre eventos cardíacos fatais e não fatais, sem aumento da morbidade ou da mortalidade (Frick e cols., 1987; Rubins e cols., 1999). Um terceiro estudo clínico conduzido em homens e mulheres relatou um menor número de eventos em um subgrupo caracterizado por níveis elevados de triglicerídeos e baixos níveis de HDL-C (Haim e cols., 1999).

Química. O clofibrato, o protótipo dos derivados do ácido fíbrico, é o etil éster do *p*-clorofenoxi-isobutirato. A genfibrozila é um ácido fenoxipentanoico não halogenado e, portanto, distinta dos fibratos halogenados. Foram desenvolvidos vários análogos do ácido fíbrico

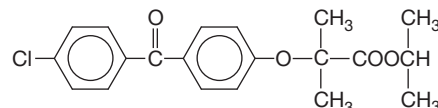
CLOFIBRATO



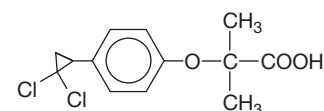
GENFIBROZILA



FENOFIBRATO



CIPROFIBRATO



BEZAFIBRATO

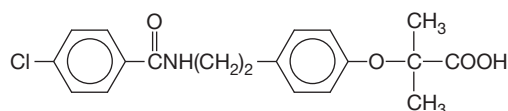


Figura 31-4 Estruturas dos ácidos fíbricos.

(p. ex., fenofibrato, *bezafibrato* e *ciprofibrato*), que são utilizados na Europa e em outros países (ver Figura 31-4 para as fórmulas estruturais).

Mecanismo de ação. Apesar dos extensos estudos conduzidos em seres humanos, os mecanismos pelos quais os fibratos reduzem os níveis de lipoproteínas ou elevam os de HDL permanecem obscuros. Estudos recentes sugeriram que muitos dos efeitos desses compostos sobre os lipídeos do sangue são mediados pela sua interação com os receptores ativados pelo proliferador peroxissômico (PPAR) (Kersten e cols., 2000), que regulam a transcrição gênica. Foram identificados três isótipos do PPAR (α , β e γ). Os fibratos ligam-se ao PPAR α , que é expresso primariamente no fígado e no tecido adiposo marrom e, em menor grau, no rim, no coração e no músculo esquelético. Os fibratos reduzem os triglicerídeos pela estimulação mediada pelo PPAR α da oxidação dos ácidos graxos, por aumento da síntese de LPL e expressão reduzida da apoC-III. A ocorrência de um aumento na LPL poderia aumentar a depuração das lipoproteínas ricas em triglicerídeos. Uma redução na produção hepática de apoC-III, que atua como inibidor do processamento lipolítico e da depuração mediada pelo receptor, aumentaria a depuração das VLDL. Os aumentos dos níveis de HDL-C mediados pelo fibrato são devidos à estimulação da expressão da apoA-I e da apoA-II pelo PPAR α , com aumento dos níveis de HDL. O fenofibrato é mais efetivo que a genfibrozila no aumento dos níveis de HDL.

Os níveis de LDL aumentam em muitos pacientes tratados com genfibrozila, particularmente aqueles com hipertrigliceridemia. Entretanto, os níveis de LDL permanecem inalterados ou declinam em outros, particularmente naqueles cujos níveis de triglicerídeos não estão elevados ou que estão tomando um agente de segunda geração, como fenofibrato, bezafibrato ou ciprofibrato. A diminuição dos níveis de LDL pode ser decorrente, em parte, de alterações no teor de colesterol e de triglicerídeos das LDL, que são mediadas pela CETP; essas mudanças podem alterar a afinidade da LDL pelo receptor de LDL. Há também evidências de que o aumento na produção hepática de SREBP-1 mediado pelo PPAR α intensifica a expressão hepática dos receptores de LDL (Kersten e cols., 2000). Por fim, os fibratos reduzem as concentrações plasmáticas das partículas de LDL pequenas, densas e mais facilmente oxidadas (Vakkilainen e cols., 2003).

A maioria dos agentes do ácido fibríco exerce efeitos antitrombóticos potenciais, incluindo inibição da coagulação e aumento da fibrinólise. Esses efeitos salutares também podem alterar os desfechos cardiovasculares por mecanismos sem relação com qualquer atividade lipolipidêmica.

Efeitos sobre os níveis de lipoproteínas. Os efeitos dos agentes do ácido fibríco sobre os níveis de lipoproteínas diferem amplamente, dependendo do perfil inicial das lipoproteínas, da presença ou da ausência de hiperlipoproteinemia genética, das influências ambientais associadas e do fibrato específico utilizado.

Os pacientes com hiperlipoproteinemia tipo III (disbetalipoproteinemia) estão entre os que respondem mais sensivelmente aos

fibratos (Mahley e Rall, 2008). Observa-se uma redução drástica dos níveis elevados de triglicerídeos e colesterol, e os xantomas tuberoeruptivos e palmares podem regredir por completo. A angina e a claudicação intermitente também melhoram.

Em pacientes com hipertrigliceridemia leve (p. ex., triglicerídeos < 400 mg/dL), o tratamento com fibrato diminui os níveis de triglicerídeos em até 50% e aumenta as concentrações de HDL-C em cerca de 15%; os níveis de LDL-C podem permanecer inalterados ou aumentar. Os agentes de segunda geração, como o fenofibrato, o bezafibrato e o ciprofibrato, reduzem os níveis de VLDL em grau semelhante ao observado com a genfibrozila; todavia, eles também têm maior tendência a diminuir os níveis de LDL em 15-20%. Em pacientes com hipertrigliceridemia mais pronunciada (p. ex., 400-1.000 mg/dL), ocorre uma queda semelhante dos triglicerídeos, mas são observados frequentemente aumentos de 10-30% nas LDL. Os pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigota que apresentam normotrigliceridemia costumam exibir pouca alteração nos níveis de LDL com o uso de genfibrozila; com os outros agentes do ácido fibríco, podem ocorrer reduções de até 20% em alguns pacientes.

Em geral, os fibratos constituem os fármacos de escolha para o tratamento da hipertrigliceridemia grave e da síndrome de quilomícronemia. Enquanto a terapia primária tem por objetivo remover o álcool e o máximo de gordura possível da dieta, os fibratos ajudam tanto por meio do aumento da depuração dos triglicerídeos quanto de uma redução na síntese hepática de triglicerídeos. Em pacientes com síndrome de quilomícronemia, a terapia de manutenção com fibratos e uma dieta com baixo teor de gordura mantêm os níveis de triglicerídeos bem abaixo de 1.000 mg/dL e, portanto, evitam episódios de pancreatite.

Em um estudo com cinco anos de duração feito com homens hiperlipidêmicos, a genfibrozila reduziu o colesterol total em 10% e os níveis de LDL-C em 11%; aumentou os níveis de HDL-C em 11% e diminuiu os triglicerídeos em 35% (Frick e cols., 1987). De modo global, houve uma diminuição de 34% na soma dos eventos cardiovasculares fatais e não fatais, sem qualquer efeito sobre a mortalidade total. Não foi observada maior incidência de cálculos biliares ou cânceres. A análise de subgrupos sugeriu que o maior benefício foi obtido nos indivíduos com níveis mais elevados de VLDL ou VLDL e LDL combinados e naqueles com níveis mais baixos de HDL-C (< 35 mg/dL). A genfibrozila pode ter afetado o resultado ao influenciar a função plaquetária, a síntese de fatores da coagulação ou o tamanho das LDL. Em um estudo clínico de prevenção secundário, recentemente conduzido, a genfibrozila reduziu em 25% os eventos de CP fatais e não fatais, apesar de uma ausência de efeitos sobre os níveis de LDL-C. Os níveis de HDL-C aumentaram 6%, o que pode ter contribuído para o desfecho favorável.

Absorção, destino e excreção. Todos os fibratos sofrem absorção rápida e eficiente (> 90%) quando tomados com uma refeição, sendo menos eficientes quando ingeridos com estômago vazio. A ligação éster é rapidamente hidrolisada e as concentrações plasmáticas máximas são alcançadas em 1-4 h. Mais de 95% desses fármacos no plasma estão ligados à proteína, quase exclusivamente à albumina. As meias-vidas dos fibratos diferem significativamente, variando de 1,1 h (genfibrozila) a 20 h (fenofibrato). Os fármacos distribuem-se largamente por todo o corpo e as concentrações no fígado, nos rins e no intestino ultrapassam os níveis plasmáticos. A genfibrozila é transferida através da placenta. Os fibratos são excretados predominantemente como conjugados glicuronídeos; 60-90% de uma dose oral são excretados na urina, aparecendo quantidades menores nas fezes. A excreção desses fármacos encontra-se comprometida na insuficiência renal, embora a excreção de genfibrozila seja menos gravemente afetada na insuficiência renal do que a excreção de outros

fibratos. O uso de fibratos está contraindicado para pacientes com insuficiência renal.

Efeitos adversos e interações medicamentosas. Os compostos do ácido fibríco são habitualmente bem tolerados. Podem ocorrer efeitos colaterais em 5-10% dos pacientes, mas não costumam ser suficientes para levar à interrupção do fármaco. São observados efeitos colaterais gastrintestinais em até 5% dos pacientes. Outros efeitos colaterais são relatados com pouca frequência, incluindo exantema, urticária, queda dos cabelos, mialgias, fadiga, cefaleia, impotência e anemia. Foram relatados aumentos menos significativos nas transaminases e fosfatase alcalina hepáticas. Há relatos de que o clofibrato, o bezafibrato e o fenofibrato potencializam a ação dos anticoagulantes orais, em parte ao deslocá-los de seus locais de ligação na albumina. A cuidadosa monitoração do tempo de protrombina e a redução da dose do anticoagulante podem ser apropriadas quando se inicia o tratamento com um fibrato.

Em algumas ocasiões, ocorre uma síndrome de miopatia em indivíduos que tomam clofibrato, genfibrozila ou fenofibrato, podendo ser observada em até 5% dos pacientes tratados com uma combinação de genfibrozila e doses mais altas de estatinas. Para diminuir o risco de miopatia, deve-se reduzir a dose de estatina quando se utiliza a terapia de combinação com uma estatina e um fibrato. Várias interações medicamentosas podem contribuir para essa resposta adversa. A genfibrozila inibe a captação hepática das estatinas pela OATP1B1. A genfibrozila também compete pelas mesmas glicuronil transferases que metabolizam a maioria das estatinas. Em consequência, os níveis de ambos os fármacos podem estar aumentados quando são coadministrados (Prueksaritanont e cols., 2002b; Prueksaritanont e cols., 2002c). Os pacientes que usam essa combinação devem ser instruídos quanto aos sintomas potenciais e acompanhados a intervalos de três meses, com anamnese cuidadosa e determinação dos níveis de CK, até o estabelecimento de um padrão estável. Os pacientes que tomam fibratos com rosuvastatina devem ser rigorosamente acompanhados, mesmo quando são administradas baixas doses de rosuvastatina (5-10 mg), até que se adquira maior experiência, bem como um conhecimento da segurança dessa combinação específica. O fenofibrato sofre glicuronidação por enzimas que não estão envolvidas na glicuronidação das estatinas. Por conseguinte, as combinações de fenofibrato e estatinas têm menor probabilidade de causar miopatia do que a terapia de combinação com genfibrozila e estatinas.

Todos os fibratos aumentam a litogenicidade da bile. O uso do clofibrato tem sido associado a um risco elevado de formação de cálculos biliares.

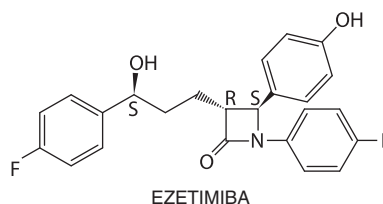
A insuficiência renal constitui uma contraindicação relativa para o uso de agentes de ácido fibríco, assim como a disfunção hepática. Deve-se evitar a terapia combinada com estatina e fibrato em pacientes com comprometimento da função renal. A genfibrozila deve ser utilizada com cautela e em dose reduzida no tratamento da hiperlipidemia da insuficiência renal. *Os fibratos não devem ser utilizados por crianças nem por gestantes.*

Usos terapêuticos. O clofibrato está disponível para administração oral. A dose habitual é de 2 g/dia, em doses fracionadas. Esse composto é pouco utilizado, mas pode ser útil em pacientes que não toleram a genfibrozila ou o fenofibrato. A genfibrozila é habitualmente administrada numa dose de 600 mg, tomada 2 vezes/dia, 30 min antes das refeições pela manhã e à noite. O fenofibrato está disponível em duas formulações diferentes. A primeira preparação desenvolvida é dimetiletil éster de ácido fenofibríco, que é pouco hidrossolúvel e precariamente absorvido. Após a captação pelo fígado, esse composto é hidrolisado produzindo ácido fenofibríco, que é a porção ativa. Recentemente, desenvolveu-se um sal de colina de

ácido fenofibríco que é altamente hidrossolúvel e imediatamente absorvido. Os efeitos de ambas as formulações, no entanto, são semelhantes com relação às alterações nas concentrações plasmáticas de lipídeos (Grundy e cols., 2005; Jones e cols., 2009). As preparações de dimetiletil éster de ácido fibríco incluem dois produtos distintos. A marca comercial do fibrato está disponível em comprimidos de 48 e 145 mg. A dose diária habitual é de 145 mg. O fenofibrato genérico está disponível em cápsulas contendo 67, 134 e 200 mg. A marca comercial (145 mg) e o genérico (200 mg) são doses equivalentes. O sal de colina de ácido fenofibríco está disponível em cápsulas de 135 e 45 mg. As de 135 mg são equivalentes ao fenofibrato de 145 mg, e de 200 mg. O fenofibrato de colina é indicado para terapia combinada com estatinas (Jones e cols., 2009). Os fibratos constituem os fármacos de escolha para o tratamento de indivíduos com hiperlipoproteinemia tipo III que apresentam hiperlipidemia, bem como de indivíduos com hipertrigliceridemia grave (triglicerídeos > 1.000 mg/dL), que correm risco de pancreatite. Os fibratos parecem desempenhar um importante papel em indivíduos com níveis elevados de triglicerídeos e baixos níveis de HDL-C associados à síndrome metabólica ou ao diabetes melito tipo 2 (Robins, 2001). Quando os fibratos são administrados a esses pacientes, é necessário monitorar os níveis de LDL; se houver elevação dos níveis, pode ser necessário o acréscimo de uma dose baixa de uma estatina. Hoje, muitos especialistas tratam esses pacientes inicialmente com uma estatina (*Heart Protection Study Collaborative Group*, 2003) e a seguir acrescentam um fibrato, com base no benefício relatado da terapia com genfibrozila (Rubins e cols., 1999). Todavia, a terapia de combinação com estatina e fibrato não foi avaliada em estudos de desfecho (*American Diabetes Association*, 2004). Se essa combinação for utilizada, deve-se proceder a uma cuidadosa monitoração para miopatia.

Ezetimiba e inibição da captação dietética do colesterol

A ezetimiba é o primeiro composto aprovado para reduzir os níveis de colesterol total e LDL-C, que inibe a absorção do colesterol pelos enterócitos no intestino delgado. O fármaco, que reduz os níveis de LDL-C em cerca de 20%, é utilizado primariamente como terapia adjuvante com estatinas.



História. A ezetimiba (SCH58235) foi desenvolvida por químicos farmacêuticos ao estudarem a inibição da ACAT intestinal. Foram encontrados vários compostos que inibem o transporte do colesterol, mas por meio da inibição da absorção intestinal do colesterol, em vez do ACAT.

Mecanismo de ação. A ezetimiba inibe a captação luminal de colesterol pelos enterócitos jejunais, inibindo a proteína de transporte NPC1L1 (Altmann e cols., 2004; Davis e cols., 2004).

Em camundongos de tipo selvagem, a ezetimiba inibe a absorção do colesterol em cerca de 70%; em camundongos com

nocaute da NPC1L1, a absorção de colesterol é 86% menor do que nos camundongos de tipo selvagem, e a ezetimiba não exerce efeito algum sobre a absorção do colesterol (Altmann e cols., 2004). A ezetimiba não afeta a absorção intestinal de triglicerídeos. Em seres humanos, a ezetimiba reduziu a absorção de colesterol em 54%, precipitando um aumento compensatório na síntese de colesterol, que pode ser inibido com um inibidor da síntese de colesterol, como uma estatina (Sudhop e cols., 2002). Observa-se também uma redução considerável dos níveis plasmáticos de esteróis vegetais (as concentrações de campesterol e de sitosterol são reduzidas em 48 e 41%, respectivamente), indicando que a ezetimiba também inibe a absorção intestinal dos esteróis vegetais.

A consequência da inibição da absorção intestinal de colesterol consiste em uma redução da incorporação do colesterol nos quilomícrons. O teor reduzido de colesterol dos quilomícrons diminui a liberação de colesterol no fígado pelos remanescentes de quilomícrons. O teor diminuído de colesterol dos remanescentes pode diminuir diretamente a aterogênese, visto que os remanescentes de quilomícrons são lipoproteínas muito aterogênicas. Em modelos animais de laboratório de dislipidemia por remanescentes, a ezetimiba diminuiu acentuadamente a aterosclerose induzida pela dieta (Davis e cols., 2001a).

A redução do aporte de colesterol intestinal para o fígado pelos remanescentes de quilomícrons estimula a expressão de genes hepáticos que regulam a expressão do receptor de LDL e a biossíntese de colesterol. A maior expressão dos receptores hepáticos de LDL aumenta a depuração do LDL-C do plasma. Com efeito, a ezetimiba reduz os níveis de LDL-C em 15-20% (Gagné e cols., 2002; Knopp e cols., 2003).

Terapia de combinação (ezetimiba mais estatinas). A eficácia máxima da ezetimiba na redução dos níveis de LDL-C situa-se entre 15-20% quando utilizada como monoterapia (Knopp e cols., 2003). Essa redução equivale — ou é inferior — àquela obtida com a maioria das estatinas em doses de 10-20 mg. Por conseguinte, o papel da ezetimiba como monoterapia para pacientes com níveis elevados de LDL-C parece limitar-se ao pequeno grupo de pacientes que não toleram as estatinas.

As ações da ezetimiba são complementares àquelas das estatinas. As estatinas, que inibem a biossíntese de colesterol, aumentam a absorção intestinal do colesterol (Miettinen e Gylling, 2003). A ezetimiba, que inibe a absorção intestinal do colesterol, aumenta a biossíntese de colesterol até 3,5 vezes em animais de laboratório (Davis e cols., 2001b). A dupla terapia com ambas as classes de agentes impede a síntese aumentada de colesterol induzida pela ezetimiba e o aumento da absorção de colesterol induzido pelas estatinas, combinação que permite uma redução aditiva dos níveis de LDL-C, independentemente da estatina utilizada (Ballantyne e cols., 2004; Ballantyne e cols., 2003; Melani e cols., 2003).

Foi aprovado um comprimido de combinação contendo 10 mg de ezetimiba e várias doses de sinvastatina (10, 20, 40 e 80 mg). Com a dose mais alta de sinvastatina (80 mg) e ezetimiba (10 mg), a redução média dos níveis de LDL-C foi de 60%, ou seja, maior do que a que pode ser obtida com qualquer estatina utilizada como monoterapia (Feldman e cols., 2004). Apesar da forte eficácia, baseada em dados laboratoriais, dessa combinação, os benefícios clínicos cardiovasculares continuam controversos quando a combinação é comparada aos efeitos das estatinas isoladamente (Kastelein e cols., 2008; Mitka, 2009).

Absorção, destino e excreção. A ezetimiba é altamente insolúvel em água, impedindo o estudo de sua biodisponibilidade. Após a

ingestão, sofre glicuronidação no epitélio intestinal, é absorvida e em seguida penetra na recirculação entero-hepática (Patrick e cols., 2002). Os estudos de farmacocinética indicam que cerca de 70% são excretados nas fezes e cerca de 10% na urina (como conjugado glicuronídeo) (Patrick e cols., 2002). Os sequestradores de ácidos biliares inibem a absorção da ezetimiba, de modo que os dois agentes não devem ser administrados concomitantemente. Nos demais aspectos, não foi relatada qualquer interação medicamentosa significativa.

Efeitos adversos e interações medicamentosas. Além de reações alérgicas raras, não foram observados efeitos adversos específicos em pacientes tratados com ezetimiba. A segurança da ezetimiba durante a gravidez não foi estabelecida. Com doses de ezetimiba suficientes para aumentar a exposição 10-150 vezes, em comparação com uma dose de 10 mg nos seres humanos, foram observadas anormalidades esqueléticas em fetos de ratos e de coelhos. Como todas as estatinas estão contraindicadas para gestantes e durante a lactação, os produtos de combinação contendo ezetimiba e uma estatina não devem ser administrados a mulheres em idade fértil na ausência de contracepção.

Usos terapêuticos. A ezetimiba está disponível em comprimidos de 10 mg, que podem ser tomados a qualquer hora durante o dia, com ou sem alimento. A ezetimiba pode ser tomada com qualquer medicação, exceto os sequestradores de ácidos biliares, que inibem sua absorção.

RESUMO CLÍNICO

Os pacientes com qualquer tipo de dislipidemia (p. ex., níveis elevados de colesterol, baixos níveis de HDL-C, com ou sem hipercolesterolemia, ou níveis moderadamente elevados de triglicerídeos com baixos níveis de HDL-C) correm risco de desenvolver doença vascular induzida por aterosclerose. A manutenção do peso corporal ideal, a ingestão de uma dieta com baixo teor de gordura saturada e colesterol e a prática regular de exercícios físicos constituem a base para o tratamento da dislipidemia. Na ausência de doença vascular, diabetes melito tipo 2 ou síndrome metabólica, a adoção desses comportamentos afastará a necessidade de fármacos redutores do colesterol em muitos indivíduos. Após a avaliação de seu risco futuro para evento de doença vascular, os pacientes devem ser tratados para atingir valores determinados de lipídeos. Em praticamente todo tipo de paciente com dislipidemia, constatou-se que as estatinas reduzem o risco de eventos subsequentes de CP e acidente vascular encefálico não hemorrágico. Por esse motivo, a terapia com estatina deve constituir a escolha de primeira linha entre as várias classes de agentes redutores dos lipídeos.

Um segundo princípio consiste em tratar o paciente com doses de estatinas adequadas para reduzir os valores dos lipídeos para um determinado nível. A maioria dos pacientes não é adequadamente tratada e não atinge a meta estabelecida. A segurança aumenta acentuadamente quando o médico discute com o paciente os efeitos

colaterais raros, porém graves, de hepatotoxicidade e rabdomiólise com insuficiência renal associada.

Por fim, os pacientes com baixos níveis de HDL-C podem não obter o benefício máximo da terapia de redução dos lipídeos, conforme prescrito pelas diretrizes de ATP III baseadas nos níveis de LDL-C ou não HDL-C. Por esse motivo, o tratamento de pacientes com baixos níveis de HDL-C deve basear-se tanto nos níveis de LDL-C quanto na relação de colesterol total:HDL-C (Quadro 31-9).

BIBLIOGRAFIA

- Afilalo J, Duque G, Steele R, *et al.* Statins for secondary prevention in elderly patients: A hierarchical bayesian metaanalysis. *J Am Coll Cardiol*, **2008**, *51*:37–45.
- Ahmed W, Khan N, Glueck CJ, *et al.* Low serum 25 (OH) vitamin D levels (<32 ng/mL) are associated with reversible myositis-myalgia in statin-treated patients. *Transl Res*, **2009**, *153*:11–16.
- Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, *et al.* Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, **2009**, *120*:1640–1645.
- Alqahtani SA, Sanchez W. Statins are safe for the treatment of hypercholesterolemia in patients with chronic liver disease. *Gastroenterology*, **2008**, *135*:702–704.
- Alsheikh-Ali AA, Karas RH. Adverse events with concomitant amiodarone and statin therapy. *Prev Cardiol*, **2005**, *8*:95–97.
- Altmann SW, Davis HR Jr, Zhu L-J, *et al.* Niemann-Pick C1 like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science*, **2004**, *303*:1201–1204.
- Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: Review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol*, **2009**, *8*:453–463.
- American Diabetes Association. Dyslipidemia management in adults with diabetes. *Diabetes Care*, **2004**, *27*(suppl 1): S68–S71.
- American Heart Association (AHA). *Heart Disease and Stroke Statistics—2004 Update*. Dallas, TX, AHA, **2003**.
- Attie AD. ABCA1: At the nexus of cholesterol, HDL and atherosclerosis. *Trends Biochem Sci*, **2007**, *32*:172–179.
- Aung PP, Maxwell H, Jepson RG, *et al.* Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev*, **2007**, *4*:CD000123.
- Baigent C, Landry M. Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Kidney Int*, **2003**, *63*(suppl 84):S207–S210.
- Ballantyne CM, Blazing MA, King TR, *et al.* Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with atorvastatin in adults with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*, **2004**, *93*:1487–1494.
- Ballantyne CM, Houry J, Notarbartolo A, *et al.* Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: A prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation*, **2003**, *107*:2409–2415.
- Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, *et al.* HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med*, **2007**, *357*:1301–1310.
- Bellosta S, Paoletti R, Corsini A. Safety of statins. Focus on clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Circulation*, **2004**, *109*:III-50–III-57.
- Bergman AJ, Murphy G, Burke J, *et al.* Simvastatin does not have a clinically significant pharmacokinetic interaction with fenofibrate in humans. *J Clin Pharmacol*, **2004**, *44*:1054–1062.
- Bersot TP, Pépin GM, Mahley RW. Risk determination of dyslipidemia in populations characterized by low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *Am Heart J*, **2003**, *146*: 1052–1060.
- Birjmohun RS, Dallinga-Thie GM, Kuivenhoven JA, *et al.* Apolipoprotein A-II is inversely associated with risk of future coronary artery disease. *Circulation*, **2007**, *116*:2029–2035.
- Bradford RH, Shear CL, Chremos AN, *et al.* Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL) Study results. I. Efficacy in modifying plasma lipoproteins and adverse event profile in 8245 patients with moderate hypercholesterolemia. *Arch Intern Med*, **1991**, *151*:43–49.
- Brown BG, Cheung MC, Lee AC, *et al.* Antioxidant vitamins and lipid therapy. End of a long romance? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, **2002**, *22*:1535–1546.
- Brown RJ, Rader DJ. Lipases as modulators of atherosclerosis in murine models. *Curr Drug Targets*, **2007**, *8*:1307–1319.
- Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, *et al.* Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk. Consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *Diabetes Care*, **2008**, *31*:811–822.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, *et al.* Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, **2004**, *350*:1495–1504.
- Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, *et al.* Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol*, **2006**, *48*:438–445.
- Castelli WP. Making practical sense of clinical trial data in decreasing cardiovascular risk. *Am J Cardiol*, **2001**, *88*(suppl):16F–20F.
- Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, *et al.* Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology*, **2004**, *126*:1287–1292.
- Chen Z, Peto R, Collins R, *et al.* Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in population with low cholesterol concentrations. *Br Med J*, **1991**, *303*:276–282.
- Cheung BM, Lau C-P, Kumana CR. Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. *Br J Clin Pharmacol*, **2004**, *57*:640–651.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*, **2005**, *366*:1267–1278.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: A meta-analysis. *Lancet*, **2008**, *371*:117–125.
- Christian AH, Mills T, Simpson SL, Mosca L. Quality of cardiovascular disease preventive care and physician/practice characteristics. *J Gen Intern Med*, **2006**, *21*:231–237.
- Christians U, Jacobsen W, Floren LC. Metabolism and drug interactions of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors in transplant patients: Are the statins mechanistically similar? *Pharmacol Ther*, **1998**, *80*:1–34.
- Contois JH, McConnell JP, Sethi AA, *et al.* Apolipoprotein B and cardiovascular disease risk: Position statement from the AACC Lipoproteins and Vascular Diseases Division Working Group on Best Practices. *Clin Chem*, **2009**, *55*:407–419.
- Corsini A. The safety of HMG-CoA reductase inhibitors in special populations at high cardiovascular risk. *Cardiovasc Drugs Ther*, **2003**, *17*:265–285.
- Corsini A, Bellosta S, Baetta R, *et al.* New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol Ther*, **1999**, *84*:413–428.

- Crouse JR III, Frolich J, Ose L, *et al.* Effects of high doses of *simvastatin* and *atorvastatin* on high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I. *Am J Cardiol*, **1999**, *83*: 1476–1477.
- Crouse JR, Kastelein J, Isaacsohn J, *et al.* A large, 36 week study of the HDL-C raising effects and safety of *simvastatin* versus *atorvastatin* [abstract]. *Atherosclerosis*, **2000**, *151*:8–9.
- D'Agostino RB Sr, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P, for the C. H. D. Risk Prediction Group. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: Results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA*, **2001**, *286*:180–187.
- D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, *et al.* General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham Heart Study. *Circulation*, **2008**, *117*:743–753.
- Daniels SR, Greer FR, and the Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics*, **2008**, *122*:198–208.
- Davis HR Jr, Altmann SW. Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) an intestinal sterol transporter. *Biochim Biophys Acta*, **2009**, *1791*:679–683.
- Davis HR Jr, Compton DS, Hoos L, Tetzloff G. Ezetimibe, a potent cholesterol absorption inhibitor, inhibits the development of atherosclerosis in apoE knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, **2001a**, *21*:2032–2038.
- Davis HR Jr, Pula KK, Alton KB, *et al.* The synergistic hypercholesterolemic activity of the potent cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in combination with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors in dogs. *Metabolism*, **2001b**, *50*:1234–1241.
- Davis HR Jr, Zhu L-J, Hoos LM, *et al.* Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) is the intestinal phytosterol and cholesterol transporter and a key modulator of whole-body cholesterol homeostasis. *J Biol Chem*, **2004**, *279*:33586–33592.
- deGoma EM, deGoma RL, Rader DJ. Beyond high-density lipoprotein cholesterol levels: Evaluating high-density lipoprotein function as influenced by novel therapeutic approaches. *J Am Coll Cardiol*, **2008**, *51*:2199–2211.
- Diamond GA, Kaul S. Prevention and treatment: A tale of two strategies. *J Am Coll Cardiol*, **2008**, *51*:46–48.
- Ebrahimi R, Saleh J, Toggart E, *et al.* Effect of preprocedural statin use on procedural myocardial infarction and major cardiac adverse events in percutaneous coronary intervention: A meta-analysis. *J Invasive Cardiol*, **2008**, *20*:292–295.
- Feldman T, Koren M, Insull W Jr, *et al.* Treatment of high-risk patients with *ezetimibe* plus *simvastatin* co-administration versus *simvastatin* alone to attain National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III low-density lipoprotein cholesterol goals. *Am J Cardiol*, **2004**, *93*:1481–1486.
- Folsom AR, Chambless LE, Ballantyne CM, *et al.* An assessment of incremental coronary risk prediction using C-reactive protein and other novel risk markers: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arch Intern Med*, **2006**, *166*:1368–1373.
- Franz HM, Lionel P, Simon SKT, *et al.* Impact of systemic hypertension on the cardiovascular benefits of statin therapy—A meta-analysis. *Am J Cardiol*, **2008**, *101*:319–325.
- Frick MH, Elo O, Haapa K, *et al.* Helsinki Heart Study: Primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med*, **1987**, *317*:1237–1245.
- Gagné C, Bays HE, Weiss SR, *et al.* Efficacy and safety of *ezetimibe* added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*, **2002**, *90*:1084–1091.
- Ganji SH, Tavintharan S, Zhu D, *et al.* Niacin noncompetitively inhibits DGAT2 but not DGAT1 activity in HepG2 cells. *J Lipid Res*, **2004**, *45*:1835–1845.
- Ginsberg HN, Bonds DE, Lovato LC, *et al.* Evolution of the lipid trial protocol of the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Am J Cardiol*, **2007**, *99*(suppl): 56i–67i.
- Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FAH, *et al.* A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med*, **2009**, *360*:1851–1861.
- Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, *et al.* Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*, **2004a**, *109*:433–438.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB, *et al.* Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*, **2004b**, *110*:227–239.
- Grundy SM, Vega GL, McGovern ME, *et al.* Efficacy, safety, and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes: Results of the assessment of diabetes control and evaluation of the efficacy of niaspan trial. *Arch Intern Med*, **2002**, *162*:1568–1576.
- Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, *et al.* Effectiveness and tolerability of *simvastatin* plus *fenofibrate* for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial). *Am J Cardiol*, **2005**, *95*:462–468.
- Haim M, Benderly M, Brunner D, *et al.* Elevated serum triglyceride levels and long-term mortality in patients with coronary heart disease. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) registry. *Circulation*, **1999**, *100*:475–482.
- Heady JA, Morris JN, Oliver MF. WHO clofibrate/cholesterol trial: Clarifications. *Lancet*, **1992**, *340*:1405–1406.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with *simvastatin* in 20 536 high-risk individuals: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, **2002**, *360*:7–22.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with *simvastatin* in 5963 people with diabetes: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, **2003**, *361*:2005–2016.
- Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. Molecular biology of PCSK9: Its role in LDL metabolism. *Trends Biochem Sci*, **2007**, *32*:71–77.
- Hunninghake DB, Stein EA, Bays HE, *et al.* Rosuvastatin improves the atherogenic and atheroprotective lipid profiles in patients with hypertriglyceridemia. *Coron Artery Dis*, **2004**, *15*:115–123.
- Hussain MM, Bakillah A. New approaches to target microsomal triglyceride transfer protein. *Curr Opin Lipidol*, **2008**, *19*:572–578.
- Ieiri I, Suwannakul S, Maeda K, *et al.* SLCO1B1 (OATP1B1, an uptake transporter) and ABCG2 (BCRP, an efflux transporter) variant alleles and pharmacokinetics of pitavastatin in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther*, **2007**, *82*:541–547.
- Jafri H, Alsheikh-Ali AA, Karas RH. Abstract 1423: Statin therapy does not reduce the increased cardiovascular risk associated with low levels of high-density lipoprotein cholesterol: Evidence from randomized controlled trials. *Circulation*, **2009**, *120*:S500.
- Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of *atorvastatin* versus *simvastatin*, *pravastatin*, *lovastatin*, and *fluvastatin* in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am J Cardiol*, **1998**, *81*:582–587.
- Jones PH, Davidson MH, Goldberg AC, *et al.* Efficacy and safety of fenofibric acid in combination with a statin in patients with mixed dyslipidemia: Pooled analysis of three phase 3, 12-week randomized, controlled studies. *J Clin Lipidol*, **2009**, *3*:125–137.
- Jones PH, Davidson MH, Stein EA, *et al.* Comparison of the efficacy and safety of *rosuvastatin* versus *atorvastatin*, *simvastatin*, and *pravastatin* across doses (STELLAR trial). *Am J Cardiol*, **2003**, *92*:152–160.

- Kastelein JJ, *et al.* Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*, **2008**, 358:1431–1443.
- Kersten S, Desvergne B, Wahli W. Roles of PPARs in health and disease. *Nature*, **2000**, 405:421–424.
- Knopp RH, Dujovne CA, Le Beut A, *et al.* Evaluation of the efficacy, safety, and tolerability of ezetimibe in primary hypercholesterolemia: A pooled analysis from two controlled phase III clinical studies. *Int J Clin Pract*, **2003**, 57:363–368.
- Knopp RH, Retzlaff BM, Fish B, *et al.* The SLIM Study: Simvastatin(r) and Atorvastatin Treatment of Lipoproteins and Inflammatory Markers in combined hyperlipidemia. *J Clin Lipidol*, **2009**, 3:167–178.
- Kuklina EV, Yoon PW, Keenan NL. Trends in high levels of low-density lipoprotein cholesterol in the United States, 1999–2006. *JAMA*, **2009**, 302:2104–2110.
- Law M, Rudnicka AR. Statin safety: A systematic review. *Am J Cardiol*, **2006**, 97(suppl):52C–60C.
- Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, *et al.* Vitamin D deficiency: An important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol*, **2008**, 52:1949–1956.
- Lewis JH, Mortensen ME, Zweig S, *et al.* Efficacy and safety of high-dose pravastatin in hypercholesterolemic patients with well-compensated chronic liver disease: Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Hepatology*, **2007**, 46:1453–1463.
- Li HY, Appelbaum FR, Willman CL, *et al.* Cholesterol-modulating agents kill acute myeloid leukemia cells and sensitize them to therapeutics by blocking adaptive cholesterol responses. *Blood*, **2003**, 101:3628–3634.
- Liao JK. Effects of statins on 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibition beyond low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol*, **2005**, 96(suppl):24F–33F.
- Libby P, Aikawa M. Mechanisms of plaque stabilization with statins. *Am J Cardiol*, **2003**, 91(suppl):4B–8B.
- Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherosclerosis: Role of C-reactive protein in risk assessment. *Am J Med*, **2004**, 116:9S–16S.
- Lillis AP, Van Duyn LB, Murphy-Ullrich JE, Strickland DK. LDL receptor-related protein 1: Unique tissue-specific functions revealed by selective gene knockout studies. *Physiol Rev*, **2008**, 88:887–918.
- Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA*, **1984**, 251:365–374.
- Liu J, Hong Y, D'Agostino RB Sr, *et al.* Predictive value for the Chinese population of the Framingham CHD risk assessment tool compared with the Chinese Multi-provincial Cohort Study. *JAMA*, **2004**, 291:2591–2599.
- Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, *et al.* Heart disease and stroke statistics 2009 update: A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*, **2009**, 119:e21–e181.
- Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, *et al.* Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction. The American Heart Association's strategic impact goal through 2020 and beyond. *Circulation*, **2010**, 121:586–613.
- Lloyd-Jones DM, Nam B-H, D'Agostino RB Sr, *et al.* Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults. A prospective study of parents and offspring. *JAMA*, **2004**, 291:2204–2211.
- Lloyd-Jones DM, Tian L. Predicting cardiovascular risk: So what do we do now? *Ann Intern Med*, **2006**, 144:1342–1344.
- Lorenzen A, Stanek C, Lang H, *et al.* Characterization of a G protein-coupled receptor for nicotinic acid. *Mol Pharmacol*, **2001**, 59:349–357.
- Mahley RW, Weisgraber KH, Bersot TP. Disorders of lipid metabolism. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*, 11th ed., Philadelphia, Saunders, **2008**, pp. 1589–1653.
- McLaughlin T, Reaven G, Abbasi F, *et al.* Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease? *Am J Cardiol*, **2005**, 96:399–404.
- Melani L, Mills R, Hassman D, *et al.* Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia: A prospective, randomized, double-blind trial. *Eur Heart J*, **2003**, 24:717–728.
- Miettinen TA, Gylling H. Synthesis and absorption markers of cholesterol in serum and lipoproteins during a large dose of statin treatment. *Eur J Clin Invest*, **2003**, 33:976–982.
- Mitka M. Amid lingering questions, FDA reprieves LDL cholesterol-lowering medication. *JAMA*, **2009**, 301:813–815.
- Mora S. Advanced lipoprotein testing and subfractionation are not (yet) ready for routine clinical use. *Circulation*, **2009**, 119:2396–2404.
- Mora S, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Comparison of LDL cholesterol concentrations by Friedewald calculation and direct measurement in relation to cardiovascular events in 27 331 women. *Clin Chem*, **2009**, 55:888–894.
- Movva R, Rader DJ. Laboratory assessment of HDL heterogeneity and function. *Clin Chem*, **2008**, 54:788–800.
- Murabito JM, Pencina MJ, Nam B-H, *et al.* Sibling cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults. *JAMA*, **2005**, 294:3117–3123.
- Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: Mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther*, **2006**, 80:565–581.
- Norris W, Paredes AH, Lewis JH. Drug-induced liver injury in 2007. *Curr Opin Gastroenterol*, **2008**, 24:287–297.
- Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, *et al.* ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *Circulation*, **2002**, 106:1024–1028.
- Patrick JE, Kosoglou T, Stauber KL, *et al.* Disposition of the selective cholesterol absorption inhibitor ezetimibe in healthy male subjects. *Drug Metab Disp*, **2002**, 30:430–437.
- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, *et al.* Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*, **2003**, 107:499–511.
- Pedersen TR, Tobert JA. Benefits and risks of HMG-CoA reductase inhibitors in the prevention of coronary heart disease. A reappraisal. *Drug Saf*, **1996**, 14:11–24.
- Pennacchio LA, Olivier M, Hubacek JA, *et al.* An apolipoprotein influencing triglycerides in humans and mice revealed by comparative sequencing. *Science*, **2001**, 294:169–173.
- Prueksaritanont T, Subramanian R, Fang X, *et al.* Glucuronidation of statins in animals and humans: A novel mechanism of statin lactonization. *Drug Metab Disp*, **2002a**, 30:505–512.
- Prueksaritanont T, Tang C, Qiu Y, *et al.* Effects of fibrates on metabolism of statins in human hepatocytes. *Drug Metab Disp*, **2002b**, 30:1280–1287.
- Prueksaritanont T, Zhao JJ, Ma B, *et al.* Mechanistic studies on metabolic interactions between gemfibrozil and statins. *J Pharmacol Exp Ther*, **2002c**, 301:1042–1051.
- Radhakrishnan A, Goldstein JL, McDonald JG, Brown MS. Switch-like control of SREBP-2 transport triggered by small changes in ER cholesterol: A delicate balance. *Cell Metab*, **2008**, 8:512–521.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, *et al.* Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*, **2008**, 359:2195–2207.
- Robins SJ. Targeting low high-density lipoprotein cholesterol for therapy: Lessons from the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial. *Am J Cardiol*, **2001**, 88(suppl): 19N–23N.

- Rubic T, Trottmann M, Lorenz RL. Stimulation of CD36 and the key effector of reverse cholesterol transport ATP-binding cassette A1 in monocytoid cells by niacin. *Biochem Pharmacol*, **2004**, 67:411–419.
- Rubins HB, Robins SJ, Collins D, *et al.* Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med*, **1999**, 341:410–418.
- Sachdeva A, Cannon CP, Deedwania PC, *et al.* Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease: An analysis of 136,905 hospitalizations in Get With The Guidelines. *Am Heart J*, **2009**, 157:111–117.
- Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, *et al.* Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10 158 incident cases among 262 525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation*, **2007**, 115:450–458.
- Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: An update. *Fundam Clin Pharmacol*, **2005**, 19:117–125.
- Schneck DW, Birmingham BK, Zalikowski JA, *et al.* The effect of gemfibrozil on the pharmacokinetics of rosuvastatin. *Clin Pharmacol Ther*, **2004**, 75:455–463.
- Shitara Y, Sugiyama Y. Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors: Drug–drug interactions and interindividual differences in transporter and metabolic enzyme functions. *Pharmacol Ther*, **2006**, 112:71–105.
- Shlipak MG, Simon JA, Vittinghoff E, *et al.* Estrogen and progesterone, lipoprotein(a), and the risk of recurrent coronary heart disease events after menopause. *JAMA*, **2000**, 283:1845–1852.
- Sniderman A. Targets for LDL-lowering therapy. *Curr Opin Lipidol*, **2009**, 20:282–287.
- Sniderman AD, Marcovina SM. Apolipoprotein A1 and B. *Clin Lab Med*, **2006**, 26:733–750.
- Staffa JA, Chang J, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *N Engl J Med*, **2002**, 346:539–540.
- Steinberg D, Witztum JL. Is the oxidative modification hypothesis relevant to human atherosclerosis? Do the antioxidant trials conducted to date refute the hypothesis? *Circulation*, **2002**, 105:2107–2111.
- Sudhop T, Lütjohann D, Kodal A, *et al.* Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation*, **2002**, 106:1943–1948.
- Tall AR. CETP inhibitors to increase HDL cholesterol levels. *Engl J Med*, **2007**, 356:1364–1366.
- Tall AR, Yvan-Charvet L, Terasaka N, *et al.* HDL, ABC transporters, and cholesterol efflux: Implications for the treatment of atherosclerosis. *Cell Metabol*, **2008**, 7:365–375.
- Tamai O, Matsuoka H, Itabe H, *et al.* Single LDL apheresis improves endothelium-dependent vasodilatation in hypercholesterolemic humans. *Circulation*, **1997**, 95:76–82.
- The Expert Panel. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final report. *Circulation*, **2002**, 106:3143–3421.
- Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA*, **2003**, 289:1681–1690.
- Thompson PD, Clarkson PM, Rosenson RS. An assessment of statin safety by muscle experts. *Am J Cardiol*, **2006**, 97(suppl): 69C–76C.
- Vakkilainen J, Steiner G, Ansquer J-C, *et al.* Relationships between low-density lipoprotein particle size, plasma lipoproteins, and progression of coronary artery disease. The Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Circulation*, **2003**, 107:1733–1737.
- Van Eck M, Singaraja RR, Ye D, *et al.* Macrophage ATP-binding cassette transporter A1 overexpression inhibits atherosclerotic lesion progression in low-density lipoprotein receptor knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, **2006**, 26:929–934.
- Wang X, Collins HL, Ranalletta M, *et al.* Macrophage ABCA1 and ABCG1, but not SR-BI, promote macrophage reverse cholesterol transport in vivo. *J Clin Invest*, **2007**, 117: 2216–2224.
- Wickramasinghe SR, DeFilippis AP, Lloyd-Jones DM, Blumenthal RS. A convenient tool to profile patients for generalized cardiovascular disease risk in primary care. *Am J Cardiol*, **2009**, 103:1174–1177.
- Wilke RA, Lin D, Roden D, *et al.* Identifying genetic risk factors for serious adverse drug reactions. *Nat Rev Drug Discov*, **2007**, 6:904–916.
- Williams JK, Sukhova GK, Herrington DM, Libby P. Pravastatin has cholesterol-lowering independent effects on the artery wall of atherosclerotic monkeys. *J Am Coll Cardiol*, **1998**, 31:684–691.
- Wise A, Foord SM, Fraser NJ, *et al.* Molecular identification of high and low affinity receptors for nicotinic acid. *J Biol Chem*, **2003**, 278:9869–9874.
- Witztum JL, Steinberg D. The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis: Does it hold for humans? *Trends Cardiovasc Med*, **2001**, 11:93–102.
- Wong K, Ryan RO. Characterization of apolipoprotein A-V structure and mode of plasma triacylglycerol regulation. *Curr Opin Lipidol*, **2007**, 18:319–324.
- Wong WW-L, Dimitroulakos J, Minden MD, Penn LZ. HMG-CoA reductase inhibitors and the malignant cell: The statin family of drugs as triggers of tumor-specific apoptosis. *Leukemia*, **2002**, 16:508–519.
- Yusuf S. Two decades of progress in preventing vascular disease. *Lancet*, **2002**, 360:2–3.
- Zhang Z-J, Cheng Q, Jiang G-X, Marroquin OC. Statins in prevention of repeat revascularization after percutaneous coronary intervention—A meta-analysis of randomized clinical trials. *Pharmacol Res*, **2010**, 61:316–320.

Seção IV

Inflamação, imunomodulação e hematopoiese

- | | |
|---------------------|---|
| Capítulo 32. | Histamina, bradicinina e seus antagonistas / 911 |
| Capítulo 33. | Autacoides derivados dos lipídeos: eicosanoides e fator ativador plaquetário / 937 |
| Capítulo 34. | Agentes anti-inflamatórios, antipiréticos e analgésicos; farmacoterapia da gota / 959 |
| Capítulo 35. | Imunossuppressores, tolerógenos e imunoestimulantes / 1005 |
| Capítulo 36. | Farmacologia pulmonar / 1031 |
| Capítulo 37. | Agentes hematopoiéticos: fatores de crescimento, minerais e vitaminas / 1067 |

Histamina, bradiginina e seus antagonistas

Randal A. Skidgel, Allen P. Kaplan e Ervin G. Erdös

A amina biogênica, histamina, é o principal mediador da inflamação, da anafilaxia e da secreção ácida do estômago. Além disso, a histamina desempenha um papel na neurotransmissão. Nossos conhecimentos sobre os papéis fisiológicos e fisiopatológicos da histamina foram ampliados com o desenvolvimento de antagonistas específicos para cada subtipo de receptor e a clonagem de quatro receptores para histamina. Os antagonistas competitivos dos receptores H_1 têm diversas ações e são utilizados terapêuticamente para tratar alergias, urticária, reações anafiláticas, náuseas, cinetose, insônia e alguns sintomas de asma. Os antagonistas do receptor H_2 são eficazes para reduzir a secreção ácida do estômago. O peptídeo conhecido como bradiginina produz efeitos cardiovasculares semelhantes aos da histamina e desempenha funções proeminentes na inflamação e na nocicepção.

Este capítulo descreve a fisiologia e a fisiopatologia das cininas e a farmacologia dos antagonistas que inibem as respostas a estes mediadores.

HISTAMINA

História. A história da histamina (β -aminoetilimidazol) é semelhante à da acetilcolina (ACh). Ambas foram sintetizadas quimicamente antes que seu significado biológico fosse reconhecido; inicialmente, estes compostos foram detectados como estimulantes uterinos e isolados dos extratos do esporão-do-centeio, nos quais se comprovou que eram contaminantes derivados de ação bacteriana (Dale, 1953).

Dale e Laidlaw realizaram estudos farmacológicos extensivos com a histamina (Dale, 1953) e descobriram que ela estimulava vários músculos lisos e tinha intensa ação vasodepressora. Em especial, esses pesquisadores observaram que, quando se injetava uma proteína normalmente inerte em um animal sensibilizado, as respostas imediatas eram muito semelhantes às da intoxicação com histamina. Essas observações antecederam em muitos anos a descoberta de que a histamina endógena contribuía para as reações de hipersensibilidade imediata e para as respostas à lesão celular. Best e colaboradores (1972) isolaram a histamina de amostras frescas de fígado e pulmão e, desse modo, demonstraram que esta amina era um constituinte natural dos tecidos dos mamíferos, resultando na adoção do termo *histamina*, que se origina da palavra grega *histos* (tecido).

A identificação da histamina nos extratos de tecidos dificultou a aceitação da descoberta de alguns peptídeos e hormônios proteicos (p. ex., gastrina), até que a tecnologia necessária à separação das substâncias encontradas naturalmente avançou a ponto de permitir a sua identificação (Grossman, 1966).

Lewis e colaboradores (Lewis, 1927) propuseram que uma substância com as propriedades da histamina (“a substância H”) fosse liberada das células da pele por estímulos nocivos, incluindo a reação de antígenos com anticorpos. Hoje sabemos que a histamina endógena participa da resposta alérgica imediata e é um importante regulador da secreção ácida gástrica. Mais recentemente, estudos demonstraram que a histamina desempenha a função de modulador da liberação dos neurotransmissores nos sistemas nervosos central e periférico.

As hipóteses iniciais de que a histamina age por meio de mais de um receptor foram confirmadas pela descoberta de quatro classes de receptores designados H_1 (Ash e Schild, 1966), H_2 (Black e cols., 1972), H_3 (Arrang e cols., 1987), e H_4 (Leurs e cols., 2009). Os receptores H_1 são bloqueados seletivamente pelos “anti-histamínicos” clássicos. Os antagonistas H_1 de segunda geração são conhecidos coletivamente como *anti-histamínicos não sedativos*. O termo *terceira geração* foi aplicado a alguns dos anti-histamínicos recentemente desenvolvidos, como os metabólitos ativos dos anti-histamínicos de primeira e segunda gerações que não sofrem metabolismo adicional (p. ex., cetirizina derivada da hidroxizina ou fexofenadina da terfenadina), ou aos anti-histamínicos que têm efeitos terapêuticos adicionais. Entretanto, o *Consensus Group on New Generation Antihistamines* (Grupo de Consenso sobre Anti-histamínicos de Nova Geração) concluiu que nenhum dos anti-histamínicos disponíveis hoje pode ser classificado como fármaco efetivamente de terceira geração, que foram definidos pela inexistência de cardiotoxicidade, de interações farmacológicas e de efeitos no SNC, ou que podem produzir outros efeitos benéficos (p. ex., anti-inflamatórios) (Holgate e cols., 2003). A descoberta dos antagonistas H_2 e de sua capacidade de inibir a secreção gástrica contribuiu expressivamente para o ressurgimento do interesse sobre a histamina em biologia e medicina clínica (Capítulo 45). Os receptores H_3 foram descobertos como autorreceptores pré-sinápticos nos neurônios contendo histamina, que mediavam por retroalimentação inibição da liberação e da síntese da histamina. O desenvolvimento dos agonistas e dos antagonistas seletivos do receptor H_3 permitiu melhor entendimento da importância desses receptores nos neurônios histaminérgicos *in vivo*. Nenhum desses agonistas e antagonistas do receptor H_3 ainda é utilizado terapêuticamente. O receptor H_4 é mais semelhante ao receptor H_3 , mas está expresso nas células da linhagem hematopoiética; a disponibilidade de antagonistas específicos para os receptores H_4 com

propriedades anti-inflamatórias deve ajudar a definir as funções biológicas destes receptores (Thurmond e cols., 2004).

Química. A histamina é uma molécula hidrofílica constituída de um anel imidazólico e de um grupo amina ligados por dois grupos metileno. A forma farmacologicamente ativa é o tautômero $N\gamma$ -H monocatiônico, que corresponde ao composto polar originado das formas ilustradas na Figura 32-1 (Ganellin e Parsons, 1982). Os receptores H_3 e H_4 têm muito mais afinidade pela histamina que os receptores H_1 e H_2 , e os quatro subtipos de receptores histamínicos podem ser ativados diferentemente pelos diversos análogos da histamina (Venable e Thurmond, 2006) (Figura 32-1 e Quadro 32-1). As especificidades dos análogos da histamina foram reavaliadas depois da descoberta do receptor H_4 . Desse modo, a metil-histamina e a dimaprita, classificados originalmente como receptores H_2 (Black e cols., 1972), são agonistas H_4 puros com afinidade ~ 100 vezes maior pelos receptores H_4 . Alguns agonistas H_3 também são agonistas mais fracos do receptor H_4 (Lim e cols., 2005; Venable e Thurmond, 2006).

Distribuição e biossíntese da histamina

Distribuição. Ainda que em quantidades variáveis, a histamina está amplamente distribuída por todo o reino animal e está presente em muitos venenos, bactérias e plantas. Quase todos os tecidos dos mamíferos contêm histamina

em quantidades que variam de < 1 a $> 100 \mu\text{g/g}$. As concentrações no plasma e nos outros líquidos corporais são geralmente muito baixas, mas o líquido cerebrospinal (LCS) humano contém quantidades significativas. O mastócito é o principal local de armazenamento da histamina na maior parte dos tecidos. A concentração de histamina é particularmente alta nos tecidos que contêm grandes quantidades de mastócitos, como a pele, a mucosa brônquica e a mucosa intestinal.

Síntese, armazenamento e metabolismo. A histamina é formada pela descarboxilação do aminoácido histidina por ação da enzima L-histidina-decarboxilase (Figura 32-2) presente em todos os tecidos de mamíferos que contêm histamina. O principal local de armazenamento da histamina na maior parte dos tecidos é o mastócito, mas no sangue ela é armazenada nos basófilos. Essas células sintetizam histamina e a armazenam nos seus grânulos secretórios.

No pH do grânulo secretório ($\sim 5,5$), a histamina é carregada positivamente e complexada ionicamente com grupos ácidos negativamente carregados existentes em outros constituintes do grânulo, principalmente as proteases e a heparina, ou os proteoglicanos, como o sulfato de condroitina. A taxa de renovação da histamina nos

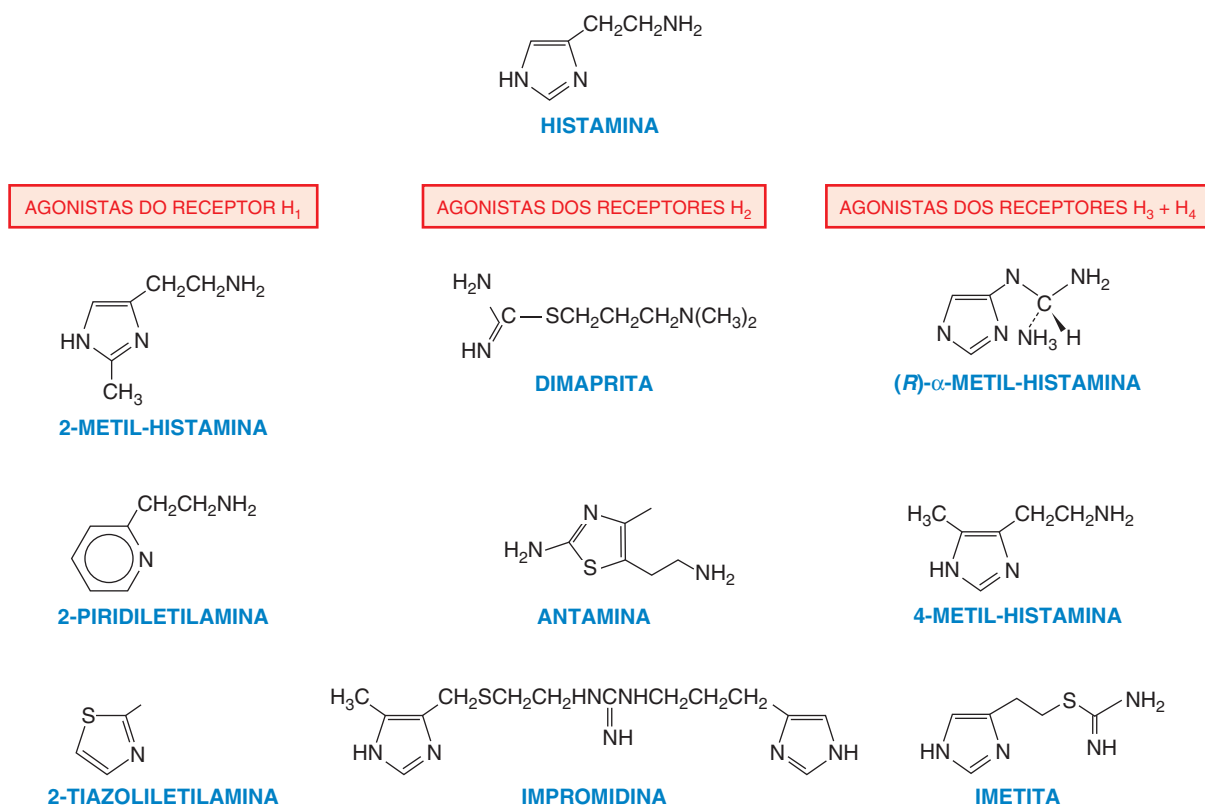


Figura 32-1 Estrutura da histamina e de alguns agonistas H_1 , H_2 , H_3 e H_4 . A dimaprita e a 4-metil-histamina, que antes eram conhecidos como agonistas H_2 específicos, têm afinidade muito maior pelo receptor H_4 ; a 4-metil-histamina é o agonista H_4 mais específico disponível e tem afinidade ~ 10 vezes maior que a dimaprita (um agonista parcial). A impromidina está entre os agonistas H_2 mais potentes, mas também funciona como antagonista dos receptores H_1 e H_3 e como antagonista parcial dos receptores H_4 . A (*R*)- α -metil-histamina e a imetita são agonistas altamente específicos dos receptores H_3 e agonistas puros com menos afinidade pelos receptores H_4 .

Quadro 32-1

Características dos receptores da histamina

	H ₁	H ₂	H ₃ *	H ₄
Tamanho (aminoácidos)	487	359	329-445	390
Acoplamento à proteína G (segundos mensageiros)	G _{q/11} (↑ Ca ²⁺ ; ↑ NO e ↑ GMPc)	G _s (↑ AMPc)	G _{i/o} (↓ AMPc; ↑ MAP-cinase)	G _{i/o} (↓ AMPc; ↑ Ca ²⁺)
Distribuição	Músculo liso, células endoteliais, SNC	Células gástricas parietais, músculo cardíaco, mastócitos, SNC	SNC: pré-sinápticos	Células de origem hematopoética
Agonista representativo	2-CH ₃ -histamina	Antamina	(R)-α-CH ₃ -histamina	4-CH ₃ -histamina
Antagonista representativo	Clorfeniramina	Ranitidina	Tiprolisanto	JNJ7777120

AMPc, AMP cíclico; GMPc, GMP cíclico; SNC, sistema nervoso central; NO, óxido nítrico.
 *No nível do mARN, foram descobertas no mínimo 20 isoformas H₃ com pontos de corte alternativos. Oito dessas isoformas com 329-445 aminoácidos foram consideradas funcionalmente competentes com base em ensaios de ligação ou sinalização (ver Esbenshade e cols., 2008).

grânulos secretórios é lenta, e quando os tecidos ricos em mastócitos ficam depletados de suas reservas de histamina, podem transcorrer semanas até que as concentrações retornem aos níveis normais. Além dos mastócitos, outros locais de síntese da histamina incluem a epiderme, a mucosa gástrica, os neurônios do SNC e as células de tecidos que se regeneram ou crescem rapidamente. A renovação é rápida nesses locais não relacionados com os mastócitos, porque a histamina é liberada continuamente, em vez de ser armazenada. Os locais de produção de histamina não relacionados com os mastócitos contribuem significativamente para a excreção urinária diária dos seus metabólitos. Como a L-histidina-descarboxilase é uma enzima induzível, a capacidade de sintetizar histamina nesses tecidos está sujeita à regulação. A histamina ingerida ou sintetizada pelas bactérias do trato GI não contribui para as reservas corporais; pelo contrário, ela é rapidamente metabolizada e seus metabólitos são eliminados na urina.

Nos seres humanos, existem duas vias principais de metabolismo da histamina (Figura 32-2). A mais importante é a metilação do anel da histamina para formar a N-metil-histamina, uma reação catalisada pela histamina-N-metiltransferase, que se encontra amplamente distribuída. Em seguida, a maior parte da N-metil-histamina formada é convertida em ácido N-metilimidazolacético pela monoaminoxidase (MAO) por uma reação que pode ser bloqueada pelos inibidores da MAO (Capítulos 8, 15 e 22). Alternativamente, a histamina pode sofrer uma desaminação oxidativa catalisada principalmente pela enzima inespecífica diamina-oxidase, produzindo ácido imidazolacético, que é então convertido a ribosídeo do ácido imidazolacético. Esses metabólitos têm pouca ou nenhuma atividade e são excretados na urina. A determinação do nível de N-metil-histamina na urina é um índice mais confiável da produção de histamina que a dosagem da própria histamina. Níveis artificialmente elevados de histamina na urina podem resultar da ação das bactérias do trato urinário, que podem descarboxilar a histidina. Além disso, o seu metabolismo parece estar alterado em pacientes com mastocitose, de modo que a determinação dos metabólitos da histamina é mais sensível que a própria histamina como indicador diagnóstico de doença.

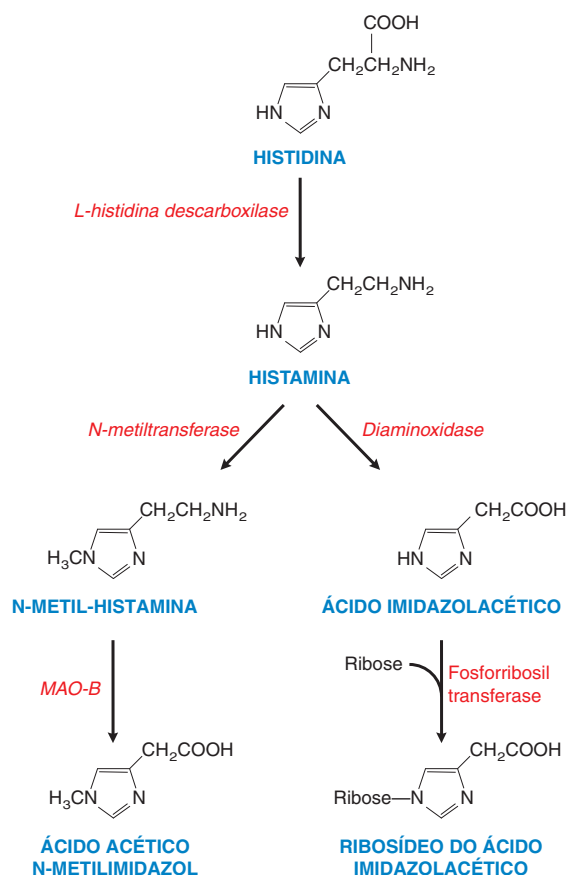


Figura 32-2 Vias metabólicas da histamina nos seres humanos. A histamina é sintetizada a partir da histidina por descarboxilação. Existem duas vias metabólicas para a histamina, mas a principal é por metilação do anel seguida da desaminação oxidativa (lado esquerdo da figura), embora também por desaminação oxidativa e depois por conjugação com ribose.

Liberação e funções da histamina endógena

A histamina desempenha funções fisiológicas importantes. Depois da sua liberação dos grânulos de armazenamento em consequência da interação do antígeno com anticorpos da classe das imunoglobulinas E (IgE) presentes na superfície do mastócito, a histamina desempenha função primordial na hipersensibilidade imediata e nas respostas alérgicas. As ações da histamina no músculo liso dos brônquios e dos vasos sanguíneos são responsáveis por muitos dos sintomas da reação alérgica. Além disso, certos fármacos agem diretamente nos mastócitos, liberam histamina e causam efeitos indesejáveis. A histamina desempenha um papel importante na regulação da secreção de ácido gástrico, bem como modula a liberação de neurotransmissores.

Papel nas respostas alérgicas. As principais células alvo das reações de hipersensibilidade imediata são os mastócitos e os basófilos (Schwartz, 1994). Anticorpos da classe IgE são gerados como parte da resposta alérgica a um antígeno e se ligam às superfícies dos mastócitos e dos basófilos por meio de receptores F_{ϵ} específicos de alta afinidade. Esse receptor ($F_{\epsilon}RI$) é formado por cadeias α , β e duas γ (Capítulo 35). Os indivíduos atópicos desenvolvem anticorpos IgE contra antígenos comumente inalados. Esse traço é hereditário e é responsável pela predisposição à rinite, à asma e à dermatite atópica.

Os antígenos ligam-se às moléculas de IgE e, por meio do $F_{\epsilon}RI$, ativam as vias de sinalização dos mastócitos ou dos basófilos que envolvem as tirosinocinasas e a fosforilação subsequente de vários substratos proteicos dentro de 5-15 s depois do contato com o antígeno. As proteinocinasas implicadas incluem as cinases *Src*-relacionadas, como Lyn e Syk. Entre as principais proteínas fosforiladas estão as subunidades β e γ do próprio $F_{\epsilon}RI$ e a fosfolipase C (PLC) γ_1 e PLC γ_2 com síntese subsequente do trifosfato de inositol (IP_3) e a mobilização do Ca^{2+} intracelular (Capítulo 3). Essas reações provocam a exocitose do conteúdo dos grânulos secretórios.

Liberação de outros autacoides. A liberação de histamina explica apenas parcialmente os efeitos biológicos que se seguem às reações de hipersensibilidade imediata, porque um amplo espectro de outros mediadores inflamatórios é liberado durante a ativação dos mastócitos.

A estimulação de receptores de IgE também ativa a fosfolipase A_2 (PLA_2), levando à produção de inúmeros mediadores, como o fator de ativação das plaquetas (PAF), e metabólitos do ácido araquidônico, como os leucotrienos C_4 e D_4 , que causam contração dos músculos lisos da árvore brônquica (Capítulos 33 e 36). Durante algumas respostas alérgicas, também há síntese de cininas. Assim, o mastócito secreta uma variedade de mediadores inflamatórios além da histamina, contribuindo cada um deles para os principais sintomas da resposta alérgica (ver adiante).

Regulação da liberação de mediadores. A ampla variedade de mediadores liberados durante a resposta alérgica explica a ineficácia do tratamento farmacológico focalizado em um único mediador. Os compostos que atuam nos receptores muscarínicos ou α -adrenérgicos aumentam a liberação dos mediadores, mas este efeito tem pouco significado clínico. A epinefrina e as substâncias relacionadas atuam por meio dos receptores β_2 -adrenérgicos e aumentam o AMP cíclico celular e desse modo inibem as atividades secretórias dos mastócitos. Entretanto, os efeitos benéficos dos agonistas β -adrenérgicos nos distúrbios alérgicos como a asma devem-se principalmente ao relaxamento da musculatura lisa dos brônquios (Capítulos 12 e 36).

Liberação de histamina por fármacos, peptídeos, venenos e outros agentes. Muitos compostos, incluindo grande número de agentes terapêuticos, estimulam diretamente a liberação de histamina pelos mastócitos, sem necessidade de sensibilização prévia. Respostas desse tipo ocorrem mais provavelmente depois das injeções intravenosas de substâncias de certas categorias, principalmente bases orgânicas, como amidas, amidina, compostos de amônio quaternário, compostos de piridina, piperidinas e alcaloides (Rothschild, 1966). A tubocurarina, o suxametônio, a morfina, alguns antibióticos, os contrastes radiográficos e certos expansores plasmáticos à base de carboidratos também podem deflagrar a resposta. O fenômeno tem importância clínica e pode ser responsável por reações anafilactoides inesperadas. Por exemplo, a *síndrome do homem vermelho* induzida pela vancomicina, que inclui hipotensão e ruborização da parte superior do corpo e da face, pode ser mediada pela liberação de histamina.

Além de agentes terapêuticos, certos compostos experimentais têm como característica farmacológica dominante a estimulação da liberação de histamina. O arquétipo é a substância polibásica conhecida como *composto 48/80*. Esse composto é uma mistura de polímeros de *p*-metoxi-*N*-metilfenetilamina de baixo peso molecular, entre os quais o hexâmero é o mais ativo.

Os polipeptídeos básicos em geral, ativam eficazmente a liberação de histamina e, dentro de uma faixa limitada, sua potência aumenta com o número de grupos básicos. Por exemplo, a bradicipina é um estimulador fraco da liberação de histamina, ao passo que a calidina (Lis-bradicipina) e a substância P, com mais aminoácidos de carga positiva, são mais ativos. Alguns venenos como o da vespa contêm peptídeos que são estimuladores potentes da liberação de histamina (Johnson e Erdős, 1973). A polimixina B é também muito ativa. Os polipeptídeos básicos liberados com a lesão dos tecidos representam estímulos fisiopatológicos à secreção dos mastócitos e dos basófilos.

Alguns segundos depois da injeção de um estimulador da liberação de histamina, os seres humanos experimentam uma sensação de queimação e prurido. Esse efeito é mais acentuado nas palmas das mãos, na face, no couro cabeludo e nas orelhas e logo se segue uma sensação de intenso calor. A pele torna-se avermelhada e esta cor rapidamente se espalha pelo tronco. A pressão arterial diminui, a frequência cardíaca aumenta e o indivíduo habitualmente se queixa de dor de cabeça. Depois de alguns minutos, a pressão

arterial retorna ao normal e placas de urticária habitualmente aparecem na pele. Cólicas, náuseas, hipersecreção ácida e broncospasmo moderado também ocorrem com frequência. O efeito torna-se menos intenso com as injeções sucessivas, à medida que há depleção das reservas de histamina dos mastócitos. Os estimuladores da liberação de histamina não causam a depleção da histamina não relacionada com os mastócitos, presente nos tecidos.

Mecanismo dos agentes liberadores de histamina. As substâncias que promovem a liberação de histamina ativam as respostas secretórias dos mastócitos e basófilos por meio do aumento do Ca^{2+} intracelular. Algumas dessas substâncias são ionóforos e facilitam diretamente a entrada do Ca^{2+} na célula; outras, como a neurotensina, agem nos receptores específicos ligados à proteína G (GPCRs). Por outro lado, o mecanismo exato por meio do qual os secretagogos básicos (p. ex., a substância P, o mastoparano, a calidina, o composto 48/80 e a polimixina B) liberam histamina ainda não está esclarecido. Esses compostos podem ativar diretamente as proteínas G_i depois de serem captados pelas células (Ferry e cols., 2002), mas indícios mais recentes sugeriram a participação de uma GPCR da superfície celular, que pertencem à família de genes relacionadas com *Mas*, ou a proteína CD47 associada à integrina e acoplada à G_i (Sick e cols., 2009). Os efetores subsequentes parecem ser as subunidades $\beta\gamma$ liberadas a partir de $G\alpha_1$, que ativam a via da $\text{PLC}\beta\text{-IP}_3\text{-Ca}^{2+}$. Complexos formados entre antígeno e IgE determinam a mobilização do Ca^{2+} armazenado e a ativação das isoformas da $\text{PLC}\gamma$, conforme está descrito em “Papel nas Reações Alérgicas”.

Liberação de histamina por outros mecanismos. Os distúrbios clínicos relacionados com a liberação de histamina incluem urticárias solar, colinérgica e desencadeada pelo frio. Algumas delas envolvem respostas secretórias específicas dos mastócitos e IgE fixada às células. Entretanto, a lesão celular inespecífica de qualquer etiologia pode desencadear a liberação de histamina. O eritema e a urticária que se desenvolvem depois da escarificação da pele são exemplos bem conhecidos.

Aumento da proliferação dos mastócitos e dos basófilos e tumores carcinoides gástricos. Na urticária pigmentosa (mastocitose cutânea), os mastócitos acumulam-se na camada superior da derme e formam lesões cutâneas pigmentadas que “ferroam” quando são tocadas. Na mastocitose sistêmica, a proliferação excessiva dos mastócitos também se verifica em outros órgãos. Os pacientes com essas síndromes apresentam vários sinais e sintomas atribuíveis à excessiva liberação de histamina, incluindo urticária, dermatografismo, prurido, cefaleia, fraqueza, hipotensão, rubor facial e várias manifestações GI, como diarreia e úlceras pépticas. Os episódios de ativação dos mastócitos e a liberação sistêmica subsequente de histamina são precipitados por vários estímulos, incluindo-se exercício, picadas de insetos, exposição ao calor e exposição a fármacos que liberam diretamente histamina ou aos quais os pacientes são alérgicos. Na leucemia mielógena, o sangue tem quantidades excessivas de basófilos, que aumentam os níveis da histamina e podem contribuir para o prurido crônico. Os tumores carcinoides gástricos secretam histamina, que é responsável pelos episódios de vasodilatação que fazem parte do rubor “geográfico” variegado.

Secreção ácida do estômago. Quando atua nos receptores H_2 , a histamina é um poderoso secretagogo gástrico e provoca secreção copiosa de ácido pelas células parietais (ver Figura 45-1); além disso, a histamina também aumenta as secreções de pepsina e fator intrínseco. A secreção de ácido gástrico pelas células parietais também é causada pela estimulação do nervo vago e pelo hormônio entérico conhecido como gastrina. Entretanto, a histamina certamente é o mediador fisiológico predominante na secreção ácida; o bloqueio dos receptores H_2 não apenas antagoniza a secreção ácida em resposta à histamina, como também inibe as respostas à gastrina e à estimulação vagal. (Ver regulação da secreção ácida do estômago e a utilidade dos antagonistas H_2 no Capítulo 45.)

Sistema nervoso central. Existem evidências significativas de que a histamina atue como neurotransmissor no SNC. Os neurônios que contêm histamina controlam funções homeostáticas e cerebrais superiores, inclusive regulação do ciclo de sono-vigília, ritmos circadiano e alimentar, imunidade, aprendizagem, memória, ingestão de líquidos e temperatura corporal (ver Haas e cols., 2008). Contudo, os animais geneticamente suprimidos que não têm histamina ou seus receptores apresentam apenas anormalidades sutis, a menos que sejam expostos a determinados estímulos; até hoje, nenhuma doença humana foi relacionada diretamente com a disfunção do sistema histaminérgico do cérebro. A histamina, a histidina Descarboxilase e as enzimas que metabolizam a histamina e os receptores H_1 , H_2 e H_3 estão amplamente distribuídos no SNC, embora não uniformemente (ver Haas e cols., 2008). Os receptores H_1 estão associados aos neurônios e outras estruturas não neuronais (p. ex., glia, células sanguíneas, vasos) e são encontrados em concentrações maiores nas regiões que controlam a função neuroendócrina, o comportamento e o estado nutricional. A distribuição dos receptores H_2 está mais relacionada com as projeções histaminérgicas que a dos receptores H_1 e isto sugere que estes primeiros receptores desempenhem muitas das ações pós-sinápticas da histamina. Os receptores H_3 também estão concentrados heterogeneamente nas áreas que reconhecidamente recebem projeções histaminérgicas e isto é compatível com sua função como autorreceptores pré-sinápticos. A histamina inibe o apetite e estimula a atenção por meio dos receptores H_1 e isto explica a sedação causada pelos anti-histamínicos clássicos (Haas e cols., 2008).

Efeitos farmacológicos

Acoplamento receptor-efetor e mecanismos de ação.

Os receptores de histamina são GPCRs (Leurs e cols., 2009; Haas e cols., 2008; Thurmond e cols., 2008) (Quadro 32-1). Os receptores H_1 acoplam-se à $G_{q/11}$ e ativam a via da $\text{PLC-IP}_3\text{-Ca}^{2+}$ e muitas das possíveis consequências, incluindo a ativação da PKC, das enzimas dependentes de Ca^{2+} -calmodulina (eNOS e várias proteinocinasas) e da PLA_2 . Os receptores H_2 ligam-se à G_s e ativam a via da adenililciclase-AMP cíclico-PKA, ao passo que os receptores H_3 e H_4 se acoplam à $G_{i/o}$, inibem a adenililciclase e reduzem o AMP cíclico celular. A ativação dos receptores H_3 também pode ativar a cinase MAP e inibir o permutador de Na^+/H^+ , enquanto a ativação dos receptores H_4 mobiliza o Ca^{2+} armazenado em algumas células (Leurs e cols., 2009; Haas e cols., 2008; Thurmond e cols., 2008; Esbenshade e cols., 2008). De posse dessas informações — o conhecimento da expressão celular dos subtipos de receptor da histamina e o entendimento das

funções diferenciadas de cada tipo particular de célula —, é possível prever a resposta de uma determinada célula à histamina. Evidentemente, no contexto fisiológico, uma célula está exposta simultaneamente a vários hormônios e podem ocorrer interações significativas entre as vias de sinalização, inclusive a intercomunicação $G_q \rightarrow G_s$ descrita em alguns sistemas (Meszaros e cols., 2000). Além do mais, a expressão diferenciada dos subtipos de receptor da histamina nas células adjacentes e as sensibilidades desiguais das vias de resposta do receptor-efetor podem gerar respostas celulares paralelas e contrárias ao mesmo tempo, complicando a interpretação da resposta global de um tecido. Por exemplo, a ativação dos receptores H_1 do endotélio vascular estimula as vias de mobilização do Ca^{2+} (G_q -PLC-IP₃) e ativa a eNOS a produzir óxido nítrico (NO), que se difunde para as células musculares adjacentes, aumenta o GMP cíclico e causa relaxamento. A estimulação de receptores H_1 do músculo liso também mobiliza o Ca^{2+} , mas causa contração, ao passo que a ativação dos receptores H_2 da mesma célula muscular lisa atua por meio da G_s e aumenta a acumulação do AMP cíclico, a ativação da PKA e, conseqüentemente, causa relaxamento.

A existência de vários receptores de histamina foi prevista com base nos estudos de Ash e Schild (1996) e de Black e colaboradores (1972), ou seja, uma geração antes da clonagem dos receptores de histamina. Similarmente, a heterogeneidade dos receptores H_3 , prevista por estudos de cinética e de ligação de radioligandos, foi confirmada pela clonagem, que revelou que as isoformas deste receptor diferiam quanto à terceira alça intracelular, às hélices transmembrana 6 e 7 e à extremidade C-terminal, bem como sua capacidade de ligar-se a G_{12} , inibir a adenililciclase e ativar a cinase MAP. Estudos de clonagem molecular também identificaram o receptor H_4 .

Como indicam as Figuras 32-1 e o Quadro 32-1, a definição farmacológica dos receptores H_1 , H_2 e H_3 é clara, porque existem disponíveis agonistas e antagonistas relativamente específicos. Contudo, o receptor H_4 tem homologia de 35-40% com as isoformas do receptor H_3 e era mais difícil diferenciar farmacologicamente entre estes dois porque muitos ligandos de alta afinidade pelo receptor H_3 também interagem com os receptores H_4 . Pesquisadores desenvolveram vários compostos não imidazólicos que são antagonistas H_3 mais seletivos (Sander e cols., 2008) e, hoje, também existem vários antagonistas H_4 seletivos (Leurs e cols., 2009; Venable e Thurmond, 2006). A 4-metil-histamina e a dimaprita, antes reconhecidas como agonistas H_2 específicos (Black e cols., 1972), na verdade são agonistas H_4 mais potentes (Venable e Thurmond, 2006).

Receptores H_1 e H_2 . Os receptores H_1 e H_2 estão amplamente distribuídos nos tecidos periféricos e no SNC. A histamina pode produzir efeitos locais ou sistêmicos nos músculos lisos e nas glândulas e causa prurido, estimulando a secreção na mucosa nasal. Além disso, a histamina contrai alguns músculos lisos (p. ex., dos brônquios e do intestino) enquanto relaxa acentuadamente outros (p. ex., vasos sanguíneos). Esse mediador também é um estímulo potente para a secreção de ácido gástrico (ver “Secreção Ácida do Estômago”). Outros efeitos menos proeminentes incluem a formação de edema e

a estimulação das terminações nervosas sensoriais. A broncoconstrição e a contração do intestino são mediadas pelos receptores H_1 . A secreção gástrica resulta da ativação dos receptores H_2 e, conseqüentemente, pode ser inibida pelos antagonistas destes receptores. Algumas respostas como a dilatação vascular são mediadas pela estimulação dos receptores H_1 e H_2 .

Receptores H_3 e H_4 . Os receptores H_3 são expressos principalmente no SNC (Arrang e cols., 1987), em especial nos gânglios da base, no hipocampo e no córtex. Os receptores H_3 funcionam como autorreceptores nos neurônios histaminérgicos, de forma muito semelhante aos receptores α_2 pré-sinápticos, inibindo a liberação de histamina e modulando a liberação de outros neurotransmissores. Como os receptores H_3 têm atividade constitutiva alta, a liberação de histamina é tonicamente inibida e, por esta razão, os agonistas inversos reduzem a ativação do receptor e aumentam a liberação de histamina pelos neurônios histaminérgicos. Os agonistas H_3 estimulam o sono; por esta razão, os antagonistas H_3 facilitam a manutenção da vigília. Os receptores H_4 são encontrados principalmente nas células de origem hematopoiéticas (p. ex., eosinófilos, células dendríticas, mastócitos, monócitos, basófilos e linfócitos T), mas também são detectados no trato GI, nos fibroblastos da derme, no SNC e nos neurônios aferentes sensoriais primários (Leurs e cols., 2009). A ativação dos receptores H_4 de alguns desses tipos celulares foi associada à indução de alterações da conformação celular, à quimiotaxia, à secreção de citocinas e à hiper-regulação das moléculas de adesão, sugerindo que estes receptores possam ser inibidores úteis das respostas alérgicas e inflamatórias (Thurmond e cols., 2008).

Efeitos na liberação de histamina. A estimulação dos receptores H_2 aumenta o AMP cíclico e leva à inibição por retroalimentação da liberação de histamina a partir de mastócitos e basófilos, enquanto a ativação dos receptores H_3 e H_4 produz efeito contrário ao passo que porque reduz o o AMP cíclico celular (Oda e cols., 2000). A ativação dos receptores H_3 pré-sinápticos também inibe a liberação de histamina pelos neurônios histaminérgicos.

Toxicidade da histamina ingerida. A histamina é a toxina responsável pela intoxicação alimentar produzida por peixes escombrídeos (p. ex., atum) deteriorados (Morrow e cols., 1991). O alto teor de histidina combina-se com a grande capacidade bacteriana de descarboxilar a histidina, produzindo grandes quantidades de histamina. A ingestão do peixe produz um quadro grave de náuseas, vômitos, cefaleia, rubor e sudorese. A intoxicação por histamina, manifestada por cefaleia e outros sintomas, também pode seguir-se ao consumo de vinho tinto por pessoas que têm menos capacidade de degradar a histamina. Os sinais e sintomas da intoxicação por histamina podem ser suprimidos pelos antagonistas H_1 .

Sistema cardiovascular. Caracteristicamente, a histamina dilata os vasos de resistência, aumenta a permeabilidade capilar e reduz a pressão arterial sistêmica. Em alguns leitos vasculares, a histamina provoca vasoconstrição e

isto contribui para o extravasamento de líquidos e a formação de edema proximal aos capilares e vênulas pós-capilares.

Vasodilatação. Nos seres humanos, esse é o efeito vascular mais importante da histamina. A vasodilatação envolve os receptores H_1 e H_2 distribuídos por todos os vasos de resistência na maior parte dos leitos vasculares; entretanto, há diferenças quantitativas no grau de dilatação que ocorre nos diversos leitos vasculares. A ativação do receptor H_1 ou H_2 pode causar vasodilatação máxima, mas as respostas diferem. Os receptores H_1 têm afinidade mais alta pela histamina e causam ativação da eNOS das células endoteliais dependente do Ca^{2+} ; o NO difunde-se para a musculatura lisa dos vasos sanguíneos, aumenta o GMP cíclico (Quadro 32-1) e causa relaxamento, que causa vasodilatação rápida e de curta duração. Por outro lado, a ativação dos receptores H_2 da musculatura lisa dos vasos sanguíneos estimula a via do AMP cíclico-PK e causa dilatação mais lenta e mais persistente. Por essa razão, os antagonistas H_1 revertem eficazmente as respostas vasodilatadoras brandas às concentrações baixas de histamina, mas apenas atenuam a fase inicial das respostas mais intensas às concentrações mais altas desta amina. Além disso, os receptores H_1 não se distribuem uniformemente na musculatura lisa dos vasos sanguíneos, resultando em respostas vasoconstritoras diretas nas veias, na pele, nos músculos esqueléticos e nas artérias coronárias mais calibrosas.

Aumento da permeabilidade “capilar”. Esse efeito da histamina nos pequenos vasos resulta na exteriorização das proteínas e dos líquidos plasmáticos para os espaços extracelulares e no aumento do fluxo de linfa, causando edema. Os receptores H_1 das células endoteliais são os principais mediadores desta resposta e a função dos receptores H_2 não está definida.

O aumento da permeabilidade resulta da ativação dos receptores H_1 das vênulas pós-capilares. Isso causa contração das células endoteliais, abre as junções interendoteliais e expõe a membrana basal, que se torna livremente permeável às proteínas e ao líquido do plasma. Os espaços abertos entre as células endoteliais também podem permitir a passagem de células recrutadas aos tecidos durante a resposta dos mastócitos. O recrutamento de leucócitos circulantes é estimulado pela expressão das moléculas de adesão (p. ex., selectina P) nas células endoteliais, que é mediada pelos receptores H_1 (Thurmond e cols., 2008).

Reação tríplice de Lewis. Quando a histamina é injetada por via intradérmica, ela desencadeia um fenômeno característico conhecido como *reação tríplice* (Lewis, 1927), que consiste em:

- uma mancha vermelha localizada, que se estende por alguns poucos milímetros ao redor do local da injeção e atinge intensidade máxima em ~ 1 minuto

- um rubor mais brilhante, ou “vermelhidão”, que se estende por ~ 1 cm além da mancha vermelha original e que se desenvolve mais lentamente
- uma lesão urticada que é discernível em 1-2 min e que ocupa a mesma área da mancha vermelha original formada no local da injeção

A mancha vermelha inicial é causada pelo efeito vasodilatador direto da histamina (produção de NO mediada pelo receptor H_1); o rubor é atribuído à estimulação dos reflexos axônicos induzida pela histamina, que causa vasodilatação por mecanismos indiretos; e a lesão urticada é decorrente do aumento da permeabilidade vascular atribuída à histamina (formação de edema).

Constricção dos vasos mais calibrosos. A histamina tende a contrair os vasos sanguíneos mais calibrosos, em algumas espécies mais que nas outras. Nos roedores, o efeito estende-se até as arteríolas e pode obscurecer a dilatação dos vasos sanguíneos menos calibrosos. Como foi mencionado, a vasoconstricção mediada pelo receptor H_1 pode ocorrer em algumas veias e nas artérias coronárias.

Coração. A histamina afeta diretamente a contratilidade e a condução elétrica do coração cardíaco. Ela aumenta a força contrátil dos músculos atrial e ventricular, porque facilita a entrada de Ca^{2+} , e acelera a frequência cardíaca, porque abrevia a despolarização diastólica no nódulo sinoatrial (SA). Além disso, a histamina também retarda a condução atrioventricular, aumenta a automaticidade e, em doses altas, pode causar arritmias. A condução AV mais lenta é atribuída principalmente aos receptores H_1 , ao passo que os demais efeitos são atribuíveis em grande parte aos receptores H_2 e à acumulação do AMP cíclico. Os efeitos cardíacos diretos da histamina administrada por via intravenosa são obscurecidos pelos reflexos barorreceptores em consequência da redução da pressão arterial.

Choque histamínico. Quando é administrada em doses grandes ou liberada durante as reações de anafilaxia sistêmica, a histamina causa redução grave e progressiva da pressão arterial. Como todos os vasos sanguíneos pequenos dilatam, eles retêm grandes quantidades de sangue, sua permeabilidade aumenta e o plasma escapa da circulação. Como também ocorre no choque cirúrgico ou traumático, esses efeitos diminuem o volume sanguíneo efetivo, reduzem o retorno venoso e limitam expressivamente o débito cardíaco.

Músculo liso extravascular. A histamina contrai diretamente ou, mais raramente, relaxa vários músculos lisos extravasculares. A contração é causada pela ativação dos receptores H_1 do músculo liso, que aumenta o Ca^{2+} intracelular (ao contrário do que se observa nos vasos sanguíneos intactos, nos quais o NO derivado do endotélio causa vasodilatação; ver “Vasodilatação”), e o relaxamento é atribuído principalmente à ativação dos receptores H_2 . As respostas variam amplamente entre as espécies e mesmo

entre os seres humanos. A musculatura lisa de cobaias é extraordinariamente sensível. Doses diminutas de histamina também causam broncoconstrição intensa nos pacientes com asma brônquica e algumas outras doenças pulmonares, mas nos seres humanos normais o efeito é menos intenso. Embora a influência espasmogênica dos receptores H_1 predomine no músculo brônquico humano, também há receptores H_2 com função dilatadora. Por essa razão, o broncospasmo induzido por histamina *in vitro* é ligeiramente potencializado pelo bloqueio H_2 . Principalmente nos pacientes asmáticos, o broncospasmo induzido pela histamina pode envolver um componente reflexo adicional, que surge da irritação das terminações nervosas vagais aferentes (Nadel e Barnes, 1984).

O útero de algumas espécies contrai-se pela ação da histamina; nos úteros das gestantes ou não, a resposta é desprezível. As respostas do músculo intestinal também variam com as espécies e região do intestino, mas o efeito clássico é a contração. Preparações de bexiga, ureter, vesícula biliar, íris e de muitos outros músculos lisos são pouco ou variavelmente afetadas pela histamina.

Terminações nervosas periféricas: dor, prurido e efeitos indiretos. A histamina estimula várias terminações nervosas e causa efeitos sensoriais. Na epiderme, ela causa prurido; na derme, provoca dor, às vezes acompanhada de prurido. As ações estimulantes nas terminações nervosas, inclusive aferentes e eferentes autonômicos, contribuem para o componente de “vermelhidão” da reação triplíce e aos efeitos indiretos da histamina nos brônquios e em outros órgãos. Nos tecidos periféricos, os receptores neuronais da histamina geralmente são do tipo H_1 (ver Rocha e Silva, 1978; Ganellin e Parsons, 1982).

Usos Clínicos

As aplicações práticas da histamina limitam-se ao seu uso como agente diagnóstico, inclusive na avaliação da hiper-reatividade brônquica inespecífica dos asmáticos ou como controle positivo durante os testes cutâneos para alergia.

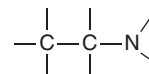
ANTAGONISTAS DO RECEPTOR H_1

História. A atividade anti-histamínica foi demonstrada pela primeira vez por Bovet e Staub, em 1937, com uma série de aminas com uma molécula de éter fenólico. A substância 2-isopropil-5-metilfenoxietil-dietilamina protegia cobaias contra várias doses letais de histamina, mas era muito tóxica para uso clínico. Por volta de 1944, Bovet e cols. descreveram o *maleato de pirilamina*, um antagonista eficaz da histamina dessa mesma categoria. Logo se seguiu a descoberta da difenidramina e da *tripelenamina*, que são fármacos altamente eficazes (Ganellin e Parsons, 1982). Nos anos 1980, foram desenvolvidos antagonistas do receptor H_1 não sedativos para o tratamento das doenças alérgicas. A despeito do sucesso em bloquear as respostas alérgicas à histamina, os anti-histamínicos disponíveis não conseguiam inibir algumas das outras respostas à histamina, principalmente a secreção ácida gástrica. A descoberta dos receptores H_2 e dos antagonistas H_2 por Black e colaboradores introduziu uma nova classe de agentes que antagonizavam a secreção ácida induzida pela histamina (Black e cols., 1972). A

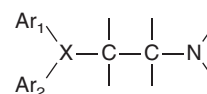
farmacologia desses agentes (p. ex., *cimetidina* e *famotidina*) está descrita no Capítulo 45.

Propriedades farmacológicas

Todos os “antagonistas” do receptor H_1 são agonistas inversos (ver Capítulo 3), que reduzem a atividade constitutiva do receptor e competem com a histamina (Haas e cols., 2008): embora a ligação da histamina ao receptor induza a conformação plenamente ativa, a ligação do anti-histamínico provoca uma conformação inativa. No nível tecidual, o efeito observado é proporcionar a taxa de ocupação dos receptores pelo anti-histamínico.



Ao contrário da histamina, que tem um grupo amina primário e um único anel aromático, a maior parte dos antagonistas H_1 tem um grupo amina terciário ligado por uma cadeia de dois ou três átomos a dois substituintes aromáticos conforme a seguinte fórmula geral



onde Ar é arila e X é um átomo de nitrogênio ou carbono, ou uma ligação $-C-O-$ éter à cadeia lateral β -aminoetila. Em alguns casos, os dois anéis aromáticos estão ligados, como ocorre com os derivados tricíclicos, ou a etilamina pode fazer parte de uma estrutura cíclica (Figura 32-3) (Ganellin e Parsons, 1982).

Mecanismo de ação. A maioria dos antagonistas H_1 tem ações farmacológicas e aplicações terapêuticas semelhantes. Os efeitos desses fármacos são em grande parte previsíveis com base no conhecimento das consequências da ativação dos receptores H_1 pela histamina.

Efeitos nos sistemas fisiológicos

Músculo liso. Os antagonistas H_1 inibem a maioria dos efeitos da histamina nos músculos lisos, principalmente a contração da musculatura lisa das vias respiratórias. Por exemplo, doses pequenas de histamina causam morte por asfixia das cobaias, embora os animais possam sobreviver a 100 doses letais de histamina administrada junto com um antagonista H_1 . Nas mesmas espécies, esses fármacos conferem proteção expressa contra o broncospasmo anafilático. Isso não se aplica aos seres humanos, nos quais a broncoconstrição alérgica parece ser causada por vários outros mediadores, inclusive leucotrienos (Capítulo 33).

Os antagonistas H_1 inibem os efeitos vasoconstritores da histamina e, até certo ponto, os efeitos vasodilatadores mais rápidos mediados pela ativação dos

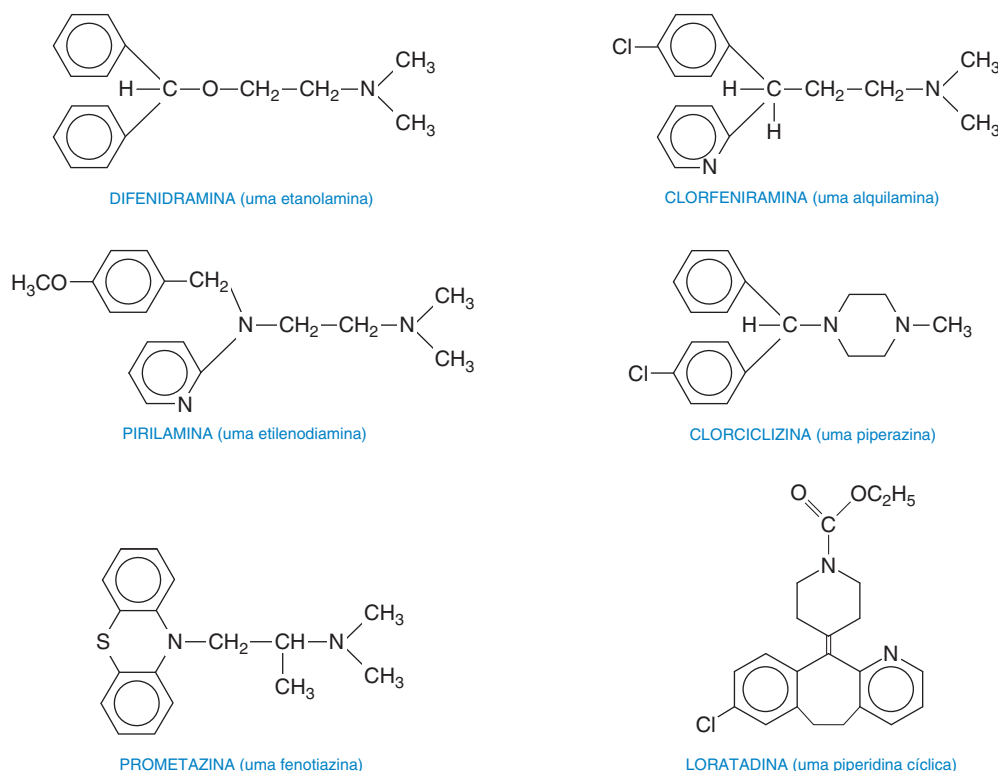


Figura 32-3 Principais antagonistas H₁.

receptores H₁ das células endoteliais (síntese/liberação de NO e outros mediadores). A vasodilatação residual é atribuída aos receptores H₂ da musculatura lisa, e a administração de um antagonista H₂ suprime este efeito. A eficácia dos antagonistas da histamina para reverter as alterações da pressão arterial sistêmica induzida pela histamina é semelhante ao que se observa com esses efeitos vasculares.

Permeabilidade capilar. Os antagonistas H₁ bloqueiam fortemente o aumento da permeabilidade capilar e a formação de edema e das lesões urticadas produzidos pela histamina.

Vermelhidão e prurido. Os antagonistas H₁ suprimem a ação da histamina nas terminações nervosas, inclusive o componente de “vermelhidão” da reação tríplice e o prurido causado pela injeção intradérmica.

Glândulas exócrinas. Os antagonistas H₁ não suprimem a secreção gástrica, mas inibem as secreções salivares, lacrimais e outras secreções exógenas estimuladas pela histamina, embora com sucesso variável. Contudo, as propriedades antimuscarínicas de muitos antagonistas H₁ podem contribuir para a redução da secreção das glândulas inervadas pelas terminações colinérgicas e reduzir a secreção persistente (p. ex., nas vias respiratórias). Alguns antagonistas H₁ podem, sob a forma de *spray* nasal, ser usados para tratar rinite alérgica.

Reações de hipersensibilidade imediata: anafilaxia e alergia. Durante as reações de hipersensibilidade, a histamina é um dos muitos autacóides potentes liberados (ver “Liberação de Outros Autacóides”) e sua contribuição relativa

para os sintomas que se seguem varia amplamente com a espécie e com o tecido. Desse modo, a proteção conferida pelos antagonistas H₁ também varia. Nos seres humanos, a formação de edema e o prurido são eficazmente suprimidos. Outros efeitos como a hipotensão não são tão bem antagonizados. Isso pode ser explicado pela participação de outros tipos de receptores de histamina e pelos efeitos de outros mediadores dos mastócitos, principalmente eicosanóides (Thurmond e cols., 2008; Campbell e Falck, 2007) (Capítulo 25). A broncoconstrição é reduzida em níveis mínimos, ou não é alterada.

Sistema nervoso central. A primeira geração de antagonistas H₁ pode estimular e deprimir o SNC. Em alguns casos, a estimulação ocorre nos pacientes tratados com doses convencionais e evidencia-se por inquietude, nervosismo e insônia. A excitação central também é uma manifestação marcante da *overdose* e em geral causa convulsões, principalmente nos lactentes. Por outro lado, a depressão central geralmente está associada às doses terapêuticas dos antagonistas H₁ mais antigos. Depressão da atenção, tempos de reação mais lentos e sonolência são manifestações comuns. Os pacientes variam quanto à suscetibilidade e às respostas a cada fármaco. As etanolaminas (p. ex., difenidramina; Figura 32-3) são particularmente propensas a causar sedação. Em razão da sedação que ocorre com os anti-histamínicos de primeira geração, estes fármacos não podem ser tolerados ou utilizados sem riscos por muitos pacientes, exceto na hora

de dormir. Mesmo assim, os pacientes podem ter uma “ressaca” na manhã seguinte, que causa sedação com ou sem déficit psicomotor (Simons, 2003). Ainda não está claro se a tolerância a esses efeitos adversos ocorre com o uso prolongado quando os fármacos são administrados em doses fracionadas aos pacientes com síndromes urticariformes crônicas (Richardson e cols., 2002). Desse modo, o desenvolvimento dos anti-histamínicos “não sedativos” de segunda geração foi um avanço importante, que possibilitou seu uso generalizado. Esses antagonistas H_1 mais novos não atravessam a barreira hematoencefálica em quantidades expressivas. Os efeitos sedativos desses fármacos são semelhantes aos de um placebo.

Muitos agentes antipsicóticos são antagonistas dos receptores H_1 e H_2 , mas não está claro se esta propriedade desempenha algum papel importante nos efeitos antipsicóticos destes fármacos. O antipsicótico atípico *clozapina* é um antagonista H_1 eficaz e um antagonista H_3 fraco, mas atua como agonista dos receptores H_4 nos ratos. A atividade antagonista H_1 dos antipsicóticos típicos e atípicos é responsável pelo aumento do peso observado com estes fármacos. (Ver Haas e cols., 2008)

Efeitos anticolinérgicos. Muitos dos antagonistas H_1 de primeira geração tendem a inibir as respostas à ACh mediadas por receptores muscarínicos e que podem ser observadas durante o uso clínico (ver adiante). Alguns antagonistas H_1 também podem ser usados para tratar cinetose (Capítulos 9 e 46). Como a *escopolamina* impede eficazmente a cinetose, as propriedades anticolinérgicas dos antagonistas H_1 podem ser responsáveis em grande parte por este efeito. A prometazina talvez tenha atividade bloqueadora muscarínica mais potente entre os fármacos deste grupo e é o mais eficaz antagonista H_1 para tratar cinetose. Os antagonistas H_1 de segunda geração não produzem quaisquer efeitos nos receptores muscarínicos.

Efeito anestésico local. Alguns antagonistas H_1 têm atividade anestésica local e alguns são mais potentes que a procaína. A prometazina é especialmente ativa. Entretanto, as concentrações necessárias para que ocorra esse efeito são muito maiores que as que antagonizam as interações da histamina com seus receptores.

Absorção, distribuição e eliminação. Os antagonistas H_1 são bem absorvidos a partir do trato GI. As concentrações plasmáticas máximas são obtidas 2-3 h depois da administração oral e os efeitos habitualmente perduram por 4-6 h; entretanto, alguns fármacos têm ação muito mais prolongada (Quadro 32-2).

Há poucos estudos sobre o destino metabólico dos antagonistas H_1 mais antigos. A difenidramina administrada por via oral alcança a concentração sanguínea máxima em ~ 2 h, permanece neste nível por mais 2 h e, em seguida, diminui exponencialmente com meia-vida de eliminação plasmática de ~ 4-8 h. O fármaco distribui-se amplamente por todo o corpo, incluindo o SNC. Uma pequena parte (ou nada) é excretada sem alterações na urina e a maior parte aparece na forma de metabólitos urinários. Outros antagonistas H_1 de primeira geração podem ser eliminados praticamente da mesma forma (ver Paton e Webster, 1985). As concentrações de pico desses fármacos na pele podem persistir depois do declínio dos níveis plasmáticos. Desse modo, a inibição das respostas de

“urticária e eritema” à injeção intradérmica de histamina ou um alérgico pode persistir por ≥ 36 h depois do tratamento, mesmo quando a concentração plasmática está baixa.

Como também ocorre com outros fármacos extensivamente metabolizados, os antagonistas H_1 são eliminados mais rapidamente pelas crianças que pelos adultos e mais lentamente pelos pacientes com doença hepática grave. Os antagonistas dos receptores H_1 também induzem as CYPs hepáticas e, desse modo, podem facilitar seu próprio metabolismo (Paton e Webster, 1985).

A loratadina — um antagonista H_1 de segunda geração — é absorvida rapidamente pelo trato GI e metabolizada no fígado a um metabólito ativo pelas CYPs (Capítulo 6). Por essa razão, o metabolismo da loratadina pode ser afetado por outros fármacos que competem pelas enzimas P450. Dois outros antagonistas H_1 de segunda geração lançados recentemente no mercado — *terfenadina* e *astemizol* — também são convertidos em metabólitos ativos pelas CYPs. Estudos demonstraram que, em casos raros, esses fármacos induziram uma arritmia potencialmente fatal (*torsade de pointes*) quando seu metabolismo estava deprimido, inclusive por doença hepática ou fármacos que inibem a família da CYP3A (Capítulo 29). Isso resultou na suspensão da comercialização da terfenadina e do astemizol em 1998 e 1999, respectivamente. O metabólito ativo da terfenadina — fexofenadina — é seu substituto. A fexofenadina não produz os efeitos adversos tóxicos da terfenadina, não é sedativa e conserva as propriedades antialérgicas do composto original (Meeves e Appajosyula, 2003). Outro anti-histamínico desenvolvido a partir dessa estratégia foi a *desloratadina*, um metabólito ativo da loratadina. A cetirizina, a loratadina e a fexofenadina são bem absorvidas e excretadas principalmente em suas formas inalteradas. A cetirizina e a loratadina são excretadas principalmente na urina, e a fexofenadina é excretada predominantemente nas fezes. A levocetirizina é o enantiômero ativo da cetirizina.

Indicações terapêuticas

Os antagonistas H_1 têm utilidade comprovada no tratamento sintomático de várias reações de hipersensibilidade imediata. As propriedades fundamentais de alguns desses fármacos também têm utilidade terapêutica como supressores da cinetose ou sedativos.

Doenças alérgicas. Os antagonistas H_1 são mais úteis nas reações alérgicas agudas que se evidenciam por sinais e sintomas de rinite, urticária e conjuntivite. Os efeitos desses fármacos limitam-se à supressão dos sintomas atribuíveis à liberação de histamina depois da reação do antígeno com o anticorpo. Na asma brônquica, os antagonistas da histamina têm pouca eficácia e não são utilizados isoladamente (Capítulo 36). No tratamento da anafilaxia sistêmica, na qual outros autacóides além da histamina desempenham papel importante, a *epinefrina* é o fármaco fundamental, e os antagonistas da histamina desempenham apenas um papel coadjuvante secundário. O mesmo se aplica ao angioedema, no qual o edema da laringe pode ser fatal.

Outras alergias das vias respiratórias são mais propícias ao tratamento com antagonistas H_1 . Os melhores resultados são obtidos na rinite e na conjuntivite sazonais (febre do feno, polinose), nas quais esses fármacos reduzem os espirros, a rinorreia e os pruridos dos olhos, do nariz e da garganta. A maioria dos pacientes consegue

Quadro 32-2

Preparações e doses dos principais antagonistas dos receptores H_1^a

CLASSE E NOME GENÉRICO	DURAÇÃO DA AÇÃO, HORAS ^b	PREPARAÇÕES ^c	DOSE INDIVIDUAL (ADULTO)
Agentes de primeira geração			
<i>Dibenzoxepinas tricíclicas</i>			
Doxepina, cloridrato	6-24	O, L, T	10-150 mg
<i>Etanolaminas</i>			
Carbinoxamina, maleato	3-6	O, L	4-8 mg
Clemastina, fumarato	12	O, L	1,34-2,68 mg
Difenidramina, cloridrato	12	O, L, I, T	25-50 mg
Dimenidrato ^e	4-6	O, L, I	50-100 mg
<i>Etilenodiaminas</i>			
Pirilamina, maleato	4-6	O, L, T	25-50 mg
Tripelenamina, cloridrato	4-6	O	25-50 mg, 100 mg (SR)
Tripelamina, citrato	4-6	L	37,5-75 mg
<i>Alquilaminas</i>			
Clorfeniramina, maleato	24	O, L, I	4 mg 8-12 mg (SR) 5-20 mg (I)
Bronfeniramina, maleato	4-6	O, L, I	4 mg 8-12 mg (SR) 5-20 mg (I)
<i>Piperazinas</i>			
Hidroxizina, cloridrato	6-24	O, L, I	25-100 mg
Hidroxizina, pamoato	6-24	O, L	25-100 mg
Ciclizina, cloridrato	4-6	O	50 mg
Ciclizina, lactato	4-6	I	50 mg
Meclizina, cloridrato	12-24	O	12,5-50 mg
<i>Fenotiazinas</i>			
Prometazina, cloridrato	4-6	O, L, I, S	12,5-50 mg
<i>Piperidinas</i>			
Ciproheptadina, cloridrato	4-6	O, L	4 mg
Fenindamina, tartarato	4-6	O	25 mg
Agentes de segunda geração			
<i>Tricíclicos</i>			
Dibenzoxepinas	6-8	T	Uma gota em cada olho
Olopatadina, cloridrato	6-8	T	Dois <i>sprays</i> em cada narina
<i>Alquilaminas</i>			
Acrivastina ^d	6-8	O	8 mg
<i>Piperazinas</i>			
Cetirizina, cloridrato ^d	12-24	O	5-10 mg
Levocetirizina, cloridrato	12-24	O	2,5-5 mg
<i>Ftalazinonas</i>			
Azelastina, cloridrato ^d	12-24	T	Dois <i>sprays</i> em cada narina

(continua)

Quadro 32-2

Preparações e doses dos principais antagonistas dos receptores H_1^a (Continuação)

CLASSE E NOME GENÉRICO	DURAÇÃO DA AÇÃO, HORAS ^b	PREPARAÇÕES ^c	DOSE INDIVIDUAL (ADULTO)
Piperidinas			
Levocabastina, cloridrato	6-12	T	Uma gota em cada olho
Cetotifeno, fumarato	8-12	T	Uma gota em cada olho
Loratadina	24	O, L	10 mg
Desloratadina	24	O	5 mg
Ebastina	24	O	10-20 mg
Mizolastina	24	O	10 mg
Fexofenadina, cloridrato	12-24	O	60-180 mg

^aVer descrição das fenotiazinas no Capítulo 16.

^bA duração da ação dos anti-histamínicos H_1 por avaliação objetiva da supressão dos sintomas induzidos pela histamina ou por alérgenos é maior do que se poderia esperar com base nas concentrações plasmáticas ou nos valores de meia-vida de eliminação terminal. Ver descrição mais detalhada em Simons, 2003.

^cAs preparações são designadas da seguinte forma: O, comprimidos orais; L, líquidos orais; I, injeção; S, supositório; SR, liberação contínua; T, tópica. Muitos antagonistas do receptor H_1 também estão disponíveis em preparações que contêm vários fármacos.

^dProduz efeitos sedativos suaves.

^eO dimenidrato é uma combinação de difenidramina e 8-cloroteofilina em proporções moleculares iguais.

^fTambém possui propriedades antissérotônicas.

respostas gratificantes, principalmente no início da estação, quando as contagens de pólen são baixas; contudo, estes fármacos são menos eficazes quando os alérgenos são mais abundantes, a exposição é prolongada e a congestão nasal é intensa. Os *sprays* nasais ou as preparações oftálmicas tópicos dos anti-histamínicos, como levocabastina (retirada do mercado americano), azelastina (*spray* nasal, gotas oftálmicas), cetotifeno (gotas), emedastina (gotas), epinastina (gotas), olopatina (gotas, *spray*) são eficazes como tratamento da conjuntivite e da rinite alérgicas. Os anti-histamínicos H_1 foram estudados quanto às propriedades anti-inflamatórias potenciais, porque a histamina libera citocinas e eicosanoides inflamatórios, aumenta a expressão das moléculas de adesão endotelial e ativa o fator de transcrição pró-inflamatório NF- κ B (Holgate e cols., 2003; Thurmond e cols., 2008). Embora os anti-histamínicos H_1 produzam vários efeitos anti-inflamatórios *in vitro* e nos modelos animais, em muitos casos as doses necessárias são maiores que as normalmente alcançadas em situações terapêuticas e sua eficácia clínica não foi comprovada (Holgate e cols., 2003; Thurmond e cols., 2008). A rupatadina é um antagonista H_1 de segunda geração (disponíveis em muitos países, exceto nos EUA) que também bloqueia os receptores do fosfolípido inflamatório PAF (Mullol e cols., 2008). Embora a rupatadina pareça produzir efeitos anti-inflamatórios mais amplos que os outros anti-histamínicos, a importância clínica dessas propriedades não está esclarecida.

Algumas dermatoses alérgicas respondem favoravelmente aos antagonistas H_1 e o efeito benéfico é mais marcante na urticária aguda. A urticária crônica pode não responder tão bem, mas também requer doses mais altas que as aprovadas para o tratamento da rinite (Siebenhaar e cols., 2009; Kaplan, 2002). Além disso, a combinação dos antagonistas H_1 e H_2 é eficaz em alguns casos, quando o tratamento isolado com um antagonista H_1 não foi eficaz. O angioedema também responde ao tratamento com antagonistas H_1 , mas a importância fundamental da epinefrina nas crises graves deve ser enfatizada, principalmente quando há edema de laringe potencialmente fatal (Capítulo 12). Nesses casos, pode ser conveniente administrar também um antagonista H_1 por via intravenosa.

Os antagonistas H_1 estão indicados para o tratamento do prurido. Muitos pacientes com dermatites atópica e de contato podem obter algum alívio (embora os corticoides tópicos sejam mais eficazes), assim como outras condições, como picadas de inseto e exposição à hera venenosa. Em alguns casos, o prurido sem bases alérgicas melhora com o tratamento anti-histamínico. Entretanto, a possibilidade de produzir dermatite alérgica com a aplicação dos antagonistas H_1 deve ser levada em consideração. As lesões urticariformes e edematosas da doença do soro melhoram com os antagonistas H_1 , mas a febre e a artralgia geralmente não respondem ao tratamento.

Muitas reações farmacológicas atribuíveis aos fenômenos alérgicos melhoram com o tratamento com antagonistas H_1 , principalmente as que se evidenciam por prurido, urticária e angioedema. Contudo, a liberação explosiva de histamina geralmente requer tratamento com epinefrina, e os antagonistas H_1 desempenham um papel coadjuvante. No entanto, o tratamento profilático com um antagonista H_1 pode atenuar os sintomas a um nível tolerável quando se administra um fármaco que reconhecidamente provoca liberação de histamina.

Resfriado comum. Os antagonistas H_1 são inúteis no tratamento do resfriado comum. Os efeitos anticolinérgicos fracos dos fármacos mais antigos tendem a atenuar a rinorreia, mas este efeito de ressecamento pode ser mais deletério que benéfico, em razão de sua tendência de causar sonolência.

Cinetose, vertigem e sedação. O antagonista muscarínico escopolamina, administrado por via oral, parenteral ou transdérmica, é o fármaco mais eficaz como profilaxia e tratamento da cinetose. Alguns antagonistas H_1 são úteis nos casos mais leves e causam menos efeitos adversos. Isso inclui o dimenidrato e as piperazinas (p. ex., ciclizina e meclizina). A prometazina (uma fenotiazina) é mais potente e eficaz, e suas propriedades antieméticas adicionais podem ser úteis para reduzir os vômitos, mas sua ação sedativa pronunciada geralmente é desfavorável. Sempre que possível, os diversos fármacos utilizados pelo paciente devem ser suspensos ~ 1 hora antes

da atividade antecipada. O tratamento iniciado depois do início das náuseas e dos vômitos raramente é eficaz.

Alguns antagonistas H_1 , principalmente o dimenidrato e a meclizina, em geral são eficazes nos distúrbios vestibulares como a doença de Menière e outros tipos de vertigem verdadeira. Apenas a prometazina é útil ao tratamento das náuseas e dos vômitos causados pela quimioterapia ou a radioterapia para doenças malignas; contudo, existem outros antieméticos mais eficazes (p. ex., antagonistas do receptor $5-HT_3$) (Capítulo 46). A difenidramina pode reverter os efeitos adversos extrapiramidais causados pelas fenotiazinas (Capítulo 16).

A tendência de alguns antagonistas dos receptores H_1 de causar sonolência resultou na sua utilização como hipnóticos. Os antagonistas H_1 , principalmente a difenidramina, estão presentes em várias preparações comerciais indicadas para insônia. Embora esses fármacos comumente sejam ineficazes nas doses recomendadas, alguns pacientes mais sensíveis podem melhorar. As atividades sedativa e ansiolítica branda da hidroxizina contribuem para sua utilização como ansiolítico fraco.

Efeitos adversos. O efeito adverso mais frequente dos antagonistas H_1 de primeira geração é a sedação. Embora a sedação possa ser um efeito coadjuvante desejável ao tratamento de alguns pacientes, ela pode interferir com suas atividades diurnas. A ingestão simultânea de álcool e outros depressores do SNC produz um efeito aditivo, que compromete as habilidades motoras. Outras ações adversas centrais incluem tonturas, tinido, lassidão, perda da coordenação motora, fadiga, borramento visual, diplopia, euforia, nervosismo, insônia e tremores.

Outros efeitos adversos muito frequentes envolvem o trato digestório e incluem perda do apetite, náuseas, vômitos, desconforto epigástrico e constipação ou diarreia. A ingestão do fármaco com as refeições pode reduzir sua incidência. Os antagonistas H_1 como a ciproheptadina parecem aumentar o apetite e causar ganho de peso. Outros efeitos adversos devidos às ações antimuscarínicas de alguns dos antagonistas dos receptores H_1 de primeira geração incluem ressecamento da boca e das vias respiratórias (às vezes induzindo a tosse), retenção ou aumento da frequência urinária e disúria. Esses efeitos não são observados com os antagonistas H_1 de segunda geração.

Os antagonistas H_1 podem causar alergias quando são administrados por via oral, mas isto é mais comum depois da aplicação tópica. A dermatite alérgica é incomum; outras reações de hipersensibilidade incluem febre farmacogênica e fotossensibilização. Complicações hematológicas, como leucopenia, agranulocitose e anemia hemolítica, são muito raras. Como os anti-histamínicos atravessam a placenta, deve-se ter cautela quando eles são administrados às gestantes ou a mulheres que pretendem engravidar. Vários anti-histamínicos (p. ex., azelastina, hidroxizina e fexofenadina) produziram efeitos teratogênicos em estudos em animais, ao passo que outros (p. ex., clorfeniramina, difenidramina, cetirizina e loratadina), não (ver Simons, 2003). Os anti-histamínicos podem ser excretados no leite materno em pequenas quantidades, e os fármacos de primeira geração utilizados pelas mães que estão amamentando podem causar sintomas, como irritabilidade, sonolência ou depressão respiratória (Simons, 2003). Como os antagonistas H_1 interferem com os testes cutâneos para alergia, seu uso deve ser interrompido bem antes que estes testes sejam realizados.

Na intoxicação aguda por antagonistas H_1 , os seus efeitos excitatórios centrais são os mais perigosos. A síndrome inclui alucinações, excitação, ataxia, perda da coordenação motora, atetose e convulsões. Pupilas fixas e dilatadas com face ruborizada, taquicardia sinusal, retenção urinária, boca seca e febre conferem à síndrome uma notável semelhança com a intoxicação por atropina. Na fase terminal, há aprofundamento do coma com colapso cardiorrespiratório e morte, em geral em 2-18 h. O tratamento consiste em medidas sintomáticas gerais e de suporte.

Indicações e problemas pediátricos e geriátricos. Embora tenham sido realizados poucos testes clínicos, os anti-histamínicos de segunda geração são recomendados para pacientes idosos (> 65 anos), especialmente aos que apresentam disfunção cognitiva, em razão dos efeitos sedativos e anticolinérgicos dos fármacos de primeira geração. O tratamento deve ser iniciado com cautela, possivelmente com doses menores, tendo em vista a probabilidade elevada de coexistir disfunções renal e hepática nessa faixa etária, o que poderia reduzir a eliminação do fármaco.

Os anti-histamínicos de primeira geração não são recomendados para crianças, porque seus efeitos sedativos podem dificultar a aprendizagem e comprometer o desempenho escolar. Os fármacos de segunda geração, como loratadina, desloratadina, fexofenadina, cetirizina, levocetirizina e azelastina (intranasal), foram aprovados pelo FDA para uso pediátrico e estão disponíveis em preparações com doses menores (p. ex., comprimidos mastigáveis ou de dissolução rápida, xarope).

O uso das preparações para tosse e resfriado vendidas sem prescrição (contendo misturas de anti-histamínicos, descongestionantes, antitussígenos e expectorantes) nas crianças pequenas foi associado a efeitos colaterais graves e mortes (Kuehn, 2008). Em 2008, o FDA recomendou que esses fármacos não sejam utilizados nas crianças com menos de 2 anos e que os fabricantes afiliados à *Consumer Healthcare Products Association* refaçam as bulas dos produtos com o alerta “não utilizar em crianças” com menos de 4 nos. O FDA está reavaliando a segurança desses fármacos nas crianças de 2-11 anos.

Antagonistas H_1 disponíveis. Os efeitos colaterais terapêuticos de alguns antagonistas H_1 agrupados por suas estruturas químicas estão resumidos a seguir estão resumidos. As preparações representativas estão listadas no Quadro 32-2.

Dibenzoxepinas tricíclicas (doxepina). A doxepina, o único fármaco desta classe, é comercializada como antidepressivo tricíclico (Capítulo 16). Esse fármaco também é um dos antagonistas H_1 mais potentes e exerce atividade antagonista significativa nos receptores H_2 , embora isto não signifique maior eficácia clínica. A doxepina pode causar sonolência e está associada aos efeitos anticolinérgicos. Esse fármaco é mais bem tolerado pelos pacientes com depressão que pelos indivíduos que não estão deprimidos, nos quais mesmo as doses pequenas (p. ex., 20 mg) podem causar desorientação e confusão mental.

Etanolaminas (protótipo: difenidramina). Estes fármacos exercem atividade antimuscarínica significativa e mostram tendência marcante de causar sedação. Cerca de metade dos indivíduos tratados por intervalos curtos com doses convencionais experimenta sonolência. Contudo, a incidência dos efeitos adversos GI é baixa com este grupo.

Etilenodiaminas (protótipo: pirlamina). Essa classe inclui alguns dos antagonistas H_1 mais específicos. Embora seus efeitos centrais sejam

relativamente fracos, ocorre sonolência em uma porcentagem significativa dos pacientes. Os efeitos adversos GI são muito comuns.

Alquilaminas (protótipo: clorfeniramina). Esses fármacos estão entre os mais potentes antagonistas H_1 , têm menos tendência de causar sonolência e são mais apropriados para uso diurno, mas uma porcentagem expressiva dos pacientes tem sedação. Os efeitos adversos referidos à estimulação do SNC são mais comuns que com os outros grupos.

Piperazinas de primeira geração. O membro mais antigo deste grupo, a *clorclizina*, tem ação mais prolongada e incidência comparativamente baixa de sonolência. A hidroxizina é um composto de longa ação usado amplamente para alergias cutâneas; sua considerável atividade depressora no SNC pode contribuir para a sua proeminente ação antipruriginosa. A ciclizina e meclizina têm sido usadas principalmente para controlar a cinetose, embora a prometazina e a difenidramina sejam mais eficazes (assim como o antimuscarínico escopolamina; ver “Anti-histamínicos H_1 ”).

Piperazinas de segunda geração (cetirizina). A cetirizina é o único fármaco dessa classe e produz efeitos anticolinérgicos mínimos. Ele também consegue chegar ao cérebro em concentrações mínimas, mas está associado à incidência um pouco maior de sonolência que os outros antagonistas H_1 de segunda geração. O enantiômero ativo conhecido como levocetirizina tem potência ligeiramente maior e pode ser utilizado com doses 50% menores, que causam menos sedação subsequente.

Fenotiazinas (protótipo: prometazina). A maior parte dos fármacos dessa classe é de antagonistas H_1 que possui também considerável atividade anticolinérgica. A prometazina produz efeitos sedativos pronunciados e seus inúmeros congêneres são usados principalmente por seus efeitos antieméticos (Capítulo 37).

Piperidinas de primeira geração (ciproheptadina, fenindamina). A ciproheptadina tem a particularidade de ter propriedades igualmente anti-histamínicas e antiserotonérgicas. A ciproheptadina e a fenindamina causam sonolência, também produzem efeitos anticolinérgicos significativos e podem aumentar o apetite.

Piperidinas de segunda geração (protótipo: terfenadina). A terfenadina e o astemizol foram retirados do mercado. Os fármacos atualmente existentes dessa classe incluem a loratadina, a desloratadina e a fexofenadina. Esses agentes são altamente seletivos para os receptores H_1 , não exercem ação anticolinérgica significativa e penetram pouco no SNC. Essas propriedades parecem responder em conjunto pela baixa incidência de efeitos adversos dos anti-histamínicos piperidínicos.

ANTAGONISTAS DO RECEPTOR H_2

A farmacologia e a utilidade clínica dos antagonistas H_2 como supressores da secreção gástrica ácida estão descritas no Capítulo 45.

RECEPTOR DE HISTAMINA H_3 E SEUS ANTAGONISTAS

O receptor H_3 foi caracterizado como um novo receptor que se acopla à proteína G_i quando pesquisadores utilizaram a (R)- α -metil-histamina (um agonista H_3 seletivo) e a tioperamida (um antagonista) (Arrang e cols., 1987).

A clonagem do seu cDNA demonstrou que esse receptor é um GPCR com pouca homologia de sequência (~ 20%) com os receptores H_1 e H_2 (Lovenberg e cols., 1999). Estudos adicionais sobre o receptor H_3 trouxeram à luz uma variedade de isoformas funcionais resultantes do *splicing* alternativo, entre as quais muitas estão localizadas dentro de um pseudoíntron da terceira alça intracelular, que pode controlar a atividade constitutiva (Arrang e cols., 2007). Somado à influência do tipo celular, da via de sinalização e das diferenças entre as espécies, isto faz com que os receptores H_3 tenham propriedades de ligação e sinalização variáveis (Esbenshade e cols., 2008).

Os receptores H_3 são autorreceptores pré-sinápticos localizados nos neurônios histaminérgicos que se originam do núcleo tuberomamilar do hipotálamo e se projetam por todo o SNC, embora principalmente ao hipocampo, as amígdalas, ao núcleo acumbente, ao globo pálido, ao estriado, ao hipotálamo e ao córtex (Haas e cols., 2008; Sander e cols., 2008). O receptor H_3 ativado deprime a deflagração dos neurônios no nível dos corpos celulares/dendritos e reduz a liberação da histamina pelas terminações despolarizadas. Desse modo, os agonistas H_3 reduzem a transmissão histaminérgica, e os antagonistas facilitam este processo. Os receptores H_3 também são heterorreceptores pré-sinápticos existentes em vários neurônios do cérebro e dos tecidos periféricos e sua ativação inibe a ativação dos neurônios noradrenérgicos, serotoninérgicos, GABAérgicos, colinérgicos e glutamatérgicos, bem como as fibras C sensíveis à dor. Os receptores H_3 do cérebro demonstram atividade constitutiva significativa na ausência de um agonista, mas isto varia de acordo com a isoforma de *splicing*, o tipo celular e a via de sinalização estimulada; consequentemente, os agonistas inversos ativam esses neurônios.

Nas células enterocromafínicas do estômago, os receptores H_3 inibem a liberação de histamina induzida pela gastrina e, portanto, diminuem a secreção de HCl mediada pelos receptores H_2 , mas o efeito não é suficientemente intenso para justificar o desenvolvimento de agentes terapêuticos. Os agonistas H_3 diminuem a liberação de taquicicina pelas terminações das fibras C sensíveis à capsaicina e, desse modo, reduzem o extravasamento de plasma induzido por esta substância, atuando como agentes antinociceptivos. Os agonistas H_3 também reduzem a secreção exagerada de catecolaminas no coração (p. ex., durante episódios de isquemia).

Com o bloqueio dos autorreceptores H_3 dos neurônios histaminérgicos e dos heterorreceptores H_3 de outros neurônios, os antagonistas/agonistas inversos H_3 produzem uma ampla variedade de efeitos centrais; por exemplo, estes fármacos estimulam a vigília, melhoram a função cognitiva (p. ex., melhoram a memória, a aprendizagem e a atenção) e reduzem a ingestão alimentar (Esbenshade e cols., 2008; Sander e cols., 2008). Por essa razão, existe interesse significativo em desenvolver antagonistas H_3 para serem utilizados possivelmente no tratamento dos distúrbios do sono, transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), epilepsia, disfunção cognitiva, esquizofrenia, obesidade, dor neuropática e doença de Alzheimer (Esbenshade e cols., 2008; Sander e cols., 2008). Entretanto, esse empreendimento é complicado pela heterogeneidade das isoformas de receptor e das vias de sinalização, pelos níveis variáveis de atividade H_3 constitutiva, pelas variações de afinidade dos ligandos entre as espécies e pelos efeitos dos antagonistas/agonistas inversos H_3 na liberação de outros neurotransmissores além da histamina (p. ex., DA, ACh, NE, GABA, glutamato e substância P (Sander e cols., 2008; Esbenshade e cols., 2008). Embora o

desenvolvimento desses fármacos esteja focado nos agonistas inversos para bloquear a atividade H_3 basal e estimulada por agonistas, ainda não está claro se estes fármacos serão necessariamente mais eficazes que os antagonistas puros.

A tioperamida foi o primeiro antagonista/agonista inverso H_3 “específico” disponível experimentalmente, mas se mostrou igualmente eficaz nos receptores H_4 . Alguns outros derivados do imidazol foram desenvolvidos como antagonistas H_3 , incluindo o clobempropita, o ciproxifano e o proxifano. Entretanto, o grupo imidazol pode ligar-se às CYPs, reduzir a biodisponibilidade e a penetração no SNC e aumentar a ligação aos receptores H_4 , justificando os esforços para desenvolver antagonistas mais seletivos do receptor H_3 que não possuam estruturas à base de imidazol. Isso resultou na criação de vários antagonistas/agonistas inversos representativos de uma grande variedade de classes estruturais (Sander e cols., 2008; Esbenshade e cols., 2008). Embora nenhum tenha sido aprovado para uso clínico, vários antagonistas/agonistas inversos H_3 não imidazólicos estão em fase II de experiência clínica para tratamento da epilepsia, da narcolepsia e outros distúrbios do sono, disfunção cognitiva, doença de Alzheimer, esquizofrenia e TDAH; isto inclui o tiprolisanto (BF2.649), o GSK189254, o GSK239512, o JNJ-17216498 e o MK0249.

RECEPTOR DE HISTAMINA H_4 E SEUS ANTAGONISTAS

A descoberta do quarto receptor de histamina com sua farmacologia e sua distribuição singulares expandiu ainda mais o campo de pesquisa por novos fármacos com base na função da histamina na inflamação (Leurs e cols., 2009; Thurmond e cols., 2008). O receptor H_4 demonstra o nível mais alto de homologia com o receptor H_3 e acopla-se a muitos ligandos H_3 , principalmente os que possuem anéis imidazólicos, embora algumas vezes produzam efeitos diferentes. Por exemplo, a tioperamida é um agonista inverso eficaz nos receptores H_3 e H_4 , e a clobempropita (um agonista inverso H_3) é um agonista parcial do receptor H_4 (e agonista H_3); a impentamina (agonista H_3) e a iodofempropita (agonista inverso H_3) são antagonistas H_4 neutros (Lim e cols., 2005).

Como o receptor H_4 está expresso nas células que desempenham funções inflamatórias ou imunes (ver descrição anterior), há grande interesse por desenvolver antagonistas H_4 para tratar vários distúrbios inflamatórios (Thurmond e cols., 2008). Os receptores H_4 podem mediar a quimiotaxia induzida pela histamina, a indução da alteração do formato das células, a secreção das citocinas e a hiper-regulação das moléculas de adesão. Por exemplo, o receptor H_4 provavelmente explica os relatos iniciais de quimiotaxia dos eosinófilos dependentes da histamina, que não dependia dos receptores H_1 e era inibida pelos receptores H_2 (Clark e cols., 1977). A presença dos receptores H_4 no SNC e os estudos dos agonistas e dos antagonistas H_4 nos animais também sugerem a participação deste receptor no prurido e na dor neuropática (Leurs e cols., 2009). O primeiro antagonista H_4 seletivo (JNJ7777120) demonstra seletividade ~ 1.000 vezes maior que os outros receptores de histamina, tem biodisponibilidade oral aceitável e apresenta atividade *in vivo*; contudo, sua meia-vida curta (~ 0,8 hora) limita sua utilidade clínica

potencial. Além dos derivados do benzimidazol JNJ7777120, pesquisadores desenvolveram antagonistas H_4 promissores utilizando várias estruturas básicas diferentes, inclusive 2-quinolinoxalinas metilpiperazina-substituídas, quinazolinas e aminopiridinas (Leurs e cols., 2009). Embora esses compostos sejam ligados com alta afinidade, doses relativamente altas são necessárias para produzir efeitos anti-inflamatórios significativos *in vivo*, possivelmente em razão de suas propriedades farmacocinéticas ou da competição pela histamina endógena, que também tem grande afinidade pelo receptor (Leurs e cols., 2009). Hoje em dia, não existem antagonistas H_4 em experiências clínicas.

RESUMO CLÍNICO: ANTI-HISTAMÍNICOS

Anti-histamínicos H_1 . Esses fármacos são utilizados amplamente no tratamento dos distúrbios alérgicos. Os anti-histamínicos H_1 são os agentes mais eficazes para aliviar os sintomas da rinite e da conjuntivite sazonais (p. ex., espirros, rinorreia e prurido dos olhos, do nariz e da garganta). Na asma brônquica, esses fármacos produzem efeitos benéficos limitados e não são úteis como tratamento isolado. Os antagonistas H_1 são coadjuvantes úteis à epinefrina no tratamento da anafilaxia sistêmica ou do angioedema grave. Algumas dermatoses alérgicas, como a urticária aguda, respondem favoravelmente aos antagonistas H_1 , que ajudam a aliviar o prurido da dermatite atópica ou de contato, mas não alteram a erupção cutânea. As urticárias física e crônica requerem doses mais altas para anular os níveis de histamina produzida na pele (Siebenhaar e cols., 2009).

Os efeitos adversos são mais proeminentes com os anti-histamínicos H_1 de primeira geração (p. ex., difenidramina, clorfeniramina, doxepina e hidroxizina), que atravessam a barreira hematoencefálica e causam sedação. Alguns dos antagonistas do receptor H_1 de primeira geração também têm propriedades anticolinérgicas, que podem ser responsáveis por sintomas como ressecamento da boca e das vias respiratórias, retenção e aumento da frequência urinária e disúria. Os fármacos de segunda geração (p. ex., levocetirizina, cetirizina, loratadina, desloratadina e fexofenadina) são praticamente desprovidos desses efeitos adversos, porque não penetram no SNC e não têm propriedades antimuscarínicas. Por essa razão, esses fármacos geralmente são preferidos para o tratamento dos distúrbios alérgicos.

Os efeitos sedativos significativos de alguns dos anti-histamínicos de primeira geração levaram ao seu uso no tratamento da insônia, embora haja fármacos melhores. Alguns antagonistas H_1 de primeira geração (p. ex., dimenidrinato, ciclizina, meclizina e prometazina) podem evitar a cinetose, mas a escopolamina é mais eficaz. Os efeitos antieméticos desses anti-histamínicos H_1 podem ser benéficos no tratamento da vertigem ou dos vômitos pós-operatórios.

Muitos anti-histamínicos H_1 são metabolizados pelas CYPs. Por essa razão, os inibidores da atividade dessas

enzimas, como os antibióticos macrolídeos (p. ex., eritromicina) ou os antifúngicos imidazólicos (p. ex., cetoconazol), podem aumentar os níveis dos anti-histamínicos H_1 e causar efeitos tóxicos. Alguns novos anti-histamínicos novos como a cetirizina, a fexofenadina, a levocabastina e a acrivastina não estão sujeitos a essas interações farmacológicas.

É importante ter cuidado ao tratar gestantes e nutrízes com determinados anti-histamínicos H_1 , principalmente com os fármacos de primeira geração, porque podem causar efeitos teratogênicos ou efeitos sintomáticos nos lactentes em consequência da secreção destes fármacos no leite materno. A cetirizina e a loratadina são as melhores escolhas se houver necessidade de usar anti-histamínicos H_1 , mas se não forem eficazes, a difenidramina pode ser usada com segurança pelas gestantes (mas não pelas nutrízes).

Anti-histamínicos H_2 . Esses fármacos (p. ex., cimetidina e ranitidina) são usados principalmente para inibir a secreção ácida gástrica no tratamento dos distúrbios do trato GI (Capítulo 45).

Anti-histamínicos H_3 e H_4 . Embora tenham sido desenvolvidos antagonistas específicos dos receptores H_3 e H_4 , nenhum foi aprovado para uso clínico. Com base nas funções dos receptores H_3 no SNC, os antagonistas H_3 têm utilidade potencial no tratamento dos distúrbios do sono, TDAH, epilepsia, disfunção cognitiva, esquizofrenia, dor neuropática e doença de Alzheimer. Em vista da localização e da função ímpares dos receptores H_4 , os antagonistas H_4 são candidatos promissores ao tratamento dos distúrbios inflamatórios, como rinite alérgica, asma, artrite reumatoide e, possivelmente, prurido e dor neuropática.

BRADICININA, CALIDINA E SEUS ANTAGONISTAS

Lesões teciduais, reações alérgicas, infecções virais e outros fenômenos inflamatórios ativam uma série de reações proteolíticas que geram bradicinina e calidina na circulação e nos tecidos. Os metabólitos da cinina liberados pelas carboxipeptidases básicas, antes considerados produtos inativos da degradação, são agonistas de um receptor (B_1) diferente do que se acopla às cininas intactas (B_2). A expressão do receptor B_1 é induzida pela lesão dos tecidos ou pela inflamação. Esses peptídeos contribuem para as respostas inflamatórias agindo como autacóides que atuam localmente e causam dor, vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular, mas também podem ter efeitos benéficos, por exemplo, no coração, nos rins e na circulação. Grande parte de sua atividade decorre da estimulação da liberação de potentes mediadores como

as prostaglandinas, o NO ou o fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF). Embora os receptores B_1 e B_2 sejam descritos como receptores de “bradicinina”, este termo aplica-se adequadamente ao receptor B_2 ; o receptor B_1 liga-se aos metabólitos des-Arg das cininas (Figura 32-4). Esses receptores B das cininas não devem ser confundidos com os receptores β das catecolaminas. Os esforços atuais para desenvolver antagonistas B_1 e B_2 não peptídicos potentes podem abrir novos campos para intervenção terapêutica nos distúrbios inflamatórios crônicos.

História. Nas décadas de 1920 e 1930, Frey, Kraut e Werle isolaram e caracterizam uma substância hipotensora na urina e encontraram um material semelhante na saliva, no plasma e em vários tecidos. O pâncreas era também uma rica fonte, de modo que eles denominaram essa substância como *calicreína* (do grego, *kallikrēas*, que significa pâncreas). Por volta de 1937, Werle, Götze e Keppler estabeleceram que as calicreínas geravam uma substância farmacologicamente ativa a partir de um precursor inativo presente no plasma; a substância ativa — *calidina* — mostrou-se um polipeptídeo clivado de uma globulina plasmática conhecida como *calidinogênio* (ver Werle, 1970).

O interesse nesse campo intensificou-se quando Rocha e Silva e colaboradores relataram que a tripsina e certos venenos ofídicos agiam na globulina plasmática para produzir uma substância que diminuía a pressão arterial e causava contração intestinal de desenvolvimento lento (Rocha e Silva e cols., 1949; Beraldo e Andrade, 1997). Devido a essa resposta lenta, eles denominaram a substância *bradicinina*, um termo derivado das palavras gregas *bradys*, que significa “lento”, e *kinein*, que significa “mover-se”. Em 1960, o nonapeptídeo bradicinina foi isolado por Elliot e colaboradores e sintetizado por Boissonnas e colaboradores. Logo depois, verificou-se que a calidina era um decapeptídeo — a bradicinina com uma molécula adicional de lisina na extremidade aminoterminal. Exceto pela Lis^1 , esses peptídeos têm estruturas químicas idênticas (Quadro 32-3) e propriedades farmacológicas muito semelhantes. O termo *cininas* foi adotado para descrever esse grupo em geral. As cininas têm meias-vidas curtas porque são destruídas pelas enzimas plasmáticas e teciduais descritas originalmente como *cininase I* e *cininase II*. A cininase I libera um único aminoácido C-terminal, e a cininase II libera um dipeptídeo (Skidgel e Erdős, 1998). A cininase II é idêntica à enzima conversora da angiotensina (ECA) (Yang e cols., 1970).

Em 1970, Ferreira e colaboradores descreveram o isolamento de um fator potencializador da bradicinina a partir do veneno de uma serpente brasileira (*Bothrops jararaca*). Em seguida, Ondetti e colaboradores (1971) determinaram as estruturas dos peptídeos do veneno que inibiam a ECA e reduziam a pressão arterial quando eram administrados por via intravenosa aos pacientes hipertensos. Hoje, os inibidores de ECA sintéticos administrados por via oral são amplamente utilizados no tratamento da hipertensão, da nefropatia diabética, da insuficiência cardíaca congestiva e depois do infarto agudo do miocárdio (Pfeffer e Frolich, 2006).

Em 1980, Regoli e Barabé dividiram os receptores de cinina em classes B_1 e B_2 com base na ordem com que se distribuía a potência dos análogos da cinina, o que foi validado no nível molecular pela clonagem dos receptores B_1 e B_2 (Bhoola e cols., 1992; Hess, 1997). Uma característica importante que distingue os ligandos peptídicos dos receptores B_1 e B_2 é a presença de uma molécula de Arg carboxiterminal; as cininas intactas (bradicinina e calidina) são

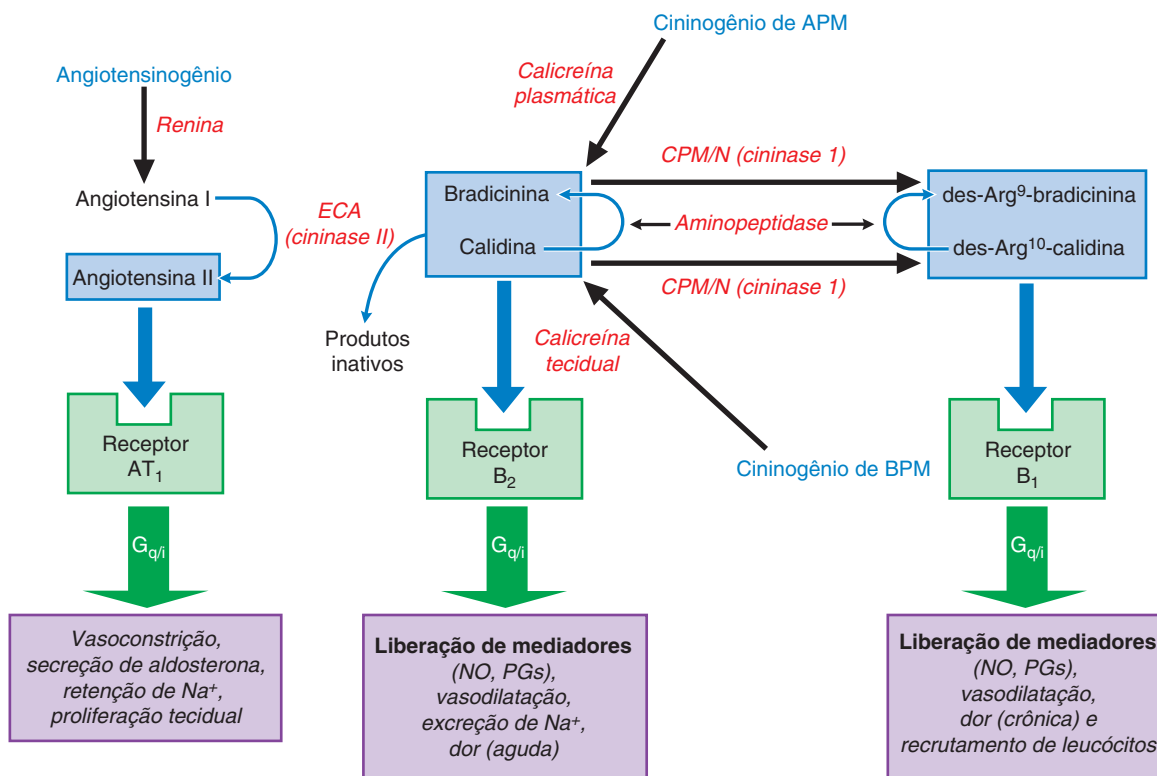


Figura 32-4 Síntese e interações dos receptores dos peptídeos ativos gerados pelos sistemas caliceína-cinina e renina-angiotensina. A bradicinina é produzida pela ação da *caliceína* plasmática no cininogênio de alto peso molecular (APM), e a calidina (Lis¹-bradicinina) é liberada pela hidrólise do cininogênio de baixo peso molecular (BPM) pela *caliceína tecidual*. A calidina e a bradicinina são os ligandos naturais do receptor B₂, mas podem ser convertidas em agonistas correspondentes do receptor B₁ pela remoção da Arg C-terminal pelas enzimas semelhantes à cininase I: a carboxipeptidase M ligada à membrana plasmática (COM) ou a carboxipeptidase N plasmática solúvel (CPN). A calidina ou [des-ARg¹⁰]-calidina pode ser convertida nos peptídeos ativos bradicinina ou [des-Arg⁹]-bradicinina pela clivagem da molécula de Lis N-terminal pela aminopeptidase. Do mesmo modo, o decapeptídeo inativo angiotensina I é produzido pela ação da renina no substrato plasmático angiotensinogênio. Com a remoção do dipeptídeo His-Leu C-terminal, a enzima conversora da angiotensina (ECA) produz o peptídeo ativo angiotensina II (AngII). Esses dois sistemas produzem efeitos contrários. A AngII é um vasoconstritor potente que também estimula a secreção de aldosterona e a retenção de Na⁺ por ativação do receptor AT₁; a bradicinina é um vasodilatador que estimula a excreção de Na⁺ por ativação do receptor B₂. A ECA produz AngII ativa e, ao mesmo tempo, inativa a bradicinina e a calidina; deste modo, seus efeitos são pró-hipertensivos, e os inibidores de ECA são agentes anti-hipertensivos eficazes. O receptor B₂ medeia a maioria dos efeitos da bradicinina em condições normais, ao passo que a síntese do receptor B₁ é induzida pelos mediadores inflamatórios dos pacientes com doenças inflamatórias. Os receptores B₁ e B₂ ligam-se por meio da G_q, ativam a PLC e aumentam o Ca²⁺ intracelular; a resposta fisiológica depende da distribuição dos receptores nos tipos celulares específicos e de sua ocupação pelos peptídeos agonistas. Por exemplo, nas células endoteliais, a ativação dos receptores B₂ resulta na ativação da eNOS dependente do Ca²⁺-calmodulina e na síntese de NO, que resulta na acumulação de GMP cíclico e relaxamento das células musculares lisas adjacentes. Entretanto, nas células endoteliais nos distúrbios inflamatórios, a estimulação do receptor B₁ resulta na síntese prolongada de NO por meio da G_i e na ativação da expressão da iNOS dependente da cinase MAP. Nas células musculares lisas, a ativação dos receptores das cininas por acoplamento G_q aumenta a [Ca²⁺] e causa contração. Os receptores B₁ e B₂ também se ligam por meio da G_i para ativar a PLA₂ e causar liberação de ácido araquidônico e produção local de prostanoídeos (PGs) e outros metabólitos, inclusive o fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF). A caliceína também desempenha um papel importante na via intrínseca da coagulação sanguínea (ver Capítulo 30).

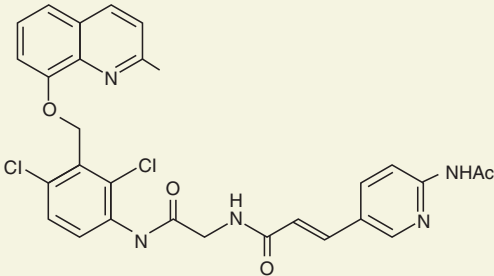
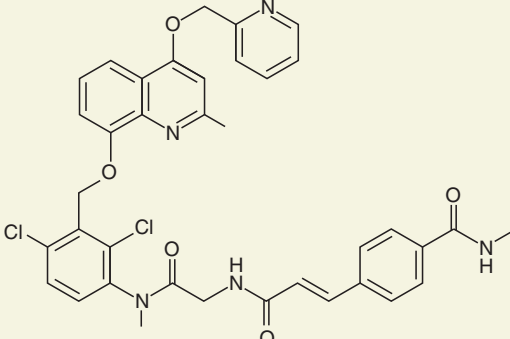
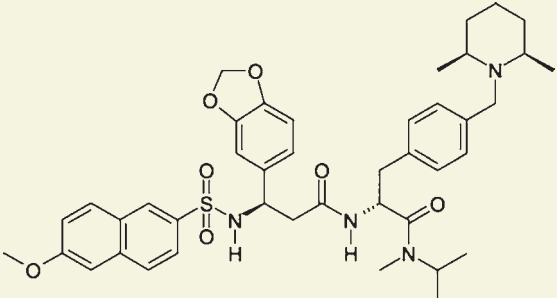
agonistas do receptor B₂, ao passo que suas formas des-Arg ([des-Arg⁹]bradicinina e [des-Arg¹⁰]calidina) são agonistas do receptor B₁. Os antagonistas dos receptores de B₂ cininas de primeira geração foram desenvolvidos em meados da década de 1980 (Stewart, 2004) e os antagonistas de cininas de segunda geração específicos para os receptores foram desenvolvidos no início da década de 1990. Esses antagonistas revelaram o papel das cininas nos efeitos terapêuticos da ECA/inibidores de cininase II e foram responsáveis pela ampliação da aceitação da importância das cininas. Estudos com camundongos suprimidos para os genes dos receptores B₁ e B₂ (Hess, 1997; Pesquero e Bader, 2006; Jiang e cols., 2009) ampliaram ainda mais nossos conhecimentos acerca do papel da bradicinina na regulação da homeostasia cardiovascular e dos processos inflamatórios.

O sistema caliceína-cininogênio-cinina endógeno

Síntese das cininas. A bradicinina é um nonapeptídeo, e a calidina é um decapeptídeo contendo uma molécula adicional de lisina N-terminal, algumas vezes descrita como *lisilbradicinina* (Quadro 32-3). Os dois peptídeos são clivados a partir das α₂-globulinas denominadas *cininogênios* (Figura 32-4). Existem dois cininogênios: de alto peso molecular (APM) e de baixo peso molecular (BPM). Algumas proteases serínicas produzem cininas, mas as proteases altamente específicas que liberam

Quadro 32-3

Estruturas dos agonistas e dos antagonistas das cininas

NOME	ESTRUTURA	FUNÇÃO
Bradicinina	Arg-Pro-Pro-Gli-Fen-Ser-Pro-Fen-Arg	Agonista, B ₂
Calidina	Lis-Arg-Pro-Pro-Gli-Fen-Ser-Pro-Fen-Arg	Agonista, B ₂
[des-Arg ⁹]-bradicinina	Arg-Pro-Pro-Gli-Fen-Ser-Pro-Fen	Agonista, B ₁
[des-Arg ¹⁰]-calidina	Lis-Arg-Pro-Pro-Gli-Fen-Ser-Pro-Fen	Agonista, B ₁
des-Arg ¹⁰ -[Leu ⁹]-calidina	Lis-Arg-Pro-Pro-Gli-Fen-Ser-Pro-Fen-Leu	Antagonista, B ₁
NPC-349	[D-Arg]-Arg-Pro-Hip-Gli-Tir-Ser-D-Fen-Tirz-Arg	Antagonista, B ₂
HOE-140	[D-Arg]-Arg-Pro-Hip-Gli-Tir-Ser-Tic-Oic-Arg	Antagonista, B ₂
[des-Arg ¹⁰]-HOE-140	[D-Arg]-Arg-Pro-Hip-Gli-Tir-Ser-Tic-Oic	Antagonista, B ₁
FR173657		Antagonista, B ₂
FR190997		Agonista, B ₂
SSR240612		Antagonista, B ₁

ABREVIATURAS: Hip, *trans*-4-hidroxi-Pro; Tir, β-(2-Tienil)-Ala; Tic, [D]-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-3-il-carbonil; Oic, (3as,7as)-Octaidroindol-2-il-carbonil.

bradicinina e calidina a partir dos cininogênios são conhecidas como *calicreínas* (ver “Calicreínas”).

Calicreínas. A bradicinina e a calidina são clivadas a partir do cininogênio de APM ou de BPM pela calicreína plasmática ou tecidual, respectivamente (Figura 32-4). A calicreína plasmática e a calicreína tecidual são enzimas diferentes ativadas por mecanismos diversos (Bhoola e cols., 1992).

A pré-calicreína plasmática é uma proteína inativa de ~ 88.000 daltons, que forma complexos com seu substrato, o cininogênio de APM (Mandle e cols., 1976). A cascata proteolítica que se segue é contida pelos inibidores de protease presentes no plasma. Os mais importantes são o inibidor do primeiro componente ativado do complemento (C1-INH) e a α_2 -macroglobulina. Em condições experimentais, o sistema calicreína-cinina é ativado pela ligação do fator XII, também conhecido como *fator de Hageman*, às superfícies carregadas negativamente. O fator XII, uma protease comum às cascatas da cinina e da coagulação intrínseca (Capítulo 30), sofre autoativação (Silverberg e cols., 1980) e, por sua vez, ativa a pré-calicreína. É importante frisar que a calicreína ativa ainda mais o fator XII e, desse modo, gera retroalimentação positiva ao sistema. *In vivo*, o fator XII pode não sofrer autoativação ao se ligar às células endoteliais. Por outro lado, a ligação do heterodímero de cininogênio de APM/pré-calicreína a um complexo receptor multiproteico presente nas células endoteliais ativa o heterodímero (mas não a pré-calicreína livre) pela proteína 90 do choque térmico (Joseph e cols., 2002) e pela enzima lisossômica conhecida como *prolil-carboxipeptidase*, que também está presente nas membranas destas células (Schmaier, 2008). A calicreína ativa o fator XII, cliva o cininogênio de APM e ativa a pró-urocinase (Schmaier, 2008; Kaplan e cols., 2002; Colman, 1999). A calicreína tecidual humana faz parte de uma família poligênica numerosa com 15 membros com alta semelhança de sequência, que se encontram reunidos no cromossomo 19q13,4 (Emami e Diamandis, 2007). Apenas a calicreína tecidual clássica (ou “verdadeira”) — hK1 — produz cininas a partir do cininogênio. Outro membro (hK3), mais conhecido como antígeno prostático específico (PSA), é um marcador importante para o diagnóstico do câncer de próstata; além disso, vários outros membros dessa família são marcadores biológicos tumorais promissores (Emami e Diamandis, 2007).

Em comparação com a calicreína plasmática, a calicreína tecidual é uma proteína menor (29.000 Da), que é sintetizada como uma pré-proteína nas células epiteliais ou nas células secretórias de alguns tecidos, inclusive glândulas salivares, pâncreas, próstata e néfrons distais. A calicreína tecidual também está expressa nos neutrófilos humanos e atua localmente, próximo aos seus locais de origem. A síntese de pró-calicreína tecidual é controlada por alguns fatores, incluindo a aldosterona, no rim e nas glândulas salivares, e os androgênios, em algumas outras glândulas. A secreção de pró-calicreína tecidual pode também sofrer regulação: *por exemplo*, sua secreção pelo pâncreas é intensificada pela estimulação do nervo vago. A ativação da pró-calicreína tecidual em calicreína requer uma clivagem proteolítica para remover um pro-peptídeo de 7 aminoácidos (Bhoola e cols., 1992).

Cininogênios. Os dois substratos das calicreínas, o cininogênio de APM e o cininogênio de BPM, derivam de um único gene, por *splicing* alternativo. O cininogênio de APM contém 626 aminoácidos; a sequência da “cadeia pesada” N-terminal (362 aminoácidos) consiste nos domínios 1 e 3, seguidos da sequência de 9 moléculas da bradicinina (domínio 4) ligada à sequência da “cadeia leve” C-terminal (255 aminoácidos) contendo os domínios D5 e D6.

O cininogênio de BPM é idêntico aos domínios 1-4 do cininogênio de APM, mas é diferenciado por sua cadeia leve C-terminal curta (Takagaki e cols., 1985). O cininogênio de APM é clivado pelas calicreínas plasmática e tecidual, de modo a produzir bradicinina e calidina, respectivamente. O cininogênio de BPM atua como substrato apenas para a calicreína tecidual e o produto é calidina. Os cininogênios também inibem as cisteinoproteases e a ligação da trombina, possuindo propriedades antiaderentes e pró-fibrinolíticas.

Metabolismo das cininas. O decapeptídeo calidina é quase tão ativo quanto o nonapeptídeo bradicinina, mesmo sem conversão à bradicinina, que ocorre quando a molécula aminoterminal de lisina é removida por uma aminopeptidase (Skidgel e Erdős, 1998) (Figura 32-4). O nonapeptídeo tem a estrutura efetiva mínima para as respostas clássicas nos receptores B₂ (Figura 32-4 e Quadro 32-3).

As cininas têm existência efêmera — sua meia-vida no plasma é de apenas ~ 15 segundos, e ~ 80-90% das cininas podem ser destruídas em uma única passagem pela circulação pulmonar. É difícil medir as concentrações plasmáticas de bradicinina, porque a inibição inadequada das cininogenases ou cininases sanguíneas pode levar à formação de artefatos ou à degradação da bradicinina durante a coleta do sangue. Quando se tem o cuidado de inibir esses processos, as concentrações fisiológicas referidas de bradicinina no sangue ficam na faixa picomolar.

A principal enzima catabólica da circulação pulmonar e de outros leitos vasculares é a cininase II, ou ECA (Figura 32-4) (Capítulo 26). A remoção do dipeptídeo carboxiterminal pela ECA ou pela endopeptidase neutra 24.11 (neprilisa) inativa as cininas (Skidgel e Erdős, 1988) (Figura 32-5). Uma enzima de ação mais lenta conhecida como carboxipeptidase N (lisina-carboxipeptidase, ou cininase I) libera a molécula de arginina C-terminal e forma [desArg⁹]-bradicinina ou [des-Arg¹⁰]-calidina (Quadro 32-3 e Figuras 32-4 e 32-5), que são agonistas potentes dos receptores B₁, embora não mais se liguem aos receptores B₂ (Bhoola e cols., 1992; Skidgel e Erdős, 1998). A carboxipeptidase N está expressa constitutivamente no plasma, onde seu nível fica em torno de 10⁻⁷ M (Skidgel e Erdős, 1998; Skidgel e Erdős, 2007). A carboxipeptidase M, que também cliva aminoácidos C-terminais básicos, é uma enzima ligada à membrana plasmática e está amplamente distribuída (Skidgel e Erdős, 1998). As estruturas cristalinas recém-descobertas da subunidade ativa das carboxipeptidases N e M confirmaram a semelhança geral com os componentes singulares compatíveis com suas localizações e funções diferentes (Skidgel e Erdős, 2007). A deficiência familiar de carboxipeptidase N, atribuída às mutações da subunidade ativa, resulta em níveis plasmáticos baixos desta enzima e está associada ao angioedema ou à urticária (Skidgel e Erdős, 2007; Matthews e cols., 2004). Por fim, a aminopeptidase P pode clivar a arginina N-terminal e tornar a bradicinina inativa e sujeita à clivagem pela dipeptidil-peptidase IV (Figura 32-5).

Receptores da bradicinina. Os receptores de cininas B₁ e B₂ são GPCRs e têm ~ 36% de homologia entre as sequências dos aminoácidos (Hess, 1997; Leeb-Lundberg e cols., 2005).

O clássico receptor de bradicinina B₂ está expresso de forma constitutiva na maior parte dos tecidos normais, onde se liga seletivamente à bradicinina e à calidina (Quadro 32-3 e Figura 32-4) e medeia a maioria dos seus efeitos. O receptor B₁ é ativado pelos metabólitos



Figura 32-5 Diagrama esquemático da degradação da bradicinina. As setas indicam os sítios primários de clivagem da bradicinina. A bradicinina e a calidina são inativadas *in vivo* principalmente pela cininase II [enzima conversora de angiotensina (ECA)]. A endopeptidase neutra 24.11 (neprilisina) cliva a bradicinina e a calidina na mesma ligação Pro-Fen que a ECA e também é classificada como uma enzima tipo cininase II. Além disso, a aminopeptidase P pode inativar a bradicinina pela hidrólise da ligação aminoterminal Arg¹-Pro² N-terminal, deixando a bradicinina suscetível à degradação adicional pela dipeptidil-peptidase IV. A bradicinina e a calidina são convertidas aos seus respectivos metabólitos des-Arg⁹ e des-Arg¹⁰ por carboxipeptidases M e N tipo cininase I. Ao contrário dos peptídeos originais, esses metabólitos das cininas são ligandos potentes para os receptores B₁, mas não para os receptores B₂ das cininas.

des-Arg da bradicinina e da calidina, que são produzidos pelas ações das carboxipeptidases N e M (Quadro 32-3 e Figuras 32-4 e 32-5). Curiosamente, a carboxipeptidase M e o receptor B₁ interagem na superfície celular para formar um complexo de sinalização eficiente; o bloqueio desta interação reduz a eficiência da formação e liberação do agonista des-Arg-cinina ao receptor B₁, diminuindo a sinalização B₁ subsequente (Zhang e cols., 2008). Em condições normais, os receptores B₁ estão ausentes ou expressos em níveis baixos na maioria dos tecidos. A expressão dos receptores B₁ é hiper-regulada pela lesão e inflamação dos tecidos e pelas citocinas, endotoxinas e fatores de crescimento (Bhoola e cols., 1992; Leeb-Lundberg e cols., 2005). A expressão da carboxipeptidase M também é ampliada pelas citocinas (Sangsree e cols., 2003) a tal ponto que os efeitos dos receptores B₁ podem predominar sobre os efeitos B₂.

O receptor B₂ ativa a PLA₂ e a PLC pela interação com diferentes proteínas G. A ativação da PLC induzida pelas cininas através de G_q ativa a via IP₃-Ca²⁺, estimulando a atividade da PKC e intensificando também a síntese e a liberação de NO pela e-NOS/NOS3. A bradicinina ativa o fator de transcrição pró-inflamatório NF-κB por meio das subunidades α_q e βγ e também ativa a via da cinase MAP. O acoplamento dos receptores B₂ ativados à G_i leva à ativação de PLA₂ e à liberação do araquidonato a partir dos fosfolípidos ligados à membrana, que é convertido em vários derivados, inclusive mediadores inflamatórios e ácidos epoxieicosatrienoicos (EETs) e prostaciclina vasodilatadores (Campbell e Falck, 2007; Leeb-Lundberg e cols., 2005) (Capítulo 25).

Os receptores B₁ também são ligados pela G_q e G_i para ativar muitas das mesmas vias de transdução de sinais utilizadas pelo receptor B₂ (Leeb-Lundberg e cols., 2005). Contudo, a ativação do receptor B₁ aumenta a síntese de NO por estimulação da sintetase do óxido nítrico indutível (iNOS), em vez da eNOS (Zhang e cols., 2007). Os receptores B₁ e B₂ também diferem quanto ao tempo necessário para serem hiporregulados; a resposta dos receptores B₂ é rapidamente dessensibilizada, ao passo que isso não ocorre com os receptores B₁. Isso provavelmente se deve à modificação de um segmento rico em Ser/Tre existente na extremidade C-terminal do receptor B₂, que não está presente na sequência do receptor B₁ (Leeb-Lundberg e cols., 2005).

Como os receptores B₂ se distribuem amplamente e se acoplam a várias proteínas G, os agonistas dos receptores são frequentemente empregados como ferramentas para ativar e estudar a transdução de sinal em várias células. O antagonista icatibanto (HOE-140) é utilizado comumente para demonstrar que as respostas celulares são

mediadas pelos receptores B₂. No entanto, o bloqueio da sinalização ampliada pelo receptor B₂ não indica necessariamente síntese aumentada de cininas, porque algumas proteases (p. ex., calicreína) podem ativar diretamente o receptor B₂ e este processo também é bloqueado pelo HOE-140 (Biyashev e cols., 2006).

A ativação do receptor AT₂ da angiotensina desencadeia respostas (p. ex., vasodilatação) contrárias às que são observadas com a ativação do receptor AT₁ (p. ex., vasoconstrição) (Capítulo 26). Isso pode ser mediado em parte pela intercomunicação por meio da ativação dos receptores B₂ (Widdop e cols., 2003).

Funções e farmacologia das calicreínas e das cininas

A disponibilidade dos antagonistas específicos dos receptores de cininas e a geração de camundongos com supressão do receptor B₂ bradicinina fizeram avançar significativamente nosso entendimento sobre as funções das cininas (Leeb-Lundberg e cols., 2005; Pesquero e Bader, 2006). Atualmente, os antagonistas estão sendo estudados em diversas áreas, inclusive dor, inflamação e doenças inflamatórias crônicas e sistema cardiovascular. O fato de que os efeitos benéficos do tratamento com inibidores de ECA depende em parte do aumento da atividade da bradicinina (p. ex., no coração, nos rins e na pressão arterial; ver Capítulo 26) demonstra as complexidades na interpretação das ações deste mediador.

Farmacologia dos sistemas das cininas

Dor. As cininas são algesiôgenos potentes e causam intensa dor ardente quando são aplicadas na base exposta de uma bolha. A bradicinina excita os neurônios sensoriais primários e provoca a liberação de neuropeptídeos, como a substância P, neurocinina A e os peptídeos relacionados com o gene da calcitonina. Embora haja superposição, os receptores B₂ geralmente medeiam a algesia aguda por bradicinina, ao passo que a dor da inflamação crônica parece envolver o aumento quantitativo e a ativação dos receptores B₁.

Inflamação. As cininas participam de vários distúrbios inflamatórios. As cininas plasmáticas aumentam a permeabilidade da microcirculação atuando nas vênulas pequenas, provocando o rompimento das junções interendoteliais. Isso, somado ao aumento do gradiente de pressão hidrostática, causa edema. O edema combinado com a estimulação das terminações nervosas resulta na reação de “pápula e eritema” à injeção intradérmica.

No angioedema hereditário, a bradicinina é formada e há depleção dos componentes iniciais da cascata das cininas durante os episódios de inflamação, edema laríngeo e dor abdominal. Os receptores B_1 presentes nas células inflamatórias (p. ex., macrófagos) podem estimular a produção dos mediadores inflamatórios IL-1 e TNF- α (Bhoola e cols., 1992). Os níveis de cinina estão aumentados em algumas doenças inflamatórias e podem ser significativos na gota, na coagulação intravascular disseminada, na doença intestinal inflamatória, na artrite reumatoide ou na asma. As cininas também podem contribuir para as anormalidades ósseas observadas nos estados inflamatórios crônicos. Elas estimulam a reabsorção óssea por meio dos receptores B_1 e, possivelmente, B_2 , talvez por ativação dos osteoclastos mediada pelos osteoblastos (Capítulo 44).

Doença respiratória. As cininas foram implicadas nas doenças alérgicas das vias respiratórias, como a asma e a rinite (Abraham e cols., 2006). A inalação ou a injeção intravenosa de cininas causa broncospasmo em pacientes asmáticos, mas não nos indivíduos normais. Esse broncospasmo induzido por bradicinina é bloqueado por agentes anticolinérgicos, mas não por anti-histamínicos ou por inibidores da ciclo-oxigenase. Do mesmo modo, a exposição nasal à bradicinina é seguida por espirros e intensa secreção glandular nos pacientes com rinite alérgica. Um antagonista de receptor B_2 melhorou a função pulmonar dos pacientes com asma grave e atenuou os sintomas nasais da rinite alérgica (Abraham e cols., 2006).

Sistema cardiovascular. Nos animais de laboratório e nos seres humanos, a infusão de bradicinina causa vasodilatação e reduz a pressão arterial. A bradicinina causa vasodilatação por ativação do seu receptor B_2 nas células endoteliais, resultando na síntese de NO, prostaciclina e um EET hiperpolarizante, que é um metabólito derivado do ácido araquidônico por ação das CYPs (Campbell e cols., 1996). Nos animais tratados com antagonistas B_2 ou nos camundongos que têm estes receptores geneticamente suprimidos, a pressão arterial basal é normal; contudo, estes animais têm respostas exageradas da pressão arterial à sobrecarga de sal ou à ativação do sistema renina-angiotensina. Esses dados sugerem que o sistema calicreína-cinina endógeno desempenhe um papel secundário na regulação da pressão arterial normal, mas que possa ser importante nos estados hipertensivos. As concentrações urinárias da calicreína são menores nos pacientes com hipertensão arterial (Margolius, 1995).

O sistema calicreína-cinina têm funções cardioprotetoras, conforme evidenciaram os estudos que demonstraram que muitos

dos efeitos benéficos dos inibidores de ECA na função cardíaca eram atribuíveis à acentuação dos efeitos da bradicinina, inclusive sua atividade antiproliferativa ou sua capacidade de aumentar a captação de glicose pelos tecidos (Pfeffer e Frolich, 2006; Henriksen e cols., 1999; Heitsch, 2003). A bradicinina contribui para o efeito benéfico do pré-condicionamento para proteger o coração contra a isquemia e a lesão por reperfusão. Além disso, a bradicinina estimula a liberação do fator ativador do plasminogênio tecidual (tPA) pelo endotélio vascular (Leeb-Lundberg e cols., 2005) e pode contribuir para a defesa endógena contra alguns eventos cardiovasculares, como infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico. A estimulação dos receptores B_1 ou B_2 produz efeitos cardioprotetores depois do infarto do miocárdio (Leeb-Lundberg e cols., 2005; Heitsch, 2003; Jiang e cols., 2009).

Rim. As cininas renais atuam por um mecanismo parácrino para regular o volume e a composição da urina (Saitoh e cols., 1995). A calicreína é sintetizada e secretada pelas células de conexão do néfron distal. O cininogênio tecidual e os receptores de cinina estão presentes nas células do ducto coletor. Como ocorre também com outros vasodilatadores, as cininas aumentam o fluxo sanguíneo renal. A bradicinina também causa natriurese, inibindo a reabsorção de sódio no ducto coletor cortical. O tratamento com mineralocorticoides, inibidores de ECA e inibidores da endopeptidase neutra (neprilisina) aumenta o nível renal de calicreína.

Outros efeitos. Muitas das descobertas iniciais sobre o sistema calicreína-cinina foram realizadas utilizando um bioensaio que mede as contrações isotônicas do útero de ratas no cio, que é particularmente sensível às cininas. As cininas provocam dilatação da artéria pulmonar fetal, fechamento do canal arterial e constrição dos vasos umbilicais. Tais efeitos colaboram para a transição da circulação fetal à neonatal. O sistema calicreína-cinina também atua em muitas outras áreas do corpo, nas quais medeia a formação de edema e a contração dos músculos lisos. As cininas também afetam o SNC, porque rompem a barreira hematoencefálica e facilitam a penetração no SNC.

Usos terapêuticos potenciais. A bradicinina contribui para muitos dos efeitos dos inibidores da ECA (Figura 32-4; ver a seção de História em “Bradicinina, Calidina e Seus Antagonistas”). A *aprotinina* — um inibidor da calicreína e da plasmina — tem sido administrada aos pacientes que se submetem a derivação coronariana, para minimizar o sangramento e a necessidade de transfusões de sangue (ver “Inibidores de Calicreína”, adiante). Com base nos efeitos pró-inflamatórios e algésicos das cininas, pesquisadores estão estudando antagonistas dos receptores B_1 e B_2 como tratamento dos distúrbios inflamatórios e de alguns tipos de dor (Abraham e cols., 2006; Campos e cols., 2006).

Inibidores da calicreína

A aprotinina é um inibidor natural de proteinase obtido para propósitos comerciais a partir do pulmão bovino, mas é idêntica ao inibidor da tripsina pancreática de Kunitz (Waxler e Rabito, 2003). A aprotinina inibe os mediadores da resposta inflamatória, da fibrinólise e da geração de trombina depois da operação de derivação coronariana, incluindo a calicreína e a plasmina. A administração

da aprotinina diminui as necessidades de hemocomponentes dos pacientes submetidos à operação de derivação coronariana (Waxler e Rabito, 2003). Metanálises retrospectivas recentes e um estudo prospectivo envolvendo vários centros de pesquisa correlacionaram o uso da aprotinina com os coeficientes de mortalidade e morbidade renal mais altos (Dietrich, 2009). Embora exista controvérsia quanto à validade dessas conclusões, o fabricante retirou o fármaco do mercado (Dietrich, 2009), mas ele ainda está disponível por meio de um protocolo de tratamento experimental especial. A ecalantida (DX-88), um inibidor sintético da caliceína plasmática, inibe os episódios agudos de angioedema dos pacientes com angioedema hereditário (Schneider e cols., 2007).

Bradicinina e os efeitos dos inibidores da ECA. Os inibidores da ECA são amplamente usados no tratamento da hipertensão e reduzem a mortalidade dos pacientes com nefropatia diabética, disfunção ventricular esquerda, infarto do miocárdio prévio ou doença das artérias coronárias (Pfeffer e Frohlich, 2006). Os inibidores da ECA bloqueiam a conversão da angiotensina I em angiotensina II, um potente vasoconstritor e promotor do crescimento (Figura 32-4) (Capítulo 25). Estudos usando o antagonista HOE-140 específico do receptor B₂ demonstraram que a bradicinina também contribui para muitos dos efeitos protetores dos inibidores da ECA. Por exemplo, a administração de HOE-140 em modelos animais atenuou os efeitos favoráveis dos inibidores de ECA sobre a pressão arterial, sobre o tamanho do infarto do miocárdio e sobre o pré-condicionamento isquêmico. O antagonismo dos receptores da bradicinina também atenua a redução da pressão arterial pela inibição aguda da ECA em seres humanos (Gainer e cols., 1998). Esses efeitos podem resultar não apenas da degradação reduzida da bradicinina pela ECA, mas também da indução da sensibilidade acentuada dos receptores pelos inibidores da ECA (Marcic e cols., 1999; Biyashev e cols., 2006).

Um efeito adverso raro dos inibidores da ECA é o angioedema, que pode ocorrer logo depois do início do tratamento. Isto é um efeito comum à classe dos inibidores da ECA e pode estar relacionado com a inibição do metabolismo das cininas pela ECA (Slater e cols., 1988). O angioedema associado ao inibidor da ECA é mais comum em negros que em brancos. Um efeito adverso comum dos inibidores da ECA (especialmente em mulheres) é tosse crônica não produtiva, que desaparece quando o fármaco é interrompido. A demonstração de que os antagonistas do receptor AT₁ da angiotensina não causam tosse reforça a participação da bradicinina neste efeito, mas o mecanismo ainda não foi claramente definido.

A bradicinina também pode contribuir para os efeitos dos antagonistas do receptor AT₁. Durante o bloqueio dos receptores AT₁, as concentrações de AngII aumentam e isto facilita a sinalização por meio do receptor AT₂, que então atua livremente, aumentando as concentrações renais da bradicinina (Widdop e cols., 2003).

Pesquisadores desenvolveram uma nova classe de anti-hipertensivos para inibir as duas enzimas principais que decompõem as cininas (ECA e neprilisa), além de inibir o metabolismo da bradicinina, o que provavelmente aumentaria sua eficácia terapêutica. Nas experiências clínicas da fase III, o fármaco protótipo conhecido

como omapatrilato foi um anti-hipertensivo eficaz, mas estava associado ao aumento de 3 vezes na incidência de angioedema, em comparação com um inibidor de ECA usado isoladamente; isto resultou na suspensão dos estudos com o fármaco.

Antagonistas dos receptores das cininas. A substituição das moléculas de D-Fen por Pro na posição 7 da bradicinina conferiu atividade antagonista no receptor B₂ e bloqueou a ação da ECA. O acréscimo de uma substituição D-Arg N-terminal da hidroxiprolina na posição 3 e ne tienilalanina nas posições 5 e 8 resultou no primeiro antagonista B₂ potente e útil com atividade *in vivo* (NPC-349; Quadro 32-3) (Stewart, 2004). Contudo, esse antagonista tem meia-vida curta porque é decomposto enzimaticamente pela carboxipeptidase N *in vivo* e convertido em um antagonista B₁. Com base no NPC-349, pesquisadores desenvolveram o antagonista seletivo dos receptores B₂ com ação mais longa conhecido como *icatibanto* (HOE-140) por substituição com aminoácidos sintéticos nas posições 7 [D-tetraidroisoquinolina-3-ácido carboxílico (Tic)] e 8 [octaidroindol-2-ácido carboxílico (Oic)] (Quadro 32-2). O icatibanto foi aprovado na União Europeia para o tratamento dos episódios agudos de edema dos pacientes com angioedema hereditário (Bork e cols., 2008) e este fármaco é administrado por injeção subcutânea.

Os antagonistas dos receptores não peptídicos ativos por via oral seriam preferíveis para uso terapêutico. O primeiro desses antagonistas do receptor B₂ (WIN64338) tinha atividade colinérgica muscarínica significativa. Nos animais, um antagonista B₂ não peptídico mais específico (FR173657) (Quadro 32-3) atenuou o edema, a hipotensão, a dor, a broncoconstrição e as respostas inflamatórias induzidos pela bradicinina (Leeb-Lundberg e cols., 2005; Abraham e cols., 2006). Isso reativou o interesse da indústria farmacêutica e resultou no desenvolvimento de vários antagonistas B₂ não peptídicos novos com biodisponibilidade oral satisfatória e estabilidade e atividade *in vivo* (Leeb-Lundberg e cols., 2005; Abraham e cols., 2006). Por outro lado, os agonistas sintéticos do receptor B₂ (como o FR190997; Quadro 32-3) podem produzir efeitos cardioprotetores. Os agonistas ou antagonistas sintéticos da bradicinina são moléculas pequenas que não se ligam necessariamente às mesmas regiões do receptor B₂ que este peptídeo (Heitsch, 2003).

Os antagonistas peptídicos do receptor B₁ incluem a des-Arg¹⁰-[Leu⁸]-calidina e o [des-Arg¹⁰]-HOE-140 (Quadro 32-3), entre outros (Campos e cols., 2006). Mais recentemente, foram desenvolvidos vários antagonistas B₁ não peptídicos com atividade *in vivo* (Campos e cols., 2006; Feng e cols., 2008); entre estes, o mais promissor é o SSR240612 (Quadro 32-3), que era ativo por via oral e inibiu a inflamação e a dor neuropática nos estudos com animais. Nenhum desses fármacos ainda foi estudado clinicamente.

RESUMO CLÍNICO: CININAS

A aprotinina — um inibidor potente da caliceína e de outras serinoproteases — tem sido utilizada clinicamente para reduzir a perda sanguínea dos pacientes que se submetem à cirurgia de derivação da artéria coronária, mas as estatísticas de sobrevivência desfavoráveis detectadas em estudos prospectivos e retrospectivos resultaram na interrupção da sua distribuição (Dietrich, 2009).

Como as cininas e as [des-Arg]-cininas aumentam a dor e a inflamação por meio da ativação dos dois

receptores de cininas (B_2 e B_1), os antagonistas podem ser úteis no futuro para tratar a inflamação. Um antagonista peptídico do receptor B_2 (icatibanto) foi aprovado pela União Europeia para o tratamento dos episódios de edema dos pacientes com angioedema hereditário (Bork e cols., 2008).

Os inibidores de ECA são fármacos amplamente utilizados para tratar hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva e nefropatia diabética, reduzindo a mortalidade dos pacientes com vários fatores de risco cardiovascular (Capítulo 26). Um dos efeitos dos inibidores de ECA é evitar a degradação da bradicinina. Assim como a bradicinina, quando ativa seu receptor B_2 , é responsável por muitos dos efeitos cardioprotetores benéficos dos inibidores da ECA. Pesquisadores procuram desenvolver um agonista B_2 estável e adequado para avaliação clínica. Um problema importante encontrado nessas aplicações é estabelecer a faixa terapêutica segura entre os efeitos potencialmente cardioprotetores e a supressão da estimulação pró-inflamatória (Heitsch, 2003).

BIBLIOGRAFIA

- Abraham WM, Scuri M, Farmer SG. Peptide and non-peptide bradykinin receptor antagonists: Role in allergic airway disease. *Eur J Pharmacol*, **2006**, 533:215–221.
- Arrang JM, Garbarg M, Lancelot JC, *et al.* Highly potent and selective ligands for histamine H_3 -receptors. *Nature*, **1987**, 327:117–123.
- Arrang JM, Morisset S, Gbahou F. Constitutive activity of the histamine H_3 receptor. *Trends Pharmacol Sci*, **2007**, 28:350–357.
- Ash ASF, Schild HO. Receptors mediating some actions of histamine. *Br J Pharmacol*, **1966**, 27:427–439.
- Beraldo WT, Andrade SP. Discovery of bradykinin and the kallikrein-kinin system. In: Farmer SG, ed. *The Kinin System*. San Diego, Academic Press, **1997**, pp. 1–8.
- Best CH, Dale HH, Dudley JW, Thorpe WV. The nature of the vasodilator constituents of certain tissue extract. *J Physiol*, **1927**, 62:397–417.
- Bhoola KD, Figueroa CD, Worthy K. Bioregulation of kinins: Kallikreins, kininogens, and kininases. *Pharmacol Rev*, **1992**, 44:1–80.
- Biyashev D, Tan F, Chen Z, *et al.* Kallikrein activates bradykinin B_2 receptors in absence of kininogen. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, **2006**, 290:H1244–H1250.
- Black JW, Duncan WA, Durant CJ, *et al.* Definition and antagonism of histamine H_2 -receptors. *Nature*, **1972**, 236:385–390.
- Bork K, Yasothan U, Kirkpatrick P. Icatibant. *Nat Rev Drug Discov*, **2008**, 7:801–802.
- Campbell WB, Falck JR. Arachidonic acid metabolites as endothelium-derived hyperpolarizing factors. *Hypertension*, **2007**, 49:590–596.
- Campbell WB, Gebremedhin D, Pratt PF, Harder DR. Identification of epoxyeicosatrienoic acids as endothelium-derived hyper-polarizing factors. *Circ Res*, **1996**, 78:415–423.
- Campos MM, Leal PC, Yunes RA, Calixto JB. Non-peptide antagonists for kinin B_1 receptors: New insights into their therapeutic potential for the management of inflammation and pain. *Trends Pharmacol Sci*, **2006**, 27:646–651.
- Clark RA, Sandler JA, Gallin JI, Kaplan AP. Histamine modulation of eosinophil migration. *J Immunol*, **1977**, 118: 137–145.
- Colman RW. Biologic activities of the contact factors in vivo—Potentiation of hypotension, inflammation, and fibrinolysis, and inhibition of cell adhesion, angiogenesis and thrombosis. *Thromb Haemost*, **1999**, 82:1568–1577.
- Dale HH. *Adventures in Pharmacology*. London, Pergamon Press, **1953**.
- Dietrich W. Aprotinin: 1 year on. *Curr Opin Anaesthesiol*, **2009**, 22:121–127.
- Emami N, Diamandis EP. New insights into the functional mechanisms and clinical applications of the kallikrein-related peptidase family. *Mol Oncol*, **2007**, 1:269–287.
- Esbenshade TA, Browman KE, Bitner RS, *et al.* The histamine H_3 receptor: An attractive target for the treatment of cognitive disorders. *Br J Pharmacol*, **2008**, 154:1166–1181.
- Feng DM, DiPardo RM, Wai JM, *et al.* A new class of bradykinin B_1 receptor antagonists with high oral bioavailability and minimal PXR activity. *Bioorg Med Chem Lett*, **2008**, 18:682–687.
- Ferreira SH, Bartelt DC, Greene LJ. Isolation of bradykinin-potentiating peptides from *Bothrops jararaca* venom. *Biochemistry*, **1970**, 9:2583–2593.
- Ferry X, Brehin S, Kamel R, Landry Y. G protein-dependent activation of mast cell by peptides and basic secretagogues. *Peptides*, **2002**, 23:1507–1515.
- Gainer JV, Morrow JD, Loveland A, *et al.* Effect of bradykinin-receptor blockade on the response to angiotensin-converting-enzyme inhibitor in normotensive and hypertensive subjects. *N Engl J Med*, **1998**, 339:1285–1292.
- Grossman ML. Some notes on the history of gastrin. In: Grossman ML, ed. *Gastrin*. Berkeley, CA, University of California Press, **1966**, pp. 1–7.
- Haas HL, Sergeeva OA, Selbach O. Histamine in the nervous system. *Physiol Rev*, **2008**, 88:1183–1241.
- Heitsch H. The therapeutic potential of bradykinin B_2 receptor agonists in the treatment of cardiovascular disease. *Expert Opin Invest Drugs*, **2003**, 12:759–770.
- Henriksen EJ, Jacob S, Kinnick TR, *et al.* ACE inhibition and glucose transport in insulin resistant muscle: Roles of bradykinin and nitric oxide. *Am J Physiol*, **1999**, 277: R332–R336.
- Hess JF. Molecular pharmacology of kinin receptors. In: Farmer SG, ed. *The Kinin System*. San Diego, Academic Press, **1997**, pp. 45–55.
- Holgate ST, Canonica GW, Simons FE, *et al.* Consensus Group on New-Generation Antihistamines (CONGA): Present status and recommendations. *Clin Exp Allergy*, **2003**, 33:1305–1324.
- Jiang X, Carretero OA, Shesely EG, *et al.* The kinin B_1 receptor contributes to the cardioprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in mice. *Exp Physiol*, **2009**, 94:322–329.
- Johnson AR, Erdös EG. Release of histamine from mast cells by vasoactive peptides. *Proc Soc Exp Biol Med*, **1973**, 142:1252–1256.
- Joseph K, Tholanikunnel BG, Kaplan AP. Heat shock protein 90 catalyzes activation of the prekallikrein-kininogen complex in the absence of factor XII. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **2002**, 99:896–900.
- Kaplan AP. Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema. *N Engl J Med*, **2002**, 346:175–179.
- Kaplan AP, Joseph K, Silverberg M. Pathways for bradykinin formation and inflammatory disease. *J Allergy Clin Immunol*, **2002**, 109:195–209.
- Kuehn BM. Debate continues over the safety of cold and cough medicines for children. *JAMA*, **2008**, 300:2354–2356.
- Leeb-Lundberg LM, Marceau F, Muller-Esterl W, *et al.* International union of pharmacology. XLV. Classification of the kinin receptor family: From molecular mechanisms to pathophysiological consequences. *Pharmacol Rev*, **2005**, 57:27–77.

- Leurs R, Chazot PL, Shenton FC, *et al.* Molecular and biochemical pharmacology of the histamine H₄ receptor. *Br J Pharmacol*, **2009**, 157:14–23.
- Lewis T. *The Blood Vessels of the Human Skin and Their Responses*. London, Shaw and Sons, **1927**.
- Lim HD, van Rijn RM, Ling P, *et al.* Evaluation of histamine H₁, H₂, and H₃-receptor ligands at the human histamine H₄ receptor: Identification of 4-methylhistamine as the first potent and selective H₄ receptor agonist. *J Pharmacol Exp Ther*, **2005**, 314:1310–1321.
- Lovenberg TW, Roland BL, Wilson SJ, *et al.* Cloning and functional expression of the human histamine H₃ receptor. *Mol Pharmacol*, **1999**, 55:1101–1105.
- Mandle RJ, Colman RW, Kaplan AP. Identification of prekallikrein and high-molecular-weight kininogen as a complex in human plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **1976**, 73: 4179–4183.
- Marcic B, Deddish PA, Jackman HL, Erdös EG. Enhancement of bradykinin and resensitization of its B₂ receptor. *Hypertension*, **1999**, 33:835–843.
- Margolius HS. Theodore Cooper Memorial Lecture. Kallikreins and kinins: Some unanswered questions about system characteristics and roles in human disease. *Hypertension*, **1995**, 26:221–229.
- Matthews KW, Mueller-Ortiz SL, Wetsel RA. Carboxypeptidase N: A pleiotropic regulator of inflammation. *Mol Immunol*, **2004**, 40:785–793.
- Meeves SG, Appajosyula S. Efficacy and safety profile of fexofenadine HCL: A unique therapeutic option in H₁-receptor antagonist treatment. *J Allergy Clin Immunol*, **2003**, 112:S29–S37.
- Meszaros JG, Gonzalez AM, Endo-Mochizuki Y, *et al.* Identification of G protein-coupled pathways in cardiac fibroblasts: Cross-talk between G_q and G_s. *Am J Physiol*, **2000**, 278:C154–C162.
- Morrow JD, Margolies GR, Rowland J, Roberts LJ II. Evidence that histamine is the causative toxin of scombroid-fish poisoning. *N Engl J Med*, **1991**, 324:716–720.
- Mullol J, Bousquet J, Bachert C, *et al.* Rupatadine in allergic rhinitis and chronic urticaria. *Allergy*, **2008**, 63(suppl): 5–28.
- Nadel JA, Barnes PJ. Autonomic regulation of the airways. *Annu Rev Med*, **1984**, 35:451–467.
- Oda T, Morikawa N, Saito Y, *et al.* Molecular cloning and characterization of a novel type of histamine receptor preferentially expressed in leukocytes. *J Biol Chem*, **2000**, 275: 36781–36786.
- Ondetti MA, Williams NJ, Sabo EF, *et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibitors from the venom of *Bothrops jararaca*: Isolation, elucidation of structure, and synthesis. *Biochemistry*, **1971**, 10:4033–4039.
- Paton DM, Webster DR. Clinical pharmacokinetics of H₁-receptor antagonists (the antihistamines). *Clin Pharmacokinet*, **1985**, 10:477–497.
- Pesquero JB, Bader M. Genetically altered animal models in the kallikrein-kinin system. *Biol Chem*, **2006**, 387:119–126.
- Pfeffer MA, Frohlich ED. Improvements in clinical outcomes with the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors: Cross-fertilization between clinical and basic investigation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, **2006**, 291:H2021–H2025.
- Regoli D, Barabe J. Pharmacology of bradykinin and related kinins. *Pharmacol Rev*, **1980**, 32:1–46.
- Richardson GS, Roehrs TA, Rosenthal L, *et al.* Tolerance to daytime sedative effects of H₁ antihistamines. *J Clin Psychopharmacol*, **2002**, 22:511–515.
- Rocha e Silva M, ed. *Histamine and Anti-Histaminics: Chemistry, Metabolism and Physiological and Pharmacological Actions*. In: *Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol. 18, Pt. 2. Berlin, Springer-Verlag, **1978**.
- Rocha e Silva M, Beraldo WT, Rosenfeld G. Bradykinin, a hypotensive and smooth muscle stimulating factor released from plasma globulin by snake venoms and by trypsin. *Am J Physiol*, **1949**, 156:261–273.
- Rothschild AM. Histamine release by basic compounds. In: Rocha e Silva M, ed. *Histamine and Anti-Histaminics. Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol 18. Berlin, Springer-Verlag, **1966**, pp. 386–430.
- Saitoh S, Scicli AG, Peterson E, Carretero OA. Effect of inhibiting renal kallikrein on prostaglandin E₂, water, and sodium excretion. *Hypertension*, **1995**, 25:1008–1013.
- Sander K, Kottke T, Stark H. Histamine H₃ receptor antagonists go to clinics. *Biol Pharm Bull*, **2008**, 31:2163–2181.
- Sangsree S, Brovkovich V, Minshall RD, Skidgel RA. Kininase I-type carboxypeptidases enhance nitric oxide production in endothelial cells by generating bradykinin B₁ receptor agonists. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, **2003**, 284: H1959–H1968.
- Schmaier AH. Assembly, activation, and physiologic influence of the plasma kallikrein/kinin system. *Int Immunopharmacol*, **2008**, 8:161–165.
- Schneider L, Lumry W, Vegh A, *et al.* Critical role of kallikrein in hereditary angioedema pathogenesis: A clinical trial of ecallantide, a novel kallikrein inhibitor. *J Allergy Clin Immunol*, **2007**, 120:416–422.
- Schwartz LB. Mast cells: Function and contents. *Curr Opin Immunol*, **1994**, 6:91–97.
- Sick E, Niederhoffer N, Takeda K, *et al.* Activation of CD47 receptors causes histamine secretion from mast cells. *Cell Mol Life Sci*, **2009**, 66:1271–1282.
- Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, *et al.* High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: A randomized, placebo-controlled, crossover study. *J Allergy Clin Immunol*, **2009**, 123:672–679.
- Silverberg M, Dunn JT, Garen L, Kaplan AP. Autoactivation of human Hageman factor. Demonstration utilizing a synthetic substrate. *J Biol Chem*, **1980**, 255:7281–7286.
- Simons SER. Antihistamines. In: Adkinson J, Franklin N, Younginger JW, *et al.*, eds. *Middelton's Allergy: Principles and Practice*, 6th ed. Philadelphia, Mosby, **2003**, pp. 834–869.
- Skidgel RA, Erdös EG. Enzymatic degradation of bradykinin. In: Said SI, ed. *Pro-inflammatory and Anti-inflammatory Peptides*. New York, Marcel Dekker, **1998**, pp. 459–516.
- Skidgel RA, Erdös EG. Structure and function of human plasma carboxypeptidase N, the anaphylatoxin inactivator. *Int Immunopharmacol*, **2007**, 7:1888–1899.
- Slater EE, Merrill DD, Guess HA, *et al.* Clinical profile of angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibition. *JAMA*, **1988**, 260:967–970.
- Stewart JM. Bradykinin antagonists: Discovery and development. *Peptides*, **2004**, 25:527–532.
- Takada Y, Skidgel RA, Erdös EG. Purification of human urinary prokallikrein. Identification of the site of activation by the metalloproteinase thermolysin. *Biochem J*, **1985**, 232:851–858.
- Takagaki Y, Kitamura N, Nakanishi S. Cloning and sequence analysis of cDNAs for human high molecular weight and low molecular weight prekininogens: Primary structures of two human prekininogens. *J Biol Chem*, **1985**, 260:8601–8609.
- Thurmond RL, Gelfand EW, Dunford PJ. The role of histamine H₁ and H₄ receptors in allergic inflammation: The search for new antihistamines. *Nat Rev Drug Discov*, **2008**, 7:41–53.
- Waxler B, Rabito SF. Aprotinin: A serine protease inhibitor with therapeutic actions: Its interaction with ACE inhibitors. *Curr Pharm Des*, **2003**, 9:777–787.
- Werle E. Discovery of the most important kallikreins and kallikrein inhibitors. In: Erdös EG, ed. *Bradykinin, Kallidin and*

- Kallikrein*. In: *Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol. 25. Berlin, Springer-Verlag, **1970**, pp. 1–6.
- Widdop RE, Jones ES, Hannan RE, Gaspari TA. Angiotensin AT₂ receptors: Cardiovascular hope or hype? *Br J Pharmacol*, **2003**, 140:809–824.
- Yang HYT, Erdös EG, Levin Y. A dipeptidyl carboxypeptidase that converts angiotensin I and inactivates bradykinin. *Biochim Biophys Acta*, **1970**, 214:374–376.
- Zhang X, Tan F, Zhang Y, Skidgel RA. Carboxypeptidase M and kinin B1 receptors interact to facilitate efficient B1 signaling from B2 agonists. *J Biol Chem*, **2008**, 283:7994–8004.
- Zhang Y, Brovkovich V, Brovkovich S, *et al.* Dynamic receptor-dependent activation of inducible nitric-oxide synthase by ERK-mediated phosphorylation of Ser745. *J Biol Chem*, **2007**, 282:32453–32461.

Autacoides derivados dos lipídeos: eicosanoides e fator ativador plaquetário

Emer M. Smyth, Tilo Grosser
e Garret A. FitzGerald

Os lipídeos da membrana fornecem substratos à síntese dos eicosanoides e do fator ativador plaquetário (PAF). Os eicosanoides — metabólitos do araquidonato, inclusive prostaglandinas (PGs), prostaciclina (PGI_2), tromboxano A_2 (TxA_2), *leucotrienos* (LTs), lipoxinas e hepoxilinas — não são armazenados, mas sim produzidos pela maioria das células quando vários estímulos físicos, químicos e hormonais ativam as acil-hidrolases que tornam o araquidonato disponível. Os derivados da glicerofosfolina da membrana podem ser modificados enzimaticamente para produzir o PAF, que é formado por um número mais limitado de células, principalmente leucócitos, plaquetas e células endoteliais. Os lipídeos dos eicosanoides e do PAF contribuem para a inflamação, o tônus da musculatura lisa, a hemostasia, a trombose, o trabalho de parto e as secreções gastrintestinais. Várias classes de fármacos, principalmente ácido acetilsalicílico, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) tradicionais e inibidores específicos da ciclo-oxigenase 2 (COX-2), como os coxibes, produzem seus efeitos terapêuticos por bloqueio da síntese dos eicosanoides. De modo a entender o potencial terapêutico dos inibidores seletivos da síntese e da ação dos eicosanoides, devemos primeiramente revisar a síntese, o metabolismo e os mecanismos de ação dos eicosanoides e do PAF.

EICOSANOIDES

História. Em 1930, dois ginecologistas americanos, Kurzrok e Liebe, observaram que as tiras de miométrio uterino relaxavam ou contraíam quando eram expostas ao sêmen. Mais tarde, Goldblatt na Inglaterra e Von Euler na Suécia detectaram independentemente as atividades de contração da musculatura lisa e vasodilatação no líquido seminal e nas glândulas reprodutivas acessórias. Em 1935, Von Euler identificou o material ativo como um ácido lipossolúvel, que ele denominou *prostaglandina*, como referência à sua origem na glândula prostática. Samuelsson, Bergström e colaboradores detalharam as estruturas das prostaglandinas E_1 (PGE_1) e $\text{F}_1\alpha$ ($\text{PGF}_1\alpha$) em 1962. Em 1964, Bergström e van Dorp e colaboradores realizaram independentemente a biossíntese da PGE_2 a partir do ácido araquidônico (AA). Em seguida, foram descobertos a TxA_2 , a PGI_1 e os LTs. Vane, Smith e Willis demonstraram que o ácido acetilsalicílico

e os AINEs atuavam inibindo a biossíntese das prostaglandinas (Vane, 1971). Esse período profícuo de descobertas interligou os Prêmios Nobel conferidos a von Euler em 1970 e a Bergström, Samuelsson e Vane em 1982.

As PGs, os LTs e os compostos relacionados são conhecidos como *eicosanoides* (do grego *eikosi*, que significa “vinte”). Os ácidos graxos essenciais precursores contêm 20 carbonos e 3, 4 ou 5 ligações duplas: ácido 8,11,14-eicosatrienoico (ácido di-homo- γ -linoleico), ácido 5,8,11,14-eicosatetraenoico [AA; Figura 33-1] e ácido 5,8,11,14,17-eicosapentaenoico (EPA). Nos seres humanos, o precursor mais abundante (AA) é derivado do ácido linoleico da dieta (ácido 9,12-octadecadienoico) ou ingerido diretamente como componente dietético. O EPA é o constituinte principal dos óleos obtidos dos peixes gordurosos como o salmão.

Biossíntese. A biossíntese dos eicosanoides é limitada pela disponibilidade dos substratos e depende principalmente da liberação do AA esterificado no domínio *sn*-2 pelos fosfolipídeos da membrana celular, ou de outros lipídeos complexos, que ficam expostos às enzimas que sintetizam eicosanoides por meio das acil-hidrolases, principalmente a fosfolipase A_2 (PLA_2). Estímulos químicos e físicos ativam a translocação Ca^{2+} -dependente da PLA_2 citosólica do grupo IV_A (cPLA_2), que tem grande afinidade pelo AA, até a membrana, onde a enzima hidrolisa a ligação éster *sn*-2 dos fosfolipídeos da membrana (principalmente fosfatidilcolina e fosfatidiletanolamina), liberando araquidonato. Também existem caracterizadas várias outras isoformas da PLA_2 (formas secretória [s] e Ca^{2+} -independente [i]). Em condições normais (sem estímulos), o AA liberado pela iPLA_2 é incorporado novamente às membranas celulares, de forma que a biossíntese dos eicosanoides ocorre em quantidades insignificantes. Embora a cPLA_2 predomine na liberação aguda de AA, a sPLA_2 indutível contribui para produção de AA em condições de estimulação intensa ou persistente. Depois de ser liberado, parte do AA é metabolizada rapidamente em produtos oxigenados por vários sistemas enzimáticos diferentes, inclusive *ciclo-oxigenases* (COXs), *lipó-oxigenases* (LOXs) e CYPs.

Produtos das sintetases das prostaglandinas G/H. A síntese das PGs, da PGI_2 e do tromboxano, conhecidos coletivamente como *prostanoides*, é realizada progressivamente por ação de um complexo

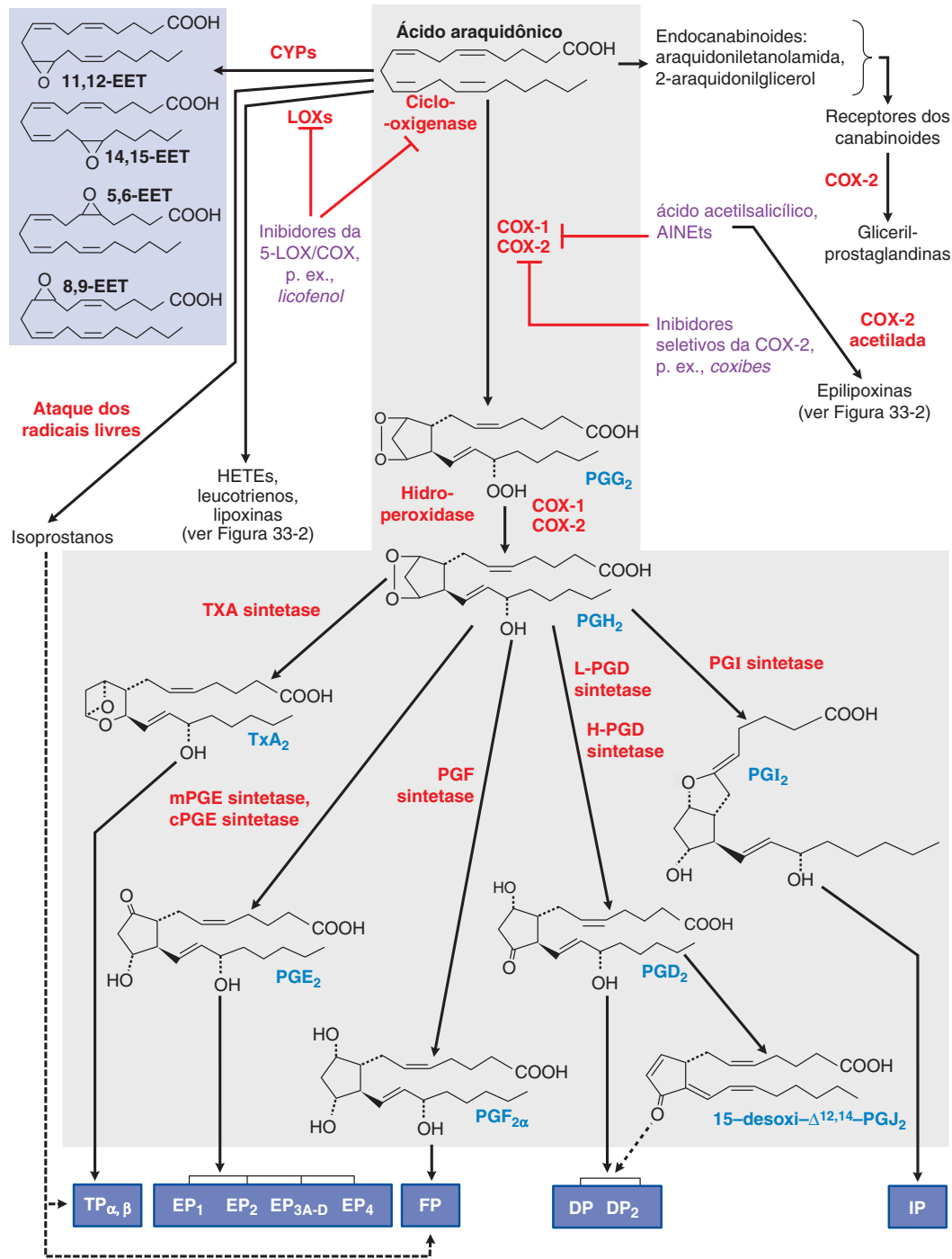


Figura 33-1 Metabolismo do ácido araquidônico (AA). A via da ciclo-oxigenase (COX) está ressaltada em cinza. As vias das lipo-oxigenases (LOXs) estão ampliadas na Figura 33-2. A Figura 33-3 ilustra as principais vias de decomposição. Os endoperóxidos cíclicos (PGG₂ e PGH₂) originam-se das ações sequenciais das ciclo-oxigenases (COX-1 e COX-2) e da hidroperoxidase sobre o AA liberado pelos fosfolípidos da membrana. Os produtos subsequentes são formados por sintetases teciduais específicas e produzem seus efeitos por meio de receptores acoplados à membrana (*quadrados azuis*). As linhas pontilhadas indicam as supostas interações entre os ligandos e seus receptores. Os ácidos epoxieicosatrienoicos (EETs; *sombreados em azul*) e os isoprostanos são produzidos por ação dos CYPs e pelo ataque não enzimático dos radicais livres, respectivamente. A COX-2 pode utilizar o araquidonoilglicerol modificado (um canabinoide endógeno) para produzir gliceril-prostaglandinas. O ácido acetilsalicílico e os AINEs são inibidores não seletivos da COX-1 e da COX-2, mas não interferem com a atividade das LOXs. As epilipoxinas são produzidas pela COX-2 depois da sua acetilação pelo ácido acetilsalicílico (ver Figura 33-2). Os inibidores duplos das COXs-LOXs interferem com as duas vias enzimáticas. Ver outras abreviaturas no texto.

de enzimas microsômicas. O metabolismo sucessivo do AA pelas atividades de COX e de hidropoxidase (HOX) dos endoperoxídeos sintetases (PGs) G/H produz os endoperoxídeos (PGs) cíclicos G e H (Figura 33-1). As isomerases e as sintetases afetam a transformação da prostaglandina H_2 (PGH₂) nos prostanoídeos terminais diferenciados pelas substituições em seus anéis de ciclopentano.

As PGs das séries E e D são hidroxiketonas, ao passo que as PGs da série F_α são 1,3-dióis (Figura 33-1). As PGs A, B e C são cetonas insaturadas produzidas a partir da PGE por ação não enzimática durante os procedimentos de extração; não é provável que essas PGs ocorram nos sistemas biológicos naturais. A prostaglandina J₂ (PGJ₂) e os compostos semelhantes resultam da desidratação da prostaglandina D₂ (PGD₂). A prostaglandina I₂ (PGI₂, prostaciclina) tem estrutura de anel duplo; além do anel de ciclopentano, outro anel é formado por uma ligação de oxigênio entre os carbonos 6 e 9. Os tromboxanos (TXs) têm um anel de oxirano com 6 elementos, em vez do anel de ciclopentano das PGs. As leuglandinas são produzidas pela recombinação não enzimática da PGH₂. Esses γ -cetoaldeídos são altamente reativos e, por esta razão, são detectados *in vivo* na forma de seus aductos proteicos (Salomon e cols., 1997). As classes principais também são subdivididas de acordo com o número de ligações duplas de suas cadeias laterais, conforme está ilustrado pelos subscritos numéricos. O ácido di-homo- γ -linoleico é o precursor de uma série, o AA de outras duas séries e o EPA de mais três séries. Os prostanoídeos derivados do AA possuem o subscrito 2 e constituem a principal série dos mamíferos. Existem poucas evidências de que os prostanoídeos da série 1 ou 3 sejam produzidos em quantidades suficientes para ter importância em condições normais. Contudo, os efeitos benéficos à saúde da suplementação dietética com ácidos graxos ω -3 (como EPA ou DHA, também conhecido como ácido docosa-hexaenoico de 22 carbonos) ainda está sendo investigada.

A primeira enzima da biossíntese dos prostanoídeos é a sintetase dos endoperoxídeos (PGs) G/H, que informalmente é conhecida como *ciclo-oxigenase*, ou COX. Existem duas isoformas de COX, conhecidas como COX-1 e COX-2 (Smith e cols., 2000). A COX-1 expressa constitutivamente na maioria das células é considerada a fonte predominante, mas não exclusiva dos prostanoídeos necessários às funções rotineiras, como a citoproteção do epitélio gástrico (ver Capítulo 45). Por outro lado, a COX-2 é hiper-regulada pelas citocinas, pelo estresse de cisalhamento e pelos fatores de crescimento e é a fonte principal dos prostanoídeos produzidos quando há inflamação e câncer. Entretanto, essa diferenciação é excessivamente simplista, porque as duas enzimas contribuem para a produção dos prostanoídeos autorreguladores e homeostáticos e ambas podem contribuir para a síntese dos prostanoídeos durante a inflamação. Existem processos fisiológicos e fisiopatológicos nos quais cada enzima desempenha funções singulares e outros nos quais ambas funcionam de forma coordenada (Smith e Langenbach, 2001).

Além da homologia de 61% dos aminoácidos, as estruturas cristalinas da COX-1 e da COX-2 são acentuadamente semelhantes (FitzGerald e Loll, 2001). Essas duas isoformas são expressas como dímeros inseridos homotipicamente na membrana do retículo endoplasmático; a atividade destas enzimas COX oxigena e cicla o AA não esterificado para formar prostaglandina G₂ (PGG₂), e a atividade HOX destas enzimas converte a PGG₂ em PGH₂ (Smith e Langenbach, 2001). Esses intermediários quimicamente instáveis são transformados enzimaticamente nos prostanoídeos por ação das isomerases e das sintetases. Essas enzimas estão expressas com distribuição relativamente específica para cada célula, de modo que a maioria das células produz um ou dois prostanoídeos predominantes. Por exemplo, o TxA₂ derivado da COX-1 é o produto principal nas

plaquetas, e a PGE₂ e o TxA₂ derivados da COX-2 predominam nos macrófagos ativados. Duas classes de PGE sintetases foram clonadas. As PGE sintetases microsômicas (m) 1 e 2 estão localizadas simultaneamente com a COX-2 em alguns tecidos (embora não em todos) e podem ser induzidas pelas citocinas e pelos promotores tumorais. Do mesmo modo, a PGE sintetase citosólica geralmente está presente com a COX-1 e pode ser importante para a produção constitutiva da PGE₂. Também foram identificadas duas formas de PGD sintetase e da PGF sintetase. Nos sistemas com expressão heteróloga, a COX-1 combina-se preferencialmente com a TxA₂ sintetase e da PGF, ao passo que a COX-2 prefere a PGI₂ sintetase (Smyth e FitzGerald, 2009).

Os prostanoídeos são liberados das células principalmente por transporte facilitado pelo transportador de PGs e, possivelmente, por outros transportadores (Schuster, 2000).

Produtos das lipo-oxigenases. As LOXs constituem uma família de enzimas que contêm ferro não ligado ao heme e catalisam a oxigenação dos ácidos graxos poliênicos em hidroperoxídeos lipídicos correspondentes (Brash, 1999). Essas enzimas requerem como substrato um ácido graxo com ligações duplas *cis* separadas por um grupo metileno. O AA, que contém várias ligações duplas com essa configuração, é metabolizado em ácidos hidroxiperoxi-eicosatetraenoicos (HPETEs), que variam quanto ao local da inserção do grupo hidroxiperoxido. Como também ocorre com a PGG₂ e a PGH₂, esses intermediários instáveis (normalmente com *S. chirality*, são metabolizados por várias outras enzimas. Os HPETEs são convertidos em seus hidroxí-ácidos graxos (HETES) correspondentes por reações enzimáticas ou por uma peroxidase.

Existem cinco LOXs ativas nos seres humanos — 5(S)-LOX, 12(S)-LOX, 12(R)-LOX, 15(S)-LOX-1 e 15(S)-LOX-2 — classificadas de acordo com o local de inserção do grupo hidroxiperoxido. Os produtos das LOXs humanas têm estereoconfiguração *S*, com exceção da 12(R)-LOX. A expressão dessas enzimas geralmente é específica para cada tipo de célula (Brash, 1999); as plaquetas têm apenas 12(S)-LOX, e os leucócitos contêm 5(S)-LOX e 12(S)-LOX (Figura 33-2). A expressão da 12(R)-LOX limita-se principalmente à pele. As LOXs epidérmicas, que constituem um subgrupo singular de enzimas LOXs, também incluem a 15-LOX-2 e a eLOX-3, que é o membro da família identificado mais recentemente. Estudos demonstraram que a e-LOX-3 metaboliza o 12(R)-HETE, um produto da 12(R)-LOX, formando um produto epóxi-álcool específico.

A via da 5-LOX resulta na síntese dos LTs, que desempenham uma importância no desenvolvimento e na persistência da resposta inflamatória (Peters-Golden e Henderson, 2007) (Figura 33-2). Uma nomenclatura semelhante (p. ex., LTB₄, LTB₅) à dos prostanoídeos aplica-se à subclassificação dos LTs. Quando os eosinófilos, os mastócitos, os leucócitos polimorfonucleares ou os monócitos são ativados, a 5-LOX é transferida para a membrana nuclear e combina-se com a proteína ativadora da 5-LOX (FLAP), uma proteína integral da membrana que facilita a interação entre o AA e esta enzima (Evans e cols., 2008). Os fármacos que inibem a FLAP bloqueiam a produção dos LTs. A 5-LOX catalisa uma reação em duas etapas: oxigenação do AA no C5 para formar 5-HPETE e, em seguida, desidratação do 5-HPETE resultando num 5,6-epóxido instável conhecido como LTA₄. O LTA₄ é transformado em eicosanóides bioativos por várias vias metabólicas, dependendo do contexto celular: a transformação pela LTA₄ hidrolase em um ácido 5,12-diidroxi-eicosatetraenoico conhecido como LTB₄; conjugação com GASH pela LTC₄ sintetase nos eosinófilos, nos monócitos e nos mastócitos para produzir LTC₄; e metabolismo extracelular da molécula peptídica do LTC₄, resultando na remoção do ácido glutâmico e na clivagem subsequente da

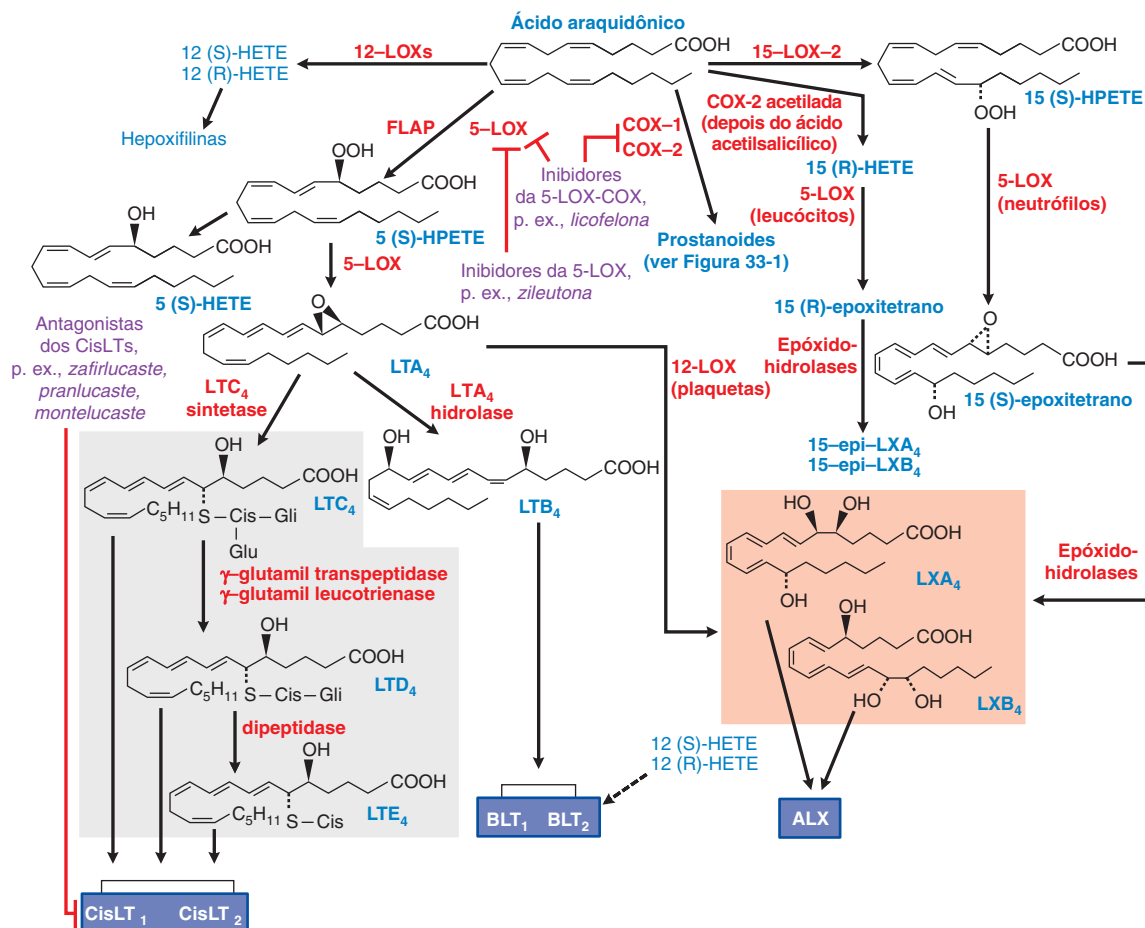


Figura 33-2 Vias do metabolismo do ácido araquidônico pelas lipo-oxigenases. A proteína ativadora da 5-LOX (FLAP) expõe o ácido araquidônico à 5-LOX, resultando na formação dos LTs. Os Cis-LTs estão realçados em cinza. As lipoxinas (sombreadas em laranja) são produtos da interação celular por uma via de 5-LOX-12-LOX, ou 15-LOX-5-LOX. Os efeitos biológicos são mediados por receptores acoplados à membrana (*quadrados azuis*). A linha pontilhada indica as supostas interações entre os ligandos e seus receptores. A zileutona inibe a 5-LOX, mas não as vias metabólicas das COXs (ampliadas da Figura 33-1). Os inibidores duplos da 5-LOX-COX interferem com essas duas vias. Os antagonistas dos CisLTs impedem a ativação do receptor do CisLT1. Ver abreviaturas no texto.

glicina para formar LTD₄ e LTE₄, respectivamente (Peters-Golden e Henderson, 2007). O LTC₄, o LTD₄ e o LTE₄ (*leucotrienos cisteinílicos*, CisLTs) eram conhecidos originalmente como *substância de reação lenta da anafilaxia* (SRS-A), que foi descrita há mais de 60 anos. O LTB₄ e o LTC₄ são transportados ativamente para fora da célula.

Existem no mínimo duas formas de 15-LOX, que são conhecidas como 15-LOX-1 e 15-LOX-2. A primeira prefere o ácido linoleico como substrato e forma o ácido 15(S)-hidroxioctadecadienoico, e a segunda utiliza o AA para produzir 15(S)-HETE. A 12(S)-LOX plaquetária produz 12(S)-HETE a partir do AA, e a isoenzima leucocitária pode sintetizar 12-HETE e 15-HETE e geralmente é conhecida como 12/15-LOX. A 12(S)-LOX pode metabolizar o LTA₄ (produto principal da via da 5-LOX) para formar as *lipoxinas* LXA₄ e LXB₄. Esses mediadores também podem ser gerados pelo metabolismo do 15-HETE pela 5-LOX. O 15(R)-HETE derivado da COX-2 acetilada pelo ácido acetilsalicílico pode ser transformado nos leucócitos pela 5-LOX para formar lipoxinas (Brink e cols., 2003). O 12-HETE também pode sofrer reconfiguração molecular catalisada e formar ácidos epóxi-hidroxieicosatrienoicos conhecidos como *hepoxilinas*. Dois grupos adicionais de mediadores

lipídicos — *resolvinas* e *protetinas* — podem ser gerados a partir do EPA e do DHA por ação subsequente da COX-2 acetilada pelo ácido acetilsalicílico e da 1-LOX ou 15-LOX (Serhan e cols., 2008).

As LOXs epidérmicas [12(R)-LOX, 15-LOX-2 e eLOX-3] são diferentes das enzimas “convencionais” quanto à preferência pelos substratos e aos produtos formados (Furstenberger e cols., 2007). Embora as funções das LOXs epidérmicas na pele normal ainda não estejam definidas, elas podem ser importantes para a função de barreira cutânea e a diferenciação dos adipócitos. A acumulação epidérmica do 12(R)-HETE é uma das anormalidades observadas na psoríase e na iciose. Os inibidores da 12(R)-LOX estão sendo estudados como tratamento dessas dermatoses proliferativas.

Produtos dos CYPs. Vários CYPs podem metabolizar o AA (Capdevila e Falck, 2002). Os ácidos epoxieicosatrienoicos (EETs) formados pelos CYPs epoxigenases (principalmente CYP2C e CYP2J nos seres humanos) têm sido extensivamente estudados. Quatro regioisômeros (14,15-; 11,12-; 8-9-; e 5,6-EETs) contendo uma mistura de enantiômeros (*R,S*) e (*S,R*) são formados pelas isoformas específicas dos CYPs. Os EETs são sintetizados nas células

endoteliais, onde funcionam como fatores hiperpolarizantes derivados do endotélio (EDHFs), principalmente na circulação coronariana (Campbell e Falck, 2007). A biossíntese dos EETs pode ser alterada por fatores farmacológicos, nutricionais e genéticos que afetam a expressão dos CYPs (ver Capítulo 6). Os CYPs hidroxilases (principalmente CYP4A e CYP4F) produzem ácidos hidroxi-eicosatetraenoicos (16-, 17-, 18-, 19 ou 20-HETE), entre os quais o 20-HETE é o principal produto derivado do metabolismo do AA pelos CYPs nas células musculares lisas dos vasos sanguíneos. O 20-HETE é produzido em resposta ao estiramento das células musculares lisas ou aos agentes vasoativos, inclusive angiotensina II (AngII).

Os EETs são metabolizados por diversas vias. Os ácidos diidroxi-eicosatetraenoicos (DHETs) correspondentes, que são biologicamente menos ativos (ou inativos), são produzidos pelas epóxido-hidrolases (EHs), enquanto a acetilação lisolipídica resulta na incorporação dos EETs e dos DHETs aos fosfolípidos celulares, onde podem ser armazenados. Hoje, os inibidores das EHs estão sendo investigadas. A conjugação com glutatona e a oxidação pela COX e pelos CYPs produz uma série de conjugados de glutatona, epoxiprostaglandinas, diepóxidos, dióis de tetraidrofurano (THF) e epoxi-alcoóis, cuja relevância biológica é desconhecida. Do mesmo modo, o 20-HETE pode ser convertido pelas COXs em 20-hidroxi-PGs. As proteínas intracelulares de ligação dos ácidos graxos (FABPs) podem ligar-se diferentemente aos EETs e aos DHETs e, desse modo, modulam seu metabolismo, suas atividades e seus locais de ação.

Outras vias metabólicas. Além da síntese enzimática dos eicosanóides, várias famílias de isômeros eicosanóides são produzidas em concentrações significativas *in vivo* pela oxidação não enzimática do AA catalisada pelos radicais livres. Entre esses isoeicosanóides, os mais bem descritos são F₂-isoprostanos (F₂-IsoPs) (Lawson e cols., 1999; Fam e Morrow, 2003; Milne e cols., 2008). Ao contrário das PGs, esses compostos são formados inicialmente nos fosfolípidos em sua forma esterificada e depois são hidrolisados às suas formas livres pelas fosfolipases, inclusive a PAF-acetil-hidroxilase (Stafforini e cols., 2006), que depois circulam e são metabolizados e excretados na urina. A produção desses compostos não é inibida *in vivo* pelos inibidores da COX-1 ou COX-2, mas sua síntese é suprimida pelos antioxidantes. O isômero da PGF_{2α} (8-iso-PGF_{2α}) foi o primeiro F₂-IsoP identificado. A determinação dos níveis desses compostos no plasma e na urina é considerada o método mais exato para avaliar o estresse oxidativo *in vivo* e concentrações mais altas são detectadas em grande número de distúrbios clínicos. Os isoprostanos correlacionam-se com os fatores de risco cardiovasculares, mas seu uso como previsores de eventos coronarianos ainda está sendo investigado cuidadosamente. Nesse sentido, é particularmente interessante a demonstração de que os níveis do F₂-IsoPs preveem o prognóstico da síndrome coronariana aguda em 30 dias (LeLeiko e cols., 2009).

Além dos F₂-IsoPs, outros isômeros semelhantes às PGs, inclusive D₂/E₂-IsoPs, isotromboxanos e isolevuglandinas (também conhecidas como isoquetais), também são formados *in vivo* pela oxidação não enzimática da AA (Brame e cols., 2004). Os isoleucotrienos também são produzidos por ação não enzimática. Como vários isoprostanos podem ativar os receptores dos prostanóides, alguns autores especulam que eles possam contribuir para a fisiopatologia das respostas inflamatórias por um mecanismo insensível aos inibidores das COXs.

No cérebro, os endocanabinóides conhecidos como araquidiletanolamida (anandamida) e 2-araquidonoilglicerol são ligandos endógenos dos receptores canabinóides (Bisogno, 2008).

Esses compostos simulam vários dos efeitos farmacológicos do Δ9-tetraidrocanabinol, que é o princípio ativo das preparações de *Cannabis sativa* (haxixe e maconha), inclusive a inibição da adenililciclase, a inibição dos canais de Ca²⁺ do tipo L, a analgesia e a hipotermia. Várias vias foram sugeridas, mas a principal via para sua biossíntese *in vivo* ainda não foi definida. A conversão da anandamida e do 2-araquidonoilglicerol pela COX-2 gera PG-etanolamidas (prostamidas) e PG-gliceril-ésteres (Woodward e cols., 2008); o significado biológico dos endocanabinóides ainda não é conhecido.

Inibidores da biossíntese dos eicosanóides. Algumas etapas da biossíntese descritas antes podem ser inibidas farmacologicamente. A inibição da PLA₂ reduz a liberação do ácido graxo precursor e, desse modo, as sínteses de todos os seus metabólitos. Como a PLA₂ é ativada pelo Ca²⁺ e pela calmodulina, esta enzima pode ser inibida pelos fármacos que reduzem a disponibilidade do Ca²⁺. Os glicocorticóides também inibem a PLA₂, mas isto parece ocorrer por indução da síntese de um grupo de proteínas conhecidas como *anexinas* (antes conhecidas como *lipocortinas*) que modulam a atividade desta enzima (ver Capítulo 42). Os glicocorticóides também hiporregulam a expressão induzida da COX-2, mas não da COX-1. Estudos iniciais demonstraram que o ácido acetilsalicílico e os AINEs impediam a síntese das PGs a partir do AA nos tecidos homogeneizados (Vane, 1971). Hoje está demonstrado que esses fármacos inibem a molécula da COX, mas não da POX, dos PGs G/H sintetases e, desse modo, a formação dos produtos postanóides subsequentes. Além disso, esses fármacos não inibem as LOXs e podem aumentar a produção dos LTs por desvio dos substratos para as vias metabólicas destas enzimas. Os LTs podem contribuir para os efeitos colaterais GI associados aos AINEs. Os inibidores duplos da COX e da 5-LOX, principalmente a *licofelona*, estão sendo investigados (Kulkarni e Singh, 2007). Contudo, ainda é preciso definir a inter-relação exata entre essas famílias de enzimas.

A COX-1 e a COX-2 diferem quanto às suas sensibilidades à inibição por determinados fármacos anti-inflamatórios (Grosser e cols., 2006). Essa observação resultou no desenvolvimento recente dos inibidores seletivos da COX-2, inclusive os coxibes (ver Capítulo 34). Alguns autores sugeriram que esses fármacos poderiam ter vantagens terapêuticas em comparação com os AINEs, entre os quais muitos não são seletivos para a COX-1 ou COX-2. A COX-2 é a isoforma predominante nos tecidos inflamados, ao passo que a COX-1 é a fonte principal das PGs citoprotetoras do trato GI. Dois estudos randomizados com inibidores seletivos da COX-2 demonstraram sua superioridade quanto à segurança GI, quando comparados com os AINEs. Entretanto, hoje, existem evidências convincentes de que os inibidores da COX-2 acarretam vários riscos cardiovasculares, como infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico, hipertensão sistêmica e pulmonar, insuficiência cardíaca congestiva e morte súbita

cardíaca (Grosser e cols., 2006). O mecanismo responsável por esses riscos pode ser explicado pela supressão das PGs cardioprotetoras derivadas da COX-2, principalmente a PGI_2 , que é um atenuador geral dos estímulos endógenos — inclusive TxA_2 derivado da COX-1 plaquetária — para a ativação das plaquetas, a proliferação e a remodelagem dos vasos sanguíneos, a hipertensão, a aterogênese e a função cardíaca.

Os compostos que inibem seletiva e preferencialmente as enzimas subsequentes que metabolizam a PGH_2 foram estudados por algum tempo. Por exemplo, os fármacos que inibem o TxA_2 sintetase poderiam bloquear a agregação plaquetária e causar vasodilatação. Na verdade, esses fármacos bloqueiam a produção do TxA_2 *in vitro* e *in vivo*; contudo, os resultados dos estudos clínicos com estes fármacos foram desanimadores, talvez em razão da ativação do receptor do TxA_2 pelo precursor PGH_2 acumulado. Em vista dos problemas associados os inibidores da COX-2, pesquisadores têm procurado desenvolver fármacos que possam manter a eficácia da seletividade pela COX-2 e, ao mesmo tempo, eliminar os riscos cardiovasculares. A sintase 1 microssômica da prostaglandina E (mPGES-1), que catalisa a isomerização da PGH_2 (produzida pela COX) em PGE_2 surgiu como um alvo farmacológico potencial (Samuelsson e cols., 2007). Atualmente, pesquisadores estudam o impacto cardiovascular diferenciado da mPGES-1 *versus* inibidores da COX-2 nos seres humanos. Contudo, a supressão da mPGES-1 não acelera a resposta a um estímulo trombogênico nos roedores *in vivo*, ao contrário da inibição seletiva da COX-2 ou da supressão do IP (receptor prostanoide I da PGI_2) (Cheng e cols., 2006b). A supressão da mPGES-1 reduz a síntese sistêmica da PGE_2 e aumenta a biossíntese da PGI_2 por redirecionar o produto intermediário da COX (PGH_2) para a via da sintase da PGI . Não está clara a contribuição que o nível alto de PGI_2 produz na inibição da mPGES-1 e se este desvio do substrato ocorreria com os inibidores farmacológicos utilizados nos seres humanos.

Como os LTs são mediadores da inflamação, pesquisadores têm feito esforços para desenvolver antagonistas dos receptores dos LTs e inibidores seletivos das LOXs. A *zileutona* (um inibidor da 5-LOX) e os antagonistas seletivos dos receptores dos Cis-LTs (*zafirlucaste*, *pranlucaste* e *montelukaste*) têm eficácia comprovada no tratamento da asma leve a moderada (ver Capítulo 36). Contudo, esses tratamentos são menos eficazes que os corticoides inalatórios. Um polimorfismo comum do gene que codifica a sintase do LTC_4 e correlaciona-se com a síntese aumentada deste mediador está associada à asma reativa ao ácido acetilsalicílico e a eficácia do tratamento anti-LT (Kanaoka e Boyce, 2004). Curiosamente, embora os polimorfismos dos genes que codificam a 5-LOX ou a FLAP não pareçam estar associados à asma, estudos demonstraram uma correlação entre estes genes e o infarto do miocárdio, o acidente vascular encefálico e a aterosclerose (Peters-Golden e Henderson, 2007); desse modo, a inibição da biossíntese dos LTs pode ser útil à profilaxia das doenças cardiovasculares.

Catabolismo dos eicosanoides. A maioria dos eicosanoides é rápida e eficientemente inativada. Cerca de 95% da PGE_2 (mas não da PGI_2) infundida são inativos durante uma passagem pela circulação pulmonar. Em termos gerais, as reações catabólicas enzimáticas podem ser classificadas em dois grupos: uma etapa inicial relativamente rápida catalisada por enzimas específicas das PGs amplamente distribuídas, com as quais as PGs perdem suas atividades biológicas; e uma segunda etapa na qual estes metabólitos são oxidados, provavelmente pelas mesmas enzimas responsáveis

pela β - e ω -oxidação dos ácidos graxos (Figura 33-3). A etapa inicial é a oxidação do grupo 15-OH em cetona correspondente pela 15-OH-desidrogenase das PGs (PGDH) (Tai e cols., 2002). Existem descritos dois tipos de 15-PGDHs. O tipo 1 (uma enzima NAD^+ -dependente) é a forma predominante envolvida no catabolismo dos eicosanoides. Há pouca atividade de PGDH na circulação; desse modo, é provável que o metabolismo requiera primeiramente o transporte ativo ao espaço intracelular. Em seguida, o composto 15-ceto é reduzido ao derivado 13,14-diidro por uma reação catalisada pela Δ^{13} -redutase das PGs. Essa enzima é idêntica à 12-hidroxidesidrogenase do LTB_4 (ver descrição adiante). As etapas subsequentes consistem na β - e ω -oxidação das cadeias laterais da PG, originando ácidos dicarboxílicos polares no caso das PGEs que, em seguida, são excretados na urina como metabólitos principais (Figura 33-1); estas reações ocorrem predominantemente no fígado.

Ao contrário da PGE_2 , a PGD_2 primeiramente é reduzida *in vivo* à PG com anel F ($9\alpha,11\beta$ - PGF_2), que tem atividade biológica significativa. Em seguida, esse composto é metabolizado de modo semelhante aos outros eicosanoides (Figura 33-3). O TxA_2 é decomposto não enzimaticamente (meia-vida = 30 s) no composto quimicamente estável, mas biologicamente inativo conhecido como tromboxano B_2 (TxB_2) que, por fim, é metabolizado pela 11-hidroxi- TxB_2 -desidrogenase de forma a gerar 11-desidro- TxB_2 , ou por β -oxidação para formar 2,3-dinor- TxB_2 (Figura 33-3).

Aparentemente, a degradação da PGI_2 (meia-vida = 3 min) começa com sua hidrólise espontânea no sangue em 6-ceto- $\text{PGF}_{1\alpha}$. Nos seres humanos, o metabolismo desse último composto envolve as mesmas reações utilizadas para a PGE_2 e a $\text{PGF}_{2\alpha}$.

A decomposição do LTC_4 ocorre nos pulmões, nos rins e no fígado. As primeiras etapas envolvem sua conversão em LTE_4 . O LTC_4 também pode ser inativado por oxidação do seu enxofre cisteínico a um sulfóxido. Nos leucócitos, o LTB_4 é inativado principalmente por oxidação pelos membros da subfamília CYP4F. A conversão em 12-oxo- LTB_4 pela 12-OH-desidrogenase do LTB (ver descrição nos parágrafos anteriores) é uma via metabólica mais importante nos demais tecidos além dos leucócitos.

Propriedades farmacológicas dos eicosanoides

Os eicosanoides produzem efeitos variados e numerosos nos sistemas biológicos. A descrição subsequente enfatiza os efeitos aparentemente mais importantes.

Mecanismo de ação. Os eicosanoides atuam por ativação dos receptores específicos da superfície celular, que se ligam aos sistemas intracelulares de segundo-mensageiros para modular a atividade celular.

Receptores das prostaglandinas. As PGs ativam receptores da membrana situados próximos de seus locais de síntese. A diversidade dos seus efeitos é explicada em grande parte por sua interação com uma família ampla de receptores diferentes (Quadro 33-1). Os receptores dos eicosanoides interagem com as proteínas G_s , G_i e G_q de modo a modular as atividades da adenililciclase e da fosfolipase C (ver Capítulo 3). Os produtos de cada gene foram identificados para os receptores da PGI_2 (o IP), da $\text{PGF}_{2\alpha}$ (o FP) e do TxA_2 (o TP). Existem descritos quatro receptores de PGE_2 (EP_{1-4}) e dois receptores de PGD_2 (DP_1 e DP_2 — também conhecido como CRTH_2). Outras isoformas dos receptores de TP (α e β), do FP (A e B) e do EP_3 (I-VI,

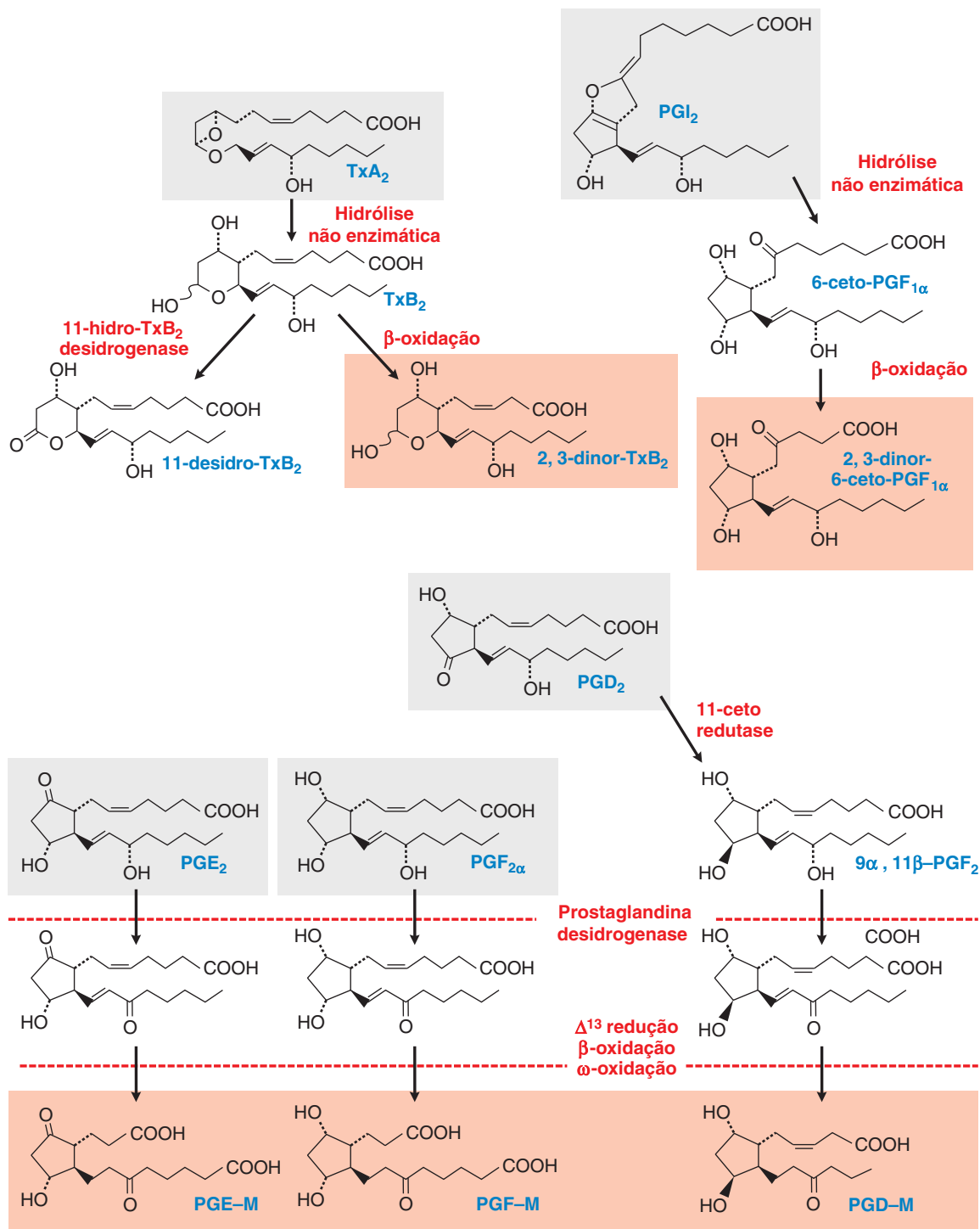


Figura 33-3 Principais vias metabólicas de decomposição dos prostanoídeos. Os metabólitos ativos estão sombreados em cinza. Os metabólitos urinários principais estão realçados em laranja. As linhas tracejadas vermelhas indicam as reações que utilizam os mesmos processos enzimáticos. M, metabólito. Ver outras abreviaturas no texto.

e, f) podem formar-se a partir do *splicing* diferencial do mRNA (Narumiya e cols., 1999; Smyth e cols., 2009).

Vias de sinalização celular e expressão. Os receptores dos prostanoídeos parecem originar-se de um único receptor ancestral de EP e apresentam homologia acentuada. A comparação filogenética dessa família revela três subgrupos: o primeiro consiste nos

receptores relaxantes EP₂, EP₄, IP e DP₁, que aumentam a produção celular do AMP cíclico; o segundo consiste nos receptores contráteis EP₁, FP e TP, que aumentam os níveis do Ca²⁺ citosólico; e um terceiro formado apenas pelo EP₃, que pode aumentar o cálcio intracelular e reduzir o AMP cíclico. O receptor DP₂ é uma exceção e não está relacionado com os outros receptores dos prostanoídeos; por outro lado, este receptor faz parte de uma

Quadro 33-1

Receptores dos eicosanoides

RECEPTOR	LIGANDO PRIMÁRIO	LIGANDO SECUNDÁRIO	ACOPLAMENTO PRIMÁRIO	PRINCIPAL FENÓTIPO NO CAMUNDONGO NOCAUTE
DP ₁	PGD ₂		↑ AMPc (G _s)	↓ Asma alérgica
DP ₂ /CHRT ₂	PGD ₂	15d-PGJ ₂	↓ AMPc, ↑ Ca ²⁺ _i (G _i)	↑ ou ↓ Inflamação alérgica das vias respiratórias
EP ₁	PGE ₂	PGI ₂	↑ Ca ²⁺ _i (G _q)	↓ Resposta do intestino grosso aos carcinógenos
EP ₂	PGE ₂		↑ AMPc (G _s)	Reduções da ovulação e da fecundidade Hipertensão sensível ao sal
EP ₃ I-VI, e, f	PGE ₂		↓ AMPc, ↑ Ca ²⁺ _i (G _i); ↑ AMPc (G _s); ↑ PLC, ↑ Ca ²⁺ _i (G _q)	Resistência aos pirógenos ↓ Inflamação cutânea aguda
EP ₄	PGE ₂		↑ AMPc (G _s)	Persistência do canal arterial ↓ Massa/densidade óssea dos camundongos velhos ↑ Resposta inflamatória intestinal ↓ Carcinogênese do cólon
FP _{A,B}	PGF _{2α}	IsoPs	↑ PLC, ↑ Ca ²⁺ _i (G _q)	Insucesso do parto
IP	PGI ₂	PGE ₂	↑ AMPc (G _s)	↑ Resposta trombótica ↓ Resposta à lesão vascular ↑ Aterosclerose ↑ Fibrose cardíaca Hipertensão sensível ao sal ↓ Inflamação articular
TP _{α,β}	TxA ₂	IsoPs	↑ PLC, ↑ Ca ²⁺ _i (G _q , G _i , G _{12/13} , G ₁₆); ↑ Rho, ↑ da ativação do ERK (G _q , G _{12/13} , G ₁₆)	↑ Tempo de sangramento ↓ Resposta à lesão vascular ↓ Aterosclerose ↑ Sobrevida depois do aloenxerto de coração
BLT ₁	LTB ₄		↑ Ca ²⁺ _i , ↓ AMPc (G ₁₆ , G _i)	Supressão parcial da resposta inflamatória
BLT ₂	LTB ₄	12(S)-HETE 12(R)-HETE	↑ Ca ²⁺ _i , (G _{q-like} , G _{i-like} , G _{z-like})	?
CisLT ₁	LTD ₄	LTC ₄ /LTE ₄	↑ PLC, ↑ Ca ²⁺ _i (G _q)	↓ Resposta de permeabilidade vascular induzida pela imunidade inata e adaptativa ↑ Respostas inflamatórias e fibróticas dos pulmões
CisLT ₂	LTC ₄ /LTD ₄	LTE ₄	↑ PLC, ↑ Ca ²⁺ _i (G _q)	↓ Respostas inflamatórias e fibróticas dos pulmões

Este quadro descreve as classes principais dos receptores eicosanoides e suas vias de sinalização típicas. As variantes de *splicing* para o EP₃, o TP e o FP estão assinaladas. Os fenótipos principais observados nos modelos de camundongos geneticamente suprimidos (*nocaute*) também estão descritos. Ca²⁺_i, Ca²⁺ citosólico; AMPc, AMP cíclico; PLC, fosfolipase C (a ativação aumenta as sínteses celulares do fosfato de inositol e do diacilglicerol e eleva o nível do Ca²⁺); IsoPs, isoprostanos; 15d-PGJ₂, 15-desoxi-Δ^{12,14}-PGJ₂; o DP₂ faz parte de uma superfamília de receptores de fMLP; fMLP, formil-metionil-leucil-fenilalanina. Ver outras abreviaturas no texto.

superfamília de receptores da formil-metionil-leucil-fenilalanina (fMLP) (Quadro 33-1).

Os receptores TP_{α} e TP_{β} ligam-se à G_q e a várias outras proteínas G para ativar a via da PLC-IP₃-Ca²⁺ (Figura 33-4). A ativação dos receptores também ativa ou inibe a adenililciclase por meio da G_s (TP_{α}) ou G_i (TP_{β}), respectivamente, e sinaliza por meio da G_q , $G_{12/13}$ e G_{16} para estimular as vias de sinalização das proteínas G pequenas, inclusive ERK e Rho. O TP está expresso nas plaquetas, nos vasos sanguíneos, nos pulmões, nos rins, no coração, no timo e no baço. Aparentemente, o TP_{α} é a única isoforma expressa nas plaquetas (ver Smyth e FitzGerald, 2009). As diferenças conhecidas entre as variantes de corte (*splice variants*) limitam-se à ativação das proteínas G e à regulação do receptor nos sistemas de expressão heteróloga *in vitro*.

O IP liga-se à G_s e estimula a atividade da adenililciclase, que está expressa em muitos tecidos e células, inclusive rins, pulmões, coluna vertebral, fígado, vasos sanguíneos e coração humanos.

O DP₁ também se liga à adenililciclase por meio da G_s . Esse é o menos abundante entre os receptores dos prostanoídeos e, nos camundongos, está expresso no íleo, nos pulmões, no estômago e no útero. Nos seres humanos, vários subtipos de leucócitos expressam DP₁, inclusive eosinófilos, basófilos, monócitos, células dendríticas e linfócitos T. O DP₁ também está expresso no SNC,

onde parece limitar-se especialmente às leptomeninges e aos vasos sanguíneos. O DP₂ liga-se à via da G_q -PLC-IP₃ e aumenta o Ca²⁺ intracelular (Figura 33-4). O mRNA desse receptor está presente em muitos tecidos humanos (cérebro, coração, timo, baço, fígado e intestino). O DP₂ está expresso nos mastócitos, nos linfócitos T (Th2, mas não Th1), nos basófilos e nos eosinófilos (Kim e Luster, 2007).

Os receptores EP₂ e EP₄ ativam a adenililciclase por meio da G_s . O receptor EP₂ está expresso em níveis muito menores na maioria dos tecidos e pode ser induzido em resposta aos estímulos inflamatórios, sugerindo funções diferentes desses dois receptores EP acoplados à G_s . O receptor EP₁ atua por meio de uma proteína G ainda desconhecida e pode ativar a via da PLC-IP₃-Ca²⁺. Todas as isoformas humanas do EP₃ podem ativar a G_i e inibir a adenililciclase; contudo, algumas isoformas podem ativar a G_s ou a $G_{12/13}$. Os receptores EP₁ e EP₂ têm distribuição limitada, em comparação com os receptores EP₃ e EP₄.

Os receptores FP_A e FP_B ligam-se à G_q -PLC-IP₃ para mobilizar o Ca²⁺ celular e ativar a PKC. Além disso, a estimulação desses receptores ativa a Rho cinase, resultando na produção das fibras de estresse da actina, na fosforilação da cinase de adesão focal p125 e no arredondamento da célula. O receptor FP está expresso nos rins, no coração, nos pulmões, no estômago e nos olhos, mas é mais abundante no corpo lúteo, onde seu padrão de expressão varia ao longo do ciclo menstrual.

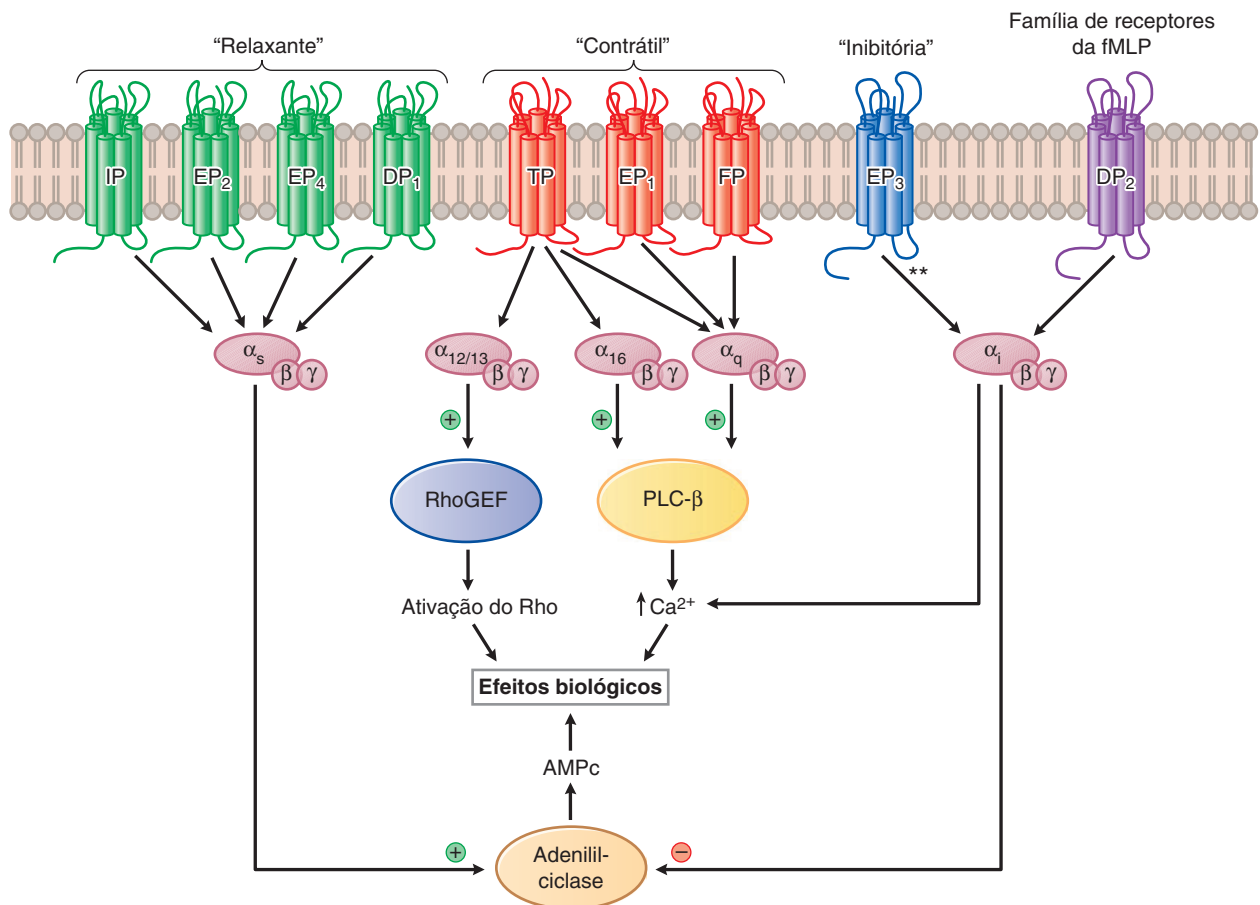


Figura 33-4 Receptores dos prostanoídeos e suas principais vias de sinalização. Os receptores prostanoídeos fazem parte da superfamília de receptores acoplados às proteínas G com 7 domínios transmembrana. Os termos “relaxante”, “contrátil” e “inibitório” referem-se à caracterização filogenética dos seus efeitos primários. **Todas as isoformas do EP₃ ligam-se por meio da G_i , mas algumas também podem ativar as vias da G_s ou $G_{12/13}$. Ver detalhes adicionais no texto.

Receptores dos leucotrienos e das lipoxinas. Existem descritos vários receptores para os LTs e as lipoxinas (Peters-Golden e Henderson, 2007) (Quadro 33-1). Há dois receptores para o LTB₄ (BLT₁ e BLT₂) e dois para os leucotrienos cisteinílicos (CisLT₁ e CisLT₂). Um receptor que se liga à lipoxina (ALX) é idêntico ao receptor fMLP-1 e a nomenclatura moderna cita o LXA₄ como seu ligando natural potente (Chiang e cols., 2006).

Vias de sinalização e expressão. A comparação filogenética demonstrou dois grupos de receptores para LT/lipoxina: os receptores quimiotáticos (BLT₁, BLT₂ e ALX), que também contêm o receptor DP₂ para a PGD₂, e os receptores CisLT₁ e CisLT₂. Todos são receptores acoplados às proteínas G (GPCRs) e ligam-se à G_q e a outras proteínas G (Quadro 33-1), dependendo do contexto celular. O BLT₁ está expresso predominantemente nos leucócitos, no timo e no baço, e o BLT₂ (receptor de baixa afinidade pelo LTB₄) está presente no baço, nos leucócitos, nos ovários, no fígado e no intestino. O BLT₂ liga-se ao 12(S)-HETE e ao 12(R)-HETE com afinidade razoável, embora o significado biológico desta observação não esteja claro.

O CisLT₁ liga-se ao LTD₄ com mais afinidade que ao LTC₄, ao passo que o CisLT₂ demonstra a mesma afinidade por estes dois LTs. Esses dois receptores ligam-se ao LTE₄ com baixa afinidade. A ativação da G_q aumenta o Ca²⁺ intracelular e é a principal via de sinalização descrita. Alguns estudos também localizaram a G_i em posição distal ao CisLT₂. O CisLT₁ está expresso nos pulmões e na musculatura lisa intestinal, no baço e nos leucócitos do sangue periférico, e o CisLT₂ é encontrado no coração, no baço, nos leucócitos do sangue periférico, na medula suprarrenal e no cérebro.

As respostas à ativação do receptor ALX variam com o tipo de célula. Nos neutrófilos humanos, a liberação do AA é estimulada, enquanto a mobilização do Ca²⁺ é bloqueada; nos monócitos, o LXA₄ estimula a mobilização do Ca²⁺. O receptor ALX está expresso nos pulmões, nos leucócitos do sangue periférico e no baço.

Outros compostos. Outros metabólicos do AA (p. ex., isoprostanos, ácidos epoxieicosatrienoicos, hepxilinas) exercem atividades biológicas potentes e existem evidências de diferentes receptores para algumas dessas substâncias. Alguns isoprostanos parecem atuar como ligandos incidentais na TP (Audoly e cols., 2000) e isto pode ser importante para a patologia das doenças cardiovasculares. Outros ativam a FP (Kunapuli e cols., 1997). Alguns eicosanoides, principalmente a 15-desoxi-Δ^{12,14}-PGJ₂ (15-d-PGJ₂), que é um produto da desidratação da PGD₂, foram definidos como ligandos endógenos de uma família de receptores nucleares conhecidos como receptores ativados pelo proliferador de peroxissomo (PPARs) que regulam o metabolismo lipídico e a proliferação e a diferenciação das células. Contudo, suas afinidades pelos PPARs são muito menores que para os receptores da superfície celular, reforçando as dúvidas quanto à relevância fisiológica da interação entre ligando e receptor. *In vitro*, a 15d-PGJ₂ pode ligar-se ao PPARγ, mas as quantidades produzidas *in vivo* são várias ordens de magnitude menores que as necessárias à ativação dos PPAR (Bell-Parikh e cols., 2003). Os receptores específicos para os HETEs e os EETs foram sugeridos, mas ainda não foram isolados.

Prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos endógenos: funções nos processos fisiológicos e patológicos

A biossíntese onipresente e as inúmeras ações farmacológicas dos eicosanoides estão refletidas em suas fisiologia e fisiopatologia complexas. O desenvolvimento de

camundongos com genes específicos suprimidos, que regulam a biossíntese e os receptores dos eicosanoides, possibilitou a definição de funções inesperadas desses autacoides e esclareceu as hipóteses quanto às suas funções (Austin e Funk, 1999; Narumiya e FitzGerald, 2001; Mat-suoka e Narumiya, 2007; Smyth e FitzGerald, 2009).

Plaquetas. A agregação das plaquetas provoca ativação das fosfolipases da membrana com liberação do AA e biossíntese subsequente dos eicosanoides. Nas plaquetas humanas, o TxA₂ e o 12-HETE são os dois principais eicosanoides produzidos, embora os eicosanoides originados de outras fontes (p. ex., PGI₂ derivada do endotélio vascular) também afetem a função plaquetária. Uma mutação natural na primeira alça intracelular do receptor TP está associada a uma diátese hemorrágica branda e à resistência da agregação plaquetária aos agonistas do TP (Hirata e cols., 1994). A importância da via do TxA₂ fica evidente quando se considera a eficácia do ácido acetilsalicílico em doses baixas como profilaxia secundária do infarto do miocárdio e dos acidentes vasculares encefálicos isquêmicos. Com base nas determinações da excreção dos seus metabólitos urinários, a biossíntese total do TxA₂ está ampliada nas síndromes evidenciadas por ativação plaquetária, inclusive angina instável, infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico (Smyth e cols., 2009). A supressão do receptor TP dos camundongos prolonga o tempo de sangramento, torna as plaquetas insensíveis aos agonistas do TP, modifica suas respostas ao colágeno (mas não ao ADP) e arrefece as respostas aos vasopressores e a reação proliferativa à lesão vascular.

A PGI₂ inibe a agregação plaquetária e dissolve os grumos plaquetários pré-formados. A deficiência do receptor IP nos camundongos normais não altera expressivamente a agregação plaquetária *ex vivo*, embora a hiper-reatividade à trombina fosse evidente em um modelo de aterosclerose dos camundongos (Smyth e FitzGerald, 2009). A biossíntese ampliada da PGI₂ nas síndromes evidenciadas por ativação plaquetária ajuda a conter os efeitos dos agonistas plaquetários, dos vasoconstritores e dos estímulos favoráveis à ativação das plaquetas. Contudo, a PGI₂ não reduz a ativação das plaquetas pelo TxA₂ *in vivo*, atenuando a resposta trombótica à lesão vascular (Cheng e cols., 2002). As incidências mais altas de infartos do miocárdio e acidentes vasculares encefálicos nos pacientes tratados com inibidores seletivos da COX-2, muito parcimoniosamente explicada pela inibição da síntese da PGI₂ dependente da COX-2, reforçam essa hipótese (Grosser e cols., 2006b).

As concentrações baixas da PGE₂ ativam o receptor EP₃ e resultam na agregação das plaquetas (Fabre, 2001). Nos camundongos, a supressão do EP₃ aumenta a tendência aos sangramentos e reduz a suscetibilidade à tromboembolia. A supressão da mPGES-1 não afetou a trombogênese *in vivo*, provavelmente em consequência do desvio dos substratos e da produção ampliada de PGI₂ (Cheng e cols., 2006b).

Tônus vascular. Em razão de suas meias-vidas curtas, os prostanoídes não circulam e geralmente não são considerados capazes de afetar diretamente o tônus vascular sistêmico. Contudo, esses compostos podem modular o tônus vascular nos locais onde ocorre sua biossíntese, ou por meio dos seus efeitos renais ou em outros sistemas. Nos seres humanos, o principal metabólito do araquidonato (PGI₂) liberado do endotélio vascular é produzido principalmente pela COX-2 (Castella-Lawson e cols., 1999; McAdam e cols., 1999). A produção e a liberação da PGI₂ são reguladas pelo estresse de cisalhamento e pelos autacoides vasoconstritores e vasodilatadores. Nos camundongos, a supressão do PI aumenta a proliferação e

a remodelação vasculares, a aterogênese e a hipertensão, ao passo que os polimorfismos do PGI sintase foram associados à hipertensão idiopática e ao infarto do miocárdio (Smyth e FitzGerald, 2009). A PGI₂ reduz a hipertensão pulmonar induzida pela hipoxia e a hipertensão sistêmica causada pela AngII e diminui a resistência pulmonar dos pacientes com hipertensão pulmonar.

Nos camundongos adultos, a deficiência dos receptores EP₁ ou EP₄ reduz a pressão arterial em repouso; a deficiência do receptor EP₁ foi associada à exacerbação das atividades da renina-angiotensina. Os animais com deficiências dos receptores EP₂ e EP₄ desenvolvem hipertensão em resposta a uma dieta rica em sal, refletindo a importância da PGE₂ na manutenção do fluxo sanguíneo renal e da excreção de sal. A PGI₂ e a PGE₂ foram implicadas na hipotensão associada ao choque séptico. As PGs também podem desempenhar um papel importante na manutenção do fluxo sanguíneo placentário. Embora existam dados conflitantes, parece que a supressão da mPGES-1 dos camundongos tem mais tendência a alterar a pressão arterial que a supressão da COX-2 (Smyth e cols., 2009).

A PGE₂ derivada da COX-2, quando atua no receptor EP₄, mantém o canal arterial aberto até o nascimento, quando os níveis reduzidos desta PG (em consequência do metabolismo mais amplo da PGE₂) permitem seu fechamento (Coggins e cols., 2002). Os AINEs induzem o fechamento do canal arterial patente do recém-nascido (ver Capítulo 34). Ao contrário das expectativas, os animais que não possuem receptores EP₄ morrem com canais arteriais patentes durante o período perinatal (Quadro 33-1) porque o mecanismo necessário ao controle desta estrutura durante a vida intrauterina e sua remodelagem por ocasião do nascimento não ocorrem.

A biossíntese endógena dos EETs aumenta nas síndromes humanas associadas à hipertensão. Um análogo do 11,12-EET suprimiu a hiper-reatividade da microcirculação renal à AngII nos animais hipertensos (Imig e cols., 2001) e a pressão arterial era mais baixa nos camundongos com deficiência de EH solúvel (Sinal e cols., 2000); estas observações sugerem que a enzima EH possa ser um alvo farmacológico potencial para o tratamento da hipertensão. Muitas evidências indiretas sugerem a existência de receptores para os EETs, mas nenhum foi clonado até hoje.

Doença vascular inflamatória. Os estudos com camundongos geneticamente suprimidos (nocaute) relacionaram claramente os prostanoídeos com o desenvolvimento da aterogênese e dos aneurismas da aorta abdominal, ambos processos inflamatórios patológicos do sistema cardiovascular (Smyth e cols., 2009; Smyth e FitzGerald, 2009). A supressão da biossíntese do TxA₂, assim como o antagonismo ou a supressão do TP retardaram a aterogênese nos camundongos. A supressão do receptor TP reduz a pressão arterial e retarda a aterogênese proporcionalmente à redução dos níveis da renina. Por outro lado, a PGI₂ parece evitar a aterogênese e também limita as respostas de remodelagem e proliferação vasculares. Em um estudo recente com seres humanos, uma substituição de arginina²¹² por cisteína na quinta alça intracelular do IP, resultando no bloqueio da sinalização pelo PI, estava associada ao aumento do risco cardiovascular (Arehart e cols., 2008); isto é compatível com uma função deste prostanóide na modificação da doença cardiovascular humana.

A importância dos efeitos da PGE₂ na doença cardiovascular inflamatória não é tão evidente. Nos roedores, a supressão da mPGES-1 não acelerou a resposta a um estímulo trombogênico *in vivo* (ao contrário da inibição seletiva da COX-2 ou da supressão do IP) (Cheng e cols., 2006b), mas retardou a aterogênese dos camundongos hiperlipidêmicos alimentados com dietas ricas em gorduras (Wang e cols., 2006). Contudo, não está claro se isso se deve à perda da PGE₂, ou aos aumentos correspondentes da biossíntese da PGI₂.

A supressão ou a inibição seletiva da COX-2, mas não a inibição da COX-1, reduziu a formação dos aneurismas da aorta abdominal dos camundongos hiperlipidêmicos (King e cols., 2006). Resultados semelhantes foram observados nos camundongos com deficiência de mPGES-1 (Wang e cols., 2008), embora também não esteja claro até que ponto o desvio para a biossíntese de outros prostanoídeos (p. ex., PGI₂) contribua para isso.

Existem evidências crescentes da atuação dos LTs na doença cardiovascular (Peters-Golden e Henderson, 2007). Embora os resultados dos estudos com animais tenham sido conflitantes, os estudos genéticos humanos demonstraram uma relação entre doença cardiovascular e polimorfismos das enzimas da biossíntese dos LTs e da FLAP.

Pulmões. Uma mistura complexa de autacoides é liberada quando os tecidos pulmonares sensibilizados ficam expostos aos antígenos apropriados. Nessas condições, são liberadas substâncias broncodilatadora (PGE₂) e broncoconstritoras (p. ex., PGF_{2α}, TxA₂, PGD₂) derivadas das COXs. Nos camundongos, a supressão do IP causa asma experimental aguda e crônica, inclusive hiper-reatividade brônquica. A inalação de iloprost (um análogo da PGI₂) suprime as manifestações principais da asma dos camundongos por inibição da função das células dendríticas das vias respiratórias.

Os polimorfismos dos genes que codificam a sintetase da PGD₂ e do receptor TP foram associados à asma humana. Nos camundongos, a supressão do DP₁ ou do DP₂ sugeriu uma função importante para esse prostanóide na asma (e em outras respostas alérgicas), embora os resultados contraditórios obtidos nos camundongos com deficiência de DP₂ indiquem complexidade significativa na função da PGD₂ na inflamação das vias respiratórias (Pettipher e cols., 2007).

Os CisLTs provavelmente predominam durante a constrição alérgica das vias respiratórias (Drazen, 1999). A deficiência de 5-LOX diminui a entrada dos eosinófilos nas vias respiratórias e atenua a broncoconstrição. Além disso, ao contrário dos inibidores de COX e dos antagonistas histaminérgicos, os antagonistas dos receptores dos CisLTs e os inibidores da 5-LOX são eficazes no tratamento da asma humana (ver “Inibidores da biossíntese dos eicosanóides”). O metabolismo relativamente lento dos LTs nos pulmões contribui para a broncoconstrição prolongada que se segue à estimulação antigênica e pode ser um fator contribuinte para o tómus brônquico elevado nos pacientes asmáticos entre os períodos de crise (ver Capítulo 36).

Rins. O uso prolongado de todos os inibidores de COX é limitado pelo desenvolvimento de hipertensão, edema e insuficiência cardíaca congestiva em uma porcentagem significativa dos pacientes. A PGE₂ e a PGI₂, aparentemente derivadas da COX-2, desempenham papéis fundamentais na manutenção do fluxo sanguíneo renal e na excreção de sal, mas também existem algumas evidências de que o vasoconstritor TxA₂ derivado da COX-1 possa desempenhar um papel compensatório. As biossínteses da PGE₂ e da PGI₂ são aumentadas por fatores que reduzem o fluxo sanguíneo renal (p. ex., estimulação dos nervos simpáticos; AngII).

A síndrome de Bartter é um distúrbio autossômico recessivo evidenciado por alcalose metabólica hipopotassêmica. Essa síndrome resulta da absorção renal inadequada de sal, que é causada principalmente por mutações disfuncionais do cotransportador de Na⁺-K⁺-2Cl⁻ conhecido como NKCC2, um alvo importante dos diuréticos de alça no ramo espesso ascendente da alça de Henle (Simon e cols., 1996) (ver Capítulo 25). A síndrome também pode ser causada por alterações disfuncionais das proteínas cujas atividades

podem limitar a função do NKCC2: a ROMK2 (Kirl.1) do canal de K^+ , que recicla o K^+ para o líquido tubular; o canal de Cl^- da membrana basolateral CIC-Kb; e a barttina, uma proteína componente da membrana, que forma a subunidade α do heterômero do CIC-Kb (O'Shaughnessy e Karet, 2004). A variante pré-natal da síndrome de Bartter, atribuída à ROMK2 disfuncional, também é conhecida como *síndrome da hiperprostaglandina E*. O nível alto de PGE_2 pode agravar os sinais e os sintomas atribuídos às perdas de sal e água. A relação entre a ROMK2 disfuncional e a síntese ampliada de PGE_2 não está clara. Contudo, nos pacientes com a síndrome de Bartter pré-natal, a inibição da COX-2 atenua muitas das manifestações clínicas (Nüsing e cols., 2001).

Respostas inflamatórias e imunes. As PGs e os LTs são sintetizados em resposta a inúmeros estímulos que desencadeiam as reações inflamatórias e imunes e contribuem significativamente para a inflamação e a função imune (Tilley e cols., 2001; Brink e cols., 2003; Kim e Luster, 2007). Em geral, os prostanoídes promovem a inflamação aguda, embora existam algumas exceções, inclusive as ações inibitórias da PGE_2 na ativação dos mastócitos (ver "Inflamação e imunidade"). Os estudos realizados nos animais com deficiência de COX-1 ou COX-2 forneceram resultados conflitantes, dependendo do modelo inflamatório utilizado, talvez refletindo a contribuição destas duas isoenzimas para a inflamação. A supressão da mPGES reduziu acentuadamente a inflamação em vários modelos de camundongos.

Os LTs são mediadores inflamatórios potentes. A supressão da 5-LOX ou da FLAP atenua as respostas inflamatórias. A geração de camundongos com deficiência de BLT₁ confirmou o papel do LTB₄ na quimiotaxia, na adesão e no recrutamento dos leucócitos aos tecidos inflamados (Toda e cols., 2002). O aumento da permeabilidade vascular resultante dos estímulos imunes inatos e adaptativos está suprimido nos camundongos com deficiência de CisLT₁ ou síntese do LTC₄ (Kanaoka e Boyce, 2004) (Quadro 33-1). A supressão dessa sintase (e, conseqüentemente, o bloqueio da biossíntese dos Cis-LTs) ou do CisLT₂ reduziu a inflamação e a fibrose pulmonares crônicas em resposta à bleomicina. Por outro lado, a ausência do CisLT₁ acentuou essas respostas. Esses resultados confirmam os papéis do CisLT₂ na promoção da inflamação crônica e do CisLT₁ na sua atenuação.

Coração. Estudos sugeriram a participação da COX-2 na função cardíaca (Smyth e cols., 2009). A PGI₂ e a PGE_2 , que atuam no IP ou no EP₃, respectivamente (Dowd e cols., 2001; Shinmura e cols., 2005), protegem contra os danos oxidativos dos tecidos cardíacos. A supressão do IP aumenta a isquemia miocárdica e a lesão por reperfusão, e a supressão da mPGES-1 (Degousse e cols., 2008) e a supressão do EP₄ específico dos miócitos cardíacos (Qian e cols., 2008) acentua o declínio da função cardíaca depois do infarto do miocárdio experimental. Em um modelo de insuficiência cardíaca, o TxA₂ derivado da COX-2 contribuía para o estresse oxidativo, a síntese dos isoprostanos e a ativação do TP e, possivelmente, também do FP, de forma a aumentar a apoptose e a fibrose dos miócitos cardíacos (Zhang e cols., 2003). A supressão seletiva da COX-2 dos miócitos cardíacos causa insuficiência cardíaca leve e predispõe às arritmias.

Reprodução e parto. Estudos realizados com camundongos geneticamente suprimidos (nocaute) confirmaram o papel das PGs na reprodução e no parto (Smyth e FitzGerald, 2009). A PGF_{2 α} derivada da COX-1 parece ser importante para a luteólise e isto é compatível com o parto prolongado dos camundongos com deficiência desta enzima. A hiper-regulação subsequente da COX-2 produz prostanoídes (inclusive PGF_{2 α} e TxA₂) importantes para os estágios

finais do trabalho de parto. Os camundongos com deficiências de COX-1 e ocitocina têm trabalhos de parto normais, demonstrando a inter-relação fundamental entre a PGF_{2 α} e a ocitocina no início do trabalho de parto. Os camundongos com deficiência do receptor EP₂ apresentam uma anormalidade pré-implantação (Quadro 33-1), que provavelmente explica algumas dificuldades de nascimento observadas nos camundongos com COX-2 suprimida.

Câncer. A inibição farmacológica ou a supressão genética da COX-2 dificulta o desenvolvimento de tumores nos modelos de câncer do intestino grosso, da mama, do pulmão e de outros órgãos. Estudos epidemiológicos humanos de grande porte demonstraram que o uso accidental dos AINEs estava associado às reduções significativas do risco relativo de desenvolver esses cânceres e outros tumores malignos (Harris e cols., 2005). Em vários estudos, a PGE_2 foi implicada como prostanoide pró-oncogênico. As funções pró-oncogênica e antioncogênica dos outros prostanoídes ainda estão sendo investigadas, mas o TxA₂ parece ser outro mediador pró-carcinogênico provavelmente derivado da COX-2. Estudos com camundongos portadores de deficiências de EP₁, EP₂ e EP₄ demonstraram redução dos tumores em vários modelos de carcinogênese. Por outro lado, o EP₃ pode até desempenhar um papel protetor em alguns cânceres. Três estudos randomizados controlados com inibidores da COX-2 demonstraram reduções significativas das recidivas dos adenomas dos pacientes tratados com celecoxibe ou rofecoxibe, em comparação com placebo (Bertagnolli, 2007), e os polimorfismos da COX-2 foram associados ao aumento do risco de desenvolver câncer do intestino grosso e outros tumores. Nos tecidos mamários dos camundongos, a COX-2 é pró-congênica (Liu e cols., 2001), enquanto o uso do acetil salicílico foi associado à redução do risco de desenvolver câncer de mama nas mulheres, principalmente dos tumores positivos para receptores hormonais (Terry e cols., 2004). Apesar da ênfase dedicada à COX-2, alguns estudos confirmaram o papel das duas isoformas da COX nos processos pró-oncogênicos e ainda não está claro se os inibidores seletivos da COX-2 seriam mais eficazes que os AINEs não seletivos como profilaxia ou tratamento do câncer humano. Os receptores do LTB₄ e dos CisLTs também foram implicados no câncer, ampliando o interesse quanto à utilização dos inibidores/antagonistas dos LTs na profilaxia ou no tratamento da doença.

Efeitos farmacológicos

Sistema cardiovascular. Os prostanoídes não circulam e, desse modo, não afetam diretamente o tônus vascular sistêmico. Entretanto, esses mediadores podem modular o tônus vascular local das estruturas nas quais são sintetizados e alterar a pressão arterial sistêmica por suas ações renais, inclusive alterações do tônus das arteríolas eferentes. Na maioria dos leitos vasculares, a PGE_2 , a PGI₂ e a PGD₂ provocam vasodilatação e redução da pressão arterial (Smyth e FitzGerald, 2009). A PGE_2 pode causar vasoconstrição por ativação do EP₁ e do EP₃. Nos seres humanos, a infusão da PGD₂ causa ruborização, congestão nasal e hipotensão. A liberação subcutânea localizada de PGD₂ contribui para a vasodilatação cutânea responsável pela ruborização facial associada ao tratamento dos seres humanos com niacina (Cheng e cols., 2006a). A síntese subsequente dos metabólitos com anel F a partir da PGD₂ pode causar hipertensão. A PGI₂ relaxa a musculatura lisa dos vasos sanguíneos e causa hipotensão e

taquicardia reflexa depois da administração intravenosa. As respostas à $\text{PGF}_{2\alpha}$ variam de acordo com a espécie e o leito vascular estudados, mas este mediador é um vasoconstritor potente das artérias e das veias pulmonares humanas. A $\text{PGF}_{2\alpha}$ aumentava a pressão arterial de alguns animais de laboratório em consequência da vasoconstricção; contudo, nos seres humanos, esta PG não altera a pressão arterial. O TxA_2 é um vasoconstritor potente, contrai a musculatura lisa vascular *in vitro* e causa vasoconstricção dos leitos vasculares dos animais intactos e das preparações vasculares isoladas.

O débito cardíaco geralmente aumenta com a infusão das PGs das séries E e F. Em várias preparações isoladas, os efeitos inotrópicos observados foram diretos e fracos. Entretanto, nos animais intactos, o aumento da força contrátil e a aceleração da frequência cardíaca são, em grande parte, reflexos da redução da resistência periférica sistêmica. Estudos com animais sugeriram que a PGI_2 e a PGE_2 produzam efeitos cardioprotetores diretos (Smyth e cols., 2009).

O LTC_4 e o LTD_4 podem contrair ou relaxar as preparações de musculatura lisa vascular isolada, dependendo das concentrações utilizadas e do leito vascular estudado (Brink e cols., 2003). Nos seres humanos, a hipotensão pode resultar em parte da diminuição do volume intravascular e também da redução da contratilidade cardíaca secundária à diminuição acentuada do fluxo sanguíneo coronariano induzida pelo LT. Embora o LTC_4 e o LTD_4 produzam pouco efeito na maioria das artérias ou veias calibrosas, as artérias coronárias e os segmentos distais das artérias pulmonares são contraídos pelas concentrações nanomolares destes compostos. A circulação renal é resistente a essa ação vasoconstritora, mas os vasos mesentéricos são sensíveis. O LTC_4 e o LTD_4 atuam na microcirculação de forma a aumentar a permeabilidade das vênulas pós-capilares e são cerca de mil vezes mais potentes que a histamina neste sentido. Com concentrações mais altas, o LTC_4 e o LTD_4 podem contrair arteríolas e reduzir a exsudação plasmática. A proliferação da musculatura lisa dos vasos sanguíneos pode ser estimulada pelo 12S-HETE e 20-HETE.

Os EETs causam vasodilatação em alguns leitos vasculares por ativação dos canais de K^+ de alta condutância ativados pelo Ca^{2+} nas células musculares lisas e, desse modo, causam hiperpolarização e relaxamento da musculatura lisa. Os EETs provavelmente também funcionam como fatores hiperpolarizantes derivados do endotélio (FHDEs), principalmente na circulação coronariana (Campbell e Falck, 2007). Ao contrário dos EETs, o 20-HETE inibe os canais de K^+ de alta condutância ativados pelo Ca^{2+} e isto provoca despolarização das células da musculatura lisa vascular, entrada do Ca^{2+} e vasoconstricção intensa (Kroetz e Xu, 2005). Existem evidências sugestivas da participação do 20-HETE na regulação do tônus vascular, principalmente na autorregulação renal.

Em geral, os isoprostanos são vasoconstritores, embora existam exemplos de vasodilatação dos vasos pré-contraídos.

Plaquetas. As concentrações baixas de PGE_2 aumentam a agregação plaquetária por ativação do EP_3 . Por outro lado, as concentrações mais altas de PGE_2 inibem a agregação plaquetária por ativação do IP ou, possivelmente, do EP_2 ou EP_4 acoplado à G_s (Smyth e cols., 2009). A PGI_2 e a PGD_2 inibem a agregação das plaquetas humanas *in vitro* por meio da desativação da cinase da cadeia leve da miosina dependente do AMP cíclico.

As plaquetas maduras expressam apenas COX-1. Os megacariócitos e as plaquetas imaturas liberadas nas condições clínicas evidenciadas por rotatividade plaquetária acelerada também expressam COX-2 (Rocca e cols., 2002), mas seu papel no desenvolvimento e na função das plaquetas ainda não foi elucidado. O TxA_2 , principal produto da COX-1 nas plaquetas, estimula a alteração de conformação plaquetária por regulação da fosforilação da cadeia leve da miosina dependente da Rho/Rho cinase e mediada pela $\text{G}_{12/13}$, bem como a agregação por ativação da PKC dependente da G_q . Talvez mais importante seja o fato de que o TxA_2 amplifica o sinal para outros agonistas plaquetários mais potentes, inclusive trombina e ADP (FitzGerald, 1991). As ações do TxA_2 nas plaquetas são limitadas por sua meia-vida curta (~ 30 s), pela dessensibilização rápida do TP e pelos inibidores endógenos da função plaquetária, inclusive NO e PGI_2 , que inibem a agregação plaquetária por todos os agonistas conhecidos. A importância biológica da síntese do 12-HETE não está bem definida, embora a supressão da 12-LOX plaquetária acentue a agregação plaquetária induzida pelo ADP e aumente as mortes súbitas induzidas pelo AA nos camundongos. Alguns isoprostanos acentuam a resposta das plaquetas aos agonistas pró-agregantes *in vivo*.

Inflamação e imunidade. Os eicosanóides desempenham um papel importante nas respostas inflamatórias e imunes, conforme sugerido pela utilidade clínica dos AINEs. Embora os LTs geralmente sejam pró-inflamatórios e as lipoxinas sejam anti-inflamatórias, os prostanóides podem exercer estas duas atividades. O Capítulo 34 contém uma descrição mais detalhada da inflamação.

A COX-2 é a fonte principal dos prostanóides formados durante e depois de uma resposta inflamatória, embora a COX-1 também contribua. A PGE_2 e a PGI_2 são os prostanóides pró-inflamatórios predominantes em consequência dos aumentos da permeabilidade vascular e do fluxo sanguíneo da região inflamada. O TxA_2 pode facilitar a interação entre as plaquetas e os leucócitos. Os prostanóides (principalmente a PGD_2) também contribuem para a regressão da inflamação. Em geral, as PGs inibem a função e a proliferação dos linfócitos e suprimem a resposta imune (Rocca e cols., 2002). A PGE_2 deprime a resposta humoral (anticorpos) por inibição da diferenciação dos linfócitos B em plasmócitos secretores de anticorpos. A PGE_2 atua nos linfócitos T e inibe a proliferação estimulada por mitógenos e a liberação das linfocinas pelas células sensibilizadas. A PGE_2 e o TxA_2 também podem desempenhar um papel importante no desenvolvimento dos linfócitos T por meio da regulação da apoptose dos timócitos imaturos (Tilley e cols., 2001). A PGD_2 , principal produto dos mastócitos, é uma substância quimiotática potente para os leucócitos (Pettipher e cols., 2007), principalmente por sua ação no DP_2 . A ativação desse receptor estimula a quimiotaxia e a ativação dos linfócitos $\text{T}_{\text{H}2}$, dos eosinófilos e dos basófilos. O produto da decomposição da PGD_2 , 15d-PGJ₂, também pode ativar os eosinófilos por ativação do DP_2 . A polarização das células T ao fenótipo $\text{T}_{\text{H}2}$ mediada pela PDG_2 ocorre por meio do receptor DP_1 . Alguns autores sugeriram um papel contrarregulador do DP_1 nos leucócitos, embora também tenham sido descritas funções complementares dos dois receptores. Ainda é necessário esclarecer a inter-relação precisa entre o DP_1 e o DP_2 *in vivo*.

O LTB_4 é um ativador e um agente quimiotático potente para neutrófilos, linfócitos T, eosinófilos, monócitos, células dendríticas e, possivelmente, também mastócitos (Kim e Luster, 2007). Esses efeitos são mediados predominantemente pelo BLT_1 e, embora a expressão do BLT_2 tenha sido descrita nos eosinófilos, nos mastócitos e

nas células dendríticas, sua contribuição para a função do LTB_4 não está clara. O LTB_4 estimula a agregação dos eosinófilos e promove a desgranulação e a síntese do superóxido. O LTB_4 estimula a adesão dos neutrófilos às células do endotélio vascular e sua migração transendotelial e ativa a síntese das citocinas pró-inflamatórias pelos macrófagos e linfócitos. O LTB_4 gerado pelos mastócitos também pode contribuir significativamente para a migração dos linfócitos T.

Os CisLTs são agentes quimiotáticos para eosinófilos e monócitos por meio da ativação do receptor $CisLT_1$. Esses mediadores também estimulam a produção das citocinas pelos eosinófilos, mastócitos e células dendríticas. Um grupo diferente de citocinas é produzido pela ativação do $CisLT_1$ e do $CisLT_2$ dos mastócitos. Em concentrações mais altas, esses LTs também estimulam a adesão, a desgranulação e a liberação das citocinas ou quimiocinas pelos eosinófilos, bem como a formação dos radicais de oxigênio. Além disso, os CisLTs contribuem para a inflamação por meio do aumento da permeabilidade endotelial e, desse modo, facilitam a migração das células inflamatórias para o foco inflamatório.

As lipoxinas produzem diversos efeitos nos leucócitos, inclusive ativação dos monócitos e dos macrófagos e inibição da ativação dos neutrófilos, dos eosinófilos e dos linfócitos (McMahon e Godson, 2004). As lipoxinas A e B inibem a citotoxicidade das células *natural killer*.

Músculo liso. As PGs também contraem ou relaxam os músculos lisos dos tecidos extravasculares. Os LTs provocam contração da maioria dos músculos lisos.

Músculos brônquicos e traqueais. Em geral, o TxA_2 , a $PGF_{2\alpha}$ e a PGD_2 contraem, enquanto a PGE_2 e a PGI_2 relaxam os músculos brônquicos e traqueais. A PGD_2 parece ser o principal prostanóide broncoconstritor relevante aos seres humanos. Cerca de 10% que utilizam ácido acetilsalicílico ou AINEs têm broncospasmo. Esse efeito parece atribuível a um desvio do metabolismo do AA no sentido da formação de LTs, conforme se evidencia pelo aumento dos níveis urinários do LTE_4 em resposta à exposição desses pacientes ao ácido acetilsalicílico. Esse desvio de substrato parece envolver a COX-1 porque esses pacientes não têm broncospasmo quando são tratados com inibidores seletivos da COX-2. Os CisLTs são broncoconstritores em muitas espécies, inclusive nos seres humanos (Brink e cols., 2003). Esses LTs atuam principalmente na musculatura lisa das vias respiratórias e são cerca de mil vezes mais potentes que a histamina *in vitro* e *in vivo*. Além disso, esses mediadores estimulam a secreção do muco brônquico e causam edema da mucosa.

A PGI_2 causa broncodilatação na maioria das espécies e os tecidos brônquicos humanos são particularmente sensíveis, mas este mediador antagoniza a broncoconstrição induzida por outras substâncias.

Útero. As faixas de útero humano das mulheres que não estavam grávidas são contraídas pela $PGF_{2\alpha}$ e pelo TxA_2 , mas são relaxadas pelas PGEs. A sensibilidade à resposta contrátil é mais proeminente antes da menstruação, enquanto o relaxamento é mais acentuado no meio do ciclo. As faixas uterinas obtidas com a histerectomia das gestantes são contraídas pela $PGF_{2\alpha}$ e pelas concentrações baixas da PGE_2 . Em combinação com a ocitocina, a PGE_2 é essencial ao início do trabalho de parto. A PGI_2 e as concentrações altas da PGE_2 causam relaxamento uterino. A infusão intravenosa de PGE_2 ou $PGF_{2\alpha}$ às gestantes causa acentuação dependente da dose do tônus uterino e aumenta a frequência e a intensidade das contrações uterinas rítmicas. As PGEs e as PGFs são utilizadas para interromper a gravidez. A sensibilidade do útero às PGs aumenta à medida que a gestação avança, mas é menor que a resposta à ocitocina.

Músculo gastrointestinal. As PGEs e as PGFs estimulam a contração da musculatura longitudinal principal existente entre o estômago e o intestino grosso. Os endoperóxidos das PGs, o TxA_2 e a PGI_2 também causam contração, embora menos intensa. Em geral, a musculatura circular relaxa em resposta à PGE_2 e contrai quando é exposta à $PGF_{2\alpha}$. Os LTs produzem efeitos contráteis potentes. As PGs reduzem o tempo de trânsito dos intestinos delgado e grosso. Diarreia, cólicas e refluxo biliar são alterações observadas em resposta à administração oral das PGEs e são efeitos colaterais comuns (além de náuseas e vômitos) nas pacientes que utilizam PGs para abortar. As PGEs e as PGFs estimulam a transferência de água e eletrólitos para o lúmen intestinal. Esses efeitos podem explicar a diarreia líquida que ocorre depois da sua administração oral ou parenteral. Por outro lado, a PGI_2 não provoca diarreia e, na verdade, impede que este efeito seja produzido por outras PGs.

A PGE_2 parece contribuir para as perdas de água e eletrólitos associadas ao cólera, que é uma doença que melhora até certo ponto com os AINEs.

Secreções gástricas e intestinais. No estômago, a PGE_2 e a PGI_2 contribuem para o aumento da secreção de muco (*citoproteção*), a redução da secreção de ácido e a diminuição da concentração de pepsina. Esses efeitos são atribuídos às suas propriedades vasodilatadoras e aos prováveis efeitos diretos nas células secretórias. A PGE_2 e seus análogos também impedem a lesão gástrica causada por vários agentes ulcerogênicos e facilitam a cicatrização das úlceras gástricas e duodenais (ver Capítulo 45). Embora a COX-1 possa ser a fonte principal dessas PGs citoprotetoras em condições fisiológicas, a COX-2 predomina durante a cicatrização das úlceras. Os inibidores seletivos da COX-2 e a supressão desta enzima retardam a cicatrização das úlceras nos roedores, mas o impacto dos inibidores da COX-2 nos seres humanos não está definido. Em consequência da constrição dos vasos sanguíneos do estômago e do aumento da produção das citocinas pró-inflamatórias, os CisLTs podem contribuir para a lesão gástrica.

Rins. Os prostanóides renais (principalmente a PGE_2 e a PGI_2 , mas não a $PGF_{2\alpha}$ e o TxA_2) desempenham funções complexas e intrincadas nos rins (Hao e Breyer, 2007). A medula e o córtex renais sintetizam prostanóides, embora quantidades significativamente maiores sejam produzidas na medula. A PGE_2 e a PGI_2 derivadas da COX-2 aumentam o fluxo sanguíneo medular e inibem a reabsorção tubular do sódio. A expressão da COX-2 medular aumenta durante a ingestão de dietas ricas em sódio. Os produtos derivados da COX-1 estimulam a excreção de sal nos ductos coletores. A PGE_2 e a PGI_2 derivadas da COX-2 aumentam o fluxo sanguíneo renal e a filtração glomerular por seus efeitos vasodilatadores locais, que podem ser particularmente relevantes à manutenção da função renal dos pacientes com função renal limítrofe e nos estados de depleção de volume. O aumento da expressão da COX-2 cortical durante a ingestão de dietas pobres em sódio acentua ainda mais essa complexidade. Em razão da ação da PGE_2 e, possivelmente, também da PGI_2 , isso estimula a secreção de renina, que causa retenção de sódio e aumenta a pressão arterial.

O TxA_2 produzido em quantidades diminutas nos rins normais produz efeitos vasoconstritores potentes, que reduzem o fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular. A infusão da $\text{PGF}_{2\alpha}$ causa natriurese e diurese. Por outro lado, esse mediador pode ativar o sistema renina-angiotensina e contribuir para a elevação da pressão arterial.

Existem evidências expressivas quanto à participação dos produtos da CYP-epoxigenase na regulação da função renal, embora sua função exata nos rins humanos ainda não esteja definida. O 20-HETE e os EETs são produzidos nos tecidos renais. Esse primeiro composto contrai as artérias renais, e os EETs causam vasodilatação e natriurese.

Olhos. Embora a $\text{PGF}_{2\alpha}$ cause constrição do músculo esfíncterico da íris, seu efeito geral nos olhos é reduzir a pressão intraocular (PIO) aumentando a drenagem do humor aquoso ocular através das redes uveosclerais e trabeculares. Vários agonistas do receptor FP têm eficácia comprovada no tratamento do glaucoma de ângulo aberto, que é um distúrbio associado à perda da expressão da COX-2 no epitélio pigmentado do corpo ciliar (ver Capítulo 64).

SNC. Embora tenham sido descritos alguns efeitos depois da injeção de várias PGs em determinadas áreas cerebrais, os mediadores biologicamente mais ativos e bem caracterizados são a PGE_2 e a PGD_2 . A indução da febre por diversos pirógenos endógenos e exógenos parece ser mediada pela PGE_2 (Smyth e FitzGerald, 2009). O hipotálamo regula o nível da temperatura corporal, que é aumentada pelos pirógenos endógenos como a interleucina (IL)- 1β , a IL-6, o fator α de necrose tumoral (TNF- α) e as interferonas. A fase inicial da resposta termorreguladora aos pirógenos parece ser mediada pela liberação de ceramida nos neurônios da área pré-óptica do hipotálamo anterior, ao passo que a resposta tardia é mediada pela indução coordenada da COX-2 e da mPGES-1 no endotélio dos vasos sanguíneos da área pré-óptica do hipotálamo a produzir PGE_2 . Essa PG consegue atravessar a barreira hematoencefálica e atua nos neurônios termossensíveis por meio dos receptores EP_3 e, talvez, EP_1 . Isso estimula o hipotálamo a elevar a temperatura corporal para aumentar a produção e reduzir a perda de calor. A $\text{PGF}_{2\alpha}$ e a PGI_2 exógenas causam febre, mas não contribuem para a resposta pirética. A PGD_2 e o TxA_2 não provocam febre. A PGD_2 também parece atuar nas células trabeculares da aracnoide do prosencéfalo basal e mediar o aumento da adenosina extracelular que, por sua vez, facilita a indução do sono.

Os prostanoides derivados da COX-2 também foram implicados em vários distúrbios degenerativos do SNC (p. ex., doença de Alzheimer e doença de Parkinson; ver Capítulo 22), mas a eficácia terapêutica do bloqueio de sua síntese ou da sua ação não está confirmada.

Dor. Os mediadores inflamatórios como os LTs e as PGs aumentam a sensibilidade dos nociceptores e potencializam a percepção da dor. A PGE_2 ativa os receptores EP_1 e EP_4 e a PGI_2 atua por meio do PI para reduzir o limiar de estimulação dos nociceptores, causando “sensibilização

periférica”. No nível central, a COX-1 e a COX-2 estão expressas na medula espinal em condições basais e liberam PGs em resposta aos estímulos dolorosos periféricos. A PGE_2 e talvez também a PGD_2 , a PGI_2 e a $\text{PGF}_{2\alpha}$ podem aumentar a excitabilidade das vias neuronais de transmissão da dor na medula espinal e isso causa hiperalgesia e alodinia. O LTB_4 também causa hiperalgesia. Desse modo, a liberação desses eicosanoides durante o processo inflamatório funciona como sistema amplificador do mecanismo da dor. O Capítulo 34 descreve com mais detalhes as funções da PGE_2 e da PGI_2 na dor de etiologia inflamatória.

Sistema endócrino. Alguns tecidos endócrinos são sensíveis às PGs. Em diversas espécies, a administração sistêmica da PGE_2 aumenta as concentrações circulantes do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), do hormônio do crescimento, da prolactina e das gonadotropinas. Outros efeitos incluem a estimulação da síntese dos esteroides pelas suprarrenais, a ampliação da secreção de insulina e os efeitos tireoidianos semelhantes aos causados pelo TSH (hormônio de estimulação da tireoide). A função fundamental da $\text{PGF}_{2\alpha}$ no trabalho de parto é atribuída à sua capacidade de induzir um declínio dos níveis da progesterona dependente da ocitocina. A PGE_2 contribui para a retroalimentação positiva de forma a induzir a maturação do oócito, que é necessária à fecundação durante e depois da ovulação.

Os metabólitos da LOX também produzem efeitos endócrinos. O 12-HETE estimula a secreção de aldosterona pelo córtex suprarrenal e participa da liberação da aldosterona estimulada pela AngII, mas não em resposta ao ACTH.

Ossos. As PGs são moduladores potentes do metabolismo ósseo. A COX-1 está expressa nos ossos normais, e a COX-2 está hiper-regulada em algumas condições, como inflamação e estresse mecânico. A PGE_2 estimula a formação óssea aumentando a osteoblastogênese. A reabsorção óssea também é mediada pela PGE_2 por ativação dos osteoclastos.

Indicações terapêuticas

Inibidores e antagonistas. Em vista das diversas funções fisiológicas importantes desempenhadas pelos eicosanoides, a reprodução dos seus efeitos com agonistas estáveis que inibem a produção destes mediadores e antagonizam seus receptores causa respostas terapêuticamente úteis. Como foi mencionado na seção “Inibidores da biossíntese dos eicosanoides” e está descrito no Capítulo 34, os AINEs não seletivos e os inibidores seletivos da COX-2 são amplamente utilizados como anti-inflamatórios, ao passo que o ácido acetilsalicílico em doses baixas é usada comumente por seus efeitos cardioprotetores. Os antagonistas dos LTs são clinicamente úteis ao tratamento da asma, e os agonistas do FP são utilizados no tratamento do glaucoma de ângulo aberto (Capítulo 64). Os agonistas dos receptores

Impotência. A PGE₁ (alprostadil) administrada por injeção intracavernosa ou supositório uretral é um tratamento de segunda linha para a disfunção erétil. A ereção estende-se por 1-3 h e é suficiente

FATOR ATIVADOR PLAQUETÁRIO ($n = 11$ a 17)

O PAF contém um grupo alquila de cadeia longa ligada à estrutura central de glicerol por uma ligação éter na posição 1 e um grupo acetila na posição 2. O PAF constitui uma família de fosfolípidos porque o grupo alquila na posição 1 pode ter comprimentos variáveis de 12-18 átomos de carbono. Nos neutrófilos humanos, o PAF consiste predominantemente em uma mistura de éteres de 16 e 18 carbonos, mas sua composição pode mudar quando as células são estimuladas. Essa família é ampliada pela síntese oxidativa desregulada de lípidos semelhantes ao PAF, cujos mecanismos de ação são semelhantes aos deste último (Stafforini e cols., 2003).

Como também ocorre com os eicosanóides, o PAF não é armazenado nas células, mas é sintetizado em resposta à estimulação. A via principal de síntese do PAF, conhecida como via de remodelação, envolve o precursor 1-*O*-alquil-2-acil-glicerofosfocolina, que é um lípido encontrado em concentrações altas na membrana de muitos tipos de células. Os substituintes 2-acila incluem o AA. O PAF é sintetizado a partir desse substrato em duas etapas (Figura 33-5). A primeira envolve a ação da PLA₂, que é a enzima iniciante da biossíntese dos eicosanóides, com formação de 1-*O*-alqui-2-liso-glicerofosfocolina (Liso-PAF) e um ácido graxo livre (geralmente AA) (Prescott e cols., 2000; Honda e cols., 2002; Stafforini e cols., 2003). Desse modo, as biossínteses dos eicosanóides e do PAF estão diretamente relacionadas e a supressão da Cpla₂ dos camundongos resulta na incapacidade praticamente completa de sintetizar eicosanóides e PAF. A segunda etapa limitante da síntese é realizada pela acetilcoenzima-A-liso-PAF-acetiltransferase. A síntese do PAF também pode ocorrer *de novo*; um substituinte de fosfocolina é transferido para o alquil-acetil-glicerol por uma liso-glicerofosfato-acetilcoenzima-A-transferase diferente. Essa via pode contribuir para os níveis fisiológicos do PAF necessários às funções celulares normais. A síntese do PAF pode ser estimulada durante as reações antígeno-anticorpo ou por vários agentes, inclusive peptídeos quimiotáticos,

trombina, colágeno e outros autacóides; o PAF também pode estimular sua própria síntese. A fosfolipase e a acetiltransferase são enzimas dependentes do Ca²⁺ e, por esta razão, a síntese do PAF é regulada pela quantidade de Ca²⁺ disponível.

A inativação do PAF é catalisada pelas PAF-acetil-hidrolases (PAF-AHs) (McIntyre e cols., 2009) (Figura 33-5). Essas enzimas formam uma família de quatro fosfolipases A₂ independentes do Ca²⁺, que apresentam especificidade acentuada para os fosfolípidos com cadeias acilas curtas na posição *sn*-2. Duas PAF-AHs, que são enzimas do grupo VII, são conhecidas comumente como PAF-AH (ou PLA₂ associadas às lipoproteínas) e PAF-AH tipo II hepática. As duas restantes são conhecidas como PAF-AHs intracelulares tipos I e II. O PAF é inativado pela hidrólise do grupo acetila catalisada pela PAF-AH, resultando na formação do Liso-PAF que, por sua vez, é convertido em 1-*O*-alquil-2-acil-glicerofosfocolina por uma acetiltransferase.

O PAF é sintetizado pelas plaquetas, neutrófilos, monócitos, mastócitos, eosinófilos, células mesangiais do rim, células medulares do rim e células do endotélio vascular. Dependendo do tipo de célula, o PAF continua na célula correspondente ou ser secretado. Por exemplo, o PAF é liberado pelos monócitos, mas é retido pelos leucócitos e pelas células endoteliais. Nessas últimas células, o PAF fica na superfície para efetivar a sinalização justácrina e estimula os leucócitos aderidos (Honda e cols., 2002).

Além dessas reações enzimáticas, moléculas semelhantes ao PAF podem ser produzidas pela fragmentação oxidativa dos fosfolípidos da membrana (oxPLs) (Stafforini e cols., 2003). Esses compostos aumentam quando há estresse oxidativo (p. ex., tabagismo) e diferem estruturalmente do PAF porque contêm um ácido graxo na posição *sn*-1 do glicerol acoplado por uma ligação éster e vários grupos acila de cadeia curta na posição *sn*-2. Os oxPLs são tão semelhantes estruturalmente ao PAF que conseguem ligar-se ao seu receptor (ver “Mecanismo de ação do PAF”) e desencadear as mesmas respostas. Ao contrário da síntese do PAF, que é rigorosamente controlada, a produção dos oxPLs não é bem controlada; por esta razão, a decomposição pela PAF-AH é necessária para suprimir a toxicidade destes compostos. Os níveis da PAF-AH plasmática aumentam com o câncer de intestino grosso, a doença cardiovascular e o acidente vascular encefálico (Prescott e cols., 2002) e os polimorfismos desta enzima foram associados às alterações do risco de eventos cardiovasculares (Ninio e cols., 2004). Uma mutação *missense* comum na população japonesa está associada ao aumento desproporcional do número de casos de asma grave.

Mecanismo de ação do PAF. O PAF extracelular produz seus efeitos estimulando uma GPCR específica (Honda e cols., 2002). Os requisitos de reconhecimento estrito dos receptores do PAF, inclusive um grupo central específico e moléculas atípicas específicas na posição *sn*-2, também são preenchidos pelos oxPLs. O receptor do PAF combina-se para ativar a via da PLC-IP₃-Ca²⁺ e inibir a adenililciclase por meio da G_q e G_i, respectivamente. A ativação das fosfolipases A₂, C e D gera segundo-mensageiros como PGs derivados do AA, TxA₂ ou LTs, que podem funcionar como mediadores extracelulares dos efeitos do PAF. Além disso, a MAP-cinase p38 é ativada depois do acoplamento do PAF e seu receptor à proteína G_q, e a ativação do ERK pode ocorrer por algumas vias, inclusive o acoplamento à G_q, G_o ou G_{βγ}, ou por transativação do receptor do fator de crescimento epidérmico, resultando na ativação do NF-κB (Stafforini e cols., 2003). Desse modo, o receptor do PAF combina-se com várias cascatas de sinalização subsequentes, dependendo do tipo celular envolvido.

O PAF produz muitos dos seus efeitos pró-inflamatórios importantes sem sair da sua célula de origem. Por exemplo, o PAF é sintetizado por um mecanismo regulado pelas células endoteliais

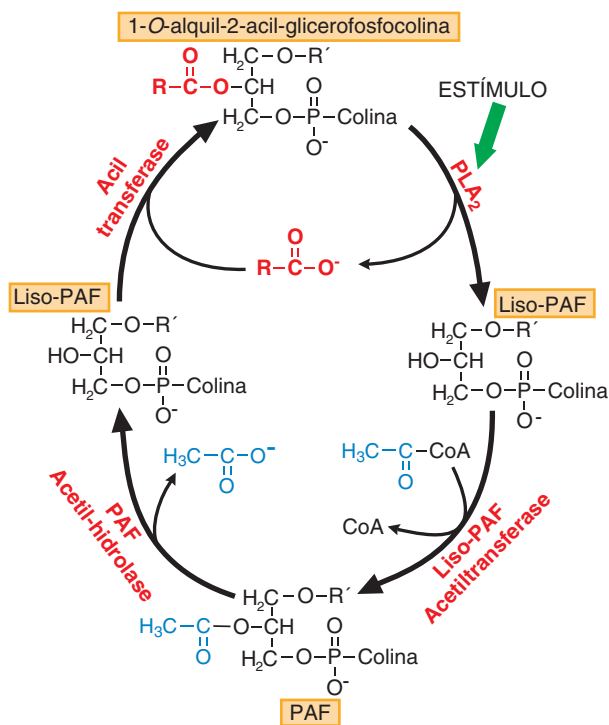


Figura 33-5 Síntese e decomposição do fator ativador plaquetário (PAF). RCOO⁻ é uma mistura de ácidos graxos, mas enriquecidos com ácido araquidônico, que pode ser metabolizado para formar eicosanóides. CoA, coenzima A.

estimuladas pelos mediadores inflamatórios. Esse PAF é apresentado na superfície do endotélio, onde ativa seu receptor ou células justapostas, inclusive plaquetas, leucócitos polimorfonucleares e monócitos, atuando juntamente com a selectina P para facilitar a adesão (Prescott e cols., 2000). Essa função do PAF é importante para a orquestração da interação das plaquetas e das células inflamatórias circulantes com o endotélio inflamado.

Funções fisiológicas e patológicas do PAF. Em geral, o PAF é considerado um mediador das reações patológicas e foi implicado na asma alérgica, no choque endotóxico, na pancreatite aguda, em alguns cânceres, na inflamação da derme e nas doenças cardiovasculares inflamatórias, inclusive aterosclerose. A desregulação da sinalização ou da decomposição do PAF foi associada a algumas doenças humanas, de acordo com os dados obtidos em animais geneticamente modificados.

Respostas inflamatórias e alérgicas. As ações pró-inflamatórias do PAF e sua produção pelas células endoteliais, leucócitos e mastócitos nos distúrbios inflamatórios estão bem caracterizadas. A concentração plasmática do PAF aumenta no choque anafilático experimental e sua administração reproduz muitos dos sinais e sintomas desta síndrome, sugerindo a participação deste autacoide no choque anafilático. Estudos realizados nos camundongos com deficiência do receptor do PAF confirmaram suas ações e das moléculas semelhantes como mediadores anafiláticos predominantes. Além disso, os camundongos que expressam quantidades exageradas do receptor do PAF apresentam hiper-reatividade brônquica e aumento do coeficiente de mortalidade quando são expostos às endotoxinas (Ishii e cols., 2002). Os camundongos com receptor de PAF geneticamente suprimido desenvolvem respostas anafiláticas mais brandas à exposição aos antígenos exógenos, inclusive menos instabilidade cardíaca, contração das vias respiratórias e edema alveolar; contudo, estes animais também são suscetíveis ao choque endotóxico. A supressão do receptor do PAF aumenta a letalidade da infecção por bactérias gram-negativas e, ao mesmo tempo, aumenta as defesas do hospedeiro contra pneumonia pneumocócica gram-positiva. Os camundongos com expressão excessiva do receptor do PAF têm hiper-reatividade das vias respiratórias quando são expostos a um estímulo e este efeito provavelmente é mediado pela síntese do TxA_2 e dos CisLTs (Ishii e Shimizu, 2000). A deficiência de PAF-AH foi associada à asma em algumas populações (Stafforini, 2009).

Apesar das amplas implicações dessas observações, os efeitos dos antagonistas do PAF no tratamento dos distúrbios inflamatórios e alérgicos têm sido desapontadores. Embora os antagonistas do PAF revertam a broncoconstrição do choque anafilático e aumentem o índice de sobrevivência nos modelos animais, o impacto destes fármacos nos modelos animais de asma e inflamação é questionável. Do mesmo modo, nos pacientes asmáticos, os antagonistas do PAF inibem parcialmente a broncoconstrição induzida pela exposição ao antígeno, mas não pela estimulação com metacolina, exercícios ou inalação de ar frio. Esses resultados podem refletir a complexidade desses distúrbios e a probabilidade de que outros mediadores contribuam para a inflamação associada a estas condições.

Sistema cardiovascular. O PAF atua como vasodilatador potente na maioria dos leitos vasculares; quando é administrado por via intravenosa, ele causa hipotensão em todas as espécies estudadas. A vasodilatação induzida pelo PAF não depende dos seus efeitos na inervação simpática, no sistema renina-angiotensina ou no metabolismo do araquidonato e provavelmente resulta de uma combinação de ações diretas e indiretas. Alternativamente, o PAF pode causar

vasoconstrição, dependendo da concentração, do leito vascular estudado e da participação das plaquetas ou dos leucócitos. Por exemplo, a administração intracoronária de concentrações muito pequenas do PAF aumenta o fluxo sanguíneo coronariano por um mecanismo dependente da liberação de um vasodilatador derivado das plaquetas. O fluxo sanguíneo coronariano diminui com as doses mais altas em razão da formação de agregados intravasculares de plaquetas e/ou da síntese de TxA_2 . A circulação pulmonar também é contraída pelo PAF e este efeito parece ocorrer por um mecanismo semelhante.

A injeção intradérmica do PAF causa vasoconstrição inicial seguida de uma reação típica de pápula e eritema. O PAF aumenta a permeabilidade vascular e o edema, como também ocorre com a histamina e a bradicinina. O aumento da permeabilidade é atribuído à contração das células endoteliais das vênulas, mas o PAF é três vezes mais potente que a histamina ou a bradicinina.

Plaquetas. O receptor do PAF está expresso constitutivamente na superfície das plaquetas. O PAF estimula vigorosamente a agregação plaquetária *in vitro* e *in vivo*. Embora isso seja realizado por meio da liberação de TxA_2 e do conteúdo dos grânulos plaquetários, o PAF não depende da presença do TxA_2 ou de outros agentes agregantes para produzir seu efeito. A injeção intravenosa do PAF provoca a formação de agregados plaquetários intravasculares e causa trombocitopenia.

Como o PAF é sintetizado pelas plaquetas e estimula sua agregação, alguns autores sugeriram que ele seja o mediador da agregação induzida pela trombina e resistente aos inibidores de COX. Entretanto, nenhum fenótipo hemorrágico ou trombótico foi associado à supressão do receptor do PAF. Além disso, os antagonistas do PAF não conseguem bloquear a agregação induzida pela trombina, ainda que prolonguem o tempo de sangramento e evitem trombose em alguns modelos experimentais. Desse modo, o PAF pode contribuir para a formação dos trombos, mas não funciona como mediador independente da agregação plaquetária.

Leucócitos. O PAF é um ativador potente e comum das células inflamatórias e constitui um foco de convergência entre os sistemas hemostático e imune inato (Zimmerman e cols., 2002). O PAF estimula várias respostas dos leucócitos polimorfonucleares (eosinófilos, neutrófilos e basófilos) quando é produzido em condições fisiológicas e patológicas. O PAF estimula os PMNs a agregarem, a desgranularem e a produzirem radicais livres e LTs. Como o LTB_4 é o mais potente indutor da agregação dos leucócitos, este composto pode mediar os efeitos agregantes do PAF. O PAF é um fator quimiotático potente para eosinófilos, neutrófilos e monócitos e estimula a adesão endotelial dos PMNs, contribuindo com outros sistemas moleculares de adesão para a rolagem, a adesão firme e a migração dos leucócitos através da monocamada endotelial. O PAF também estimula os basófilos a liberarem histamina, ativam os mastócitos e induzem a liberação das citocinas pelos monócitos. Além disso, o PAF estimula a agregação dos monócitos e a desgranulação dos eosinófilos. Quando é administrado por via sistêmica, o PAF causa leucopenia, principalmente à custa dos neutrófilos. A injeção intradérmica causa acumulação de neutrófilos e células mononucleares no local da aplicação. A inalação do PAF estimula a infiltração das vias respiratórias por eosinófilos.

Músculo liso. O PAF geralmente contrai os músculos lisos do trato GI, do útero e dos pulmões. Esse mediador aumenta a amplitude das contrações uterinas espontâneas e os músculos inativos contraem rapidamente com um padrão fásico. Essas contrações são suprimidas pelos inibidores da síntese das PGs. O PAF não afeta os músculos lisos da traqueia, mas contrai a musculatura lisa das vias respiratórias inferiores. A maioria das evidências disponíveis sugere que outro autacoide (p. ex., LTC_4 ou TxA_2) seja responsável

por esse efeito do PAF. Quando é administrado por aerossol, o PAF aumenta a resistência das vias respiratórias e também a reatividade aos agentes broncoconstritores. O PAF também aumenta a secreção de muco e a permeabilidade da microcirculação pulmonar; isto provoca acumulação de líquidos na mucosa e na submucosa dos brônquios e da traqueia.

Estômago. Além de contrair o fundo gástrico, o PAF é o mais potente entre todos os agentes ulcerogênicos conhecidos. Quando é administrado por via intravenosa, ele causa erosões hemorrágicas na mucosa gástrica, que se estendem até a submucosa.

Rim. Quando é infundido dentro dos rins dos animais, o PAF reduz o fluxo sanguíneo renal, a taxa de filtração glomerular, o volume urinário e a excreção de Na^+ , sem alterar a hemodinâmica sistêmica (Lopez-Novoa, 1999). Esses efeitos são resultantes de uma ação direta na circulação renal. O PAF produz um efeito bifásico mediado por seus receptores nas arteríolas aferentes, ou seja, dilatação com concentrações baixas e constrição com concentrações altas. O efeito vasoconstritor parece ser mediado ao menos em parte pelos produtos das COXs, e a vasodilatação é atribuída à estimulação da produção do NO pelo endotélio.

Outros. Os camundongos com expressão excessiva do receptor do PAF desenvolvem espontaneamente tumores melanocíticos. Como mediador potente da angiogênese, o PAF também foi implicado nos cânceres de mama e próstata. A deficiência de PAF-AH foi associada a aumentos discretos de uma variedade de doenças cardiovasculares e trombóticas em algumas populações humanas (Stafforini, 2009). A administração dessa enzima reduz a proliferação da neointima induzida pela lesão e a aterogênese dos camundongos geneticamente suscetíveis, sugerindo a participação do PAF nas doenças cardiovasculares inflamatórias.

Antagonistas do receptor do PAF. Existem vários antagonistas experimentais dos receptores do PAF, que inibem seletivamente suas ações *in vitro* e *in vivo*. Poder-se-ia supor que um antagonista do receptor do PAF seja um anti-inflamatório potente, que poderia ser útil ao tratamento dos distúrbios como asma, sepse e outras doenças nas quais se acredita que o PAF desempenhe alguma função. Contudo, as experiências com seres humanos foram desapontadoras e a eficácia clínica dos antagonistas do PAF ainda não foi confirmada. A atividade da PAF-AH plasmática modula as respostas inflamatórias agudas e crônicas nos modelos animais, indicando que esta possa ser uma alternativa para o desenvolvimento de fármacos anti-inflamatórios. Entretanto, os seres humanos homozigóticos para uma PAF-AH mutante, que acarreta níveis indetectáveis desta enzima no plasma, não desenvolvem inflamação descontrolada (McIntyre e cols., 2009) e, desse modo, a PAF-AH ainda não se materializou como abordagem terapêutica importante.

BIBLIOGRAFIA

- Arehart E, Stitham J, Asselbergs FW, *et al.* Acceleration of cardiovascular disease by a dysfunctional prostacyclin receptor mutation: Potential implications for cyclooxygenase-2 inhibition. *Circ Res*, **2008**, 102:986–993.
- Audoly LP, Rocca B, Fabre JE, *et al.* Cardiovascular responses to the isoprostanes iPF(2alpha)-III and iPE(2)-III are mediated via the thromboxane A(2) receptor in vivo. *Circulation*, **2000**, 101:2833–2840.
- Austin SC, Funk CD. Insight into prostaglandin, leukotriene, and other eicosanoid functions using mice with targeted gene disruptions. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, **1999**, 58: 231–252.
- Bell-Parikh LC, Ide T, Lawson JA, *et al.* Biosynthesis of 15-deoxy-delta12,14-PGJ2 and the ligation of PPARgamma. *J Clin Invest*, **2003**, 112:945–955.
- Bertagnolli MM. Chemoprevention of colorectal cancer with cyclooxygenase-2 inhibitors: Two steps forward, one step back. *Lancet Oncol*, **2007**, 8:439–443.
- Bisogno T. Endogenous cannabinoids: Structure and metabolism. *J Neuroendocrinol*, **2008**, 20(suppl):1–9.
- Brame CJ, Boutaud O, Davies SS, *et al.* Modification of proteins by isoketal-containing oxidized phospholipids. *J Biol Chem*, **2004**, 279:13447–13451.
- Brash AR. Lipoxygenases: Occurrence, functions, catalysis, and acquisition of substrate. *J Biol Chem*, **1999**, 274:23679–23682.
- Brink C, Dahlen SE, Drazen J, *et al.* International Union of Pharmacology XXXVII. Nomenclature for leukotriene and lipoxin receptors. *Pharmacol Rev*, **2003**, 55:195–227.
- Campbell WB, Falck JR. Arachidonic acid metabolites as endothelium-derived hyperpolarizing factors. *Hypertension*, **2007**, 49:590–596.
- Capdevila JH, Falck JR. Biochemical and molecular properties of the cytochrome P450 arachidonic acid monooxygenases. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, **2002**, 68–69:325–344.
- Catella-Lawson F, McAdam B, Morrison BW, *et al.* Effects of specific inhibition of cyclooxygenase-2 on sodium balance, hemodynamics, and vasoactive eicosanoids. *J Pharmacol Exp Ther*, **1999**, 289:735–741.
- Cheng K, Wu TJ, Wu KK, *et al.* Antagonism of the prostaglandin D2 receptor 1 suppresses nicotinic acid-induced vasodilation in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **2006a**, 103:6682–6687.
- Cheng Y, Austin SC, Rocca B, *et al.* Role of prostacyclin in the cardiovascular response to thromboxane A2. *Science*, **2002**, 296:539–541.
- Cheng Y, Wang M, Yu Y, *et al.* Cyclooxygenases, microsomal prostaglandin E synthase-1, and cardiovascular function. *J Clin Invest*, **2006b**, 116:1391–1399.
- Chiang N, Serhan CN, Dahlen SE, *et al.* The lipoxin receptor ALX: Potent ligand-specific and stereoselective actions in vivo. *Pharmacol Rev*, **2006**, 58:463–487.
- Coggins KG, Latour A, Nguyen MS, *et al.* Metabolism of PGE2 by prostaglandin dehydrogenase is essential for remodeling the ductus arteriosus. *Nat Med*, **2002**, 8:91–92.
- Degousee N, Fazel S, Angoulvant D, *et al.* Microsomal prostaglandin E2 synthase-1 deletion leads to adverse left ventricular remodeling after myocardial infarction. *Circulation*, **2008**, 117:1701–1710.
- Dowd NP, Scully M, Adderley SR, *et al.* Inhibition of cyclooxygenase-2 aggravates doxorubicin-mediated cardiac injury in vivo. *J Clin Invest*, **2001**, 108:585–590.
- Drazen JM. Asthma therapy with agents preventing leukotriene synthesis or action. *Proc Assoc Am Physicians*, **1999**, 111: 547–559.
- Evans JF, Ferguson AD, Mosley RT, Hutchinson JH. What's all the FLAP about?: 5-lipoxygenase-activating protein inhibitors for inflammatory diseases. *Trends Pharmacol Sci*, **2008**, 29:72–78.
- Fabre JE, Nguyen M, Athirakul K, *et al.* Activation of the murine EP3 receptor for PGE2 inhibits cAMP production and promotes platelet aggregation. *J Clin Invest*, **2001**, 107:603–610.

- Fam SS, Morrow JD. The isoprostanes: Unique products of arachidonic acid oxidation—A review. *Curr Med Chem*, **2003**, *10*:1723–1740.
- FitzGerald GA. Mechanisms of platelet activation: Thromboxane A₂ as an amplifying signal for other agonists. *Am J Cardiol*, **1991**, *68*:11B–15B.
- FitzGerald GA, Loll P. COX in a crystal ball: Current status and future promise of prostaglandin research. *J Clin Invest*, **2001**, *107*:1335–1337.
- Furstenberger G, Epp N, Eckl KM, *et al.* Role of epidermis-type lipoxygenases for skin barrier function and adipocyte differentiation. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, **2007**, *82*:128–134.
- Grosser T, Fries S, FitzGerald GA. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: Therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest*, **2006**, *116*:4–15.
- Hao CM, Breyer MD. Physiologic and pathophysiologic roles of lipid mediators in the kidney. *Kidney Int*, **2007**, *71*:1105–1115.
- Harris RE, Beebe-Donk J, Doss H, Burr Doss D. Aspirin, ibuprofen, and other non-steroidal anti-inflammatory drugs in cancer prevention: A critical review of non-selective COX-2 blockade (review). *Oncol Rep*, **2005**, *13*:559–583.
- Hirata T, Kakizuka A, Ushikubi F, *et al.* Arg60 to Leu mutation of the human thromboxane A₂ receptor in a dominantly inherited bleeding disorder. *J Clin Invest*, **1994**, *94*:1662–1667.
- Honda Z, Ishii S, Shimizu T. Platelet-activating factor receptor. *J Biochem*, **2002**, *131*:773–779.
- Imig JD, Zhao X, Falck JR, *et al.* Enhanced renal microvascular reactivity to angiotensin II in hypertension is ameliorated by the sulfonimide analog of 11,12-epoxyeicosatrienoic acid. *J Hypertens*, **2001**, *19*:983–992.
- Ishii S, Nagase T, Shimizu T. Platelet-activating factor receptor. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, **2002**, *68–69*:599–609.
- Ishii S, Shimizu T. Platelet-activating factor (PAF) receptor and genetically engineered PAF receptor mutant mice. *Prog Lipid Res*, **2000**, *39*:41–82.
- Kanaoka Y, Boyce JA. Cysteinyl leukotrienes and their receptors: Cellular distribution and function in immune and inflammatory responses. *J Immunol*, **2004**, *173*:1503–1510.
- Kim N, Luster AD. Regulation of immune cells by eicosanoid receptors. *ScientificWorldJournal*, **2007**, *7*:1307–1328.
- King VL, Trivedi DB, Gitlin JM, *et al.* Selective cyclooxygenase-2 inhibition with celecoxib decreases angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm formation in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, **2006**, *26*:1137–1143.
- Kroetz DL, Xu F. Regulation and inhibition of arachidonic acid omega-hydroxylases and 20-HETE formation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, **2005**, *45*:413–438.
- Krowka MJ, Frantz RP, McGoon MD, *et al.* Improvement in pulmonary hemodynamics during intravenous epoprostenol (prostacyclin): A study of 15 patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Hepatology*, **1999**, *30*:641–648.
- Kulkarni SK, Singh VP. Licofelone—A novel analgesic and anti-inflammatory agent. *Curr Top Med Chem*, **2007**, *7*:251–263.
- Kunapuli P, Lawson JA, Rokach J, *et al.* Functional characterization of the ocular prostaglandin f₂alpha (PGF₂alpha) receptor. Activation by the isoprostane, 12-iso-PGF₂alpha. *J Biol Chem*, **1997**, *272*:27147–27154.
- Lawson JA, Rokach J, FitzGerald GA. Isoprostanes: Formation, analysis and use as indices of lipid peroxidation in vivo. *J Biol Chem*, **1999**, *274*:24441–24444.
- LeLeiko RM, Vaccari CS, Sola S, *et al.* Usefulness of elevations in serum choline and free F(2)-isoprostane to predict 30-day cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*, **2009**, *104*:638–643.
- Liu CH, Chang SH, Narko K, *et al.* Overexpression of cyclooxygenase-2 is sufficient to induce tumorigenesis in transgenic mice. *J Biol Chem*, **2001**, *276*:18563–18569.
- Lopez-Novoa JM. Potential role of platelet activating factor in acute renal failure. *Kidney Int*, **1999**, *55*:1672–1682.
- Matsuoka T, Narumiya S. Prostaglandin receptor signaling in disease. *ScientificWorldJournal*, **2007**, *7*:1329–1347.
- McAdam BF, Catella-Lawson F, Mardini IA, *et al.* Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: The human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **1999**, *96*:272–277.
- McIntyre TM, Prescott SM, Stafforini DM. The emerging roles of PAF acetylhydrolase. *J Lipid Res*, **2009**, *50*(suppl): S255–S259.
- McMahon B, Godson C. Lipoxins: Endogenous regulators of inflammation. *Am J Physiol Renal Physiol*, **2004**, *286*:F189–F201.
- Milne GL, Yin H, Morrow JD. Human biochemistry of the isoprostane pathway. *J Biol Chem*, **2008**, *283*:15533–15537.
- Narumiya S, FitzGerald GA. Genetic and pharmacological analysis of prostanoid receptor function. *J Clin Invest*, **2001**, *108*:25–30.
- Ninio E, Tregouet D, Carrier JL, *et al.* Platelet-activating factor acetylhydrolase and PAF-receptor gene haplotypes in relation to future cardiovascular event in patients with coronary artery disease. *Hum Mol Genet*, **2004**, *13*:1341–1351.
- Nüsing RM, Reinalter SC, Peters M, *et al.* Pathogenetic role of cyclooxygenase-2 in hyperprostaglandin E syndrome/antenatal Bartter syndrome: Therapeutic use of the cyclooxygenase-2 inhibitor nimesulide. *Clin Pharmacol Ther*, **2001**, *70*:384–390.
- O'Shaughnessy KM, Karet FE. Salt handling and hypertension. *J Clin Invest*, **2004**, *113*:1075–1081.
- Peters-Golden M, Henderson WR Jr. Leukotrienes. *N Engl J Med*, **2007**, *357*:1841–1854.
- Pettipher R, Hansel TT, Armer R. Antagonism of the prostaglandin D₂ receptors DP₁ and CRTH₂ as an approach to treat allergic diseases. *Nat Rev Drug Discov*, **2007**, *6*:313–325.
- Prescott SM, McIntyre TM, Zimmerman GA, *et al.* Sol Sherry lecture in thrombosis: Molecular events in acute inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, **2002**, *22*:727–733.
- Prescott SM, Zimmerman GA, Stafforini DM, *et al.* Platelet-activating factor and related lipid mediators. *Annu Rev Biochem*, **2000**, *69*:419–445.
- Qian JY, Harding P, Liu Y, *et al.* Reduced cardiac remodeling and function in cardiac-specific EP₄ receptor knockout mice with myocardial infarction. *Hypertension*, **2008**, *51*: 560–566.
- Rocca B, Secchiero P, Ciabattini G, *et al.* Cyclooxygenase-2 expression is induced during human megakaryopoiesis and characterizes newly formed platelets. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **2002**, *99*:7634–7639.
- Salomon RG, Subbanagounder G, O'Neil J, *et al.* Levuglandin E₂-protein adducts in human plasma and vasculature. *Chem Res Toxicol*, **1997**, *10*:536–545.
- Samuelsson B, Morgenstern R, Jakobsson PJ. Membrane prostaglandin synthase-1: A novel therapeutic target. *Pharmacol Rev*, **2007**, *59*:207–224.
- Schuster VL. Prostaglandin transport. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, **2002**, *68–69*:633–647.
- Serhan CN, Chiang N, Van Dyke TE. Resolving inflammation: Dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nat Rev Immunol*, **2008**, *8*:349–361.
- Shimura K, Tamaki K, Sato T, *et al.* Prostacyclin attenuates oxidative damage of myocytes by opening mitochondrial ATP-sensitive K⁺ channels via the EP₃ receptor. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, **2005**, *288*:H2093–H2101.
- Simon DB, Karet FE, Hamdan JM, *et al.* Bartter's syndrome, hypokalaemic alkalosis with hypercalciuria, is caused by mutations in the Na-K-2Cl cotransporter NKCC2. *Nat Genet*, **1996**, *13*:183–188.
- Sinal CJ, Miyata M, Tohkin M, *et al.* Targeted disruption of soluble epoxide hydrolase reveals a role in blood pressure regulation. *J Biol Chem*, **2000**, *275*:40504–40510.

- Smith WL, DeWitt DL, Garavito RM. Cyclooxygenases: Structural, cellular, and molecular biology. *Annu Rev Biochem*, **2000**, 69:145–182.
- Smith WL, Langenbach R. Why there are two cyclooxygenase isozymes. *J Clin Invest*, **2001**, 107:1491–1495.
- Smyth EM, FitzGerald GA. Prostaglandin mediators. In: Bradshaw RA, Dennis EA, eds. *Handbook of Cell Signaling*. Elsevier, **2009**.
- Smyth EM, Grosser T, Wang M, *et al*. Prostanoids in health and disease. *J Lipid Res*, **2009**, 50(suppl):S423–S428.
- Stafforini DM. Biology of platelet-activating factor acetylhydrolase (PAF-AH, lipoprotein associated phospholipase A2). *Cardiovasc Drugs Ther*, **2009**, 23:73–83.
- Stafforini DM, McIntyre TM, Zimmerman GA, *et al*. Platelet-activating factor, a pleiotrophic mediator of physiological and pathological processes. *Crit Rev Clin Lab Sci*, **2003**, 40: 643–672.
- Stafforini DM, Sheller JR, Blackwell TS, *et al*. Release of free F2-isoprostanes from esterified phospholipids is catalyzed by intracellular and plasma platelet-activating factor acetylhydrolases. *J Biol Chem*, **2006**, 281:4616–4623.
- Tai HH, Ensor CM, Tong M, *et al*. Prostaglandin catabolizing enzymes. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, **2002**, 68–69: 483–493.
- Terry MB, Gammon MD, Zhang FF, *et al*. Association of frequency and duration of aspirin use and hormone receptor status with breast cancer risk. *JAMA*, **2004**, 291:2433–2440.
- Tilley SL, Coffman TM, Koller BH. Mixed messages: Modulation of inflammation and immune responses by prostaglandins and thromboxanes. *J Clin Invest*, **2001**, 108:15–23.
- Toda A, Yokomizo T, Shimizu T. Leukotriene B4 receptors. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, **2002**, 68–69:575–585.
- Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol*, **1971**, 231: 232–235.
- Wang M, Lee E, Song W, *et al*. Microsomal prostaglandin E synthase-1 deletion suppresses oxidative stress and angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm formation. *Circulation*, **2008**, 117:1302–1309.
- Wang M, Zukas AM, Hui Y, *et al*. Deletion of microsomal prostaglandin E synthase-1 augments prostacyclin and retards atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **2006**, 103:14507–14512.
- Woodward DF, Carling RW, Cornell CL, *et al*. The pharmacology and therapeutic relevance of endocannabinoid derived cyclo-oxygenase (COX)-2 products. *Pharmacol Ther*, **2008**, 120:71–80.
- Zhang Z, Vezza R, Plappert T, *et al*. COX-2-dependent cardiac failure in Gh/tTG transgenic mice. *Circ Res*, **2003**, 92:1153–1161.
- Zimmerman GA, McIntyre TM, Prescott SM, Stafforini DM. The platelet-activating factor signaling system and its regulators in syndromes of inflammation and thrombosis. *Crit Care Med* **2002**, 30(suppl):S294–S301.

Agentes anti-inflamatórios, antipiréticos e analgésicos; farmacoterapia da gota

Tilo Grosser, Emer Smyth e Garret A. FitzGerald

Neste capítulo descreveremos os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) empregados no tratamento da inflamação, da dor e da febre e os fármacos usados para a hiperuricemia e gota.

Os AINEs tradicionais (AINEts), mais comumente disponíveis agem inibindo as prostaglandinas sintases (PG) G/H, enzimas conhecidas coloquialmente como ciclo-oxigenases (COX; ver Capítulo 33). Supõe-se que a inibição da ciclo-oxigenase 2 (COX-2) medeia em grande parte as ações antipiréticas, analgésicas e anti-inflamatórias dos AINEts, ao passo que a inibição simultânea da ciclo-oxigenase 1 (COX-1) responde em grande parte, mas não exclusivamente, pelos efeitos adversos indesejáveis sobre o trato GI. Os inibidores seletivos da COX-2 (celecoxibe, etoricoxibe, lumiracoxibe), uma subclasse dos AINEs, também são discutidos. O ácido acetilsalicílico, que acetila irreversivelmente a COX, é discutido juntamente com as várias subclasses de AINEts, incluindo os derivados do ácido propiônico (ibuprofeno, naproxeno), os derivados do ácido acético (indometacina) e os ácidos enólicos (*piroxicam*), todos competindo de modo reversível com o ácido araquidônico (AA) como substrato do local ativo da COX-1 e da COX-2. O paracetamol (acetaminofeno) é um anti-inflamatório muito fraco, sendo eficaz como antipirético e analgésico em doses típicas que inibem parcialmente as COX. O paracetamol tem menos efeitos colaterais gastrointestinais que os AINEts.

História. A história do ácido acetilsalicílico é um exemplo interessante da translação de um composto desde o reino do folclore herbáceo para a terapêutica contemporânea. O uso da casca e das folhas do salgueiro para aliviar a febre foi atribuído a Hipócrates, embora tenha sido mais claramente documentado pelo Reverendo Edmundo Stone em uma carta de 1763 ao presidente da Royal Society. Propriedades similares foram atribuídas a poções elaboradas com a chamada rainha-dos-prados (*Spiraea ulmaria*), da qual deriva o nome aspirina* (ácido acetilsalicílico). A salicina foi cristalizada em 1829 por Leroux e, em 1836, Pina isolou o ácido salicílico. Em 1859 Kolbe sintetizou o ácido salicílico, que foi produzido industrialmente por

volta de 1874 e logo estava sendo usado para o tratamento da febre reumática e da gota e como um antipirético geral. Entretanto, seu sabor desagradável e seus efeitos GI adversos o tornaram difícil de tolerar além de curtos períodos. Em 1899, Hoffmann, um químico dos Laboratórios Bayer, procurou melhorar o perfil de efeitos adversos do ácido salicílico (que seu pai estava tomando com dificuldade para tratar uma artrite). Hoffmann acabou por descobrir os trabalhos prévios do químico francês Gerhardt, que tinha acetilado o ácido salicílico em 1853, aparentemente minimizando seu perfil de efeitos adversos sem, no entanto, provar sua eficácia, tendo por isso abandonado o projeto. Hoffmann retomou a questão e a Bayer começou a testar o ácido acetilsalicílico (AAS*) em animais por volta de 1899 — a primeira vez que um fármaco foi testado em animais em um contexto industrial —, promovendo logo depois estudos em seres humanos e a comercialização do ácido acetilsalicílico.

O paracetamol foi usado pela primeira vez na medicina por von Mering em 1893. No entanto, ele ganhou popularidade somente após 1949, quando foi reconhecido como o principal metabólito ativo tanto da acetanilida como da fenacetina. A acetanilida é o membro original deste grupo de fármacos. Foi introduzido na medicina em 1886 sob o nome de antifebrina por Cahn e Hepp, que haviam descoberto sua ação antipirética acidentalmente. No entanto, a acetanilida mostrou-se excessivamente tóxica. Uma série de derivados químicos foi desenvolvida e testada. Um dos mais satisfatórios destes foi a fenacetina. Ela foi introduzida na terapêutica em 1887 e amplamente empregada em misturas analgésicas, até ser implicada na nefropatia, anemia hemolítica e câncer de bexiga por uso abusivo de analgésico; ela foi retirada do mercado em 1980. A discussão sobre sua farmacologia pode ser encontrada em edições anteriores deste livro.

Inflamação, dor e febre

Inflamação. O processo inflamatório é a resposta a um estímulo prejudicial. Ele pode ser evocado por uma grande variedade de agentes nocivos (p. ex., infecções, anticorpos, ferimentos físicos). A capacidade de montar uma resposta inflamatória é essencial para a sobrevivência ao se enfrentar patógenos do meio ambiente e lesões; em algumas situações e doenças, a resposta inflamatória pode ser exagerada e sustentada sem benefício aparente e até mesmo com consequências adversas graves. Não importa qual é o estímulo inicial, os sintomas inflamatórios

* N. de R.T. Nos EUA, o ácido acetilsalicílico é conhecido como aspirina. No Brasil, preferimos não usar este nome, pois existe uma preparação de ácido acetilsalicílico registrada com este nome comercial.

* N. de R.T. Também em relação a AAS, abreviatura de ácido acetilsalicílico, preferimos não usá-la pois existe no Brasil um medicamento (que não é genérico) com este nome comercial.

clássicos incluem calor, dor, rubor e tumor. A resposta inflamatória é caracterizada mecanicamente por uma vasodilatação local transitória e aumento da permeabilidade capilar, infiltração de leucócitos e células fagocíticas e degeneração tecidual e fibrose.

Muitas moléculas estão envolvidas na promoção e na resolução do processo inflamatório (Nathan, 2002). A histamina foi um dos primeiros mediadores identificados do processo inflamatório. Embora vários antagonistas dos receptores da histamina H1 estejam disponíveis, eles somente são úteis para o tratamento de eventos vasculares na fase transitória inicial de inflamação (ver Capítulo 32). A bradicinina e 5-hidroxitriptamina (serotonina, 5-HT) também podem desempenhar um papel, mas seus antagonistas melhoram apenas determinados tipos de resposta inflamatória (ver Capítulo 32). Os leucotrienos (LT) exercem ações pró-inflamatórias e antagonistas dos receptores LT (montelukaste e zafirlucaste) e foram aprovados para o tratamento da asma (ver Capítulos 33 e 36). Outro autacoide lipídico, o fator ativador de plaquetas (PAF), tem sido apontado como um importante mediador de inflamação; no entanto, os inibidores da síntese de PAF e os antagonistas do receptor de PAF revelaram-se decepcionantes no tratamento de inflamação (ver Capítulo 33).

A biossíntese de prostanoídes é significativamente aumentada em tecidos inflamados. Inibidores da COX, que deprimem a formação de prostanoídes, são agentes anti-inflamatórios eficazes e amplamente utilizados, destacando o papel geral de prostanoídes como mediadores pró-inflamatórios. A rápida indução de COX-2 em tecidos inflamados e células infiltrantes serviram de justificativa para o desenvolvimento de inibidores seletivos da COX-2 para o tratamento da inflamação (ver Capítulo 33). Embora COX-2 seja a principal fonte de prostanoídes pró-inflamatórios, a COX-1 também contribui (McAdam e cols., 2000). Ambas as isoenzimas COX são expressas em células inflamatórias circulantes *ex vivo*, e COX-1 é responsável por aproximadamente 10-15% da formação de PG induzida por lipopolissacarídeos em voluntários. As respostas inflamatórias deficientes têm sido relatadas nos modelos murinos deficientes de COX-1 e COX-2, embora haja divergências entre elas quanto ao curso de tempo e intensidade (Langenbach e cols., 1999; Ballou e cols., 2000; Yu e cols., 2005). Os dados em humanos são compatíveis com o conceito de que os produtos derivados da COX-1 desempenham um papel dominante na fase inicial de uma resposta inflamatória aguda, enquanto COX-2 é suprarregulada em algumas horas.

A prostaglandina E_2 (PGE_2) e a prostaciclina (PGI_2) são os principais prostanoídes que medeiam a inflamação. Elas aumentam o fluxo sanguíneo local, a permeabilidade vascular e a infiltração de leucócitos através da ativação de seus respectivos receptores, EP_2 e IP (ver Tabela 33-1 e a Figura 33-4). PGD_2 , um dos principais produtos dos mastócitos, contribui para inflamação nas respostas alérgicas, especialmente no pulmão. A ativação de seu receptor DP_1 aumenta a perfusão e a permeabilidade vascular e promove a diferenciação de células

T_H2 . PGD_2 também pode ativar células T_H2 maduras e eosinófilos através de seu receptor DP_2 (Pettipher e cols., 2007). Os antagonistas de DP_2 podem revelar-se úteis no tratamento da inflamação das vias respiratórias.

A ativação de células endoteliais desempenha um papel importante no direcionamento das células circulantes para locais inflamatórios. A adesão celular ocorre por meio do reconhecimento das glicoproteínas da superfície da célula e dos carboidratos em células circulantes, devido ao aumento da expressão de moléculas de adesão em células residentes. Assim, a ativação endotelial resulta em adesão de leucócitos, pois os leucócitos reconhecem selectina L e P recentemente expressas; outras interações importantes incluem aquelas da E-selectina expressa pelo endotélio com Lewis X sialilado e outras glicoproteínas na superfície de molécula de adesão intercelular endotelial (ICAM)-1 com as integrinas dos leucócitos.

O recrutamento de células inflamatórias para os locais de lesão também envolve as interações combinadas de vários tipos de mediadores solúveis. Estes incluem o fator de complemento C5a, FAP, e o eicosanoide LTB_4 (ver Capítulo 33). Todos podem agir como agonistas quimiotáticos. Várias citocinas também desempenham um papel essencial na orquestração do processo inflamatório, especialmente o fator de necrose tumoral (TNF) (Dempsey e cols., 2003) e interleucina-1 (IL-1) (O'Neill, 2008). Elas são secretadas por monócitos, macrófagos, adipócitos e outras células. Trabalhando em conjunto umas com as outras e com várias citocinas e fatores de crescimento (como a IL-6, IL-8 e fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos [GM-CSF]; ver Capítulos 32, 33 e 35), elas induzem a expressão gênica e a síntese proteica — incluindo a expressão de COX-2, moléculas de adesão e proteínas de fase aguda — em uma variedade de células para mediar e promover a inflamação.

O TNF é composto de duas proteínas intimamente relacionadas: TNF madura ($TNF-\alpha$) e linfotoxina ($TNF-\beta$), ambas reconhecidas por receptores de TNF, um receptor do tipo 1 de 75 kd e um receptor do tipo 2 de 55 kd (Dempsey e cols., 2003). Os bloqueadores de $TNF-\alpha$ (ver Capítulo 35) são usados para tratar doenças inflamatórias, incluindo artrite reumatoide, artrite idiopática juvenil, psoríase e artrite psoriática, espondilite anquilosante e doença de Crohn. Os bloqueadores de $TNF-\alpha$ enquadram-se na categoria de fármacos antirreumáticos modificadores da doença (FARMD), pois reduzem a atividade da doença na artrite reumatoide e retardam a progressão da destruição dos tecidos artríticos. Os AINEs geralmente não são considerados FARMD.

O IL-1 é composto por dois polipeptídeos distintos (IL-1 α e IL-1 β) que ligam-se a um receptor de IL-1 do tipo 1 de 80 kd e um receptor de IL-1 do tipo 2 de 68 kd, que estão presentes em diferentes tipos de células (O'Neill, 2008). Os níveis plasmáticos de IL-1 são aumentados em pacientes com inflamação ativa. Um antagonista do receptor IL-1 de ocorrência natural (IL-1ra) compete com IL-1 para ligação ao receptor e bloqueia a atividade da IL-1 *in vitro* e *in vivo*. IL-1ra é frequentemente encontrada em níveis elevados em pacientes com várias infecções ou doenças inflamatórias e podem agir para limitar a extensão da resposta inflamatória. Estudos

clínicos sugerem que a administração de uma forma recombinante de IL-1ra (anaquinra, ver Capítulo 35) antagoniza a ação de IL-1 em seu receptor e, assim, inibe a progressão de danos estruturais associados à artrite reumatoide ativa e outras condições inflamatórias. O canaquinumabe é um anticorpo monoclonal da IL-1 β recentemente aprovado para duas formas de síndrome periódica associada a criopirina: síndrome autoinflamatória familiar ao frio e síndrome de Muckle-Wells (ver Capítulo 35).

Outras citocinas e fatores de crescimento (p. ex., IL-2, IL-6, IL-8, a GM-CSF) contribuem para as manifestações da resposta inflamatória. As concentrações de muitos destes fatores são aumentadas na sinóvia de pacientes com artrite inflamatória. Os glicocorticoides interferem na síntese e nas ações de citocinas, tais como IL-1 ou TNF- α (ver Capítulo 35). Embora algumas das ações dessas citocinas sejam acompanhadas pela liberação de PGs e tromboxano A₂ (TxA₂), os inibidores da COX parecem bloquear apenas seus efeitos pirogênicos. Além disso, muitas das ações das PG são inibidoras da resposta imune, incluindo a supressão da função das células T auxiliares e células B e inibição da produção de IL-1 (ver Capítulo 33). Outras citocinas e fatores de crescimento combatem os efeitos e iniciam a resolução da inflamação. Essas incluem fator de crescimento transformador β_1 (TGF- β_1), que aumenta a formação de matriz extracelular e age como um imunossupressor; IL-10, que diminui a formação de citocinas e PGE₂ por inibição de monócitos e interferona gama (IFN- γ), que possui atividade mielossupressora e inibe a síntese de colágeno e produção de colagenase pelos macrófagos.

Várias citocinas, como IL-1 e TNF- α , foram encontradas na membrana sinovial reumatoide. A artrite reumatoide parece ser uma doença autoimune causada em grande parte por células T ativadas, dando origem a citocinas derivadas das células T, tais como IL-1 e TNF- α . A ativação das células B e a resposta humoral também são evidentes, embora a maioria dos anticorpos gerados seja de imunoglobulinas G de especificidade desconhecida, aparentemente provocadas pela ativação policlonal de células B em vez de uma resposta a um antígeno específico (Brennan e McInnes, 2008).

Dor. Nociceptores, terminais periféricos de fibras aferentes primárias que percebem a dor, podem ser ativados por vários estímulos, como calor, ácidos ou pressão. Os mediadores inflamatórios liberados a partir de células não neuronais durante a lesão tecidual aumentam a sensibilidade dos nociceptores e potencializam a percepção da dor. Alguns dos principais componentes deste “mélange” inflamatória são bradicinina, H⁺, neurotransmissores como a serotonina e ATP, neutrofinas (fator de crescimento neural), LT PG. As citocinas parecem liberar PG e alguns dos outros mediadores. Os neuropeptídeos, como a substância P e o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), também podem estar envolvidos na provocação da dor (ver Capítulo 18).

PGE₂ e PGI₂ reduzem o limiar para estimulação de nociceptores, provocando *sensibilização periférica*

(Lopshire e Nicol, 1998; Pulichino e cols., 2006). Assim, PGE₂ promove — provavelmente através de seus receptores, EP₁ e EP₄ — fosforilação do receptor potencial transitório V₁ e outros canais iônicos nos nociceptores e aumenta a excitabilidade de sua membrana terminal. Acredita-se que a reversão da sensibilização periférica representa a base mecânica para o componente periférico da atividade analgésica dos AINEs. AINEs também têm ações centrais importantes na medula espinal e no cérebro. COX-1 e COX-2 são expressas na medula espinal sob condições basais e liberação de PG em resposta aos estímulos dolorosos periféricos (Vanegas e Schaible, 2001). A PGE₂ centralmente ativa e talvez também PGD₂, PGI₂ e PGF_{2 α} contribuem para a *sensibilização central*, um aumento na excitabilidade dos neurônios do corno dorsal espinal que provocam hiperalgesia e alodinia, em parte por desinibição das vias glicinérgicas (Reinold e cols., 2005).

A COX-2 basal, expressa tanto em neurônios quanto em células da glia, contribui para a sensibilização central na fase inicial da inflamação periférica. A COX-2 é amplamente suprarregulada na medula espinal em algumas horas contribuindo para a sensibilização central prolongada (Samad e cols., 2001). Um papel para a COX-1 na nocicepção foi implicado pelos camundongos com supressão de COX-1, que mostram maior tolerância aos estímulos dolorosos (Ballou e cols., 2000). Esta isoforma é predominante em neurônios do gânglio da raiz dorsal. A sensibilização central reflete a plasticidade do sistema nociceptivo que é invocado pela lesão. Isso em geral é reversível em horas ou dias após respostas adequadas do sistema nociceptivo (p. ex., na dor pós-operatória). No entanto, doenças inflamatórias crônicas podem causar alteração persistente da arquitetura do sistema nociceptivo, o que pode levar a mudanças duradouras na sua responsividade. Estes mecanismos contribuem para a dor crônica.

Febre. A regulação da temperatura corporal requer um equilíbrio delicado entre a produção e a perda de calor; o hipotálamo regula o ponto estabelecido em que a temperatura do corpo é mantida. Este ponto definido tem febre elevada, que reflete uma infecção ou resulta de lesão tecidual, inflamação, rejeição do enxerto ou malignidade. Todas estas condições reforçam a formação de citocinas como IL-1 β , IL-6, TNF- α e interferonas, que funcionam como pirogênicos endógenos. A fase inicial da resposta de termoregulação a esses pirogênicos é considerada mediada pela liberação de ceramida nos neurônios da área pré-óptica na região anterior do hipotálamo (Sanchez-Alavez e cols., 2006). A resposta tardia é mediada por indução coordenada de COX-2 e PGE sintase-1 microsômica (mPGES-1) no endotélio dos vasos sanguíneos na região do hipotálamo formando PGE₂ (Engblom e cols., 2003). PGE₂ pode atravessar a barreira hematoencefálica e atua sobre receptores EP₃ e talvez receptores EP₁ em neurônios termossensíveis. Isto provoca o hipotálamo para que eleve a temperatura corporal, promovendo um aumento na geração de calor e uma diminuição na perda de calor. Os AINEs suprimem esta resposta inibindo a síntese de PGE₂.

FÁRMACOS ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES

Os AINEs são tradicionalmente agrupados por suas características químicas. Após o desenvolvimento dos inibidores seletivos da COX-2, surgiu a classificação em AINEs, que inibem tanto COX-1 quanto COX-2, e AINEs seletivos para COX-2. Inicialmente, apenas agentes projetados especificamente para a finalidade de inibição seletiva de COX-2 — coloquialmente chamados de coxibes — foram atribuídos ao grupo de AINEs seletivos para COX-2. No entanto, alguns AINEs mais antigos (p. ex., diclofenaco, meloxicam, nimessulida) mostram um grau de seletividade para COX-2 semelhante ao do primeiro coxibe, celecoxibe. Assim, esses fármacos poderiam ser mais bem classificados como AINEs seletivos para COX-2, embora este não seja, por enquanto, comum (Figura 34-1). Outras classificações de AINEs foram desenvolvidas com base na meia-vida, tais como aqueles com meias-vidas mais curtas (< 6 h) ou mais longas (> 10 h) (Figura 34-1).

A maioria dos AINEs é de inibidores ativos locais competitivos, reversíveis das enzimas COX. No entanto,

o ácido acetilsalicílico acetila as isoenzimas e inibe-as de maneira irreversível; assim, o ácido acetilsalicílico frequentemente é distinguido dos AINEs. Da mesma maneira, o paracetamol, que é antipirético e analgésico, mas desprovido de atividade anti-inflamatória, também é convencionalmente segregado do grupo, apesar de compartilhar muitas propriedades com AINEs relevantes para sua ação clínica *in vivo*.

Química. Os AINEs são um grupo quimicamente heterogêneo de compostos que, no entanto, compartilham determinadas ações terapêuticas e efeitos adversos. A classe inclui os derivados do ácido salicílico (por exemplo, ácido acetilsalicílico, diflunisal), ácido propiônico (p. ex., naproxeno, ibuprofeno, flurbiprofeno, cetoprofeno), ácido acético (p. ex., indometacina, etodolaco, diclofenaco, cetorolaco), ácido fenólico (p. ex., piroxicam, fenilbutazona), ácido fenâmico (p. ex., ácido mefenâmico, ácido meclofenâmico), alcanonas (nabumetona) e compostos diaril-heterocíclicos (p. ex., celecoxibe, valdecoxibe, rofecoxibe) (Figura 34-1).

A maioria dos compostos AINEs é de ácidos orgânicos com valores de pK_a relativamente baixos (Figura 34-1). Mesmo o fármaco precursor não ácido nabumetona é convertido em um derivado ativo do ácido acético *in vivo*. Assim como os ácidos orgânicos, os compostos em geral são bem absorvidos por via oral, altamente ligados às proteínas plasmáticas e excretados por filtração glomerular e

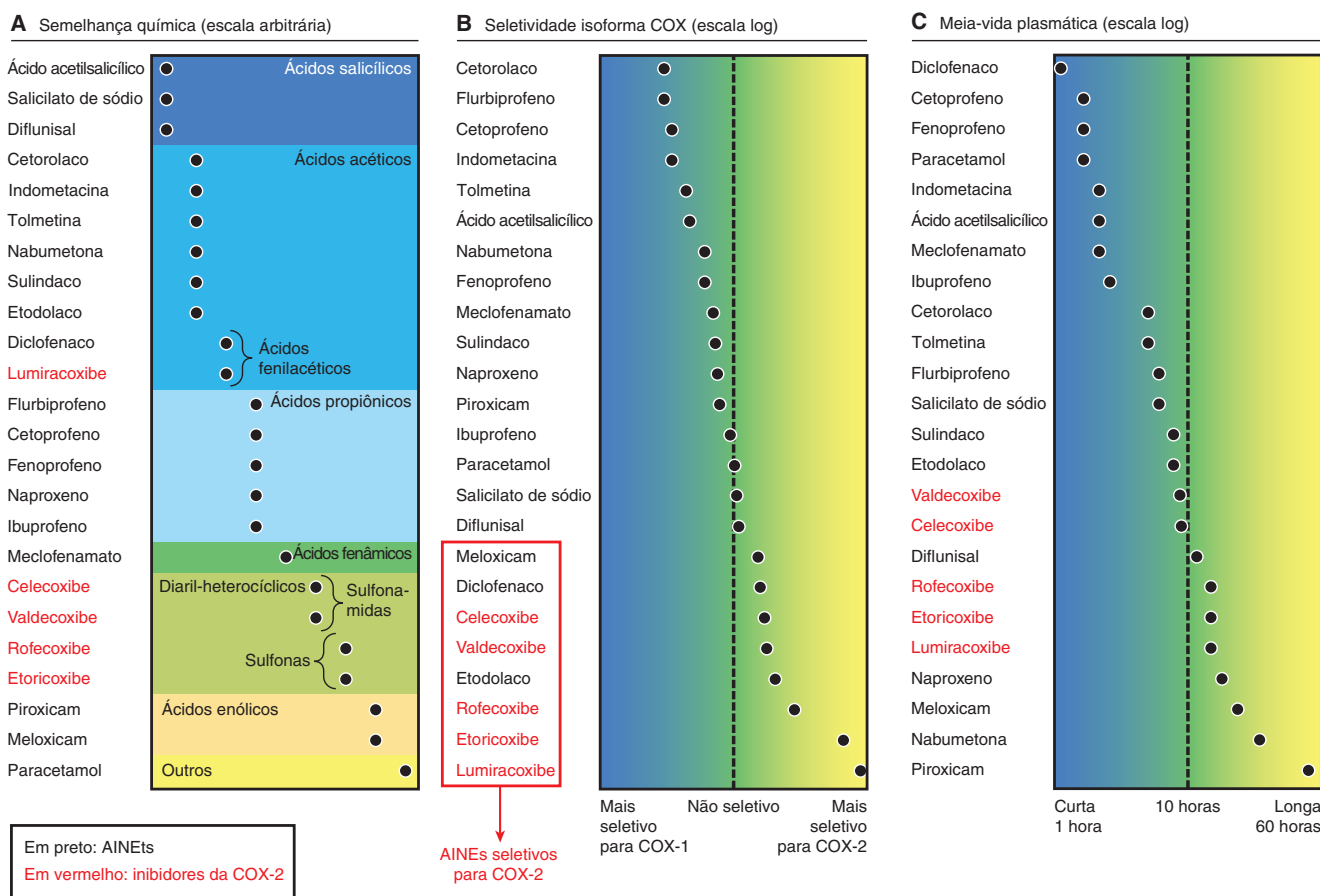


Figura 34-1 Classificação dos AINEs por semelhança química (painel A), seletividade da isoforma da ciclo-oxigenase (COX) (painel B) e meia-vida plasmática (painel C). O quadro da seletividade de COX foi elaborado a partir de dados publicados em Warner e cols., 1999 e FitzGerald e Patrono, 2001. AINEs, fármacos anti-inflamatórios não esteroides tradicionais.

por secreção tubular. Eles também se acumulam em locais de inflamação, onde o pH é mais baixo, confundindo potencialmente a relação entre concentrações plasmáticas e duração do efeito do fármaco. A maioria dos AINEs seletivos para COX-2 é de compostos diaril-heterocíclicos com um grupo lateral relativamente volumoso, que se alinha com uma bolsa lateral grande no canal de ligação AA de COX-2, mas impede sua orientação ideal no canal de ligação menor de COX-1 (Figura 34-2) (Smith e cols., 2000). Tanto os AINEs quanto os AINEs seletivos para COX-2 geralmente são fármacos hidrofóbicos, uma característica que possibilita que eles acessem o canal de ligação hidrofóbico de aradonato e resulta em características farmacocinéticas partilhadas. Novamente, o ácido acetilsalicílico e o paracetamol são exceções dessa regra.

Mecanismo de ação

Inibição da ciclo-oxigenase. Os principais efeitos terapêuticos dos AINEs derivam da sua capacidade de inibir a produção de PG. A primeira enzima na via sintética das PG é COX, também conhecida como PG G/H sintase. Essa enzima converte o AA nos intermediários instáveis PGG₂ e PGH₂, além de promover a produção de prostanoídes, TxA₂ e de uma variedade de PG (ver Capítulo 33).

Existem duas formas de COX, COX-1 e COX-2. A COX-1, expressa de maneira constitutiva na maioria das células, é a fonte dominante (mas não exclusiva) de prostanoídes para funções de manutenção, como a citoproteção epitelial gástrica e hemostasia. Em contrapartida, COX-2, induzida por citocinas, estresse de cisalhamento e promotores de tumor, é a fonte mais importante de formação de prostanoídes na inflamação e talvez no câncer (ver Capítulo 33). No entanto, ambas as enzimas contribuem para a geração de prostanoídes autorreguladores e homeostáticos e ambos podem contribuir para a formação de prostanoide nas síndromes de inflamação humana e dor (ver “Inflamação e Dor” no começo deste capítulo).

De maneira importante, COX-1 é expresso como a isoforma constitutiva dominante nas células epiteliais gástricas e é considerada a principal fonte de formação de PG citoprotetora. A inibição da COX-1 nesse local é tida como, em grande parte, a responsável pelos eventos gástricos adversos que complicam o tratamento com os AINEs, fornecendo assim a razão para o desenvolvimento de AINEs específicos para a inibição da COX-2 (FitzGerald e Patrono, 2001).

O ácido acetilsalicílico e os AINEs inibem as enzimas COX e a produção de PG; eles não inibem as vias da lipo-oxigenase (LOX) no metabolismo do AA e por isso não suprimem a formação de LT (ver Capítulo 33). Os glicocorticoides suprimem a expressão induzida de COX-2 e portanto a produção de prostaglandinas mediada por COX-2. Eles também inibem a ação da PLA₂, que libera AA a partir das membranas celulares. Tais efeitos contribuem para as ações anti-inflamatórias dos glicocorticoides (ver Capítulo 35).

Em concentrações mais elevadas, os AINEs também são conhecidos por reduzir a produção de radicais superóxido, induzir apoptose, inibir a expressão de moléculas de adesão, diminuir a NO sintase, diminuir as citocinas pró-inflamatórias (p. ex., TNF- α , IL-1), modificar atividade linfocítica e alterar as funções *in vitro* da membrana celular. No entanto, há opiniões diferentes sobre se qualquer dessas ações pode contribuir para a atividade anti-inflamatória dos AINEs (Vane e Botting, 1998) em concentrações atingidas durante a dosagem clínica. A hipótese de que suas ações anti-inflamatórias nos seres humanos derivam apenas de inibição de COX isoladamente não foi rejeitada com base em evidências atuais.

Estudos observacionais sugerem que o paracetamol, um agente anti-inflamatório muito fraco na dose típica de 100 mg, está associado a incidência reduzida de efeitos adversos gastrointestinais se comparado com os AINEs. Nessa dose, o paracetamol inibe ambas as COX em aproximadamente 50%. A capacidade do paracetamol de inibir a enzima é condicionada pelo tom de peróxido do

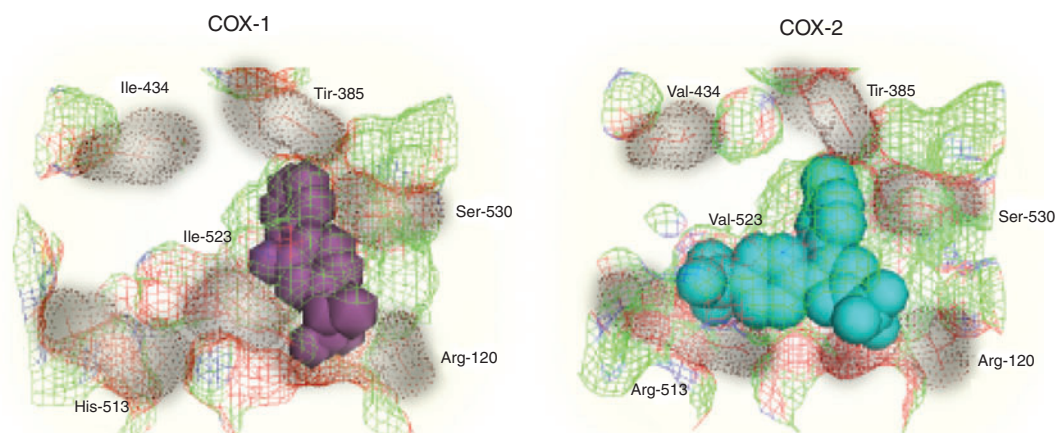


Figura 34-2 Base estrutural para inibição seletiva de ciclo-oxigenase-2. Os centros ativos de COX-1 e COX-2 são mostrados cristalizados com o inibidor não seletivo flurbiprofeno (COX-1) (Picot e cols., 1994) e o inibidor experimental de COX-2 SC-558 (Kurumbail e cols., 1996). O centro ativo de COX-2 é caracterizado por uma bolsa lateral maior, que pode acomodar moléculas com cadeias laterais mais volumosas que COX-1. (Cortesia de Dr. Vineet Sangar.)

ambiente imediato (Boutud e cols., 2002). Isso pode explicar em parte a atividade anti-inflamatória precária do paracetamol, porque os locais de inflamação em geral contêm concentrações aumentadas de peróxidos gerados por leucócitos.

Inibição irreversível de ciclo-oxigenase pelo ácido acetilsalicílico. O ácido acetilsalicílico modifica de maneira covalente a COX-1 e a COX-2, inibindo de modo irreversível sua atividade COX-. Isto é uma importante distinção com relação a todos os outros AINEs, porque a duração dos efeitos do ácido acetilsalicílico relaciona-se com a taxa de rotatividade das COXs em diferentes tecidos alvo. A duração dos efeitos dos outros AINEs que não o ácido acetilsalicílico, que inibem de modo competitivo os locais ativos das enzimas COX, relaciona-se com o curso temporal da eliminação do fármaco. A importância da rotatividade da enzima na recuperação de uma ação do ácido acetilsalicílico é mais notável nas plaquetas que, não sendo nucleadas, têm uma capacidade notavelmente limitada de síntese proteica. Assim, as consequências da inibição da COX-1 nas plaquetas (a COX-2 é expressa em megacariócitos e talvez em formas plaquetárias imaturas) persistem por toda a vida da plaqueta. A inibição da formação de TXA₂ dependente de COX-1 nas plaquetas é, portanto, cumulativa com doses repetidas de ácido acetilsalicílico (tão baixas quanto 30 mg/dia) e levam 8-12 dias — o tempo de rotatividade das plaquetas — para desaparecer completamente após o tratamento ser interrompido. De maneira importante, mesmo um acúmulo de plaquetas parcialmente recuperado — apenas alguns dias após a última dose de ácido acetilsalicílico — pode possibilitar recuperação de integridade hemostática suficiente para alguns tipos de cirurgia eletiva que deva ser realizada. No entanto, uma função plaquetária parcial como essa também pode predispor pacientes que não aderem ao tratamento a eventos trombóticos.

As COXs configuram-se de tal modo que o local ativo é alcançado pelo substrato AA através de um canal hidrofóbico. O ácido acetilsalicílico acetila a serina 529 da COX-1, localizada em situação alta no canal hidrofóbico. A interposição de um volumoso resíduo acetilado impede a ligação do AA com o local ativo da enzima, impedindo assim que ela elabore as prostaglandinas. O ácido acetilsalicílico acetila uma serina homóloga na posição 516 da COX-2. Embora a modificação covalente da COX-2 pelo ácido acetilsalicílico também bloqueie a atividade COX dessa isoforma, uma interessante propriedade, não compartilhada pela COX-1, é a de que a COX-2 acetilada sintetiza o ácido 15(R)-hidroxieicosatetraenoico [15(R)-HETE], que pode ser metabolizado, pelo menos *in vitro*, pela 5-LOX para dar origem à 15-epilipoxina A₄, que tem potentes propriedades anti-inflamatórias (ver Capítulo 33). Doses repetidas de ácido acetilsalicílico, que de forma aguda não inibiriam completamente o TXA₂ derivado da COX-1 nas plaquetas, podem exercer um efeito cumulativo que resulta no bloqueio completo. Isso foi demonstrado em ensaios randomizados com doses tão baixas como de 30 mg/dia. Entretanto, a maioria dos ensaios clínicos demonstrando cardioproteção pelo ácido acetilsalicílico em doses baixas usou doses na faixa de 75-81 mg/dia.

A sensibilidade especial das plaquetas à inibição por essas doses baixas de ácido acetilsalicílico relaciona-se com a inibição das plaquetas em situação pré-sistêmica, na circulação portal, antes que o ácido acetilsalicílico seja desacetilado em salicilato na primeira passagem através do fígado (Pederson e FitzGerald, 1984). Ao contrário do ácido acetilsalicílico, o ácido salicílico não tem a capacidade de acetilar, sendo um inibidor competitivo reversível e fraco da COX. Os derivados do ácido salicílico, mas não o próprio ácido, estão disponíveis para uso clínico. A ausência de acetilação frequentemente é usada como justificativa para preferir o trisalicilato ou salsalato em detrimento do ácido acetilsalicílico em pacientes pré-cirúrgicos. Altas doses de salicilato inibem a ativação do NFκB *in vitro*, mas a relevância dessa propriedade nas concentrações obtidas *in vivo* não é clara (Yin e cols., 1998). O ácido salicílico também pode inibir a expressão de COX-2 ao interferir na ligação do fator de transcrição da proteína β intensificadora de ligação/CCAAT ao promotor de COX-2 (Cieslik e cols., 2002). Isso foi observado *in vitro* em concentrações de ácido salicílico que são atingidas em seres humanos.

Inibição seletiva de ciclo-oxigenase. O uso terapêutico de AINEs é limitado pela sua tolerabilidade GI precária. Os usuários crônicos são propensos a sofrer irritação GI em ≤ 20% dos casos. Após a descoberta da COX-2, foi proposto que COX-1 constitutivamente expressa era a fonte predominante de PG citoprotetoras formadas pelo epitélio GI. Pelo fato de sua expressão ser regulada por citocinas e mitógenos, acreditava-se que a COX-2 era a fonte dominante de formação de PG em inflamação e câncer. Assim, os inibidores seletivos de COX-2 foram desenvolvidos com base na hipótese de que eles iriam promover eficácia semelhante aos AINEs com melhor tolerabilidade GI (FitzGerald e Patrono, 2001). Seis inibidores da COX-2 especificamente projetados para esse propósito, os coxibes, foram inicialmente aprovados para uso nos EUA ou UE: celecoxibe, rofecoxibe, valdecoxibe e seu pró-fármaco parecoxibe, etoricoxibe e lumiracoxibe. A maioria dos coxibes foi gravemente restringida em seu uso ou retirada do mercado, tendo em vista seu perfil de efeitos adversos. O celecoxibe é atualmente o único inibidor da COX-2 licenciado para uso nos EUA.

O grau relativo de seletividade para inibição da COX-2 é lumiracoxibe = etoricoxibe > valdecoxibe = rofecoxibe >> celecoxibe (Figura 34-1). Embora houvesse diferenças em hierarquias relativas, dependendo se os exames fossem realizados utilizando enzimas recombinantemente expressas, células ou ensaios sanguíneos de sangue total, a maioria dos AINEs expressa seletividade similar para inibição das duas enzimas. Alguns compostos, convencionalmente considerados AINEs — diclofenaco, meloxicam e nimesulida (não disponível nos EUA) — exibem uma seletividade para a COX-2 que se aproxima à do celecoxibe *in vitro* (Figura 34-1) (Warner e cols., 1999; FitzGerald e Patrono, 2001). Na verdade, o meloxicam obteve aprovação em alguns países como um inibidor seletivo da COX-2. Assim, a seletividade para COX-2 não deve ser vista como uma categoria absoluta; a seletividade da isoforma para COX-2 (exatamente como a seletividade para receptores adrenérgicos β₁) é uma variável contínua e discreta, como ilustrado na Figura 34-1.

Absorção, distribuição e eliminação

Absorção. A maioria dos AINEs é rapidamente absorvida após ingestão oral e as concentrações plasmáticas de pico geralmente são atingidas em 2-3 h. Todos os AINEs seletivos para COX-2 são bem absorvidos, mas as concentrações de pico são obtidas com lumiracoxibe e etoricoxibe em aproximadamente 1 hora, em comparação a 2-4 h com outros agentes. A baixa solubilidade aquosa da maioria dos AINEs frequentemente é refletida por um aumento inferior ao proporcional da área sob a curva (AUC) das curvas de concentração plasmática-tempo, devido à dissolução incompleta, quando a dose é aumentada. A ingestão de alimentos pode retardar a absorção e às vezes diminuir a disponibilidade sistêmica (ou seja, fenoprofeno, sulindaco). Antiácidos, comumente prescritos para pacientes em terapia com AINEs, variavelmente atrasam, mas raramente reduzem a absorção. A maioria dos estudos de interação realizados com inibidores da bomba de prótons sugere que alterações relevantes na cinética dos AINEs são improváveis. Há pouca informação sobre a biodisponibilidade oral absoluta de muitos AINEs, como soluções adequadas para a administração intravenosa, frequentemente não estão disponíveis. Alguns compostos (p. ex., diclofenaco, nabumetona) sofrem primeira passagem ou a eliminação pré-sistêmica. O paracetamol é metabolizado em pequena escala durante a absorção. O ácido acetilsalicílico começa a acetilar plaquetas a poucos minutos de entrar na circulação pré-sistêmica.

Distribuição. A maioria dos AINEs está extensamente ligada às proteínas plasmáticas (95-99%), geralmente a albumina. A ligação às proteínas plasmáticas com frequência é dependente da concentração (ou seja, naproxeno, ibuprofeno) e saturável em altas concentrações. As condições que alteram a concentração da proteína plasmática podem resultar em uma fração livre do fármaco com potenciais efeitos tóxicos. Os AINEs altamente ligados à proteína têm o potencial de deslocar outros fármacos, se eles competirem pelos mesmos locais de ligação. A maioria dos AINEs é amplamente distribuída por todo o corpo e penetra imediatamente nas articulações artríticas, produzindo concentrações no líquido sinovial no intervalo de metade da concentração plasmática (ou seja, ibuprofeno, naproxeno, piroxicam). Algumas substâncias produzem concentrações semelhantes do fármaco na sinóvia (ou seja, indometacina), ou mesmo concentrações plasmáticas superiores (ou seja, tolmetina). A maioria dos AINEs atinge concentrações suficientes no SNC para ter um efeito analgésico central. O celecoxibe é particularmente lipofílico, por isso se acumula na gordura e é facilmente transportado para o SNC. O lumiracoxibe é mais ácido do que outros AINEs seletivos para COX-2, o que pode favorecer seu acúmulo em locais de inflamação. Vários AINEs são comercializados em formulações para aplicação tópica nas articulações inflamadas ou lesionadas. No entanto, o transporte direto de AINEs de aplicação tópica nos tecidos e articulações inflamadas parece ser mínimo, e as concentrações detectáveis no líquido sinovial de alguns agentes (ou seja, o diclofenaco) após uso tópico é primariamente atingida via absorção dérmica e circulação sistêmica.

Eliminação. A meia-vida plasmática varia consideravelmente entre os AINEs. Por exemplo, ibuprofeno, diclofenaco e paracetamol têm eliminação relativamente rápida (meia-vida de 1-4 h), enquanto o piroxicam tem uma meia-vida de aproximadamente 50 h em estado estacionário, que pode aumentar para até 75 h em idosos. Estimativas publicadas da meia-vida dos AINEs seletivos para COX-2 variam (2-6 h para o lumiracoxibe, 6-12 h para o celecoxibe e 20-26 h para etoricoxibe). No entanto, as concentrações plasmáticas de pico de lumiracoxibe em doses comercializadas excedem

consideravelmente aquelas necessárias para inibir a COX-2, sugerindo uma ampliação da meia-vida farmacodinâmica. A biotransformação hepática e a excreção renal são as principais vias de eliminação da maioria dos AINEs. Alguns têm metabólitos ativos (p. ex., fembufeno, nabumetona, ácido meclofenâmico, sulindaco). As vias de eliminação frequentemente envolvem a oxidação ou hidroxilação (Tabela 34-1). O paracetamol, em doses terapêuticas, é oxidado em pequena fração formando traços do metabólito altamente reativo, *N*-acetil-*p*-benzoquinona imina (NAPQI). Quando ocorre uma *overdose* (geralmente > 10 g de paracetamol), no entanto, as principais vias metabólicas são saturadas e as concentrações de NAPQI hepatotóxicas podem ser formadas (ver Capítulos 4 e 6). Raramente, outros AINEs também podem ser complicados pela hepatotoxicidade (p. ex., diclofenaco, lumiracoxibe). Vários AINEs ou seus metabólitos são glicuronidados ou conjugados de outro modo. Em alguns casos, tais como os derivados do ácido propiônico naproxeno e cetoprofeno, os metabólitos glicuronídeos podem hidrolisar de volta formando o fármaco precursor ativo quando o metabólito não é removido eficientemente, devido à insuficiência renal ou competição pela excreção renal com outros fármacos. Isso pode prolongar a eliminação dos AINEs de maneira significativa. Os AINEs geralmente não são removidos por hemodiálise, devido à sua extensa ligação às proteínas plasmáticas; o ácido salicílico é uma exceção a esta regra. Em geral, os AINEs não são recomendados em caso de doença renal ou hepática avançada, devido a seus efeitos farmacodinâmicos adversos.

Usos terapêuticos

Todos os AINEs, incluindo os inibidores seletivos da COX-2, são antipiréticos, analgésicos e anti-inflamatórios, com exceção do paracetamol, que é antipirético e analgésico mas praticamente não tem atividade anti-inflamatória.

Inflamação. Os AINEs têm sua principal aplicação clínica como agentes anti-inflamatórios no tratamento de distúrbios músculos esqueléticos, como artrite reumatoide e osteoartrose. Em geral, os AINEs fornecem principalmente alívio sintomático da dor e inflamação associada à doença e não são considerados FARMD. Uma série de AINEs está aprovada para o tratamento de espondilite anquilosante e gota. O uso de AINEs para artropatias leves, em conjunto com repouso e fisioterapia, geralmente é eficaz. Quando os sintomas estão limitados à dificuldade de dormir por causa da dor ou rigidez matinal significativa, uma dose única de AINE administrada à noite pode ser suficiente. Os pacientes com doença mais incapacitante podem não responder de maneira adequada às doses terapêuticas completas de AINEs e podem exigir tratamentos agressivos com agentes de segunda linha. Diferenças substanciais inter e intraindividuais na resposta clínica foram observadas.

Dor. Quando empregados como analgésicos, esses fármacos costumam ser eficazes apenas contra dores de baixa a moderada intensidade, como a dor de dentes. Embora sua eficácia máxima seja geralmente muito

Quadro 34-1

Classificação e comparação dos analgésicos não esteroides

CLASSE/FÁRMACO (SUBSTITUIÇÃO)	FARMACOCINÉTICA	DOSES ^d	COMENTÁRIOS	COMPARAÇÃO COM O ÁCIDO ACETILSALICÍLICO
Salicilatos				
Ácido acetilsalicílico (éster acetil)	C _p de pico ^a Ligação proteica Metabólitos ^b Meia-vida ^c , terapêutica Meia-vida, dose tóxica	1 hora 80-90% Ácido salicílico 2-3 h 15-30 h	Antiplaquetário Dor/febre Febre reumática Crianças	Inibição permanente da COX-1 plaquetária (acetilação) Principais efeitos colaterais: GI, aumento do tempo de sangramento, reação de hipersensibilidade Evitar em crianças com doença febril aguda
Diflunisal (defluorofenil)	C _p de pico Ligação proteica Metabólitos Meia-vida	2-3 h 99% Glicuronato 8-12 h	250-500 mg a cada 8-12 h	Efeitos analgésicos e anti-inflamatórios 4-5 vezes mais potentes Efeito antipirético mais fraco Menos efeitos colaterais sobre as plaquetas e o trato GI
Derivado do paraminofenol				
Paracetamol	C _p de pico Ligação proteica Metabólitos ^b	30-60 min 20-50% Conjugação a glicuronatos (60%); conjugação ao ácido sulfúrico (35%) 2 h	10-15 mg/kg a cada 4 h (máximo de 5 doses/24 h)	Efeitos analgésicos e antipiréticos equivalentes Menos efeitos anti- inflamatórios, sobre as plaquetas e trato GI que 1.000 mg/dia de ácido acetilsalicílico
Derivados do ácido acético				
Indometacina (indol metilado)	C _p de pico Ligação proteica Metabólitos ^b Meia-vida	1-2 h 90% O-desmetilação (50%); inalterada (20%) 2 h e meia	25 mg 2-3 vezes/ dia; 75-100 mg à noite	Efeitos colaterais (3-50% dos pacientes): cefaleia frontal, neutropenia, trombocitopenia; 20% interrompem o tratamento

Sulindaco (pró-fármaco sulfóxido)	C _p de pico	1-2 h/8 h para o metabólito sulfeto; intensa circulação enteroepática	150-200 mg 2 vezes/dia	20% sofrem efeitos colaterais GI, 10% têm efeitos colaterais sobre o SNC	Eficácia comparável
	Metabólitos	Sulfonas e conjugados (30%); sulindaco e conjugados (25%) 7 h; 18 h para os metabólitos			
	Meia-vida				
Etodolaco (ácido piranocarboxílico)	C _p de pico	1 hora	200-400 mg 3-4 vezes/dia	Alguma seletividade para COX-2 <i>in vitro</i>	100 mg de etodolaco têm eficácia semelhante a 650 mg de ácido acetilsalicílico, mas podem ser mais bem tolerados
	Ligação proteica	99%			
	Metabólitos ^b	Metabólitos hepáticos			
	Meia-vida	7 h			
Tolmetina (derivado heteroarilacetato)	C _p de pico	20-60	400-600 mg	Alimentos retardam e diminuem pico de absorção	Eficácia semelhante; 25-40% desenvolvem efeitos colaterais;
	Ligação proteica	99%	20 mg/kg/dia em 3-4 doses		5-10% interrompem o uso
	Metabólitos ^b	Oxidado em ácido carboxílico/outros derivados, depois conjugado	crianças (anti- inflamatório)	Pode persistir mais tempo no líquido sinovial, resultando em eficácia biológica mais persistente que sua meia-vida no plasma	
	Meia-vida	5 h			
Cetorolaco (carboxilato de pirrolizina)	C _p de pico	30-60	< 65 anos: 20 mg (por via oral), então 10 mg a cada 4-6 h (sem exceder 40 mg/24 h); > 65 anos: 10 mg a cada 4-6 h (sem exceder 40 mg/24 h)	Comumente administrado por via parenteral (60 mg IM seguidos por 30 mg a cada 6 h ou 30 mg IV a cada 6 h)	Analgésico potente, anti- inflamatório fraco
	Ligação proteica	99%			
	Metabólitos ^b	Conjugação a glicuronatos (90%)		Também disponível como preparação ocular a 0,25%, 1 gota a cada 6 h	
	Meia-vida	4-6 h			
Diclofenaco (derivados do fenilacetato)	C _p de pico	2-3 h	50 mg 3 vezes/dia ou 75 mg 2 vezes/dia	Também disponível como gel tópico, solução oftálmica e comprimidos orais combinados com misoprostol	Mais potente; 20% desenvolvem efeitos colaterais, 2% interrompem o uso, 15% desenvolvem elevação das enzimas hepáticas
	Ligação proteica	99%			
	Metabólitos ^b	Glicuronato e sulfeto (renal 66%, bile 35%)		Efeito de primeira passagem; biodisponibilidade oral, 50%	
	Meia-vida	1-2 h			

(continua)

Quadro 34-1

Classificação e comparação dos analgésicos não esteróides (Continuação)

CLASSE/FÁRMACO (SUBSTITUIÇÃO)	FARMACOCINÉTICA	DOSES ^d	COMENTÁRIOS	COMPARAÇÃO COM O ÁCIDO ACETILSALICÍLICO
Fenamatos (<i>N</i> -fenilalantranilatos)				
Ácido mefenâmico	C _p de pico Ligação proteica Metabólitos ^b	2-4 h Alta Metabólitos conjugados de 3-hidroxi e 3-carboxila (20% são recuperados nas fezes) 3-4 h	Casos isolados de anemia hemolítica Pode apresentar alguma ação central	Eficácia semelhante; efeitos colaterais GI (25%)
Meclofenamato	Meia-vida C _p de pico Ligação proteica Metabólitos ^b	0,5-2 h 99% Metabolismo hepático; excreção fecal e renal 2-3 h	50 mg a 100 mg 4-6/dia (máximo de 400 mg/dia)	Eficácia semelhante; efeitos colaterais GI (25%)
Ácido flufenâmico	Meia-vida <i>Não disponível nos EUA</i>			
Derivados do ácido propiônico				
Ibuprofeno	C _p de pico Ligação proteica Metabólitos ^b Meia-vida	15-30 min 99% Metabólitos conjugados de hidroxila e carboxila 2-4 h	200-400 mg a cada 4-6 h 300 mg/6-8 h ou 400-800 mg 3-4 vezes/dia	A intolerância a um dos derivados do propionato não impede o uso de outros Em geral mais bem tolerado Equipotente

Naproxeno	C _p de pico Ligação proteica Metabólitos ^b Meia-vida	1 hora 99% (menos nos idosos) 6-demetil e outros metabólitos 14 h	250 mg 4 vezes/ dia ou 500 mg 2 vezes/dia Crianças: anti- inflamatório	5 mg/kg 2 vezes/dia	Efeitos anti-inflamatórios máximos podem tardar por até 2-4 semanas de uso Menor ligação proteica e demora na excreção aumentam o risco de toxicidade em idosos	Mais potente <i>in vitro</i> ; em geral mais bem tolerado; a duração variável da meia- -vida pode propiciar cardioproteção em alguns indivíduos
Fenoprofeno	C _p de pico Ligação proteica Metabólitos ^b Meia-vida	2 h 99% Metabólitos glicuronídeos, 4-OH 2 h	200 mg 4-6 vezes/ dia; 300-600 mg 3-4 vezes/dia			15% apresentam efeitos colaterais; poucos interrompem o uso
Cetoprofeno	C _p de pico Ligação proteica Metabólitos ^b Meia-vida	1-2 h 98% Conjugados glicuronídeos 2 h	Analgesia Anti-inflamatório	25 mg 3-4 vezes/dia 50-75 mg 3-4 vezes/dia		30% desenvolvem efeitos colaterais (em geral GI e leves)
Flurbiprofeno	C _p de pico Ligação proteica Metabólitos ^b Meia-vida	1-2 h 99% Hidroxilados e conjugados 6 h	200-300 mg/dia fracionados em 2-4 doses		Disponível como solução oftálmica a 0,03%	
Oxaprozina	C _p de pico Ligação proteica Principais metabólitos Meia-vida	3-4 h 99% Oxidatos e conjugados glicuronatos 40-60 h	600-1.800 mg/dia		A longa meia-vida possibilita a administração diária; o início da ação é lento; não é adequado para febre/ analgesia aguda	
Derivados do ácido enólico						
Piroxicam	C _p de pico Ligação proteica Metabólitos ^b Meia-vida	3-5 h 99% Hidroxilatos que são depois conjugados 45-50 h	20 mg/dia		Pode inibir a ativação dos neutrófilos, a atividade da proteoglicanase, colagenases	Equipotente; talvez mais bem tolerado 20% desenvolvem efeitos colaterais; 5% interrompem o fármaco

(continua)

Quadro 34-1				
Classificação e comparação dos analgésicos não esteroides (Continuação)				
CLASSE/FÁRMACO (SUBSTITUIÇÃO)	FARMACOCINÉTICA	DOSES ^d	COMENTÁRIOS	COMPARAÇÃO COM O ÁCIDO ACETILSALICÍLICO
Meloxicam	C _p de pico Ligação proteica Metabólitos ^b Meia-vida	5-10 h 99% Hidroxição 15-20 h		Alguns seletividade para COX-2, especialmente em doses mais baixas
Nabumetona (naftil alcanona)	C _p de pico Ligação proteica Principais metabólitos Meia-vida	3-6 h 99% O-desmetilação e depois conjugação 24 h	Um pró-fármaco, rapidamente metabolizado a ácido 6-metoxi-2-naftilacético; a farmacocinética diz respeito ao composto ativo	Apresenta alguma seletividade para a COX-2 (que o metabólito ativo não tem) Menos efeitos colaterais GI do que muitos AINEs
AINEs diáril-heterocíclicos (seletivos para COX-2)				
Celecoxibe [pirazona diáril substituída; (um derivado sulfonamídico)]	C _p de pico Ligação proteica Metabólitos ^b Meia-vida	2-4 h 97% Ácido carboxílico e conjugados glicuronídeos 6-12 h	Evidências de eventos cardiovasculares adversos Substrato da CYP2C9; inibidor da CYP2D6 Coadministração com inibidores do CYP2C9 ou substratos do CYP2D6 deve ser feita com cautela	Redução notável dos efeitos colaterais gastrintestinais e plaquetários Ver no texto uma visão geral dos inibidores da COX-2
Parecoxibe Etoricoxibe Lumiracoxibe	Uso não aprovado nos EUA			

^aTempo para a concentração plasmática de pico (C_p) após uma única dose. Em geral, os alimentos retardam a absorção mas não reduzem a concentração de pico. ^bA maioria dos AINEs sofre metabolismo hepático e os metabólitos são excretados na urina. Os principais metabólitos e as vias de eliminação estão listados. ^cA meia-vida típica é listada para as doses terapêuticas; quando é muito diferente com a dose tóxica, também é fornecida. ^dUma informação sobre dose limitada é fornecida. Para outras informações, consulte o texto e a literatura informativa sobre o produto. Outras referências podem ser encontradas em edições anteriores deste livro. SNC, sistema nervoso central; COX, ciclo-oxigenase; GI, gastrintestinal; IM, intramuscular; IV, intravenoso.

menor do que a dos opioides, os AINEs não têm os efeitos adversos indesejáveis dos opiáceos sobre o SNC, incluindo depressão respiratória e potencial desenvolvimento de dependência física. A coadministração de AINEs pode reduzir a dose de opioide necessária para controle suficiente da dor e reduzir a probabilidade de efeitos opioides adversos. Os AINEs não alteram a percepção de outras modalidades sensoriais que não a dor. Eles são particularmente eficazes quando a inflamação causa sensibilização periférica e/ou central de percepção da dor. Assim, a dor pós-operatória crônica ou a que surge da inflamação, como a dor artrítica, é bem controlada pelos AINEs, ao passo que a que surge de uma víscera oca em geral não é aliviada. Uma exceção a isso é a dor menstrual. A liberação de prostaglandinas pelo endométrio durante a menstruação pode causar cólicas graves e outros sintomas de dismenorrea primária; o uso dos AINEs para o tratamento dessa condição obteve considerável sucesso (Marjoribanks e cols., 2003). Não é surpreendente que os inibidores seletivos da COX-2, como o rofecoxibe e o etoricoxibe, também sejam eficazes nessa condição. Os AINEs são comumente utilizados como terapia de primeira linha para tratar ataques de enxaqueca e podem ser combinados com fármacos de segunda linha, como os triptanos (p. ex., uma combinação de dose fixa de naproxeno e sumatriptano), ou com antieméticos para auxiliar no alívio das náuseas associadas. Os AINEs não possuem eficácia na dor neuropática.

Febre. O tratamento antipirético é reservado aos pacientes nos quais a febre em si pode ser prejudicial e para aqueles que apresentam alívio considerável quando a febre é reduzida. Pouco se sabe sobre a relação entre a febre e a aceleração de processos inflamatórios ou imunes; pode às vezes ser um mecanismo fisiológico protetor. O curso da doença do paciente pode ser obscurecido pelo alívio dos sintomas e a redução da febre pelo uso de fármacos antipiréticos. Os AINEs reduzem a febre na maioria das situações, mas não a variação circadiana da temperatura ou o aumento da resposta ao exercício ou aumento da temperatura ambiente. A análise comparativa do impacto dos AINEs ou dos inibidores seletivos da COX-2 sugere que a última é a fonte predominante de prostaglandinas que medeiam o aumento da temperatura evocado pela administração de lipopolissacarídeo (LPS) bacteriano (McAdam e cols., 1999), fato consistente com a eficácia clínica antipirética de ambas as subclasses de AINEs. Parece lógico selecionar um AINE com início rápido para o tratamento da febre associada a doença menor em adultos.

Sistema circulatório fetal. As PG não foram implicadas na manutenção da desobstrução do canal arterial e a indometacina, ibuprofeno e outros AINEs foram utilizados em neonatos para fechar o canal imprópriamente patente.

Em contrapartida, a infusão de PGE₂ mantém a patência do ducto após o nascimento. Tanto a COX-1 quanto a COX-2 parecem participar da manutenção da patência do canal arterial em fetos ovinos (Clyman e cols., 1999), ao passo que em camundongos a COX-2 parece desempenhar o papel predominante (Loftin e cols., 2002). Não se sabe qual isoforma ou quais isoformas estão envolvidas na manutenção da patência do canal arterial fetal *in utero* em seres humanos.

Em camundongos, as PGE₂ mantêm um baixo tônus da célula do músculo liso ductal através do receptor acoplado a G_s EP₄ que aumenta o AMP cíclico intracelular. No final do período gestacional, a expressão pulmonar de uma enzima que elimina PG₂ da corrente sanguínea, PG 15-OH-desidrogenase (PGDH), é rapidamente suprarregulada (Coggins e cols., 2002). Ao nascimento, as concentrações sanguíneas de PGE₂ são drasticamente reduzidas por PGDH pulmonar e por exposição adicional de PGE₂ circulante a essa enzima com aumento do fluxo sanguíneo pulmonar. Devido à reduzida sinalização de EP₄, as concentrações intracelulares de AMP cíclico na queda do canal arterial, e efeitos vasodilatadores são superados pelos sinais vasoconstritores, que iniciam a remodelação. No entanto, surpreendentemente, existe pouca informação sobre a fisiologia humana ductal e um papel para PGDH ainda precisa ser estabelecido em seres humanos.

Cardioproteção. A ingestão de ácido acetilsalicílico prolonga o tempo de sangramento. Por exemplo, uma dose única de 325 mg de ácido acetilsalicílico quase duplica o tempo de sangramento médio de pessoas normais para 4-7 dias. Esse efeito é causado por acetilação irreversível da COX plaquetária e consequente inibição da função plaquetária até que números suficientes de novas plaquetas não modificadas sejam liberados de megacariócitos. É a supressão permanente e completa da formação de plaquetas TxA₂ que é considerada a base do efeito cardioprotetor do ácido acetilsalicílico. O ácido acetilsalicílico reduz o risco de eventos vasculares graves em pacientes de alto risco (p. ex., aqueles com infarto do miocárdio anterior) em 20-25%. A baixa dose (< 100 mg/dia) de ácido acetilsalicílico é relativamente (mas não exclusivamente) seletiva para a COX-1, é tão eficaz quanto doses mais elevadas (p. ex., 325 mg/dia), mas está associado a menor risco de eventos GI adversos.

No entanto, a dose baixa de ácido acetilsalicílico não é isenta de riscos. Experimentos controlados por placebo mostram que o ácido acetilsalicílico aumenta a incidência de hemorragias gastrointestinais graves, refletindo a supressão não apenas de tromboxano plaquetário, mas também a redução de PGE₂ e PGI₂. Ela também aumenta a incidência de hemorragias intracranianas. Embora o benefício do ácido acetilsalicílico supere esses riscos no caso da prevenção secundária de doença cardiovascular, a questão é muito mais diversificada em pacientes que nunca tiveram um evento aterotrombótico grave (prevenção primária); aqui, a prevenção do infarto do miocárdio pelo ácido acetilsalicílico é numericamente

equilibrada pelos sangramentos GI graves que ele precipita (Patrono e cols., 2005).

Dada a sua meia-vida relativamente curta e inibição reversível da COX, a maioria dos outros AINEs não é considerada cardioprotetora, uma visão apoiada pela maioria das análises epidemiológicas (García Rodríguez e cols., 2004). Os dados sugerem que a cardioproteção é perdida quando se combina baixa dose de ácido acetilsalicílico com ibuprofeno. Uma exceção em alguns indivíduos pode ser o naproxeno. Embora haja considerável variação de pessoa para pessoa, um pequeno estudo sugere que se pode prever a inibição de plaquetas em todo o intervalo entre as doses em algumas pessoas sob tratamento com naproxeno, mas não em todas (Capone e cols., 2005). As evidências epidemiológicas de cardioproteção são menos impressionantes; sugerem uma redução de aproximadamente 10% no infarto do miocárdio, em comparação com 20-25% com dose baixa de ácido acetilsalicílico (*Anti-thrombotic Trialists' Collaboration*, 2002). Isso se ajusta à heterogeneidade de resposta ao naproxeno. A confiança em bases de dados de prescrição pode ter limitado a capacidade desse método de abordar a questão com precisão. No experimento *Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial* (ADAPT Research Group, 2008), o naproxeno foi associado a uma maior taxa de eventos cardíacos do que o celecoxibe. Assim, o naproxeno não deve ser utilizado como substituto do ácido acetilsalicílico para cardioproteção. Os AINEs seletivos para COX-2 são desprovidos de atividade antiplaquetária, pois as plaquetas maduras não expressam COX-2.

Outros usos clínicos

Mastocitose sistêmica. A mastocitose sistêmica é uma condição em que há mastócitos em excesso na medula óssea, nos sistemas reticuloendotelial e gastrointestinal, nos ossos e na pele. Verificou-se que a PGD₂, liberada dos mastócitos em grandes quantidades, é o principal mediador dos graves episódios de rubor, vasodilatação e hipotensão que ocorrem em pacientes com mastocitose sistêmica; esse efeito da PGD₂ é resistente aos anti-histamínicos. O acréscimo de ácido acetilsalicílico ou de cetoprofeno traz alívio (Worobec, 2000). Entretanto, o ácido acetilsalicílico e os AINEs podem causar desgranulação dos mastócitos, de modo que o bloqueio com antagonistas dos receptores H₁ e H₂ de histamina deve ser feito antes que a administração dos AINEs seja iniciada.

Tolerabilidade à niacina. Grandes doses de niacina (ácido nicotínico) reduzem de maneira eficaz os níveis séricos de colesterol, reduzem a lipoproteína de baixa densidade e elevam a lipoproteína de alta densidade (ver Capítulo 31). No entanto, a niacina é mal tolerada pois induz rubor facial intenso. Esse rubor é amplamente mediado pela liberação de PGD₂ da pele, que pode ser inibido pelo tratamento com ácido acetilsalicílico (Jungnickel e cols., 1997), e seria suscetível à inibição da síntese de PGD, ou ao antagonismo de seu receptor DP₁.

Síndrome de Bartter. A síndrome de Bartter inclui uma série de distúrbios raros (frequência ≤ 1/100.000 pessoas) que se caracterizam por alcalose metabólica hipopotassêmica e hipoclorêmica com pressão arterial normal e hiperplasia do aparelho justaglomerular. Fadiga, fraqueza muscular, diarreia e desidratação são os principais sintomas. Variantes distintas são causadas por mutações em um cotransportador de Na⁺-K⁺-2Cl⁻, um canal apical de K⁺ regulado por ATP, um canal basolateral de Cl⁻, uma proteína (bartina) envolvida no trânsito de cotransportadores e um receptor extracelular sensível ao cálcio. Há indução da COX-2 renal e a biossíntese de PGE₂ está aumentada. O tratamento com indometacina,

combinado com a reposição de potássio e espironolactona, associa-se à melhora dos distúrbios bioquímicos e dos sintomas. Os inibidores seletivos da COX-2 também já foram usados (Guay-Woodford, 1998).

Quimioprevenção do câncer. A quimioprevenção do câncer é uma área em que o possível uso de ácido acetilsalicílico e/ou AINEs está sob investigação ativa. Estudos epidemiológicos sugerem que o uso frequente de ácido acetilsalicílico associa-se a um decréscimo de 50% no risco de câncer de cólon (Kune e cols., 2007). Observações semelhantes foram feitas com relação a outros cânceres (Harris e cols., 2005). Os AINEs já foram usados em pacientes com polipose adenomatosa familiar (PAF), distúrbio que se caracteriza por múltiplos pólipos adenomatosos de cólon que se desenvolvem durante a adolescência e pela inevitável ocorrência de câncer de cólon por volta dos 60 anos de idade.

Estudos realizados com um pequeno número de pacientes durante curtos períodos de acompanhamento mostraram um decréscimo na carga de pólipos com o uso de *sulindaco*, celecoxibe ou rofecoxibe (Steinbach e cols., Cruz-Correa e cols., 2002; Hallak e cols., 2003). O celecoxibe é aprovado na PAF como um adjuvante à vigilância endoscópica e à cirurgia, com base na superioridade demonstrada na prevenção/regressão dos pólipos em um ensaio de curto prazo controlado com placebo. Entretanto, mais recentemente, o Adenoma Prevention with Celecoxile (APC) revelou uma redução significativa da incidência de pólipos adenomatosos em pacientes com história de adenomas colorretais com altas doses de celecoxibe (200 mg 2 vezes/dia e 400 mg 2 vezes/dia *versus* placebo) (Bertagnolli e cols., 2009). O experimento foi prematuramente interrompido devido a um aumento de 2,5 vezes no risco cardiovascular em pacientes que tomaram 200 mg de celecoxibe 2 vezes/dia e um aumento de 3,4 vezes nesse risco nos pacientes que tomaram 400 mg 2 vezes/dia (Solomon e cols., 2005). De maneira semelhante, o experimento Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps (PreSAP) encontrou uma redução de pólipos em uma única dose diária de 400 mg de celecoxibe (Arber e cols., 2006), que foi compensada por um aumento do risco cardiovascular (Solomon e cols., 2006). Finalmente, o experimento APPROVe de 25 mg de rofecoxibe apresentou uma redução na incidência de pólipos adenomatosos (Baron e cols., 2006) e um aumento de eventos adversos cardiovasculares (Bresalier e cols., 2005; Baron e cols., 2008) que levou à interrupção do experimento e a retirada do rofecoxibe do mercado. Não há evidências controladas que determinem se os inibidores seletivos de COX-2 diferem dos AINEs não seletivos para COX-2 ou do ácido acetilsalicílico na magnitude da redução dos pólipos colorretais adenomatosos em pacientes com PAF. Do mesmo modo, ignora-se até mesmo se essa redução traz algum benefício clínico. O aumento da expressão da COX-2 já foi descrito em múltiplos tumores epiteliais e em alguns casos o grau da expressão relaciona-se com o prognóstico. A supressão ou a inibição da COX-2 inibe espetacularmente a formação de pólipos em modelos genéticos de polipose do cólon em camundongos. Embora os fenótipos desses modelos não reproduzam completamente a doença humana, a supressão da COX-1 tem um efeito similar. As especulações sobre como as duas COX poderiam interagir na tumorigênese incluem a possibilidade de que os produtos da COX-1 pudessem induzir a expressão de COX-2. Entretanto, a natureza dessa interação é pouco compreendida, tal como suas possíveis consequências na terapêutica.

Doença de Alzheimer. Estudos observacionais sugeriram que o uso de AINEs, em particular o ibuprofeno, está associado a um risco mais baixo de desenvolvimento de doença de Alzheimer. Entretanto,

estudos prospectivos mais recentes, incluindo um experimento clínico controlado, randomizado, que compara celecoxibe, naproxeno e placebo (ADAPT Research Group, 2008), não encontrou redução significativa de demência de Alzheimer com o uso de AINEs.

Efeitos adversos do tratamento com AINEs

Os eventos adversos que comumente complicam o tratamento com ácido acetilsalicílico e AINEs estão descritos no Quadro 34-2. A idade em geral se correlaciona a uma probabilidade maior de desenvolver reações adversas sérias aos AINEs, e em pacientes idosos é necessário o cuidado de instituir uma menor dose inicial. Os AINEs são rotulados com uma tarja preta de advertência (“black for warning”) relacionada aos riscos cardiovasculares e são especificamente contraindicados após cirurgia de revascularização da artéria coronária.

Gastrointestinais. Os sintomas mais comuns associados a esses fármacos são gastrointestinais, incluindo anorexia, náuseas, dispepsia, dor abdominal e diarreia, podendo estar relacionados com a indução de úlceras gástricas ou intestinais, que, segundo estimativas, ocorrem em 15-30% dos usuários regulares. As ulcerações podem variar desde pequenas erosões superficiais até perfurações de toda a espessura da muscular da mucosa. As úlceras podem ser únicas ou múltiplas e as ulcerações podem ser complicadas ou não por sangramento, perfuração ou obstrução. A perda de sangue pode ser gradual, ocasionando anemia com o tempo, ou aguda e fatal. O risco é ainda maior nos infectados por *Helicobacter pylori*, quando há consumo excessivo de álcool ou na presença de outros fatores de risco para lesão de mucosa, incluindo o uso concomitante de glicocorticoides. Embora exista a percepção de que os AINEs variam consideravelmente em sua tendência para causar tais erosões e úlceras, tal percepção tem como base análises globais de vários estudos heterogêneos e pequenos, frequentemente realizadas com doses únicas de um único AINEt.

Ainda não foram feitos estudos comparativos em larga escala com AINEs e não há informações confiáveis com as quais se possa comparar a probabilidade de ulceração GI com doses anti-inflamatórias de ácido acetilsalicílico *versus* AINEs. Assim, a maior parte da informação decorre do uso de marcadores substitutos ou de conjuntos de dados epidemiológicos e sugere que o risco relativo de eventos gastrointestinais adversos sérios é cerca de três vezes maior em usuários de AINEs, em comparação com os não usuários. Estudos epidemiológicos sugerem que a combinação de ácido acetilsalicílico em doses baixas (para cardioproteção) com outros AINEs aumenta de forma sinérgica a probabilidade de eventos gastrointestinais adversos (ver “Interações medicamentosas”). De maneira semelhante, descobriu-se que a combinação de vários AINEs e alta dose de um único AINE (incluindo dose inadequadamente alta em idosos) eleva o risco de complicações por úlceras em 7 e 9 vezes, respectivamente. A idade superior a 70 anos, isoladamente, aumenta a probabilidade de complicações em quase 6 vezes. O risco de complicações por úlcera é aumentado em pacientes com úlceras

Quadro 34-2

Efeitos colaterais comuns frequentes dos AINEs

SISTEMA	MANIFESTAÇÕES
GI	Dor abdominal Náuseas Diarreia Anorexia Erosão/úlceras gástricas ^a Anemia ^a Hemorragia GI ^a Perfuração/obstrução ^a
Plaquetas	Inibição da ativação plaquetária ^a Propensão a equimoses ^a Maior risco de hemorragias ^a
Renal	Retenção de sal e água
Cardiovascular	Edema, piora da função renal em pacientes renais/cardíacos ou cirróticos Menor eficácia dos medicamentos anti-hipertensivos Menor eficácia dos diuréticos Redução da excreção de uratos (especialmente com ácido acetilsalicílico) Hipertensão Fechamento do canal arterial Infarto do miocárdio ^b AVC ^b Trombose ^b
SNC	Cefaleia Vertigem Tonturas Confusão Hiperventilação (salicilatos)
Útero	Prolongamento da gestação Inibição da parturição
Hipersensibilidade	Rinite vasomotora Edema angioneurótico Asma Urticária Rubor Hipotensão Choque

^aEfeitos colaterais foram reduzidos com AINEs seletivos para COX-2.

^bCom exceção de baixa dose de ácido acetilsalicílico.

anteriores não complicadas (6 vezes) ou complicadas (13 vezes) ou tratamento medicamentoso concomitante incluindo varfarina (12 vezes), glicocorticoides (4 vezes) ou inibidores seletivos de recaptção da serotonina (ISRS; 3 vezes) (Gabriel e cols., 1991; Dalton e cols., 2003; García Rodriguez e Barreales Tolosa, 2007).

Os AINEs seletivos para COX-2 foram originalmente concebidos para uma indicação de nicho, para melhorar a segurança do tratamento para pacientes que apresentam alto risco de complicações

GI e requerem tratamento crônico com AINEs — uma população de menos de 5% de usuários de AINEs (Dai e cols., 2005). Contudo, o comportamento relativo à prescrição mudou ao longo do tempo, e mais de 33% dos pacientes considerados de risco mais baixo para eventos GI receberam um inibidor de COX-2 em 2002. Paradoxalmente, a incidência de eventos adversos GI vinha caindo drasticamente na população antes da introdução dos coxibes — que foram desenvolvidos para reduzir o risco de complicações GI graves, talvez refletindo o abandono do uso de altas doses de ácido acetilsalicílico como uma estratégia medicamentosa anti-inflamatória. Todos os inibidores seletivos da COX-2 são menos propensos a induzir úlceras gástricas endoscopicamente visualizadas do que as doses igualmente eficazes de AINEs (Deeks e cols., 2002). Uma discussão mais detalhada sobre este tema pode ser encontrada na edição anterior deste livro.

A lesão gástrica por AINEs pode ser evocada por pelo menos dois mecanismos distintos (ver Capítulo 33). A inibição da COX-1 nas células epiteliais gástricas reduz as prostaglandinas citoprotetoras da mucosa, especialmente a PGI₂ e a PGE₂, eicosanóides que inibem a secreção de ácido pelo estômago, intensificam o fluxo sanguíneo da mucosa e promovem a secreção de muco citoprotetor no intestino. A inibição da síntese de PGI₂ e PGE₂ pode tornar o estômago mais suscetível a lesão e ocorrer com a administração oral, parenteral ou transdérmica de ácido acetilsalicílico ou AINEs. Há alguma evidência de que a COX-2 também contribui para a formação constitutiva dessas prostaglandinas no epitélio gástrico humano; produtos da COX-2 certamente contribuem para o fechamento de úlceras em roedores (Mizuno e cols., 1997). Isso pode refletir em parte um comprometimento da angiogênese pelos inibidores (Jones e cols., 1999). De fato, a inibição ou a supressão concomitante de COX-1 e COX-2 parece necessária para reproduzir a gastropatia induzida por AINE em camundongos e há algumas evidências de doença gástrica na vigência de supressão ou inibição prolongada apenas da COX-2 (Sigthorsson e cols., 2002). Outro mecanismo pelo qual os AINEs ou o ácido acetilsalicílico podem causar ulceração é a irritação local pelo contato entre o fármaco administrado por via oral e a mucosa gástrica. A irritação local permite a difusão retrógrada do ácido para o interior da mucosa e induz lesão tecidual. Entretanto, a incidência de eventos GI adversos não é significativamente reduzida por formulações que reduzem o contato do fármaco com a mucosa gástrica, como o revestimento entérico ou as soluções eferentes, sugerindo que a contribuição de irritação direta ao risco global é menor. Também é possível que a maior geração de produtos da LOX (p. ex., os LT) contribua para a ulcerogênese em pacientes tratados com AINEs.

A coadministração do análogo de PGE₁, misoprostol, ou de inibidores da bomba de prótons (PPI), pode ser benéfica na prevenção da ulceração gástrica e duodenal (Roston e cols., 2002). Vários pesquisadores adicionaram grupamentos doadores de óxido nítrico às moléculas dos AINEs e do ácido acetilsalicílico, na esperança de reduzir a incidência de efeitos adversos. O benefício pode estar em abolir a inibição da angiogênese pelos AINEs durante a cura das úlceras, como observado em roedores (Ma e cols., 2002). Entretanto, o benefício clínico dessa estratégia ainda não foi determinado. Similarmente, os LTs podem acumular-se durante a inibição da COX, havendo alguma evidência em roedores de que a inibição combinada da lipo-oxigenase (LOX) e da COX pode ser uma estratégia útil.

Cardiovascular. AINEs seletivos para COX-2 foram desenvolvidos para melhorar a segurança GI do tratamento anti-inflamatório em pacientes com risco elevado de complicações GI. Entretanto, experimentos placebo-

controlados com três compostos estruturalmente distintos — celecoxibe, valdecoxibe (fabricação suspensa) e rofecoxibe (fabricação suspensa) — revelaram um aumento na incidência de infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico e trombose (Bresalier e cols., 2005; Nussmeier e cols., 2005; Solomon e cols., 2006). Parece que o risco também se estende àqueles AINEs mais antigos, que são bastante seletivos para COX-2, como diclofenaco, meloxicam e nimessulida (Grosser e cols., 2006). Os órgãos reguladores dos EUA, Europa e Austrália concluíram que os AINEs têm o potencial de aumentar o risco de ataque cardíaco e de acidente vascular encefálico.

O prejuízo cardiovascular é plausivelmente explicado pela depressão de prostanoídes dependentes de COX-2 formada na vasculatura e nos rins (Grosser e cols., 2006). A PGI₂ vascular limita o efeito dos estímulos protrombóticos e aterogênicos, e a PGI₂ e PGE₂ formadas por COX-2 contribuem para a homeostase da pressão arterial (ver Capítulo 33). A supressão genética do receptor de PGI₂, IP, em camundongos, aumenta a resposta trombótica à lesão endotelial, acelera a aterogênese experimental, aumenta a proliferação vascular e é adicional aos efeitos dos estímulos hipertensivos (Cheng e cols., Egan e cols., 2004; Kobayashi e cols., 2004; Cheng e cols., 2006). A supressão genética ou inibição de COX-2 acelera a resposta aos estímulos trombóticos e eleva a pressão arterial. Juntos, seria de se esperar que esses mecanismos alterassem o risco cardiovascular dos seres humanos, pois a inibição de COX-2 em seres humanos deprime a síntese de PGI₂ (Catella-Lawson e cols., 1999; McAdam e cols., 1999). Na verdade, uma mutação humana de IP, que prejudica sua sinalização, está associada a aumento do risco cardiovascular (Arehart e cols., 2008).

Os pacientes sob maior risco de doença cardiovascular ou trombose provavelmente estão particularmente propensos a eventos cardiovasculares adversos enquanto estão sob tratamento com esses agentes. Isso inclui pacientes com artrite reumatoide, pois o risco relativo de infarto do miocárdio é aumentado nesses pacientes se comparado a pacientes com osteoartrite ou sem artrite. O risco parece ser condicionado por fatores que influenciam a exposição ao fármaco, como dose, meia-vida, grau de seletividade, potência e duração do tratamento. Assim, a menor dose possível deve ser prescrita pelo menor período possível. Os AINEs com seletividade para COX-2 devem ser reservados para pacientes com alto risco de complicações gastrintestinais.

Pressão arterial, eventos adversos renais e renovasculares. Os AINEs e os inibidores da COX-2 associaram-se a eventos adversos renais e renovasculares. Os AINEs têm pouco efeito sobre a função renal ou sobre a pressão arterial em seres humanos normais. Entretanto, na vigência de insuficiência cardíaca congestiva, cirrose hepática, doença renal crônica, hipovolemia e outros estados de ativação dos sistemas simpaticoadrenal e renina-angiotensina, a formação de prostaglandinas torna-se crucial, tanto em sistemas-modelo quanto em seres humanos. Os AINEs associam-se à abolição da inibição induzida por prostaglandinas na reabsorção de Cl⁻ e na ação do hormônio antidiurético, ocasionando retenção de sal e de água.

Experimentos em camundongos que atribuem a geração de prostaglandinas vasodilatadoras (PGE_2 e PGI_2) à COX-2 levantaram a possibilidade de que a incidência de complicações hipertensivas (seja seu aparecimento, seja a piora do seu controle) induzidas pelos AINEs em pacientes pode correlacionar-se com o grau de inibição da COX-2 no rim e com a seletividade com que essa inibição é obtida (Qi e cols., 2002). As supressões dos receptores de PGI_2 e de PGE_2 elevam a pressão arterial em camundongos, integrando mecanicamente a hipertensão com uma predisposição à trombose. Embora essa hipótese nunca tenha sido abordada diretamente, estudos epidemiológicos sugerem que as complicações hipertensivas ocorrem mais comumente em pacientes tratados com coxibes que nos tratados com AINEs.

Os AINEs promovem a reabsorção de K^+ em consequência da disponibilidade reduzida de Na^+ nas porções distais dos túbulos e da supressão da secreção de renina induzida pelas prostaglandinas. O último efeito pode ser responsável em parte pela utilidade dos AINEs no tratamento da síndrome de Bartter (ver “Síndrome de Bartter”).

Nefropatia por analgésicos. A nefropatia por analgésicos é um estado de insuficiência renal lentamente progressiva, redução da capacidade de concentração do túbulo renal e piúria estéril. Os fatores de risco são o uso crônico de altas doses de combinação de AINEs e infecções frequentes do trato urinário. Se a nefropatia é reconhecida precocemente, a interrupção dos AINEs permite a recuperação da função renal.

Gravidez e lactação. Nas horas que antecedem o parto, há indução da expressão de COX-2 no miométrio e os níveis de prostaglandina E_2 e $\text{F}_{2\alpha}$ no miométrio aumentam notavelmente durante o trabalho de parto (Slater e cols., 2002). O prolongamento da gestação pelos AINEs foi demonstrado em sistemas-modelo e em seres humanos. Alguns AINEs, em particular a indometacina, têm sido usados fora de suas indicações formais para interromper o trabalho de parto prematuro. Entretanto, esse uso associa-se ao fechamento do canal arterial e ao comprometimento da circulação fetal *in utero*, particularmente em fetos com mais de 32 semanas de gestação. Os inibidores seletivos da COX-2 já foram usados como agentes tocolíticos; tal uso associou-se a estenose do canal arterial e oligoidrânio. Por fim, o uso dos AINEs e de ácido acetilsalicílico no final da gestação pode aumentar o risco de hemorragia pós-parto. Portanto a gestação, em especial quando próxima ao termo, é uma contraindicação relativa ao uso de todos os AINEs. Além disso, seu emprego nessa situação deve ser feito tendo em mente os potenciais riscos para o feto, mesmo em casos de trabalho prematuro, e especialmente nos casos de hipertensão induzida pela gestação (Duley e cols., 2004).

Hipersensibilidade. Certos indivíduos exibem hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico e aos AINEs, manifestada por sintomas que variam desde rinite vasomotora, urticária generalizada e asma brônquica até edema de laringe, broncoconstrição, rubor, hipotensão e choque. A intolerância ao ácido acetilsalicílico é uma contraindicação ao tratamento com qualquer outro AINE porque a

sensibilidade cruzada pode provocar uma reação potencialmente fatal, lembrando um choque anafilático. Apesar da semelhança com a anafilaxia, tal reação não parece ser de natureza imunológica.

Embora menos comum em crianças, essa sensibilidade cruzada pode ocorrer em 10-25% dos pacientes com asma, pólipos nasais ou urticária crônica e em 1% dos indivíduos aparentemente saudáveis, sendo provocada mesmo por doses baixas (< 80 mg) de ácido acetilsalicílico e aparentemente envolve a inibição da COX. A sensibilidade cruzada se estende aos outros salicilatos com estrutura diferente daquela dos AINEs e raramente ao paracetamol (ver “Efeitos Adversos” na seção “Paracetamol”). O tratamento da hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico é semelhante ao de outras reações graves de hipersensibilidade, com suporte da função dos órgãos vitais e administração de epinefrina. A hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico associa-se a um aumento da biossíntese de LT, talvez refletindo o desvio de AA para o metabolismo da LOX. De fato, resultados obtidos em um pequeno número de pacientes sugerem que o bloqueio da 5-LOX com o fármaco zileutona ou o uso fora das indicações da bula de antagonistas dos receptores de leucotrienos podem melhorar os sintomas e os sinais de intolerância ao ácido acetilsalicílico, ainda que incompletamente.

Resistência ao ácido acetilsalicílico. Todas as formas de insucesso terapêutico com o ácido acetilsalicílico foram coletivamente denominadas *resistência ao ácido acetilsalicílico*. Embora tenha atraído muita atenção, há pouca informação a respeito de uma resistência específica e estável ao ácido acetilsalicílico, ou dos mecanismos exatos que poderiam ocasionar essa “resistência”. Já foram descritas variantes genéticas da COX-1 que se cossegregam com a resistência, mas sua relação com a evolução clínica não é clara.

Síndrome de Reye. Devido à possível associação à síndrome de Reye, o ácido acetilsalicílico e outros salicilatos são contraindicados em crianças e adultos jovens com menos de 20 anos de idade com febre associada à doença viral. A síndrome de Reye, uma doença grave e muitas vezes fatal, é caracterizada pelo início agudo de encefalopatia, disfunção hepática e infiltração de gordura no fígado e em outras vísceras (Glasgow e Middleton, 2001). A etiologia e fisiopatologia não estão claras, nem está claro se existe uma relação causal entre o ácido acetilsalicílico e a síndrome de Reye (Schorr, 2007). No entanto, a evidência epidemiológica de que uma associação entre o uso de ácido acetilsalicílico e a síndrome de Reye parecia tão suficientemente convincente que a rotulagem do ácido acetilsalicílico e de medicamentos que o contêm indicasse a síndrome de Reye como um risco em crianças foi exigida pela primeira vez em 1986 e estendeu-se para o subsalicilato de bismuto em 2004. Desde então, o uso de ácido acetilsalicílico em crianças diminuiu drasticamente e a síndrome de Reye quase desapareceu. O paracetamol não tem sido implicado na síndrome de Reye e é o fármaco de escolha para antipirexia em crianças, adolescentes e adultos jovens.

Uso concomitante de AINEs e ácido acetilsalicílico em baixas doses. Muitos pacientes combinam os AINEs ou os inibidores da COX-2 com baixas doses “cardioprotetoras” de ácido acetilsalicílico. Estudos epidemiológicos sugerem que esse tratamento combinado aumenta significativamente a probabilidade de eventos adversos gastrointestinais em comparação com o uso isolado de qualquer classe de AINEs.

A ocupação prévia do local ativo da COX-1 plaquetária pelo comumente consumido AINEt ibuprofeno impede o acesso do ácido acetilsalicílico à seu alvo Ser 529 e impede a inibição irreversível da função plaquetária (Catella-Lawson e cols., 2001). Estudos epidemiológicos resultaram em dados conflitantes sobre o impacto adverso desse fato sobre a evolução clínica, mas esses estudos em geral ficam prejudicados porque usam bancos de dados de prescrições para examinar uma interação entre 2 grupos de fármacos comumente obtidos sem prescrição. Evidências a favor dessa interação foram observadas pela comparação de pacientes tratados com ibuprofeno com e sem ácido acetilsalicílico em dois estudos de evolução com coxibe (CLASS e TARGET), mas os ensaios não tinham poder estatístico para abordar de forma definitiva essa questão. Teoricamente, não deveria ocorrer tal interação com os inibidores seletivos da COX-2, porque as plaquetas humanas maduras não têm COX-2. Entretanto, a vantagem de segurança GI dos AINEs seletivos para COX-2 é perdida quando eles são combinados com dose baixa de ácido acetilsalicílico.

Interações medicamentosas

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) agem, pelo menos em parte, evitando a degradação das cininas que estimulam a produção de prostaglandinas. Assim, é lógico que os AINEs possam atenuar a eficácia dos inibidores da ECA ao bloquear a produção de prostaglandinas vasodilatadoras e natriuréticas. Devido à hiperpotassemia, a combinação de AINEs e inibidores da ECA também pode provocar bradicardia notável que resulte em síncope, especialmente em idosos e pacientes com hipertensão, diabetes melito ou doença cardíaca isquêmica. Os corticosteroides e os ISRSs podem aumentar a frequência ou a gravidade das complicações GI quando combinados com AINEs. Os AINEs podem aumentar o risco de sangramento em pacientes que usam varfarina, porque quase todos os AINEs suprimem a função plaquetária normal temporariamente durante o intervalo entre doses e porque os AINEs também aumentam os níveis de varfarina interferindo em seu metabolismo; assim, a administração concomitante deve ser evitada. Muitos AINEs são altamente ligados às proteínas plasmáticas e assim podem deslocar outros fármacos dos seus locais de ligação. Tais interações podem ocorrer em pacientes que recebem salicilatos ou outros AINEs juntamente com varfarina, hipoglicemiantes do grupo da sulfonilureia ou metotrexato; as doses de tais agentes podem necessitar de ajuste para prevenir a toxicidade. Os pacientes sob tratamento com lítio devem ser monitorados porque determinados AINEs (p. ex., piroxicam)

podem reduzir a excreção renal desse fármaco e levar a toxicidade, enquanto outros podem reduzir os níveis de lítio (p. ex., sulindaco).

Indicações e problemas pediátricos e geriátricos

Usos terapêuticos em crianças. As indicações terapêuticas para uso de AINEs em crianças incluem febre, dor branda, dor pós-operatória e transtornos inflamatórios, como artrite juvenil e doença de Kawasaki. A inflamação associada a fibrose cística surgiu como indicação potencial para uso pediátrico de AINE (Konstan e cols., 1995); entretanto, preocupações com relação aos efeitos adversos GI limitaram o uso de AINEs para essa indicação. A escolha de fármacos para crianças fica consideravelmente restrita; apenas os que foram largamente testados em crianças devem ser usados (paracetamol, ibuprofeno e naproxeno).

Doença de Kawasaki. O ácido acetilsalicílico geralmente é evitado em populações pediátricas devido a sua potencial associação com a síndrome de Reye (ver “Síndrome de Reye”). No entanto, doses elevadas de ácido acetilsalicílico (30-100 mg/kg/dia) são usadas para tratar as crianças durante a fase aguda da doença de Kawasaki, seguido por terapia antiplaquetária com doses baixas na fase subaguda. Acredita-se que o ácido acetilsalicílico reduz a probabilidade de formação de aneurisma como consequência da vasculite especialmente nas artérias coronárias. Pequenos estudos randomizados não mostram de modo conclusivo se o ácido acetilsalicílico acrescenta benefícios além do tratamento-padrão da doença de Kawasaki com imunoglobulina intravenosa (Baumer e cols., 2006).

Farmacocinética em crianças. Apesar do reconhecimento de que as diferenças dependentes da idade do tempo de esvaziamento gástrico, a capacidade de ligação às proteínas plasmáticas e do metabolismo oxidativo do fígado afetam a farmacocinética dos AINEs em crianças, as recomendações de dosagem frequentemente baseiam-se na extrapolação de dados farmacocinéticos dos adultos. A maioria dos estudos farmacocinéticos realizados em crianças envolveu pacientes com mais de 2 anos de idade, o que muitas vezes fornece dados insuficientes para a seleção da dose em crianças menores. Por exemplo, a farmacocinética do AINE mais comumente usado em crianças, paracetamol, difere consideravelmente entre o período neonatal e de crianças mais velhas ou adultos. A biodisponibilidade sistêmica das formulações retais de paracetamol em recém-nascidos e bebês prematuros é maior que em pacientes mais velhos. A depuração do paracetamol é reduzida em recém-nascidos prematuros, provavelmente devido a seu sistema imaturo de conjugação de glucuronídeos (sulfatação é a principal via de biotransformação nessa idade). Portanto, os intervalos de dosagem do paracetamol precisam ser estendidos (8-12 h) ou as doses diárias reduzidas para evitar acúmulo e toxicidade hepática. A eliminação do ácido acetilsalicílico também é retardada em recém-nascidos e lactentes jovens comparados aos adultos que apresentam risco de acúmulo.

A doença também pode afetar a disposição do AINE em crianças. Por exemplo, as concentrações plasmáticas de ibuprofeno são reduzidas e a depuração aumentada (aproximadamente 80%) em crianças com fibrose cística. Isso provavelmente está relacionado com patologias GI e hepáticas associadas a esta doença. A cinética do ácido acetilsalicílico é acentuadamente alterada durante a fase febril da febre reumática ou vasculite de Kawasaki. A redução na albumina sérica associada a essas condições provoca uma elevação da concentração de salicilato livre, que pode saturar a excreção renal e resultar em acúmulo de salicilato até níveis tóxicos. Além da redução da dose, o monitoramento do fármaco livre pode ser justificado nessas situações.

Farmacocinética nos Idosos. Espera-se que as alterações fisiológicas na absorção, distribuição e eliminação em pacientes idosos afete a farmacocinética de muitos fármacos, incluindo AINEs. As doenças coincidentes podem complicar ainda mais a previsão da resposta ao fármaco. A depuração de muitos AINEs é reduzida em idosos devido a alterações no metabolismo hepático. Em particular, AINEs com uma meia-vida longa e metabolismo primariamente oxidativo (ou seja, piroxicam, tenoxicam, celecoxibe) apresentam concentrações plasmáticas elevadas em pacientes idosos. Por exemplo, as concentrações plasmáticas após a mesma dose de celecoxibe pode aumentar até 2 vezes mais em pacientes com mais de 65 anos de idade do que em pacientes com menos de 50 anos de idade (*U.S Food and Drug Administration*, 2001), justificando o ajuste cuidadoso da dose. A capacidade de albumina plasmática ligar fármacos é diminuída em pacientes idosos e pode resultar em concentrações mais elevadas de AINEs não ligados. As concentrações de naproxeno livre, por exemplo, são acentuadamente aumentadas em pacientes idosos, embora as concentrações plasmáticas totais sejam essencialmente inalteradas. A maior suscetibilidade dos pacientes idosos com complicações GI pode ser causada por uma redução na defesa da mucosa gástrica e concentrações de AINEs totais e/ou livres elevadas. Geralmente, é aconselhável iniciar a maioria dos AINEs com uma dose baixa nos idosos e aumentar a dose apenas se a eficácia terapêutica for insuficiente.

PROPRIEDADES ESPECÍFICAS DE AINEs ISOLADOS

Propriedades gerais compartilhadas por AINEs (incluindo ácido acetilsalicílico e paracetamol) e AINEs seletivos para COX-2 foram consideradas na seção anterior, “Fármacos anti-inflamatórios não esteroides”. Na seção adiante, serão discutidas características importantes de algumas substâncias. AINEs são agrupados por sua semelhança química (Figura 34-1).

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO E OUTROS SALICILATOS

Apesar do surgimento de muitos fármacos novos, o ácido acetilsalicílico ainda é o analgésico, antipirético e anti-inflamatório mais amplamente consumido, servindo de padrão para comparação e avaliação com os outros. O ácido acetilsalicílico é o analgésico caseiro mais comum; por ser tão generosamente disponível, a possibilidade de mau uso e toxicidade grave provavelmente é subestimada, e o fármaco continua sendo uma causa de envenenamento fatal em crianças.

Química. O ácido salicílico (ácido ortoidroxibenzoico) é tão irritante que pode ser usado apenas externamente; vários derivados desse ácido foram, por isso, sintetizados para uso sistêmico. Eles compreendem duas grandes classes, os ésteres do ácido salicílico obtidos por substituições no interior do grupo carboxila e os ésteres salicilato de ácidos orgânicos, nos quais o grupo carboxila é retido e a substituição é feita no grupo hidroxila. O ácido acetilsalicílico, por exemplo, é um éster do ácido acético. Além disso, há o sódio, o magnésio e os sais de colina do ácido salicílico. As relações químicas podem ser vistas nas fórmulas estruturais mostradas na Figura 34-3. As substituições nos grupos carboxila e hidroxila alteram a potência ou a toxicidade dos salicilatos. O grupo hidroxila na posição orto é importante para a ação dos salicilatos. Os efeitos de substituições simples no anel benzeno foram amplamente estudados. Um derivado difluorofenil, o diflunisal, também está disponível para uso clínico.

Mecanismo de ação

Os salicilatos geralmente atuam em virtude do teor de ácido salicílico. Os efeitos do ácido acetilsalicílico são grandemente causados por sua capacidade de acetilar proteínas, como descrito em “Inibição Irreversível da Ciclo-oxigenase pelo ácido acetilsalicílico”, embora concentrações altas de ácido acetilsalicílico resultem em concentrações plasmáticas terapêuticas do ácido salicílico. Além dos seus efeitos sobre a biossíntese das prostaglandinas (ver seção sobre AINE e Capítulo 33), o mecanismo de ação dos salicilatos na doença reumática também pode envolver outros processos celulares e imunológicos nos tecidos mesenquimatoso e conjuntivo.

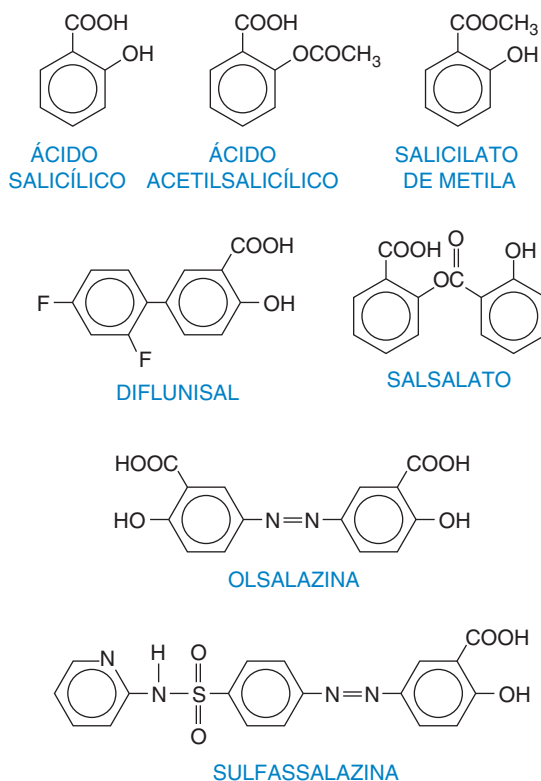


Figura 34-3 Estruturas químicas dos derivados do ácido salicílico.

A capacidade dos salicilatos de suprimir uma variedade de reações antígeno-anticorpo foi alvo de atenção. Essa capacidade inclui a inibição da produção de anticorpos, da agregação entre antígeno e anticorpo e da liberação de histamina induzida por antígeno. Os salicilatos também induzem uma estabilização inespecífica da permeabilidade capilar durante as agressões imunológicas. As concentrações de salicilato necessárias para induzir esses efeitos são altas e a relação entre elas e a eficácia antirreumática dos salicilatos não é clara.

Os salicilatos também podem influenciar o metabolismo do tecido conjuntivo, efeito que pode estar envolvido em sua ação anti-inflamatória. Por exemplo, os salicilatos podem afetar a composição, a biossíntese ou o metabolismo dos mucopolissacarídeos da substância fundamental do tecido conjuntivo, que serve de barreira contra a disseminação de infecção e inflamação.

Absorção, distribuição e eliminação

Absorção. Os salicilatos ingeridos por via oral são rapidamente absorvidos, um pouco a partir do estômago e em sua maior parte a partir da parte alta do intestino delgado. Concentrações apreciáveis são encontradas no plasma em menos de 30 min; após uma única dose, o valor de pico é alcançado em cerca de 1 hora, declinando então gradualmente. A taxa de absorção é determinada por muitos fatores, em particular a taxa de desintegração e dissolução dos comprimidos administrados, o pH da superfície da mucosa e o tempo de esvaziamento gástrico.

A absorção dos salicilatos ocorre primariamente pela difusão passiva do ácido salicílico não dissociado ou do ácido acetilsalicílico através das membranas gastrintestinais, sendo por isso influenciada pelo pH gástrico. Mesmo que o salicilato seja mais ionizado quando o pH aumenta, a ascensão do pH também aumenta a solubilidade do salicilato e assim a dissolução dos comprimidos. O efeito global é de aumento da absorção. Consequentemente, há pouca diferença expressiva entre as taxas de absorção do salicilato de sódio, do ácido acetilsalicílico e das numerosas preparações tamponadas de salicilatos. A presença de alimentos retarda a absorção dos salicilatos. A absorção retal de salicilato costuma ser mais lenta que a oral, sendo incompleta e inconsistente.

O ácido salicílico é absorvido rapidamente pela pele íntegra, especialmente quando aplicado em linimentos ou pomadas oleosas e já ocorreu envenenamento sistêmico com a aplicação em grandes áreas da pele. O salicilato de metila é do mesmo modo prontamente absorvido quando aplicado por via cutânea; entretanto, sua absorção gastrintestinal pode demorar muitas horas, tornando a lavagem gástrica eficaz para sua remoção, mesmo em envenenamentos que se apresentam muito tardiamente para tratamento com relação ao momento da ingestão oral.

Distribuição. Após absorção, os salicilatos distribuem-se pela maioria dos tecidos corporais e líquidos transcelulares, principalmente por processos passivos dependentes do pH. Os salicilatos são ativamente expulsos do líquido cerebrospinal (LCS) através do plexo coroide, por um sistema saturável de baixa capacidade. Esses fármacos cruzam prontamente a barreira placentária.

O volume de distribuição das doses habituais de ácido acetilsalicílico e de salicilato de sódio em indivíduos normais é de 170 mL/kg de peso corporal, em média; em doses terapêuticas altas, aumenta para cerca de 500 mL/kg, por causa da saturação dos locais

de ligação existentes nas proteínas plasmáticas. O ácido acetilsalicílico ingerido é absorvido principalmente como tal, mas uma parte entra na circulação sistêmica como ácido salicílico, após ter sofrido hidrólise por esterases na mucosa gastrintestinal e no fígado. O ácido acetilsalicílico pode ser detectado no plasma apenas por um curto período, por causa da hidrólise no plasma, no fígado e nos eritrócitos; por exemplo, 30 min após uma dose de 0,65 g, apenas 27% do salicilato plasmático total está na forma acetilada. O salicilato de metila também é rapidamente hidrolisado em ácido salicílico, principalmente no fígado.

Entre 80 e 90% do salicilato no plasma ligam-se às proteínas, especialmente à albumina, nas concentrações encontradas clinicamente; a proporção que se liga cai à medida que as concentrações plasmáticas aumentam. A hipoalbuminemia, como a que pode ocorrer na artrite reumatoide, associa-se a um nível proporcionalmente mais alto de salicilato livre no plasma. O salicilato compete com uma variedade de compostos pelos locais de ligação nas proteínas plasmáticas, incluindo a tiroxina, a triiodotironina, a penicilina, a fenitoína, a sulfimpirazona, a bilirrubina, o ácido úrico e outros AINEs como o naproxeno. O ácido acetilsalicílico liga-se em menor extensão, mas acetila a albumina plasmática humana *in vivo* reagindo com o grupo ϵ -amino da lisina e pode alterar a ligação de outros fármacos à albumina. O ácido acetilsalicílico também acetila hormônios, DNA, hemoglobina e outras proteínas.

Eliminação. A biotransformação dos salicilatos se dá em muitos tecidos, particularmente no retículo endoplasmático e nas mitocôndrias do fígado. Os três principais produtos metabólicos são o ácido salicílico (conjugado com glicina), o glicuronídeo éter ou fenólico e o glicuronídeo éster ou acila. Além disso, uma pequena fração oxida-se em ácido gentísico (ácido 2,5-diidroxibenzoico) e aos ácidos 2,3-diidroxibenzoico e 2,3,5-triidroxibenzoico; também se forma o ácido gentísúrico, o conjugado com glicina do ácido gentísico.

Os salicilatos são excretados na urina como ácido salicílico livre (10%), ácido salicílico (75%), salicílico fenólico (10%), glicuronídeos acila (5%) e ácido gentísico (igual ou inferior a 1%). Entretanto, a excreção de salicilatos livres é extremamente variável e depende da dose e do pH urinário. Na urina alcalina, mais de 30% do fármaco ingerido podem ser eliminados como salicilato livre, ao passo que na urina ácida esse percentual pode ser tão baixo como 2%.

A meia-vida plasmática do ácido acetilsalicílico é de cerca de 20 min e do salicilato em doses antiplaquetárias é de 2-3 horas, elevando-se para 12 h nas doses anti-inflamatórias habituais. A meia-vida do salicilato pode chegar a 15 ou 30 h em doses terapêuticas altas ou quando há intoxicação. Essa eliminação dependente da dose decorre da capacidade limitada do fígado de formar ácido salicílico e glicuronídeo fenólico, resultando, nas doses maiores, em maior excreção urinária do fármaco inalterado.

O metabolismo do salicilato apresenta alta variabilidade intersujeitos devido a uma contribuição variável de diferentes vias metabólicas. As mulheres frequentemente exibem concentrações plasmáticas mais altas, talvez devido a uma atividade intrínseca mais baixa de esterase e diferenças do sexo no metabolismo hepático. A depuração do salicilato é reduzida e a exposição ao salicilato é significativamente aumentada nos idosos (ver “Farmacocinética nos idosos”). A concentração plasmática de salicilato é aumentada por condições que reduzem a taxa de filtração glomerular ou reduzem a secreção do túbulo proximal, como a doença renal ou a presença de inibidores que competem pelo sistema de transporte (p. ex., probenecida). As alterações do pH urinário também têm efeitos significativos sobre a excreção de salicilato. Por exemplo, a depuração de salicilato é cerca de 4 vezes maior no pH 8 do que no pH 6 e está bem acima da taxa de filtração glomerular no pH 8. Altas taxas de fluxo urinário diminuem

a reabsorção tubular, ao passo que o oposto é verdadeiro na oligúria. Em caso de uma *overdose*, técnicas de hemodiálise e hemofiltração removem o ácido salicílico de maneira eficaz da circulação.

Monitoramento das concentrações plasmáticas de salicilato. O ácido acetilsalicílico é um dos AINEs para o qual o salicilato plasmático pode fornecer um meio de monitorar a terapia e a toxicidade. Doses intermitentes analgésicas-antipiréticas de ácido acetilsalicílico tipicamente produzem níveis plasmáticos de ácido acetilsalicílico de menos de 20 µg/mL e níveis plasmáticos de salicilato de menos de 60 µg/mL. A ingestão diária de doses anti-inflamatórias de 4-5 g de ácido acetilsalicílico produz níveis de salicilato na faixa de 120-350 µg/mL. Os efeitos anti-inflamatórios ideais para pacientes com doenças reumáticas requer concentrações plasmáticas de salicilato de 150-300 µg/mL. Efeitos adversos significativos podem ser observados com níveis de mais de 300 µg/mL. Com concentrações mais baixas, a depuração do fármaco é quase constante (apesar do fato de que se atinge a saturação da capacidade metabólica) porque a fração de fármaco que é livre, e portanto disponível para metabolismo ou excreção, aumenta quando os locais de ligação nas proteínas plasmáticas estão saturados. A concentração total de salicilato no plasma é portanto uma função relativamente linear da dose em concentrações mais baixas. Com concentrações mais altas, contudo, à medida que as vias metabólicas de disposição ficam saturadas, pequenos aumentos da dose podem aumentar de maneira desproporcional a concentração plasmática de salicilato. A falha em prever esse fenômeno pode levar a toxicidade.

Usos terapêuticos

Usos sistêmicos. As doses de salicilato dependem da condição a ser tratada.

A dose analgésica-antipirética de ácido acetilsalicílico para adultos é de 324-1.000 mg VO a cada 6 h. As doses anti-inflamatórias de ácido acetilsalicílico recomendadas para artrite, espondilolartropatias e lúpus eritematoso sistêmico (LES) variam de 3-4 g/dia em doses fracionadas. Os salicilatos estão contraindicados para febres associadas a infecções virais em crianças (ver “Síndrome de Reye”); para etiologias não virais, recomendam-se 40-60 mg/kg/dia fracionados em 6 doses, a cada 4 h. A dose diária máxima recomendada de ácido acetilsalicílico para adultos e crianças maiores de 12 anos é de 4 g. A administração retal de supositórios de ácido acetilsalicílico pode ser preferível em lactentes ou quando a via oral não está disponível. Embora o ácido acetilsalicílico seja considerado o padrão com o qual os outros fármacos devem ser comparados no tratamento da artrite reumatoide, muitos clínicos preferem outros AINEs, que parecem ter melhor tolerabilidade gastrointestinal, mesmo que isso ainda não tenha sido comprovado por ensaios clínicos randomizados. Os salicilatos suprimem os sinais clínicos e melhoram a inflamação dos tecidos na febre reumática aguda. Grande parte do dano tecidual possível posterior, como lesões cardíacas e outros envolvimento viscerais, no entanto, não é afetada pela terapia com salicilato.

Outros salicilatos disponíveis para uso sistêmico incluem sal-salato (ácido salicil-salicílico), que é hidrolisado em ácido salicílico, durante e após a absorção, e salicilato de magnésio (comprimidos). Uma combinação de salicilato de colina e salicilato de magnésio (trissalicilato de colina e magnésio) também está disponível.

O diflunisal é um derivado difluorofenil do ácido salicílico que não é convertido em ácido salicílico *in vivo*. O diflunisal é mais potente que o ácido acetilsalicílico nos testes anti-inflamatórios em animais e parece ser um inibidor competitivo da COX. No entanto, é amplamente desprovido de efeitos antipiréticos, talvez devido à pouca penetração no SNC. O fármaco tem sido utilizado principalmente como analgésico no tratamento de osteoartrite e entorses ou estiramentos músculos esqueléticos; nestas circunstâncias, é cerca de 3-4 vezes mais potente que o ácido acetilsalicílico. A dose inicial habitual é de 1.000 mg, seguida de 500 mg a cada 8-12 h. Para artrite reumatoide ou osteoartrite, 250-1.000 mg/dia administrados em duas doses divididas; a dose de manutenção não deve exceder 1,5 g/dia. O diflunisal produz menos efeitos colaterais auditivos (ver “Efeitos ototóxicos”) e parece causar menos efeitos antiplaquetários e GI e com menor intensidade do que o ácido acetilsalicílico.

Usos locais. A mesalazina* (ácido 5-aminossalicílico) é um salicilato usado por seus efeitos locais no tratamento da doença inflamatória intestinal (ver Capítulo 47, especialmente a Figura 47-4). O fármaco como uma formulação de liberação imediata não seria eficaz por via oral por ser pouco absorvido e inativado antes de alcançar o intestino baixo. Entretanto, formulações orais que liberam o fármaco no intestino inferior — mesalazina, sob a forma de comprimido de liberação retardada, coberto por um polímero sensível ao pH; uma cápsula de liberação prolongada de mesalazina e olsalazina (azodissalicilato de sódio, um dímero de 5-aminossalicilato ligado por uma ligação azo) — são eficazes no tratamento da doença inflamatória intestinal (em particular da colite ulcerativa). A mesalazina está disponível como enema retal para tratamento de colite ulcerativa, proctite e proctossigmoidite e como supositório retal para tratamento de proctite ulcerativa ativa. A sulfassalazina (salicilazosulfapiridina) contém mesalazina ligada de forma covalente à sulfapiridina e a balsalazida contém mesalazina ligada à molécula portadora inerte 4-aminobenzoil. Ambos os fármacos são pouco absorvidos após administração oral e clivados em sua porção ativa por bactérias do cólon. A sulfassalazina e olsalazina já foram usadas no tratamento da artrite reumatoide e da espondilite anquilosante. Alguns medicamentos de venda sem prescrição para alívio de indigestão e diarreia contêm subsalicilato de bismuto e têm potencial para causar intoxicação por salicilato, especialmente em crianças.

A ação ceratolítica do ácido salicílico livre é utilizada para o tratamento local das verrugas, calos, infecções fúngicas e alguns tipos de dermatite eczematosa. Após o tratamento com ácido salicílico, as células de tecidos incham, amolecem e descamam. O salicilato de metila (óleo de gaultéria) é um ingrediente comum de pomadas e unguentos para aquecimento profundo utilizados no tratamento da dor músculo esquelética; também está disponível em medicamentos fitoterápicos e como agente aromatizante. A aplicação cutânea de salicilato de metila pode resultar em concentrações sistêmicas de salicilato farmacologicamente ativas, e até mesmo tóxicas, e relata-se que aumenta o tempo de protrombina em pacientes que recebem varfarina.

Efeitos adversos

Respiração. Os salicilatos aumentam o consumo de O₂ e a produção de CO₂ (principalmente no músculo esquelético) com doses anti-inflamatórias; esses efeitos são resultado do desacoplamento da fosforilação oxidativa. O aumento da produção de CO₂ estimula a respiração

* N. de R.T. Conhecida nos EUA como mesalamina.

(principalmente por um aumento na profundidade da respiração, com apenas um ligeiro aumento da taxa). O aumento da ventilação alveolar equilibra o aumento de produção de CO_2 e, portanto, a tensão plasmática de CO_2 (PCO_2) não muda ou pode diminuir ligeiramente. Os salicilatos também estimulam o centro respiratório diretamente na medula. A frequência e a profundidade respiratórias aumentam a PCO_2 cai e ocorre alcalose respiratória primária. Ambos os mecanismos podem ocorrer em paralelo, embora a estimulação da ventilação após início do tratamento seja predominantemente impulsionada pelo aumento da taxa metabólica, e os efeitos diretos dos salicilatos no centro respiratório do sistema nervoso central contribuem mais tarde com maiores concentrações no estado estacionário.

Equilíbrio ácido-base e eletrolítico e efeitos renais. Doses terapêuticas de salicilato produzem mudanças definitivas no padrão de equilíbrio ácido-base e de eletrólitos. Uma compensação para o evento inicial, a alcalose respiratória (ver “Respiração”) na seção sobre ácido acetilsalicílico) é atingida pelo aumento da excreção renal de bicarbonato, que é acompanhado por um aumento da excreção de Na^+ e K^+ ; o bicarbonato plasmático é assim reduzido, e o pH do sangue retorna aos níveis normais. Esta é a fase da acidose renal compensatória. Esta fase é mais frequentemente observada em adultos que estão recebendo terapia intensiva com salicilato e raramente prossegue, a menos que ocorra toxicidade (ver “Intoxicação por Salicilato”). Os salicilatos podem causar retenção de sal e água, bem como a redução aguda da função renal em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, doença renal ou hipovolemia. Embora o uso a longo prazo de salicilatos por si só raramente seja associado a nefrotoxicidade, a ingestão excessiva e prolongada de misturas de analgésicos contendo salicilatos em associação com outros AINEs pode produzir necrose papilar e nefrite intersticial (ver “Nefropatia Analgésica”).

Efeitos cardiovasculares. Baixas doses de ácido acetilsalicílico (≤ 100 mg/dia) são amplamente utilizadas devido a seus efeitos cardioprotetores. Em doses terapêuticas altas ($\geq 0,3$ g por dia), como poderia ser administrado para febre reumática aguda, a retenção de sal e água pode levar a um aumento ($\leq 20\%$) do volume plasmático circulante e redução do hematócrito (através de um efeito de diluição). Há uma tendência de dilatação dos vasos periféricos decorrente de um efeito direto sobre o músculo liso vascular. O débito e trabalho cardíacos são maiores. Aqueles com cardiopatia ou comprometimento da função cardíaca podem não ter uma reserva cardíaca suficiente para atender a crescente demanda, e insuficiência cardíaca congestiva e edema pulmonar podem ocorrer. Altas doses de salicilatos podem produzir edema pulmonar não cardiogênico, principalmente em pacientes idosos que ingeriram salicilatos regularmente durante um período prolongado.

Efeitos GI. A ingestão de salicilatos pode resultar em sofrimento epigástrico, náuseas e vômitos. Os salicilatos também podem causar úlcera gástrica, exacerbação dos sintomas de úlcera péptica (azia, dispepsia), hemorragia GI e gastrite erosiva. Estes efeitos ocorrem principalmente com salicilatos acetilados (ou seja, ácido acetilsalicílico). Pelo fato de os salicilatos não acetilados não possuírem capacidade de acetilar COX e, portanto, inibir irreversivelmente a sua atividade, eles são inibidores mais fracos do que o ácido acetilsalicílico.

O sangramento gastrointestinal induzido pelo ácido acetilsalicílico por vezes é indolor e, se não identificado, pode levar a anemia ferropriva. A ingestão diária de doses anti-inflamatórias de ácido acetilsalicílico (3-4 g) resulta em uma perda média de sangue nas fezes entre 3-8 mL/dia, em comparação com aproximadamente 0,6 mL/dia em indivíduos não tratados. O exame gastroscópico dos indivíduos tratados com ácido acetilsalicílico frequentemente revela lesões ulcerativas e hemorrágicas distintas da mucosa gástrica; em muitos casos, múltiplas lesões hemorrágicas com áreas nitidamente demarcadas de necrose focal são observadas.

Efeitos Hepáticos. Os salicilatos podem causar lesão hepática, geralmente em pacientes tratados com altas doses de salicilatos, que resultam em concentrações plasmáticas de mais de 150 $\mu\text{g/mL}$. A lesão não é um efeito agudo; na verdade, o início caracteristicamente ocorre após vários meses de tratamento. A maioria dos casos ocorre em pacientes com transtornos dos tecidos conjuntivos. Geralmente não há sintomas, simplesmente ocorre um aumento dos níveis séricos de transaminases hepáticas, mas alguns pacientes observam desconforto e sensibilidade no quadrante superior direito. Icterícia evidente é incomum. A lesão geralmente é reversível após descontinuação dos salicilatos. No entanto, o uso de salicilatos é contraindicado em pacientes com doença hepática crônica. Evidências consideráveis, como discutido anteriormente em “Síndrome de Reye”, implicam o uso de salicilatos como um fator importante na lesão hepática grave e encefalopatia observada na síndrome de Reye. Grandes doses de salicilatos podem causar hiperglicemia e glicosúria e depletar o glicogênio do fígado e do músculo.

Efeitos uricosúricos. Os efeitos dos salicilatos na excreção de ácido úrico são acentuadamente dependentes da dose. Doses baixas (1 ou 2 g/dia) podem diminuir a excreção de urato e elevar as concentrações de urato no plasma; doses intermediárias (2 ou 3 g/dia) geralmente não alteram a excreção de urato. Grandes doses (superiores a 5 g/dia) induzem uricosúria e reduzem os níveis plasmáticos de urato; no entanto, essas doses grandes são mal toleradas. Mesmo doses pequenas de salicilato podem bloquear os efeitos da probenecida e outros agentes uricosúricos que diminuem a reabsorção tubular de ácido úrico.

Efeitos sobre o sangue. A inibição irreversível da função plaquetária é o mecanismo subjacente ao efeito cardioprotetor do ácido acetilsalicílico (ver “Uso concomitante de AINE e ácido acetilsalicílico em baixas doses”). Se possível, o tratamento com ácido acetilsalicílico deve ser interrompido pelo menos uma semana antes da cirurgia; no entanto, o uso pré-operatório de ácido acetilsalicílico frequentemente é recomendado antes de colocação de *stent* na artéria carótida, endarterectomia carotídea, revascularização arterial infrainguinal e procedimentos de ICP. Os pacientes com lesão hepática grave, hipoprotrombinemia, deficiência de vitamina K ou hemofilia devem evitar ácido acetilsalicílico porque a inibição da hemostasia de plaquetas pode resultar em hemorragia. Também deve-se ter cuidado ao utilizar o ácido acetilsalicílico durante tratamento de longo prazo com agentes anticoagulantes orais devido ao risco combinado de prolongamento do tempo de sangramento associado a perda de sangue da mucosa gástrica. Por outro lado, o ácido acetilsalicílico é amplamente utilizado para a profilaxia da doença tromboembólica, especialmente na circulação coronariana e cerebral, e frequentemente é acoplado a anticoagulantes orais em pacientes com próteses cardíacas bioprotéticas ou mecânicas (ver Capítulo 30).

Os salicilatos normalmente não alteram a contagem de leucócitos ou plaquetas, o hematócrito, ou o conteúdo de hemoglobina. No entanto, as doses de 3-4 g/dia diminuem de maneira acentuada a concentração de ferro plasmático e reduzem o tempo de sobrevivência dos eritrócitos. O ácido acetilsalicílico pode causar um grau leve de hemólise em indivíduos com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase. Como observado anteriormente (ver “Efeitos Cardiovasculares”), doses elevadas (> 3 g/dia) podem expandir o volume plasmático e diminuir o hematócrito por diluição.

Efeitos endócrinos. A administração de salicilatos em longo prazo diminui a captação pelo tireoide do iodo e sua depuração, mas aumenta o consumo de O_2 e a taxa de desaparecimento de tiroxina e triiodotironina da circulação. Esses efeitos provavelmente são causados pelo deslocamento competitivo, pelo salicilato, de tiroxina e triiodotironina da transtiretina e pela globulina de ligação à tiroxina no plasma (ver Capítulo 39).

Efeitos ototóxicos. Deficiência auditiva, alterações de sons percebidos e zumbido comumente ocorrem durante a terapia com altas doses de salicilato. O zumbido, historicamente utilizado como um índice de ultrapassagem da concentração plasmática aceitável em pacientes, não é um guia confiável; portanto, a vigilância para esse sintoma não substitui a monitoração periódica dos níveis séricos de salicilato. Sintomas ototóxicos algumas vezes são observados em baixas doses, e não há limite de concentração plasmática. Os sintomas geralmente desaparecem dentro de 2 ou 3 dias depois da suspensão do fármaco. Os sintomas ototóxicos são causados pelo aumento da pressão labiríntica ou por um efeito sobre as células ciliadas da cóclea, possivelmente secundários à vasoconstrição na microvasculatura auditiva. Como a maioria dos inibidores competitivos da COX não estão associados a perda de audição ou zumbido, um efeito direto do ácido salicílico é provável, e não a supressão da síntese de PG.

Salicilatos e gravidez. Bebês nascidos de mulheres que ingerem salicilatos por longos períodos podem ter o peso ao nascimento significativamente reduzido. Quando administrado durante o terceiro trimestre, há também um aumento na mortalidade perinatal, anemia, hemorragia pré-parto e pós-parto, gestação prolongada e partos complicados; assim, seu uso durante este período deve ser evitado. Como mencionado anteriormente em “Gravidez e Lactação”, a administração de AINEs durante o terceiro trimestre de gestação também pode causar fechamento prematuro do canal arterial. O uso de ácido acetilsalicílico tem sido preconizado para o tratamento de mulheres com alto risco de pré-eclâmpsia, mas estima-se que o tratamento de 90 mulheres é necessário para prevenir um caso de pré-eclâmpsia (Villar e cols., 2004).

Efeitos locais irritantes. O ácido salicílico é irritante para pele e mucosas e destrói as células epiteliais.

Interações medicamentosas. A concentração plasmática de salicilatos geralmente é pouco afetada por outros fármacos, mas a administração concomitante de ácido acetilsalicílico reduz as concentrações de indometacina, naproxeno, cetoprofeno e fenoprofeno, pelo menos em parte, pelo deslocamento das proteínas plasmáticas. As interações adversas importantes do ácido acetilsalicílico com a varfarina, sulfonilureias e metotrexato são mencionadas anteriormente em “Interações medicamentosas”. Outras interações do ácido acetilsalicílico incluem o antagonismo de natriurese induzida por espironolactona e o bloqueio do transporte ativo da penicilina do líquido cefalorraquidiano para o sangue. Antiácidos de hidróxido de alumínio e magnésio podem alcalinizar a urina o suficiente para aumentar a depuração do ácido salicílico e reduzir significativamente as concentrações em estado estacionário. Por outro lado, a descontinuação da terapia com antiácido pode aumentar as concentrações plasmáticas para níveis tóxicos.

Intoxicação por salicilato

Ocorre envenenamento ou intoxicação grave por salicilato em crianças, às vezes até fatal. Efeitos no SNC, hiperpneia intensa e hiperpirexia são sintomas proeminentes. A intoxicação por salicilato deve ser seriamente considerada em qualquer criança pequena em coma, com convulsões ou colapso cardiovascular. A dose fatal varia de acordo com a preparação de salicilato. Já houve mortes após o uso de 10-30 g de salicilato de sódio ou ácido acetilsalicílico em adultos, mas quantidades muito maiores (de até 130 g de ácido acetilsalicílico em um caso) já foram ingeridas sem que houvesse evolução fatal. A dose letal de salicilato de metila (também conhecido como óleo de pírola, de gaultéria, de bétula-doce ou de vidoeiro) é consideravelmente menor do que a de salicilato de sódio. Apenas uma quantidade pequena de salicilato de metila experimentada por uma criança de

menos de 6 anos de idade e menos de 4 mL (4,7 g) de salicilato de metila por crianças com idade igual ou superior a 6 anos podem causar toxicidade sistêmica grave e justificar o encaminhamento para o setor de emergência de um hospital. Os sintomas de envenenamento por salicilato de metila diferem pouco dos descritos anteriormente para o ácido acetilsalicílico em “Efeitos adversos”. O odor do fármaco pode ser facilmente detectado no hálito, na urina e nos vômitos. O envenenamento por ácido salicílico difere apenas pela presença de sintomas gastrointestinais, devidos à notável irritação local.

A intoxicação crônica leve por salicilato é chamada salicismo. Quando plenamente desenvolvida, a síndrome inclui dor de cabeça, tonturas, tinido, dificuldade auditiva, obscurecimento da visão, confusão mental, lassidão, sonolência, sudorese, sede, hiperventilação, náuseas, vômitos e, ocasionalmente, diarreia.

Efeitos neurológicos. Em altas doses, os salicilatos exercem efeitos tóxicos sobre o SNC que consistem em estimulação (incluindo convulsões) seguida de depressão. Podem ocorrer confusão mental, tonturas, tinido, surdez para as altas frequências, delírio, psicose, estupor e coma. Os salicilatos induzem náuseas e vômitos, que resultam da estimulação de locais acessíveis desde o LCS, situados provavelmente na zona quimiorreceptora do gatilho no bulbo. Em seres humanos, as náuseas e os vômitos induzidos centralmente com frequência aparecem com concentrações plasmáticas de cerca de 270 µg/mL, mas podem ocorrer os mesmos efeitos com níveis plasmáticos muito mais baixos, em consequência da irritação gástrica local.

Respiração. Os efeitos respiratórios dos salicilatos contribuem para os sérios distúrbios do equilíbrio acidobásico que caracterizam o envenenamento por essa classe de compostos. Os salicilatos estimulam respiração indiretamente por meio do desacoplamento da fosforilação oxidativa e diretamente por meio da estimulação do centro respiratório na medula (ver “Respiração” na seção sobre o ácido acetilsalicílico). O desacoplamento da fosforilação oxidativa também leva a um aumento da produção periférica de CO₂ e a uma elevação compensatória na ventilação por minuto, geralmente sem nenhuma alteração global da PCO₂. O desacoplamento da fosforilação oxidativa também acarreta em uma produção excessiva de calor, e a toxicidade por salicilato associa-se a hipertermia, particularmente em crianças. Hiperventilação acentuada ocorre quando o nível se aproxima dos 500 µg/mL. Entretanto, se a toxicidade por salicilato estiver associada à coadministração de barbitúricos e opioides, então a depressão respiratória impedirá a hiperventilação e o desacoplamento da fosforilação oxidativa induzido pelo salicilato irá associar-se a um aumento notável da PCO₂ plasmática e acidose respiratória. A exposição prolongada a altas doses de salicilatos acarreta depressão bulbar, com depressão respiratória central e colapso circulatório secundário à depressão vasomotora. Como a produção de CO₂ continua elevada, segue-se acidose respiratória. A insuficiência respiratória é a causa habitual de morte nos casos fatais de envenenamento por salicilato. Pacientes idosos com intoxicação crônica por salicilato frequentemente desenvolvem edema pulmonar não cardiogênico, que é considerado uma indicação para hemodiálise.

Equilíbrio acidobásico e eletrólitos. Como foi descrito na seção sobre o ácido acetilsalicílico “Equilíbrio de ácido-base e eletrolítico e efeitos renais”, altas doses terapêuticas de salicilato associam-se a alcalose respiratória primária e acidose renal compensatória. As alterações subsequentes do estado acidobásico ocorrem apenas quando doses tóxicas de salicilatos são ingeridas por lactentes e crianças e ocasionalmente após grandes doses em adultos. A fase de alcalose respiratória primária raramente é reconhecida em crianças com toxicidade por salicilatos, que em geral já se apresentam em um estado de acidose respiratória e renal mista, caracterizada por decréscimo do

pH sanguíneo, redução da concentração plasmática de bicarbonato e PCO_2 normal ou quase. A depressão direta da respiração induzida pelo salicilato impede a hiperventilação respiratória necessária à neutralização da maior produção periférica de CO_2 . Consequentemente, a PCO_2 plasmática aumenta e o pH do sangue diminui. Como a concentração de bicarbonato no plasma já é baixa em decorrência do aumento da excreção renal de bicarbonato, o estado acidobásico nesse estágio é essencialmente uma acidose respiratória descompensada. No entanto, há superposição de uma verdadeira acidose metabólica causada pelo acúmulo de ácidos em consequência de três processos. Primeiro, as concentrações tóxicas de salicilato deslocam cerca de 2-3 mEq de bicarbonato por cada litro de plasma. Segundo, a depressão vasomotora causada por doses tóxicas de salicilato compromete a função renal, com acúmulo resultante de ácidos sulfúrico e fosfórico; pode ocorrer insuficiência renal. Terceiro, os salicilatos em doses tóxicas podem reduzir o metabolismo aeróbico, em consequência da inibição de várias enzimas. Esse desarranjo do metabolismo dos carboidratos leva ao acúmulo de ácidos orgânicos, especialmente dos ácidos pirúvico, láctico e acetoacético.

A mesma série de eventos também causa alterações no equilíbrio hídrico e eletrolítico. A baixa PCO_2 plasmática diminui a reabsorção tubular renal de bicarbonato e aumenta a excreção renal de Na^+ , K^+ e água. A água também se perde pelo suor induzido pelo salicilato (especialmente na presença de hipertermia) e pela hiperventilação; a desidratação, que particularmente em crianças pode ser profunda, sobrevém rapidamente. Como pelos pulmões e no suor se perde mais água que eletrólitos, a desidratação associa-se a hipernatremia. A exposição prolongada a altas doses de salicilato também causa depleção de K^+ , igualmente consequente a fatores renais e extrarrenais.

Efeitos cardiovasculares. Doses tóxicas de salicilato exacerbam as respostas cardiovasculares desfavoráveis já observadas com doses terapêuticas altas (ver “Efeitos adversos”), ocasionando paralisia vasomotora central. Podem observar-se petéquias decorrentes do comprometimento da função plaquetária.

Efeitos metabólicos. Grandes doses de salicilatos podem causar hiperglicemia e glicosúria e induzir depleção do glicogênio hepático e muscular, efeitos explicados em parte pela liberação de epinefrina. Essas doses também reduzem o metabolismo aeróbico da glicose, aumentam a atividade da glicose-6-fosfatase e promovem a secreção de glicocorticoides. Em crianças há risco de hipoglicemia e subsequente lesão cerebral permanente. Os salicilatos em doses tóxicas tornam significativamente negativo o balanço de nitrogênio, o que se caracteriza por uma aminoacidúria. A ativação adrenocortical pode contribuir para o balanço negativo de nitrogênio, aumentando a catabolismo das proteínas.

Os salicilatos reduzem a lipogênese ao bloquear parcialmente a incorporação de acetato aos ácidos graxos; também inibem a lipólise estimulada por epinefrina nas células de gordura e deslocam os ácidos graxos de cadeia longa de seus locais de ligação nas proteínas plasmáticas humanas. A combinação desses efeitos aumenta a entrada e incrementa a oxidação de ácidos graxos nos músculos, no fígado e em outros tecidos, além de reduzir as concentrações plasmáticas de ácidos graxos livres, fosfolípidos e colesterol; há também aumento da oxidação de corpos cetônicos.

Efeitos endócrinos. Doses muito grandes de salicilatos estimulam, por um efeito sobre o hipotálamo, a secreção de esteroides pelo córtex suprarrenal e aumentam transitoriamente as concentrações plasmáticas de corticosteroides livres, deslocando-os das proteínas plasmáticas. As ações terapêuticas anti-inflamatórias dos salicilatos independem desses efeitos.

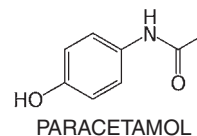
Tratamento de overdose de salicilato. O envenenamento por salicilato constitui-se em uma emergência médica aguda, que pode resultar

em morte apesar de grandes esforços. A monitoração dos níveis de salicilato é útil para orientar o tratamento, mas deve ser feita em conjunto com a avaliação das condições clínicas globais do paciente, do equilíbrio acidobásico e da formulação, da dose e do momento em que foi ingerido o salicilato (O'Malley, 2007). Não há antídoto específico para o envenenamento por salicilato. A conduta começa com uma rápida avaliação seguida da abordagem ABCD das emergências médicas, em que “A” refere-se às vias respiratórias (*airways*), “B” à respiração (*breathing*), “C” à circulação e “D” à descontaminação.

Vias respiratórias. Em decorrência da necessidade de uma alcalose respiratória para compensar a acidose metabólica na toxicidade por salicilato, a intubação deve ser evitada, a menos que o paciente demonstre hipoventilação ou obnubilação.

DERIVADOS DO PARAMINOFENOL: PARACETAMOL

O paracetamol (acetaminofeno; *N*-acetil-*p*-aminofenol) é o metabólito ativo da fenacetina.



O paracetamol eleva o limiar ao estímulo doloroso, exercendo assim um efeito analgésico contra a dor devido a uma variedade de etiologias. Está disponível para venda sem prescrição e é utilizado como analgésico doméstico comum. O fármaco também está disponível em combinações com doses fixas que contêm analgésicos narcóticos e não narcóticos (como ácido acetilsalicílico e outros salicilatos), barbitúricos, cafeína, remédios para cefaleia vascular, auxílio para o sono, remédios para dor de dente, anti-histamínicos, antitussígenos, descongestionantes, expectorantes, preparações para resfriados e gripes e tratamentos para dor de garganta. O paracetamol é uma alternativa eficaz ao ácido acetilsalicílico como analgésico-antipirético, mas seus efeitos anti-inflamatórios são muito mais fracos. Embora seja indicado para alívio da dor em pacientes com osteoartrites, não é um substituto adequado para o ácido acetilsalicílico ou os outros AINEs em condições inflamatórias crônicas como a artrite reumatoide. O paracetamol é bem tolerado e tem baixa incidência de efeitos colaterais GI. Entretanto, a *overdose* aguda pode causar lesão hepática grave e o número de envenenamentos acidentais ou deliberados com paracetamol continua a crescer. O uso crônico de 2 g/dia ou menos não se associa tipicamente a disfunção hepática, mas o uso excessivo de narcóticos que contêm paracetamol e produtos combinados vendidos sem prescrição comercializados nos EUA levou a uma maior conscientização sobre a possibilidade de toxicidade.

Mecanismo de ação

O paracetamol tem efeitos analgésicos e antipiréticos similares aos do ácido acetilsalicílico. Entretanto, como

mencionado na seção anterior, tem apenas efeitos anti-inflamatórios fracos e supõe-se que tenha, de modo geral, pequena capacidade de inibir a COX na presença de altas concentrações de peróxidos, como observado nos locais de inflamação. Esse aspecto da sua ação não foi rigorosamente avaliado. Uma dose de 1.000 mg, resulta, em ensaios *ex vivo* com o sangue total de voluntários saudáveis, em mais ou menos 50% de inibição de ambas as COX, 1 e 2.

Já se sugeriu que a inibição das COX pode ocorrer de forma proporcionalmente mais alta no cérebro, explicando assim sua eficácia antipirética (Ouellet and Percival, 2001; Boutaud e cols., 2002). Uma variante de remontagem da COX-1, identificada no cérebro de cães, mostra alguma suscetibilidade à inibição pelo paracetamol *in vitro* (Chandrasekharan e cols., 2002). Entretanto, não existe em seres humanos.

Absorção, distribuição e eliminação

O paracetamol oral tem excelente biodisponibilidade. As concentrações plasmáticas de pico ocorrem em 30-60 min e a meia-vida no plasma é de cerca de 2 h após doses terapêuticas. O paracetamol distribui-se de forma relativamente uniforme por todos os líquidos corporais. A ligação do fármaco com as proteínas do plasma é variável mas é menor que aquelas que ocorrem com os outros AINEs. Nas concentrações observadas durante a intoxicação aguda apenas 20-50% se ligam. Cerca de 90-100% do fármaco podem ser recuperados na urina no primeiro dia de uso terapêutico, primariamente após conjugação hepática com o ácido glicurônico (cerca de 60%), o ácido sulfúrico (cerca de 35%) e a cisteína (cerca de 3%); metabólitos hidroxilados e desacetilados já foram detectados em pequenas quantidades (Quadro 34-1). As crianças têm menor capacidade de glicuronidação de fármacos quando comparadas com adultos. Uma pequena proporção do paracetamol sofre *N*-hidroxilação mediada por CYP, de modo a formar NAPQI, um intermediário altamente reativo e metabólito que normalmente reage com grupos sulfidríla da glutatona (GSH), tornando-se assim inofensivo. Entretanto, após a ingestão de altas doses de paracetamol, o metabólito é formado em quantidades suficientes para provocar a depleção dos GSH hepáticos, contribuindo significativamente para os efeitos tóxicos da *overdose* (ver “Intoxicação por Paracetamol”).

Usos terapêuticos. O paracetamol é adequado para uso como analgésico ou antipirético; é o analgésico de primeira linha na osteoartrite e é particularmente útil em pacientes nos quais o ácido acetilsalicílico está contraindicado (*p. ex.*, aqueles com úlcera péptica, hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico ou crianças com doença febril). A dose oral convencional é de 325-650 mg a cada 4-6 h, sendo que as doses totais não devem exceder 4.000 mg (2.000 mg/dia em alcoólatras crônicos).

Em 2009, um painel consultivo do FDA recomendou uma dose diária máxima menor de paracetamol de 2.600 mg e uma

redução na dose única máxima de 1.000 mg para 650 mg. As doses únicas empregadas em crianças de 2-11 anos de idade variam de 160-480 mg, dependendo da idade e do peso, e não devem administrar mais de 5 doses em 24 h. A dose de 10 mg/kg também pode ser usada. É preciso atenção especial devido à disponibilidade de uma ampla variedade de medicamentos com múltiplos ingredientes isentos ou não de prescrição que representam fontes sobrepostas potencialmente tóxicas de paracetamol.

Efeitos adversos. O paracetamol é bem tolerado nas doses terapêuticas recomendadas. Ocorrem ocasionalmente exantema e outras reações alérgicas. Doses terapêuticas únicas ou repetidas de paracetamol não têm efeito nos sistemas cardiovascular e respiratório, nas plaquetas ou na coagulação. Alterações de ácido-base e efeitos uricosúricos não ocorrem. Estudos epidemiológicos sugerem que os efeitos GI adversos são menos comuns do que com doses terapêuticas de AINEs (Garcia Rodriguez e cols., 2004). O exantema é habitualmente eritematoso ou urticariforme, mas às vezes pode ser mais sério e acompanhado de febre por medicamento e lesões mucosas. Os pacientes que apresentam reações de hipersensibilidade aos salicilatos apenas raramente exibem sensibilidade ao paracetamol. Seu uso já se associou, em relatos isolados, a neutropenia, trombocitopenia, pancitopenia, anemia hemolítica e metemoglobinemia. Relatou-se lesão renal e a lesão hepática é uma característica proeminente da *overdose*.

Intoxicação por paracetamol

A ingestão aguda de mais de 7,5 g de paracetamol ou o uso repetido de doses supratrapêuticas pode resultar em toxicidade. O efeito adverso agudo mais sério da *overdose* de paracetamol é uma necrose hepática potencialmente fatal. Necrose tubular renal e coma hipoglicêmico também podem ocorrer. O mecanismo pelo qual a *overdose* de paracetamol acarreta lesão e morte hepatocelular envolve sua conversão ao metabólito tóxico NAPQI. As vias de conjugação com glicuronídeo e sulfato saturam-se, e quantidades crescentes sofrem *N*-hidroxilação mediada por CYP para formar NAPQI, que é eliminada rapidamente por conjugação com os GSH e então adicionalmente metabolizada em ácido mercaptúrico e excretada na urina. No contexto de uma *overdose* de paracetamol, há depleção dos níveis hepatocelulares dos GSH. O metabólito altamente reativo NAPQI liga-se de forma covalente a macromoléculas celulares, acarretando disfunção dos sistemas enzimáticos e desarranjo estrutural e metabólico. Além disso, a depleção dos GSH intracelulares torna o hepatócito altamente suscetível ao estresse oxidativo e à apoptose (ver Figura 4-5 e Capítulo 6).

Hepatotoxicidade. Em adultos, pode ocorrer hepatotoxicidade após a ingestão de uma única dose de 10-15 g (150-250 mg/kg) de paracetamol; doses de 20-25 g ou mais são potencialmente fatais. Condições em que há indução do CYP (*p. ex.*, consumo exagerado de álcool) ou depleção dos GSH (*p. ex.*, jejum ou má nutrição) aumentam a suscetibilidade à lesão hepática, que já foi documentada, embora incomumente, com doses situadas na faixa terapêutica. Os sintomas que surgem durante os primeiros dois dias de envenenamento agudo por

paracetamol refletem a agressão gástrica (náuseas, dor abdominal e anorexia) e denunciam a potencial seriedade da intoxicação. As transaminases plasmáticas se elevam, às vezes de forma bastante notável, aproximadamente 12-36 h após a ingestão.

Os sinais clínicos de lesão hepática manifestam-se em 2-4 dias após a ingestão de doses tóxicas, como dor subcostal direita, hepatomegalia dolorosa, icterícia e coagulopatia. Podem ocorrer lesão renal ou insuficiência renal franca. As anormalidades das enzimas hepáticas chegam tipicamente ao máximo decorridas 72-96 h da ingestão. O início de uma encefalopatia ou a piora da coagulopatia depois disso constituem mau prognóstico. A biopsia hepática revela necrose centrolobular que poupa a área periporta. Em casos não fatais, as lesões hepáticas são reversíveis após semanas ou meses.

Conduta na overdose de paracetamol. A overdose de paracetamol constitui uma emergência médica (Heard, 2008). Ocorre lesão hepática grave em 90% dos pacientes com concentrações plasmáticas de paracetamol > 300 µg/mL em 4 h ou 45 µg/mL 15 h após a ingestão do fármaco. Uma lesão hepática de intensidade mínima pode ser prevista quando a concentração do fármaco é < 120 µg/mL em 4 h ou 30 µg/mL 12 h após a ingestão. O nomograma de Rumack-Matthew relaciona os níveis plasmáticos de paracetamol e o tempo após a ingestão com o risco previsto de lesão hepática (Rumack e cols., 1981).

O diagnóstico e o tratamento precoces da overdose de paracetamol são essenciais para otimizar o desfecho. Dos pacientes intoxicados que não recebem tratamento específico, talvez 10% desenvolvam lesão hepática grave, dos quais 10-20% posteriormente morrem de insuficiência hepática, apesar dos cuidados intensivos de suporte. O carvão ativado, quando administrado até 4 h após a ingestão, diminui a absorção de paracetamol em 50-90% e é o método preferido de descontaminação gástrica. A lavagem gástrica em geral não é recomendada.

A *N*-acetil-cisteína (NAC) é indicada para os que correm risco de lesão hepática. O tratamento com NAC deve ser instituído em casos suspeitos de envenenamento por paracetamol antes mesmo que os níveis sanguíneos estejam disponíveis, sendo interrompido caso os resultados dos ensaios indiquem subsequentemente que o risco de hepatotoxicidade é baixo.

A NAC funciona detoxificando a NAPQI. A NAC repõe as reservas de GSH e pode conjugar-se diretamente à NAPQI agindo como um substituto dos GSH. Há alguma evidência de que em casos de toxicidade estabelecida por paracetamol a NAC pode proteger contra lesão extra-hepática por suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias. Há ampla absorção de NAC mesmo na presença de carvão ativado e seu uso não deve ser evitado, nem a administração de NAC adiada, pela preocupação com a interação entre ambos. As reações adversas à NAC incluem exantema (inclusive urticária, que não requer a interrupção do fármaco), náuseas, vômitos, diarreia e raras reações anafilactoides.

Uma dose oral de ataque de 140 mg/kg é ministrada e seguida pela administração de 70 mg/kg a cada 4 h perfazendo 17 doses. Onde disponível, uma dose intravenosa de ataque de 150 mg/kg diluídos em 200 mL de glicose a 5% e infundidos durante 60 min, seguida por dose intravenosa de 50 mg/kg diluídos em 500 mL de glicose a 5% e infundida durante 4 h e depois por uma dose intravenosa de 100 mg/kg diluídos em 1.000 mL de glicose a 5% e infundidos durante 16 h.

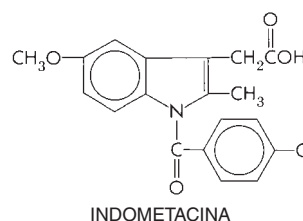
Além do tratamento com NAC, estão indicados cuidados de suporte agressivos, o que inclui o controle da insuficiência hepática e renal, se ocorrerem, e a intubação, se o paciente evoluir para

o torpor. A insuficiência hepática pode resultar em hipoglicemia e a glicose plasmática deve ser monitorada rigorosamente. A insuficiência hepática fulminante é uma indicação para o transplante de fígado, e o contato com um centro de transplante de fígado deve ser estabelecido precocemente no curso do tratamento de pacientes que desenvolvem lesão hepática grave apesar do tratamento com NAC.

DERIVADOS DO ÁCIDO ACÉTICO

Indometacina

A indometacina, um derivado indol metilado, introduzida em 1963, é indicada para o tratamento da artrite reumatoide moderada a grave, osteoartrite e artrite gotosa aguda, espondilite ancilosante e dor aguda de ombro. Embora a indometacina seja ainda usada clinicamente, principalmente como agente poupador de esteroide, a toxicidade e a disponibilidade de alternativas mais seguras limitaram seu uso. A indometacina está disponível em forma injetável para o fechamento do canal arterial persistente.



Mecanismo de ação. A indometacina é um inibidor não seletivo mais potente de COX do que o ácido acetilsalicílico; ela também inibe a motilidade dos leucócitos polimorfonucleares, deprime a biossíntese de mucopolissacarídeos e pode ter um efeito vasoconstritor direto independente de COX. A indometacina tem propriedades anti-inflamatórias e analgésicas-antipiréticas proeminentes semelhantes às dos salicilatos.

Absorção, distribuição e eliminação. A indometacina oral tem excelente biodisponibilidade. As concentrações de pico ocorrem 1-2 h após a dose (Quadro 34-1). As concentrações do fármaco no LCS são baixas, mas no líquido sinovial tornam-se iguais às do plasma até 5 h após a administração. Há um ciclo enteropático dos metabólitos da indometacina e provavelmente da indometacina em si. A meia-vida plasmática é variável, talvez devido à ciclagem enteropática, mas atinge em média aproximadamente 2,5 h.

Usos terapêuticos. Estima-se que a indometacina seja aproximadamente 20 vezes mais potente que o ácido acetilsalicílico. A alta taxa de intolerância limita o uso a longo prazo da indometacina como analgésico. Pela mesma razão, ela não é usada como analgésico ou antipirético, a menos que a febre tenha sido refratária a outros agentes (p. ex., doença de Hodgkin). Quando tolerado, a indometacina frequentemente é mais eficaz do que o ácido acetilsalicílico.

A indometacina é aprovada pelo FDA para o fechamento do canal arterial persistente em lactentes prematuros com peso entre

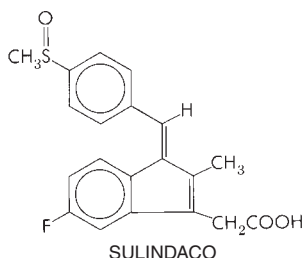
500 e 1.750 g, que têm um canal arterial patente e significativo em termos hemodinâmicos e nos quais outras manobras de suporte já foram tentadas. O esquema envolve administração intravenosa de 0,1-0,25 mg/kg a cada 12 h por três doses, sendo que o curso é repetido uma vez se necessário. O fechamento bem-sucedido pode ser esperado em mais de 70% dos recém-nascidos tratados. A principal limitação no tratamento dos neonatos é a toxicidade renal, devendo-se interromper sua administração se o débito urinário cair para menos de 0,6 mL/kg/h. Insuficiência renal, enterocolite, trombocitopenia ou hiperbilirrubinemia são contraindicações ao uso da indometacina. O tratamento com indometacina também pode diminuir a incidência e a gravidade da hemorragia intraventricular em neonatos de baixo peso ao nascimento (Ment e cols., 1994).

Efeitos adversos e interações medicamentosas. Uma porcentagem muito alta (35-50%) dos pacientes que recebem doses terapêuticas habituais de indometacina experimenta sintomas adversos e cerca de 20% devem interromper seu uso por causa dos efeitos colaterais. Os efeitos GI adversos são comuns e podem ser fatais; os pacientes idosos correm um risco significativamente maior. Pode ocorrer diarreia e algumas vezes ela está associada a lesões ulcerativas do intestino. Já foram descritos casos de pancreatite aguda, bem como casos raros, mas potencialmente fatais, de hepatite. O efeito mais frequente sobre o SNC (de fato, o efeito colateral mais comum) é uma grave cefaleia frontal, que ocorre em 25-50% dos pacientes que tomam o fármaco por longos períodos. Podem ocorrer tonturas, vertigem, delírios e confusão mental. Já se descreveram convulsões, bem como depressão grave, psicose, alucinações e suicídio. Recomenda-se cautela quando se administra indometacina a pacientes mais idosos ou com epilepsia subjacente, distúrbios psiquiátricos ou doença de Parkinson, porque eles correm maior risco de desenvolver efeitos adversos graves sobre o SNC. Reações hematopoiéticas incluem neutropenia, trombocitopenia e raramente anemia aplásica.

A concentração plasmática total de indometacina mais seus metabolitos inativos é aumentada pela administração concomitante de probenecida, mas a indometacina não interfere no efeito uricosúrico da probenecida. A indometacina antagoniza os efeitos natriuréticos e anti-hipertensivos dos diuréticos furesemida e tiazida e embota o efeito anti-hipertensivo dos antagonistas dos β -receptores, antagonistas do receptor AT_1 e inibidores da ECA.

Sulindaco

O sulindaco é um congênere da indometacina, que foi desenvolvida em uma tentativa de encontrar uma alternativa menos tóxica, porém eficaz (ver Haanen, 2001).



Mecanismo de ação. O sulindaco é um pró-fármaco e parece ser inativo ou relativamente fraco *in vitro*. O metabolito sulfeto ativo é mais de 500 vezes mais potente que o sulindaco como inibidor da COX mas menos da metade da potência da indometacina. A noção inicial de que a mucosa gástrica ou intestinal não está diretamente

exposta a altas concentrações do fármaco ativo após a administração oral de sulindaco é a explicação alegada para a menor incidência de toxicidade GI com o sulindaco, quando comparado com a indometacina. Entretanto, essa alegação ignora o fato de que a mucosa do trato GI está diretamente exposta aos níveis circulantes do fármaco ativo e nenhuma vantagem do sulindaco sobre os AINEs diferentes da indometacina materializou-se na prática clínica. Da mesma maneira, os estudos clínicos iniciais que sugeriram que o sulindaco, ao contrário dos outros AINEs, não alteraria os níveis renais de prostaglandinas e, portanto, poderia evitar a associação a hipertensão em indivíduos suscetíveis, foi desacreditado (Kulling e cols., 1995). *Em resumo, as mesmas precauções que se aplicam aos outros AINEs a respeito dos pacientes sob risco de toxicidade gastrointestinal, risco cardiovascular e comprometimento renal também se aplicam ao sulindaco.*

Absorção, distribuição e eliminação. O metabolismo e a farmacocinética do sulindaco são complexos. Cerca de 90% do fármaco são absorvidos após administração oral (Quadro 34-1). As concentrações de pico de sulindaco no plasma são alcançadas em 1-2 h, ao passo que as do metabolito sulfeto ocorrem cerca de 8 h após a administração oral do sulindaco. O sulindaco sofre duas biotransformações principais. É oxidado em sulfona e então reversivelmente reduzido em sulfeto, o metabolito ativo, formado em grande parte pela ação da flora intestinal sobre o sulindaco excretado na bile. Todos os três compostos são encontrados no plasma humano em concentrações comparáveis. A meia-vida do próprio sulindaco é de cerca de 7 h, mas o sulfeto ativo tem meia-vida de até 18 h. O sulindaco e seus metabolitos sofrem ampla circulação entero-hepática e ligam-se todos grandemente às proteínas plasmáticas. Muito pouco do sulfeto (ou de seus conjugados) é encontrado na urina. Os principais componentes excretados na urina são a sulfona e os seus conjugados, que respondem por perto de 30% da dose administrada; o sulindaco e seus conjugados respondem por 20%. Até 25% de uma dose oral pode aparecer como metabolitos nas fezes.

Usos terapêuticos. O sulindaco tem sido usado principalmente para o tratamento da artrite reumatoide, da osteoartrite, da espondilite ancilosante, tendinite, bursite, dor aguda no ombro e dor decorrente de gota aguda. Seus efeitos analgésicos e anti-inflamatórios são comparáveis aos obtidos com o ácido acetilsalicílico. A dose mais comum para adultos é 150-200 mg 2 vezes/dia. Um uso proposto para o sulindaco é a prevenção do câncer de cólon em pacientes com polipose adenomatosa familiar (ver “Quimioprevenção do câncer”).

Efeitos adversos. Embora a incidência de toxicidade seja mais baixa que a da indometacina, reações adversas ao sulindaco são comuns. Os efeitos colaterais gastrointestinais típicos dos AINEs são observados em quase 20% dos pacientes. Os efeitos sobre o SNC são os já descritos para a indometacina em “Efeitos adversos e interações medicamentosas” e são observados em até 10% dos pacientes. Exantema e prurido ocorrem em 5% dos pacientes. São menos comuns as elevações transitórias das transaminases hepáticas no plasma.

Etodolaco

Usos terapêuticos. O etodolaco é um derivado do ácido acético com alguma seletividade para a COX-2. Assim, em doses

anti-inflamatórias, a frequência de irritação gástrica pode ser menor do que a dos outros AINEs (Warner e cols., 1999). Uma única dose oral (200-400 mg) de etodolaco fornece analgesia pós-operatória que tipicamente dura 6-8 h. O etodolaco também é eficaz no tratamento de osteoartrite, artrite reumatoide e dor branda a moderada e o fármaco parece ser uricosúrico. Preparações com liberação contínua estão disponíveis, possibilitando administração uma vez ao dia.

Efeitos adversos. O etodolaco parece ser relativamente bem tolerado. Cerca de 5% dos pacientes que tomam o fármaco por até 1 ano interrompem o tratamento por causa de seus efeitos colaterais, que incluem intolerância gastrointestinal, exantemas e efeitos sobre o SNC.

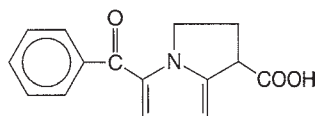
Tolmetina

Usos terapêuticos. A tolmetina, um derivado do ácido heteroarilacético, está aprovada nos EUA para o tratamento da osteoartrite, da artrite reumatoide e da artrite reumatoide juvenil; também já foi usada no tratamento da espondilite anquilosante. O acúmulo do fármaco no líquido sinovial começa em um período de 2 h e persiste por até 8 h após uma dose oral única. Parece ser aproximadamente equivalente em eficácia a doses moderadas de ácido acetilsalicílico, em doses recomendadas (200-600 mg 3x/dia). A dose máxima recomendada é de 1,8 g/dia, administrados tipicamente em doses fracionadas às refeições, com leite ou antiácidos, para reduzir o desconforto abdominal. Entretanto, as concentrações de pico e a biodisponibilidade são reduzidas quando o fármaco é ingerido com alimentos. A tolmetina possui propriedades de AINEs típicas e efeitos colaterais.

Efeitos adversos. Efeitos colaterais ocorrem em 25-40% dos pacientes que tomam tolmetina, com 5-10% interrompendo seu uso. Os efeitos gastrointestinais colaterais são os mais comuns (15%) e já se observou ulceração gástrica. Ocorrem efeitos colaterais sobre o SNC similares aos observados com a indometacina e com o ácido acetilsalicílico, mas são menos comuns e menos graves.

Cetorolaco

O cetorolaco, um derivado do ácido heteroarilacético, é um analgésico potente, mas um anti-inflamatório apenas moderadamente eficaz.



CETOROLACO

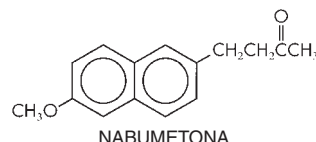
Usos terapêuticos. O uso de cetorolaco é limitado a 5 dias para dor aguda, exigindo analgesia no nível de um opioide e pode ser administrado por via intramuscular, intravenosa ou oral. Como ocorre com os outros AINEs, a sensibilidade ao ácido acetilsalicílico é uma contraindicação ao uso do cetorolaco. As doses típicas são de 30-60 mg (intramusculares), 15-30 mg (intravenosas) e 10-20 mg (orais). O cetorolaco tem início de ação rápido e uma duração de ação curta. É amplamente usado em pacientes pós-operatórios, mas não deve ser empregado para analgesia obstétrica de rotina. O cetorolaco tópico (oftálmico) é aprovado pelo FDA para o tratamento da conjuntivite alérgica sazonal e da inflamação ocular pós-operatória após extração de cataratas e após cirurgia refrativa da córnea. A farmacologia do cetorolaco foi revisada (Buckley e Brogden, 1990).

Efeitos adversos. Os efeitos colaterais das doses orais habituais incluem sonolência, tonturas, cefaleia, dor gastrointestinal, dispepsia,

náuseas e dor no local da injeção. A advertência da tarja preta do cetorolaco destaca a possibilidade de reações adversas graves GI, renais, de sangramento e de hipersensibilidade devido ao uso desse potente analgésico AINE. Os pacientes que receberam doses superiores às recomendadas ou terapia concomitante com AINE e aqueles com extremos de idade avançada estão particularmente em risco.

Nabumetona

A nabumetona é o pró-fármaco do ácido 6-metoxi-2-naftil-lacético; portanto, é um fraco inibidor da COX *in vitro*, mas um potente inibidor de COX *in vivo*.



NABUMETONA

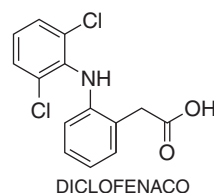
Usos terapêuticos. A nabumetona é um agente anti-inflamatório aprovado em 1991 para uso nos EUA. Ele foi revisado em 1997, por Davis. Os ensaios clínicos com nabumetona indicaram eficácia substancial no tratamento da artrite reumatoide e osteoartrite, com uma incidência relativamente baixa de efeitos colaterais. A dose tipicamente é de 1.000 mg administrados 1 vez/dia. O fármaco também tem uso “fora da bula” no tratamento de lesões de tecidos moles.

Absorção, distribuição e eliminação. A nabumetona é absorvida rapidamente e é convertida no fígado em um ou mais metabólitos ativos, principalmente o ácido 6-metoxi-2-naftilacético, um potente inibidor não seletivo da COX. Este metabólito, inativado por O-desmetilação no fígado, é então conjugado antes da excreção e é eliminado com uma meia-vida de aproximadamente 24 h.

Efeitos adversos comuns. A nabumetona está associada a dor abdominal inferior do tipo cólica e diarreia, mas a incidência de ulceração GI parece ser menor do que com outros AINEs, embora estudos controlados, randomizados, comparando diretamente a tolerabilidade e os desfechos clínicos não tenham sido realizados. Outros efeitos incluem erupção cutânea, cefaleia, tontura, azia, zumbido e prurido.

Diclofenaco

O diclofenaco, um derivado do ácido fenilacético, está entre os AINEs mais comumente usados na UE (McNeely e Goa, 1999). É comercializado como um sal de potássio para administração oral, como uma forma de epolamina para administração transdérmica e como um sal de sódio para administração tópica ou oral.



DICLOFENACO

Mecanismo de ação. O diclofenaco tem atividade analgésica, anti-pirética e anti-inflamatória. Sua potência é substancialmente maior do que a da indometacina, do naproxeno e de vários outros AINEs. A seletividade do diclofenaco para COX-2 é semelhante à do celecoxibe. Além disso, o diclofenaco parece reduzir as concentrações intracelulares de AA livre nos leucócitos, talvez por alterar sua liberação e sua captação.

Absorção, distribuição e eliminação. O diclofenaco tem rápida absorção, ampla ligação às proteínas e meia-vida de 1-2 h (Quadro 34-1). A meia-vida curta torna necessário dosar o diclofenaco de maneira consideravelmente maior do que seria necessário para inibir COX-2 completamente com concentrações plasmáticas de pico para manter a inibição durante todo o intervalo de dose. Há um substancial efeito de primeira passagem, de modo que a disponibilidade sistêmica do diclofenaco é de apenas cerca de 50%. O fármaco acumula-se no líquido sinovial após administração oral, o que pode explicar por que o efeito terapêutico é consideravelmente mais longo que a meia-vida plasmática. O diclofenaco é metabolizado no fígado por um membro da subfamília CYP2C em 4-hidroxidiclofenaco, o principal metabólito, e outras formas hidroxiladas; após glicuronidação e sulfuração, os metabólitos são excretados na urina (65%) e na bile (35%).

Usos terapêuticos. O diclofenaco está aprovado nos EUA para tratamento sintomático a longo prazo da artrite reumatoide, da osteoartrite e da espondilite anquilosante, dor, dismenorrea primária e enxaqueca aguda. Quatro formulações orais estão disponíveis: comprimidos e cápsulas de liberação imediata, comprimidos de liberação retardada, comprimidos de liberação prolongada e um pó para solução oral. A dose diária habitual é de 100-200 mg, fracionada em várias vezes. Para enxaqueca, um pacote de pó (50 mg) dissolvido em 30-60 g de água é administrado. O diclofenaco para uso tópico está disponível como gel e como adesivo transdérmico; acredita-se que as concentrações sistemicamente ativas liberadas dessas preparações contribuem mais para o alívio dos sintomas do que o transporte direto através da pele para o tecido inflamado. O diclofenaco também está disponível em combinação com o misoprostol, um análogo da PGE₁. Tal combinação retém a eficácia do diclofenaco e ao mesmo reduz a frequência de úlceras e erosões GI. Além disso, dispõe-se de uma solução oftálmica de diclofenaco para o tratamento da inflamação pós-operatória após a extração de cataratas e dor pós-operatória e fotofobia após cirurgia refrativa da córnea.

Efeitos adversos. O diclofenaco induz efeitos colaterais (particularmente gastrointestinais) em aproximadamente 20% dos pacientes, e consequentemente 2% dos pacientes interrompem o tratamento. A incidência de efeitos adversos GI graves não difere entre o diclofenaco e os inibidores seletivos de COX-2, celecoxibe (Juni e cols., 2002) e etoricoxibe (Cannon e cols., 2006), provavelmente porque o diclofenaco exibe um grau de seletividade de COX-2 que é semelhante ao do celecoxibe. O fármaco tem as mesmas advertências de tarja preta como todos os outros AINEs, relacionados a eventos cardiovasculares. As reações de hipersensibilidade ocorreram após aplicação tópica.

Elevações modestas das transaminases hepáticas no plasma ocorrem em 5-15% dos pacientes. Embora habitualmente moderados, os valores das transaminases podem aumentar mais de 3 vezes em uma pequena porcentagem dos pacientes. As elevações costumam ser reversíveis. Outro AINE membro dessa família do ácido fenilacético, o *bronfenaco*, foi retirado do mercado por sua associação a lesões hepáticas graves e irreversíveis em alguns pacientes. O bronfenaco foi licenciado novamente nos EUA em 2005 como uma solução oftálmica para inflamação ocular pós-operatória e dor após extração de catarata. O nepafenaco estruturalmente familiar foi licenciado como oftálmico no mesmo ano para a mesma indicação. O lumiracoxibe, outro análogo do diclofenaco (ver seção a seguir), foi retirado do mercado em vários países devido à toxicidade hepática. As transaminases devem ser medidas durante as primeiras oito semanas de tratamento com diclofenaco e o fármaco deve ser interrompido se os valores anormais persistirem ou surgirem outros

sinais ou sintomas. Outras respostas adversas ao diclofenaco incluem os efeitos sobre o SNC, exantemas, reações alérgicas, retenção de líquido, edema e comprometimento da função renal. O fármaco não é recomendado para crianças, mães que amamentam ou gestantes. Consistente com a sua preferência pela COX-2, e diferentemente do ibuprofeno, o diclofenaco não interfere no efeito antiplaquetário do ácido acetilsalicílico (Catella-Lawson e cols., 2001).

Lumiracoxibe

O lumiracoxibe é um análogo do diclofenaco; ele difere apenas pelo grupo metil adicional e uma substituição de flúor por cloro. O lumiracoxibe tem maior seletividade de COX-2 *in vitro* do que qualquer um dos coxibes atualmente disponíveis. Sua semelhança estrutural ao diclofenaco é considerada responsável por seus perfis de eventos adversos hepáticos comuns que podem ocorrer através de um mecanismo independente da inibição de COX. A potência do lumiracoxibe é semelhante à do naproxeno. É usado em doses diárias de 100 ou 200 mg para osteoartrite e 400 mg para dor aguda. O lumiracoxibe não está aprovado nos EUA, e a autorização para comercialização foi revogada em 2007 em muitos países após relatos de toxicidade hepática grave. Consulte as edições anteriores deste livro para mais detalhes.

DERIVADOS DO ÁCIDO PROPIONICO

O ibuprofeno, o AINE mais comumente usado nos EUA, foi o primeiro membro da classe de AINEs derivados do ácido propiônico a chegar a uso geral. Nos EUA está disponível sem necessidade de prescrição médica. O naproxeno, também disponível sem prescrição, tem meia-vida que, embora variável, é mais longa, tornando possível sua administração em duas doses diárias (e talvez, em alguns indivíduos, em uma única dose diária). A oxaprozina também tem meia-vida longa e pode ser administrada uma única vez ao dia. A Figura 34-4 apresenta as estruturas químicas dos derivados do ácido propiônico.

Mecanismo de ação. Os derivados do ácido propiônico são inibidores não seletivos da ciclo-oxigenase com os efeitos terapêuticos e colaterais comuns aos outros AINEs. Embora haja considerável variação em suas potências como inibidores da COX, isso não tem consequências clínicas óbvias. Alguns dos derivados do ácido propiônico, em particular o naproxeno, têm efeitos inibitórios proeminentes sobre a função leucocitária e alguns dados sugerem que o naproxeno pode ter eficácia levemente melhor com respeito à analgesia e ao alívio da rigidez matinal. Tal hipótese de benefício está de acordo com a farmacologia clínica do naproxeno e indica que alguns, mas não todos os indivíduos que recebem doses de 500 mg 2 vezes/dia, mantêm uma inibição plaquetária durante todo o intervalo entre as doses.

Usos terapêuticos. O ibuprofeno, naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, cetoprofeno e oxaprozina estão disponíveis nos EUA. Vários outros agentes nessa classe, incluindo fembufeno, carprofeno, piroprofeno, indobufeno e ácido tiaprofênico estão em uso ou sob estudo em outros países.

Os derivados do ácido propiônico são aprovados para uso no tratamento sintomático de artrite reumatoide e osteoartrite. Alguns também são aprovados para dor, espondilite anquilosante, artrite gotosa aguda, tendinite, bursite, enxaqueca e dismenorrea primária. Estudos clínicos de pequeno porte sugerem que os derivados do

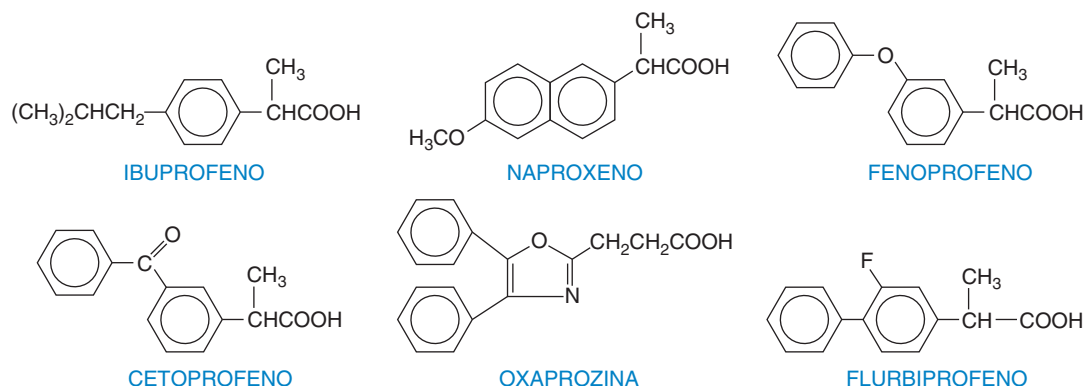


Figura 34-4 Estruturas químicas dos derivados do ácido propiônico.

ácido propiônico são comparáveis em eficácia ao ácido acetilsalicílico para controle de sinais e sintomas de artrite reumatoide e osteoartrite, talvez com melhora da tolerabilidade.

Interações medicamentosas. Também demonstrou-se que o ibuprofeno interfere nos efeitos antiplaquetários do ácido acetilsalicílico (ver “Uso concomitante de AINEs e ácido acetilsalicílico em baixas doses”). Há ainda evidências de uma interação similar entre o ácido acetilsalicílico e o naproxeno. Não se demonstrou que os derivados do ácido propiônico alteram a farmacocinética dos hipoglicemiantes orais ou da varfarina.

Ibuprofeno

Absorção, distribuição e eliminação. O ibuprofeno é absorvido rapidamente, liga-se com avidéz às proteínas e sofre metabolismo hepático (90% dele são metabolizados em derivados hidroxilados ou carboxilados), havendo excreção renal dos metabólitos. A meia-vida é de mais ou menos 2 h. O lento equilíbrio com o espaço sinovial indica que os efeitos antiartríticos podem persistir após o declínio dos níveis plasmáticos. Em animais de laboratório, o ibuprofeno e seus metabólitos atravessam prontamente a placenta.

Usos terapêuticos. O ibuprofeno é fornecido em comprimidos, cápsulas, pílulas e cápsulas gelatinosas contendo 50-800 mg, em gotas orais e suspensão oral. As formas farmacêuticas contendo ≤ 200 mg estão disponíveis para venda sem prescrição. O ibuprofeno é licenciado para a comercialização em combinações de dose fixa com anti-histamínicos, descongestionantes, oxiconona e hidrocodona. Uma formulação injetável para o fechamento da patência do canal (ibuprofeno lisina) está licenciada desde 2006, e uma formulação injetável para dor que foi inicialmente aprovado em 1974 foi licenciada pelo FDA em 2009 para uso hospitalar.

Doses de ≤ 800 mg 4 vezes/dia podem ser usadas no tratamento da artrite reumatoide e osteoartrite, mas doses mais baixas frequentemente são suficientes. A dose habitual para dor branda a moderada, como a da dismenorreia primária, é de 400 mg a cada 4-6 h, conforme necessário. Para dor ou febre, o ibuprofeno intravenoso é administrado na dose de 100-800 mg durante 30 min a cada 4-6 h. O ibuprofeno foi revisto (Davies, 1998a e Rainsford, 2003).

Efeitos adversos. O ibuprofeno é considerado mais bem tolerado que o ácido acetilsalicílico e que a indometacina e já foi usado em pacientes com história de intolerância gastrointestinal aos outros AINEs. Entretanto, 5-15% dos pacientes experimentam efeitos colaterais gastrointestinais. Estudos epidemiológicos sugerem que o risco relativo de infarto do miocárdio não é alterado pelo ibuprofeno

ou talvez ligeiramente aumentado, mas é consideravelmente menor do que o risco dos inibidores seletivos para COX-2. Os outros efeitos adversos do ibuprofeno foram descritos menos frequentemente e incluem trombocitopenia, exantemas, cefaleia, tonturas, visão borrada e, em poucos casos, ambliopia tóxica, retenção de líquidos e edema. Os pacientes que desenvolvem distúrbios oculares devem interromper o uso do ibuprofeno; ele pode ser usado ocasionalmente por gestantes, mas há preocupação quanto a seus efeitos no terceiro trimestre, entre os quais atraso no parto. A excreção no leite materno é tida como mínima, de modo que o ibuprofeno também pode ser usado com cautela em mulheres que estejam amamentando.

Naproxeno

O naproxeno é fornecido em comprimidos, comprimidos de liberação retardada, comprimidos de liberação controlada, cápsulas gelatinosas e tabletes* (*caplets*) contendo 200-750 mg de naproxeno ou naproxeno sódico e como suspensão oral. As formas de dosagem contendo 200 mg ou menos estão disponíveis sem necessidade de prescrição. O naproxeno está licenciado para a comercialização em combinações de doses fixas com pseudoefedrina e sumatriptano e é coembalado juntamente com lansoprazol. O naproxeno tem mais indicações aprovadas pelo FDA que outros AINEs. É indicado para artrite juvenil e reumatoide, osteoartrite, espondilite ancilósante, dor, dismenorreia primária, tendinite, bursite e gota aguda. As propriedades farmacológicas e os usos terapêuticos do naproxeno foram revisados (Davies e Anderson, 1997b).

Absorção, distribuição e eliminação. O naproxeno é totalmente absorvido quando administrado por via oral. O alimentos retardam a taxa mas não a extensão da absorção. As concentrações plasmáticas de pico ocorrem em 2-4 h e são alcançadas um pouco mais rapidamente após a administração de naproxeno sódico. A absorção é acelerada pela administração concorrente de bicarbonato de sódio, mas retardada pelo óxido de magnésio ou pelo hidróxido de alumínio. O naproxeno é absorvido por via retal, embora mais lentamente que após administração oral. Sua meia-vida no plasma é variável: cerca de 14 h no jovem, mas pode aumentar aproximadamente 2 vezes no idoso, por causa do declínio da função renal relacionado com a idade (Quadro 34-1).

* N. de R.T. Tablete (*caplet*) – pequeno comprimido de forma oblonga, envolto em um revestimento que se dissolve facilmente e que, normalmente, não pode ser quebrado ao meio.

Os metabólitos do naproxeno são excretados quase inteiramente na urina. Cerca de 30% do fármaco sofrem 6-desmetilação e a maior parte deste metabólito, bem como o próprio naproxeno, são excretados como glicuronídeos ou outros conjugados.

O naproxeno liga-se quase completamente (99%) às proteínas após doses terapêuticas normais. Ele cruza a placenta e aparece no leite de mulheres lactantes em aproximadamente 1% da concentração plasmática materna.

Efeitos adversos comuns. Estudos epidemiológicos sugerem que o risco relativo de infarto do miocárdio pode ser reduzido em aproximadamente 10% pelo naproxeno, comparado com uma redução de 20-25% pelo ácido acetilsalicílico. Isso é compatível com sua meia-vida longa, que pode resultar em inibição completa e persistente de plaquetas em alguns pacientes. Entretanto, também foram relatadas (ver as seções “Cardioproteção” e “Cardiovascular”). Os efeitos adversos gastrointestinais típicos ocorrem com frequência aproximadamente igual à da indometacina e outros AINEs, mas talvez com menor gravidade. Os efeitos colaterais sobre o SNC variam desde sonolência, dor de cabeça, tonturas e suores até fadiga, depressão e ototoxicidade. As reações menos comuns incluem prurido e uma variedade de problemas dermatológicos. Poucos casos de icterícia, comprometimento da função renal, angioedema, trombocitopenia e agranulocitose já foram descritos.

Outros derivados do ácido propiônico

Fenoprofeno. As propriedades farmacológicas e os usos terapêuticos do fenoprofeno já foram revistos (Brogden e cols., 1981). As doses orais de fenoprofeno são imediatas mas incompletamente (85%) absorvidas (Quadro 34-1). A administração concomitante de antiácidos não parece alterar as concentrações obtidas. Os efeitos colaterais gastrointestinais do fenoprofeno são semelhantes aos do ibuprofeno ou naproxeno e ocorrem em aproximadamente 15% dos pacientes.

Cetoprofeno. Um S-enantiômero mais potente é disponível na Europa (Barbanoj e cols., 2001). Além da inibição da COX, o cetoprofeno pode estabilizar as membranas lisossômicas e antagonizar as ações da bradicinina. Não se sabe se essas ações são relevantes para sua eficácia em seres humanos. O cetoprofeno é conjugado com ácido glicurônico no fígado e o conjugado é excretado na urina (Quadro 34-1). Os pacientes com comprometimento da função renal o eliminam de forma mais lenta.

Aproximadamente 30% dos pacientes experimentam efeitos colaterais gastrointestinais leves com o cetoprofeno, e menos intensos se ele for tomado com alimentos ou antiácidos.

Flurbiprofeno. O flurbiprofeno está disponível na forma de comprimidos e como solução oftálmica indicado para miose intraoperatória. As propriedades farmacológicas, indicações terapêuticas e efeitos adversos da administração oral de flurbiprofeno são semelhantes aos de outros anti-inflamatórios derivados do ácido propiônico (Quadro 34-1) e já foram revistos (Davies, 1995).

Oxaprozina. A oxaprozina tem propriedades farmacológicas, efeitos adversos e usos terapêuticos similares aos dos outros derivados do ácido propiônico (Davies, 1998b). Entretanto, suas propriedades farmacocinéticas diferem consideravelmente. Os níveis plasmáticos de pico não são alcançados antes de 3-6 h após uma dose oral, ao passo que sua meia-vida é de 40-60 h, o que possibilita a administração em dose única diária.

OS FENAMATOS

O ácido mefenâmico e o meclofenamato são ácidos *N*-fenilalantrânicos substituídos. As propriedades farmacológicas dos fenamatos são aquelas dos AINEs típicos e, terapeuticamente, eles não têm vantagens evidentes sobre os outros na classe.

Preparações disponíveis e usos terapêuticos. O fenamatos incluem os ácidos mefenâmico, meclofenâmico e flufenâmico. O ácido mefenâmico e o meclofenamato sódico têm sido quase sempre utilizados no tratamento de curta duração da dor em lesões de tecidos moles, dismenorria e artrite reumatoide e osteoartrite; o ácido flufenâmico não está licenciado para uso nos EUA. Esses fármacos não são recomendados para o uso em crianças ou mulheres grávidas.

Efeitos adversos comuns. Aproximadamente 25% dos usuários desenvolvem efeitos colaterais GI em doses terapêuticas. Cerca de 5% dos pacientes desenvolvem uma elevação reversível das transaminases hepáticas. Diarreia, que pode ser grave e associada a esteatorreia e inflamação do intestino, também é relativamente comum. Anemia hemolítica autoimune é um efeito colateral potencialmente grave, mas raro.

ÁCIDOS ENÓLICOS (OXICANS)

Os derivados do oxicam são ácidos enólicos que inibem a COX-1 e a COX-2 e têm atividade anti-inflamatória, analgésica e antipirética. Em geral são inibidores não seletivos das COX, embora um membro (o meloxicam) mostre seletividade modesta para a COX-2, comparável à do celecoxibe no sangue humano *in vitro*, tendo sido aprovado como AINE seletivo da COX-2 em alguns países. Os derivados oxicans têm eficácia similar à do ácido acetilsalicílico, da indometacina ou do naproxeno no tratamento a longo prazo da artrite reumatoide ou osteoartrite. Ensaios controlados comparando a tolerabilidade gastrointestinal com a do ácido acetilsalicílico não foram realizados. A principal vantagem sugerida para esses compostos é sua longa meia-vida, que permite seu uso em dose única diária.

Piroxicam

As propriedades farmacológicas e os usos terapêuticos do piroxicam já foram revistos (Guttadauria, 1986).

Mecanismo de ação. O piroxicam pode inibir a ativação dos neutrófilos, de forma aparentemente independente da sua capacidade de inibir a COX; por esse motivo já se propuseram modos adicionais para explicar sua ação anti-inflamatória, incluindo a inibição da proteoglicanase e da collagenase na cartilagem.

Absorção, distribuição e eliminação. O piroxicam é completamente absorvido após administração oral e sofre recirculação entero-hepática; as concentrações plasmáticas de pico ocorrem em 2-4 h (Quadro 34-1). Os alimentos podem retardar a absorção. As estimativas da meia-vida no plasma têm sido variáveis; a média é de aproximadamente 50 h.

Após absorção, o piroxicam é extensamente (99%) ligado às proteínas plasmáticas. No estado de equilíbrio, as concentrações no plasma e no líquido sinovial são similares (p. ex., após 7-12 dias). Menos de 5% do fármaco são excretados na urina de forma inalterada. A principal transformação metabólica em seres humanos é a hidroxilação do anel piridil (predominantemente por uma isozima da subfamília do CYP2C). Esse metabólito inativo e seu conjugado glicuronídeo respondem por cerca de 60% do fármaco excretados na urina e nas fezes.

Usos terapêuticos. O piroxicam está aprovado nos EUA para o tratamento da artrite reumatoide e da osteoartrite. Devido a seu modo de ação lento e à demora com que alcança o estado de equilíbrio, é menos adequado para analgesia aguda, embora tenha sido usado para tratar gota aguda. A dose diária habitual é de 20 mg. Por causa da meia-vida longa, os níveis sanguíneos de equilíbrio só são alcançados após 7-12 dias.

Eventos adversos. Aproximadamente 20% dos pacientes apresentam efeitos colaterais com piroxicam e aproximadamente 5% dos pacientes interrompem o uso por causa desses efeitos. Em 2007, a *European Medicines Agency* revisou a segurança do piroxicam administrado por via oral e concluiu que seus benefícios superam os riscos, mas alertou para o fato de que não deveria ser usado como primeira linha, nem para o tratamento de dor aguda (curto prazo) e inflamação. O piroxicam foi apontado para revisão especial devido a sinais associados a mais reações GI e cutâneas graves do que outros AINEs não seletivos.

Meloxicam

Usos terapêuticos. O meloxicam é aprovado pelo FDA para uso na osteoartrite e já foi revisto (Davies e Skjodt, 1999; Fleischmann e cols., 2002). A dose recomendada de meloxicam é de 7,5-15 mg 1 vez/dia.

Eventos adversos. Em média, em ensaios *ex vivo*, o meloxicam exibe seletividade pela COX-2 10 vezes maior. Entretanto, essa seletividade é bem variável e sua vantagem ou risco clínico ainda devem ser estabelecidos. De fato, mesmo com marcadores substitutos, a relação com a dose não é linear. Há significativamente menos lesões gástricas em comparação com o piroxicam (20 mg/dia) em indivíduos tratados com 7,5 mg/dia de meloxicam, mas a vantagem se perde com uma dose de 15 mg/dia.

Outros oxicans

Alguns outros derivados do oxican estão sob estudo ou em uso fora dos EUA. Incluem vários pró-fármacos do piroxicam (amproxicam, droxicam e pivoxicam) concebidos para reduzir a irritação gastrointestinal. Entretanto, como ocorre com o sulindaco, qualquer redução teórica da toxicidade gástrica associada à administração de um pró-fármaco é superada pela inibição da COX-1 gástrica pelo fármaco ativo circulando de forma sistêmica. Outros oxicans sob estudo ou em uso fora dos EUA incluem o lornoxicam (Balfour e cols., 1996), o cinoxicam, o sudoxicam e o tenoxicam. A eficácia e a toxicidade desses fármacos são similares às do piroxicam. O lornoxicam é o único entre os derivados do ácido enólico com ação de início rápido e meia-vida relativamente curta (3-5 h).

DERIVADOS PIRAZOLÔNICOS

É um grupo de fármacos que inclui a fenilbutazona, a oxifembutazona, a fenazona (antipirina), a aminopirina e a dipirona (metamizol);

atualmente, apenas a fenazona em gotas para o ouvido está disponível para uso humano nos EUA. Esses fármacos foram usados clinicamente por muitos anos mas foram completamente abandonados pela sua propensão a causar agranulocitose irreversível. A dipirona foi reintroduzida na UE há uma década, pois estudos epidemiológicos sugeriram que o risco de efeitos adversos era similar ao do paracetamol e menor do que o do ácido acetilsalicílico. Entretanto, o uso da dipirona permanece limitado. Os derivados da pirazolona são discutidos nas edições prévias desse livro e podem ser avaliados no website da G&G.

AINEs SELETIVOS PARA A COX-2 DIARIL-HETEROCÍCLICOS

Os primeiros AINEs seletivos para COX-2 eram os coxibes diaril-heterocíclicos. O celecoxibe é o único desses compostos ainda aprovado nos EUA. O etoricoxibe é aprovado em vários países; o rofecoxibe e o valdecoxibe foram retirados do mercado em todo o mundo e foram discutidos em edições anteriores. O parecoxibe é um pró-fármaco injetável hidrossolúvel comercializado para o tratamento de dor aguda em vários países. O lumiracoxibe, um análogo estrutural do derivado do ácido fenilacético diclofenaco, também não está disponível nos EUA e foi discutido anteriormente (ver “Lumiracoxibe”).

Química. A maioria dos membros da família diaril-heterocíclica de inibidores seletivos da COX-2 consiste em uma porção 1,2-diaril-heterocíclica central. O celecoxibe é um composto pirazólico diaril substituído; o valdecoxibe é um derivado isoxazólico diaril substituído. O valdecoxibe torna-se hidrossolúvel para uso parenteral (parecoxibe) por acoplamento do ácido propiônico por meio de um grupo amida à sua porção sulfonamida. O etoricoxibe é ligeiramente diferente; é uma biperidina monoaril substituída, que resulta em uma configuração de três anéis que é sobreponível sobre farmacóforo diaril-heterocíclico. O celecoxibe, valdecoxibe e o pró-fármaco parecoxibe contém uma porção de sulfonamida que revela o risco de reatividade cruzada em pacientes com hipersensibilidade a sulfonamida e, portanto, deve ser evitada em tais pacientes. O etoricoxibe tem um grupo metilsulfonil que é considerado livre desse risco.

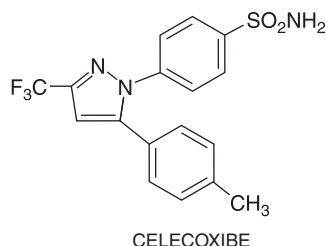
Mecanismo de ação. Compostos com maior afinidade para a COX-2 do que COX-1 foram identificados em triages de bibliotecas* combinatórias. Uma cristalografia subsequente revelou uma bolsa hidrofóbica no canal de ligação do substrato de COX-2, que está ausente em COX-1 (Figura 34-2). Assim, inibidores seletivos da COX-2 são moléculas com cadeias laterais — o terceiro anel — que se encaixam dentro dessa bolsa hidrofóbica, mas são muito grandes para bloquear a COX-1 com afinidade igualmente alta. Há uma diferença considerável na resposta aos coxibes entre os indivíduos (Fries e cols., 2006), e não se sabe como o grau de seletividade pode relacionar-se com a eficácia ou com o perfil de efeitos adversos, embora pareça provável que se relacione com ambos. Não foram realizados ensaios clínicos controlados comparando as evoluções com os diferentes coxibes. Vários AINEs (p. ex., nimessulida, diclofenaco, meloxicam) exibem seletividade relativa para inibição de COX-2 nos ensaios de sangue total semelhante à do celecoxibe (Fitzgerald e Patrono, 2001; Brune e Hinz, 2004).

* N. de R.T. Biblioteca é uma coleção de sequências de DNA.

Usos terapêuticos. Demonstrou-se que todos os AINEs seletivos para COX-2 conferem alívio da dor de dente pós-extração e alívio, dependente da dose, de inflamação na osteoartrite e artrite reumatoide. A *European Medicines Agency* recomenda que esses medicamentos não devem ser utilizados em pacientes com doença isquêmica cardíaca ou acidente vascular encefálico e que os médicos devem ter cuidado ao usar inibidores seletivos da COX-2 em pacientes com fatores de risco para doenças cardíacas, como hipertensão, hiperlipidemia, diabetes, tabagismo ou doença arterial periférica. Como para todos os AINEs, a agência aconselha a menor dose eficaz durante o menor período possível de tratamento.

Celecoxibe

O celecoxibe foi aprovado para comercialização nos EUA em 1998. Os detalhes da sua farmacologia já foram revistos (Davies e cols., 2000).



Absorção, distribuição e eliminação. A biodisponibilidade do celecoxibe oral não é conhecida, mas os níveis plasmáticos de pico ocorrem 2-4 h após a dose ser administrada. Os idosos (idade igual ou superior a 65 anos) podem ter concentrações de pico e valores AUC até 2 vezes maiores que pacientes mais jovens (idade igual ou inferior a 55 anos). O celecoxibe liga-se amplamente às proteínas plasmáticas. Pouco fármaco é excretado inalterado; a maior parte é excretada como ácidos carboxílicos e metabólitos glicuronídeos na urina e nas fezes. A meia-vida de eliminação é de aproximadamente 11 h. O fármaco é comumente ministrado 1 ou 2 vezes/dia durante o tratamento crônico. A insuficiência renal associa-se a uma diminuição modesta e clinicamente insignificante da concentração plasmática. O celecoxibe não foi estudado em pacientes com insuficiência renal grave. As concentrações plasmáticas aumentam de aproximadamente 40 para 180% em pacientes com comprometimento hepático leve e moderado, respectivamente, e as doses devem ser reduzidas pelo menos 50% em pacientes com comprometimento hepático moderado. Ocorrem interações significativas com o fluconazol e o lítio, mas não com o cetoconazol ou o metotrexato. O celecoxibe é metabolizado predominantemente pela CYP2C9. Embora não seja um substrato, o celecoxibe é também um inibidor da CYP2D6, sendo necessária vigilância clínica durante a coadministração de fármacos com conhecida capacidade de inibir a CYP2C9 e daqueles metabolizados por CYP2D6. Por exemplo, o celecoxibe inibe o metabolismo do metoprolol e pode resultar em seu acúmulo.

Usos terapêuticos. O celecoxibe é aprovado nos EUA para o tratamento de dor aguda em adultos, para o tratamento de osteoartrite, artrite reumatoide, artrite reumatoide juvenil, espondilite anquilosante e dismenorrea primária. A dose recomendada para o tratamento da osteoartrite é de 200 mg/dia em dose única ou dividida em duas doses de 100 mg. No tratamento da artrite reumatoide, a dose recomendada é de 100-200 mg 2 vezes/dia. Devido ao risco cardiovascular, os médicos são aconselhados a usar a menor dose possível pelo menor tempo possível. Evidências atuais não apoiam o uso de celecoxibe como primeira escolha entre os AINEs. O celecoxibe

também é aprovado para a quimioprevenção de polipose coli*; no entanto, ensaios controlados por placebo revelaram um aumento dependente da dose no infarto do miocárdio e no acidente vascular encefálico (Solomon e cols., 2006).

Efeitos adversos. Ensaios controlados com placebo demonstraram que o celecoxibe confere um risco de infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico e isso parece estar relacionado com a dose e o risco subjacente de doença cardiovascular que antecederam a administração do fármaco. Os efeitos atribuídos à inibição da produção de prostaglandinas no rim — hipertensão e edema — ocorrem com os inibidores de COX não seletivos e também com o celecoxibe. Estudos em camundongos e alguma evidência epidemiológica sugerem que a probabilidade de os pacientes desenvolverem hipertensão sob o uso dos AINEs reflete o grau de inibição da COX-2 e a seletividade com que esta se obtém. Na verdade, a prevalência de hipertensão é maior em pacientes que estão tomando etoricoxibe do que diclofenaco, compatível com a maior seletividade para inibição de COX-2 do primeiro fármaco (Cannon e cols., 2006; Laime e cols., 2007). Assim, o risco de trombose, hipertensão e aterogênese acelerada estão mecanicamente integrados. Os coxibes devem ser evitados em pacientes propensos a doença cardiovascular ou cerebrovascular. Nenhum dos coxibes tem eficácia clínica superior à dos AINEs. O celecoxibe carrega a mesma advertência na tarja preta para problemas cardiovasculares e GI que os AINEs. Embora os inibidores da COX-2 não interajam para prevenir o efeito antiplaquetário do ácido acetilsalicílico, sabe-se agora que eles perdem sua vantagem gastrointestinal sobre os AINEs isolados quando usados em conjunto com o ácido acetilsalicílico. A experiência com os inibidores seletivos da COX-2 em pacientes com hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico é limitada, sendo necessária cautela.

Parecoxibe

O parecoxibe é o único AINE seletivo para COX-2 administrado por via injetável e demonstrou-se que é um analgésico eficaz para o período perioperatório quando os pacientes são incapazes de tomar medicamentos por via oral. Não está amplamente disponível e a experiência clínica é limitada.

Absorção, distribuição e eliminação. O parecoxibe é rapidamente absorvido (aproximadamente 15 min após injeção intramuscular) e convertido (15-50 min) por deoximetilação em valdecoxibe, o fármaco ativo (Quadro 34-1). O valdecoxibe sofre extenso metabolismo hepático pelas CYP3A4 e 2C9 e glicuronidação independente das CYP. Ele é um inibidor fraco da CYP2C9 e um inibidor fraco a moderado da CYP2C19. Os metabólitos do valdecoxibe são excretados na urina. A meia-vida é de aproximadamente 7-8 h, mas pode prolongar-se significativamente no idoso ou naqueles com comprometimento hepático, resultando no acúmulo subsequente do fármaco.

Usos terapêuticos. O parecoxibe está disponível na Alemanha e na Austrália, mas não no Reino Unido ou EUA, para tratamento da dor aguda, incluindo dor pós-cirúrgica moderada a grave. É fornecido como pó liofilizado equivalente a 20 ou 40 mg de parecoxibe para ser reconstituído com soro fisiológico estéril para injeção.

Efeitos adversos. O risco cardiovascular do parecoxibe e valdecoxibe foi detectado em dois experimentos de tratamento de dor pós-operatória de pacientes de alto risco (Grosser e cols., 2006). Os pacientes submetidos a cirurgia de revascularização foram tratados inicialmente por via intravenosa com parecoxibe ou placebo e depois

* N. de R.T. A polipose coli é uma doença genética causada por múltiplos pólipos colorretais.

passaram para valdecoxibe oral ou placebo. A maioria dos eventos cardiovasculares ocorreu em um período de alguns dias do início do tratamento nessas populações, que foram submetidas a ativação hemostática aguda após cirurgia de revascularização. Estudos clínicos sugerem que as complicações cardiovasculares atribuíveis a AINEs seletivos para COX-2 é proporcional ao risco cardiovascular de base e à duração da exposição ao fármaco (Grosser e cols., 2006). Todos os AINEs e o celecoxibe têm tarja preta, com contraindicação de uso para dor após cirurgia de derivação coronariana com enxerto.

As reações cutâneas potencialmente fatais (incluindo necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson e eritema multiforme) já foram associadas ao valdecoxibe, que contém um grupo sulfonamida. O risco de hipersensibilidade ou reações cutâneas aplica-se também ao parecoxibe. O fármaco deve ser interrompido ao primeiro sinal de exantema, lesão mucosa ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade. Esses riscos adicionais tornam o valdecoxibe uma escolha terapêutica improvável.

Etoricoxibe

O etoricoxibe é um inibidor seletivo de COX-2 com seletividade que fica atrás apenas do lumiracoxibe.

Absorção, distribuição e eliminação. O etoricoxibe é incompletamente (aproximadamente 80%) absorvido e tem longa meia-vida, de aproximadamente 20-26 h (Quadro 34-1), sendo amplamente metabolizado antes da excreção. Pequenos estudos sugerem que os indivíduos com comprometimento hepático moderado são propensos ao acúmulo do fármaco, e que o intervalo entre as doses deve ser ajustado. A insuficiência renal não afeta a depuração do fármaco.

Usos terapêuticos. O etoricoxibe está aprovado em alguns países (não nos EUA) como um medicamento de uso uma vez por dia para alívio sintomático no tratamento da osteoartrite, da artrite reumatoide e da artrite gotosa aguda, bem como para o tratamento a curto prazo da dor músculo esquelética, pós-operatória e da dismenorreia primária (Patrignani e cols., 2003).

Efeitos adversos comuns. Comparado com outros coxibes, o etoricoxibe mostra diminuição da lesão GI quando avaliado endoscopicamente. A agência reguladora europeia concluiu que o etoricoxibe, juntamente com outros coxibes, aumentou o risco de ataque cardíaco e AVE; a agência restringiu especificamente seu uso em pacientes com hipertensão não controlada.

Rofecoxibe

O rofecoxibe foi introduzido em 1999. Detalhes de sua farmacodinâmica, farmacocinética, eficácia terapêutica e toxicidade foram revisados (Davies e cols., 2003). Baseado em uma análise provisória dos dados do estudo *Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx*, que apresentou um aumento significativo (2 vezes) na incidência de eventos tromboembólicos graves em indivíduos que estão recebendo 25 mg de rofecoxibe em relação ao placebo (Bresalier e cols., 2005), o rofecoxibe foi retirado do mercado em todo o mundo em 2004.

OUTROS ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES

Apazona (azapropazona)

A *apazona* é um AINEt com atividade anti-inflamatória, analgésica e antipirética que é também um potente agente uricosúrico. Está

disponível na UE, mas não nos EUA. Parte de sua eficácia pode originar-se da sua capacidade de inibir a migração, a desgranulação e a produção de superóxidos por parte dos neutrófilos.

A *apazona* foi usada para o tratamento de artrite reumatoide, da osteoartrite, da espondilite anquilosante e da gota, mas seu uso costuma ser restrito aos casos em que os outros AINEs falharam. As doses típicas são de 600 mg 3 vezes/dia para a gota aguda. Uma vez que os sintomas tenham diminuído, ou para outras indicações que não a gota, a dose típica é de 300 mg 3 ou 4 vezes/dia. A experiência clínica acumulada até agora sugere que a *apazona* é bem tolerada. Ocorrem efeitos colaterais GI leves (náuseas, dor epigástrica, dispepsia) e exantemas em cerca de 3% dos pacientes, ao passo que efeitos sobre o SNC (cefaleia, vertigem) são descritos com menos frequência. As precauções apropriadas aos outros inibidores não seletivos da COX também se aplicam a *apazona*.

Nimesulida

A nimesulida é uma sulfonamida disponível na Europa que demonstra, em ensaios de sangue total, uma seletividade para a COX-2 similar à do celecoxibe. Os efeitos adicionais incluem inibição da ativação dos neutrófilos, diminuição da produção de citocinas, redução da produção de enzimas degradantes e possivelmente a ativação de receptores para os glicocorticoides (Bennet, 1999).

A nimesulida é administrada por via oral em doses iguais ou inferiores a 100 mg 2 vezes/dia como anti-inflamatório, analgésico e antipirético. Seu uso na Europa é limitado a no máximo 15 dias devido ao risco de hepatotoxicidade.

RESUMO: AINE

Tanto os AINEs quanto os AINEs seletivos para COX-2 têm atividade anti-inflamatória, analgésica e antipirética em virtude de inibição da biossíntese de PG. Inibidores seletivos da COX-2 foram desenvolvidos para reduzir os efeitos adversos GI, mas nunca demonstraram apresentar uma vantagem sobre a eficácia em relação aos AINEs e a maioria foi eliminada do mercado devido à toxicidade cardiovascular e hepática. A escolha e a dosagem de um AINE geralmente são guiadas por várias considerações, como a indicação terapêutica, a idade do paciente, doenças ou alergias coincidentes, a segurança do fármaco e o perfil de interação e considerações relativas ao custo. Os fármacos com início de ação mais rápido e menor duração de ação (por vezes comercializado como de liberação rápida ou formulações líquidas que facilitam a absorção), provavelmente são preferíveis para a febre que acompanha doenças virais menores, dor após lesões músculos esqueléticas menores ou cefaleia, enquanto uma maior duração de ação pode ser preferível para o tratamento da dor pós-operatória ou artrítica.

A escolha entre os AINEs para o tratamento de condições artríticas crônicas, como a artrite reumatoide é em grande parte empírica. Diferenças substanciais na resposta foram observadas entre os indivíduos tratados com os mesmos AINEs e em um indivíduo tratado com AINEs diferentes, mesmo quando os fármacos estão estruturalmente relacionados. É razoável administrar um medicamento por

1 ou 2 semanas como um ensaio terapêutico e continuá-lo se a resposta for satisfatória. Inicialmente, deve-se perguntar a todos os pacientes sobre hipersensibilidade prévia ao ácido acetilsalicílico ou a qualquer membro da classe de AINEs. Depois disso, doses baixas do agente escolhido devem ser prescritas para determinar a tolerância inicial do paciente. Pacientes mais velhos podem necessitar de doses menores do que pacientes mais jovens para reduzir o risco de toxicidade. As agências reguladoras enfatizam o uso da menor dose eficaz com duração de tratamento mais curta possível. As alterações na dosagem podem levar vários dias (meia-vida > 3-4) para traduzir em mudanças clinicamente detectáveis. A distribuição tardia para o compartimento sinovial pode aumentar esse intervalo. Na verdade, alguns AINEs que têm vida curta no plasma são mantidos no líquido sinovial e podem promover alívio suficiente mesmo quando administrados em intervalos mais longos do que o tempo da meia-vida plasmática. Se o paciente não conseguir benefício terapêutico de um AINE, pode-se tentar outro. Para artropatias leves, o esquema descrito no início deste parágrafo, juntamente com repouso e fisioterapia, provavelmente será suficientemente eficaz. Quando o paciente tem problemas de sono por causa da dor ou rigidez matinal, uma maior proporção da dose diária pode ser administrada à noite. No entanto, pacientes com doença mais debilitante podem não responder de forma adequada, levando ao início de uma terapia mais agressiva com fármacos antirreumáticos modificadores da doença (veja adiante). A experiência em crianças é limitada a um pequeno número de fármacos, que são dosados pela idade e pelo peso corporal.

Alguns efeitos adversos podem manifestar-se nas primeiras semanas de tratamento; no entanto, os riscos de ulceração gástrica e sangramento acumulam com a duração da dosagem. A terapia de combinação com mais de um AINE deve ser evitada. Inúmeros fatores de risco para complicações GI foram determinados em estudos epidemiológicos. Os pacientes com alto risco de complicações GI devem receber prescrição de um agente gastroprotetor. Esses pacientes também são potenciais candidatos para AINE seletivo para COX-2.

Ensaio controlados por placebo estabeleceram que a inibição seletiva da COX-2 confere um risco aumentado de ataque cardíaco e AVE. Espera-se que a probabilidade de risco esteja relacionada com a seletividade alcançada *in vivo*, a potência, a dose e a duração de ação e a duração da administração, bem como com o perfil de risco cardiovascular subjacente de um paciente individualmente. Parece provável que alguns dos medicamentos mais antigos com seletividade para COX-2 (p. ex., diclofenaco) podem assemelhar-se muito com o celecoxibe. O risco cardiovascular tanto do celecoxibe como do rofecoxibe, os dois inibidores para os quais existem dados disponíveis de ensaios controlados com placebo que duraram mais de 1 ano, pareceu aumentar com a cronicidade da administração. Isto é consistente com uma aceleração baseada no

mecanismo da aterogênese diretamente via inibição da PGI₂ e indiretamente, devido ao aumento da pressão arterial consequente à inibição de PGE₂ e PGI₂ derivado de COX-2. Da mesma forma, demonstrou-se que o aumento do risco conferido pelo rofecoxibe dissipa lentamente, se é que dissipa, no ano após a suspensão do fármaco. Se um inibidor seletivo de COX-2 é prescrito, deve ser usado na menor dose possível pelo menor período de tempo.

Os pacientes com risco de doenças cardiovasculares ou propensos a trombose não devem ser tratados com AINEs seletivos de COX-2. Pequenos riscos absolutos de trombose atribuíveis a esses fármacos podem interagir geometricamente com pequenos riscos absolutos de variantes genéticas como o fator V de Leiden ou terapias concomitantes, tais como anovulantes ou contraceptivos orais. Demonstrou-se que alguns AINEs — (ibuprofeno, naproxeno) interferiram na atividade antiplaquetária de doses baixas de ácido acetilsalicílico e o efeito cardioprotetor do ácido acetilsalicílico pode ser reduzido em pacientes que tomam doses baixas de ácido acetilsalicílico e um AINEt concomitantemente. A administração de ácido acetilsalicílico de liberação imediata (sem revestimento entérico) deve ser separada da dose de AINEt para evitar a interação. Por exemplo, o ibuprofeno não deve ser tomado em 30 min da ingestão de baixas doses de ácido acetilsalicílico e baixas doses de ácido acetilsalicílico não devem ser ingeridas em 8 h de uma dose de ibuprofeno. Os pacientes com alto risco para eventos cardiovasculares devem usar preferencialmente analgésicos que não interferem na ação das plaquetas.

FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DA DOENÇA

A artrite reumatoide é uma doença autoimune que afeta aproximadamente 1% da população. O tratamento farmacológico da artrite reumatoide inclui o alívio sintomático pelo uso de AINEs. Entretanto, embora tenham efeitos anti-inflamatórios, os AINEs têm efeito mínimo ou ausente na progressão da deformidade articular. Os FARMDs (fármacos antirreumáticos modificadores da doença), por outro lado, reduzem a atividade da artrite reumatoide e retardam a progressão da destruição do tecido artrítico. Os FARMDs incluem um grupo diverso de agentes biológicos e não biológicos de pequenas moléculas (principalmente anticorpos ou proteínas de ligação), como resumido no Quadro 34-3.

O tratamento com um único FARMD não biológico pode alcançar a remissão ou pelo menos um estado muito baixo de atividade da doença em um grande número de pacientes com artrite reumatoide (Saag e cols., 2008). Combinações de FARMDs não biológicos (p. ex., metotrexato + sulfassalazina, metotrexato + hidroxiquina, metotrexato + leflunomida, metotrexato + sulfassalazina + hidroxiquina) são indicadas para pacientes com atividade da doença moderada ou alta ou duração prolongada da

Quadro 34-3

Fármacos antirreumáticos modificadores da doença

FÁRMACO	CLASSE OU AÇÃO	REFERÊNCIA (NÚMERO DO CAPÍTULO)
Pequenas moléculas		
Metotrexato	Antifolato	61
Leflunomida	Inibidor de pirimidina sintase	61
Hidroxicloroquina	Antimalárico	49
Minociclina	Inibidor de 5-lipo-oxigenase; antibiótico tetraciclina	33, 55
Sulfassalazina	Salicilato	34, 47
Azatioprina	Inibidor de purina sintase	35
Ciclosporina	Inibidor de calcineurina	61
Ciclofosfamida	Agente alquilante	
Biológicos		
Adalimumabe	Ab, antagonista, TNF- α	35
Golimumabe	Ab, antagonista, TNF- α	35
Infliximabe	Proteína de fusão do receptor IgG-TNF (anti-TNF)	35
Certolizumabe	Fragmento Fab para TNF- α	35
Abatacept	Inibidor de coestimulação de célula T (liga proteína B7 na célula de apresentação do antígeno)	35
Rituximabe	Ab para CD20 (citotóxico para células B)	62
Anakinra	Antagonista do receptor IL-1	35, 62
IL, interleucina; TNF, fator de necrose tumoral		

doença ou para aqueles que não respondem a um único composto. Os FARMDS biológicos permanecem reservados para pacientes com atividade da doença moderada ou alta persistente e indicadores de mau prognóstico, como deficiências funcionais, erosões ósseas radiográficas, doença extra-articular e positividade do fator reumatoide. O tratamento é ajustado para o paciente individualmente e o uso desses agentes deve ser ponderado considerando-se seus efeitos adversos potencialmente graves. A combinação de AINE com esses agentes é comum.

Os glicocorticoides são usados a curto prazo para colocar o nível de inflamação rapidamente sob controle. Os glicocorticoides não são adequados a longo prazo por causa da supressão suprarrenal. Os agentes mais antigos (ouro, penicilamina) têm mecanismos de ação pouco claros e tendem a apresentar eficácia insignificante e efeitos colaterais significativos.

A farmacologia desses compostos é descrita em mais detalhes nas edições anteriores deste livro.

FARMACOTERAPIA DA GOTA

A gota resulta da precipitação de cristais de urato nos tecidos e da subsequente resposta inflamatória (Terkeltaub e cols., 2006). A gota aguda em geral causa monoartrite distal excepcionalmente dolorosa, mas também pode causar a destruição da articulação, depósitos subcutâneos (os tofos) e cálculos e lesão renais. A gota

afeta aproximadamente 0,5-1% da população dos países ocidentais. Antes considerada uma doença de reis e dos ricos, a gota não escolhe classe e é encontrada em todas as classes socioeconômicas. Na verdade, a gota é a forma mais comum de artrite inflamatória dos idosos.

A fisiopatologia da gota é pouco compreendida. A hiperuricemia, embora seja um pré-requisito, não acarreta inevitavelmente gota. O ácido úrico, o produto final do metabolismo das purinas, é relativamente insolúvel em comparação com seus precursores hipoxantina e xantina, e os níveis séricos normais de urato (aproximadamente 5 mg/dL ou 0,3 mM) aproximam-se do limite da solubilidade. Na maioria dos pacientes com gota, a hiperuricemia surge de uma excreção insuficiente, e não da produção excessiva de urato. As mutações de um dos transportadores de urato renal, URAT-1, são associadas a hiporuricemia (Enomoto e cols., 2002); o efeito uricosúrico da benzobromarona e probenecida pode ser explicado pela inibição deste transportador. O urato tende a se cristalizar como urato monossódico em condições mais frias ou mais ácidas. Cristais de urato monossódico ativam monócitos/macrófagos através da via do receptor do tipo Toll montando uma resposta imune inata. Isso resulta na secreção de citocinas, incluindo IL-1 β e TNF- α ; ativação endotelial e atração dos neutrófilos para o local da inflamação, (Terkeltaub e cols., 2006). Os neutrófilos secretam mediadores inflamatórios que diminuem o pH local e determinam uma precipitação adicional de urato.

Os objetivos do tratamento são

- aliviar os sintomas do ataque agudo
- diminuir o risco de ataques recorrentes
- reduzir os níveis séricos de urato

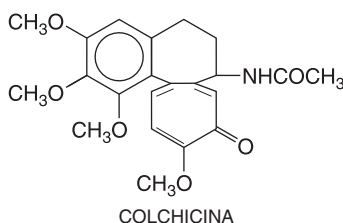
As substâncias disponíveis para esses objetivos são:

- fármacos que aliviam inflamação e dor (AINEs, colchicina, glicocorticoides)
- fármacos que evitam respostas inflamatórias a cristais (colchicina e AINEs)
- fármacos que atuam por inibição da formação de urato (alopurinol, febuxostate) ou para aumentar a excreção de urato (probenecida)

Os AINEs foram discutidos anteriormente. Os glicocorticoides são discutidos no Capítulo 42. Esta seção coloca em foco a colchicina, o alopurinol, o febuxostate e os agentes uricosúricos — a probenecida e benzbromarona.

Colchicina

A colchicina é um dos mais antigos tratamentos disponíveis para a gota aguda. Extratos vegetais contendo colchicina já eram usados para o alívio da dor articular no século VI. A colchicina é agora um tratamento de segunda linha, por causa do seu estreito índice terapêutico e da alta taxa de efeitos colaterais, particularmente em doses mais altas. Não existe mais um papel para a colchicina no tratamento de cirrose biliar primária, psoríase ou doença de Behçet.



Mecanismo de ação. A colchicina exerce uma variedade de efeitos farmacológicos, mas não se sabe bem como ocorrem ou como se relacionam com sua atividade na gota. Sua relação estrutura-atividade foi discutida (Levy e cols., 1991). A colchicina tem efeitos antimitóticos, interrompendo a divisão celular em G_1 pela interferência na formação dos microtúbulos e fusos (efeito compartilhado com os alcaloides da vinca). Tal efeito é maior em células com alta taxa de rotatividade (*p. ex.*, neutrófilos e células do epitélio GI). A colchicina pode alterar a motilidade dos neutrófilos em ensaios *ex vivo* (Levy e cols., 1991). Dados experimentais sugerem que a colchicina reduz a secreção induzida por cristais de fatores quimiotáticos e ânions superóxido pelos neutrófilos ativados. Também limita a aderência neutrofílica ao endotélio por meio da modulação da expressão das moléculas de adesão endotelial. Concentrações mais altas inibem o processamento e a liberação de IL-1 β de neutrófilos *in vitro*.

A colchicina inibe a liberação pelos mastócitos de grânulos contendo histamina, a secreção de insulina pelas células β do pâncreas e o movimento de grânulos de melanina nos melanóforos, processos que também podem envolver a interferência no sistema de microtúbulos, mas é questionável se isso ocorre em concentrações clinicamente relevantes.

A colchicina também exibe uma variedade de outros efeitos farmacológicos. Ela diminui a temperatura corporal, aumenta a sensibilidade a depressores centrais, deprime o centro respiratório, intensifica a resposta aos simpaticomiméticos, contrai os vasos sanguíneos e induz a hipertensão por estimulação vasomotora central. Ela intensifica a atividade gastrointestinal por estimulação neurogênica, embora a deprimam por efeito direto, e altera a função neuromuscular.

Absorção, distribuição e eliminação. A absorção de colchicina oral é rápida, porém variável. As concentrações plasmáticas de pico ocorrem 0,5-2 h após a dose. No plasma, 50% da colchicina estão ligados às proteínas. A formação de complexos de colchicina-tubulina em muitos tecidos contribui para seu grande volume de distribuição. Há significativa circulação entero-hepática. O metabolismo exato da colchicina em seres humanos é desconhecido, mas estudos *in vitro* indicam que pode sofrer desmetilação oxidativa por CYP3A4. Na verdade, outros substratos de CYP3A4, como a cimetidina, foram associados a um aumento da meia-vida plasmática da colchicina e o surgimento de toxicidade à colchicina. O fármaco é contraindicado em pacientes com insuficiência hepática ou renal que requerem terapia concomitante com CYP3A4 ou inibidores da glicoproteína P. Apenas 10-20% são excretados na urina, embora esses percentuais aumentem em pacientes com doença hepática. O rim, o fígado e o baço também contêm altas concentrações de colchicina, mas aparentemente ela é, em grande parte, excluída do coração, do músculo esquelético e do cérebro. A meia-vida plasmática da colchicina é de aproximadamente 9 h, mas o fármaco pode ser detectado nos leucócitos e na urina por pelo menos 9 dias após uma única dose intravenosa.

Usos terapêuticos. Deve-se transcorrer um mínimo de 3 dias, mas preferivelmente 7-14 dias, entre os cursos do tratamento da gota com colchicina para evitar toxicidade cumulativa. Os pacientes com doença hepática ou renal e os pacientes em diálise devem receber doses reduzidas e/ou terapia menos frequente. Deve-se ter bastante cuidado ao prescrever colchicina para pacientes idosos, para os quais a dose deve basear-se na função renal. Para aqueles com doença cardíaca, renal, hepática ou GI, deve-se preferir AINE ou glicocorticoides.

Gota aguda. A colchicina alivia espetacularmente os ataques agudos de gota. É eficaz em mais ou menos dois terços dos pacientes quando dada até 24 h após o início do ataque. A dor, a tumefação e a vermelhidão diminuem em 12 h e cessam completamente em 48-72 h. No passado, o esquema de dose típico era de 0,6 mg administradas a cada hora até que a dor fosse aliviada ou ocorresse diarreia; o curso típico da terapia variou de 4-8 mg. O novo esquema aprovado pelo FDA em 2009 para adultos recomenda um total de duas doses, com uma hora de intervalo: 1,2 mg (dois comprimidos) ao primeiro sinal de exacerbação da gota seguidos de 0,6 mg (um comprimido) 1 hora depois. A dose deve ser ajustada em pacientes expostos a inibidores de glicoproteína P ou CYP3A4 nos 14 dias anteriores.

Prevenção da gota aguda. A principal indicação fora da bula para a colchicina é a prevenção da gota recorrente, em particular nos estágios iniciais do tratamento da hiperuricemia. A dose típica para profilaxia é de 0,6 mg administrados por via oral 3-4 dias/semana para

pacientes que têm menos de um ataque por ano, 0,6 mg/dia para pacientes que têm mais de um ataque por ano e 0,6 mg 2 ou 3 vezes/dia para pacientes que têm ataques graves. A dose deve ser reduzida em pacientes com comprometimento da função renal.

Febre mediterrânea familiar. A administração diária de colchicina é útil para a prevenção dos ataques de febre mediterrânea familiar e da amiloidose que pode complicar essa doença. A dose para adultos e crianças com mais de 12 anos de idade é de 1,2-2,4 mg/dia. A dose para pacientes de até 4 anos é reduzida com base na idade.

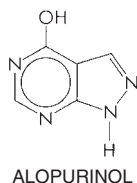
Efeitos adversos. A exposição do trato GI a grandes quantidades de colchicina e seus metabólitos via circulação entero-hepática e a taxa rápida de rotatividade da mucosa GI pode explicar por que o trato GI é particularmente suscetível a toxicidade da colchicina. Náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal são os efeitos adversos mais comuns e os sinais mais precoces de toxicidade mais iminente da colchicina. A administração de fármacos deve ser descontinuada assim que esses sintomas ocorrerem. Há um período de latência, que não é alterado pela dose ou via de administração, de várias horas ou mais entre a administração do fármaco e o início dos sintomas. Um estudo de dosagem, necessário como parte da aprovação do FDA, demonstrou que uma dose inicialmente e uma dose única adicional após 1 hora era muito menos tóxica do que a dosagem de hora em hora tradicional para exacerbações da gota aguda. A intoxicação aguda causa gastropatia hemorrágica. A colchicina intravenosa era previamente usada para tratar artrite gotosa aguda; entretanto, essa via antecipa efeitos colaterais GI precoces que podem ser precursores de toxicidade sistêmica grave. O FDA suspendeu a venda nos EUA de todas as formas injetáveis de colchicina em 2008. Outros efeitos colaterais graves da terapia com colchicina incluem mielossupressão, leucopenia, granulocitopenia, trombopenia, anemia aplásica e rabdomiólise. As toxicidades potencialmente fatais são associadas à administração de terapia concomitante com glicoproteína P ou inibidores da CYP3A4.

Alopurinol

O alopurinol inibe a xantina oxidase e impede a síntese de urato a partir de hipoxantina e xantina. O alopurinol é usado para tratar a hiperuricemia em pacientes com gota e preveni-la naqueles com doenças malignas hematológicas em vias de serem submetidos a quimioterapia (síndrome da lise tumoral aguda). Embora a excreção insuficiente e não a produção excessiva seja o defeito subjacente na maioria dos pacientes com gota, o alopurinol ainda assim é um tratamento eficaz.

História. O alopurinol foi inicialmente sintetizado como um candidato a agente antineoplásico, mas viu-se que carecia de atividade antineoplásica. Os testes subsequentes mostraram que é um inibidor da xantina oxidase clinicamente útil no tratamento da gota.

Química. O alopurinol é um análogo da hipoxantina. Seu metabólito ativo, oxipurinol, é um análogo da xantina.



Mecanismo de ação. Tanto o alopurinol quanto seu metabólito primário, o oxipurinol (aloxantina), inibem a xantina oxidase. O alopurinol em baixas concentrações inibe de modo competitivo a xantina oxidase, sendo um inibidor não competitivo em altas concentrações. O alopurinol também é um substrato para a xantina oxidase; o produto dessa reação, o oxipurinol, também é um inibidor não competitivo da enzima. A formação do oxipurinol, juntamente com sua longa persistência nos tecidos, é responsável por grande parte da atividade farmacológica do alopurinol.

Na ausência de alopurinol, a purina urinária predominante é o ácido úrico. Durante o tratamento com alopurinol, as purinas urinárias incluem a hipoxantina, a xantina e o ácido úrico. Como cada uma delas tem sua solubilidade independente, a concentração de ácido úrico no plasma diminui e a excreção de purina eleva-se sem, no entanto, expor o trato urinário a uma excessiva carga de ácido úrico. Apesar do aumento de suas concentrações durante o tratamento com alopurinol, a hipoxantina e a xantina são eficientemente excretadas e não ocorre deposição tecidual. Em pacientes com uma carga de urato muito alta antes do início do tratamento com alopurinol, há um pequeno risco de cálculos por xantina, que pode ser minimizado pela ingestão liberal de líquidos e pela alcalinização da urina com bicarbonato de sódio, citrato de potássio ou combinações de citrato como a solução de Shohl modificada.

O alopurinol facilita a dissolução dos tofos e previne o desenvolvimento ou a progressão da artrite gotosa crônica, pela redução da concentração plasmática de ácido úrico para valores abaixo do seu limite de solubilidade. A formação de cálculos de ácido úrico quase desaparece com o tratamento, o que previne o desenvolvimento de nefropatia. Uma vez que tenha ocorrido lesão renal significativa, o alopurinol não pode mais restaurar a função renal, embora possa retardar a progressão da doença. A incidência de ataques agudos de artrite gotosa pode aumentar durante os primeiros meses de tratamento com alopurinol, em consequência da mobilização das reservas teciduais de ácido úrico.

A coadministração de colchicina ajuda a suprimir os ataques agudos. Após a redução da excessiva reserva tecidual de ácido úrico, a incidência de ataques agudos diminui e a colchicina pode ser interrompida.

Em alguns pacientes, o aumento na excreção de oxipurinas induzido pelo alopurinol é menor do que a redução da excreção de ácido úrico; tal disparidade resulta primariamente da reutilização das oxipurinas e da inibição por retroalimentação da biossíntese de novas moléculas de purina.

Absorção, distribuição e eliminação. A absorção do alopurinol é relativamente rápida após ingestão oral e as concentrações plasmáticas de pico são alcançadas em 60-90 min. Cerca de 20% são excretados nas fezes em 48-72 h, o que presumivelmente corresponde ao fármaco não absorvido, e 10-30% são excretados inalterados na urina. O restante sofre metabolismo, a maior parte em oxipurinol, aparentemente por atividade catalítica de aldeído oxidoreductase. O oxipurinol é excretado lentamente na urina por filtração glomerular, contrabalançada por alguma reabsorção tubular. A meia-vida plasmática do alopurinol e do oxipurinol é de aproximadamente 1-2 h e 18-30 h (mais longa nos indivíduos com comprometimento renal), respectivamente. Isso permite a dose única diária e torna o alopurinol o anti-hiperuricêmico mais comumente empregado.

O alopurinol e seu metabólito oxipurinol distribuem-se na água tecidual total, com exceção do cérebro, onde suas concentrações são cerca de 33% daquela dos outros tecidos. Nenhum dos dois compostos se liga às proteínas plasmáticas. As concentrações plasmáticas de ambos os compostos não se correlacionam bem com os efeitos terapêuticos ou tóxicos. A farmacologia clínica do alopurinol e seu metabólito foi revisada (Day e cols., 2007)

Interações medicamentosas. O alopurinol aumenta a meia-vida da probenecida e intensifica seu efeito uricosúrico, ao passo que a probenecida aumenta a depuração do oxipurinol, elevando assim as doses necessárias de alopurinol.

O alopurinol inibe a inativação enzimática da mercaptopurina e do seu derivado azatioprina pela xantina oxidase. Assim, quando o alopurinol é usado concomitantemente com a mercaptopurina oral ou com a azatioprina oral, a dose do antineoplásico deve ser reduzida para 25-33% da habitual (ver Capítulos 35 e 61). Isso é importante quando se está tratando a gota de um paciente submetido a transplante. O risco de supressão de medula óssea também é maior quando o alopurinol é administrado com agentes citotóxicos que não são metabolizados pela xantina oxidase, em particular a ciclofosfamida.

O alopurinol também pode interferir na inativação hepática de outros fármacos, incluindo a varfarina. Embora o efeito seja variável, recomenda-se um monitoramento mais intenso da atividade da protrombina em pacientes que recebem ambos os medicamentos.

Ainda não se sabe se a maior incidência de exantema em pacientes que recebem alopurinol concomitantemente com ampicilina deve ser creditada ao alopurinol ou à hiperuricemia. Já foram descritas reações de hipersensibilidade em pacientes com comprometimento da função renal, especialmente nos que recebem uma combinação de alopurinol com um diurético tiazídico. A administração concomitante de alopurinol e teofilina acarreta maior acúmulo de um metabólito ativo da teofilina, a 1-metilxantina; a concentração de teofilina no plasma também pode aumentar (ver Capítulo 36).

Usos terapêuticos. O alopurinol está disponível para uso oral e intravenoso. A terapia oral constitui um tratamento eficaz para gota primária e secundária, hiperuricemia secundária a neoplasias malignas e cálculos de oxalato de cálcio. A terapia intravenosa é indicada para hiperuricemia secundária a quimioterapia para o câncer para pacientes incapazes de tolerar a terapia oral.

O alopurinol é contraindicado em pacientes que exibiram efeitos adversos sérios ou reações de hipersensibilidade ao medicamento, bem como mães que estejam amamentando e crianças, exceto naquelas com doenças malignas ou certos erros inatos do metabolismo das purinas (p. ex., síndrome de Lesch-Nyhan). O alopurinol em geral é usado na hiperuricemia complicada pós-transplante, para prevenir a síndrome da lise tumoral aguda ou em pacientes com hiperuricemia pós-transplante. Se necessário, pode ser usado em conjunto com agentes uricosúricos como a probenecida.

O objetivo do tratamento é reduzir as concentrações plasmáticas de ácido úrico para 6 mg/dL ou menos (menos de 360 μ mol). No tratamento da gota, costuma-se anteceder o uso de alopurinol pelo tratamento com colchicina e para evitar o início do alopurinol durante um ataque agudo. A ingestão de líquidos deve ser suficiente para manter em mais de 2 litros o volume urinário diário; é preferível uma urina levemente alcalina. Uma dose diária inicial de 100 mg em pacientes com taxas de filtração glomerular estimadas de mais de 40 mg/min é aumentada em incrementos de 100 mg a intervalos semanais de acordo com o efeito anti-hiperuricêmico atingido. A concentração plasmática de ácido úrico menor que 6 mg/dL (menos de 360 μ mol/L) são atingidas em menos da metade dos pacientes com 300 mg/dia, a dose mais comumente prescrita. Para atingir redução suficiente dos níveis séricos de ácido úrico podem ser necessários 400 ou 600 mg/dia. Aqueles acometidos de doença maligna hematológica podem necessitar de até 800 mg/dia, começando 2-3 dias antes do início da quimioterapia. A variabilidade interindividual da resposta ao fármaco é alta. Doses diárias que ultrapassam 300 mg devem ser fracionadas. Nos pacientes com insuficiência renal, a dose deve diminuir de acordo com a redução

da filtração glomerular (p. ex., 300 mg/dia se a depuração de creatinina for > 90 mL/min; 200 mg/dia se a depuração de creatinina estiver entre 60 e 90 mL/min; 100 mg/dia se a depuração de creatinina for de 30-60 mL/min; e 50-100 mg/dia se a depuração de creatinina for < 30 mL/min) (Terkeltaub, 2003).

A dose diária habitual em crianças com hiperuricemia secundária a doenças malignas é de 150-300 mg, dependendo da idade.

O alopurinol também é útil para diminuir as altas concentrações plasmáticas de ácido úrico em pacientes com a síndrome de Lesch-Nyhan, prevenindo assim as complicações que resultam da hiperuricemia; não há evidências de que altere as anormalidades neurológicas e comportamentais progressivas características dessa doença.

Efeitos adversos. O alopurinol geralmente é bem tolerado, mas o fármaco ocasionalmente induz sonolência. Os efeitos adversos mais comuns são reações de hipersensibilidade que podem manifestar-se após meses ou anos de tratamento. Reações de hipersensibilidade graves impedem o uso posterior do fármaco.

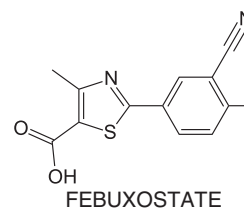
A reação cutânea causada pelo alopurinol é predominantemente uma erupção pruriginosa, eritematosa ou maculopapular, mas ocasionalmente a lesão é urticariforme ou purpúrica. Raramente, ocorre necrólise epidérmica tóxica ou síndrome de Stevens-Johnson, que podem ser fatais. O risco de uma síndrome de Stevens-Johnson limita-se principalmente aos primeiros dois meses de tratamento. Como o exantema pode preceder as reações de hipersensibilidade mais graves, os pacientes que o desenvolvem devem interromper o alopurinol. Se indicada, a dessensibilização ao alopurinol pode ser levada a cabo, começando com doses de 10-25 μ g/dia diluídos em suspensão oral e duplicados a cada 3-14 dias, até que a dose desejada seja alcançada. Esse procedimento é bem-sucedido em aproximadamente 50% dos pacientes (Terkeltaub, 2003). O oxipurinol tem status de fármaco órfão e está disponível nos EUA para uso compassivo em pacientes intolerantes ao alopurinol.

Febre, mal-estar e mialgias também podem ocorrer. Tais efeitos são observados em cerca de 3% dos pacientes com função renal normal e mais frequentemente naqueles com comprometimento renal. Leucopenia ou leucocitose e eosinofilia transitórias são reações raras que podem requerer a interrupção do tratamento. Também podem ocorrer hepatomegalia, elevação dos níveis plasmáticos das transaminases e insuficiência renal progressiva.

Febuxostate

O febuxostate é um novo inibidor da xantina oxidase que foi recentemente aprovado para o tratamento da hiperuricemia em pacientes com gota (Pascual e cols., 2009).

Química. O febuxostate é uma molécula de dois anéis com anéis fenila e tiazol substituídos.



Mecanismo de ação. O febuxostate é um inibidor não purínico da xantina oxidase. Enquanto o oxipurinol, o metabólito ativo do alopurinol, inibe a forma reduzida da enzima, o febuxostate forma um complexo estável tanto com a enzima reduzida como oxidada e inibe a função catalítica em ambos os estados.

Absorção, distribuição e eliminação. O febuxostate é rapidamente absorvido com concentrações plasmáticas máximas entre 1-1,5 h após a dose. Estimou-se que a absorção do composto radiomarcado seja de pelo menos 49%; no entanto, a biodisponibilidade absoluta é desconhecida. O hidróxido de magnésio e o hidróxido de alumínio atrasam a absorção em aproximadamente 1 hora. Os alimentos reduzem a absorção ligeiramente, mas não têm efeito clinicamente significativo sobre a redução da concentração sérica de ácido úrico. O febuxostate é altamente ligado às proteínas plasmáticas e tem um volume de distribuição de 50 L. É extensamente metabolizado por oxidação por CYPs 1A2, 2C8 e 2C9 e conjugação de enzimas não CYP via UGT 1A1, 1A3, 1A9 e 2B7. A contribuição relativa de cada via metabólica não é conhecida. A oxidação da cadeia lateral de isobutil leva à formação de quatro metabolitos hidroxilados farmacologicamente ativos, que ocorrem no plasma em concentrações acentuadamente mais baixas que o febuxostate. O febuxostate tem uma meia-vida de 5-8 h e é eliminado tanto por via hepática quanto renais. A insuficiência renal ou hepática leve a moderada não afeta sua cinética de eliminação de maneira relevante.

Uso terapêutico. O febuxostate é aprovado para pacientes hiperúricos com ataques de gota, mas não é recomendado para o tratamento de hiperuricemia assintomática. Está disponível em comprimidos de 40 e 80 mg. Três ensaios clínicos randomizados controlados que compararam o febuxostate com o alopurinol mostraram que 40 mg/dia de febuxostate reduziram o ácido úrico sérico a níveis semelhantes aos 300 mg/dia de alopurinol. Mais pacientes alcançaram a concentração-alvo de 6,0 mg/dL (360 μ mol/L) em 80 mg/dia de febuxostate do que 300 mg/dia de alopurinol (Becker e cols., 2005a; Becker e cols., 2005b; Schumacher e cols., 2008). Assim, a terapia deve ser iniciada com 40 mg/dia e a dose aumentada se a concentração-alvo de ácido úrico sérico não for atingida dentro de duas semanas.

Eventos adversos comuns. As reações adversas mais comuns em estudos clínicos foram anormalidades da função hepática, náuseas, dor nas articulações e erupção cutânea. A função hepática deve ser monitorada periodicamente. Um aumento nos episódios agudos de gota foi frequentemente observado após o início da terapia, devido à redução nos níveis séricos de ácido úrico que resultou em mobilização de urato de depósitos do tecido. O tratamento profilático concomitante com um AINE ou colchicina geralmente é necessário. Houve também uma taxa numericamente maior de infarto do miocárdio e AVE em pacientes sob tratamento com febuxostate do que com alopurinol. Não se sabe atualmente se há uma relação causal entre os eventos cardiovasculares e a terapia com febuxostate ou se estes foram devidos ao acaso. O FDA impôs como condição para aprovação que fosse realizado um estudo prospectivo projetado para avaliar a segurança cardiovascular. Enquanto isso os pacientes devem ser monitorados para detecção de complicações cardiovasculares.

Interações medicamentosas. Espera-se que os níveis plasmáticos de fármacos que são metabolizados pela xantina oxidase (p. ex., teofilina, mercaptopurina, azatioprina) aumentem — possivelmente para níveis tóxicos — quando administrados concomitantemente com febuxostate, embora estudos sobre a interação medicamentosa com esses fármacos não tenham sido realizados. Assim, o febuxostate é contraindicado em pacientes sob tratamento com azatioprina, mercaptopurina ou teofilina. Com base em estudos *in vitro*, as interações entre febuxostate e inibidores da CYP são prováveis, mas os estudos sobre interações não foram realizados em seres humanos.

Rasburicase

A rasburicase é uma urato-oxidase recombinante que catalisa a oxidação enzimática do ácido úrico em um metabólito solúvel e inativo, a alantoína. Já se demonstrou que a rasburicase reduz os níveis de urato de forma mais eficaz que o alopurinol (Bosly e cols., 2003). Ela é indicada para o tratamento inicial dos níveis plasmáticos elevados de ácido úrico em pacientes pediátricos com leucemia, linfoma e tumores malignos sólidos que recebem tratamento anticâncer que presumivelmente resultará em lise tumoral e hiperuricemia significativa.

A rasburicase é produzida por uma cepa de *Saccharomyces cerevisiae* modificada geneticamente, e sua eficácia terapêutica pode ser prejudicada pela produção de anticorpos contra o fármaco. Hemólise em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), metemoglobinemia, insuficiência renal aguda e anafilaxia já foram todas associadas ao uso da rasburicase. Outras reações adversas observadas com frequência incluem vômitos, febre, náuseas, dor de cabeça, dor abdominal, constipação intestinal, diarreia e mucosite. A rasburicase degrada enzimaticamente o ácido úrico de amostras de sangue e é necessário um procedimento especial para impedir a obtenção de valores erroneamente baixos nas medidas de ácido úrico plasmático em pacientes que recebem o fármaco. A dose recomendada de rasburicase é de 0,15-0,2 mg/kg em uma única dose diária durante cinco dias, sendo a quimioterapia iniciada 4-24 h após a infusão da primeira dose de rasburicase.

Agentes uricosúricos

Os agentes uricosúricos aumentam a taxa de excreção de ácido úrico. Em seres humanos, o urato é filtrado, secretado e reabsorvido pelos rins. A reabsorção predomina, de tal maneira que a quantidade final excretada corresponde habitualmente a 10% do que é filtrado. A reabsorção é mediada por um membro da família dos transportadores de ânion orgânico, URAT-1, que pode ser inibido. Inúmeros transportadores de ácido orgânico também podem participar da troca de urato na membrana basolateral das células epiteliais do túbulo proximal (Terkeltaub e cols., 2006).

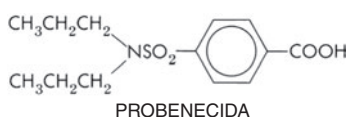
O URAT-6 troca o urato por um ânion orgânico como o lactato ou nicotinato ou menos potentemente por um ânion inorgânico como o cloreto. O metabólito monocarboxilado do fármaco antituberculose pirazinamida, um ânion orgânico, é um estimulador potente da recepção de urato. Os fármacos uricosúricos como probenecida, sulfimpirazona, benzobromarona e losartano competem com o urato pelo transportador, inibindo assim sua reabsorção através do sistema de troca de urato por ânion. Entretanto, o transporte é bidirecional e, dependendo da dose, alguns fármacos, como os salicilatos, podem diminuir ou aumentar a excreção de ácido úrico. A redução da excreção habitualmente ocorre em doses baixas, ao passo que o aumento da excreção observa-se nas doses mais altas. Nem todos os agentes exibem esse fenômeno e um fármaco uricosúrico pode facilitar ou inibir a ação de outro. Foram propostos dois mecanismos para explicar a redução na excreção urinária de urato induzida pelo fármaco; eles não são mutuamente exclusivos. O primeiro supõe que a pouca secreção de urato é inibida por concentrações muito baixas do fármaco. Concentrações mais altas inibiriam a reabsorção

de urato da maneira habitual. A segunda proposição sugere que o fármaco aniônico retentor de urato tem acesso ao líquido intracelular por um mecanismo independente e promove a reabsorção de urato através da borda em escova por troca aniônica.

Também há dois mecanismos pelos quais um fármaco pode anular a ação uricosúrica de outro. Primeiro, o fármaco pode inibir a secreção do agente uricosúrico, impedindo assim seu acesso ao local de ação, que é a face luminal da borda em escova. Segundo, a inibição da secreção de urato por um fármaco pode contrabalançar a inibição da reabsorção de urato por outro.

Muitos compostos têm atividade uricosúrica secundária, por agirem como ânions intercambiáveis, mas apenas a probenecida é prescrita rotineiramente com essa finalidade. O sulfimpirazona foi retirada do mercado nos EUA (ver edição anterior deste livro para farmacologia da sulfimpirazona). A benzobromarona é um agente uricosúrico alternativo disponível na Europa. Em contrapartida, inúmeros fármacos e toxinas causam retenção de urato, tendo sido revistos em outro lugar (Maalouf e cols., 2004). O antagonista do receptor II da angiotensina, losartano, tem um efeito uricosúrico modesto, e pode ser uma opção para aqueles que são intolerantes à probenecida e são hipertensos.

Probenecida. A probenecida é um derivado altamente lipossolúvel do ácido benzoico (pK_a 3,4).



Mecanismo de ação

Inibição do transporte de ácidos inorgânicos. As ações da probenecida restringem-se em grande parte à inibição do transporte de ácidos orgânicos através das barreiras epiteliais. Quando se inibe a secreção tubular de uma substância, sua concentração final na urina é determinada pelo grau de filtração que, por seu turno, é função da ligação às proteínas plasmáticas, e pelo grau de reabsorção. A importância de cada um desses fatores varia amplamente com os diferentes compostos. Habitualmente, o resultado final é a secreção tubular reduzida do composto, ocasionando redução da concentração urinária e aumento da concentração plasmática. A probenecida inibe a reabsorção de ácido úrico pelos transportadores de ânion inorgânico, principalmente URAT-1. O ácido úrico é o único composto endógeno importante cuja excreção é sabidamente aumentada pela probenecida. A ação uricosúrica da probenecida é atenuada pela co-administração de salicilatos.

Inibição do transporte de várias substâncias. A probenecida inibe a secreção tubular de certo número de fármacos, como o metotrexato e o metabólito ativo do clofibrato. Ela inibe a secreção renal de metabólitos glicuronídeos inativos de AINEs como o naproxeno, o cetoprofeno e a indometacina, podendo, portanto, aumentar suas concentrações plasmáticas.

Inibição do transporte de monoaminas no LCS. A probenecida inibe o transporte do ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA) e de outros metabólitos ácidos das monoaminas cerebrais do LCS para o plasma. O transporte de fármacos como a penicilina G também pode ser afetado.

Inibição da excreção biliar. A probenecida deprime a secreção biliar de certos compostos, incluindo os agentes diagnósticos verde indocianina e bromossulfoftaleína (BSP). Ela também diminui a secreção biliar da rifampicina, elevando as concentrações plasmáticas.

Absorção, distribuição e eliminação. A probenecida é absorvida completamente após administração oral. As concentrações plasmáticas de pico são alcançadas em 2-4 h. A meia-vida do fármaco no plasma é dependente da dose e varia, dentro da faixa terapêutica, de menos de 5 h a mais de 8 h. Entre 85-95% do fármaco ligam-se à albumina plasmática. Os 5-15% não ligados são depurados por filtração glomerular. A maior parte do fármaco é secretada ativamente pelo túbulo proximal. A alta lipossolubilidade da forma não dissociada resulta em absorção quase completa por difusão retrógrada, a menos que a urina seja notavelmente alcalina. Uma pequena quantidade de glicuronídeo de probenecida aparece na urina. Ela também é hidroxilada em metabólitos que retêm sua função carboxila e têm atividade uricosúrica.

Usos terapêuticos (Gota). A probenecida é comercializada para administração oral. A dose inicial é de 250 mg 2 vezes/dia, aumentada durante 1-3 semanas para 500-1.000 mg 2 vezes/dia. A probenecida aumenta os níveis urinários de urato. Uma ingestão hídrica liberal deve portanto ser mantida durante todo o tratamento, para minimizar o risco de cálculos renais. A probenecida não deve ser usada em pacientes gotosos com nefrolitíase ou produção excessiva de ácido úrico. O uso concomitante de colchicina ou AINE é indicado precocemente no curso do tratamento, para evitar precipitar um ataque de gota, o que pode ocorrer em até 20% dos pacientes tratados apenas com probenecida.

Combinação com penicilina. A probenecida foi desenvolvida com o propósito de retardar a excreção da penicilina. Doses mais altas de probenecida são utilizadas como adjuvante para prolongar as concentrações de penicilina. Esse método de dosagem habitualmente se restringe aos indivíduos tratados para gonorreia ou neurosífilis ou a casos em que a resistência à penicilina pode ser um fator (ver Capítulo 53).

Efeitos adversos comuns. A probenecida é bem tolerada. Aproximadamente 2% dos pacientes desenvolvem irritação GI branda. O risco é aumentado com doses mais altas e deve-se ter cuidado naqueles com história de úlcera péptica. Ela é ineficaz em pacientes com insuficiência renal e deve ser evitada naqueles com depuração de creatinina < 50 mL/min. As reações de hipersensibilidade em geral são brandas e ocorrem em 2-4% dos pacientes. Hipersensibilidade grave é extremamente rara. O surgimento de uma erupção cutânea durante a administração concomitante de probenecida e penicilina G apresenta um dilema diagnóstico complicado para o médico. Sobredosagem substancial com probenecida resulta em estimulação do SNC, convulsões e morte decorrente de insuficiência respiratória.

Benzobromarona

A benzobromarona é um agente uricosúrico potente usado na Europa. Foi retirado do mercado na Europa em 2003, mas registrado novamente com restrições em alguns países em 2004. A hepatotoxicidade foi relatada em conjunção com seu uso. O fármaco é prontamente absorvido após ingestão oral, e as concentrações sanguíneas de pico são alcançadas em cerca de 4 h. É metabolizada em monobromina e derivados desalogenados, que também têm atividade uricosúrica, sendo excretada principalmente na bile. A ação uricosúrica é atenuada pelo ácido acetilsalicílico ou pela sulfimpirazona. Nenhuma retenção paradoxal de urato foi observada. É um inibidor potente e reversível do sistema de troca de urato por ânions no túbulo proximal. É eficaz em uma única dose diária de 40-80 mg, sob a forma de pó micronizado. É eficaz em pacientes com insuficiência renal e pode ser prescrita em pacientes alérgicos ou refratários a outros fármacos usados para o tratamento da gota.

Preparações que combinam o alopurinol e a benzobromarona são mais eficazes que qualquer um dos fármacos usados isoladamente para diminuir os níveis séricos de ácido úrico, apesar de a benzobromarona diminuir os níveis plasmáticos do oxipurinol, o metabólito ativo do alopurinol.

RESUMO: TRATAMENTO DA GOTA

A gota é uma resposta inflamatória à precipitação de cristais de urato monossódico em tecidos. Embora as articulações distais sejam tipicamente afetadas, a deposição de cristais pode ocorrer principalmente em qualquer tecido e apresentar-se como gota tofácea ou nefropatia por urato se a cristalização for localizada na medula renal.

Tratamento da gota aguda. A artrite gotosa aguda desaparece espontaneamente em alguns dias a várias semanas. A terapia anti-inflamatória com AINEs, colchicinas e glicocorticoides intra-articulares ou sistêmicos alivia os sintomas mais rapidamente. O antagonista IL-1 β , anakinra, está sob investigação para esta indicação.

Vários AINEs são comprovadamente eficazes no tratamento da gota aguda, particularmente se o tratamento for iniciado em 24 h do início dos sintomas. Quando eficazes, os AINEs devem ser administrados em doses relativamente altas por 3-4 dias e em seguida reduzidos gradualmente por um total de 7-10 dias. Observou-se que a indometacina, naproxeno, sulindaco, celecoxibe e etoricoxibe aliviam os sintomas inflamatórios, embora os três primeiros sejam os únicos AINEs que receberam aprovação do FDA para o tratamento da gota. O ácido acetilsalicílico não é usado porque pode inibir a excreção de urato em doses baixas, e através de suas ações uricosúricas, pode aumentar o risco de cálculos renais em doses maiores. Além disso, o ácido acetilsalicílico pode inibir as ações de agentes uricosúricos. Da mesma maneira, a apazona não deve ser usada na gota aguda, devido à preocupação de que seus efeitos uricosúricos possam promover nefrolitíase.

Os glicocorticoides conferem alívio rápido em algumas horas de terapia. A terapia sistêmica é iniciada com doses elevadas que são, então, rapidamente reduzidas (p. ex., 30-60 mg/dia durante três dias, depois reduzido gradualmente ao longo de 10-14 dias), dependendo do tamanho e número de articulações acometidas. Os glicocorticoides intra-articulares são úteis se apenas algumas articulações estiverem envolvidas e a artrite séptica for descartada. Mais informações sobre estes agentes estão disponíveis no Capítulo 42.

Acredita-se que a colchicina alivia a inflamação rapidamente através de múltiplos mecanismos, incluindo a inibição da quimiotaxia e ativação de neutrófilos. Os sintomas geralmente desaparecem em 2-3 dias, mas eventos GI adversos são frequentes, e a toxicidade pode incluir depressão da medula óssea. O índice terapêutico de colchicina é estreito, especialmente em idosos.

Prevenção de ataques recorrentes. Ataques recorrentes de gota podem ser evitados com o uso de AINEs ou colchicina (p. ex., 0,6 mg/dia ou em dias alternados). Estes agentes são usados no início do curso da terapia com uricosúricos quando mobilização de urato é associada a um aumento temporário no risco de artrite gotosa aguda.

Terapia anti-hiperuricêmica. A hiperuricemia isolada não é necessariamente uma indicação para a terapia, já que nem todos esses pacientes desenvolvem gota. Níveis persistentemente elevados de ácido úrico, complicados por artrite gotosa recorrente, nefropatia ou tofos subcutâneos, podem ser reduzidos por alopurinol ou febuxostate, que inibem a formação de urato, ou por agentes uricosúricos. Alguns médicos recomendam a medição dos níveis de 24 h de urato urinário em pacientes que estão sob dieta baixa em purinas para distinguir os que excretam pouco dos que produzem muito. No entanto, terapias personalizadas e empíricas têm resultados semelhantes (Terkeltaub, 2003).

A probenecida e outros agentes uricosúricos aumentam a taxa de excreção de ácido úrico inibindo sua reabsorção tubular. Eles competem com o ácido úrico para os transportadores de ácidos orgânicos, principalmente URAT-1, que medeiam a troca de urato no túbulo proximal. Determinados fármacos, particularmente diuréticos tiazídicos (ver Capítulo 25) e agentes imunossuppressores (especialmente ciclosporina) podem prejudicar a excreção de ácido úrico e, assim, aumentar o risco de ataques de gota. A probenecida geralmente é bem tolerada, mas causa irritação GI leve em alguns pacientes. Outros agentes uricosúricos, sulfimpirazona e benzobromarona, não estão disponíveis nos EUA.

A rasburicase reduz os níveis de urato por oxidação enzimática de ácido úrico no metabólito solúvel e inativo alantoína. É aprovada para tratamento da hiperuricemia em crianças secundária a doenças malignas. O uso rotineiro para hiperuricemia em adultos seria limitado pelo risco de desenvolvimento de anticorpos para uricase, que pode resultar em hipersensibilidade. Uma forma de uricase peguila está em desenvolvimento.

BIBLIOGRAFIA

- ADAPT Research Group. Cognitive function over time in the Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial (ADAPT): Results of a randomized, controlled trial of naproxen and celecoxib. *Arch Neurol*, **2008**, 65:896-905.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*, **2002**, 324:71-86.
- Arber N, Eagle CJ, Spicak J, *et al.* Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *N Engl J Med*, **2006**, 355: 885-895.
- Arehart E, Stitham J, Asselbergs FW, *et al.* Acceleration of cardiovascular disease by a dysfunctional prostacyclin receptor

- mutation: Potential implications for cyclooxygenase-2 inhibition. *Circ Res*, **2008**, 102:986–993.
- Ballou LR, Botting RM, Goorha S, *et al.* Nociception in cyclooxygenase isozyme-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **2000**, 97:10272–10276.
- Barbanoj, MJ, Antonijoan RM, Gich I. Clinical pharmacokinetics of dextketoprofen. *Clin Pharmacokinet*, **2001**, 40:245–262.
- Baron JA, Sandler RS, Bresalier RS, *et al.* A randomized trial of rofecoxib for the chemoprevention of colorectal adenomas. *Gastroenterology*, **2006**, 131:1674–1682.
- Baron JA, Sandler RS, Bresalier RS, *et al.* Cardiovascular events associated with rofecoxib: Final analysis of the APPROVe trial. *Lancet*, **2008**, 372:1756–1764.
- Baumer JH, Love SJ, Gupta A, *et al.* Salicylate for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev*, **2006**, (4):CD004175.
- Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, *et al.* Febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase: A twenty-eight-day, multicenter, phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response clinical trial examining safety and efficacy in patients with gout. *Arthritis Rheum*, **2005a**, 52:916–923.
- Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, *et al.* Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med*, **2005b**, 353:2450–2461.
- Bennett A. Overview of nimesulide. *Rheumatology*, 1999, 38(suppl):1–3.
- Bertagnolli MM, Eagle CJ, Zauber AG, *et al.* Five-year efficacy and safety analysis of the Adenoma Prevention with Celecoxib Trial. *Cancer Prev Res (Phila Pa)*, **2009**, 2:310–321.
- Bombardier C, Laine L, Reicin A, *et al.* Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med*, **2000**, 343:1520–1528, 2 p following 1528.
- Bosly A, Sonet A, Pinkerton CR, *et al.* Rasburicase (recombinant urate oxidase) for the management of hyperuricemia in patients with cancer: Report of an international compassionate use study. *Cancer*, **2003**, 98:1048–1054.
- Boutaud O, Aronoff DM, Richardson JH, *et al.* Determinants of the cellular specificity of acetaminophen as an inhibitor of prostaglandin H(2) synthases. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **2002**, 99:7130–7135.
- Brennan FM, McInnes IB. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest*, **2008**, 118:3537–3545.
- Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, *et al.* Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med*, **2005**, 352:1092–1102.
- Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Fenbufen: A review of its pharmacological properties and therapeutic use in rheumatic diseases and acute pain. *Drugs*, **1981**, 21:1–22.
- Brune K, Hinz B. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors: Similarities and differences. *Scand J Rheumatol*, **2004**, 33:1–6.
- Buckley MM, Brogden RN. Ketorolac. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential. *Drugs*, **1990**, 39:86–109.
- Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, *et al.* Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: A randomised comparison. *Lancet*, **2006**, 368: 1771–1781.
- Capone ML, Sciulli MG, Tacconelli S, *et al.* Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects. *J Am Coll Cardiol*, **2005**, 45:1295–1301.
- Catella-Lawson F, McAdam B, Morrison BW, *et al.* Effects of specific inhibition of cyclooxygenase-2 on sodium balance, hemodynamics, and vasoactive eicosanoids. *J Pharmacol Exp Ther*, **1999**, 289:735–741.
- Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, *et al.* Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med*, **2001**, 345:1809–1817.
- Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, *et al.* COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **2002**, 99:13926–13931.
- Cheng Y, Austin SC, Rocca B, *et al.* Role of prostacyclin in the cardiovascular response to thromboxane A2. *Science*, **2002**, 296:539–541.
- Cheng Y, Wang M, Yu Y, *et al.* Cyclooxygenases, microsomal prostaglandin E synthase-1, and cardiovascular function. *J Clin Invest*, **2006**, 116:1391–1399.
- Cieslik K, Zhu Y, Wu KK. Salicylate suppresses macrophage nitric-oxide synthase-2 and cyclo-oxygenase-2 expression by inhibiting CCAAT/enhancer-binding protein-beta binding via a common signaling pathway. *J Biol Chem*, **2002**, 277: 49304–49310.
- Clyman RI, Hardy P, Waleh N, *et al.* Cyclooxygenase-2 plays a significant role in regulating the tone of the fetal lamb ductus arteriosus. *Am J Physiol*, **1999**, 276(3 pt 2):R913–R921.
- Coggins KG, Latour A, Nguyen MS, *et al.* Metabolism of PGE2 by prostaglandin dehydrogenase is essential for remodeling the ductus arteriosus. *Nat Med*, **2002**, 8:91–92.
- Cruz-Correa M, Hyland LM, Romans KE, *et al.* Long-term treatment with sulindac in familial adenomatous polyposis: A prospective cohort study. *Gastroenterology*, **2002**, 122: 641–645.
- Dai C, Stafford RS, Alexander GC. National trends in cyclooxygenase-2 inhibitor use since market release: Nonselective diffusion of a selectively cost-effective innovation. *Arch Intern Med*, **2005**, 165:171–177.
- Dalton SO, Johansen C, Mellekmjaer L, *et al.* Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding: A population-based cohort study. *Arch Intern Med*, **2003**, 163:59–64.
- Davies NM. Clinical pharmacokinetics of flurbiprofen and its enantiomers. *Clin Pharmacokinet*, **1995**, 28:100–114.
- Davies NM. Clinical pharmacokinetics of ibuprofen. The first 30 years. *Clin Pharmacokinet*, **1998a**, 34:101–154.
- Davies NM. Clinical pharmacokinetics of nabumetone. The dawn of selective cyclo-oxygenase-2 inhibition? *Clin Pharmacokinet*, **1997**, 33:404–416.
- Davies NM. Clinical pharmacokinetics of oxaprozin. *Clin Pharmacokinet*, **1998b**, 35:425–436.
- Davies NM, Anderson KE. Clinical pharmacokinetics of diclofenac. Therapeutic insights and pitfalls. *Clin Pharmacokinet*, **1997a**, 33:184–213.
- Davies NM, Anderson KE. Clinical pharmacokinetics of naproxen. *Clin Pharmacokinet*, **1997b**, 32:268–293.
- Davies NM, McLachlan AJ, Day RO, Williams KM. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of celecoxib: a selective cyclo-oxygenase-2 inhibitor. *Clin Pharmacokinet*, **2000**, 38:225–242.
- Davies NM, Skjodt NM. Clinical pharmacokinetics of meloxicam. A cyclo-oxygenase-2 preferential nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Clin Pharmacokinet*, **1999**, 36: 115–126.
- Davies NM, Teng XW, Skjodt NM. Pharmacokinetics of rofecoxib: A specific cyclo-oxygenase-2 inhibitor. *Clin Pharmacokinet*, **2003**, 42:545–556.
- Day RO, Graham GG, Hicks M, *et al.* Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of allopurinol and oxypurinol. *Clin Pharmacokinet*, **2007**, 46:623–644.
- Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: Systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*, **2002**, 325:619.

- Dempsey PW, Doyle SE, He JQ, Cheng G. The signaling adaptors and pathways activated by TNF superfamily. *Cytokine Growth Factor Rev*, **2003**, 14:193–209.
- Duley L, Henderson-Smart DJ, Knight M, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev*, **2004**, (1):CD004659.
- Egan KM, Lawson JA, Fries S, *et al.* COX-2-derived prostacyclin confers atheroprotection on female mice. *Science*, **2004**, 306:1954–1957.
- Engblom D, Saha S, Engström L, *et al.* Microsomal prostaglandin E synthase-1 is the central switch during immune-induced pyresis. *Nat Neurosci*, **2003**, 6:1137–1138.
- Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, *et al.* Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature*, **2002**, 417:447–452.
- Farkouh ME, Kirshner H, Harrington RA, *et al.* Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: Randomised controlled trial. *Lancet*, **2004**, 364:675–684.
- FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med*, **2001**, 345:433–442.
- Fleischmann R, Iqbal I, Slobodin G. Meloxicam. *Expert Opin Pharmacother*, **2002**, 3:1501–1512.
- Fries S, Grosser T, Price TS, *et al.* Marked interindividual variability in the response to selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *Gastroenterology*, **2006**, 130:55–64.
- Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis. *Ann Intern Med*, **1991**, 115:787–796.
- García Rodríguez LA, Barreales Tolosa L. Risk of upper gastrointestinal complications among users of traditional NSAIDs and COXIBs in the general population. *Gastroenterology*, **2007**, 132:498–506.
- García Rodríguez LA, Varas-Lorenzo C, Maguire A, González-Pérez A. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of myocardial infarction in the general population. *Circulation*, **2004**, 109:3000–3006.
- Glasgow JF, Middleton B. Reye syndrome—Insights on causation and prognosis. *Arch Dis Child*, **2001**, 85:351–353.
- Grosser T, Fries S, FitzGerald GA. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest*, **2006**, 116:4–15.
- Guay-Woodford LM. Bartter syndrome: Unraveling the pathophysiological enigma. *Am J Med*, **1998**, 105:151–161.
- Guttadauria M. The clinical pharmacology of piroxicam. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl*, **1986**, 138:11–13.
- Haanen C. Sulindac and its derivatives: A novel class of anticancer agents. *Curr Opin Invest Drugs*, **2001**, 2:677–683.
- Hallak A, Alon-Baron L, Shamir R, *et al.* Rofecoxib reduces polyp recurrence in familial polyposis. *Dig Dis Sci*, **2003**, 48:1998–2002.
- Harris RE, Beebe-Donk J, Doss H, Burr Doss D, *et al.* Aspirin, ibuprofen, and other non-steroidal anti-inflammatory drugs in cancer prevention: A critical review of non-selective COX-2 blockade (review). *Oncol Rep*, **2005**, 13:559–583.
- Heard KJ. Acetylcysteine for acetaminophen poisoning. *N Engl J Med*, **2008**, 359:285–292.
- Jones MK, Wang H, Peskar BM, *et al.* Inhibition of angiogenesis by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Insight into mechanisms and implications for cancer growth and ulcer healing. *Nat Med*, **1999**, 5:1418–1423.
- Jungnickel PW, Maloley PA, Vander Tuin EL, *et al.* Effect of two aspirin pretreatment regimens on niacin-induced cutaneous reactions. *J Gen Intern Med*, **1997**, 12:591–596.
- Juni P, Rutjes AW, Dieppe PA. Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs? *BMJ*, **2002**, 324:1287–1288.
- Kobayashi T, Tahara Y, Matsumoto M, *et al.* Roles of thromboxane A(2) and prostacyclin in the development of atherosclerosis in apoE-deficient mice. *J Clin Invest*, **2004**, 114:784–794.
- Konstan MW, Byard PJ, Hoppel CL, Davis PB. Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*, **1995**, 332:848–854.
- Kulling PE, Backman EA, Skagius AS, Beckman EA. Renal impairment after acute diclofenac, naproxen, and sulindac overdoses. *J Toxicol Clin Toxicol*, **1995**, 33:173–177.
- Kune GA, Kune S, Watson LF. Colorectal cancer risk, chronic illnesses, operations and medications: Case control results from the Melbourne Colorectal Cancer Study. *Int J Epidemiol*, **2007**, 36:951–957.
- Kurumbail RG, Stevens AM, Gierse JK, *et al.* Structural basis for selective inhibition of cyclooxygenase-2 by antiinflammatory agents. *Nature*, **1996**, 384:644–648.
- Laine L, Curtis SP, Cryer B, *et al.* Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: A randomised comparison. *Lancet*, **2007**, 369:465–473.
- Langenbach R, Loftin CD, Lee C, Tian H. Cyclooxygenase-deficient mice. A summary of their characteristics and susceptibilities to inflammation and carcinogenesis. *Ann N Y Acad Sci*, **1999**, 889:52–61.
- Levy M, Spino M, Read SE. Colchicine: A state-of-the-art review. *Pharmacotherapy*, **1991**, 11:196–211.
- Loftin CD, Trivedi DB, Langenbach R. Cyclooxygenase-1selective inhibition prolongs gestation in mice without adverse effects on the ductus arteriosus. *J Clin Invest*, **2002**, 110: 549–557.
- Lopshire JC, Nicol GD. The cAMP transduction cascade mediates the prostaglandin E2 enhancement of the capsaicin-elicited current in rat sensory neurons: Whole-cell and single-channel studies. *J Neurosci*, **1998**, 18:6081–6092.
- Ma L, del Soldato P, Wallace JL. Divergent effects of new cyclooxygenase inhibitors on gastric ulcer healing: Shifting the angiogenic balance. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **2002**, 99:13243–13247.
- Maalouf NM, Cameron MA, Moe OW, Sakhaee K. Novel insights into the pathogenesis of uric acid nephrolithiasis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, **2004**, 13:181–189.
- Marjoribanks J, Proctor ML, Farquhar C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*, **2003**, (4):CD001751.
- McAdam BF, Catella-Lawson F, Mardini IA, *et al.* Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: The human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **1999**, 96:272–277.
- McAdam BF, Mardini IA, Habib A, *et al.* Effect of regulated expression of human cyclooxygenase isoforms on eicosanoid and isoeicosanoid production in inflammation. *J Clin Invest*, **2000**, 105:1473–1482.
- McNeely W, Goa KL. Diclofenac-potassium in migraine: A review. *Drugs*, **1999**, 57:991–1003.
- Ment LR, Oh W, Ehrenkranz RA, *et al.* Low-dose indomethacin therapy and extension of intraventricular hemorrhage: A multicenter randomized trial. *J Pediatr*, **1994**, 124:951–955.
- Mizuno H, Sakamoto C, Matsuda K, *et al.* Induction of cyclooxygenase 2 in gastric mucosal lesions and its inhibition by the specific antagonist delays healing in mice. *Gastroenterology*, **1997**, 112:387–397.
- Nathan C. Points of control in inflammation. *Nature*, **2002**, 420: 846–852.
- Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, *et al.* Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med*, **2005**, 352:1081–1091.

- O'Malley GF. Emergency department management of the salicylate-poisoned patient. *Emerg Med Clin North Am*, **2007**, 25:333–346; abstract viii.
- O'Neill LA. The interleukin-1 receptor/Toll-like receptor superfamily: 10 years of progress. *Immunol Rev*, **2008**, 226: 10–18.
- Ouellet M, Percival MD. Mechanism of acetaminophen inhibition of cyclooxygenase isoforms. *Arch Biochem Biophys*, **2001**, 387:273–280.
- Pascual E, Sivera F, Yasothan U, Kirkpatrick P. Febuxostat. *Nat Rev Drug Discov*, **2009**, 8:191–192.
- Patrignani P, Capone ML, Tacconelli S. Clinical pharmacology of etoricoxib: A novel selective COX2 inhibitor. *Expert Opin Pharmacother*, **2003**, 4:265–284.
- Patrono C, García Rodríguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med*, **2005**, 353:2373–2383.
- Pedersen AK, FitzGerald GA. Dose-related kinetics of aspirin. Presystemic acetylation of platelet cyclooxygenase. *N Engl J Med*, **1984**, 311:1206–1211.
- Pettipher R, Hansel TT, Armer R. Antagonism of the prostaglandin D2 receptors DP1 and CRTH2 as an approach to treat allergic diseases. *Nat Rev Drug Discov*, **2007**, 6:313–325.
- Picot D, Loll PJ, Garavito RM. The X-ray crystal structure of the membrane protein prostaglandin H2 synthase-1. *Nature*, **1994**, 367:243–249.
- Pulichino AM, Rowland S, Wu T, *et al.* Prostacyclin antagonism reduces pain and inflammation in rodent models of hyperalgesia and chronic arthritis. *J Pharmacol Exp Ther*, **2006**, 319: 1043–1050.
- Qi Z, Hao CM, Langenbach RI, *et al.* Opposite effects of cyclooxygenase-1 and -2 activity on the pressor response to angiotensin II. *J Clin Invest*, **2002**, 110:61–69.
- Rainsford KD. Discovery, mechanisms of action and safety of ibuprofen. *Int J Clin Pract Suppl*, **2003**, (135):3–8.
- Reinold H, Ahmadi S, Depner UB, *et al.* Spinal inflammatory hyperalgesia is mediated by prostaglandin E receptors of the EP2 subtype. *J Clin Invest*, **2005**, 115:673–679.
- Rostom A, Dube C, Wells G, *et al.* Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*, **2002**, (4):CD002296.
- Rumack BH, Peterson RC, Koch GG, Amara IA. Acetaminophen overdose. 662 cases with evaluation of oral acetylcysteine treatment. *Arch Intern Med*, **1981**, 141(3 Spec No.): 380–385.
- Saag KG, Teng GG, Patkar NM, *et al.* American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of non-biologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, **2008**, 59: 762–784.
- Samad TA, Moore KA, Sapirstein A, *et al.* Interleukin-1 β -mediated induction of Cox-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity. *Nature*, **2001**, 410:471–475.
- Sanchez-Alavez M, Tabarean IV, Behrens MM, Bartfai T. Ceramide mediates the rapid phase of febrile response to IL-1 β . *Proc Natl Acad Sci U S A*, **2006**, 103: 2904–2908.
- Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, *et al.* Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: Randomised controlled trial. *Lancet*, **2004**, 364:665–674.
- Schrör K. Aspirin and Reye syndrome: A review of the evidence. *Paediatr Drugs*, **2007**, 9:195–204.
- Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, *et al.* Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: A 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum*, **2008**, 59:1540–1548.
- Schworer H, Ramadori G. Treatment of acute gouty arthritis with the 5-hydroxytryptamine antagonist ondansetron. *Clin Investig*, **1994**, 72:811–813.
- Sigthorsson G, Simpson RJ, Walley M, *et al.* COX-1 and 2, intestinal integrity, and pathogenesis of nonsteroidal antiinflammatory drug enteropathy in mice. *Gastroenterology*, **2002**, 122:1913–1923.
- Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, *et al.* Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: The CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA*, **2000**, 284:1247–1255.
- Singh G, Fort JG, Goldstein JL, *et al.* Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I Study. *Am J Med*, **2006**, 119:255–266.
- Slater DM, Zervou S, Thornton S. Prostaglandins and prostanoid receptors in human pregnancy and parturition. *J Soc Gynecol Investig*, **2002**, 9:118–124.
- Smith WL, DeWitt DL, Garavito RM. Cyclooxygenases: Structural, cellular, and molecular biology. *Annu Rev Biochem*, **2000**, 69:145–182.
- Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, *et al.* Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med*, **2005**, 352: 1071–1080.
- Solomon SD, Pfeffer MA, McMurray JJ, *et al.* Effect of celecoxib on cardiovascular events and blood pressure in two trials for the prevention of colorectal adenomas. *Circulation*, **2006**, 114:1028–1035.
- Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, *et al.* The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med*, **2000**, 342:1946–1952.
- Terkeltaub R, Bushinsky DA, Becker MA. Recent developments in our understanding of the renal basis of hyperuricemia and the development of novel antihyperuricemic therapeutics. *Arthritis Res Ther*, **2006**, 8(suppl):S4.
- Terkeltaub RA. Clinical practice. Gout. *N Engl J Med*, **2003**, 349:1647–1655.
- U.S. Food and Drug Administration. COX-2 Selective and Non-Selective Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, updated 03/03/2010. Available at: www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugssafetyinformationforpatientsandproviders/ucm103420.htm, accessed July 30, 2010.
- Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med*, **1998**, 104:2S–8S; discussion 21S–22S.
- Vanegas H, Schaible HG. Prostaglandins and cyclooxygenases in the spinal cord. *Prog Neurobiol*, **2001**, 64:327–363.
- Veys EM. 20 years' experience with ketoprofen. *Scand J Rheumatol Suppl*, **1991**, 90(suppl):1–44.
- Villar J, Abalos E, Nardin JM, *et al.* Strategies to prevent and treat preeclampsia: Evidence from randomized controlled trials. *Semin Nephrol*, **2004**, 24:607–615.
- Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, *et al.* Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: A full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **1999**, 96: 7563–7568.
- Worobec AS. Treatment of systemic mast cell disorders. *Hematol Oncol Clin North Am*, **2000**, 14:659–687, vii.
- Yin MJ, Yamamoto Y, Gaynor RB. The anti-inflammatory agents aspirin and salicylate inhibit the activity of I(κ)B kinase- β . *Nature*, **1998**, 396:77–80.
- Yu Y, Cheng Y, Fan J, *et al.* Differential impact of prostaglandin H synthase 1 knockdown on platelets and parturition. *J Clin Invest*, **2005**, 115:986–995.

Imunossupressores, tolerógenos e imunoestimulantes

Alan M. Krensky, William M. Bennett e Flavio Vincenti

A RESPOSTA IMUNE

O sistema imune evoluiu com a capacidade de discriminar entre o que lhe é próprio e o que lhe é estranho. Os organismos pluricelulares viram-se diante do problema de destruir invasores infecciosos (micróbios) ou componentes próprios desregulados (tumores), embora conservem suas células normais intactas. A resposta desses organismos foi desenvolver um conjunto vigoroso de mecanismos sensoriais e efetores mediados por receptores, que geralmente são descritos como inatos e adaptativos. A imunidade inata (ou natural) é primitiva, não requer exposição pregressa e tem relativamente pouca especificidade, mas reage amplamente aos estímulos. A imunidade adaptativa (ou adquirida) é específica para cada antígeno, depende da exposição ou estimulação por um antígeno e pode ser muito específica. Os dois componentes da imunidade atuam simultaneamente e o sistema imune inato é mais ativo na fase inicial da resposta imunológica, enquanto a imunidade adaptativa torna-se progressivamente predominante com o transcorrer do tempo. Os efetores principais da imunidade inata são granulócitos, complemento, monócitos/macrófagos, células *natural killer*, mastócitos e basófilos. Os efetores principais da imunidade adaptativa são os linfócitos B e T. Os linfócitos B produzem anticorpos, enquanto os linfócitos T funcionam como células auxiliares, citolíticas e reguladoras (supressoras). Essas células são importantes na resposta imune normal à infecção e aos tumores, mas também participam da rejeição dos transplantes e da autoimunidade. As imunoglobulinas (anticorpos) presentes na superfície dos linfócitos B são receptores para a grande variedade de conformações estruturais específicas. Por outro lado, os linfócitos T reconhecem antígenos como fragmentos peptídicos em presença dos antígenos do complexo de histocompatibilidade principal (MHC, também conhecidos como antígenos leucocitários humanos [HLA] nos seres humanos), que estão presentes na superfície das células apresentadoras de antígenos, entre elas as células dendríticas, os macrófagos e outros tipos celulares que expressam os antígenos MHC das classes I (HLA-A, B e C) e II (HLA-DR, DP e DQ) nos seres humanos. Quando

ativados pelo reconhecimento de antígenos específicos por seus respectivos receptores de superfície celular clonalmente delimitados, os linfócitos B e T são estimulados a se diferenciarem e a se dividirem, resultando na liberação de mediadores solúveis (citocinas, linfocinas) que atuam como efetores e reguladores da resposta imune.

O impacto do sistema imune nas doenças humanas é enorme. O desenvolvimento de vacinas contra agentes infecciosos emergentes, como o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e o vírus Ebola, é um dos desafios mais difíceis enfrentados pela comunidade científica. As doenças mediadas pelo sistema imune causam problemas médicos significativos. As doenças imunológicas estão aumentando em proporções epidêmicas, que exigem abordagens inovadoras e agressivas para o desenvolvimento de novos tratamentos. Entre essas doenças encontra-se um grupo amplo de distúrbios autoimunes como artrite reumatoide, diabetes melito tipo I, lúpus eritematoso sistêmico e esclerose múltipla (EM), tumores sólidos e neoplasias malignas hematológicas, doenças infecciosas, asma e vários distúrbios alérgicos. Além disso, uma das maiores possibilidades de intervenção terapêutica para algumas doenças é o transplante de órgãos. Entretanto, a rejeição do enxerto mediada pelo sistema imune ainda é um dos principais obstáculos à aplicação generalizada dessa tecnologia. O entendimento mais aprofundado do sistema imune levou ao desenvolvimento de novas abordagens para o tratamento das doenças mediadas por esse sistema.

Este capítulo revisa resumidamente os fármacos utilizados para modular a resposta imune por três mecanismos: imunossupressão, tolerância e imunoestimulação. Quatro grupos principais de fármacos imunossupressores são analisados: glicocorticoides (ver Capítulo 42), inibidores da calcineurina, agentes antiproliferativos e antimetabólicos (ver Capítulo 61) e anticorpos. O “Santo Graal” da imunomodulação é a indução e a manutenção da tolerância imune, ou o estado ativo de impossibilidade de reação antígeno-específica. Além disso, o capítulo discute as abordagens utilizadas com o objetivo de anular os riscos de infecções e tumores durante a imunossupressão. Isso inclui o bloqueio coestimulatório, o quimerismo de células doadoras, os HLA solúveis e as abordagens terapêuticas

baseadas em antígenos. O capítulo contém uma discussão geral sobre o pequeno número de agentes imunostimulantes, depois apresenta uma revisão sobre imunizações ativa e passiva e, por fim, conclui com um estudo de caso sucinto de imunoterapia para esclerose múltipla.

IMUNOSSUPRESSÃO

Os agentes imunossupressores são utilizados para atenuar a resposta imune dos pacientes que receberam transplantes de órgãos e dos pacientes com doenças autoimunes. No transplante, os grupos principais de agentes imunossupressores utilizados hoje são:

- glicocorticoides
- inibidores da calcineurina
- agentes antiproliferativos/antimetabólicos
- biológicos (anticorpos)

Esses fármacos têm conseguido elevado grau de sucesso clínico no tratamento dos distúrbios como rejeição imune aguda dos órgãos transplantados e doenças autoimunes. Entretanto, esses tratamentos devem ser utilizados por toda a vida e suprimem inespecificamente todo o sistema imune, razão pela qual os pacientes ficam expostos a riscos significativamente maiores de infecção e câncer. Os inibidores da calcineurina e os glicocorticoides são particularmente nefrotóxicos e diabetogênicos, respectivamente, o que limita sua utilização em várias situações clínicas.

As preparações de anticorpos monoclonais e policlonais dirigidos contra as células T reativas são coadjuvantes terapêuticos importantes e oferecem uma oportunidade ímpar de atuar especificamente nas células imunes reativas. Por fim, moléculas pequenas e anticorpos novos ampliaram o arsenal dos imunossupressores disponíveis. Em especial, os inibidores do alvo da rapamicina nos mamíferos ou *mammalian target of rapamycin* (mTOR) como o sirolimo e o everolimo e os anticorpos anti-CD25 (receptor da interleucina-2 [IL-2]) como o basiliximabe, e o daclizumabe têm como alvo os fatores de crescimento, o que limita significativamente a expansão clonal e, desse modo, pode promover a tolerância. Os fármacos imunossupressores utilizados mais comumente hoje serão descritos no restante dessa seção. Alguns agentes terapêuticos mais seletivos em desenvolvimento poderão revolucionar a imunoterapia na próxima década.

Abordagem geral ao tratamento para transplante de órgãos

O tratamento para transplante de órgãos baseia-se em cinco princípios gerais. O primeiro princípio é a preparação cuidadosa dos pacientes e a seleção do melhor doador disponível com compatibilidade de grupo sanguíneo ABO e antígenos HLA para a doação do órgão. Em segundo lugar, deve-se utilizar uma abordagem multicamadas ao tratamento imunossupressor farmacológico, semelhante à empregada na quimioterapia do câncer. Vários fármacos são utilizados simultaneamente, cada qual voltado para um alvo

Quadro 35-1

Locais de ação de alguns agentes imunossupressores na ativação dos linfócitos T

FÁRMACO	LOCAL DE AÇÃO
Glicocorticoides	Elementos de resposta aos glicocorticoides no DNA (regulam a transcrição dos genes)
Muromonabe-CD3	Complexo receptor das células T (bloqueia o reconhecimento dos antígenos)
Ciclosporina	Calcineurina (inibe a atividade da fosfatase)
Tacrolimo	Calcineurina (inibe a atividade da fosfatase)
Azatioprina	DNA (incorpora um nucleotídeo falso)
Micofenolato mofetila	Monofosfato de inosina desidrogenase (inibe sua atividade)
Daclizumabe, basiliximabe	Receptor da IL-2 (bloqueia a ativação das células T mediada pela IL-2)
Sirolimo	Proteinocinase envolvida na progressão do ciclo celular (mTOR) (inibe sua atividade)

IL, interleucina; mTOR, alvo da rapamicina nos mamíferos

molecular diferente da resposta ao aloenxerto (Quadro 35-1; Hong e Kahan, 2000). Os efeitos sinérgicos permitem a utilização dos diversos fármacos em doses relativamente pequenas, limitando assim os efeitos tóxicos específicos e ampliando o efeito imunossupressor. O terceiro princípio é que o grau de imunossupressão necessária para assegurar a adaptação inicial do enxerto e/ou tratar a rejeição estabelecida é maior do que o empregado como tratamento imunossupressor de longo prazo. Por essa razão, os protocolos utilizados incluem indução intensiva e manutenção com doses mais baixas dos fármacos. Em quarto lugar, é necessário investigar cuidadosamente cada episódio de disfunção do transplante, incluindo-se a avaliação das possibilidades de rejeição, toxicidade dos fármacos e infecção, tendo em mente que esses diversos problemas podem e geralmente coexistem. Os problemas específicos de cada órgão (p. ex., obstrução no caso dos transplantes renais) também devem ser levados em consideração. O quinto princípio, que se aplica a todos os fármacos, é que um agente imunossupressor deve ser reduzido ou retirado do esquema, se seus efeitos tóxicos suplantarem seus benefícios.

Tratamento de indução biológica. O tratamento de indução com anticorpos policlonais e monoclonais (mAb) tornou-se um componente importante da imunossupressão a partir da década de 1960, quando Starzl e colaboradores demonstraram o efeito benéfico da globulina antilinfocitária (GAL) na profilaxia da rejeição em receptores de transplantes renais. Durante os últimos 40 anos, várias preparações antilinfocitárias policlonais foram utilizadas no transplante renal; contudo, apenas duas delas estão aprovadas atualmente pelo FDA para uso em transplantes: *imunoglobulina linfocitária* e *globulina antitímócitos* (GAT) (Howard e cols., 1997). Outros marcos importantes da terapia biológica foram o desenvolvimento dos mAb e a introdução do mAb anti-CD3 murino (*muromonabe-CD3*, ou OKT3) (*Ortho Multicenter Transplant Study Group*, 1985). O GAT é o agente de depleção mais frequentemente utilizado. A imunoglobulina linfocitária

e OKT3 raramente são usadas devido à menor eficácia e efeitos colaterais agudos, respectivamente. O alentuzumabe, um anticorpo monoclonal humanizado anti-CD52 que produz depleção linfocitária prolongada, está aprovado para uso na leucemia linfocítica crônica, mas é cada vez mais utilizado fora da bula (*off-label*) como terapia de indução no transplante.

Em muitos centros de transplante, o tratamento de indução com agentes biológicos é utilizado para postergar o uso dos inibidores da calcineurina nefrotóxicos, ou intensificar o tratamento imunossupressor inicial dos pacientes sob risco elevado de rejeição (*i.e.*, transplantes repetidos, pacientes amplamente pré-sensibilizados, negros ou crianças). A maioria das limitações dos mAb de origem murina em geral foi superada pela introdução dos mAb quiméricos ou humanizados, que não possuem antigenicidade e têm meias-vidas séricas prolongadas. Os anticorpos derivados de camundongos transgênicos portadores de genes de anticorpo humano são rotulados como “humanizados” (90-95% humanos) ou “completamente humanos” (100% humanos); os anticorpos derivados de células humanas são chamados de “humanos”. No entanto, todos os três tipos de anticorpos provavelmente apresentam eficácia e segurança iguais. Os anticorpos quiméricos geralmente contêm aproximadamente 33% de proteína murina e 67% de proteína humana e podem ainda produzir uma resposta ao anticorpo, resultando em eficácia e meia-vida reduzidas se comparados a anticorpos humanizados. Os mAb antirreceptor da IL-2R (geralmente conhecidos como anti-CD25) foram os primeiros agentes biológicos comprovadamente eficazes para a indução em experiências prospectivas duplo-cegas randômicas (Vincenti e cols., 1998).

Os agentes biológicos indicados hoje para o tratamento de indução como profilaxia da rejeição são utilizados por cerca de 70% dos pacientes que recebem seu primeiro transplante e seu uso tem sido impulsionado por vários fatores, inclusive a introdução dos anticorpos relativamente seguros anti-IL-2R e o surgimento da GAT como alternativa mais segura e eficaz para a imunoglobulina linfocitária ou muromonabe-CD3. Os agentes biológicos utilizados na indução podem ser divididos em dois grupos: os agentes exaurentes e os moduladores imunes. Os agentes exaurentes são a imunoglobulina linfocitária, a GAT e o mAb muromonabe-CD3 (este último também causa modulação imune); a eficácia desses fármacos origina-se de sua capacidade de exaurir as células CD3-positivas do receptor, por ocasião do transplante e da exposição aos antígenos. O segundo grupo de agentes biológicos — os mAb anti-IL-2R — não esgotam os linfócitos T, com a possível exceção das células T reguladoras, mas bloqueiam a ativação das células T mediada pela IL-2, por meio da sua ligação à cadeia α do IL-2R.

Recentemente, foram utilizadas abordagens mais agressivas em pacientes com níveis altos de anticorpos anti-HLA, anticorpos específicos de doadores detectados pela reação cruzada de citotoxicidade ou citometria de fluxo e a rejeição humoral. Essas terapias incluem plasmafêrese, imunoglobulinas intravenosas e rituximabe, um anticorpo monoclonal quimérico anti-CD20 (Akalín e cols., 2003; Zachary e cols., 2003; Vo e cols., 2008).

Imunoterapia de manutenção. Os protocolos imunossupressores básicos incluem vários fármacos administrados simultaneamente. Em geral, o tratamento inclui um inibidor da calcineurina, glicocorticoides e micofenolato (um inibidor do metabolismo das purinas; ver “Micofenolato Mofetila”), cada qual dirigido para uma etapa diferente da ativação dos linfócitos T (Suthanthiran e cols., 1996). Os fármacos aprovados para utilização em pacientes transplantados são glicocorticoides, azatioprina, ciclosporina, tacrolimo, micofenolato, sirolimo e vários anticorpos monoclonais e policlonais. Os esquemas isentos de glicocorticoides adquiriram notoriedade especial com os sucessos recentes nos transplantes de ilhotas

pancreáticas para tratar pacientes com diabetes melito tipo I. Os protocolos que incluem a suspensão rápida dos esteroides (período de 1 semana após o transplante) estão sendo utilizados em mais de um terço dos receptores de transplante renal. Os resultados a curto prazo são bons, mas os efeitos na função do enxerto a longo prazo são desconhecidos (Vincenti e cols., 2008). Dados recentes sugeriram que os inibidores da calcineurina possam abreviar a meia-vida dos enxertos em virtude de seus efeitos nefrotóxicos (Nankivell e cols., 2003). Entre os protocolos em estudo estão a redução da dose dos inibidores da calcineurina ou sua substituição pelo tratamento imunossupressor à base de sirolimo depois de 3-4 meses.

Tratamento da rejeição estabelecida. Embora as doses baixas de prednisona, dos inibidores da calcineurina, dos inibidores do metabolismo das purinas ou do sirolimo possam ser eficazes para evitar rejeição celular aguda, elas são menos eficazes no bloqueio dos linfócitos T ativados e, por essa razão, não são muito eficientes na rejeição aguda estabelecida, ou como profilaxia absoluta da rejeição crônica (Monaco e cols., 1999). Desse modo, o tratamento da rejeição estabelecida requer a utilização de fármacos dirigidos contra os linfócitos T ativados. Isso inclui glicocorticoides em doses altas (pulsoterapia), anticorpos antilinfocitários policlonais, ou muromonabe-CD3.

Esteroides adrenocorticais

A introdução dos glicocorticoides como agentes imunossupressores na década de 1960 desempenhou papel fundamental ao tornar possíveis os transplantes de órgãos. A química, a farmacocinética e as interações farmacológicas dos glicocorticoides são analisadas no Capítulo 42. A prednisona, a prednisolona e outros glicocorticoides são utilizados isoladamente e em combinação com outros agentes imunossupressores no tratamento da rejeição dos transplantes e dos distúrbios autoimunes.

Mecanismo de ação. Os efeitos imunossupressores dos glicocorticoides são conhecidos há muito tempo, mas os mecanismos específicos de suas ações imunossupressoras ainda são, até certo ponto, desconhecidos. Os glicocorticoides lisam (em algumas espécies) e induzem a redistribuição dos linfócitos, resultando na redução rápida e transitória das contagens dessas células no sangue periférico. Para produzir respostas prolongadas, os esteroides ligam-se aos receptores existentes dentro das células; esses receptores, as proteínas induzidas pelos glicocorticoides ou as proteínas de interação regulam a transcrição de muitos outros genes (ver Capítulo 42). Além disso, os glicocorticoides impedem a ativação do NF- κ B, que aumenta a apoptose das células ativadas (Auphan e cols., 1995). Um efeito fundamental é que as citocinas pró-inflamatórias essenciais (*p. ex.*, IL-1 e IL-6) são hiporreguladas. Os linfócitos T ficam impedidos de produzir IL-2 e proliferar. A ativação dos linfócitos T citotóxicos é inibida. Os neutrófilos e os monócitos apresentam quimiotaxia menos eficaz e liberam menos enzimas lisossômicas. Por essa razão, os glicocorticoides produzem efeitos anti-inflamatórios amplos nos diversos componentes da imunidade celular. Por outro lado, esses fármacos produzem efeitos relativamente brandos na imunidade humoral.

Usos terapêuticos. Existem várias indicações para os glicocorticoides. Em geral, esses fármacos são combinados com outros agentes imunossupressores para evitar e tratar a rejeição dos transplantes. Os pulsos com doses altas do succinato sódico de metilprednisolona intravenoso são utilizados para reverter a rejeição do transplante e as exacerbações agudas de alguns distúrbios autoimunes. Os glicocorticoides também são eficazes no tratamento da doença enxerto *versus* hospedeiro depois do transplante de medula óssea. Esses fármacos são utilizados rotineiramente para tratar doenças autoimunes como artrite reumatoide e outras artrites, lúpus eritematoso sistêmico, dermatomiosite sistêmica, psoríase e outras doenças dermatológicas, asma e outros distúrbios alérgicos, doença inflamatória intestinal, doenças oftálmicas inflamatórias, distúrbios hematológicos autoimunes e exacerbações agudas da EM (ver “Esclerose Múltipla”). Além disso, os glicocorticoides limitam as reações alérgicas que ocorrem com outros agentes imunossupressores e são utilizados pelos receptores de transplante para bloquear a “tempestade” de citocinas da primeira dose do tratamento com muromonabe-CD3 e, em menor grau, também da primeira dose da GAT (ver “Globulina Antitímócito”).

Toxicidade. Infelizmente, a utilização ampla dos esteroides causa, com frequência, efeitos adversos incapacitantes e potencialmente fatais. Isso inclui retardo mental nas crianças, necrose óssea avascular, osteopenia, aumento do risco de infecção, cicatrização precária das feridas, cataratas, hiperglicemia e hipertensão (ver Capítulo 42). O desenvolvimento dos esquemas combinados de glicocorticoides e inibidor da calcineurina possibilitou a redução das doses ou a suspensão rápida dos esteroides, resultando em menos morbidades induzidas por esteroides.

Inibidores da calcineurina

Os inibidores da calcineurina — ciclosporina e tacrolimo — talvez sejam os agentes imunossupressores mais eficazes em uso rotineiro e têm como alvos as vias sinalizadas induzidas em consequência da ativação dos receptores dos linfócitos T. Embora não estejam relacionados estruturalmente (Figura 35-1) e liguem-se a alvos moleculares diferentes (ainda que relacionados), esses fármacos inibem a transdução dos sinais das células T normais praticamente pelo mesmo mecanismo (Figura 35-2). A ciclosporina e o tacrolimo não atuam como agentes imunossupressores *intrínsecos*. Em vez disso, esses fármacos ligam-se a uma imunofilina (ciclofilina no caso da ciclosporina [ver “Ciclosporina”], ou FKBP-12 para o tacrolimo [ver “Tacrolimo”]), resultando na interação subsequente com a calcineurina para bloquear a atividade da fosfatase. A desfosforilação catalisada pela calcineurina é necessária ao movimento de um componente do fator nuclear dos linfócitos T ativados (NFAT) para dentro do núcleo (Figura 35-2). Por sua vez, o NFAT é necessário à indução de alguns genes das citocinas, incluindo-se o da interleucina-2 (IL-2), um protótipo do fator de crescimento e diferenciação dos linfócitos T.

Tacrolimo. O tacrolimo (FK506) é um antibiótico macrolídeo produzido pelo *Streptomyces tsukubaensis* (Goto e cols., 1987). Devido à eficácia percebida ligeiramente maior e à facilidade de monitoramento dos níveis sanguíneos, o tacrolimo tornou-se o inibidor da calcineurina preferido na maioria dos centros de transplantes (Ekberg e cols., 2008).

Mecanismo de ação. Assim como a ciclosporina, o tacrolimo inibe a ativação de células T inibindo a calcineurina. O tacrolimo liga-se a uma proteína intracelular, a proteína de ligação ao FK506 (FKBP-12), uma imunofilina estruturalmente relacionada com a ciclofilina. Em seguida, forma-se um complexo de tacrolimo-FKBP-12, Ca^{2+} , calmodulina e calcineurina e a atividade da fosfatase calcineurina é inibida. Conforme descrito para a ciclosporina e representado na Figura 35-2, a inibição da atividade de fosfatase impede a desfosforilação e a translocação nuclear de NFAT e inibe a ativação de células T. Assim, embora os receptores intracelulares sejam diferentes, a ciclosporina e o tacrolimo almejam a mesma via para a imunossupressão.

Disposição e farmacocinética. O tacrolimo está disponível para administração oral na forma de cápsulas (0,5, 1 e 5 mg) e como solução injetável (5 mg/mL). A atividade imunossupressora reside essencialmente no fármaco precursor. Devido à variabilidade interindivíduos na farmacocinética, são necessárias dosagens individualizadas para uma terapia ideal. O sangue total, e não o plasma, é o compartimento de amostragem mais adequado para descrever a farmacocinética do tacrolimo. Para o tacrolimo, o nível mínimo do fármaco parece correlacionar-se melhor com eventos clínicos do que a ciclosporina. As concentrações-alvo na maioria dos centros são de 10-15 ng/mL no pré-operatório precoce e 100-200 ng/mL 3 meses após o transplante. A absorção gastrointestinal é incompleta e variável. Os alimentos diminuem a taxa e extensão da absorção. A ligação à proteína plasmática do tacrolimo é 75-99%, envolvendo principalmente a albumina e a glicoproteína ácida α_1 . A meia-vida do tacrolimo é de aproximadamente 12 h. O tacrolimo é amplamente metabolizado no fígado pela CYP3A; pelo menos alguns dos seus metabolitos são ativos. A maior parte da excreção do fármaco precursor e dos metabolitos é nas fezes. Menos de 1% do tacrolimo administrado é excretado na urina.

Usos terapêuticos. O tacrolimo é indicado para a profilaxia de rejeição do aloenxerto de órgão sólido de maneira semelhante à ciclosporina (ver “Ciclosporina”) e é utilizado sem autorização como terapia de resgate em pacientes com episódios de rejeição, apesar dos níveis “terapêuticos” de ciclosporina.

As doses iniciais orais recomendadas são de 0,2 mg/kg/dia para pacientes adultos submetidos a transplante de rim, 0,1-0,15 mg/kg/dia para pacientes adultos submetidos a transplante de fígado, 0,075 mg/kg/dia para adultos submetidos a transplante cardíaco, e 0,15-0,2 mg/kg/dia para pacientes pediátricos submetidos a transplante de fígado dividido em duas doses com intervalo de 12 h. Estas dosagens destinam-se a atingir níveis mínimos típicos no sangue em uma faixa de 5-20 ng/mL.

Toxicidade. Nefrotoxicidade, neurotoxicidade (p. ex., tremores, cefaleia, distúrbios motores, convulsões), queixas GI, hipertensão, hipotensão, hiperglicemia e diabetes estão associados ao uso de tacrolimo. Como ocorre com a ciclosporina, a nefrotoxicidade é limitante. O tacrolimo tem um efeito negativo sobre as células β das ilhotas pancreáticas e a intolerância à glicose e diabetes melito são

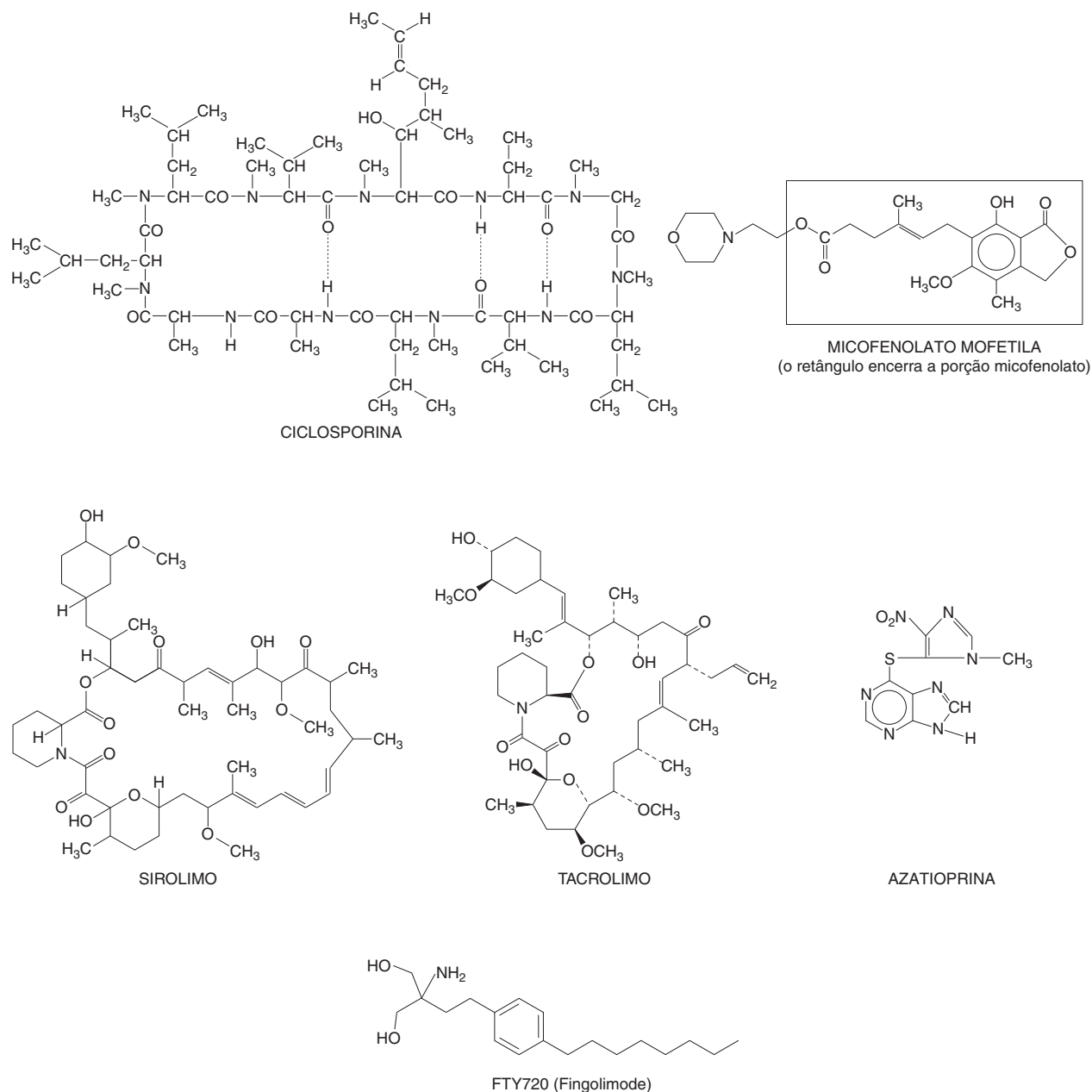


Figura 35-1 Estruturas químicas dos agentes imunossupressores.

complicações bem reconhecidas da imunossupressão baseada no tacrolimo. Como ocorre com outros agentes imunossupressores, existe um risco aumentado de tumores secundários e infecções oportunistas. Notavelmente, o tacrolimo não afeta de maneira adversa o ácido úrico ou o HDL-colesterol. A diarreia e alopecia são comumente observadas em pacientes em terapia concomitante com micofenolato.

Interações medicamentosas. Devido ao seu potencial para nefrotoxicidade, os níveis sanguíneos de tacrolimo e a função renal devem ser cuidadosamente monitorados, especialmente quando o tacrolimo é utilizado com outros fármacos potencialmente nefrotóxicos. A coadministração com ciclosporina resulta em nefrotoxicidade aditiva ou sinérgica; portanto, um atraso de pelo menos 24 h é necessário quando se muda um paciente de ciclosporina para tacrolimo. Como o tacrolimo é metabolizado principalmente pela CYP3A, as interações potenciais descritas na seção a seguir para ciclosporina também se aplicam para tacrolimo.

Ciclosporina

Química. A ciclosporina (ciclosporina A), um polipeptídeo cíclico de 11 aminoácidos, é produzida pelos fungos *Beauveria nivea*. Como a ciclosporina é lipofílica e altamente hidrofóbica, ela é formulada para utilização clínica usando óleo de mamona ou outras estratégias para assegurar sua solubilização.

Mecanismo de ação. A ciclosporina suprime parte da imunidade humoral, mas é mais eficaz contra os mecanismos imunes dependentes das células T, entre eles os que estão envolvidos na rejeição dos transplantes e em algumas doenças autoimunes. Esse fármaco inibe preferencialmente a transdução de sinais iniciada pelo antígeno nos linfócitos T, dificultando a expressão de muitas linfocinas (inclusive IL-2) e das proteínas antiapoptose. A ciclosporina forma um complexo com a ciclofilina, uma proteína receptora citoplasmática presente nas células alvo (Figura 35-2). Esse complexo liga-se à calcineurina e inibe a desfosforilação do componente citosólico do

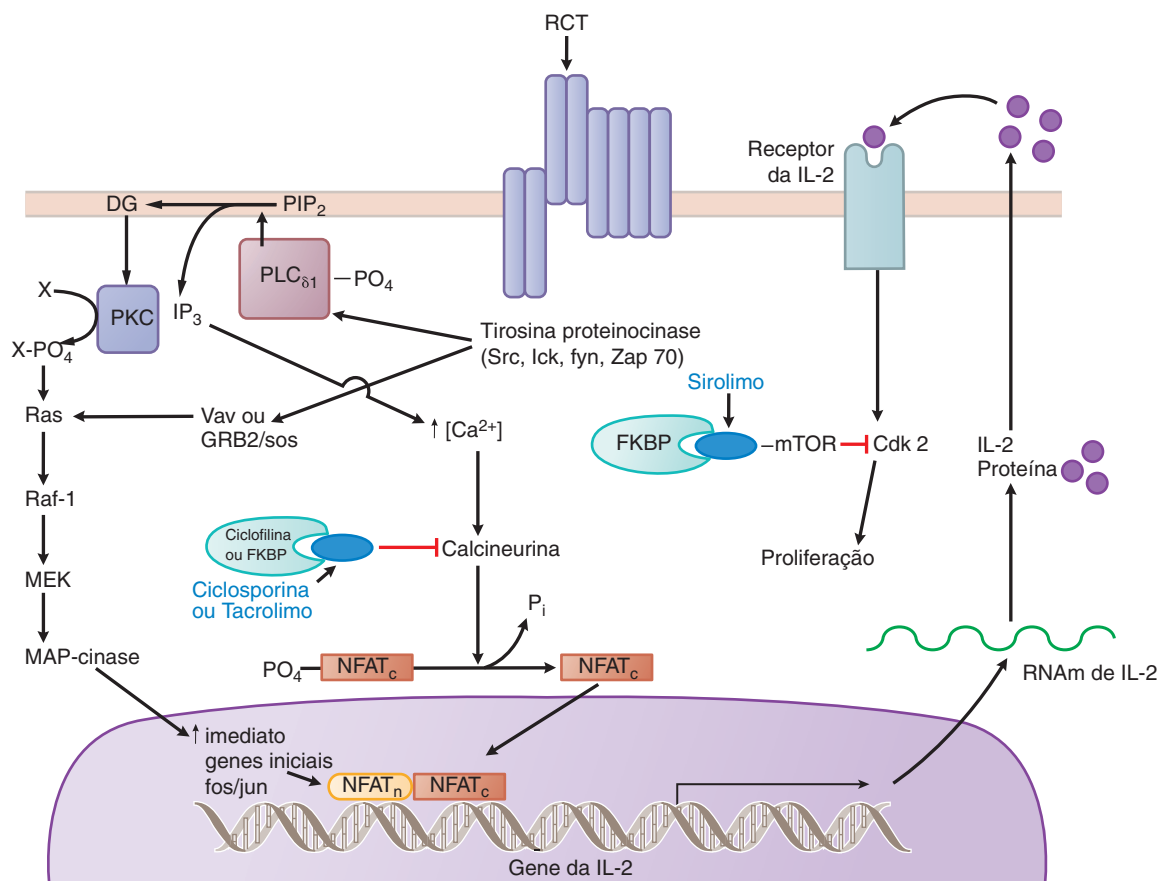


Figura 35-2 Mecanismos de ação da ciclosporina, do tacrolimo e sirolimo nos linfócitos T. A ciclosporina e o tacrolimo ligam-se às imunofilinas (ciclofilina e FK506 proteína de ligação do FKBP, respectivamente) e formam um complexo que se liga à calcineurina fosfatase e inibe a desfosforilação catalisada pela calcineurina, que é essencial à transferência do fator nuclear das células T ativadas (NFAT) para dentro do núcleo. O NFAT é necessário à transcrição da interleucina-2 (IL-2) e das outras citocinas (linfocinas) associadas ao crescimento e à diferenciação celular. O sirolimo (rapamicina) atua em um estágio mais tardio da ativação dos linfócitos T, depois do receptor da IL-2. O sirolimo também se liga ao FKBP, mas o complexo FKBP-sirolimo liga-se ao alvo da rapamicina nos mamíferos (mTOR) para inibi-lo; é uma cinase envolvida na progressão do ciclo celular (proliferação). RCT, receptor das células T. (Segundo Pattison e cols., 1997, com autorização. Copyright © Lippincott Williams & Wilkins. <http://lww.com>.)

NFAT, que é estimulada pelo Ca^{2+} (Schreiber e Crabtree, 1992). Quando o NFAT citoplasmático é desfosforilado, ele é transferido ao núcleo e forma complexos com os componentes nucleares necessários à ativação completa dos linfócitos T, inclusive a transativação do gene da IL-2 e de outras linfocinas. A atividade da calcineurina fosfatase fica inibida depois da interação física com o complexo ciclosporina/ciclofilina. Isso impede a desfosforilação do NFAT, de tal forma que ele não entra no núcleo, a transcrição genética não é ativada e o linfócito T não consegue responder à estimulação antígeno específica. A ciclosporina também aumenta a expressão do fator β transformador do crescimento (TGF- β), que é um inibidor potente da proliferação das células T estimuladas pela IL-2 e da produção dos linfócitos T citotóxicos (LTC) (Khanna e cols., 1994).

Disposição e farmacocinética. A ciclosporina pode ser administrada por via intravenosa ou oral. A preparação intravenosa é fornecida em solução tendo como veículo óleo de mamona com etanol-polioxiethylado, e que ainda precisa ser diluída em solução de cloreto de sódio a 0,9% ou soro glicosado a 5% antes de ser injetada. As preparações orais incluem cápsulas gelatinosas moles e soluções orais. A ciclosporina fornecida nas cápsulas gelatinosas originais é absorvida lentamente e tem biodisponibilidade entre 20-50%. Uma

formulação em microemulsão modificada tornou a preparação mais amplamente utilizada. Essa preparação tem biodisponibilidade mais uniforme e ligeiramente maior do que a formulação original. É fornecida em cápsulas gelatinosas moles de 25 e 100 mg e solução oral com 100 mg/mL. Pelo fato de as formulações originais e da microemulsão não serem bioequivalentes, elas não podem ser substituídas uma pela outra sem a supervisão de um médico e a monitoração das concentrações plasmáticas do fármaco. As preparações genéricas das cápsulas gelatinosas e da microemulsão, hoje amplamente disponíveis, são bioequivalentes de acordo com os critérios do FDA. Quando for necessário substituir uma preparação genérica pelas formulações do produto comercial, é recomendável cuidados especiais no sentido de assegurar que os níveis do fármaco permaneçam na variação terapêutica. A necessidade de intensificar a monitoração baseia-se em relatos informais e não em diferenças comprovadas. *Como as cápsulas gelatinosas e a microemulsão diferem quanto à farmacocinética e não são definitivamente bioequivalentes, suas versões genéricas não podem ser utilizadas de forma alternada.* Isso tem causado confusão entre os farmacêuticos e os pacientes. Os serviços de transplantes precisam orientar seus pacientes de que as cápsulas gelatinosas e suas preparações genéricas não são iguais

à microemulsão e seus genéricos, razão pela qual uma preparação não pode ser substituída pela outra sem risco de imunossupressão ineficaz ou aumento da toxicidade.

A amostra de sangue mais conveniente deve ser obtida antes da próxima dose, (C_0 ou nível mínimo). Embora seja conveniente obter, as concentrações C_0 não refletem a área sob a curva de concentração do fármaco (AUC) como medida da exposição à ciclosporina em cada paciente. Como solução prática para esse problema e para avaliar com mais precisão a exposição global do paciente ao fármaco, alguns autores sugeriram que os níveis sejam quantizados 2 h depois da administração de uma dose, também conhecidos como níveis C_2 (Cole e cols., 2003). Alguns estudos demonstraram uma correlação mais precisa do C_2 com a AUC, mas nenhum indicador de tempo pode reproduzir a exposição avaliada pelas dosagens mais frequentes das concentrações do fármaco. Nos pacientes complexos com absorção mais lenta (p. ex., diabéticos), o nível C_2 pode subestimar a concentração de pico da ciclosporina, enquanto nos indivíduos com absorção rápida o nível C_2 pode atingir o pico antes da obtenção da amostra. Na prática, se o paciente tiver sinais ou sintomas clínicos de toxicidade, ou houver rejeição ou disfunção renal inexplicável, o perfil farmacocinético pode ser utilizado para estimar a exposição do paciente ao fármaco. Alguns médicos, principalmente os que cuidam de pacientes transplantados algum tempo depois da operação, monitoram os níveis sanguíneos da ciclosporina apenas quando há alguma intercorrência clínica (p. ex., disfunção renal ou rejeição). Nesses casos, os níveis C_0 ou C_2 ajudam a avaliar se a imunossupressão é inadequada ou se o fármaco está produzindo efeitos tóxicos. Como já salientado, a absorção da ciclosporina não é completa depois da administração oral, varia em cada paciente e com a preparação utilizada. A eliminação da ciclosporina do sangue geralmente é bifásica, com meia-vida terminal de 5-18 h (Noble e Markham, 1995). Depois da infusão intravenosa, a depuração é de 5-7 mL/min/kg nos adultos que receberam transplantes de rim, mas os resultados variam com a idade e a população de pacientes. Por exemplo, a depuração é mais lenta nos pacientes que receberam transplantes de coração e mais rápida nas crianças. Desse modo, a variabilidade interpessoal é tão grande que a monitoração individual é obrigatória.

Depois da administração oral da ciclosporina (na forma de microemulsão), o intervalo decorrido até atingir as concentrações sanguíneas máximas varia de 1,5-2 h (Noble e Markham, 1995). A administração com alimentos retarda e diminui a absorção. As refeições ricas e pobres em gorduras consumidas 30 min depois da administração do fármaco reduzem a AUC em cerca de 13% e a concentração máxima em 33%. Isso faz com que a individualização dos esquemas posológicos dos pacientes ambulatoriais seja fundamental.

A ciclosporina é amplamente distribuída para fora do compartimento vascular. Depois da administração intravenosa, o volume de distribuição em equilíbrio foi descrito entre 3-5 L/kg nos receptores de transplantes de órgãos sólidos.

Apenas 0,1% da ciclosporina é excretado sem alterações na urina. Esse fármaco é amplamente metabolizado no fígado pelas CYP3A e em menor grau pelo trato gastrointestinal e pelo rim. No mínimo 25 metabólitos foram identificados na bile, nas fezes, no sangue e na urina dos seres humanos. Todos os metabólitos têm atividade biológica e toxicidade reduzidas, em comparação com o fármaco original. A ciclosporina e seus metabólitos são excretados principalmente pela bile nas fezes ~6% são excretados na urina. A ciclosporina também é excretada no leite humano. Em pacientes com disfunção hepática, as doses devem ser ajustadas. Em geral, não é necessário qualquer ajuste nos pacientes em diálise ou com insuficiência renal.

Usos terapêuticos. As indicações clínicas da ciclosporina são transplantes de rim, fígado, coração e outros órgãos, artrite reumatoide e psoríase. O uso desse fármaco em dermatologia é analisado no Capítulo 65. Em geral, a ciclosporina é reconhecida como o fármaco que possibilitou a era moderna dos transplantes de órgãos, aumentando os índices de aceitação inicial dos enxertos, ampliando a sobrevida dos enxertos renais e possibilitando a realização dos transplantes de fígado e coração. A ciclosporina geralmente é combinada com outros fármacos, principalmente glicocorticoides e azatioprina ou micofenolato e, mais recentemente, com o sirolimo. A dose da ciclosporina varia na dependência do órgão transplantado e dos outros fármacos utilizados no(s) protocolo(s) terapêutico(s) específico(s). Em geral, a dose inicial não é administrada antes do transplante em vista da preocupação de que possa causar nefrotoxicidade. Principalmente para os receptores de transplantes renais, foram desenvolvidos algoritmos terapêuticos para postergar a introdução da ciclosporina ou tacrolimo até que seja atingida uma função renal limítrofe.

A dose inicial e a redução das doses para manutenção são muito variáveis, razão pela qual não faremos qualquer recomendação específica aqui. A dose é determinada pelos sinais de rejeição (doses muito baixas) ou nefrotoxicidade, ou outros efeitos tóxicos (doses muito altas) e pela monitoração cuidadosa dos níveis sanguíneos. Nos pacientes que receberam transplantes renais, é preciso ter muito cuidado para diferenciar entre nefrotoxicidade e rejeição. A biópsia do enxerto auxiliada pela ultrassonografia é a melhor forma de investigar a causa da disfunção renal. Como as reações adversas têm sido atribuídas mais comumente à preparação intravenosa, essa via de administração é interrompida logo que o paciente seja capaz de ingerir o fármaco por via oral.

Na artrite reumatoide, a ciclosporina é utilizada nos casos graves que não melhoraram com metotrexato. A ciclosporina pode ser combinada com o metotrexato, mas os níveis dos dois fármacos devem ser monitorados cuidadosamente. Na psoríase, a ciclosporina está indicada para o tratamento dos pacientes adultos com função imune preservada e doença grave e incapacitante, nos quais os outros tratamentos sistêmicos foram ineficazes. Em virtude do seu mecanismo de ação, há razões teóricas para a utilização da ciclosporina em várias outras doenças mediadas pelos linfócitos T. De acordo com alguns relatos, a ciclosporina é eficaz na síndrome ocular aguda de Behçet, na uveíte endógena, na dermatite atópica, na doença inflamatória intestinal e na síndrome nefrótica, mesmo quando os outros tratamentos padronizados tenham falhado.

Toxicidade. As principais reações adversas à ciclosporina são disfunção renal e hipertensão; tremor, hirsutismo, hiperlipidemia e hiperplasia gengival também são frequentemente encontrados. A hipertensão ocorre em aproximadamente 50% dos transplantes renais e em quase todos os pacientes submetidos a transplante cardíaco. A hiperuricemia pode agravar a gota, aumentar a atividade da glicoproteína-P e hipercolesterolemia. A nefrotoxicidade ocorre na maioria dos pacientes e é a principal razão para a interrupção ou a modificação do tratamento (Nankivell e cols., 2003). Revisões recentes da nefrotoxicidade do inibidor da calcineurina estão disponíveis (Burdmann e cols., 2003). O uso simultâneo de inibidores da calcineurina e glicocorticoides é particularmente diabetogênico, embora aparentemente isso seja mais problemático nos pacientes

tratados com tacrolimo (ver seção “Tacrolimo” anteriormente). Os grupos sob risco particularmente alto são pacientes obesos, receptores de transplantes negros ou latinos e indivíduos com história familiar de diabetes tipo II ou obesidade. Ao contrário do tacrolimo, a ciclosporina tem mais tendência a aumentar os níveis do LDL-colesterol (Artz e cols., 2003).

Interações medicamentosas. A ciclosporina interage com grande variedade de outros fármacos utilizados comumente e o médico deve monitorar atentamente a ocorrência de interações farmacológicas. Qualquer fármaco que afete as enzimas microsossomais, especialmente o sistema das CYP3A, pode alterar as concentrações sanguíneas da ciclosporina.

Os fármacos que inibem essa enzima podem reduzir o metabolismo da ciclosporina e aumentar suas concentrações sanguíneas. Isso inclui os bloqueadores do canal de cálcio (p. ex., verapamil, nicardipino), agentes antifúngicos (p. ex., fluconazol, cetoconazol), antibióticos (p. ex., eritromicina), glicocorticoides (p. ex., metilprednisolona), inibidores de protease do HIV (p. ex., indinavir) e outros fármacos (p. ex., alopurinol, metoclopramida). O suco de pomelo (*grapefruit*) inibe a CYP3A e a bomba de efluxo de vários fármacos de P-glicoproteína e sua ingestão deve ser reduzida ao mínimo pelos pacientes tratados com ciclosporina porque esses efeitos podem aumentar as concentrações sanguíneas do fármaco. Por outro lado, os que induzem a atividade da CYP3A podem acelerar o metabolismo da ciclosporina e reduzir suas concentrações sanguíneas. Entre esses fármacos estão os antibióticos (p. ex., nafcilina, rifampicina), os anticonvulsivantes (p. ex., fenobarbital, fenitoína) e outros (p. ex., octreotídeo, ticlopidina). Em geral, a monitoração cuidadosa dos níveis sanguíneos da ciclosporina e das concentrações dos outros fármacos é necessária durante a utilização dessas combinações.

As interações entre a ciclosporina e o sirolimo (ver “Interações Medicamentosas” na seção sobre o sirolimo) resultaram na recomendação de que eles sejam administrados depois de um intervalo de tempo. O sirolimo agrava a disfunção renal induzida pela ciclosporina, enquanto este último fármaco aumenta a hiperlipidemia e a mielossupressão induzidas pelo sirolimo. Outras interações farmacológicas preocupantes são a nefrotoxicidade aditiva causada pela administração simultânea da ciclosporina com agentes anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e outros fármacos que causam disfunção renal; a elevação dos níveis do metotrexato, quando os dois fármacos são administrados simultaneamente; e a redução da depuração de outros fármacos, inclusive prednisolona, digoxina e estatinas.

ISATX247. Este é um novo análogo estrutural semissintético oral da ciclosporina. A molécula de ciclosporina é modificada no resíduo do primeiro aminoácido. É mais potente em relação ao peso do que a ciclosporina *in vitro* para a inibição da calcineurina. Alguns estudos pré-clínicos mostram redução da nefrotoxicidade e, assim, o fármaco está em desenvolvimento clínico como fármaco imunossupressor primário. Os experimentos clínicos de fase 2 estão em processo e até agora mostram nefrotoxicidade semelhante ou inferior com intolerância à glicose menos frequente em comparação com os pacientes tratados com tacrolimo (Vincenti e Kirk, 2008).

Inibidores de Janus cinase/CP-690550. Os receptores de citocinas são alvos atrativos para a modulação por novas pequenas moléculas imunossupressoras. Os inibidores de Janus cinase (JAK) são uma classe de fármacos que inibem as tirosinas cinases citoplasmáticas importantes que estão envolvidas na sinalização celular. A molécula CP-690550 atualmente está sob pesquisa em ensaios clínicos. Como fármaco imunossupressor, este composto inibe JAK3, que é

encontrada principalmente em células hematopoiéticas. Em estudos pré-clínicos, esse inibidor de JAK3 foi tolerado sem a nefrotoxicidade, malignidade, ou outros efeitos colaterais importantes. Até o momento, todos os estudos não têm se mostrado inferiores em relação a outros esquemas-padrão de tratamento com imunossupressores (Vincenti e Kirk, 2008).

Inibidores de proteína cinase C/AEB071. Várias isoformas de PKC são mediadores importantes na sinalização das vias distais ao receptor de células T e aos coestimuladores. O AEB071 é um composto de baixo peso molecular que bloqueia a ativação das células T através da inibição da PKC, produzindo assim imunossupressão por um mecanismo diferente do dos inibidores de calcineurina. Há estudos clínicos em andamento. Os primeiros estudos utilizando inibidores da PKC em combinação com inibidores da calcineurina (ICN) seguidos pela suspensão de ICN tiveram de ser interrompidos porque ocorreram rejeições agudas quando o ICN foi descontinuado (Vincenti e Kirk, 2008).

Agentes antiproliferativos e antimetabólicos

Sirolimo

O sirolimo (rapamicina) é uma lactona macrocíclica (Figura 35-1) produzida pelo *Streptomyces hygroscopicus*.

Mecanismo de ação. O sirolimo inibe a ativação e a proliferação dos linfócitos T depois dos receptores para IL-2 e outros fatores de crescimento das células T (Figura 35-2). Assim como ocorre com a ciclosporina e o tacrolimo, a ação terapêutica do sirolimo depende da formação de um complexo com uma imunofilina, neste caso a FKBP-12. Entretanto, o complexo sirolimo-FKBP-12 não altera a atividade da calcineurina. O complexo inibe e liga-se a uma proteína conhecida como mTOR, que é uma enzima fundamental à progressão do ciclo celular. A inibição da mTOR bloqueia a progressão do ciclo celular na transição das fases $G_1 \rightarrow S$. Nos modelos animais, o sirolimo não inibe apenas a rejeição dos transplantes, a doença enxerto *versus* hospedeiro e várias doenças autoimunes, mas seu efeito também dura vários meses depois da interrupção do tratamento, o que sugere um efeito tolerógeno (ver “Tolerância”) (Groth e cols., 1999). Uma indicação mais recente do sirolimo é evitar o uso dos inibidores da calcineurina, mesmo quando os pacientes estão estáveis, com o objetivo de proteger a função renal (Flechner e cols., 2008).

Disposição e farmacocinética. Depois da administração oral, o sirolimo é absorvido rapidamente e atinge a concentração sanguínea máxima dentro de 1 hora depois de uma única dose administrada aos indivíduos saudáveis e em 2 h depois de várias doses orais utilizadas pelos pacientes de transplante renal. A disponibilidade sistêmica é de aproximadamente 15% e as concentrações sanguíneas são proporcionais às doses entre 3 e 12 mg/m². As refeições ricas em gorduras reduzem em 34% as concentrações sanguíneas máximas; por essa razão, o sirolimo sempre deve ser ingerido de modo coerente com ou sem alimentos e os níveis sanguíneos devem ser monitorados com cuidado. Cerca de 40% do sirolimo presente no plasma estão ligados às proteínas, principalmente à albumina. O fármaco é distribuído aos componentes celulares do sangue, com relação sanguíneo-plasmática de 38 nos pacientes de transplante renal. O sirolimo é amplamente metabolizado pela CYP3A4 e é transportado pela glicoproteína-P. Sete metabólitos principais foram identificados no sangue total. Os metabólitos também são detectáveis nas fezes e na urina, mas a maior parte do fármaco é excretada nas

fezes. Embora alguns dos seus metabólitos sejam ativos, o próprio sirolimo é o principal componente ativo no sangue total e contribui com mais de 90% do efeito imunossupressor. A meia-vida sanguínea depois de múltiplas doses administradas aos pacientes estáveis pós-transplante renal é de 62 h (Zimmerman e Kahan, 1997). Na maioria dos pacientes, uma dose de impregnação três vezes maior do que as doses de manutenção produzem concentrações praticamente estáveis dentro de 24 h.

Usos terapêuticos. O sirolimo está indicado para a profilaxia da rejeição do transplante de órgãos geralmente em combinação com uma dose reduzida de inibidor da calcineurina e glicocorticoides. Nos pacientes que apresentam nefrotoxicidade causada pelos inibidores da calcineurina ou têm risco elevado de desenvolver essa complicação, o sirolimo tem sido utilizado com glicocorticoides e mico-fenolato para evitar lesão renal irreversível. Os esquemas de dose de sirolimo são relativamente complexos com níveis sanguíneos visando obter geralmente entre 5-15 ng/mL. Recomenda-se que a dose de manutenção seja reduzida em cerca de um terço nos pacientes com disfunção hepática (Watson e cols., 1999). O sirolimo também tem sido incorporado aos *stents* para inibir a proliferação celular local e a obstrução dos vasos sanguíneos.

Toxicidade. A utilização do sirolimo pelos pacientes de transplante renal está associada aos aumentos do colesterol e dos triglicerídeos séricos dependentes da dose, que podem necessitar de tratamento. Embora a imunoterapia com sirolimo não seja *intrinsecamente* nefrotóxica, os pacientes tratados com este fármaco e também com ciclosporina têm redução da função renal, quando são comparados aos pacientes tratados com ciclosporina e azatioprina ou placebo. O sirolimo também pode prolongar a função retardada do enxerto em pacientes que receberam transplantes renais de doadores mortos, possivelmente porque ele tem ação antiproliferativa (Smith e cols., 2003). Por essa razão, a função renal desses pacientes deve ser monitorada atentamente. A incidência de linfocite, uma complicação cirúrgica reconhecidamente associada aos transplantes renais, aumenta com o uso do sirolimo, dependendo da dose, o que requer acompanhamento pós-operatório rigoroso. Outros efeitos adversos são anemia, leucopenia, trombocitopenia, úlceras orais, hipopotassemia, proteinúria e distúrbios gastrintestinais. O tratamento com sirolimo também pode dificultar a cicatrização das feridas. Assim como ocorre com outros agentes imunossupressores, os riscos de desenvolver neoplasias (principalmente linfomas) e infecções são maiores. O sirolimo não é recomendado em transplantes de fígado e pulmão devido ao risco de trombose da artéria hepática e deiscência anastomosada brônquica, respectivamente.

Interações farmacológicas. Como o sirolimo é um substrato para a CYP3A4 e é transportado pela glicoproteína-P, é necessário atentar cuidadosamente para as interações com outros fármacos que são metabolizados ou transportados por essas proteínas. Como já foi salientado, a ciclosporina e o sirolimo interagem e sua administração deve ser intercalada por um período de espera. Quando o sirolimo é administrado simultaneamente com diltiazem ou rifampicina, pode ser necessário fazer ajustes em suas doses. Aparentemente, não é necessário fazer ajustes das doses quando o sirolimo é administrado junto com aciclovir, digoxina, glibenclamida, nifedipino, norgestrel/etinilestradiol, prednisolona ou sulfametoxazol-trimetoprima. Essa lista é parcial e os níveis sanguíneos e as interações farmacológicas potenciais devem ser monitorados cuidadosamente.

Everolimo

O everolimo (40-0-2-hidroxi-etil-rapamicina) tem muitas semelhanças químicas e clínicas com o sirolimo, mas sua farmacocinética é diferente. A diferença principal é a meia-vida mais curta e, conseqüentemente, o tempo mais curto necessário para atingir as concentrações farmacológicas estáveis. As doses em miligrama por quilograma são semelhantes às do sirolimo. Além da meia-vida mais curta, nenhum estudo comparou o everolimo com o sirolimo nos esquemas imunossupressores padronizados (Eisen e cols., 2003). Assim como ocorre com esse último fármaco, a combinação de um inibidor da calcineurina com um inibidor do mTOR acarreta maior deterioração da função renal em um ano, do que o tratamento isolado com inibidor da calcineurina, sugerindo uma interação farmacológica entre os inibidores do mTOR e os inibidores da calcineurina, com agravamento da toxicidade e redução da incidência de rejeição. A toxicidade do everolimo e as interações farmacológicas descritas até hoje são as mesmas observadas com o sirolimo.

Azatioprina

A azatioprina é um antimetabólito da purina e um derivado imidazolil da 6-mercaptopurina (Figura 61-11).

Mecanismo de ação. Depois da exposição aos nucleófilos como a glutatona, a azatioprina é clivada em 6-mercaptopurina que, por sua vez, é convertida em outros metabólitos que inibem a nova síntese das purinas (ver Capítulo 61). A 6-tio-IMP, um falso nucleotídeo, é convertida em 6-tio-GMP e finalmente em 6-tio-GTP, que é incorporado ao DNA. Dessa forma, a proliferação celular fica inibida e várias funções linfocitárias são suprimidas. A azatioprina parece ser um agente imunossupressor mais potente do que a 6-mercaptopurina e isto pode ser atribuído às diferenças na captação do fármaco, ou às diferenças farmacocinéticas dos metabólitos resultantes.

Disposição e farmacocinética. A azatioprina é bem absorvida por via oral e atinge concentrações sanguíneas máximas dentro de 1-2 h depois da administração. A meia-vida da azatioprina é de cerca de 10 min, enquanto a do seu metabólito 6-mercaptopurina é de cerca de 1 hora. Os outros metabólitos têm meias-vidas de até 5 h. Os níveis sanguíneos têm pouco valor preditivo devido ao metabolismo extensivo, à atividade significativa dos diversos metabólitos diferentes e aos níveis teciduais altos obtidos. A azatioprina e a *mercaptopurina* ligam-se moderadamente às proteínas plasmáticas e são parcialmente dialisáveis. Esses dois compostos são rapidamente removidos do sangue por oxidação ou metilação no fígado e/ou nos eritrócitos. A depuração renal tem pouco impacto na eficácia biológica ou na toxicidade.

Usos terapêuticos. A azatioprina foi introduzida inicialmente como agente imunossupressor em 1961 e ajudou a tornar possível o transplante de rim alogênico. Esse fármaco está indicado como coadjuvante na profilaxia da rejeição dos órgãos transplantados e no tratamento da artrite reumatoide grave. Embora a dose de azatioprina necessária para evitar rejeição do enxerto e atenuar a toxicidade seja variável, a dose inicial habitual varia de 3-5 mg/kg/dia. Doses iniciais menores (1 mg/kg/dia) são utilizadas no tratamento da artrite reumatoide.

O hemograma completo e as provas de função hepática devem ser monitorados.

Toxicidade. O efeito colateral principal da azatioprina é a supressão da medula óssea, que pode causar leucopenia (comum), trombocitopenia (menos comum) e/ou anemia (rara). Outros efeitos adversos importantes são aumento da suscetibilidade às infecções (principalmente vírus varicela e herpes simples), hepatotoxicidade, alopecia, toxicidade GI, pancreatite e aumento do risco de desenvolver neoplasias.

Interações medicamentosas. A xantina oxidase, uma enzima fundamental ao catabolismo dos metabólitos da azatioprina, é bloqueada pelo alopurinol. Se a azatioprina e o alopurinol forem utilizados simultaneamente, a dose desse primeiro fármaco deverá ser reduzida de 25-33% da dose habitual; é recomendável não utilizar esses dois fármacos ao mesmo tempo. Os efeitos adversos resultantes da coadministração de azatioprina com outros agentes mielossuppressores ou inibidores da enzima conversora da angiotensina são leucopenia, trombocitopenia e anemia resultantes da mielossupressão.

Micofenolato mofetila

O micofenolato mofetila (MMF) é o éster 2-morfolinoetilico do ácido micofenólico (MPA).

Mecanismo de ação. O MMF é um pró-fármaco rapidamente hidrolizado no fármaco ativo, MPA, que é um inibidor seletivo, não competitivo, reversível da monofosfato de inosina desidrogenase (IMPDH). Essa enzima é importante para a nova via de síntese dos nucleotídeos de guanina. Os linfócitos B e T são extremamente dependentes dessa via para sua proliferação celular, enquanto outros tipos de células podem utilizar vias alternativas; por essa razão, o MPA inibe seletivamente a proliferação e as funções linfocitárias, inclusive a produção de anticorpos, a aderência celular e a migração.

Disposição e farmacocinética. O MMF é rápida e totalmente metabolizado em MPA depois da administração oral ou intravenosa. Por sua vez, o MPA é metabolizado no glicuronídeo fenólico inativo conhecido como MPAG. O fármaco original é depurado da corrente sanguínea em alguns minutos. A meia-vida do MPA é de cerca de 16 h. Quantidades insignificantes (< 1%) do MPA são excretadas na urina. A maior parte (87%) é excretada na urina na forma de MPAG. As concentrações plasmáticas do MPA e do MPAG aumentam nos pacientes com insuficiência renal. Na fase inicial pós-transplante renal (< 40 dias depois do transplante), as concentrações plasmáticas do MPA depois de uma única dose do MMF são cerca da metade dos níveis detectados nos voluntários saudáveis ou nos pacientes transplantados estáveis.

Usos terapêuticos. O MMF está indicado para a profilaxia da rejeição dos transplantes e geralmente é utilizado com glicocorticoides e um inibidor da calcineurina, mas não com azatioprina. O tratamento combinado com sirolimo é possível, embora a possibilidade de ocorrerem interações farmacológicas exija a monitoração cuidadosa dos níveis dos fármacos.

Nos transplantes renais, a dose administrada é de 1 g por via oral ou intravenosa (em 2 h) 2 vezes/dia (2 g/dia). Doses maiores (1,5 g 2 vezes/dia, ou 3 g/dia) podem ser recomendadas para pacientes negros com transplantes de rim e para todos os pacientes que receberam transplantes cardíacos e de fígado. O MMF está sendo cada vez mais utilizado para uso “fora da bula” para lúpus sistêmico.

Toxicidade. Os efeitos tóxicos principais do MMF são gastrintestinais e hematológicos. Isso inclui leucopenia, aplasia eritrocitária

pura, diarreia e vômitos. Também há incidência mais alta de algumas infecções, principalmente sepse associada ao citomegalovírus; também relatou-se leucoencefalopatia multifocal progressiva em conjunção com a administração de MMF. A combinação do tacrolimo com o MMF tem sido associada à ativação de poliomavírus como o vírus BK, que pode causar nefrite intersticial difícil de ser distinguida da rejeição aguda (Hirsch e cols., 2002). Suspeita-se que a imunossupressão excessiva seja responsável por esse efeito adverso, não necessariamente essa combinação medicamentosa amplamente utilizada. O uso de micofenolato na gravidez está associado a anomalias congênitas e ao aumento do risco de perda da gravidez. As mulheres em idade fértil que tomam micofenolato devem usar contracepção eficaz.

Interações medicamentosas. Alguns pesquisadores estudaram as interações farmacológicas potenciais entre o MMF e vários outros fármacos utilizados comumente nos pacientes transplantados. Aparentemente, não há efeitos adversos causados pelo tratamento combinado com ciclosporina, sulfametoxazol-trimetoprima ou anticoncepcionais orais. Ao contrário da ciclosporina, o tacrolimo retarda a eliminação do MMF porque bloqueia a conversão do MPA em MPAG. Isso pode acentuar a toxicidade GI. A coadministração com antiácidos contendo hidróxido de alumínio ou magnésio diminui a absorção do MMF; por essa razão, esses fármacos não devem ser administrados simultaneamente. O MMF não deve ser administrado com colestiramina ou outros fármacos que afetem a circulação entero-hepática. Esses fármacos reduzem as concentrações plasmáticas do MPA, provavelmente por se ligarem ao MPA livre nos intestinos. O aciclovir e o ganciclovir podem competir com o MPAG pela secreção tubular e isso pode aumentar as concentrações sanguíneas deste último composto e também dos agentes antivirais; esse efeito pode ser agravado em pacientes com insuficiência renal.

Um comprimido de liberação lenta de MPA também está disponível. Ele não libera MPA sob condições ácidas (pH < 5) como no estômago, mas é altamente solúvel em pH neutro presente no intestino. O revestimento entérico resulta em atraso para atingir concentrações máximas de MPA e pode melhorar a tolerabilidade GI, embora os dados sejam esparsos e não convincentes (Darji e cols., 2008).

Outros agentes antiproliferativos e citotóxicos. Alguns dos agentes citotóxicos e antimetabólicos utilizados na quimioterapia do câncer (ver Capítulo 61) são imunossuppressores em virtude de sua ação nos linfócitos e nas outras células do sistema imune. Outros fármacos citotóxicos utilizados “fora da bula” como agentes imunossuppressores são o metotrexato, ciclofosfamida, talidomida e clorambucila. O metotrexato é usado no tratamento da doença enxerto *versus* hospedeiro, da artrite reumatoide e de alguns cânceres. A ciclofosfamida e a clorambucila são utilizados no tratamento da leucemia e de linfomas e de várias outras neoplasias malignas. A ciclofosfamida também é aprovada pelo FDA para síndrome nefrótica infantil e é amplamente usada no tratamento do lúpus eritematoso sistêmico grave e de outras vasculites como a granulomatose de Wegener. A leflunomida é um inibidor da síntese das pirimidinas indicado para o tratamento da artrite reumatoide dos adultos (Prakash e Jarvis, 1999). Esse fármaco foi considerado empiricamente útil ao tratamento da nefropatia do

poliomavírus detectada nos receptores de transplantes renais imunossuprimidos. Entretanto, não existem estudos controlados demonstrando sua eficácia em comparação com os pacientes de controle submetidos à interrupção ou redução da imunossupressão isolada para nefropatia do vírus BK. A leflunomida inibe a diidro-orotato desidrogenase, que faz parte da via envolvida na nova síntese das pirimidinas. Esse fármaco é hepatotóxico e pode causar lesão fetal quando administrado às gestantes.

Fingolimide (FTY720). Esse é o primeiro representante de um grupo novo de pequenas moléculas conhecidas como agonistas do receptor da esfingosina-1-fosfato (S1P-R) (Figura 35-1). Esse pró-fármaco receptor de S1P reduz a recirculação dos linfócitos do sistema linfático para a corrente sanguínea e os tecidos periféricos, inclusive as lesões inflamatórias e os enxertos de órgãos.

Usos terapêuticos. O fármaco não tem sido eficaz como esquemas padrão em experimentos de fase III e o desenvolvimento adicional do fármaco é limitado (Vincenti e Kirk, 2008).

Mecanismo de ação. Ao contrário dos outros agentes imunossupressores, o FTY720 atua fazendo com que os linfócitos “voltem para casa”. Esse fármaco sequestra especifica e reversivelmente os linfócitos do hospedeiro nos linfonodos e nas placas de Peyer e, desse modo, mantém essas células afastadas da circulação. Isso protege o enxerto do ataque mediado pelos linfócitos T. Embora o FTY720 sequestre os linfócitos, ele não inibe as funções das células B ou T. O fármaco é fosforilado pela esfingosina cinase-2 e o produto FTY720-fosfato é um agonista potente dos receptores do S1P. As alterações da circulação dos linfócitos induzidas pelo FTY720 certamente resultam dos seus efeitos nesses receptores.

Toxicidade. O efeito colateral mais comum do FTY720 — linfopenia — é previsto com base em seu efeito farmacológico e é plenamente reversível depois da interrupção do tratamento. Uma preocupação mais importante é o efeito cronotrópico negativo do FTY720 no coração, que foi detectado com a primeira dose em até 30% dos pacientes. Na maioria dos casos, a frequência cardíaca volta ao nível inicial dentro de 48 h, e nos demais casos volta ao normal nos dias subsequentes.

Anticorpos imunossupressores biológicos e proteína de fusão do receptor

Os anticorpos policlonais e monoclonais dirigidos contra os antígenos de superfície dos linfócitos são amplamente utilizados na profilaxia e no tratamento da rejeição dos transplantes de órgãos. Os antissoros policlonais são produzidos por injeções repetidas dos timócitos (GAT) ou linfócitos (globulina antilinfócitos, GAL) humanos em animais como cavalos, coelhos, ovelhas ou cabras e, em seguida, a fração das imunoglobulinas séricas é purificada. Embora sejam agentes imunossupressores altamente eficazes, essas preparações variam quanto à eficácia e à toxicidade de um lote para outro. O advento da tecnologia do hibridoma para produzir anticorpos monoclonais foi um avanço significativo da imunologia (Kohler e Milstein, 1975). Hoje, é possível produzir quantidades praticamente ilimitadas de um único anticorpo com especificidade definida (Figura 35-3). Esses reagentes

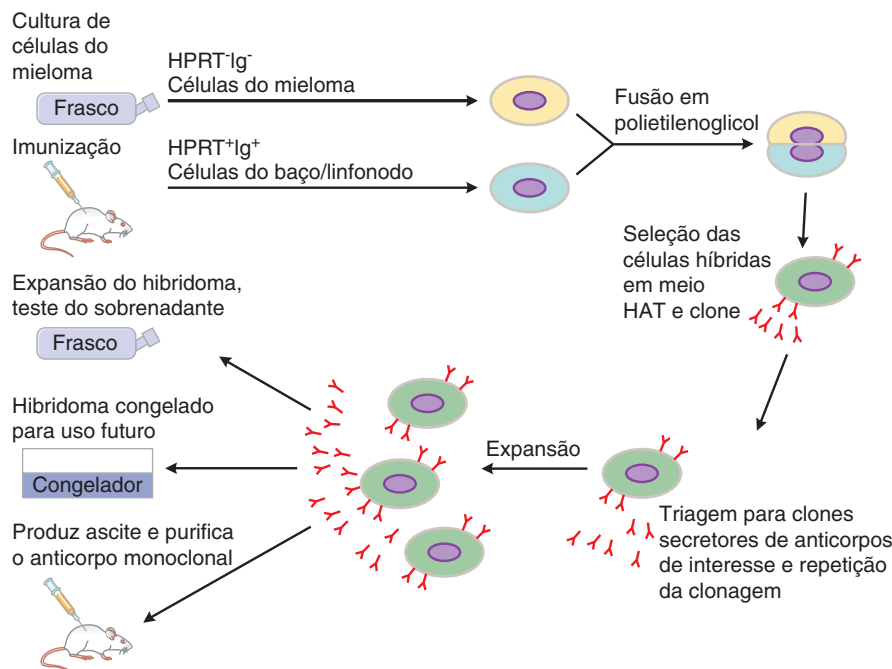


Figura 35-3 Geração de anticorpos monoclonais. Os camundongos são imunizados com o antígeno selecionado e o baço ou linfonodo é removido e as células B são separadas. Essas células B são combinadas com um mieloma de células B apropriadas, que foi escolhido por sua incapacidade de proliferar em meios suplementados com hipoxantina, aminopterina e timidina (HAT). Apenas os mielomas que se fundem com as células B podem sobreviver no meio enriquecido com HAT. Os hibridomas expandem-se em cultura. Em seguida, os hibridomas desejáveis são selecionados com base em uma técnica de triagem específica e clonados por diluição limitante. Os anticorpos monoclonais podem ser utilizados diretamente sob a forma de sobrenadantes ou líquido ascítico para fins experimentais, mas são purificados para uso clínico. HPRT, hipoxantina-guanina-fosforribosil transferase. (Reproduzida com autorização de Krensky AM e Clayberger C. Transplantation immunobiology. Em *Pediatric Nephrology*, 5th Ed. [Avner E.D., Harmon W.E., Niaudet P., eds] Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, 2004. [http://lww.com.]

monoclonais superaram os problemas associados à variabilidade de eficácia e toxicidade, que eram observados com os produtos policlonais; contudo, os anticorpos monoclonais são mais limitados em sua especificidade.

Os anticorpos de primeira geração monoclonais murinos foram substituídos por anticorpos monoclonais mais recentes humanizados ou completamente humanos que não possuem antigenicidade, têm meia-vida prolongada e podem ser mutagenizados, alterando sua afinidade a receptores Fc. Outra classe de agentes biológicos que está sendo desenvolvida para autoimunidade e transplante é a das proteínas de fusão do receptor. Esses agentes, em geral, consistem em domínios de ligação ao ligante de receptores ligados à região Fc de uma imunoglobulina (em geral IgG₁) promovendo uma meia-vida mais longa. Exemplos desses agentes incluem o abatacept (CTLA40Ig), discutido adiante em “Bloqueio coestimulador”. Assim, anticorpos policlonais e monoclonais, bem como proteínas de fusão do receptor, têm um papel na terapia imunossupressora.

Globulina antitimócitos

A GAT é uma gamaglobulina purificada a partir do soro de coelhos imunizados com timócitos humanos (Regan e cols., 1999). O produto é fornecido em uma preparação estéril desidratada sob baixas temperaturas para administração intravenosa depois da reconstituição com água estéril.

Mecanismo de ação. A GAT contém anticorpos citotóxicos que se ligam ao CD2, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD18, CD25, CD44, CD45 e às moléculas HLA das classes I e II presentes na superfície dos linfócitos T humanos (Bourdage e Hamlin, 1995). Os anticorpos esgotam os linfócitos circulantes por citotoxicidade direta (mediada por células e pelo complemento) e bloqueiam as funções dessas células por sua ligação às moléculas da superfície celular envolvidas na regulação da função linfocitária.

Indicações terapêuticas. A GAT é utilizada para induzir a imunossupressão, embora a única indicação aprovada seja o tratamento da rejeição aguda dos transplantes renais, desde que combinada com outros agentes imunossupressores (Mariat e cols., 1998). Os agentes exaurientes antilinfocitários não foram rigorosamente testados em experiências clínicas, nem estão aprovados para a indução da imunossupressão. Contudo, uma metanálise (Szczzech e cols., 1997) demonstrou que a indução com globulina antilinfocitária aumenta a sobrevida dos enxertos. O ciclo de tratamento com globulina antitimócitos geralmente é administrado aos pacientes de transplante renal com recuperação lenta da função do enxerto para evitar o tratamento precoce com inibidores nefrotóxicos da calcineurina e, dessa forma, facilitar a recuperação da lesão por reperfusão da isquemia. A dose recomendada para a rejeição aguda dos transplantes renais é de 1,5 mg/kg/dia (em 4-6 h) durante 7-14 dias. As contagens médias dos linfócitos T diminuem em torno do segundo dia de tratamento. A GAT também é utilizada na rejeição aguda de outros tipos de transplantes de órgãos e na profilaxia da rejeição (Wall, 1999).

Toxicidade. Os anticorpos policlonais são proteínas xenogênicas que podem produzir efeitos colaterais significativos, inclusive febre e calafrios com possibilidade de hipotensão. A pré-medicação com corticosteroides, paracetamol e/ou anti-histamínicos e a administração do antissoro por infusão lenta (em 4-6 h) por um vaso calibroso atenuam essas reações. Alguns pacientes podem desenvolver doença do soro e glomerulonefrite, mas a anafilaxia é uma complicação rara. As complicações hematológicas são leucopenia e trombocitopenia. Assim como ocorre com outros agentes imunossupressores, os riscos de desenvolver infecções e neoplasias aumentam, principalmente quando vários agentes imunossupressores são combinados. Nenhuma interação farmacológica foi descrita, mas alguns pacientes desenvolvem anticorpos contra a GAT, embora não impeçam sua administração repetida.

Anticorpos monoclonais

Anticorpos monoclonais anti-CD3. Os anticorpos dirigidos contra a cadeia ϵ do CD3, uma molécula trimérica situada ao lado do receptor das células T na superfície dos linfócitos T humanos, têm sido utilizados com eficácia significativa nos transplantes humanos desde os primeiros anos da década de 1980. O anticorpo monoclonal murino anti-CD3 humano original (IgG_{2a}) conhecido como muromonabe-CD3 ainda é utilizado para reverter os episódios de rejeição resistentes aos glicocorticoides (Cosimi e cols., 1981).

Mecanismo de ação. O muromonabe-CD3 liga-se à cadeia do CD3, um componente monomérico do complexo do receptor das células T envolvido no reconhecimento dos antígenos e na sinalização e proliferação celulares (Hooks e cols., 1991). O tratamento com esse anticorpo provoca a interiorização rápida do receptor das células T e, dessa forma, impede o reconhecimento subsequente dos antígenos. Logo depois da administração do anticorpo, há depleção e extravasamento da maioria das células T presentes na corrente sanguínea e nos órgãos linfoides periféricos como linfonodos e baço. Essa ausência de células T detectáveis nas regiões linfoides habituais é secundária à morte celular induzida pela ativação do complemento e à destruição celular induzida pela ativação, assim como à marginação das células T para dentro das paredes do endotélio vascular e sua redistribuição aos órgãos não linfoides como os pulmões. Além disso, o muromonabe-CD3 reduz a função das células T remanescentes, como se pode observar pela ausência de produção da IL-2 e pela redução profunda da produção de várias citocinas, possivelmente com exceção da IL-4 e da IL-10.

Usos terapêuticos. O muromonabe-CD3 está indicado para o tratamento da rejeição aguda dos transplantes de órgãos (Ortho Multicenter Transplant Study Group, 1985).

Esse anticorpo é fornecido em solução estéril contendo 5 mg por ampola. A dose recomendada é de 5 mg/dia (para os adultos; doses menores para as crianças) em injeção intravenosa única (menos de 1 minuto) durante 10-14 dias. Os níveis do anticorpo aumentam durante os primeiros 3 dias e depois ficam estabilizados. Os linfócitos T circulantes desaparecem da corrente sanguínea em alguns minutos depois da administração e reaparecem em aproximadamente uma semana depois da interrupção do tratamento. A administração repetida do muromonabe-CD3 causa imunização do paciente contra os determinantes murinos do anticorpo e isso pode neutralizar e anular sua eficácia imunossupressora (Jaffers e cols., 1983). Por

essa razão, o tratamento repetido com muromonabe-CD3 ou outros anticorpos monoclonais murinos geralmente é contraindicado. A utilização do muromonabe-CD3 na indução e no tratamento da rejeição diminuiu consideravelmente nos últimos cinco anos, tendo em vista sua toxicidade e a disponibilidade da GAT.

Toxicidade. O efeito colateral principal do tratamento anti-CD3 é a “síndrome da liberação de citocinas” (*Ortho Multicenter Transplant Study Group*, 1985). Em geral, essa síndrome começa 30 min depois da infusão do anticorpo (embora possa iniciar mais tarde) e pode persistir por horas. A ligação do anticorpo ao complexo receptor das células T, combinada com a ligação cruzada mediada pelo receptor Fc, constitui a base das propriedades ativadoras iniciais desse fármaco. A síndrome está associada e é atribuída aos níveis séricos elevados de citocinas (inclusive do fator α de necrose tumoral [TNF- α], IL-2, IL-6 e interferona- γ [IFN- γ]), que são liberadas pelas células T e/ou pelos monócitos ativados. Em vários estudos, os pesquisadores demonstraram que a produção do TNF- α era a causa principal da toxicidade (Herbelin e cols., 1995). Em geral, os sintomas são piores com a primeira dose e a frequência e gravidade diminuem com as doses subsequentes. As manifestações clínicas comuns dessa síndrome são febre alta, calafrios/rigores, cefaleia, tremores, náuseas/ vômitos, diarreia, dor abdominal, mal-estar, mialgias, artralgias e fraqueza generalizada. Entre as queixas menos comuns estão reações cutâneas e distúrbios cardiorrespiratórios e do sistema nervoso central (SNC), inclusive meningite asséptica. Outras complicações descritas foram edema pulmonar potencialmente fatal, síndrome da distrição respiratória do adulto, colapso cardiovascular, parada cardíaca e arritmias.

A administração de glicocorticoides antes da injeção do muromonabe-CD3 evita a liberação das citocinas e reduz significativamente as reações à primeira dose, sendo hoje um procedimento padronizado. As condições circulatórias dos pacientes também devem ser monitoradas com cuidado antes do tratamento; os esteroides e outros fármacos devem ser administrados previamente e o serviço deve dispor de recursos completos para reanimação imediata dos pacientes que recebem a primeira dose desse tratamento.

Outros efeitos tóxicos associados ao tratamento anti-CD3 são anafilaxia e infecções e neoplasias associadas à terapia imunossupressiva. A rejeição de “rebote” foi observada quando o tratamento com muromonabe-CD3 foi interrompido. Os tratamentos anti-CD3 podem ser limitados por anticorpos anti-idiotípicos ou antitumorais presentes no receptor.

Atualmente, o muromonabe-CD3 raramente é utilizado em transplantes. Ele foi substituído pela GAT e alentuzumabe.

Anticorpos anti-CD3 de última geração. Recentemente, pesquisadores desenvolveram anticorpos monoclonais anti-CD3 alterados geneticamente, que são “humanizados” para atenuar a ocorrência de respostas aos anticorpos e mutados para evitar sua ligação aos receptores Fc (Friend e cols., 1999). A justificativa para o desenvolvimento dessa nova geração de anticorpos monoclonais anti-CD3 é que eles poderiam induzir a imunomodulação seletiva sem os efeitos tóxicos associados ao tratamento com anticorpos monoclonais anti-CD3 convencionais. Nas primeiras experiências clínicas, um anticorpo monoclonal anti-CD3 humanizado que não se ligava aos receptores Fc reverteu a rejeição aguda dos aloenxertos renais sem causar a síndrome da liberação de citocinas depois da primeira dose. A eficácia clínica desses fármacos nas doenças autoimunes está sendo avaliada (Herold e cols., 2002).

Não se sabe se alguma das novas gerações de anti-CD3 será desenvolvida para uso em transplantes.

Anticorpos antirreceptor da IL-2 (anti-CD25). O daclizumabe (um anticorpo monoclonal quimérico IgG₁ humano/ região determinante da complementaridade murina [CDR] humanizado) e o basiliximabe (um anticorpo monoclonal quimérico murino-humano) têm sido produzidos pela tecnologia do DNA recombinante (Wiseman e Faulds, 1999). O anticorpo composto daclizumabe consiste em domínios humanos constantes (90%) da IgG₁ e regiões estruturais variáveis do anticorpo contra mieloma Eu e CDR murino (10%) do anticorpo anti-Tac.

Mecanismo de ação. O daclizumabe tem afinidade ligeiramente menor do que o basiliximabe, mas sua meia-vida é mais longa (20 dias). O mecanismo de ação exato dos mAb anti-CD25 não está totalmente esclarecido, mas provavelmente resulta da ligação dos mAb anti-CD25 ao receptor da IL-2 presente na superfície dos linfócitos T ativados, mas não das células T em repouso (Vincenti e cols., 1998; Amlot e cols., 1995).

A depleção significativa das células T não parece desempenhar um papel significativo no mecanismo de ação desses mAb. Entretanto, outros mecanismos de ação podem mediar o efeito desses anticorpos. Em um estudo com pacientes tratados com daclizumabe, houve redução moderada dos linfócitos circulantes que se coravam com 7G7, um anticorpo conjugado à fluoresceína que liga-se a um epítipo diferente da cadeia α , que é reconhecido e ao qual se liga o daclizumabe (Vincenti e cols., 1998). Resultados semelhantes foram obtidos nos estudos com basiliximabe (Amlot e cols., 1995). Essas observações indicam que o tratamento com mAb anti-IL-2R resulta na redução relativa da expressão da cadeia α , seja pela supressão dos linfócitos recobertos ou pela modulação das cadeias α mediada pela expressão reduzida ou pela disseminação aumentada. Recentemente, também surgiram evidências de que a cadeia β possa ser hiporregulada pelo anticorpo anti-CD25. Evidências recentes sugerem que as células reguladoras T são transitoriamente suprimidas durante a terapia com anti-CD25 (Bluestone e cols., 2008).

Usos terapêuticos. Os anticorpos monoclonais antirreceptor da IL-2 são utilizados na profilaxia da rejeição aguda dos transplantes em pacientes adultos. Existem duas preparações anti-IL-2R para uso clínico em pacientes de transplante: daclizumabe e basiliximabe (Vincenti e cols., 1998).

Nas experiências da fase III, o daclizumabe foi administrado em cinco doses (1 mg/kg por via intravenosa em 15 min, diluídos em 50-100 mL de soro fisiológico) iniciadas pouco antes da operação e, em seguida, a intervalos quinzenais. A meia-vida do daclizumabe foi de 20 dias, resultando na saturação do IL-2R α dos linfócitos circulantes por até 120 dias após o transplante. Nessas experiências, o daclizumabe foi utilizado em conjunto com os esquemas imunossupressores de manutenção (ciclosporina, azatioprina e esteroides; ciclosporina e esteroides). Mais tarde, o daclizumabe foi empregado com sucesso em um esquema triplice de manutenção — com ciclosporina ou tacrolimo, esteroides e MMF em substituição à azatioprina (Pescovitz e cols., 2003). Nas experiências da fase III, o basiliximabe foi administrado na dose invariável de 20 mg antes da operação e

nos dias 0 e 4 após o transplante (Kahan e cols., 1999). Esse esquema com basiliximabe resultou em concentrações $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$, que foram suficientes para saturar os IL-2R dos linfócitos circulantes por 25-35 dias após o transplante.

A meia-vida do basiliximabe foi de sete dias. Nas experiências da fase III, o basiliximabe mostrou-se utilizado com um esquema de manutenção à base de ciclosporina e prednisona. Em um estudo randômico, o basiliximabe foi seguro e eficaz quando utilizado em um esquema de manutenção à base de ciclosporina, MMF e prednisona (Lawen e cols., 2000).

Atualmente, não existem marcadores ou testes que monitorem a eficácia do tratamento com anti-IL-2R. A saturação das cadeias α dos linfócitos circulantes durante o tratamento com mAb anti-IL-2R não prevê a ocorrência de rejeição. A duração do bloqueio do IL-2R pelo basiliximabe foi semelhante nos pacientes com ou sem episódios de rejeição aguda (34 ± 14 dias *versus* 37 ± 14 dias, média + DP) (Kovarik e cols., 1999). Em outra experiência com daclizumabe, os pacientes com rejeição aguda apresentavam seus linfócitos circulantes e intraenxertos com IL-2R saturados (Vincenti e cols., 2001). Uma explicação possível é que os pacientes que rejeitam os enxertos apesar do bloqueio com anti-IL-2R o fazem por um mecanismo que independe da via da IL-2, tendo em vista a redundância de receptores para outras citocinas (*i.e.*, IL-7, IL-15).

Toxicidade. Nenhuma síndrome de liberação das citocinas foi observada com esses anticorpos, mas podem ocorrer reações anafiláticas. Embora os distúrbios linfoproliferativos e as infecções oportunistas possam ocorrer, como se observa com os agentes exaurientes antilinfocitários, a incidência associada ao tratamento com anti-CD25 parece ser acentuadamente baixa. Nenhuma interação farmacológica significativa foi associada ao uso dos anticorpos antirreceptor da IL-2 (Hong e Kahan, 1999).

Alentuzumabe. O alentuzumabe é um mAb humanizado aprovado para utilização no tratamento da leucemia linfocítica crônica. O alvo desse anticorpo é o CD52, uma glicoproteína expressa nos linfócitos, monócitos, macrófagos e células destruidoras naturais; por essa razão, o alentuzumabe causa linfocitólise extensiva por induzir a apoptose das células marcadas. Esse agente tem sido utilizado em alguns casos de transplante renal, porque produz depleção prolongada das células B e T e possibilita a redução das doses dos outros fármacos. Nenhum estudo controlado de grande porte avaliou a eficácia ou a segurança desse anticorpo. Embora os resultados de curto prazo sejam promissores, é necessário realizar mais experiências clínicas antes que o alentuzumabe seja incorporado ao arsenal clínico disponível aos pacientes de transplante.

Reagentes anti-TNF. O TNF foi implicado na patogenia de várias doenças imunomediadas, intestinais, da pele e das articulações. Por exemplo, os pacientes com artrite reumatoide apresentam níveis altos do TNF- α em suas articulações, enquanto os pacientes com doença de Crohn têm concentrações altas dessa citocina nas fezes. Consequentemente, inúmeros agentes anti-TNF foram desenvolvidos para o tratamento desses distúrbios.

O infliximabe é um anticorpo monoclonal quimérico anti-TNF- α que contém uma região humana constante e uma região murina variável. Ele se liga com alta afinidade ao TNF- α e evita que a citocina ligue-se a seus receptores.

Em uma experiência, o infliximabe combinado com metotrexato melhorou os sinais e os sintomas da artrite reumatoide com eficácia maior do que a obtida apenas com metotrexato. Os pacientes com doença de Crohn em atividade, que não tinham respondido a outros tratamentos imunossuppressores, também melhoraram quando tratados com infliximabe, inclusive no que se refere às fistulas associadas à doença. O infliximabe foi aprovado nos EUA para o tratamento dos sinais e sintomas da artrite reumatoide e também é usado em combinação com o metotrexato para pacientes que não apresentam melhora ao tratamento com apenas esse fármaco. O infliximabe também foi aprovado para o tratamento dos sinais e sintomas da doença de Crohn moderada a grave em pacientes que não melhoraram com o tratamento convencional, assim como para reduzir o número de fistulas com drenagem nos pacientes com doença de Crohn (ver Capítulo 47). Outras indicações aprovadas pelo FDA incluem espondilite anquilosante, psoríase em placas, artrite psoriática e colite ulcerativa. Um em cada seis pacientes tratados com infliximabe desenvolve uma reação à infusão, que se caracteriza por febre, urticária, hipotensão e dispnéia 1-2 h após a administração do anticorpo. O desenvolvimento de anticorpos antinucleares e raramente uma síndrome semelhante ao lúpus foram descritos depois do tratamento com infliximabe.

Embora não seja um anticorpo monoclonal, o etanercepte tem mecanismo de ação semelhante ao do infliximabe, tendo em vista que também tem como alvo o TNF- α . O etanercepte contém a porção de acoplamento do ligando de um receptor do TNF- α fundido à porção Fc da IgG₁ humana e liga-se ao TNF- α impedindo que ele interaja com seus receptores. Nos EUA, o etanercepte foi aprovado para o tratamento dos sintomas da artrite reumatoide dos pacientes que não melhoraram com outras terapias, bem como para o tratamento de espondilite anquilosante, psoríase em placas, artrite idiopática juvenil poliarticular e artrite psoriática. O etanercepte pode ser utilizado junto com metotrexato nos pacientes que não responderem adequadamente ao tratamento apenas com este último fármaco. Reações no local da injeção (ou seja, eritema, comichão, dor ou inchaço) podem ocorrer em mais de um terço dos pacientes tratados com etanercepte.

O adalimumabe é outro agente anti-TNF para uso intravenoso. Esse anticorpo monoclonal IgG₁ humano recombinante foi criado pela tecnologia de disposição de fagos e aprovado para o tratamento da artrite reumatoide, espondilite anquilosante, doença de Crohn, artrite idiopática juvenil, psoríase em placas e artrite psoriática.

Toxicidade. Todos os agentes anti-TNF (ou seja, infliximabe, etanercepte, adalimumabe) aumentam o risco de infecções graves, linfomas e outras neoplasias malignas. Por exemplo, linfomas de células T hepatosplênicas fatais foram relatados em pacientes adolescentes e adultos jovens com doença de Crohn tratados com infliximabe juntamente com azatioprina ou 6-mercaptopurina.

Inibição de IL-1

Os níveis plasmáticos de IL-1 são aumentados em pacientes com inflamação ativa (Moltó e Olivé, 2009; ver também Capítulo 34). Além do antagonista do receptor IL-1 (IL-1RA) de ocorrência natural, vários antagonistas dos receptores de IL-1 estão em desenvolvimento e alguns

foram aprovados para uso clínico. O anakinra é uma forma não glicosilada, recombinante, aprovada pelo FDA de IL-1RA para o tratamento de doença articular na artrite reumatoide. Pode ser usado isoladamente ou em combinação com agentes anti-TNF, como o etanercepte, o infliximabe ou o adalimumabe. O canacinumabe é um anticorpo monoclonal IL-1 β aprovado pelo FDA em junho de 2009 para síndromes periódicas associadas a crioprina (CAPS), um grupo de doenças inflamatórias raras, hereditárias, associadas à superprodução de IL-1, que inclui as síndromes autoinflamatória ao frio familiar e de Muckle-Wells (Lachmann e cols., 2009). O canacinumabe também está sendo avaliado para o uso na doença pulmonar obstrutiva crônica (Church e cols., 2009). O rilonacepte (IL-1 TRAP) é um outro bloqueador de IL-1 (uma proteína de fusão que se liga a IL-1) que agora está sendo avaliado em um estudo de fase 3 para gota (Terkeltaub e cols., 2009). O IL-1 é um mediador inflamatório da dor articular associada a níveis elevados de cristais de ácido úrico.

Inibição do antígeno 1 associado a função linfocitária (LFA-1)

Efalizumabe. O efalizumabe é um mAb IgG₁ humanizado dirigido contra a cadeia CD11a do antígeno 1 associado à função linfocitária (LFA-1). Esse anticorpo liga-se ao LFA-1 e impede a interação do LFA-1 com a molécula de adesão intercelular (ICAM) bloqueando a aderência, a circulação e a ativação dos linfócitos T.

O tratamento pré-transplante com anti-CD11a prolongou a sobrevida dos aloenxertos de coração e pele em camundongos e dos aloenxertos cardíacos em macacos (Nakakura e cols., 1996). Um experimento randomizado multicêntrico de um mAb murino anti-ICAM-1 não foi capaz de reduzir a incidência da rejeição aguda ou melhorar a função tardia dos transplantes de rim cadavéricos (Salmela e cols., 1999). Isso pode ter sido devido à natureza murina do mAb ou à redundância das ICAM. O efalizumabe também foi aprovado para os pacientes com psoríase. Em um ensaio de fase aberta* das fases I/II sobre variação posológica com doses repetidas utilizadas em vários centros de pesquisa (dose de 0,5 mg/kg ou 2 mg/kg), o efalizumabe foi administrado por via subcutânea 12 semanas após os transplantes renais (Vincenti e cols., 2001; Vincenti e cols., 2007). Essas duas doses do efalizumabe reduziram a incidência da rejeição aguda. Estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos demonstraram que o efalizumabe produziu saturação e modulação de 80% dos receptores CD11a em 24 h após o início do tratamento. Em um subgrupo de 10 pacientes tratados com a dose mais alta de efalizumabe (2 mg/kg) e doses plenas de ciclosporina, MMF e esteroides, três pacientes desenvolveram doenças linfoproliferativas após os transplantes. Também ocorreu leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) durante o tratamento com efalizumabe. Embora o efalizumabe pareça ser um agente imunossupressor eficaz, pode ser mais conveniente utilizá-lo em doses mais baixas e

* N. de R.T. Tipo de ensaio clínico em que não há ocultação. Ambos, os pesquisadores e os pesquisadores sabem o que está sendo administrado. Este tipo de ensaio provavelmente incluirá outras fases com ocultação.

com um esquema imunossupressor que evite o uso dos inibidores da calcineurina. Vários experimentos estão sendo realizados com efalizumabe em transplantes renal, hepático e de células da ilhota.

Alefaccepte

O alefacepte é uma proteína de fusão humana LFA-3-IgG1. A porção de LFA-3 do alefacepte liga-se ao CD2 nos linfócitos T, bloqueando a interação entre o LFA-3 e CD2 e interferindo na ativação de células T. O alefacepte é aprovado pelo FDA para uso no tratamento da psoríase.

O tratamento com alefacepte demonstrou produzir uma redução dependente da dose em células T de memória efetora (CD45, RO+), mas não em células virgens (CD45 RA+). Este efeito tem sido relacionado com a sua eficácia na doença psoriática e é de grande interesse no transplante, porque as células T de memória efetora têm sido associadas a rejeição resistente ao bloqueio da coestimulação e resistente à indução deplecional. O alefacepte retarda a rejeição de transplante cardíaco em primatas não humanos (PNH) e recentemente demonstrou ter um potencial sinérgico quando utilizado com bloqueio de coestimulação e/ou esquemas baseados no sirolimo em PNH (Vincenti e Kirk, 2008). Um estudo multicêntrico, de grupos paralelos, aberto, randomizado de fase II estão em andamento atualmente com o intuito de avaliar a segurança e a eficácia da terapia de manutenção com alefacepte em receptores de transplante renal.

Células B como alvo

A maioria dos avanços em transplantes pode ser atribuída a medicamentos destinados a inibir as respostas de células T. Como resultado, a rejeição aguda mediada por células T não mais representa grande problema, enquanto as respostas mediadas por células B, como a rejeição mediada por anticorpos e outros efeitos de anticorpos doador-específicos, tornaram-se mais evidentes. Assim, vários agentes, tanto os agentes biológicos quanto os de pequenas moléculas com efeitos específicos de células B, estão sendo considerados atualmente para o desenvolvimento em transplantes, como anticorpos monoclonais humanizados para CD20 e inibidores dos dois fatores de ativação de células B BLYS e APRIL e seus respectivos receptores.

TOLERÂNCIA

A imunossupressão acarreta riscos intrínsecos de infecções oportunistas e tumores secundários. Por essa razão, o objetivo último das pesquisas com transplante de órgãos e doenças autoimunes é induzir e manter a tolerância imunológica, ou o estado ativo de não reatividade aos antígenos específicos (Krensky e Clayberger, 1994). Se fosse possível, a tolerância representaria a cura definitiva dos distúrbios descritos anteriormente nessa seção sem os efeitos colaterais das várias modalidades de tratamento imunossupressor. Os inibidores da calcineurina impedem a indução de tolerância em alguns modelos pré-clínicos, mas não em todos (Van Parijs e Abbas, 1998). Nesses modelos, o sirolimo não impede a tolerância e pode até mesmo facilitar a sua indução (Li e cols., 1998). Várias outras abordagens

promissoras estão sendo avaliadas em experiências clínicas. Como ainda são experimentais, a seguir apresentaremos uma discussão resumida sobre essas abordagens.

Bloqueio coestimulatório. A indução das respostas imunes específicas pelos linfócitos T depende de dois sinais: um estímulo específico do antígeno *via* receptor das células T e um sinal coestimulatório gerado pela interação das moléculas como o CD28 presente nos linfócitos T e CD80 e CD86 encontradas nas células apresentadoras de antígenos (Figura 35-4; Khoury e cols., 1999).

Em estudos pré-clínicos, a inibição do sinal coestimulatório mostrou induzir tolerância (Weaver e cols., 2008). As abordagens experimentais para inibir a coestimulação incluem uma molécula proteica de fusão recombinante, CTLA4-Ig, e mAbs anti-CD80 e/ou anti-CD86. Os anticorpos h1F1 e h3D1 são humanizados mAb anti-

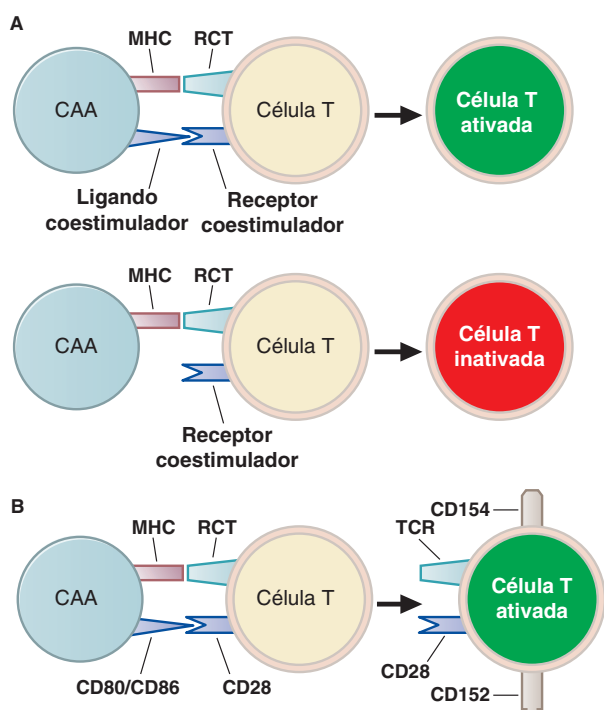


Figura 35-4 Coestimulação. **A.** Dois sinais são necessários à ativação das células T. O sinal 1 é transmitido *via* receptor das células T (RCT), enquanto o sinal 2 depende de um par coestimulatório formado pelo ligando e seu receptor. Esses dois sinais são necessários à ativação dos linfócitos T. Na ausência do sinal 2, o sinal 1 resulta em células T inativadas. **B.** Uma via coestimulatória importante envolve o CD28 presente na célula T e o B7-1 (CD80) e B7-2 (CD86) encontrados nas células apresentadoras de antígeno (CAA). Depois da ativação da célula T, ela expressa outras moléculas coestimulatórias. O CD152 é o ligando do CD40, que interage com o CD40 para formar um par coestimulatório. O CD154 (CTLA4) interage com o CD80 e o CD86 para arrefecer ou inibir a resposta imune. Os anticorpos contra CD80, CD86 e CD152 estão sendo avaliados como agentes terapêuticos potenciais. A CTLA4-Ig, uma proteína quimérica formada por parte da molécula de uma imunoglobulina e parte do CD154, também foi avaliada como agente terapêutico. (Adaptada com autorização de Clayberger C., e Krensky, A.M. *Mechanisms of allograft rejection*. Em: *Immunologic Renal Diseases*. (Nelson, E.G. e Couser, W.G. eds) Lippincott-Raven, Filadélfia, 2001. (<http://lww.com>).)

CD80 e anti-CD86, respectivamente. *In vitro*, o h1F1 e o h3D1 bloquearam a proliferação das células T dependente de CD28 e reduziram as reações dos linfócitos mistos. Esses mAb devem ser utilizados simultaneamente, porque o CD80 ou o CD86 são suficientes para estimular as células T por meio do CD28. Nos primatas não humanos, estudos demonstraram que os mAb anti-CD80 e anti-CD86 foram comprovadamente eficazes no transplante renal, seja em monoterapia ou em combinação com esteroides ou ciclosporina (Weaver e cols., 2008), mas não induziram tolerância duradoura. Um estudo da fase I com h1F1 e h3D1 em receptores de transplantes renais avaliou pacientes que recebiam tratamento de manutenção com ciclosporina, MMF e esteroides (Vincenti, 2002). Embora os resultados desse estudo tenham demonstrado que h1F1 e h3D1 são relativamente seguros e possivelmente eficazes, o desenvolvimento clínico não foi mais profundamente pesquisado.

A CTLA4-Ig (abatacepte) contém a região de ligação do CTLA4, que é um homólogo do CD28, além da região constante da IgG₁ humana. A CTLA4-Ig inibe competitivamente o CD28. Vários estudos com animais confirmaram a eficácia da CTLA4-Ig como inibidor das respostas aloimunes, assegurando o sucesso dos transplantes de órgãos. Mais recentemente, estudos demonstraram que a CTLA4-Ig foi eficaz no tratamento da artrite reumatoide. Contudo, a CTLA4-Ig foi menos eficaz quando utilizada em modelos de transplante renal em primatas não humanos. O belatacepte (LEA29Y) (Figura 35-5) é uma CTLA4-Ig de segunda geração com duas substituições de aminoácidos. O belatacepte tem maior afinidade com CD80 (duas vezes) e com CD86 (quatro vezes), o que resulta na tendência de aumentar em 10 vezes a potência *in vitro*, em comparação com a CTLA4-Ig. Estudos pré-clínicos com transplantes renais em primatas não humanos demonstraram que o belatacepte não induziu tolerância, mas prolongou a sobrevivência dos enxertos.

Em um experimento clínico de fase II de grande porte, o belatacepte foi administrado por via intravenosa inicialmente a cada duas semanas e depois a cada 4 ou 8 semanas sem inibidores da

Parte extracelular do CTLA4 (CD152)

Mutações nas posições 29 e 105 conferem maior potência

Fragmento do domínio Fc da IgG1

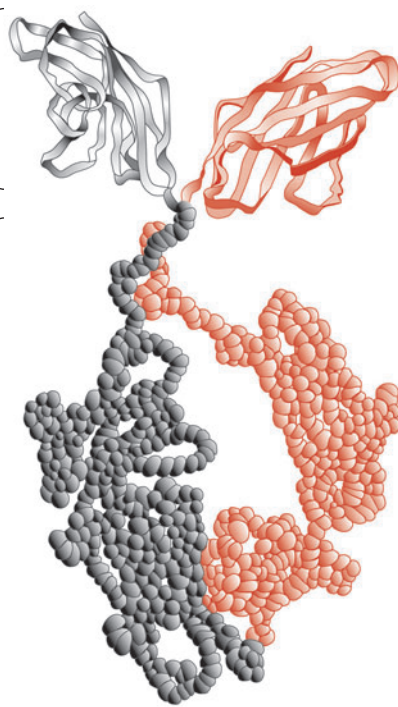


Figura 35-5 Estrutura do belatacepte, um congênere da CTLA4-Ig. Ver detalhes no texto e na Figura 35-4.

calcineurina e comparado a um esquema baseado na ciclosporina (Vincenti e cols., 2005). O belatacepte apresentou eficácia comparável à ciclosporina, mas esteve associado a melhor função renal. Relatos recentes de experimentos de fase III mostram resultados semelhantes aos de fase II, exceto que o esquema mais intenso não era mais eficaz que o esquema de menor intensidade, mas foi associado a mais infecções e a doença linfoproliferativa pós-transplante (DLPPT) (Emamaullee e cols., 2009). Devido ao risco de DLPPT, pacientes negativos para EBV não devem ser tratados com belatacepte. Em breve, o belatacepte poderá ser aprovado para terapia de manutenção biológica em transplante renal.

Uma segunda via coestimulatória envolve a interação do CD40 expresso pelas células T ativadas com o ligando do CD40 (CD154) presente nas células B, no endotélio e/ou nas células apresentadoras de antígeno (Figura 35-4). Entre as indicações propostas para o tratamento com anticorpo anti-CD154 está o bloqueio da expressão do B7 induzida pela ativação imune. Dois anticorpos monoclonais anti-CD154 humanizados foram utilizados em experiências clínicas com transplante renal e doenças autoimunes. Entretanto, o desenvolvimento desses anticorpos está suspenso porque houve eventos tromboembólicos associados. Uma abordagem alternativa para bloquear a interação CD154-CD40 é desenvolver anticorpos monoclonais contra o CD40. Esses anticorpos estão sendo pesquisados em experimentos no linfoma não Hodgkin, mas provavelmente também são desenvolvidos para autoimunidade e transplantes.

Quimerismo com as células do doador

Outra abordagem promissora é a indução de quimerismo (coexistência de células de duas linhas genéticas em um mesmo indivíduo) por meio de qualquer um dos vários protocolos que inicialmente arrefecem ou eliminam a função imune do beneficiário com radiação ionizante, fármacos como a ciclofosfamida e/ou anticorpos e, então fornecem uma nova fonte à função imune por meio da transferência adotiva (transfusão) de medula óssea ou células-tronco hematopoiéticas (Starzl e cols., 1997). Com a reconstituição da função imune, o receptor não mais reconhece como “estranhos” os antígenos novos apresentados durante um período crítico. Essa tolerância é duradoura e tem menos tendência de ser complicada pelo uso dos inibidores da calcineurina. Embora as abordagens mais promissoras nessa área tenham sido os tratamentos para promover o desenvolvimento de macroquimerismo ou quimerismo misto, no qual quantidades significativas de células do doador estão presentes na circulação, estudos também demonstraram que algumas abordagens de microquimerismo foram promissoras no desenvolvimento de tolerância duradoura.

HLA solúvel

No período que precedeu à introdução da ciclosporina, estudos demonstraram que as transfusões sanguíneas estavam associadas à melhora do prognóstico dos pacientes que recebiam transplantes renais (Opelz e Terasaki, 1978). Essas observações deram origem aos protocolos de transfusões doador-específicas, que asseguravam prognósticos mais favoráveis (Opelz e cols., 1997). Contudo, depois da introdução da ciclosporina, esses efeitos das transfusões sanguíneas desapareceram, provavelmente devido à eficácia desse fármaco no bloqueio da ativação dos linfócitos T. No entanto, a existência de efeitos facilitadores da tolerância com as transfusões é irrefutável. É possível que esse efeito seja devido às moléculas HLA presentes na superfície das células ou em formas solúveis. Recentemente, estudos demonstraram que o HLA solúvel e os peptídeos correspondentes às sequências lineares das moléculas HLA induziram tolerância imunológica em modelos animais por meio de diversos mecanismos (Murphy e Kresnky, 1999).

Antígenos

Antígenos específicos fornecidos sob várias formas (geralmente na forma de peptídeos) induzem tolerância imunológica em modelos pré-clínicos de diabetes melito, artrite e esclerose múltipla. Atualmente, estão sendo realizadas experiências clínicas com essas abordagens. Na última década, presenciamos uma revolução em nossos conhecimentos sobre a base da tolerância imunológica. Hoje, está bem demonstrado que a ligação do complexo antígeno/MHC ao complexo CD3/receptor das células T, combinada com sinais coestimulatórios solúveis e ligados à membrana, inicia uma série de eventos sinalizadores que resultam em imunidade ativa. Além disso, a resposta imune é regulada por diversos eventos de sinalização negativa, que controlam a sobrevivência e a expansão das células. Pela primeira vez, estudos *in vitro* e pesquisas pré-clínicas *in vivo* demonstraram que é possível inibir seletivamente as respostas imunes aos antígenos específicos, sem a toxicidade associada aos tratamentos imunossupressores estabelecidos (Van Parijs e Abbas, 1998). Com essas descobertas, surgiram abordagens promissoras às terapias imunes específicas para tratar grande variedade de distúrbios imunes, desde as doenças autoimunes até a rejeição dos transplantes. Esses novos tratamentos têm a vantagem de combinar fármacos que têm como alvo o sinal primário mediado pelo receptor das células T, seja por meio do bloqueio das interações entre a célula e o receptor de superfície ou da inibição dos eventos iniciais da transdução dos sinais. No futuro, os fármacos serão combinados com tratamentos que bloqueiam de modo eficaz a coestimulação para evitar a expansão e a diferenciação das células que foram expostas ao antígeno, ao mesmo tempo em que asseguram as condições não inflamatórias.

IMUNOESTIMULAÇÃO

Princípios gerais

Ao contrário dos agentes imunossupressores que inibem a resposta imune na rejeição aos transplantes e na autoimunidade, pesquisadores desenvolveram alguns agentes imunoestimuladores que são aplicáveis às infecções, à imunodeficiência e ao tratamento do câncer. Os problemas associados a esses fármacos são os efeitos sistêmicos (generalizados) em um extremo ou a eficácia limitada em outro.

Imunoestimuladores

Levamisol. O levamisol foi sintetizado originalmente como antihelmíntico, mas parece “restaurar” a função imune deprimida dos linfócitos B e T, dos monócitos e dos macrófagos. A única indicação clínica desse fármaco é no tratamento coadjuvante com 5-fluoruracila depois da ressecção cirúrgica dos pacientes com câncer de cólon no estágio C de Duke (Moertel e cols., 1990). Devido a seu risco de agranulocitose fatal, o levamisol foi retirado do mercado nos EUA em 2005.

Talidomida. A talidomida é mais conhecida pelas anomalias congênitas potencialmente fatais que causou quando administrada em gestantes. Por essa razão, a talidomida está disponível apenas em um programa de distribuição controlada e só pode ser prescrita por médicos

especialmente registrados, que compreendem os riscos de teratogenicidade se o fármaco for utilizado durante a gravidez. *A talidomida nunca deve ser utilizada por mulheres grávidas ou que possam engravidar durante o tratamento.* No entanto, esse fármaco está indicado para o tratamento dos pacientes com eritema nodoso (Capítulo 56) e mieloma múltiplo. Além disso, tem um *status* de fármaco órfão para infecções micobacterianas, doença de Crohn, consunção associada ao HIV, sarcoma de Kaposi, lúpus, mielofibrose, neoplasias cerebrais malignas, hanseníase, doença do enxerto *versus* hospedeiro e úlceras aftosas.

Seu mecanismo de ação não está claro (ver Figura 62-4). Os efeitos imunológicos relatados variam substancialmente sob diferentes condições. Por exemplo, relatou-se que a talidomida diminui o TNF- α circulante em pacientes com eritema nodoso lepromatoso, mas pode aumentá-lo em pacientes soropositivos para o HIV. Alternativamente, tem sido sugerido que o fármaco afeta a angiogênese (Paravar e Lee, 2008). O efeito antiTNF- α levou a sua avaliação como um tratamento para artrite reumatoide refratária grave.

Lenalidomida. A lenalidomida, 3-(4-amino-1-oxo-1, 3-diidro-2-H-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona, é um análogo da talidomida com propriedades imunomoduladoras e antiangiogênicas. A lenalidomida é aprovada pelo FDA para o tratamento de pacientes com anemia dependente de transfusões devido ao risco baixo ou intermediário de síndromes mielodisplásicas associado a uma anormalidade citogenética de supressão de 5q com ou sem anormalidades citogenéticas adicionais.

A dose inicial habitual é de 10 mg/dia. Pelo fato de a lenalidomida provocar neutropenia e trombocitopenia significativas em quase todos os pacientes, eles devem ser rigorosamente monitorados com hemogramas semanais e a dose de lenalidomida ajustada de acordo com as informações do rótulo. A lenalidomida também está associada a um risco significativo de trombose venosa profunda. A lenalidomida carrega o mesmo risco de teratogenicidade da talidomida, e a gravidez deve ser evitada. A disponibilidade da lenalidomida é limitada a um programa de distribuição especial administrado pelo fabricante.

Bacilo de Calmette-Guérin (BCG). Os bacilos vivos BCG são obtidos de uma cultura viva e atenuada do *Mycobacterium bovis* da cepa Calmette e Guérin, que induz uma reação granulomatosa no local da aplicação. Por mecanismos desconhecidos, esse produto é ativo contra tumores e está indicado para o tratamento e a profilaxia do carcinoma *in situ* da bexiga e para a profilaxia dos tumores papilares recorrentes nos estágios Ta e/ou T1 depois da ressecção transuretral (Patard e cols., 1998). Entre os efeitos adversos estão hipersensibilidade, choque, calafrios, febre, mal-estar e doença por imunocomplexo.

Citocinas recombinantes

Interferonas. Embora as interferonas (α , β e γ) tenham sido reconhecidas inicialmente por sua atividade antiviral,

elas também possuem atividades imunomoduladoras importantes (Ransohoff, 1998). As interferonas ligam-se a receptores específicos da superfície celular, que iniciam uma série de eventos intracelulares: indução de algumas enzimas, inibição da proliferação celular e potencialização das atividades imunes, inclusive aumento da fagocitose pelos macrófagos e estimulação da citotoxicidade específica pelos linfócitos T.

A IFN- α -2b recombinante é obtida da *Escherichia coli* por expressão recombinante. Esse fármaco faz parte de uma família de pequenas proteínas de ocorrência natural com pesos moleculares entre 15.000 e 27.600 Da, que são produzidas e secretadas pelas células em resposta às infecções virais e outros estímulos. A IFN- α -2b está indicada para o tratamento de vários tumores, inclusive tricoleucemia, melanoma maligno, linfoma folicular e sarcoma de Kaposi associado à Aids (Sinkovics e Horvath, 2000). Outras indicações são doenças infecciosas, hepatite B crônica e condiloma acuminado. Além disso, a interferona alfa-2b é fornecida em combinação com a *ribavirina* para o tratamento da hepatite C crônica dos pacientes com função hepática compensada, que ainda não foram tratados com IFN- α -2b ou que tiveram recidivas depois do tratamento com este último fármaco (Lo Iacono e cols., 2000).

Os efeitos adversos mais comuns depois da administração da IFN- α -2b são sintomas semelhantes a gripe, inclusive febre, calafrios e cefaleia. Reações adversas envolvendo o sistema cardiovascular (hipotensão, arritmias e raramente cardiomiopatia e infarto do miocárdio) e o SNC (depressão, confusão) são efeitos colaterais menos frequentes. Todas as interferonas α têm, nas caixas, advertências que alertam para a possibilidade de desenvolvimento de hipertensão pulmonar.

A IFN- γ -1b é um polipeptídeo recombinante que ativa os fagócitos e induz a produção de metabólitos do oxigênio por essas células, que são tóxicas para alguns microrganismos. Esse fármaco está indicado para reduzir a frequência e a gravidade das infecções associadas à doença granulomatosa crônica e para retardar o tempo da progressão para osteopetrose maligna grave. A IFN- γ -1b não é eficaz e pode aumentar a mortalidade em pacientes com fibrose pulmonar idiopática. As reações adversas são febre, cefaleia, erupções, fadiga, distúrbios GI, anorexia, emagrecimento, mialgia e depressão.

A IFN- β -1a é uma glicoproteína recombinante com 166 aminoácidos, enquanto a IFN- β -1b é uma proteína recombinante com 165 aminoácidos, ambas com propriedades antivirais e imunomoduladoras. Esses dois tipos de interferona foram aprovados pelo FDA para o tratamento da EM recidivante com o objetivo de reduzir a frequência das exacerbações clínicas (ver “Esclerose Múltipla”). O mecanismo de ação desses fármacos na EM é desconhecido. Sintomas semelhantes a gripe (p. ex., febre, calafrios, mialgia) e reações no local da injeção são os efeitos adversos mais comuns.

No Capítulo 58, há discussões mais detalhadas sobre a utilização desses fármacos e de outros tipos de interferonas no tratamento das doenças virais.

Interleucina-2. A IL-2 recombinante humana (*aldesleucina*; desalanil-1, IL-2 humana serina-125) é produzida pela tecnologia do DNA recombinante *E. coli* (Taniguchi e Minami, 1993). Essa forma recombinante difere da IL-2 natural porque não é glicosilada, não tem o aminoácido terminal alanina e tem um resíduo de serina substituído pela cisteína na posição 125 (Doyle e cols., 1985). A potência dessa preparação é representada em Unidades Internacionais de um ensaio de proliferação dos linfócitos, de forma que 1,1 mg da proteína IL-2 recombinante equivalem a 18 milhões de UI. *In vitro*, a aldesleucina tem as seguintes atividades biológicas da IL-2 natural: estimulação da proliferação e do crescimento dos linfócitos das linhagens de células T dependentes da IL-2; aumento da citotoxicidade e atividade das células destruidoras naturais mediadas pelos linfócitos; e indução da atividade da interferona- γ (Whittington e Faulds, 1993). A administração *in vivo* da aldesleucina nos animais produz vários efeitos imunológicos dependendo da dose. A imunidade celular é profundamente ativada com linfocitose, eosinofilia, trombocitopenia e liberação de várias citocinas (p. ex., TNF, IL-1, interferona- γ). A aldesleucina está indicada para o tratamento dos adultos com carcinoma de células renais e melanoma metastático.

A administração desse fármaco tem sido associada a efeitos tóxicos cardiovasculares graves resultantes da síndrome do extravasamento capilar, que inclui perda do tônus vascular e extravasamento das proteínas e líquidos plasmáticos para o espaço extravascular. As consequências possíveis são hipotensão, redução da perfusão visceral e morte. O tratamento com aldesleucina também foi associado ao aumento do risco de infecções disseminadas, em virtude da depressão das funções dos neutrófilos.

Imunização

A imunização pode ser ativa ou passiva. A imunização ativa inclui a estimulação com um antígeno para desenvolver defesas imunológicas diante de uma exposição futura. A imunização passiva envolve a administração de anticorpos pré-formados a um indivíduo que já foi exposto, ou está prestes a ser exposto a um antígeno.

Vacinas. A vacinação, ou imunização ativa, envolve a administração de um antígeno na forma de um microrganismo inteiro e morto (inativado), um microrganismo atenuado (vivo), ou uma proteína, ou um peptídeo específico que faz parte do microrganismo. Em geral, é necessário aplicar doses de reforço, especialmente quando microrganismos mortos são utilizados como imunógenos. Nos EUA, a vacinação reduziu drasticamente ou praticamente eliminou várias infecções significativas como difteria, sarampo, caxumba, coqueluche, rubéola,

tétano e infecções por *Haemophilus influenzae* tipo b e pneumococos.

Embora a maioria das vacinas tenha as doenças infecciosas como alvos, uma nova geração de vacinas pode conferir proteção parcial ou total contra cânceres ou doenças autoimunes. Como os linfócitos T são ativados preferencialmente por peptídeos e ligados coestimulatórios, ambos presentes nas células apresentadoras de antígeno (CAA), uma abordagem à vacinação consiste em imunizar pacientes com CAA que expressam um antígeno tumoral. A primeira geração das vacinas anticâncer utilizava células cancerosas inteiras ou lisados de células tumorais como fonte do antígeno em combinação com vários adjuvantes e dependiam do processamento e da apresentação dos antígenos tumorais específicos pelas CAA do hospedeiro (Sinkovics e Horvath, 2000). Essas vacinas anticâncer produziram algumas respostas clínicas e estão sendo testadas em experiências clínicas prospectivas. A segunda geração das vacinas anticâncer utilizava CAA específicas incubadas *ex vivo* com o antígeno, ou transduzidas para expressar o antígeno e depois infundidas novamente nos pacientes. Nos animais de laboratório, a imunização com células dendríticas expostas previamente aos peptídeos restritos ao MHC classe I, derivados dos antígenos específicos do tumor, resultou em respostas citotóxicas (linfócitos T) antitumorais pronunciadas e em imunidade antitumoral protetora (Tarte e Klein, 1999). Por fim, vários estudos demonstraram a eficácia das vacinas de DNA em modelos de animais pequenos e grandes com doenças infecciosas e câncer (Lewis e Babiuk, 1999). A vantagem das vacinas de DNA em comparação com a imunização por peptídeos é que as primeiras permitem a produção de proteínas inteiras, possibilitando que a seleção determinante ocorra no hospedeiro, sem precisar limitar a imunização aos pacientes que apresentam os alelos HLA específicos. Entretanto, uma questão de segurança relacionada com essa técnica é a possibilidade de incorporação do DNA plasmídico ao genoma do hospedeiro, o que pode suprimir alelos importantes e desse modo causar mutações fenotípicas ou carcinogenicidade. Uma última abordagem usada para gerar ou intensificar as respostas imunes contra antígenos específicos consiste em infectar células com vírus recombinantes que codificam o antígeno proteico de interesse. Com essa finalidade, têm sido utilizados diferentes tipos de vetores virais capazes de infectar células de mamíferos, tais como vaccínia, avipox, lentivírus, adenovírus ou vírus adenovírus-associados.

Imunoglobulinas. A imunização passiva está indicada quando o indivíduo apresentar deficiência de anticorpos causada por imunodeficiência congênita ou adquirida; quando um indivíduo sob grande risco é exposto a um agente patogênico e não há tempo suficiente para a imunização ativa (p. ex., sarampo, raiva, hepatite B); ou quando uma doença já está presente, mas pode ser atenuada pelos anticorpos passivos (p. ex., botulismo, difteria, tétano). A imunização passiva pode ser realizada com vários produtos diferentes (Quadro 35-2). As imunoglobulinas inespecíficas ou as imunoglobulinas altamente específicas podem ser usadas de acordo com a indicação. Em geral, a proteção conferida estende-se por 1-3 meses. A imunoglobulina é retirada do plasma misturado de vários pacientes adultos por um processo de fracionamento com álcool. Esse produto contém basicamente (95%) IgG e está indicado para distúrbios que

Quadro 35-2

Algumas preparações de imunoglobulinas

NOME GENÉRICO	SINÔNIMOS COMUNS	ORIGEM
Globulina antitímócito	GAT	Coelho
Imunoglobulina intravenosa antituberculose	IGB-IV	Humano
Imunoglobulina intravenosa anticitomegalovírus	CMV-IGIV	Humano
Imunoglobulina intravenosa anti-hepatite B	IGHB	Humano
Imunoglobulina intramuscular	Gamaglobulina, IgG, IGIM	Humano
Imunoglobulina intravenosa	IGIV	Humano
Imunoglobulina subcutânea	IGSC	Humano
Imunoglobulina linfocítica	ALG, globulina antitímócito (equino), ATG (equino)	Equino
Imunoglobulina antivírus da raiva	IGR	Humano
Imunoglobulina antiRho(D) intramuscular	Rho[D] IGIM	Humano
Imunoglobulina antiRho(D) intravenosa	Rho[D] IGIV	Humano
Imunoglobulina antiRho(D) microdose	Rho[D] IG microdose	Humano
Imunoglobulina antitetânica	IGT	Humano
Imunoglobulina intravenosa antivaccinia	IGVIV	Humano

se caracterizam por deficiência de anticorpos, para exposição às infecções, como a hepatite A e o sarampo, e para doenças imunológicas específicas, como a púrpura trombocitopênica imune e a síndrome de Guillain-Barré. Por outro lado, as imunoglobulinas específicas (“hiperimunes”) diferem das outras preparações de imunoglobulinas porque os doadores são selecionados por seus títulos elevados dos anticorpos desejáveis.

As preparações de imunoglobulinas específicas estão disponíveis para hepatite B, raiva, tétano, varicela-zoster, citomegalovírus, tétano e vírus sincicial respiratório. A imunoglobulina Rho(D) é uma globulina hiperimune específica para a profilaxia da doença hemolítica do recém-nascido, que é causada pela incompatibilidade Rh entre a mãe e o feto. Todos esses produtos derivados do plasma acarretam o risco teórico de transmitir doenças infecciosas.

Imunoglobulina Rho(D). As preparações comerciais da imunoglobulina Rho(D) (Quadro 35-2) consistem em IgG com títulos altos de anticorpos contra o antígeno Rh(D) da superfície das hemácias. Todos os doadores são cuidadosamente triados para reduzir o risco de transmissão das doenças infecciosas. O fracionamento do plasma é realizado por precipitação com álcool gelado seguida da passagem por um sistema de filtração para vírus (Bowman, 1998).

Mecanismo de ação. A imunoglobulina Rho(D) liga-se aos antígenos Rho e, dessa forma, impede a sensibilização (Peterec, 1995). As mulheres Rh-negativas podem ser sensibilizadas ao antígeno Rh “estranho” presente nas hemácias transferidas do feto no momento do nascimento, abortamento, gestação ectópica ou qualquer hemorragia transplacentária. Se essas mulheres desenvolverem uma resposta imune primária, haverá produção de anticorpos contra o antígeno Rh, que podem atravessar a placenta e causar danos aos fetos gerados em seguida por destruição das suas hemácias. Essa síndrome é conhecida como doença hemolítica do recém-nascido e pode ser fatal. A forma atribuída à incompatibilidade Rh é quase totalmente evitável pela imunização com imunoglobulina Rho(D).

Indicação terapêutica. A imunoglobulina Rho(D) está indicada sempre que houver suspeita ou confirmação de que as hemácias fetais passaram para a circulação de uma gestante Rh-negativa, a menos que se saiba que o feto também é Rh-negativo. A imunoglobulina é aplicada por via intramuscular e sua meia-vida na circulação é de cerca de 21-29 dias.

Toxicidade. Desconforto no local da injeção e febre baixa são efeitos adversos descritos. As reações sistêmicas são extremamente raras, mas existem casos relatados de mialgia, letargia e choque anafilático. Assim como ocorre com todos os produtos derivados do plasma, existe um risco teórico de transmissão das doenças infecciosas.

Imunoglobulina intravenosa (IGIV). Nos últimos anos, as indicações para a utilização da imunoglobulina intravenosa (IGIV) foram ampliadas além do tratamento de reposição para agamaglobulinemia e outras imunodeficiências para incluir várias infecções virais e bacterianas, além de diversas doenças autoimunes e inflamatórias como púrpura trombocitopênica, doença de Kawasaki e distúrbios autoimunes cutâneos, neuromusculares e neurológicos.

Embora o mecanismo de ação da IGIV na modulação imune ainda seja praticamente desconhecido, os mecanismos propostos incluem a modulação da expressão e da função dos receptores Fc dos leucócitos e das células endoteliais; a interferência com a ativação do complemento e a produção de citocinas; o fornecimento de anticorpos anti-idiotípicos (teoria da rede de Jerne); e os efeitos na ativação e função efetora dos linfócitos B e T. Embora a IGIV seja eficaz em algumas doenças autoimunes, o espectro da sua eficácia e as doses apropriadas (especialmente a duração do tratamento) ainda não foram estabelecidos. É necessário realizar outros estudos controlados com IGIV para determinar as doses apropriadas, o custo-benefício e os parâmetros da qualidade de vida.

ESTUDO DE CASO: IMUNOTERAPIA PARA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Manifestações clínicas e patologia. A EM é uma doença inflamatória desmielinizante da substância branca do SNC, que se caracteriza por uma tríade de anormalidades patológicas: infiltração de células mononucleares, desmielinização e fibrose (gliose). O sistema nervoso periférico não é afetado. A doença pode ser episódica ou progressiva e ocorrer em indivíduos jovens ou de meia-idade com prevalência crescente a partir do final da adolescência até os 35 anos de idade e, a partir daí, a prevalência diminui. A EM é praticamente três vezes mais comum nas mulheres do que nos homens e ocorre principalmente nas latitudes elevadas das regiões com clima temperado. Estudos epidemiológicos sugeriram a participação de fatores ambientais na patogenia dessa doença; apesar de muitos indícios, a relação com agentes infecciosos ainda não foi demonstrada, mesmo que vários vírus possam causar doenças desmielinizantes semelhantes em animais de laboratório e em seres humanos. Existe uma correlação clara com os fatores genéticos: indivíduos de origem norte-europeia são mais suscetíveis à EM e estudos realizados com gêmeos e irmãos sugerem um componente genético forte na suscetibilidade à doença.

Especificamente, a EM é uma doença genética complexa na qual diversas variantes alélicas levam à suscetibilidade da doença. Embora haja um desequilíbrio de ligação de longo alcance na região MHC, HLA-DR2 está claramente associado ao risco de desenvolvimento de EM ($p = 10^{-228}$), assim como HLA-B*4402. Estudos de associação no âmbito do genoma identificaram variantes predominantemente imunorrelacionadas associadas a risco de doença, incluindo a cadeia IL-2RA ($p = 10^{-27}$), cadeia IL-7R ($p = 10^{-20}$), CLEC16A ($p = 10^{-15}$), CD58 (LFA-3, $p = 10^{-10}$) e CD226 ($p = 10^{-8}$) (IMSGC, 2007; IMSGC, 2008; Hafler, 2008). Estima-se que mais de 200 variantes alélicas comuns serão desvendadas à medida que estudos de associação no âmbito do genoma tornam-se adequadamente potentes. Curiosamente, essas variantes são impressionantemente comuns entre as diferentes doenças autoimunes.

Também existem evidências significativas de um componente autoimune na EM: os pacientes com essa doença apresentam linfócitos T ativados, que reagem contra diversos antígenos da mielina, incluindo-se a proteína básica da mielina (PBM). Além disso, há indícios da existência de autoanticorpos dirigidos contra a proteína da mielina dos oligodendrócitos (PMO) e a PBM, que podem ser eluídos dos tecidos das placas do SNC, embora não pareça ser provável que existam autoanticorpos de alta afinidade na circulação. Esses anticorpos podem atuar com as células T patogênicas no sentido de produzir parte da patologia celular associada à EM.

O resultado neurofisiológico é a alteração da condução (positiva e negativa) pelas fibras mielinizadas do SNC (substância branca do cérebro, tronco cerebral, tratos cerebelares, nervos ópticos e medula espinal); algumas alterações parecem ser decorrentes da exposição dos canais de K^+ dependentes da voltagem, que normalmente são cobertos por mielina.

Os episódios da doença são classificados de acordo com seu tipo e sua gravidade e provavelmente correspondem aos graus específicos de lesão do SNC e aos processos patológicos. Desse modo, os médicos referem-se à EM recidivante-remitente (encontrada em 85% dos pacientes jovens), à EM progressiva secundária (deterioração neurológica progressiva depois de um período longo de doença recidivante-remitente) e à EM progressiva primária (aproximadamente 15% dos pacientes, que apresentam deterioração com graus relativamente brandos de inflamação nos estágios iniciais). De Jager e Hafler (2007) revisaram os conceitos modernos da etiologia, história natural e tratamento atual da EM.

Tratamento farmacológico da EM. Os tratamentos específicos têm como objetivos debelar os episódios agudos, reduzir as recidivas e exacerbações e retardar a progressão da incapacidade (Quadro 35-3). Os tratamentos inespecíficos visam manter a função e a qualidade de vida. Nos episódios agudos, geralmente são utilizados glicocorticoides em pulsos (em geral, 1 g/dia de metilprednisolona administrada por via intravenosa durante 3-5 dias). Nenhuma evidência indica que as doses de prednisona oral reduzidas progressivamente sejam úteis ou mesmo desejáveis.

Para reduzir a recorrência dos episódios recidivantes-remitentes, as terapias imunomoduladoras foram aprovadas: interferonas β -1 [IFN- β -1a, IFN- β -1b] e acetato de glatiramer. As interferonas suprimem a proliferação dos linfócitos T, inibem sua transferência dos tecidos periféricos para o SNC e modificam o perfil das citocinas de pró-inflamatório para anti-inflamatório.

Polímeros randômicos que contêm aminoácidos comumente utilizados como âncoras do MHC e resíduos de contato do receptor das células T foram propostos como possíveis “LPA (ligandos peptídicos alterados) universais”. O AG é um polipeptídeo de sequência randômica formado por quatro aminoácidos (alanina [A], lisina [K], glutamato [E] e tirosina [Y] na relação molecular A:K:E:Y de 4,5:3,6:1,5:1) com comprimento médio de 40-100 aminoácidos. O AG marcado diretamente liga-se de forma eficaz às diferentes moléculas H2 I-A murinas, assim como a seus correspondentes humanos (moléculas MHC classe II DR), mas não se liga às moléculas MHC classe II DQ ou MHC classe I *in vitro*. Em experiências da fase III, a administração subcutânea do AG aos pacientes com EM recidivante-remitente reduziu a frequência das exacerbações em cerca de 30% (De Jager e Hafler, 2007). A administração do AG *in vivo* induz as células T CD4⁺ com alta reatividade cruzada, que são alteradas imunologicamente

para secretar citocinas Th2 e evitar o aparecimento de novas lesões detectáveis pelo exame de ressonância magnética. Isso representa uma das primeiras aplicações bem-sucedidas de um fármaco que atenua a doença autoimune por alterar os sinais gerados pelo complexo receptor dos linfócitos T (Steinman, 2004; Hafler, 2004).

Para os episódios recidivantes-remitentes e para a EM progressiva secundária, o agente alquilante ciclofosfamida (De Jager e Hafler, 2007) e o derivado da antracedionena conhecido como mitoxantrona são utilizados atualmente pelos pacientes refratários a outros imunomoduladores. Esses fármacos, que são utilizados principalmente na quimioterapia do câncer, produzem efeitos tóxicos significativos (ver suas estruturas e sua farmacologia no Capítulo 61). Embora nos pacientes com EM a ciclofosfamida possa não ser limitada pela exposição a uma dose cumulativa, a mitoxantrona pode ser tolerada apenas

até a dose cumulativa entre 100 e 140 mg/m² (Crossley, 1984). Entretanto, pelo fato de as reduções na fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) e insuficiência cardíaca congestiva terem ocorrido em pacientes que receberam menos de 100 mg/m², o FDA atualmente recomenda que a FEVE seja avaliada antes do início da terapia, antes de cada dose e anualmente após os pacientes terem terminado o tratamento para detectar toxicidade cardíaca de ocorrência tardia. A utilidade do tratamento com interferona para pacientes com EM progressiva secundária ainda é desconhecida. Na EM progressiva primária, na qual os episódios não são bem demarcados e há menos inflamação detectável, a supressão da inflamação parece ser menos útil. Uma porcentagem pequena dos pacientes desse estágio responde às altas doses dos glicocorticoides. O Quadro 35-3 resume os tratamentos imunomoduladores atualmente utilizados na EM.

Quadro 35-3

Tratamento farmacológico para esclerose múltipla

AGENTE TERAPÊUTICO	DOSE (esquema)	INDICAÇÕES	RESULTADOS	MECANISMO DE AÇÃO
IFN-β-1a	30 µg, IM, semanalmente 22 ou 44 µg, SC, 3 vezes/semana	Tratamento da EMRR	Redução das recidivas em 33% Redução das lesões novas detectadas à RM T2 e do volume das lesões expansivas à T2 Redução do número e do volume das lesões detectadas à RM com contraste de gadolínio Retardamento da atrofia cerebral	Atua na barreira hematoencefálica interferindo na adesão das células T ao endotélio, por meio da VLA-4 de ligação das células T, ou inibindo a expressão MMP da célula T Redução da ativação das células T por interferência nas moléculas HLA classe II e as moléculas coestimulatórias B7/CD28 e CD40:CD40L Desvio imune do perfil das citocinas de Th2 sobre o perfil da citocina Th1
IFN-β-1b	0,25 mg, SC, em dias alternados após titulação de 6 semanas	Tratamento da EMRR	Iguais aos do IFN-β-1a; ver acima	Iguais ao do IFN-β-1a; ver acima
Acetato de glatiramer	20 mg, SC, diariamente	Tratamento da EMRR	Redução das recidivas em 33% Redução do número e do volume das lesões detectadas à RM contrastada por gadolínio	Induz as células T auxiliares tipo 2 que entram no SNC; medeia a supressão das células expectadoras nos locais da inflamação
Mitoxantrona	12 mg/m ² , em infusão IV rápida [5 a 15 min] a cada 3 meses	Formas graves da EMRR EMPS	Redução das recidivas em 67% Retarda a progressão na EDSS e no índice de deambulação e diminui a atividade da doença demonstrada pela RM	Intercala o DNA (ver Capítulo 61) Suprime as respostas imunes celulares e humorais

EDSS, *Expanded Disability Status Scale*, uma escala para avaliação neurológica da patologia associada à EM. Gd, gadolínio utilizado na RM contrastada para avaliar o número e a dimensão das lesões cerebrais inflamatórias; IFN, interferona; IM, intramuscular; IV, intravenosa; MMP, metaloprotease da matriz; EM, esclerose múltipla; EMRR, EM recidivante-remitente; SC, subcutânea; EMPS, EM progressiva secundária; RM, ressonância magnética.

Todos os fármacos mencionados nessa seção produzem efeitos colaterais e têm contraindicações que podem limitar seu uso: infecções (no caso dos glicocorticoides); hipersensibilidade e gravidez (no caso dos imunomoduladores); e exposição prévia à antraciclina/antracenediona, irradiação do mediastino ou doença cardíaca (no caso da mitoxantrona). Com todos esses fármacos, fica claro que quanto mais precocemente forem utilizados, mais eficazes serão na profilaxia das recidivas da doença. O que ainda não se sabe é se algum deles evita ou posterga o início da doença progressiva secundária, que causa a forma mais grave de incapacidade. Tendo em vista a evolução flutuante da doença, apenas estudos prolongados ao longo de décadas poderão solucionar essas questões.

Alguns outros tratamentos imunomoduladores novos foram aprovados recentemente pelo FDA ou estão nas etapas finais das experiências da fase III. O anticorpo monoclonal, natalizumabe, dirigido contra a molécula de adesão integrina- α_4 , antagoniza as interações com os heterodímeros de integrina que contêm esta integrina específica, entre eles a integrina- $\alpha_4\beta_1$ expressa na superfície dos linfócitos e monócitos ativados. Resultados pré-clínicos sugerem que a interação da integrina- $\alpha_4\beta_1$ com a molécula 1 de adesão celular (VCAM-1) seja fundamental à transferência das células T dos tecidos periféricos para o SNC (Steinman, 2004); desse modo, o bloqueio dessa interação poderia teoricamente inibir as exacerbações da doença. As experiências clínicas da fase II demonstraram reduções significativas do número de lesões novas avaliadas pela ressonância magnética e dos episódios clínicos em pacientes com EM tratados com natalizumabe (Polman e cols., 2006). O uso após a comercialização do natalizumabe foi associada ao desenvolvimento de leucoencefalopatia multifocal progressiva e a disponibilidade foi limitada a um programa de distribuição especial (TOUCH) administrado pelo fabricante. Os anticorpos monoclonais dirigidos contra o receptor da IL-2 e contra CD52 (alemtuzumabe) também estão sendo estudados em experiências clínicas da fase III. O tratamento farmacológico da EM foi revisado por De Jager e Hafler (2007); a utilidade da imunoterapia nas doenças autoimunes foi revisada por Steinman (2004).

RESUMO CLÍNICO

A maioria dos centros de transplante utiliza alguma combinação de agentes imunossupressores com terapia de indução antilinfocitária com anticorpos monoclonais ou policlonais. A manutenção da imunossupressão é conseguida com um inibidor da calcineurina (ciclosporina ou tacrolimo), glicocorticoides e um antimetabólito (azatioprina ou micofenolato). O micofenolato praticamente substituiu a azatioprina nos esquemas imunossupressores padronizados utilizados depois dos transplantes. Atualmente, alguns centros realizam experiências com novas combinações de fármacos, inclusive ciclosporina ou tacrolimo combinado com glicocorticoides e micofenolato, com ou sem terapia de indução com anticorpos ou fingolimode com ciclosporina.

O sirolimo está sendo utilizado para reduzir a exposição aos inibidores da calcineurina, que são nefrotóxicos, enquanto as estratégias de redução ou abstenção dos

esteroides estão sendo utilizadas com frequência crescente. Os agentes imunossupressores mais modernos têm possibilitado o controle mais eficaz da rejeição e fazem com que o transplante seja um procedimento exequível para muitos órgãos, inclusive rim, fígado, pâncreas e coração. A eficácia aparente das novas combinações de fármacos reacendeu o interesse em reduzir ou evitar glicocorticoides e inibidores da calcineurina.

BIBLIOGRAFIA

- Akalin E, Ames S, Sehgal V, *et al.* Intravenous immunoglobulin and thymoglobulin facilitate kidney transplantation in complement-dependent cytotoxicity B-cell and blow cytometry T- or B-cell crossmatch-positive patients. *Transplantation*, **2003**, 76:1444–1447.
- Amlot PL, Rawlings E, Fernando ON, *et al.* Prolonged action of chimeric interleukin-2 receptor (CD25) monoclonal antibody used in cadaveric renal transplantation. *Transplantation*, **1995**, 60:748–756.
- Artz MA, Boots JMM, Ligtnerberg G, *et al.* Improved cardiovascular risk profile and renal function in renal transplant patients after randomized conversion from cyclosporine to tacrolimus. *J Am Soc Nephrol*, **2003**, 14:1880–1888.
- Auphan N, DiDonato JA, Rosette C, *et al.* Immunosuppression by glucocorticoids: Inhibition of NF- κ B activity through induction of I κ B synthesis. *Science*, **1995**, 270:286–290.
- Bluestone JA, Liu W, Yabu JM, *et al.* The effect of costimulatory and interleukin 2 receptor blockade on regulatory T cells in renal transplantation. *Am J Transplant*, **2008**, 8:2086–2096.
- Bourdage JS, Hamlin DM. Comparative polyclonal antithymocyte globulin and antilymphocyte/antilymphoblast globulin anti-CD antigen analysis by flow cytometry. *Transplantation*, **1995**, 59:1194–1200.
- Bowman JM. RhD hemolytic disease of the newborn. *N Engl J Med*, **1998**, 339:1775–1777.
- Burdmann E, Yu L, Andoh T, *et al.* Calcineurin inhibitors and sirolimus. In: DeBroe ME, Porter GA, Bennett WM, Verpooten GA, eds. *Clinical Nephrotoxins: Renal Injury from Drugs and Chemicals*, 2nd ed. Dordrecht, Kluwer, **2003**.
- Church LD, McDermott MF. Canakinumab, a fully-human mAb against IL-1 beta for the potential treatment of inflammatory disorders. *Curr Opin Mol Ther*, **2009**, 11:81–89.
- Cole E, Maham N, Cardella C, *et al.* Clinical benefits of Neoral C2 monitoring in the long-term management of renal transplant recipients. *Transplantation*, **2003**, 75:2086–2090.
- Cosimi AB, Burton RC, Colvin RB, *et al.* Treatment of acute renal allograft rejection with OKT3 monoclonal antibody. *Transplantation*, **1981**, 32:535–539.
- Darji P, Vijayaraghavan R, Thiagarajan MN, *et al.* Conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium in renal transplant recipients with gastrointestinal tract disorders. *Transplant Proc*, **2008**, 40:2262–2267.
- DeJager PL, Hafler DA. 2007. New therapeutic approaches for multiple sclerosis. *Ann Rev Med*, **2007**, 58:417–432.
- Doyle MV, Lee MT, Fong S. Comparison of the biological activities of human recombinant interleukin-2 (125) and native interleukin-2. *J Biol Response Mod*, **1985**, 4:96–109.
- Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, *et al.*, for the RAD B253 Study Group. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med*, **2003**, 349:847–858.
- Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, *et al.* Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med*, **2007**, 357:2562–2575.

- Emamaullee J, Toso C, Merani S, Shapiro AM. Costimulatory blockade with belatacept in clinical and experimental transplantation—a review. *Expert Opin Biol Ther*, **2009**, 9: 789–796.
- Flechner SM, Kobashigawa J, Klintmalm G. Calcineurin inhibitor-sparing regimens in solid organ transplantation: Focus on improving renal function and nephrotoxicity. *Clin Transplant*, **2008**, 22:1–15.
- Friend PJ, Hale G, Chatenoud L, *et al.* Phase I study of an engineered aglycosylated humanized CD3 antibody in renal transplant rejection. *Transplantation*, **1999**, 68:1632–1637.
- Goto T, Kino T, Hatanaka H, *et al.* Discovery of FK-506, a novel immunosuppressant isolated from *Streptomyces tsukubaensis*. *Transplant Proc*, **1987**, 19:4–8.
- Groth CG, Backman L, Morales JM, *et al.* Sirolimus (rapamycin)-based therapy in human renal transplantation: Similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine. Sirolimus European Renal Transplant Study Group. *Transplantation*, **1999**, 67:1036–1042.
- Hafler JP, Maier LM, Cooper JD, *et al.*, for the International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC). CD226 Gly307-Ser association with multiple autoimmune diseases. *Genes Immun*, 2008 Oct 30 [Epub ahead of print]. Herbelin A, Chatenoud L, Roux-Lombard P, *et al.* In vivo soluble tumor necrosis factor receptor release in OKT3-treated patients. Differential regulation of TNF-sR55 and TNF-sR75. *Transplantation*, **1995**, 59:1470–1475.
- Herold KC, Hagopian W, Auger JA, *et al.* Anti-CD3 monoclonal antibody in new-onset type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, **2002**, 346:1692–1698.
- Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, *et al.* Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal transplant recipients. *N Engl J Med*, **2002**, 347:488–496.
- Hong JC, Kahan BD. Use of anti-CD25 monoclonal antibody in combination with rapamycin to eliminate cyclosporine treatment during the induction phase of immunosuppression. *Transplantation*, **1999**, 68:701–704.
- Hong JC, Kahan BD. Immunosuppressive agents in organ transplantation: Past, present, and future. *Semin Nephrol*, **2000**, 20:108–125.
- Howard RJ, Condie RM, Sutherland DE, *et al.* The use of anti-lymphoblast globulin in the treatment of renal allograft rejection: A double-blind, randomized study. *Transplantation*, **1997**, 24:419–423.
- International Multiple Sclerosis Genetic Consortium, Hafler DA, Compston A, *et al.* Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. *N Engl J Med*, **2007**, 357:851–862.
- International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC). Refining genetic associations in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, **2008**, 7:567–569.
- Kahan BD, Julian BA, Pescovitz MD, *et al.* Sirolimus reduces the incidence of acute rejection episodes despite lower cyclosporine doses in Caucasian recipients of mismatched primary renal allografts: A phase II trial. Rapamune Study Group. *Transplantation*, **1999**, 68:1526–1532.
- Khanna A, Li B, Stenzel KH, Suthanthiran M. Regulation of new DNA synthesis in mammalian cells by cyclosporine. Demonstration of a transforming growth factor beta-dependent mechanism of inhibition of cell growth. *Transplantation*, **1994**, 57:577–582.
- Khouri S, Sayegh MH, Turka LA. Blocking costimulatory signals to induce transplantation tolerance and prevent autoimmune disease. *Int Rev Immunol*, **1999**, 18:185–199.
- Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*, **1975**, 256:495–497.
- Kovarik JM, Kahan BD, Rajagopalan PR, *et al.* Population pharmacokinetics and exposure-response relationships for basiliximab in kidney transplantation. The U.S. Simulect Renal Transplant Study Group. *Transplantation*, **1999**, 68:1288–1294.
- Krensky AM, Clayberger C. Prospects for induction of tolerance in renal transplantation. *Pediatr Nephrol*, **1994**, 8:772–779.
- Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, *et al.* Canakinumab in CAPS Study Group. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med*, **2009**, 360:2416–2425.
- Lawen J, Davies E, Morad F, *et al.* Basiliximab (Simulect) is safe and effective in combination with triple therapy of Neoral, steroids and CellCept in renal transplant patients. *Transplantation*, **2000**, 69:S260.
- Lewis PJ, Babiuk L A. DNA vaccines: A review. *Adv Virus Res*, **1999**, 54:129–188.
- Li Y, Zheng XX, Li XC, *et al.* Combined costimulation blockade plus rapamycin but not cyclosporine produces permanent engraftment. *Transplantation*, **1998**, 66:1387–1388.
- Lo Iacono O, Castro A, Diago M, *et al.* Interferon alfa-2b plus ribavirin for chronic hepatitis C patients who have not responded to interferon monotherapy. *Aliment Pharmacol Ther*, **2000**, 14:463–469.
- Mariat C, Alamartine E, Diab N, *et al.* Randomized prospective study comparing low-dose OKT3 to low-dose ATG for the treatment of acute steroid-resistant rejection episodes in kidney transplant recipients. *Transplant Int*, **1998**, 11:231–236.
- Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, *et al.* Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med*, **1990**, 322:352–358.
- Monaco AP. A new look at polyclonal antilymphocyte antibodies in clinical transplantation. *Graft*, **1999**, 2:S2–S5.
- Moltó A, Olivé A. Anti-IL-1 molecules: New comers and new indications. *Joint Bone Spine*, **2010**, 77:102–107.
- Murphy B, Krensky AM. HLA-derived peptides as novel immunomodulatory therapeutics. *J Am Soc Nephrol*, **1999**, 10:1346–1355.
- Nakakura EK, Shorthouse RA, Zheng B, *et al.* Long-term survival of solid organ allografts by brief anti-lymphocyte function-associated antigen-1 monoclonal antibody monotherapy. *Transplantation*, **1996**, 62:547–552.
- Nankivel BJ, Borrows RJ, Fung CL, *et al.* The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med*, **2003**, 349: 2326–2333.
- Noble S, Markham A. Cyclosporin. A review of the pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability of a microemulsion-based formulation (Neoral). *Drugs*, **1995**, 50: 924–941.
- Opelz G, Terasaki PI. Improvement of kidney-graft survival with increased numbers of blood transfusions. *N Engl J Med*, **1978**, 299:799–803.
- Opelz G, Vanrenterghem Y, Kirste G, *et al.* Prospective evaluation of pretransplant blood transfusions in cadaver kidney recipients. *Transplantation*, **1997**, 63:964–967.
- Ortho Multicenter Transplant Study Group. A randomized clinical trial of OKT3 monoclonal antibody for acute rejection of cadaveric renal transplants. *N Engl J Med*, **1985**, 313: 337–342.
- Paravar T, Lee DJ. Thalidomide: Mechanism of action. *Int Rev Immunol*, **2008**, 27:111–135.
- Patard JJ, Saint F, Velotti F, *et al.* Immune response following intravesical bacillus Calmette-Guérin instillations in superficial bladder cancer: A review. *Urol Res*, **1998**, 26:155–159.
- Pattison JM, Sibley RK, Krensky AM. Mechanisms of allograft rejection. In: Neilson EG, Couser WG, eds. *Immunologic Renal Diseases*. Philadelphia, Lippincott-Raven, **1997**, pp. 331–354.
- Pescovitz MD, Bumgardner GL, Gaston RS, *et al.* Addition of daclizumab to mycophenolate mofetil, cyclosporine, and steroids in renal transplantation: Pharmacokinetics, safety, and efficacy. *Clin Transplant*, **2003**, 17:511–517.
- Peterec SM. Management of neonatal Rh disease. *Clin Perinatol*, **1995**, 22:561–592.

- Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, *et al.* A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, **2006**, 354:899–910.
- Prakash A, Jarvis B. Leflunomide: A review of its use in active rheumatoid arthritis. *Drugs*, **1999**, 58:1137–1164.
- Ransohoff RM. Cellular responses to interferons and other cytokines: The JAK-STAT paradigm. *N Engl J Med*, **1998**, 338:616–618.
- Regan JF, Campbell K, Van Smith L, *et al.* Sensitization following Thymoglobulin and Atgam rejection therapy as determined with a rapid enzyme-linked immunosorbent assay. US Thymoglobulin Multi-Center Study Group. *Transplant Immunol*, **1999**, 7:115–121.
- Salmela K, Wramner L, Ekberg H, *et al.* A randomized multicenter trial of the anti-ICAM-1 monoclonal antibody (enlimomab) for the prevention of acute rejection and delayed onset of graft function in cadaveric renal transplantation: A report of the European Anti-ICAM-1 Renal Transplant Study Group. *Transplantation*, **1999**, 67:729–736.
- Schreiber SL, Crabtree GR. The mechanism of action of cyclosporin A and FK506. *Immunol Today*, **1992**, 13:136–142.
- Sinkovics JG, Horvath JC. Vaccination against human cancers [review]. *Int J Oncol*, **2000**, 16:81–96.
- Smith KD, Wrenshall LE, Nicosia RF, *et al.* Delayed graft function and case nephropathy associated with tacrolimus plus rapamycin use. *J Am Soc Nephrol*, **2003**, 14:1037–1045.
- Starzl TE, Demetris AJ, Murase N, *et al.* Chimerism after organ transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, **1997**, 6: 292–298.
- Steinman L. Immune therapy for autoimmune diseases. *Science*, **2004**, 305:212–216.
- Suthanthiran M, Morris RE, Strom TB. Immunosuppressants: Cellular and molecular mechanisms of action. *Am J Kidney Dis*, **1996**, 28:159–172.
- Szczech LA, Berlin JA, Aradhye S, *et al.* Effect of antilymphocyte induction therapy on renal allograft survival: A meta-analysis. *J Am Soc Nephrol*, **1997**, 8:1771–1777.
- Taniguchi T, Minami Y. The IL-2/IL-2 receptor system: A current overview. *Cell*, **1993**, 73:5–8.
- Tarte K, Klein B. Dendritic cell-based vaccine: A promising approach for cancer immunotherapy. *Leukemia*, **1999**, 13: 653–663.
- Terkeltaub R, Sundry JS, Schumacher HR, *et al.* The interleukin 1 inhibitor rilonacept in treatment of chronic gouty arthritis: results of a placebo-controlled, monosequence crossover, non-randomised, single-blind pilot study. *Ann Rheum Dis*, **2009**, 68:1613–1617.
- Van Parijs L, Abbas AK. Homeostasis and self-tolerance in the immune system: Turning lymphocytes off. *Science*, **1998**, 280:243–248.
- Vincenti F, Kirk AD. What's next in the pipeline. *Am J Transplant*, **2008**, 8:1972–1981.
- Vincenti F, Kirkman R, Light S, *et al.* Interleukin-2-receptor blockade with daclizumab to prevent acute rejection in renal transplantation. Daclizumab Triple Therapy Study Group. *N Engl J Med*, **1998**, 338:161–165.
- Vincenti F, Larsen C, Durrbach A, *et al.* Costimulation blockade with belatacept in renal transplantation. *N Engl J Med*, **2005**, 353:770–781.
- Vincenti F, Mendez R, Pescovitz M, *et al.* A phase I/II randomized open-label multicenter trial of efalizumab, a humanized anti-CD11a, anti-LFA-1 in renal transplantation. *Am J Transplant*, **2007**, 7:1770–1777.
- Vincenti F, Mendez R, Rajagopalan PR, *et al.* A phase I/II trial of anti-CD11a monoclonal antibody in renal transplantation. *Am J Transplant*, **2001**, 1(suppl):276.
- Vincenti F, Schena FP, Paraskevas S, *et al.* A randomized, multicenter study of steroid avoidance, early steroid withdrawal or standard steroid therapy in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*, **2008**, 8:307–316.
- Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M, *et al.* Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. *N Engl J Med*, **2008**, 359:242–251.
- Wall WJ. Use of antilymphocyte induction therapy in liver transplantation. *Liver Transplant Surg*, **1999**, 5:S64–S70.
- Watson CJ, Friend PJ, Jamieson NV, *et al.* Sirolimus: A potent new immunosuppressant for liver transplantation. *Transplantation*, **1999**, 67:505–509.
- Weaver TA, Charafeddine AH, Kirk AD. Costimulation blockade: Towards clinical application. *Front Biosci*, **2008**, 13:2120–2139.
- Whittington R, Faulds D. Interleukin-2. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in patients with cancer. *Drugs*, **1993**, 46:446–514.
- Wiseman LR, Faulds D. Daclizumab: A review of its use in the prevention of acute rejection in renal transplant recipients. *Drugs*, **1999**, 58:1029–1042.
- Zachary AA, Montgomery RA, Ratner LE, *et al.* Specific and durable elimination of antibody to donor HLA antigens in renal-transplant patients. *Transplantation*, **2003**, 76:1519–1525.
- Zimmerman JJ, Kahan BD. Pharmacokinetics of sirolimus in stable renal transplant patients after multiple oral dose administration. *J Clin Pharmacol*, **1997**, 37:405–415.

INTRODUÇÃO

A farmacologia pulmonar relaciona-se com a compreensão de como os fármacos atuam no pulmão e com a terapia farmacológica de doenças pulmonares. Grande parte da farmacologia pulmonar está relacionada com os efeitos dos fármacos sobre as vias respiratórias e a terapia para obstrução das vias respiratórias, particularmente asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), que estão entre as doenças crônicas mais comuns no mundo. Tanto a asma quanto a DPOC são caracterizadas por inflamação crônica das vias respiratórias, embora haja diferenças marcantes nos mecanismos inflamatórios e na resposta à terapia entre estas duas doenças (Barnes, 2008b). Após breve introdução à asma e DPOC, este capítulo discute a farmacoterapia da doença das vias respiratórias obstrutivas, particularmente broncodilatadores, que atuam principalmente na inversão da contração do músculo liso da via respiratória, e fármacos anti-inflamatórios, que suprimem a resposta inflamatória nas vias respiratórias. Este capítulo concentra-se na farmacologia pulmonar de β_2 -agonistas e corticosteroides; a farmacologia básica destas classes de agentes é apresentada em outra parte (Capítulos 12 e 42). Ao apresentar os detalhes da farmacoterapia da asma e DPOC, também são abordadas a fisiologia e patologia molecular em torno destas condições, adquirindo o conhecimento das doenças por meio da avaliação de suas respostas às várias classes de fármacos.

Este capítulo também discute outros fármacos usados para tratar doenças obstrutivas das vias respiratórias, tais como mucolíticos e estimulantes respiratórios, e abrange o tratamento medicamentoso da tosse, o sintoma respiratório mais comum, bem como fármacos usados para tratar a hipertensão pulmonar. Os fármacos usados no tratamento de infecções pulmonares, como tuberculose (Capítulo 56), são cobertos em outros locais.

MECANISMOS DA ASMA

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias respiratórias caracterizada pela ativação de mastócitos,

infiltração de eosinófilos e linfócitos T auxiliares 2 (T_H2) (Figura 36-1) (Barnes, 2008b). A ativação de mastócitos por alergênicos e estímulos físicos libera mediadores broncoconstritores, como a histamina, leucotrieno D_4 e prostaglandina D_2 , que causam broncoconstrição, vazamento microvascular e exsudação plasmática (Capítulos 32 e 33). O aumento do número de mastócitos no músculo liso das vias respiratórias é uma característica da asma. Muitos dos sintomas da asma são causados pela contração do músculo liso das vias respiratórias e, portanto, os broncodilatadores são importantes como aliviadores dos sintomas. Não se sabe se o músculo liso das vias respiratórias é intrinsecamente anormal na asma, mas um aumento da contratilidade do músculo liso das vias respiratórias pode contribuir para a hiper-responsividade das vias respiratórias, a marca fisiológica da asma. O mecanismo de inflamação crônica na asma ainda não é bem compreendido. Pode ser inicialmente estimulado pela exposição a alergênicos, mas parece tornar-se autônoma, de maneira que a asma é essencialmente incurável. A inflamação pode ser orquestrada pelas células dendríticas que regulam as células T_H2 que provocam inflamação eosinofílica e também formação de IgE por linfócitos B. O epitélio das vias respiratórias desempenha um papel importante através da liberação de vários mediadores inflamatórios e através da liberação de fatores de crescimento, numa tentativa de reparar os danos causados pela inflamação. O processo inflamatório na asma é mediado através da liberação de mais de 100 mediadores inflamatórios (Barnes e cols., 1998a). Redes complexas de citocinas, como quimiocinas e fatores de crescimento, desempenham um papel importante na orquestração do processo inflamatório (Barnes, 2008a).

A inflamação crônica pode levar a mudanças estruturais nas vias respiratórias, como aumento do número e tamanho das células do músculo liso das vias respiratórias, vasos sanguíneos e células secretoras de muco. Uma característica histológica típica da asma é a deposição de colágeno (fibrose) abaixo da membrana basal do epitélio das vias respiratórias (Figura 36-1). Isto parece ser resultado de inflamação eosinofílica e é

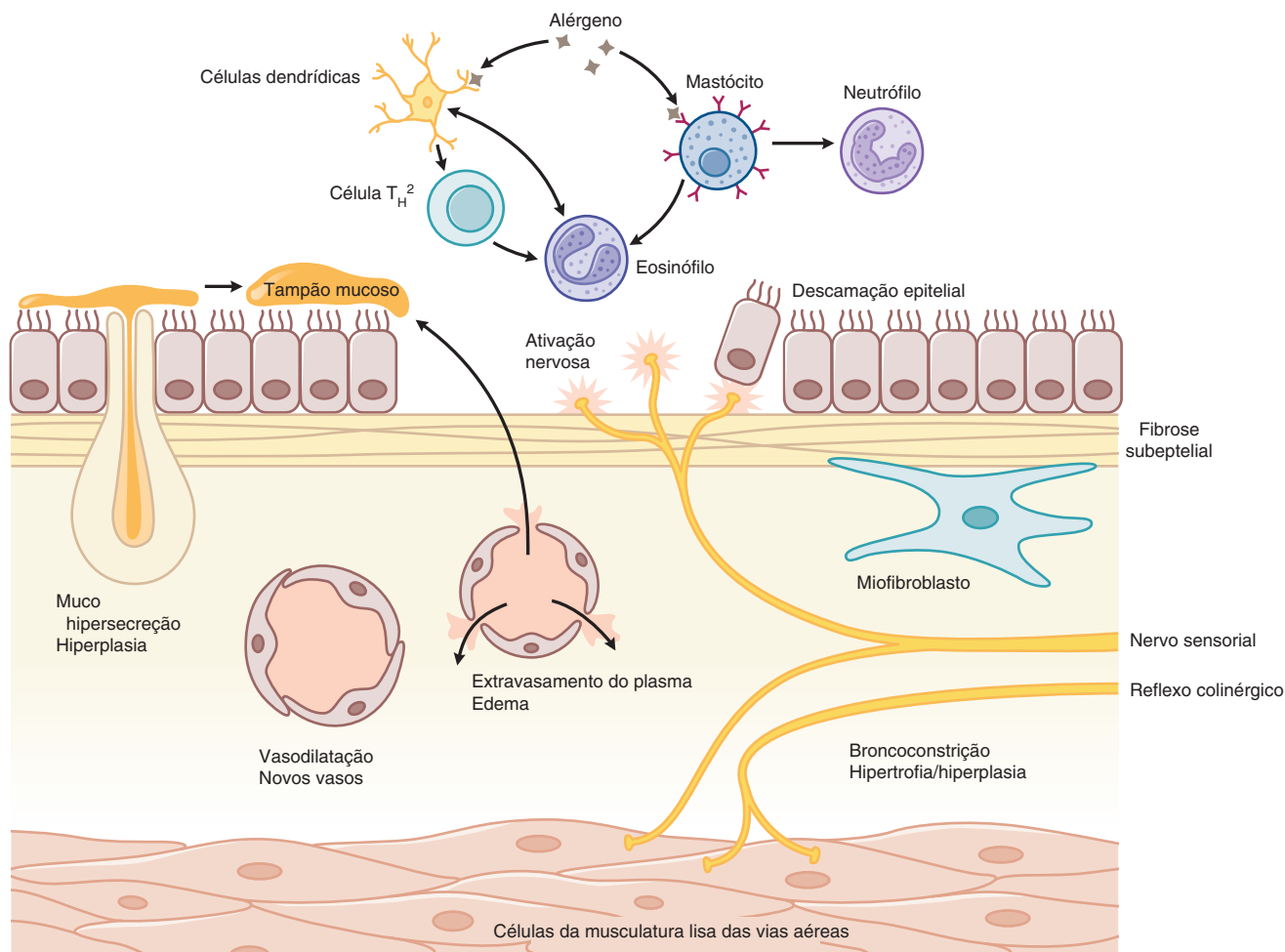


Figura 36-1 *Mecanismos celulares de asma.* Uma miríade de células inflamatórias é recrutada e ativada nas vias respiratórias, onde liberam múltiplos mediadores inflamatórios, que também podem surgir de células estruturais. Esses mediadores levam à broncoconstrição, exsudação plasmática e edema, vasodilatação, hipersecreção de muco e ativação de nervos sensoriais. A inflamação crônica leva a alterações estruturais, incluindo fibrose subepitelial (espessamento da membrana basal), hipertrofia do músculo liso das vias respiratórias e hiperplasia, angiogênese e hiperplasia de células secretoras de muco.

encontrado até mesmo no início dos sintomas de asma. A inflamação complexa da asma é suprimida por corticosteroides na maioria dos pacientes, mas mesmo se a asma for bem controlada, a inflamação e os sintomas retornam se os corticosteroides forem descontinuídos. A asma geralmente começa no início da infância, pode desaparecer durante a adolescência e reaparecer na idade adulta. É caracterizada por obstrução variável do fluxo aéreo e, tipicamente, apresenta uma boa resposta terapêutica a broncodilatadores e corticosteroides. A gravidade da asma em geral não muda, de maneira que os pacientes com asma leve raramente evoluem para asma grave e pacientes com asma grave geralmente a têm desde o início, embora alguns pacientes, particularmente com asma de início tardio, apresentem uma perda progressiva da função pulmonar como pacientes com DPOC. Os pacientes com asma grave podem ter um padrão de inflamação mais

semelhante à DPOC e são caracterizados por reduzida capacidade de resposta aos corticosteroides (Wenzel e Busse, 2007).

MECANISMOS DE DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

A doença pulmonar obstrutiva crônica envolve a inflamação do trato respiratório com um padrão que difere da asma. Na DPOC, há uma predominância de neutrófilos, macrófagos e linfócitos T citotóxicos (células Tc1). A inflamação afeta predominantemente as pequenas vias respiratórias, resultando em estreitamento progressivo das vias respiratórias pequenas e fibrose (bronquiolite obstrutiva crônica) e destruição do parênquima pulmonar com destruição das paredes alveolares (enfisema)

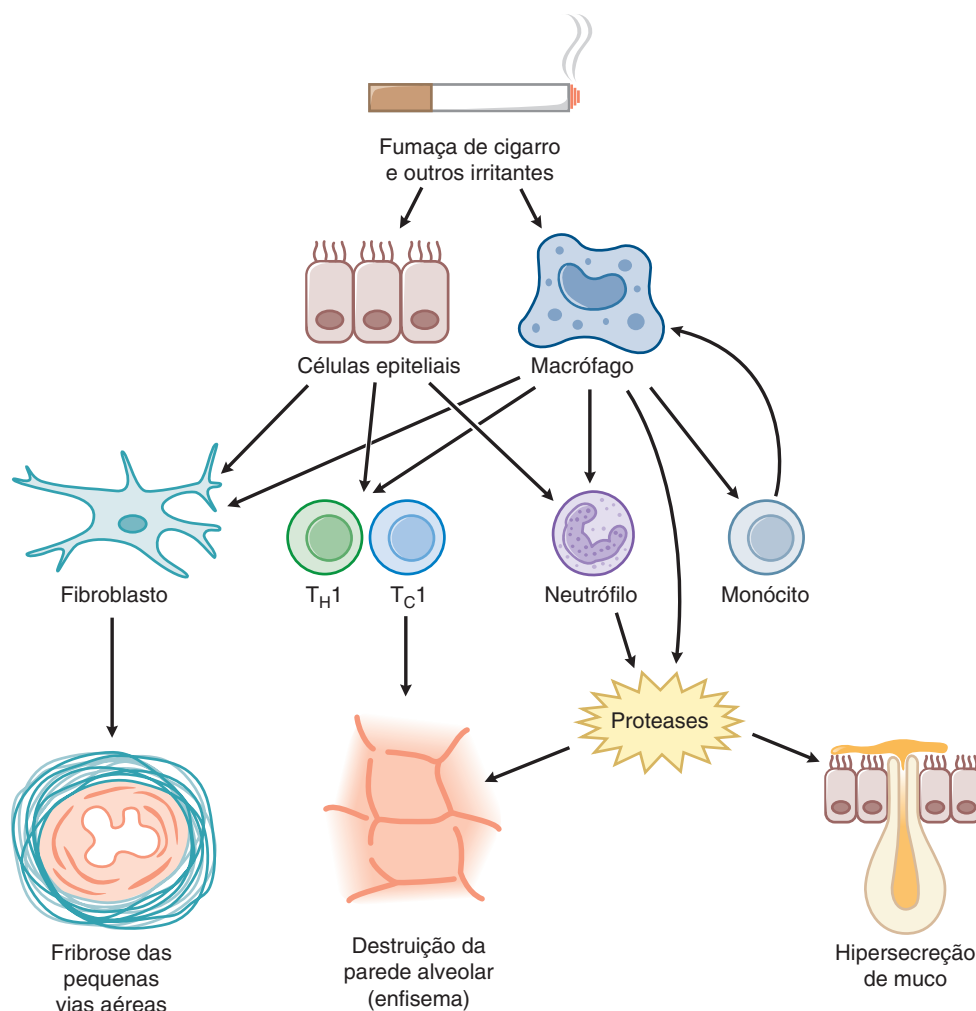


Figura 36-2 *Mecanismos celulares na doença pulmonar obstrutiva crônica.* Fumaça e cigarro e outros irritantes ativam células epiteliais e macrófagos no pulmão para liberar mediadores que atraem células inflamatórias circulantes, como monócitos (que se diferenciam dos macrófagos dentro do pulmão), neutrófilos e linfócitos T (células T_H1 e T_C1). Fatores fibrogênicos liberados das células epiteliais e macrófagos levam a fibrose das pequenas vias respiratórias. A liberação de proteases resulta na destruição da parede alveolar (enfisema) e hipersecreção de muco (bronquite crônica).

(Figura 36-2) (Barnes, 2008b). Essas alterações patológicas resultam em fechamento das vias respiratórias na expiração, levando ao aprisionamento do ar e hiperinsuflação, particularmente ao esforço (hiperinsuflação dinâmica). Isso explica a falta de ar ao esforço e a limitação de exercícios que são sintomas típicos da DPOC.

Os broncodilatadores reduzem o aprisionamento de ar dilatando as vias respiratórias periféricas e são a base do tratamento na DPOC. Ao contrário da asma, a obstrução do fluxo aéreo na DPOC tende a ser progressiva. A inflamação no pulmão periférico de pacientes com DPOC é mediada por vários mediadores inflamatórios e citocinas, embora o padrão de mediadores seja diferente do da asma (Barnes, 2004; Barnes, 2008a). Em contraste acentuado com a asma, a inflamação em pacientes com DPOC é amplamente resistente a corticosteroides, e atualmente não há tratamentos anti-inflamatórios eficazes para esta doença. Além de doença pulmonar, muitos pacientes com

DPOC têm manifestações sistêmicas (perda de massa muscular esquelética, perda de peso, depressão, osteoporose, anemia) e doenças comórbidas (doença cardíaca isquêmica, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, diabetes) (Barnes e Celli, 2009). Ainda não se sabe se estas doenças são causadas por transbordamento de mediadores inflamatórios a partir do pulmão ou devido à existência de mecanismos comuns causais (como tabagismo), mas pode ser importante tratar os componentes sistêmicos no tratamento global da DPOC.

VIAS DE DISTRIBUIÇÃO PARA OS PULMÕES

Os medicamentos podem ser distribuídos para os pulmões por via oral ou parenteral e também por inalação. A escolha depende do fármaco e da doença respiratória.

A inalação (Figura 36-3) é o modo preferido de distribuição de muitos fármacos com um efeito direto sobre as vias respiratórias, particularmente para a asma e DPOC (Berger, 2009). É a única maneira de distribuir alguns medicamentos como cromoglicato dissódico e fármacos anticolinérgicos e é a via preferida de distribuição para β_2 agonistas e corticosteroides, para reduzir os efeitos colaterais sistêmicos. Os antibióticos podem ser administrados por inalação em pacientes com sepse respiratória crônica (p. ex., na fibrose cística). A inalação também é usada para facilitar a distribuição sistêmica do fármaco em outras doenças (p. ex., para evitar injeções diárias de insulina, ver Capítulo 43). A grande vantagem da inalação é a distribuição do fármaco para as vias respiratórias, em doses que sejam eficazes com um risco muito menor de efeitos colaterais sistêmicos. Isto é particularmente importante com o uso de corticosteroides inalados (CSI), o que evita em grande parte os efeitos colaterais sistêmicos. Além disso, medicamentos como broncodilatadores inalatórios têm um início de ação mais rápido do que quando tomados por via oral, e portanto é possível um controle mais rápido dos sintomas.

Tamanho das partículas

O tamanho das partículas para inalação é de fundamental importância na determinação do local de deposição no trato respiratório. O tamanho ideal das partículas para que elas se fixem nas vias respiratórias é de 2-5 μm de diâmetro aerodinâmico médio de massa

(MMAD). As partículas maiores fixam-se fora das vias respiratórias superiores, enquanto as partículas menores permanecem suspensas e são, portanto, expiradas. Existe um interesse crescente pela distribuição dos fármacos para pequenas vias respiratórias, particularmente na DPOC e na asma grave (Sturton e cols., 2008). Isso envolve a distribuição de partículas de fármaco de aproximadamente 1 μm de MMAD, que agora é possível usando fármacos formulados em propulsor hidrofluoroalcano (HFA).

Farmacocinética

Do total de fármaco distribuído, apenas 10-20% entram nas vias respiratórias inferiores com um inalador dosimetrado pressurizado convencional (pMDI). O destino do fármaco inalatório é mal compreendido. Os medicamentos são absorvidos a partir da luz da via respiratória e têm efeitos diretos sobre as células alvo das vias respiratórias. Os fármacos também podem ser absorvidos pela circulação brônquica e, em seguida, distribuídos para mais vias respiratórias periféricas. Com frequência, não se sabe se os fármacos são metabolizados nas vias respiratórias, e há pouca compreensão dos fatores que podem influenciar a absorção local e o metabolismo de fármacos inalados. Medicamentos com maior peso molecular tendem a ser retidos em maior medida nas vias respiratórias. No entanto, vários fármacos têm maior eficácia terapêutica quando administrados por via inalatória. O corticosteroide inalado ciclesonida é um pró-fármaco ativado por esterases no trato respiratório no princípio ativo desciclesonida. Uma distribuição pulmonar mais extensa de um fármaco com um MMAD menor aumenta a deposição alveolar e, portanto, é provável que aumente a absorção dos pulmões para a circulação geral resultando em mais efeitos colaterais sistêmicos. Assim, embora os pMDI HFA distribuam mais corticosteroide inalado para as vias respiratórias menores, há também aumento da absorção sistêmica, de modo que a relação terapêutica não pode ser mudada.

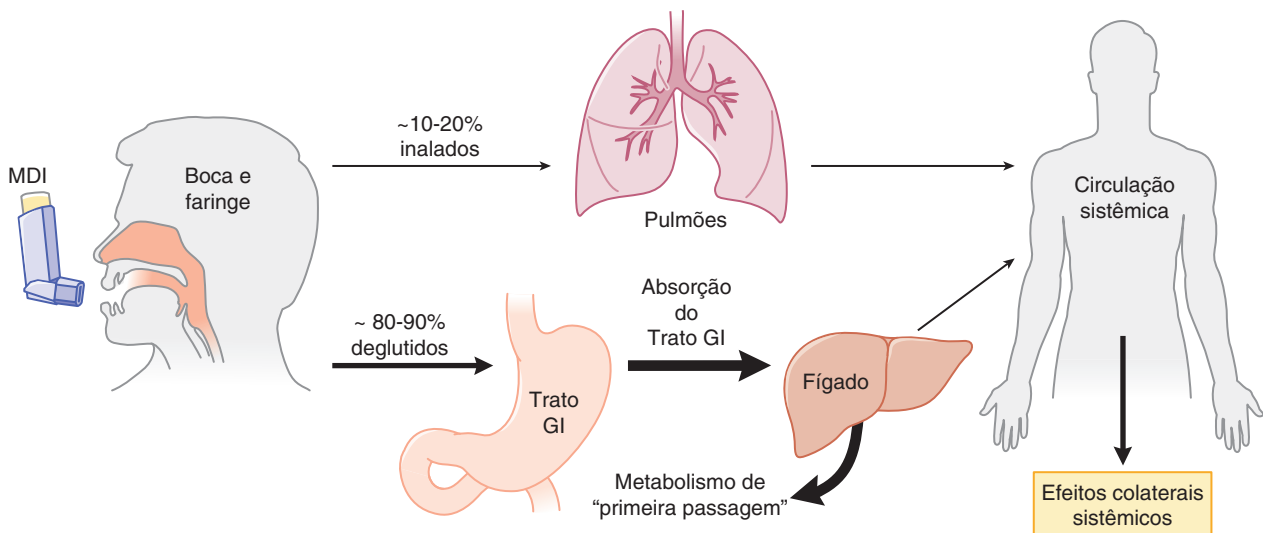


Figura 36-3 Representação esquemática da deposição de fármacos inalatórios (p. ex., corticosteroides, β_2 -agonistas). A terapia inalatória deposita os fármacos diretamente, mas não exclusivamente, nos pulmões. A distribuição entre pulmões e orofaringe depende principalmente do tamanho da partícula e da eficiência do método de distribuição. A maior parte do material será ingerida e absorvida, entrando na circulação sistêmica após sofrer o efeito de primeira passagem no fígado. Alguns fármacos também serão absorvidos na circulação sistêmica a partir dos pulmões. Uso de um expensor de grande volume reduzirá a quantidade de fármaco depositada na orofaringe, reduzindo assim a quantidade ingerida e absorvida do trato GI, limitando dessa forma os efeitos sistêmicos. MDI, inalador dosimetrado.

Dispositivos de liberação

Várias maneiras de liberação dos fármacos inalatórios são possíveis (Virchow e cols., 2008).

Inaladores dosimetrados pressurizados. Os fármacos são retirados do recipiente com a ajuda de um propulsor, anteriormente com um clorofluorcarbono (Freon), mas agora substituído por um hidrofluoroalcano (HFA), que é “amigo da camada de ozônio”. Esses dispositivos são convenientes, portáteis e normalmente liberam 100 a 400 doses de fármaco. É necessário coordenar a inalação com a ativação do dispositivo, por isso é importante que se ensine os pacientes a utilizar estes dispositivos corretamente; muitos pacientes acham difícil, apesar das instruções.

Câmaras espaçadoras. Dispositivos expansores de grande volume entre o pMDI e o paciente reduzem a velocidade das partículas que entram nas vias respiratórias superiores e o tamanho das partículas, possibilitando a evaporação do líquido propulsor. Isto reduz a quantidade de fármaco que atinge a orofaringe e aumenta a proporção de fármaco inalado para as vias respiratórias inferiores. A necessidade de coordenação cuidadosa entre a ativação e a inalação também é reduzida porque o pMDI pode ser ativado dentro da câmara e posteriormente o aerossol inalado a partir de uma valva unidirecional. Talvez a aplicação mais útil das câmaras expansoras esteja na redução da deposição orofaríngea dos corticosteroides inalatórios e a consequente redução dos efeitos colaterais locais desses fármacos. Expansores de grande volume também reduzem os efeitos colaterais sistêmicos de fármacos porque são menos depositados na orofaringe e, por este motivo, deglutidos. É a fração deglutida do fármaco absorvido do trato GI que faz a maior contribuição para a fração sistêmica. Isto é de particular importância no uso de determinados esteroides inalados, como dipropionato de beclometasona, que pode ser absorvido do trato gastrointestinal. Dispositivos expansores também são úteis no fornecimento de medicamentos por via inalatória para as crianças pequenas que não são capazes de usar um pMDI. Crianças de apenas três anos de idade são capazes de usar um expansor equipado com uma máscara facial.

Inaladores de pó seco. Os fármacos também podem ser liberados na forma de pó seco usando dispositivos que espalham um pó fino disperso por turbulência do ar na inalação. Estes dispositivos podem ser preferidos por alguns pacientes (Chan, 2006) porque uma coordenação cuidadosa não é tão necessária quanto com o pMDI, mas alguns pacientes acham que o pó seco é irritante. Crianças com menos de 7 anos de idade têm dificuldade em usar um inalador de pó seco (IPS), porque eles podem não ser capazes de gerar fluxo inspiratório suficiente. Os IPS foram desenvolvidos para distribuir peptídeos e proteínas, como a insulina, sistemicamente.

Nebulizadores. Dois tipos de nebulizadores estão disponíveis. Nebulizadores de jato são movidos por um fluxo de gás (ar ou oxigênio), enquanto os nebulizadores ultrassônicos usam um cristal piezoelétrico de vibração rápida e, portanto, não requerem uma fonte de gás comprimido. O fármaco nebulizado pode ser inspirado durante a respiração cíclica, e é possível liberar doses muito mais elevadas de fármaco em comparação com o pMDI. Os nebulizadores são, portanto, úteis no tratamento de exacerbações agudas de asma e DPOC, para a liberação dos fármacos quando a obstrução das vias respiratórias é extrema (p. ex., na DPOC grave), para a liberação de fármacos por via inalatória para bebês e crianças em tenra idade que não podem usar os outros dispositivos de inalação e para administrar medicamentos, como antibióticos, quando doses relativamente altas devem ser administradas. Nebulizadores portáteis pequenos (inaladores de névoa suave) atualmente também estão disponíveis.

Via oral

Os fármacos para o tratamento de doenças pulmonares também podem ser administrados por via oral. A dose oral é muito maior do que a dose inalada necessária para se obter o mesmo efeito (geralmente em uma proporção de aproximadamente 20:1), de maneira que efeitos colaterais sistêmicos são mais comuns. *Quando há uma escolha da via inalatória ou oral de um fármaco (p. ex., β_2 agonista ou corticosteroide), a via inalatória é sempre preferível e a via oral deve ser reservada para os poucos pacientes incapazes de usar inaladores (p. ex., crianças em tenra idade, pacientes com problemas físicos, tais como artrite grave das mãos).* A teofilina é ineficaz por via inalatória e, portanto, deve ser administrada de maneira sistêmica. Os corticosteroides podem ser administrados por via oral para doenças do parênquima pulmonar (p. ex., nas doenças pulmonares intersticiais), embora possa ser possível no futuro administrar esses fármacos para os alvéolos utilizando dispositivos de inalação especialmente projetados com um tamanho de partícula pequeno.

Via parenteral

A via intravenosa deve ser reservada para distribuição do fármaco no paciente gravemente doente que é incapaz de absorver fármacos pelo trato gastrointestinal. Os efeitos colaterais geralmente são frequentes devido às altas concentrações plasmáticas.

BRONCODILADORES

Os fármacos broncodilatadores relaxam o músculo liso das vias respiratórias contraído *in vitro* e causam reversão imediata da obstrução das vias respiratórias na asma *in vivo*. Eles também previnem a broncoconstrição (e assim fornecem broncoproteção). Três classes principais de broncodilatadores estão em uso clínico atualmente:

- agonistas β_2 -adrenérgicos (simpaticomiméticos).
- Teofilina (uma metilxantina).
- Agentes anticolinérgicos (antagonistas dos receptores muscarínicos).

Fármacos como o cromoglicato dissódico, que impedem a broncoconstrição, não têm ação broncodilatadora direta e são ineficazes após ocorrer broncoconstrição. Antileucotrienos (antagonistas dos receptores do leucotrienos e inibidores de 5-lipo-oxigenase) têm um efeito broncodilatador pequeno em alguns pacientes asmáticos e parecem evitar broncoconstrição. Os corticosteroides, embora melhorem gradualmente a obstrução das vias respiratórias, não têm nenhum efeito direto sobre a contração do músculo liso das vias respiratórias e portanto não são considerados broncodilatadores.

AGONISTAS β_2 -ADRENÉRGICOS

A inalação dos β_2 -agonistas é o tratamento broncodilatador de escolha na asma porque eles são os broncodilatadores mais eficazes e têm efeitos colaterais mínimos quando utilizados corretamente. Os β agonistas sistêmicos, de ação curta e não seletivos, tais como isoproterenol

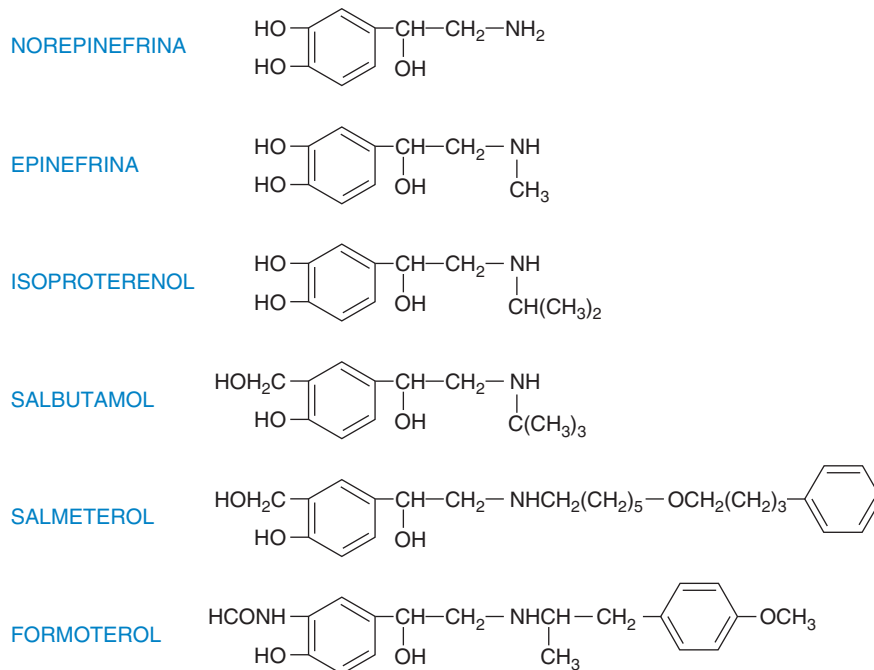


Figura 36-4 Estrutura química de alguns agonistas adrenérgicos mostrando o desenvolvimento de catecolaminas por substituições no núcleo catecol e na cadeia lateral.

(isoprenalina) ou metaproterenol, devem ser utilizados apenas como último recurso.

Química. O desenvolvimento de β_2 -agonistas é baseado em substituições na estrutura de catecolaminas da norepinefrina e epinefrina (Capítulo 12). O anel catecol consiste em grupos hidroxila nas posições 3 e 4 do anel de benzeno (Figura 36-4). A norepinefrina difere da epinefrina apenas no grupo amina terminal; em geral, uma maior modificação nesse local confere seletividade do receptor β . Uma nova substituição do terminal amina resultou em seletividade do receptor β_2 , como no salbutamol (albuterol) e terbutalina. As catecolaminas exógenas são rapidamente metabolizadas por catecol-*O*-metiltransferase (COMT), que metila na posição 3-hidroxila, e é responsável pela curta duração da ação das catecolaminas. A modificação do anel catecol, como no salbutamol e terbutalina, evita essa degradação e, portanto, prolonga o efeito. As catecolaminas também são degradadas em terminais nervosos simpáticos e no trato GI por monoaminoxidase (MAO), que cliva a cadeia lateral. O isoproterenol, um substrato para MAO, é metabolizado no intestino, tornando a absorção variável. A substituição no grupo amina confere resistência a MAO e assegura uma absorção confiável. Muitos outros agonistas β_2 -seletivos já foram introduzidos e, embora possa haver diferenças de potência, não há diferenças clinicamente significativas na seletividade. Os fármacos β_2 -seletivos inalados em uso clínico atual (exceto rimiterol [não disponível nos EUA] que é degradado por COMT) têm uma duração semelhante de ação (3-6 h). Os β_2 -agonistas inalatórios de longa duração salmeterol e formoterol têm uma duração muito mais longa do efeito, promovendo broncodilatação e broncoproteção por mais de 12 h (Kips e Pauwels, 2001). O formoterol tem uma substituição volumosa na cadeia alifática e tem uma lipofilicidade moderada, que parece manter o fármaco na membrana perto do receptor, de modo que se comporta como um fármaco de liberação lenta. O salmeterol tem uma cadeia alifática longa, e sua longa duração pode ser causada pela ligação dentro da fenda de ligação ao receptor (“exosítio”) que

ancora o fármaco na fenda de ligação. β_2 -agonistas, como indacaterol, com uma duração de ação de mais de 24 h, estão atualmente em desenvolvimento (Cazzola e Matera, 2008).

Modo de ação

A ocupação de β_2 receptores por agonistas resulta na ativação da via G_s -adenililciclase-AMPC-PKA, resultando em eventos fosforilativos que levam ao relaxamento da musculatura lisa brônquica (Figura 36-5). Os β agonistas produzem broncodilatação por estimular diretamente β_2 receptores no músculo liso das vias respiratórias, e *in vitro* relaxam os brônquios humanos e fatias de pulmão (indicando um efeito sobre vias respiratórias periféricas). *In vivo*, há uma redução rápida da resistência das vias respiratórias. Receptores β_2 foram localizados na musculatura lisa das vias respiratórias de todas as vias respiratórias por técnicas de ligação direta ao receptor e estudos de mapeamento autorradiográfico.

Os mecanismos moleculares pelos quais os β agonistas induzem o relaxamento da musculatura lisa das vias respiratórias incluem:

- Diminuição da concentração de $[Ca^{2+}]_i$ por remoção ativa de Ca^{2+} do citosol em estoques intracelulares e fora da célula.
- Inibição aguda da via PLC-IP₃ e sua mobilização de Ca^{2+} celular (uso prolongado pode suprarregular a expressão da PLC β_1).
- A inibição da ativação da miosina cinase de cadeia leve.
- Ativação da miosina fosfatase de cadeia leve.
- Abertura de um canal de K^+ ativado por Ca^{2+} de grande condutância (K_{Ca}), que repolariza a célula do músculo liso e pode estimular o sequestro de Ca^{2+} em estoques intracelulares. Receptores β_2 também podem acoplar K_{Ca} via G_s de maneira que o relaxamento da musculatura lisa das vias respiratórias pode ocorrer independentemente de um aumento no AMPC.

Diversas ações de agonistas β_2 são mediadas não por PKA, mas por outras proteínas reguladas por AMPC, como a proteína de

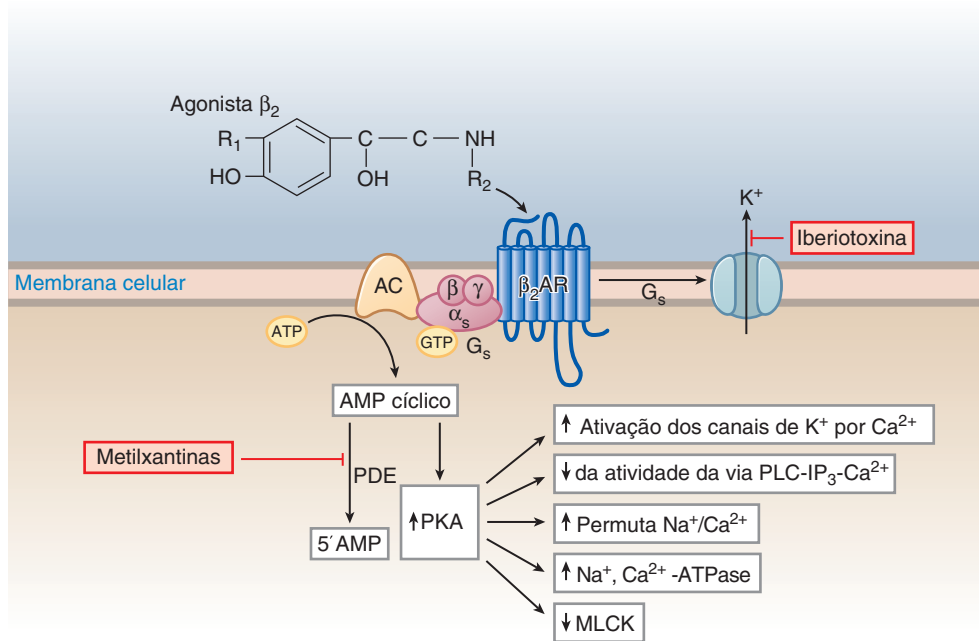


Figura 36-5 Ações moleculares de β_2 -agonistas para induzir o relaxamento das células musculares lisas das vias respiratórias. Ativação de receptores β_2 (β_2AR) resulta em ativação da adenililciclase (AC), através de uma proteína G estimulatória (G_s), levando a um aumento do AMP cíclico intracelular e na ativação da PKA. PKA fosforila uma variedade de substratos-alvo, resultando na abertura de canais de K^+ ativados por Ca^{2+} (K_{Ca}), facilitando a hiperpolarização, diminuição da hidrólise de fosfoinositida (PI), aumento da troca de Na^+/Ca^{2+} , aumento da atividade de $Na^+, Ca^{2+}-ATPase$ e diminuição da atividade da cinase de cadeia leve da miosina (CCLM). β_2 -receptores também podem acoplar a K_{Ca} via G_s . PDE, fosfodiesterase de nucleotídeo cíclico.

troca ativada por AMPc (EPAC) (Holz e cols., 2006). Os agonistas β_2 atuam como *antagonistas funcionais* e como broncoconstricção inversa independentemente do agente contrátil. Esta é uma propriedade importante para o tratamento de asma, porque muitos mecanismos broncoconstritores (neurotransmissores e mediadores) provavelmente são contributivos. Na DPOC, é provável que o principal mecanismo de ação seja a redução da broncoconstricção neural colinérgica.

Os receptores β_2 estão localizados em várias células diferentes das vias respiratórias, onde podem ter efeitos adicionais. Assim, agonistas β_2 podem causar broncodilatação *in vivo*, não só através de uma ação direta sobre o músculo liso das vias respiratórias, mas também indiretamente inibindo a liberação de mediadores broncoconstritores de células inflamatórias e de neurotransmissores broncoconstritores dos nervos das vias respiratórias. Estes mecanismos incluem:

- Prevenção da liberação do mediador a partir de mastócitos humanos pulmonares isolados (via receptores β_2).
- Prevenção de vazamento microvascular e, assim, desenvolvimento de edema da mucosa brônquica após exposição a mediadores, como a histamina e o leucotrieno D_4 .
- Aumento da *secreção de muco* das glândulas submucosas e *transporte de íons* através do epitélio das vias respiratórias; esses efeitos podem aumentar a depuração mucociliar e, assim, reverter a depuração defeituosa encontrada na asma.
- Redução na *neurotransmissão* nas vias respiratórias em nervos colinérgicos humanos por uma ação nos receptores β_2 pré-sinápticos para inibir a liberação de acetilcolina. Isso pode contribuir para seu efeito broncodilatador, reduzindo a broncoconstricção colinérgica reflexa.

Embora estes efeitos adicionais de β_2 -agonistas possam ser relevantes para o uso profilático destes medicamentos contra vários desafios, sua ação broncodilatadora rápida é provavelmente atribuível a um efeito direto sobre o músculo liso das vias respiratórias.

Efeitos anti-inflamatórios

Ainda há controvérsias sobre se os β_2 -agonistas têm efeitos anti-inflamatórios na asma. Os efeitos inibitórios de β_2 -agonistas na liberação de mediador de mastócitos e vazamento microvascular são claramente anti-inflamatórios, sugerindo que β_2 -agonistas podem modificar a inflamação *aguda*. No entanto, β_2 -agonistas não parecem ter um efeito inibitório significativo na inflamação *crônica* de vias respiratórias asmáticas, que é suprimida pelos corticosteroides. Isso foi confirmado por vários estudos de biópsia e de lavagem broncoalveolar em pacientes com asma que utilizam β_2 -agonistas regulares (incluindo β_2 -agonistas inalatórios de longa duração), que não demonstram redução significativa do número ou da ativação das células inflamatórias nas vias respiratórias, em contraste com a resolução da inflamação que ocorre com o CSI. Isso pode estar relacionado ao fato de que os efeitos dos β_2 -agonistas nos macrófagos, eosinófilos e linfócitos são rapidamente dessensibilizados.

Uso clínico

Agonistas β_2 de curta ação. Os β_2 -agonistas inalatórios de curta ação são os broncodilatadores mais amplamente utilizados e eficazes no tratamento da asma devido ao seu antagonismo funcional da broncoconstricção. Quando inalado de pMDI ou IPS, eles são convenientes, fáceis de utilizar, de início rápido e sem grandes efeitos colaterais

sistêmicos. Além de seu efeito broncodilatador agudo, estes agentes são eficazes na proteção contra vários desafios, como exercício, ar frio e alergênicos. Os β_2 -agonistas de curta ação são os broncodilatadores de escolha no tratamento da asma aguda grave. A via nebulizada de administração é mais fácil e mais segura que a administração intravenosa e com a mesma eficácia. A inalação é preferível à administração oral porque os efeitos colaterais sistêmicos são menores, e a inalação pode ser mais eficaz. Os β_2 -agonistas inalatórios de curta duração, como salbutamol*, devem ser usados “conforme necessário” por sintomas e não em uma base regular no tratamento de asma leve; a maior utilização indica a necessidade de mais terapia anti-inflamatória.

Os β_2 -agonistas orais são ocasionalmente indicados como broncodilatadores adicionais. Preparações de liberação lenta (p. ex., salbutamol e bambuterol de liberação lenta [um pró-fármaco que libera lentamente terbutalina, mas não está comercialmente disponível nos EUA]) podem ser indicadas na asma noturna; no entanto, esses agentes são menos úteis do que β_2 -agonistas inalatórios devido a um risco aumentado de efeitos colaterais. Vários β_2 -agonistas de curta ação estão disponíveis. Com exceção de rimiterol (que retém a estrutura do anel catecol e é, portanto, suscetível à rápida degradação enzimática), eles são resistentes à captação e degradação enzimática pela COMT e MAO. Há poucas opções entre os vários β_2 -agonistas de curta ação disponíveis atualmente; todos são utilizáveis por inalação e por via oral, têm uma duração de ação semelhante (aproximadamente 3-4 h, menos na asma grave) e efeitos colaterais semelhantes. Relataram-se diferenças na seletividade de β_2 , mas elas não são clinicamente importantes. Os fármacos em uso clínico incluem salbutamol (albuterol), levalbuterol, metaproterenol, terbutalina, bem como vários não disponíveis nos EUA, fenoterol, tulobuterol, rimiterol e pirbuterol.

β_2 -agonistas inalatórios de longa ação. Comprovou-se que os β_2 -agonistas inalatórios de longa ação (LABA) salmeterol, formoterol e arformoterol são um avanço significativo no tratamento da asma e da DPOC. Estes fármacos têm uma ação broncodilatadora de mais 12 h e também protegem contra broncoconstrição por um período semelhante (Kips e Pauwels, 2001). Eles melhoram o controle da asma (quando administrados 2 vezes/dia) em comparação ao tratamento regular com β_2 -agonistas de ação curta (4-6 vezes/dia).

A tolerância ao efeito broncodilatador do formoterol e os efeitos broncoprotetores de formoterol e salmeterol foram demonstrados, mas esta é uma pequena perda de proteção que não parece ser progressiva e tem importância clínica discutível. Embora ambos os fármacos tenham uma duração de efeito semelhante em estudos clínicos, há diferenças. O formoterol tem um início de ação mais rápido e é um agonista quase completo, ao passo que o salmeterol é um agonista parcial com um início de ação mais lento. Estas diferenças podem conferir uma vantagem teórica ao formoterol na asma mais grave, embora possa tornar mais provável a indução de tolerância. Entretanto, não foi encontrada nenhuma diferença clínica significativa entre o salmeterol e o formoterol no tratamento de pacientes com asma grave (Nightingale e cols., 2002).

* N. de R.T. Nos EUA o salbutamol é conhecido como albuterol.

Na DPOC, LABA são broncodilatadores eficazes que podem ser usados isoladamente ou em combinação com anticolinérgicos ou CEI. Os LABA melhoram os sintomas e exercem a tolerância reduzindo tanto o aprisionamento de ar como as exacerbações. Em pacientes com asma, LABA nunca devem ser usados isoladamente, porque eles não tratam a inflamação crônica subjacente; em vez disso, os LABA devem ser sempre usados em combinação com CEI (de preferência em um inalador com combinação de dose fixa). Os LABA são uma terapia adjuvante eficaz para CEI e são mais eficazes do que aumentar a dose de CEI quando a asma não é controlada com doses baixas.

Inaladores combinados. Os inaladores combinados que contêm um LABA e um corticosteroide (p. ex., fluticasona/salmeterol, budesonida/formoterol) são hoje amplamente utilizados no tratamento da asma e DPOC. Na asma há uma forte razão científica para combinar um LABA com um corticosteroide, porque estes tratamentos têm ações sinérgicas complementares (Barnes, 2002). O inalador combinado é mais conveniente para os pacientes, simplifica a terapia e melhora a adesão ao tratamento com CEI porque os pacientes percebem o benefício clínico, mas pode haver uma vantagem adicional, pois administrar os dois fármacos no mesmo inalador garante que eles sejam distribuídos simultaneamente para as mesmas células das vias respiratórias, possibilitando que ocorram interações moleculares benéficas entre LABA e corticosteroides. É provável que esses inaladores tornem-se a terapia de escolha para todos os pacientes com asma persistente. Esses inaladores combinados são mais eficazes em pacientes com DPOC do que LABA e CEI isoladamente, mas os mecanismos responsáveis por essa interação benéfica são menos bem compreendidos do que em pacientes com asma.

Recentemente, um inalador de combinação que contém formoterol e budesonida mostrou-se mais eficaz para alívio dos sintomas agudos do que a terbutalina ou o formoterol isoladamente, sugerindo que os corticosteroides inalatórios também podem estar contribuindo para o benefício (Rabe e cols., 2006). Isso pode tornar possível controlar a asma com um único inalador tanto para a manutenção como para alívio dos sintomas.

β_2 -agonistas estereosseletivos. O salbutamol é uma mistura racêmica de isômero-*R* ativos e *S* inativos. Estudos com animais sugerem que o *S*-isômero pode aumentar a capacidade de resposta das vias respiratórias, fornecendo uma justificativa para o desenvolvimento de *R*-salbutamol (levosalbutamol). Embora o *R*-isômero seja mais potente que *R/S*-salbutamol racêmico em alguns estudos, as respostas cuidadosas da dose não apresentam nenhuma vantagem em termos de eficácia e nenhuma evidência de que o *S*-salbutamol seja prejudicial em pacientes asmáticos (Lotvall e cols., 2001). Pelo fato de o levosalbutamol ser mais caro que o salbutamol racêmico normalmente utilizado, esta terapia não tem vantagem clínica evidente (Barnes, 2006b). O formoterol estereosseletivo (*R*, *R*-formoterol, arformoterol) atualmente já foi desenvolvido como uma solução nebulizada, mas também parece não oferecer nenhuma vantagem clínica sobre o formoterol racêmico (Madaan, 2009).

Polimorfismos do receptor β_2 . Vários polimorfismos de nucleotídeo único e haplótipos do gene do receptor β_2 -adrenérgico humano

($ADR\beta_2$), que afetam a estrutura dos β_2 -receptores, foram descritos. As variantes comuns são $Gli^{16}Arg$ e $Gln^{27}Glu$, que têm efeitos *in vitro* sobre dessensibilização do receptor, mas estudos clínicos têm demonstrado efeitos inconsistentes sobre as respostas broncodilatadoras a β_2 -agonistas de curta e longa ação (Hawkins e cols., 2008). Alguns estudos demonstraram que pacientes com a variante homozigota comum $Arg^{16}Arg$ têm efeitos adversos mais frequentes e uma resposta mais precária a β_2 -agonistas de ação curta do que heterozigotos ou homozigotos $Gli^{16}Gli$, mas no geral essas diferenças são pequenas, e não parece haver valor clínico na medição do genótipo $ADR\beta_2$. Não foram encontradas diferenças com respostas a LABA entre estes genótipos (Bleecker e cols., 2007).

Efeitos colaterais. Efeitos indesejáveis estão relacionados à dose e são causados pela estimulação de receptores β extrapulmonares (Quadro 36-1 e Capítulo 12). Os efeitos colaterais não são comuns com a terapia inalada, mas bastante comuns com administração oral ou intravenosa.

- **Tremor muscular** devido à estimulação de receptores β_2 no músculo esquelético é o efeito colateral mais comum. Pode ser mais problemático com pacientes idosos e por isso é um problema mais frequente em pacientes com DPOC.
- **Taquicardia e palpitações** são causadas por estimulação cardíaca reflexa secundária a vasodilatação periférica, decorrente de estimulação direta dos receptores β_2 atriais (o coração humano tem uma proporção relativamente elevada de receptores β_2 ; ver Capítulo 12), e possivelmente também da estimulação de receptores β_1 miocárdicos à medida que as doses de β_2 -agonistas são aumentadas. Estes efeitos colaterais tendem a desaparecer com o uso continuado do fármaco, refletindo o desenvolvimento de tolerância. Pode haver um prolongamento dependente da dose do intervalo QT corrigido (QTc).
- **A hipopotassemia** é um efeito colateral potencialmente grave. Ocorre devido à estimulação dos receptores β_2 de entrada de potássio no músculo esquelético, que pode ser secundária a um aumento da secreção de insulina. Hipopotassemia pode ser grave na presença de hipoxia, como na asma aguda, quando pode haver uma predisposição para arritmias cardíacas (Capítulo 29). Na prática, porém, arritmias significativas após nebulização com β_2 -agonistas raramente são observadas na asma aguda ou em pacientes com DPOC.
- **Desequilíbrio ventilação-perfusão (V/Q)**, devido a vasodilatação pulmonar nos vasos sanguíneos anteriormente contraídos pela hipoxia, resultando no desvio de sangue para áreas mal ventiladas e uma queda na tensão de oxigênio arterial. Embora

na prática o efeito de β_2 agonistas em PaO_2 é geralmente muito pequena (queda < 5 mmHg), ocasionalmente em pacientes com DPOC grave, pode ser grande, embora possa ser evitado administrando-se oxigênio inspirado adicional (O_2).

- Efeitos **metabólicos** (aumento de ácidos graxos livres, insulina, glicose, piruvato e lactato) são geralmente observados após grandes doses sistêmicas.

Tolerância. O tratamento contínuo com um agonista frequentemente leva à tolerância (dessensibilização, subsensibilidade), que pode ser causada por uma infrarregulação do receptor (Capítulo 12). Por essa razão, tem havido muitos estudos da função brônquica do receptor β após terapia prolongada com β_2 -agonistas. A tolerância de respostas não respiratórias mediadas pelo receptor β_2 , tais como o tremor e respostas cardiovasculares e metabólicas, é imediatamente induzida em indivíduos normais e asmáticos. A tolerância do músculo liso das vias respiratórias humanas a β_2 -agonistas *in vitro* tem sido demonstrada, embora a concentração de agonista necessária é alta e o grau de dessensibilização é variável. Em indivíduos normais, a tolerância broncodilatadora não é uma descoberta consistente após alta dose inalada de salbutamol. Em pacientes asmáticos, em geral não foi encontrada tolerância aos efeitos broncodilatadores de β_2 -agonistas. No entanto, ocorre desenvolvimento de tolerância aos efeitos de broncoprotetores dos β_2 -agonistas, e essa é mais acentuada com broncoconstritores indiretos que ativam os mastócitos (p. ex., adenosina, alergênio e exercício) do que com broncoconstritores diretos, como a histamina e metacolina. A razão para a resistência relativa das respostas β_2 do músculo liso das vias respiratórias à dessensibilização permanece incerta, mas pode refletir a grande reserva do receptor: $> 90\%$ dos receptores β_2 podem ser perdidos sem qualquer redução na resposta de relaxamento. O alto nível de expressão de $ADR\beta_2$ no músculo liso das vias respiratórias em comparação com o pulmão periférico também pode contribuir para a resistência à tolerância, porque uma alta taxa de síntese do receptor β é provável. Além disso, a expressão de GRK2, que fosforila e inativa receptores β_2 ocupados, é muito baixa no músculo liso das vias respiratórias (McGraw e Liggett, 1997). Por outro lado, não há reserva de receptores nas células inflamatórias, a expressão de GRK2 é elevada e a tolerância a β_2 agonistas desenvolve-se rapidamente nesses locais.

Estudos experimentais têm demonstrado que os corticosteroides evitam o desenvolvimento de tolerância no músculo liso das vias respiratórias e evitam e reverterem a queda na densidade pulmonar do receptor β (Mak e cols., 1995). No entanto, os CEI não conseguem evitar a tolerância ao efeito broncoprotetor de β_2 -agonistas inalatórios, possivelmente porque não atingem o músculo liso das vias respiratórias em uma concentração alta o suficiente.

Segurança de longo prazo. Devido a uma possível relação entre terapia medicamentosa adrenérgica e o aumento das mortes por asma em vários países durante a década de 1960, foram lançadas dúvidas sobre a segurança de longo prazo dos β -agonistas. Uma relação causal entre a utilização de um β -agonista e mortalidade nunca foi firmemente estabelecida, embora em estudos retrospectivos isso não fosse possível. Um determinado β_2 -agonista, fenoterol, estava ligado ao aumento das mortes por asma na Nova Zelândia no início da década de 1990 porque um número significativamente maior de casos fatais receberam fenoterol como prescrição do que os pacientes controles em casos semelhantes. Um estudo epidemiológico examinou as ligações entre os medicamentos prescritos para a asma e a morte ou quase morte decorrente de ataques de asma, baseado em registros computadorizados de prescrições. Houve um aumento significativo no risco de morte com altas doses de todos os β_2 -agonistas

Quadro 36-1

Efeitos colaterais de β_2 -agonistas

- Tremor muscular (efeito direto sobre os receptores β_2 do músculo esquelético)
- Taquicardia (efeito direto sobre β_2 receptores atriais, efeito reflexo do aumento da vasodilatação periférica via β_2 receptores)
- Hipopotassemia (efeito β_2 direto sobre a captação de K^+ do músculo esquelético)
- Inquietação
- Hipoxemia (aumento do desequilíbrio $\dot{V}/\dot{Q}$ causado por reversão da vasoconstrição pulmonar hipóxica)

inalatórios (Spitzer e cols., 1992). O risco foi maior com fenoterol, mas quando a dose é ajustada para a dose equivalente de salbutamol, não há diferença significativa no risco para esses dois fármacos. A ligação entre o alto uso de β_2 -agonistas e o aumento da mortalidade por asma não comprova uma relação causal, pois os pacientes com asma mais grave e mal controlada, que são mais propensos a ter um risco aumentado de ataques fatais, apresentam maior probabilidade de estar usando doses mais elevadas de β_2 -agonistas inalatórios e menor probabilidade de estarem usando tratamento anti-inflamatório eficaz. Na verdade, nos pacientes que usaram esteroides inalatórios regulares houve uma redução significativa no risco de morte (Suissa e cols., 2000).

O uso regular de β_2 -agonistas inalatórios também tem sido associado ao aumento da morbidade por asma. O uso regular de fenoterol foi associado a um pior controle da asma e um pequeno aumento na hiperresponsividade das vias respiratórias se comparados com pacientes em uso de fenoterol “sob medida” para controle dos sintomas ao longo de um período de seis meses (Sears e cols., 1990). No entanto, isso não foi encontrado em um estudo com uso regular de salbutamol (Dennis e cols., 2000). Há alguma evidência de que β_2 -agonistas inalatórios regulares podem aumentar a asma induzida por alérgenos e eosinofilia no escarro (McIvor e cols., 1998). Um mecanismo possível é que os β_2 -agonistas suprarregulam a expressão de PLC β_1 , resultando em aumento das respostas broncoconstritoras de agonistas colinérgicos e mediadores (McGraw e cols., 2003). Os β_2 -agonistas inalatórios de curta duração somente devem ser usados sob medida para controle dos sintomas, e se eles forem exigidos com frequência (mais de três vezes por semana), um CEI é necessário.

A segurança dos LABA na asma permanece controversa. Um grande estudo sobre segurança do salmeterol apresentou um excesso de mortes e quase mortes por problemas respiratórios em pacientes que receberam prescrição de uso de salmeterol, mas estas mortes ocorreram principalmente em negros que moravam em cidades do interior e que não estavam tomando CEI (Nelson e cols., 2006). Dados semelhantes também levantaram preocupações sobre o formoterol. Isto pode ser previsível porque LABA não tratam a inflamação crônica subjacente da asma. No entanto, o tratamento concomitante com CEI parece evitar esse risco, por isso recomenda-se que LABA sejam usados apenas quando CEI também são prescritos (de preferência em forma de um inalatório de combinação para que o LABA nunca possa ser tomado sem o corticoide inalatório) (Jaeschke e cols., 2008). Todos os LABA aprovados nos EUA apresentam uma tarja preta com advertência sobre o uso excessivo. Há estudos em andamento para analisar seu perfil de segurança a longo prazo, especialmente em crianças com asma. Há menos preocupações com a segurança no uso de LABA em pacientes com DPOC. Não foram relatados efeitos adversos importantes em um grande estudo durante três anos em pacientes com DPOC e em vários outros estudos (Calverley e cols., 2007; Rodrigo e cols., 2008).

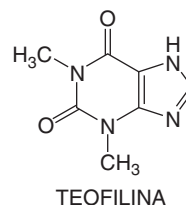
Desenvolvimentos futuros

Os β_2 -agonistas continuarão sendo os broncodilatadores de escolha para asma no futuro previsível, porque eles são eficazes em todos os pacientes e têm poucos efeitos colaterais, ou nenhum, quando usados em doses baixas. Seria difícil encontrar um broncodilatador que melhore a eficácia e a segurança dos β_2 -agonistas inalatórios. Embora algumas preocupações tenham sido expressas sobre os efeitos a longo prazo dos β_2 -agonistas de curta duração inalatórios, quando usados como necessário para controle dos sintomas, os β_2 -agonistas parecem seguros. O uso de grandes doses de β_2 -agonistas inalatórios indica controle precário da asma; esses pacientes

devem ser avaliados e uma medicação profilática adequada utilizada. Os LABA são uma opção muito útil para controle a longo prazo na asma e DPOC. Em pacientes com asma, LABA deve provavelmente ser utilizado apenas se o paciente estiver recebendo CEI concomitante. Há pouca vantagem na melhora da seletividade do receptor β_2 porque a maioria dos efeitos colaterais destes agentes é causada por estimulação de receptores β_2 (tremor muscular, taquicardia, hipopotassemia). Vários β_2 -agonistas inalatórios 1 vez/dia, como indacaterol e carmoterol, agora estão em desenvolvimento clínico (Cazzola e Matera, 2008).

METILXANTINAS

As metilxantinas, como a teofilina, relacionadas à cafeína, têm sido utilizadas no tratamento da asma desde 1930, e, devido ao seu preço, a teofilina ainda é amplamente utilizada nos países em desenvolvimento. A teofilina tornou-se mais útil com a disponibilidade de ensaios plasmáticos rápidos e a introdução de preparações confiáveis de liberação lenta. No entanto, a frequência de efeitos colaterais e a relativa baixa eficácia da teofilina levaram a uma redução do seu uso em muitos países porque β_2 -agonistas inalatórios são muito mais eficazes como broncodilatadores e CEI têm um maior efeito anti-inflamatório. Entretanto, em pacientes com asma grave e DPOC ela ainda continua sendo um fármaco muito útil.



Química. A teofilina é uma metilxantina semelhante em estrutura às xantinas dietéticas comuns, cafeína e teobromina. Vários derivados substituídos foram sintetizados, mas apenas dois parecem ter qualquer vantagem sobre a teofilina: o derivado 3-propil, emprofilina, que é mais potente como broncodilatador e pode ter menos efeitos tóxicos porque não antagoniza receptores de adenosina; e a doxofilina (7-[1,3-dioxalan-2-ilmetil] teofilina), uma nova metilxantina disponível em alguns países (Dini e Cogo, 2001). A doxofilina, que tem um grupo dioxolano na posição 7, tem um efeito inibitório sobre as fosfodiesterases (PDE) semelhante ao da teofilina, mas é menos ativo como antagonista da adenosina e pode ter um perfil mais favorável de efeitos colaterais. Muitos sais de teofilina também foram comercializados; o mais comum é a aminofilina, que é o sal etilenadamina usado para aumentar sua solubilidade em pH neutro. Outros sais ou não têm qualquer vantagem (p. ex., oxtrifilina [teofilinato de colina]) ou são virtualmente inativos (p. ex., acepifilina). Assim, a teofilina permanece como a metilxantina mais importante em uso clínico.

Mecanismo de ação. Os mecanismos de ação da teofilina ainda são incertos. Além de sua ação broncodilatadora, a teofilina tem muitos efeitos não broncodilatadores que podem ser relevantes para seus efeitos na asma e DPOC (Figura 36-6). No entanto, muitos destes efeitos moleculares são observados apenas em altas concentrações que excedem a faixa terapêutica. Vários mecanismos moleculares de ação têm sido propostos:

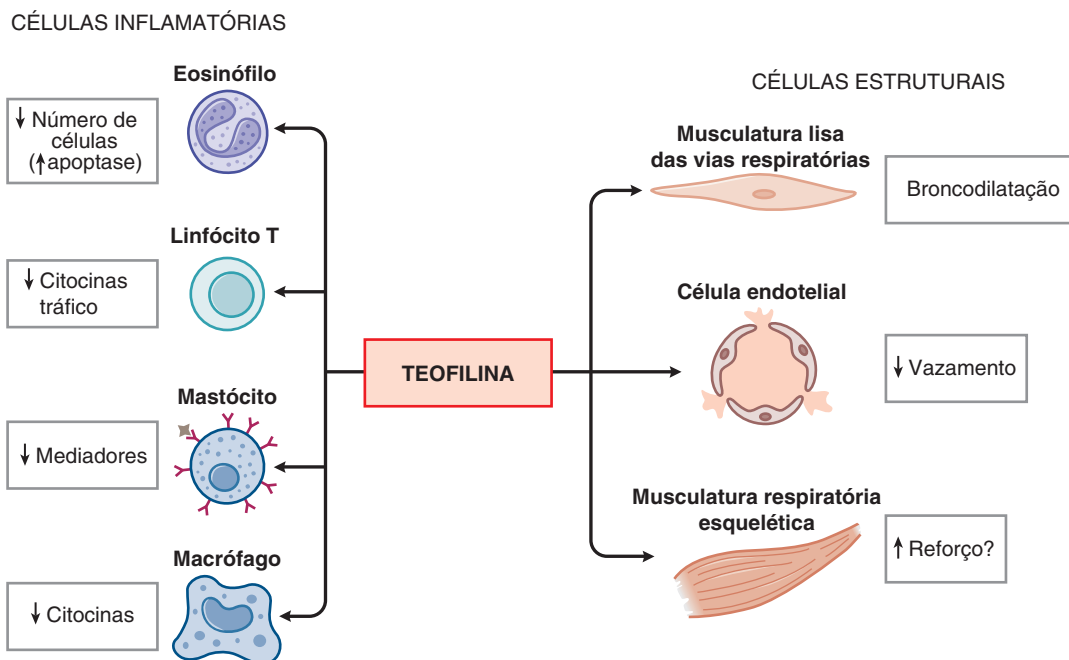


Figura 36-6 A teofilina afeta vários tipos de células nas vias respiratórias.

- **Inibição das fosfodiesterases.** A teofilina é um inibidor de PDE não seletivo, mas o grau de inibição é relativamente mínimo em concentrações de teofilina que estão dentro da chamada faixa terapêutica. A inibição de PDE e a elevação concomitante de AMPc celular e monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) quase certamente é responsável pela ação broncodilatadora da teofilina, mas a inibição de PDE provavelmente não é responsável pelos efeitos não broncodiladores da teofilina que são observados em concentrações mais baixas. A inibição da PDE deve levar a interação sinérgica com β -agonistas através de um aumento da AMPc (Figura 36-5), mas isso não foi convincentemente demonstrado em estudos clínicos. Várias famílias de isoenzima de PDE já foram reconhecidas e aquelas que são importantes no relaxamento da musculatura lisa incluem PDE3, PDE4 e PDE5. A teofilina é um fraco inibidor de todas as isoenzimas PDE.
- **Antagonismo do receptor de adenosina.** A teofilina antagoniza receptores de adenosina em concentrações terapêuticas. A adenosina causa broncoconstrição nas vias respiratórias de pacientes asmáticos através da liberação de histamina e leucotrienos. O antagonismo de adenosina provavelmente não é responsável pelos efeitos anti-inflamatórios de teofilina, mas pode ser responsável por efeitos colaterais graves, como arritmias cardíacas e convulsões através do antagonismo dos receptores A_1 . De interesse, pode ser o receptor de adenosina A_{2B} em mastócitos, que é ativado pela adenosina em pacientes asmáticos (Wilson, 2008).
- **Liberação de interleucina-10.** A IL-10 tem um amplo espectro de efeitos anti-inflamatórios, e há evidências de que sua secreção é reduzida na asma. A liberação de IL-10 é aumentada pela teofilina, e este efeito pode ser mediado através da inibição de atividades de PDE, embora isto não tenha sido observado com doses baixas que são eficazes na asma (Oliver e cols., 2001).
- **Efeitos sobre a transcrição de genes.** A teofilina impede a translocação do fator de transcrição pró-inflamatório NF- κ B no núcleo, reduzindo potencialmente a expressão de genes inflamatórios na asma e DPOC. A inibição da NF- κ B parece ser causada por um efeito protetor contra a degradação da proteína inibitória I- κ B α (Ichiyama e cols., 2001). No entanto, estes efeitos são observados em altas concentrações e podem ser mediados pela inibição da PDE.
- **Efeitos sobre a apoptose.** A sobrevivência prolongada de granulócitos devido a uma redução da apoptose pode ser importante na perpetuação da inflamação crônica na asma (eosinófilos) e DPOC (neutrófilos). A teofilina promove a apoptose nos eosinófilos e neutrófilos *in vitro*. Isto está associado a uma redução na proteína antiapoptótica Bcl-2 (Chung e cols., 2000). Este efeito não é mediado através da inibição de PDE, mas em neutrófilos pode ser mediada pelo antagonismo dos receptores de adenosina A_{2A} (Yasui e cols., 2000). A teofilina também induz apoptose em linfócitos T, reduzindo a sua sobrevivência; esse efeito parece ser mediado via inibição da PDE (Ohta e Yamashita, 1999).
- **Ativação de histona desacetilase.** O recrutamento de histona desacetilase 2 (HDAC2) por receptores de glicocorticoides desliga genes inflamatórios. Concentrações terapêuticas de teofilina ativam HDAC, aumentando assim os efeitos anti-inflamatórios de corticosteroides (Cosio e cols., 2004; Ito e cols., 2002). Este mecanismo é independente da inibição de PDE ou antagonismo do receptor de adenosina e parece ser mediado pela inibição da PI3- δ cinase, que é ativada por estresse oxidativo (Marwick e cols., 2009). Os efeitos anti-inflamatórios da teofilina são inibidos por um inibidor HDAC, trichostatina A. Doses baixas de teofilina aumentam a atividade de HDAC em biópsias brônquicas de pacientes asmáticos e correlacionam-se com a redução no número de eosinófilos na biópsia.
- **Outros efeitos.** Vários outros efeitos da teofilina têm sido descritos, incluindo um aumento das catecolaminas circulantes, inibição do influxo de cálcio nas células inflamatórias, inibição dos efeitos da prostaglandina e antagonismo do fator de necrose tumoral (TNF) α . Estes efeitos geralmente são observados apenas em concentrações de teofilina que estão acima da faixa terapêutica na asma e, portanto, provavelmente não contribuem para as ações anti-inflamatórias da teofilina observadas em pacientes asmáticos.

Quadro 36-2

Fatores que afetam a depuração da teofilina

Aumento da depuração

- Indução enzimática (principalmente CYP1A2) por coadministração de fármacos (p. ex., rifampicina, barbitúricos, etanol)
- Tabagismo (tabaco, maconha) através da indução de CYP1A2
- Dieta com alto teor de proteínas, baixo teor de carboidratos
- Carne de churrasco
- Infância

Diminuição da depuração

- Inibição da CYP (cimetidina, eritromicina, ciprofloxacino, alopurinol, fluvoxamina, zileutona, zafirlucaste)
- Insuficiência cardíaca congestiva
- Doença hepática
- Pneumonia
- Infecção viral e vacinação
- Dieta rica em carboidratos
- Idade avançada

Efeitos não broncodilatores. A teofilina tem benefício clínico na asma e DPOC em concentrações plasmáticas <10 mg/L, suficientemente baixas de modo que esses efeitos tem pouca probabilidade de serem explicados pela ação broncodilatadora da teofilina. Há evidências crescentes de que a teofilina tem efeitos anti-inflamatórios na asma (Barnes, 2003). Por exemplo, o tratamento oral crônico com teofilina inibe a resposta tardia ao alérgeno inalatório e reduz a infiltração de eosinófilos e linfócitos CD4⁺ nas vias respiratórias após desafio de alérgeno. Em pacientes com asma leve, baixas doses de teofilina (C_p de aproximadamente 5 mg/L) reduzem o número de eosinófilos observados nas biopsias brônquicas, lavado broncoalveolar e escarro induzido (Lim e cols., 2001); em contrapartida, na asma grave, a retirada da teofilina resulta em aumento do número de células CD4⁺ ativadas e eosinófilos em biopsias brônquicas (Kidney e cols., 1995). Em pacientes com DPOC, a teofilina reduz o número total e a proporção de neutrófilos no escarro induzido, a concentração de IL-8, e respostas quimiotáticas de neutrófilos (Culpitt e cols., 2002). A retirada da teofilina nos pacientes com DPOC resulta em agravamento da doença. A teofilina *in vitro* é capaz de aumentar a capacidade de resposta aos corticosteroides e reverter a resistência a corticosteroides em células de indivíduos com DPOC (Ito e cols., 2002).

Farmacocinética e metabolismo. Há uma estreita relação entre a melhora da função das vias respiratórias e a concentração sérica de teofilina. Abaixo de 10 mg/L, os efeitos terapêuticos em termos de broncodilatação são pequenos; acima de 20 mg/L os benefícios adicionais são superados pelos efeitos colaterais, de modo que a faixa terapêutica era geralmente considerada como sendo de 10-20 mg/L (55-110 μ M). Mesmo dentro dessa faixa, a toxicidade pode ser observada, tornando a teofilina um fármaco difícil de usar. No entanto, estudos recentes sugerem que a teofilina tem efeito antiasma que não os de broncodilatação abaixo de 10 mg/L, de modo que a faixa terapêutica agora é tomada como sendo 5-15 mg/L. A dose de teofilina necessária para conferir essas concentrações terapêuticas varia entre os indivíduos, em grande parte devido a diferenças na depuração do

fármaco. Além disso, pode haver diferenças na resposta broncodilatadora à teofilina; e ainda, com broncoconstrição aguda, podem ser necessárias concentrações mais elevadas para produzir broncodilatação. A teofilina é rápida e completamente absorvida, mas existem grandes variações interindividuais na depuração, devido a diferenças no metabolismo hepático (Quadro 36-3). A teofilina é metabolizada no fígado, principalmente por CYP1A2, e sabe-se que um grande número de fatores influencia o metabolismo hepático da teofilina (Zhang e Kaminsky, 1995):

- **Aumento** da depuração é observado em crianças (1 a 16 anos de idade) e em fumantes de cigarro e maconha, devido à indução da CYP1A2. A administração concomitante de fenitoína, fenobarbital e rifampicina aumenta a atividade das CYP, especialmente CYP1A2, resultando no aumento da degradação metabólica, de modo que doses mais altas podem ser necessárias.
- **Redução** da depuração ocorre na doença hepática, pneumonia e insuficiência cardíaca; as doses devem ser reduzidas à metade e os níveis plasmáticos monitorados cuidadosamente. A diminuição da depuração também é observada com a coadministração de determinados fármacos, incluindo eritromicina, determinados antibióticos do grupo das quinolonas (ciprofloxacino, mas não ofloxacino), alopurinol, cimetidina (mas não ranitidina), fluvoxamina, o inibidor de 5'-lipo-oxigenase zileutona e o antagonista do receptor de leucotrieno zafirlucaste, que interferem na função de CYP. Assim, se um paciente sob tratamento de manutenção com teofilina exige um curso de eritromicina, a dose de teofilina deve ser reduzida à metade. Infecções virais e vacinação também podem reduzir a depuração.

Devido a essas variações na depuração, a individualização da dosagem de teofilina é necessária e as concentrações plasmáticas devem ser medidas 4 h após a última dose com preparações de liberação lenta, quando o estado estacionário foi atingido. Não há variação circadiana significativa no metabolismo da teofilina, embora possa haver atraso na absorção à noite relacionada à postura de decúbito dorsal.

Preparações e vias de administração. A aminofilina *intravenosa* tem sido utilizada há muitos anos no tratamento da asma aguda grave. A dose recomendada é de 6 mg/kg administradas por via intravenosa durante 20-30 min, seguida de uma dose de manutenção de 0,5 mg/kg por hora. Se o paciente já estiver tomando teofilina, ou existirem quaisquer fatores que reduzam a depuração, estas doses devem ser reduzidas à metade e o nível plasmático verificado com mais frequência. Os β_2 -agonistas nebulizados são agora preferidos sobre aminofilina intravenosa para exacerbações agudas de asma e DPOC.

Comprimidos ou elixir de liberação imediata de teofilina, que são rapidamente absorvidos, conferem oscilações aos níveis plasmáticos, e não são recomendados. Várias preparações de liberação contínua estão agora disponíveis e são absorvidas a uma taxa constante e fornecem concentrações plasmáticas constantes durante um período de 12-24 h. Tanto a aminofilina como a teofilina de liberação lenta estão disponíveis e são igualmente eficazes (embora o componente etilenodiamina da aminofilina tenha sido implicado em reações alérgicas). Para o tratamento contínuo é necessária terapia duas vezes ao dia (aproximadamente 8 mg/kg 2 vezes/dia). Recentemente, preparações de 1 vez/dia ganharam popularidade. Para a asma noturna, uma única dose de teofilina de liberação lenta à noite muitas vezes é eficaz. Após as doses ideais serem determinadas, o monitoramento de rotina das concentrações plasmáticas geralmente não é necessário, a menos que haja suspeita de uma mudança na depuração ou surjam evidências de toxicidade.

Quadro 36-3

Efeitos colaterais da teofilina e seus mecanismos

EFEITO COLATERAL	MECANISMO PROPOSTO
Náuseas e vômitos	Inibição de PDE4
Cefaleias	Inibição de PDE4
Desconforto gástrico	Inibição de PDE4
Diurese	Antagonismo do receptor A ₁
Distúrbios comportamentais (?)	?
Arritmias cardíacas	Inibição de PDE3, antagonismo do receptor A ₁
Crises epiléticas	Antagonismo do receptor A ₁
PDE, fosfodiesterase; A, adenosina.	

Uso clínico. Em pacientes com asma aguda, a aminofilina intravenosa é menos eficaz do que nebulização com β_2 -agonistas e deve, portanto, ser reservada para aqueles pacientes que não respondem ou são intolerantes a β -agonistas. A teofilina não deve ser adicionada rotineiramente para nebulização com β_2 -agonistas porque não aumenta a resposta ao broncodilatador e pode aumentar os seus efeitos colaterais (Parameswaran e cols., 2000). Na verdade, o papel da teofilina no tratamento contemporâneo da asma e DPOC tem sido questionado. No entanto, há boas evidências de que a teofilina pode proporcionar um efeito broncodilatador adicional, mesmo quando doses maximamente eficazes de β_2 -agonistas foram administradas (Rivington e cols., 1995). Assim, se broncodilatação adequada não for alcançada por um β -agonista isoladamente, a teofilina pode ser adicionada à terapia de manutenção com benefícios. A adição de baixas doses de teofilina a uma dose alta ou baixa de CEI em pacientes que não estão adequadamente controlados proporciona um melhor controle dos sintomas e da função pulmonar do que dobrar a dose de esteroide inalatório (Evans e cols., 1997; Lim e cols., 2000; Ukena e cols., 1997), embora seja menos eficaz como uma terapia adjuvante em comparação com um LABA (Wilson e cols., 2000). A teofilina pode ser útil em pacientes com asma noturna, porque preparações de liberação lenta são capazes de fornecer concentrações terapêuticas durante a noite, embora seja menos eficaz do que um LABA (Shah e cols., 2003). Estudos também documentaram os efeitos poupadores de esteroides da teofilina. Embora a teofilina seja menos eficaz do que um β_2 -agonista e corticosteroides, uma minoria de pacientes asmáticos parece obter benefício inesperado; mesmo pacientes sob tratamento com esteroides orais podem apresentar uma deterioração da função pulmonar quando a teofilina é retirada (Brenner e cols., 1988; Kidney e cols., 1995). A teofilina tem sido usada como um controlador no manejo da asma persistente leve, embora se observe menor eficácia do que com doses baixas de corticosteroides inalatórios (Seddon e cols., 2006). Embora LABA sejam mais eficazes como terapia adjuvante, a teofilina um custo consideravelmente menor e pode ser o único tratamento adjuvante acessível quando os custos da medicação são limitantes (Bateman e cols., 2008).

A teofilina ainda é usada como broncodilatador na DPOC, mas anticolinérgicos inalatórios e β_2 agonistas são preferidos (Rabe e cols., 2007). A teofilina tende a ser adicionada a esses broncodilatadores inalatórios em pacientes mais graves e demonstrou conferir melhora clínica adicional quando adicionado a um β_2 -agonista de longa ação (Ram e cols., 2002). A aminofilina intravenosa é menos

eficaz no tratamento de exacerbações agudas do que os β_2 -agonistas nebulizados e tem uma incidência muito maior de efeitos adversos (Barr e cols., 2003; Duffy e cols., 2005). Como em pacientes asmáticos, os pacientes com DPOC grave deterioram quando a teofilina é retirada de seu esquema de tratamento. Uma vantagem teórica da teofilina é que sua administração sistêmica pode ter efeitos nas pequenas vias respiratórias, resultando em redução da hiperinflação e, portanto, uma redução da dispneia.

Efeitos colaterais. Efeitos indesejáveis da teofilina geralmente estão relacionados com a concentração plasmática e tendem a ocorrer em $C_p > 15$ mg/L. No entanto, muitos pacientes desenvolvem efeitos colaterais mesmo em baixas concentrações plasmáticas. Até certa medida, os efeitos colaterais podem ser reduzidos aumentando gradualmente a dose até que concentrações terapêuticas sejam alcançadas. Os efeitos colaterais mais comuns são cefaleia, náuseas e vômitos (devido à inibição de PDE4), desconforto abdominal e inquietação (Quadro 36-3). Também pode haver aumento da secreção de ácido (devido à inibição da PDE) e diurese (devido à inibição de receptores de adenosina A₁). A teofilina pode levar a distúrbios comportamentais e dificuldades de aprendizagem em crianças em idade escolar, embora seja difícil conceber controles adequados para tais estudos. Em altas concentrações, as arritmias cardíacas podem ocorrer como consequência de inibição de PDE3 cardíaco e antagonismo de receptores cardíacos A₁. Em concentrações muito elevadas, podem ocorrer convulsões devido a antagonismo do receptor central A₁. O uso de baixas doses de teofilina, visando concentrações plasmáticas de 50-10 mg/L, em grande parte evita efeitos colaterais e interações medicamentosas e torna menos necessário monitorar as concentrações plasmáticas (a menos que seja para verificação de adesão ao tratamento).

Resumo e futuros progressos

O uso da teofilina tem diminuído, em parte devido aos problemas com efeitos colaterais, mas principalmente porque uma terapia mais eficaz com CEI foi introduzida. A teofilina oral continua a ser um tratamento útil em alguns pacientes com asma difícil e parece ter efeitos além dos proporcionados por esteroides. As preparações com teofilina de liberação rápida são os únicos medicamentos antiasmáticos acessíveis em alguns países em desenvolvimento. Há cada vez mais evidências de que a teofilina tem algum efeito antiasmático em doses que são inferiores às necessárias para a broncodilatação e níveis plasmáticos de 5-15 mg/L são recomendados.

Dados os efeitos anti-inflamatórios da teofilina, há uma forte justificativa científica para a combinação de baixa dose de teofilina com o CEI, particularmente em pacientes com asma mais grave e em pacientes com DPOC. Acrescentar uma dose baixa de teofilina proporciona melhor controle da asma do que dobrar a dose de CEI em pacientes não controlados, e é uma terapia adjuvante alternativa menos dispendiosa do que um LABA ou antileucotrieno. A teofilina reverte a resistência ao corticosteroide em células de DPOC, por meio da restauração de HDAC2 para níveis normais (Cosio e cols., 2004) e acelera a recuperação de exacerbações agudas da DPOC através deste mecanismo (Cosio e cols., 2009).

Na DPOC, a baixa dose de teofilina é o primeiro medicamento a demonstrar efeitos anti-inflamatórios evidentes; assim, a teofilina pode ter um papel na prevenção da progressão dessa doença (Culpitt e cols., 2002).

ANTAGONISTAS COLINÉRGICOS ANTIMUSCARÍNICOS

O antagonismo químico dos efeitos da acetilcolina nos receptores muscarínicos no pulmão para alívio da asma não é uma ideia nova. *Datura stramonium* (estramônio) e espécies relacionadas da família *solanaceae* contêm uma mistura de antagonistas muscarínicos (atropina, hiosciamina, escopolamina) e eram fumados para alívio de asma há dois séculos. Posteriormente, a atropina, o alcaloide purificado da planta, foi introduzida para tratamento da asma. Devido aos efeitos colaterais significativos da atropina, particularmente secagem de secreções, compostos quaternários menos solúveis, como o metilnitrato de atropina e brometo de ipratrópio, têm sido desenvolvidos. Estes compostos são ativos topicamente e não são significativamente absorvidos do trato respiratório ou gastrointestinal. A farmacologia básica dos agentes antimuscarínicos é apresentada no Capítulo 9.

Modo de ação

Estes agentes são os antagonistas competitivos da ligação de ACh a receptores colinérgicos muscarínicos, portanto esses fármacos bloqueiam os efeitos de ACh endógena em receptores muscarínicos, incluindo o efeito constritor direto sobre o músculo liso brônquico mediado através da via M_3 - G_q -PLC- IP_3 - Ca^{2+} (Capítulo 3). Sua eficácia prevista decorre do papel desempenhado pelo sistema nervoso parassimpático na regulação do tônus brônquico. Estímulos múltiplos e diversos causam aumentos reflexos na atividade parassimpática que contribuem para a broncoconstrição. Os efeitos da ACh sobre o sistema respiratório incluem não apenas broncoconstrição, mas também aumento da secreção traqueobrônquica e estimulação dos quimiorreceptores da carótida e corpos aórticos. Assim, pode-se esperar que os fármacos antimuscarínicos antagonizem estes efeitos da acetilcolina. Um fator complicador estudado em modelos animais é que uma miríade de mediadores inflamatórios envolvidos na patogenia da asma e DPOC também pode induzir os componentes da capacidade de resposta muscarínica, tais como $G\alpha_q$ e ρ e contribuem para a hiper-reatividade das vias respiratórias (Chiba e cols., 2008). Assim, a contratilidade do músculo liso brônquico e o antagonismo de responsividade muscarínica poderiam ser alvos móveis na asma e DPOC.

No entanto, uma pesquisa básica está demonstrando que os agonistas muscarínicos não são funcionalmente equivalentes. Pesquisas recentes têm se concentrado na capacidade diferencial de antagonistas muscarínicos de

atuar como antagonistas, como agonistas inversos que inibem a atividade constitutiva do receptor M_3 e como moduladores da suprarregulação da expressão do receptor M_3 (Casarosa e cols., 2009). Tais diferenças podem ter relevância clínica para o uso a longo prazo destes compostos, em que a tolerância e retirada/rebote poderiam ser questões importantes. A este respeito, um estudo de longo prazo de tiotrópio demonstra que não há nenhuma perda de sua capacidade de broncodilatação durante quatro anos (Tashkin e cols., 2008).

Em animais e no homem existe um pequeno grau de tônus brônquico de repouso que é provavelmente causado por impulsos nervosos tônicos vagais que liberam acetilcolina nas proximidades do músculo liso das vias respiratórias, pois pode ser bloqueado por fármacos anticolinérgicos. A acetilcolina também pode ser liberada de outras células das vias respiratórias, incluindo células epiteliais (Wessler e Kirkpatrick, 2008). A síntese de acetilcolina nas células epiteliais é aumentada por estímulos inflamatórios (como $TNF-\alpha$), que aumentam a expressão da colina acetiltransferase, que poderia contribuir para efeitos colinérgicos em doenças das vias respiratórias. Os receptores muscarínicos são expressos no músculo liso das pequenas vias respiratórias que não parecem ser inervadas por nervos colinérgicos; esses receptores podem ser um mecanismo de estreitamento colinérgico nas vias respiratórias periféricas que poderiam ser relevantes na DPOC, respondendo a ACh não neuronal localmente sintetizada.

Uma miríade de estímulos mecânicos, químicos e imunológicos provoca broncoconstrição reflexa através de vias vagais, e vias colinérgicas podem desempenhar um papel importante na regulação de respostas brônquicas agudas em animais. Estas observações sugeriram que os mecanismos colinérgicos podem estar por trás da hiper-responsividade das vias respiratórias e respostas broncoconstritoras agudas na asma, com a implicação de que fármacos anticolinérgicos seriam broncodilatadores eficazes. Esses fármacos podem conferir proteção contra estímulos provocatórios agudos pelo dióxido de enxofre, poeiras inertes, ar frio e fatores emocionais, mas são menos eficazes contra estímulos provocatórios antigênicos, esforço e nevoeiro. Isto não é surpreendente porque os fármacos anticolinérgicos inibem apenas a broncoconstrição reflexa mediada por ACh e não têm efeito de bloqueio sobre os efeitos *diretos* dos mediadores inflamatórios, como a histamina e leucotrienos, no músculo liso brônquico. Além disso, antagonistas colinérgicos provavelmente têm pouco ou nenhum efeito sobre os mastócitos, vazamento microvascular ou resposta inflamatória crônica.

Teoricamente, os anticolinérgicos podem reduzir a secreção de muco das vias respiratórias e reduzir a depuração do muco, mas isso geralmente não é observado em estudos clínicos. O brometo de oxitrópio (não disponível nos EUA) em doses elevadas reduz a hipersecreção de muco em pacientes com DPOC com bronquite crônica.

Uso clínico. Em pacientes asmáticos, os fármacos anticolinérgicos são menos eficazes como broncodilatadores que os β_2 -agonistas e oferecem proteção menos eficaz contra estímulos provocatórios brônquicos. Esses fármacos podem ser mais eficazes em pacientes idosos com asma, em quem há um elemento fixo de obstrução das vias respiratórias. Os anticolinérgicos são atualmente utilizados como um broncodilatador adicional em pacientes asmáticos não controlados com um LABA. Fármacos anticolinérgicos nebulizados são eficazes na asma aguda grave, mas menos eficazes do que os β_2 -agonistas. No entanto, no tratamento agudo e crônico de asma,

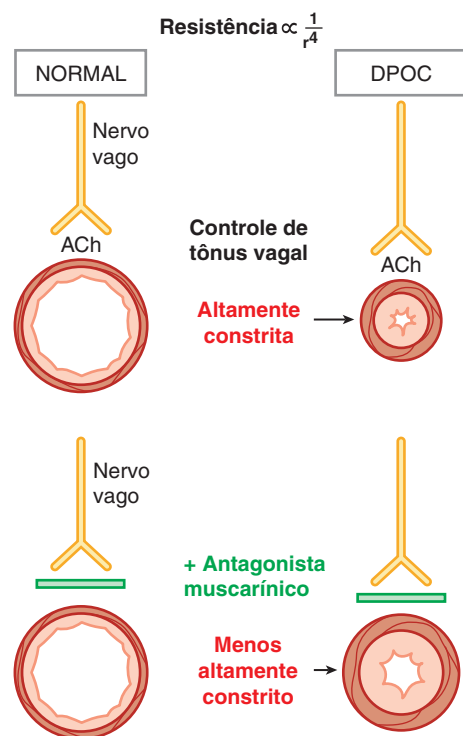


Figura 36-7 Fármacos anticolinérgicos inibem o tônus das vias respiratórias vagalmente mediado, produzindo assim broncodilação. Este efeito é pequeno nas vias respiratórias normais, mas é maior nas vias respiratórias de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), que são estruturalmente estreitas e têm maior resistência ao fluxo de ar porque a resistência das vias respiratórias é inversamente proporcional à quarta potência do raio (r). ACh, acetilcolina.

os medicamentos anticolinérgicos podem ter um efeito aditivo com os β_2 -agonistas e devem, portanto, ser considerados quando o controle da asma não é adequado com β_2 -agonistas nebulizados. Um antagonista muscarínico deve ser considerado quando há problemas com teofilina ou quando β_2 -agonistas inalados causam um tremor incômodo em pacientes idosos.

Na DPOC, os fármacos anticolinérgicos podem ser tão eficazes quanto, ou até mesmo superiores, aos β_2 -agonistas. Seu efeito relativamente maior na DPOC do que na asma pode ser explicado por um efeito inibitório sobre o tônus vagal que, embora não necessariamente aumentado na DPOC, pode ser o único elemento reversível da obstrução das vias respiratórias e aquele que é exagerado por fatores geométricos nas vias respiratórias estreitadas de pacientes com DPOC (Figura 36-7). Os fármacos anticolinérgicos reduzem o aprisionamento de ar e melhoram a tolerância ao exercício em pacientes com DPOC.

Escolhas terapêuticas. O brometo de ipratrópio está disponível como um pIDM e preparação nebulizada. O início da broncodilação é relativamente lento e é geralmente máximo de 30-60 min após a inalação, mas pode persistir por 6-8 h. Geralmente é administrado por IDM 3-4 vezes/dia, de maneira regular, e não intermitentemente para alívio dos sintomas, tendo em vista seu início de ação lento.

O brometo de oxitrópio (não disponível nos EUA) é um broncodilatador anticolinérgico quaternário semelhante ao brometo de ipratrópio em termos do bloqueio do receptor. Ele está disponível em doses mais elevadas por inalação e pode, portanto, ter um efeito mais prolongado. Assim, ele pode ser útil em alguns pacientes com asma noturna.

Inaladores de combinação de um anticolinérgico e um β_2 -agonista, como ipratrópio/salbutamol são populares, especialmente entre os pacientes com DPOC. Vários estudos demonstraram efeitos aditivos destes dois fármacos, proporcionando assim uma vantagem sobre o aumento da dose de β_2 -agonista em pacientes que têm efeitos colaterais.

O brometo de tiotrópio é um fármaco anticolinérgico de ação longa que é adequado para uma dosagem 1 vez/dia como um DPI ou através de um dispositivo mininebulizador de névoa suave (não disponível nos EUA) (Barr e cols., 2006). O tiotrópio liga-se a todos os subtipos de receptores muscarínicos, mas dissocia-se muito lentamente dos receptores M_3 e M_1 , conferindo-lhe um grau de seletividade cinética do receptor para estes receptores em comparação aos receptores M_2 , a partir do qual dissocia mais rapidamente. Assim, em comparação com o ipratrópio, o tiotrópio apresenta menor probabilidade de antagonizar a inibição mediada por M_2 da liberação de ACh (o aumento resultante na ACh poderia neutralizar o bloqueio da broncoconstrição mediada pelo receptor M_3) (Capítulo 9). É um broncodilatador eficaz em pacientes com DPOC e é mais eficaz do que o ipratrópio quatro vezes ao dia, sem qualquer perda de eficácia durante um período de tratamento de um ano. Ao longo de um período de quatro anos, o tiotrópio melhora a função pulmonar e o estado de saúde e reduz as exacerbações e a mortalidade por todas as causas, embora não haja nenhum efeito sobre a progressão da doença (Tashkin e cols., 2008). Consequentemente, o tiotrópio está se tornando o broncodilatador de escolha para pacientes com DPOC.

Efeitos adversos. Fármacos anticolinérgicos inalados geralmente são bem tolerados. Ao suspender os anticolinérgicos inalados, um pequeno aumento de rebote na responsividade das vias respiratórias tem sido descrito, mas a importância clínica disso é incerta. Os efeitos colaterais sistêmicos após brometo de ipratrópio e brometo de tiotrópio são incomuns durante o uso clínico normal, porque há pouca absorção sistêmica. Como os agonistas colinérgicos podem estimular a *secreção de muco*, tem havido uma preocupação de que os anticolinérgicos podem reduzir a secreção e levar a muco mais viscoso. No entanto, o brometo de ipratrópio, mesmo em doses elevadas, não tem nenhum efeito detectável sobre a depuração mucociliar tanto em indivíduos normais como em pacientes com doença das vias respiratórias. Um efeito indesejado significativo é o *sabor amargo* desagradável do ipratrópio inalado, que pode contribuir para a baixa adesão. O brometo de ipratrópio nebulizado pode precipitar *glaucoma* em pacientes idosos devido a um efeito direto do fármaco nebulizado no olho. Isto pode ser evitado através de nebulização com um bocal, em vez de uma máscara facial. Relatos de *broncoconstrição paradoxal* com brometo de ipratrópio, particularmente quando administrado por nebulizador, foram em grande parte explicados como efeitos da solução nebulizadora hipotônica e por aditivos antibacterianos, como cloreto de benzalcônio e ácido etilenodiaminotetracético (EDTA). Este problema não foi descrito com o tiotrópio. Ocasionalmente, pode ocorrer broncoconstrição com brometo de ipratrópio administrado por IDM. É possível que isso se deva ao bloqueio dos receptores M_2 pré-juncionais nos nervos colinérgicos das vias respiratórias que normalmente inibem a liberação de acetilcolina. O tiotrópio provoca secura da boca em 10-15% dos pacientes, mas ela geralmente desaparece durante o tratamento continuado. Ocasionalmente, observa-se retenção urinária em pacientes idosos.

Futuros progressos. Os anticolinérgicos são os broncodilatadores de escolha em pacientes com DPOC e, portanto, têm mercado em crescimento. Vários antagonistas muscarínicos de longa ação estão agora em desenvolvimento clínico, incluindo glicopirrolato e aclidínio (Cazzola, 2009; Hansel e cols., 2005). Os fármacos de dupla-

ação que são tanto antagonistas muscarínicos quanto β_2 -agonistas (MABA) também estão em desenvolvimento clínico (Ray e Alcazar, 2009).

NOVAS CLASSES DE BRONCODILATADORES

Várias novas classes de broncodilatadores estão em desenvolvimento, mas é difícil prever um broncodilatador mais eficaz do que um LABA para a asma e um anticolinérgico de longa ação para a DPOC. Inventar novas classes de broncodilatadores tem sido difícil; vários agentes tiveram problemas com efeitos colaterais dos vasodilatadores porque eles relaxaram o músculo liso vascular em maior medida do que o músculo liso das vias respiratórias. No entanto, há várias classes de broncodilatadores em desenvolvimento, como descrito a seguir.

Sulfato de magnésio. Evidências crescentes indicam que o sulfato de magnésio (MgSO_4) é útil como um broncodilatador adicional em pacientes com asma aguda grave. O MgSO_4 intravenoso ou nebulizado beneficia adultos e crianças com exacerbações graves (volume expiratório forçado em 1 segundo [FEV_1] < 30% do valor previsto), conferindo melhora da função pulmonar quando adicionado a β_2 -agonista nebulizado e uma redução nas internações hospitalares (Mohammed e Goodacre, 2007). O tratamento é barato e bem tolerado, embora o benefício clínico pareça pequeno. Os efeitos colaterais incluem rubor e náuseas, mas geralmente não são muito graves. O sulfato de magnésio parece agir como um broncodilatador e pode reduzir as concentrações citosólicas de Ca^{2+} em células musculares lisas das vias respiratórias. A concentração de magnésio é menor no soro e eritrócitos de pacientes asmáticos do que em controles normais e correlaciona-se com hiperresponsividade das vias respiratórias (Emelyanov e cols., 1999), embora a melhora na asma aguda grave após o magnésio não se correlacione com concentrações plasmáticas. Mais estudos são necessários antes de o MgSO_4 intravenoso e inalado ser recomendado rotineiramente para o tratamento e manejo da asma aguda grave. Há poucos estudos sobre exacerbações agudas da DPOC para fazer qualquer recomendação correta (Skorodin e cols., 1995).

Abridores do canal de K^+ . Os canais de K^+ estão envolvidos na recuperação das células excitáveis após a despolarização e são importantes na estabilização das células. Os abridores do canal de K^+ , como cromacalim ou levoromacalim (o levoisômero do cromacalim), abrem canais de K^+ dependentes de ATP no músculo liso, levando a hiperpolarização da membrana e relaxamento da musculatura lisa das vias respiratórias (Black e cols., 1990). Isto sugere que ativadores de canais de K^+ possam ser úteis como broncodilatadores (Pelaia e cols., 2002). Estudos clínicos na asma, no entanto, têm sido decepcionantes, sem broncodilatação ou proteção contra desafios broncoconstritores. Os efeitos colaterais cardiovasculares desses fármacos (hipotensão postural, rubor) limitam a dose oral; além disso, as formulações inaladas são problemáticas. Novos desenvolvimentos incluem abridores de canal de K^+ que abrem canais de K^+ de grande condutância ativados por Ca^{2+} (canais maxi-K) que também são abertos por β_2 -agonistas; esses fármacos podem ser mais bem tolerados. Abridores de canal de maxi-K também inibem a secreção de muco e tosse, e podem ter um valor especial no tratamento da DPOC.

Peptídeos natriuréticos atriais. O peptídeo natriurético atrial (ANP) ativa guanililciclase ligada à membrana e aumenta GMP cíclico celular, levando a broncodilatação por mecanismos semelhantes aos de NO no músculo liso (Capítulo 3). ANP e o peptídeo relacionado urodilatina são broncodilatadores na asma e dão efeitos comparáveis aos de β_2 -agonistas (Angus e cols., 1993; Fluge e cols., 1999). Pelo fato de o ANP e congêneres funcionarem através de um mecanismo distinto dos β_2 -agonistas, eles podem conferir broncodilatação adicional que pode ser útil na asma aguda grave quando a função do receptor β_2 pode ser prejudicada.

Análogos do polipeptídeo intestinal vasoativo. O polipeptídeo intestinal vasoativo (PIV) é um peptídeo de 28 aminoácidos que se liga a dois GPCR, VPAC₁ e VPAC₂, sendo que ambos acoplam principalmente a Gs para estimular a via de adenililciclase-AMPC-PKA levando ao relaxamento do músculo liso. PIV é um dilatador potente do músculo liso das vias respiratórias humanas *in vitro*, mas não é eficaz em pacientes porque é rapidamente metabolizado (meia-vida plasmática de aproximadamente 2 min); além disso, PIV causa efeitos colaterais vasodilatadores. Os análogos mais estáveis de PIV, como Ro 25-1533, que estimula seletivamente receptores PIV no músculo liso das vias respiratórias (através do receptor VPAC₂), foram sintetizados. Ro 25-1533 inalado tem um efeito broncodilatador rápido em pacientes asmáticos, mas não é tão prolongado quanto o formoterol (Linden e cols., 2003).

Outros inibidores da contração do músculo liso. Agentes que inibem a maquinaria contrátil do músculo liso das vias respiratórias, como inibidores rho cinase, inibidores da miosina de cadeia leve cinase e inibidores da miosina, também estão em desenvolvimento. Pelo fato de esses agentes também causarem vasodilatação, será necessário administrá-los por inalação.

CORTICOSTEROIDES

Os corticosteroides são utilizados no tratamento de várias doenças inflamatórias pulmonares. Corticosteroides orais foram introduzidos para o tratamento de asma logo após sua descoberta na década de 1950 e continuam sendo a terapia profilática mais eficaz disponível para a asma. No entanto, seus efeitos colaterais consideráveis têm estimulado pesquisas consideráveis para descobrir novos agentes ou correlatos que retenham a ação benéfica sobre as vias respiratórias sem os efeitos adversos. A introdução de CEI (corticosteroides inalados), inicialmente como uma forma de reduzir a necessidade de esteroides orais, revolucionou o tratamento da asma crônica (Barnes e cols., 1998b). Pelo fato de a asma ser uma doença inflamatória crônica, os CEI são considerados terapia de primeira linha em todos os pacientes, exceto aqueles com doença mais branda. Em contraste marcante, os CEI são muito menos eficazes em pacientes com DPOC e devem ser utilizados apenas em pacientes com doença grave que têm exacerbações frequentes. Os corticosteroides orais continuam sendo o pilar do tratamento de várias outras doenças pulmonares, como a sarcoidose, doenças pulmonares intersticiais e síndromes pulmonares eosinofílicas. A farmacologia geral de corticosteroides é apresentada no Capítulo 42.

Química. O córtex suprarrenal secreta cortisol (hidrocortisona) e, por modificação de sua estrutura, foi possível desenvolver derivados, tais como prednisona, prednisolona e dexametasona, com efeitos corticosteroides aumentados, mas com atividade mineralocorticoide reduzida (Capítulo 42). Esses derivados com ações glicocorticoides potentes foram eficazes na asma quando administrados sistemicamente, mas não tiveram atividade antiasmática quando administrados por inalação. Uma nova substituição na posição do 17-éster resultou em esteroides com alta atividade tópica, como beclometasona, triancinolona, flunisolida, budesonida e propionato de fluticasona, que são potentes na pele (teste de branqueamento dérmico) e mais tarde descobriu-se que tinham efeitos antiasmáticos significativos quando administrados por inalação (Figura 36-8).

Mecanismo de ação. Os corticosteroides entram nas células alvo e ligam-se a receptores de glicocorticoides (RG) no citoplasma (Capítulo 42). Existe apenas um tipo de RG que liga corticosteroides e nenhuma evidência da existência de subtipos que podem mediar os diferentes aspectos da ação corticosteroide (Barnes, 2006a). O complexo esteroide-RG move-se para o núcleo, onde liga-se a sequências específicas nos elementos de determinados genes alvo, resultando em aumento (ou raramente, diminuição) da transcrição do gene, com subsequente aumento (ou diminuição) da síntese dos produtos do gene. RG também podem interagir com fatores de transcrição da proteína e moléculas coativadoras no núcleo e, assim, influenciar a síntese de determinadas proteínas, independentemente de qualquer interação direta com o DNA. A repressão de fatores de transcrição, tais como o ativador de proteína-1 (AP-1) e NF- κ B, provavelmente é responsável por muitos dos efeitos anti-inflamatórios dos esteroides na asma. Em particular, os corticosteroides revertem o efeito de ativação destes fatores de transcrição pró-inflamatórios na acetilação das histonas recrutando HDAC2 de

genes inflamatórios que foram ativadas através de acetilação de histonas associadas (Figura 36-9). Os RG são acetilados quando corticosteroides estão ligados e ligam-se ao DNA neste estado acetilado como dímeros, enquanto o RG acetilado tem de ser desacetilado por HDAC2 a fim de interagir com os genes inflamatórios e NF- κ B (Ito e cols., 2006).

Podem haver mecanismos adicionais que também são importantes nas ações anti-inflamatórias dos corticosteroides. Os corticosteroides têm efeitos inibidores potentes sobre as vias de sinalização de MAP cinase através da indução de MKP-1, que pode inibir a expressão de múltiplos genes inflamatórios (Clark, 2003).

Efeitos anti-inflamatórios na asma. Os mecanismos de ação dos corticosteroides na asma ainda são mal compreendidos, mas sua eficácia está mais provavelmente relacionada com suas propriedades anti-inflamatórias. Os corticosteroides têm efeitos disseminados sobre a transcrição de genes, aumentando a transcrição de vários genes anti-inflamatórios e suprimindo a transcrição de muitos genes inflamatórios. Os esteroides têm efeitos inibitórios sobre muitas células inflamatórias e estruturais que são ativadas na asma e evitam o recrutamento de células inflamatórias nas vias respiratórias (Figura 36-10). Estudos de biopsias brônquicas na asma demonstrou uma redução no número e na ativação de células inflamatórias no epitélio e submucosa após CEI regular, juntamente com a cicatrização do epitélio danificado. De fato, em pacientes com asma leve a inflamação pode desaparecer completamente após esteroides inalados.

Os esteroides inibem fortemente a formação de citocinas (p. ex., IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, TNF- α e fator estimulador de colônia de granulócitos-macrófagos, GM-CSF) que são secretados na asma por linfócitos T, macrófagos e mastócitos. Os corticosteroides também diminuem a sobrevivência dos eosinófilos

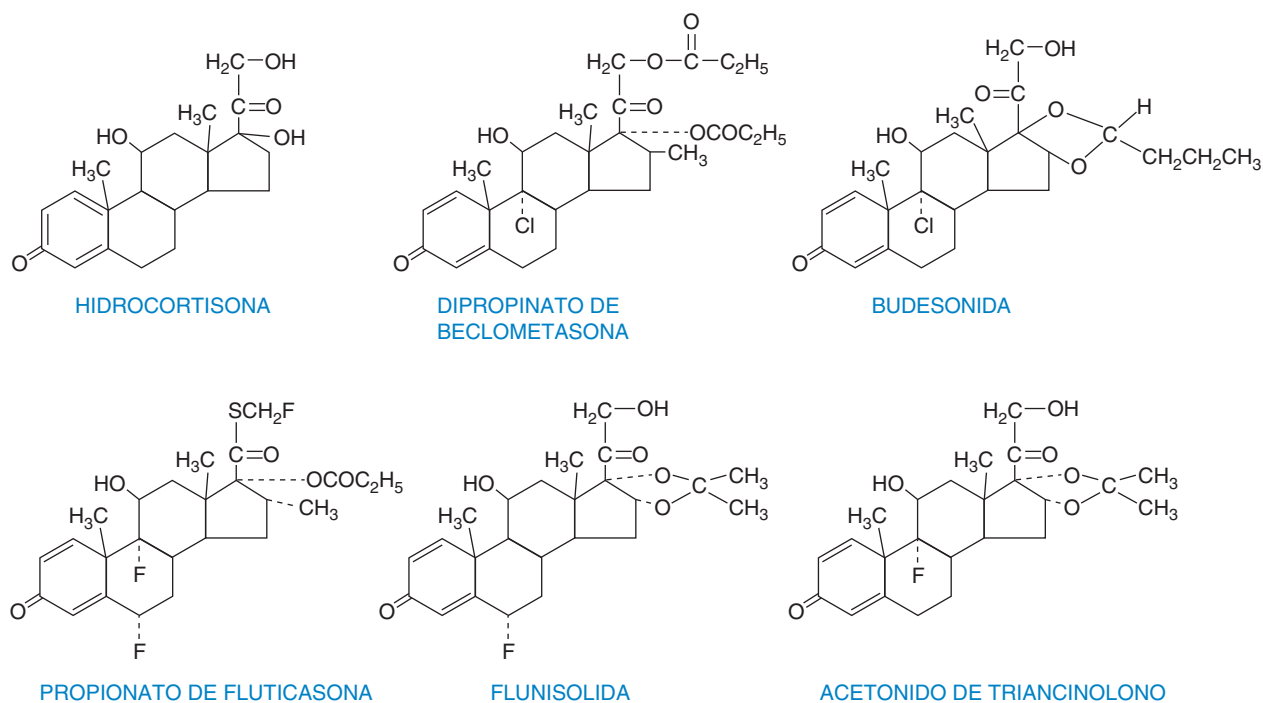


Figura 36-8 Estruturas químicas de corticosteroides inalados comumente usados, mostrando as alterações do núcleo de hidrocortisona.

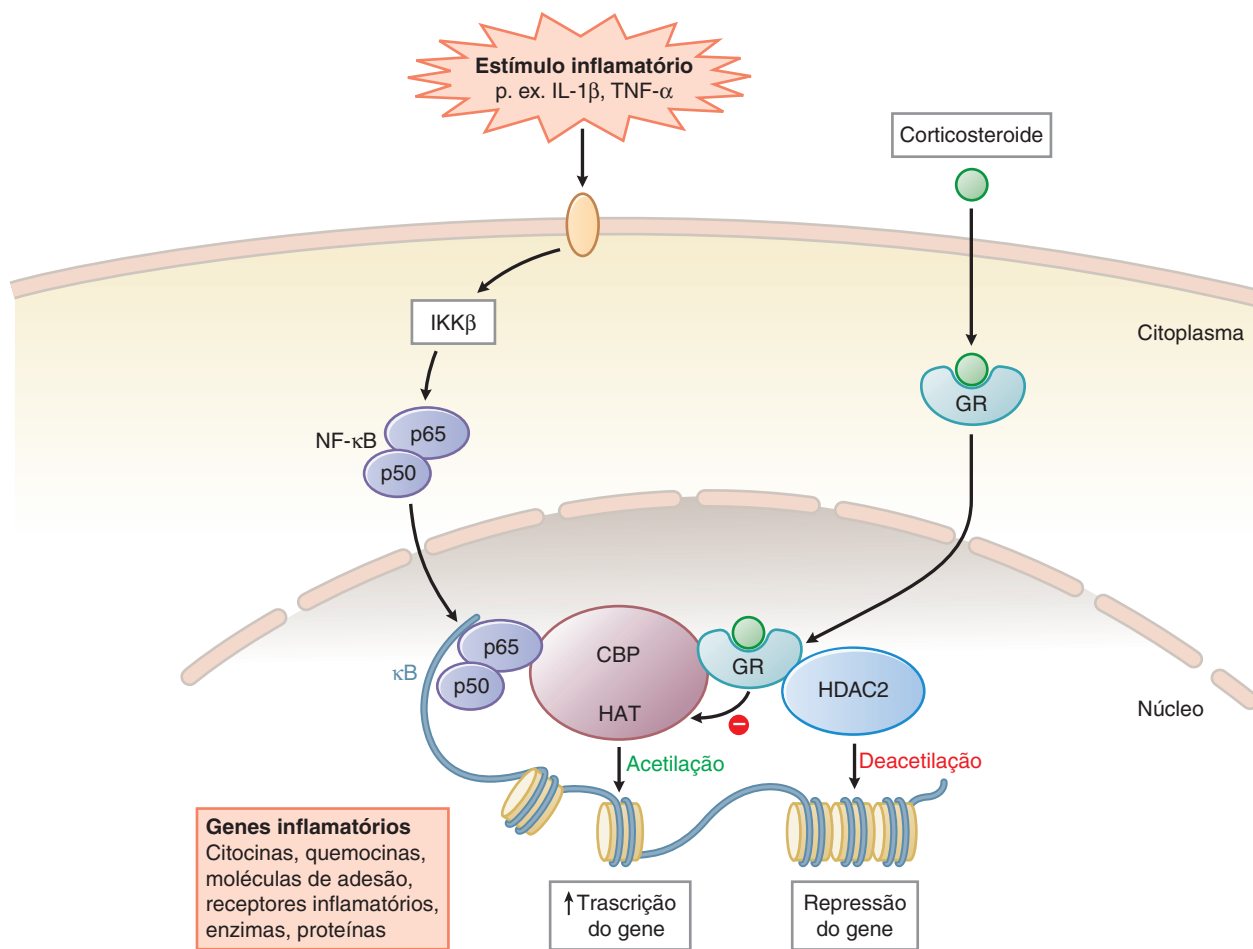


Figura 36-9 Mecanismo de ação anti-inflamatória dos corticosteroides na asma. Genes inflamatórios são ativados por estímulos inflamatórios (IL-1 β , TNF- α etc), resultando na ativação da IKK β (inibidor de I- κ B-cinase β), que ativa o fator de transcrição nuclear κ B (NF- κ B). Um dímero das proteínas NF- κ B p50 e p65 transloca para o núcleo e liga-se a locais específicos de reconhecimento κ B e também a coativadores, como proteína de ligação a CREB (CBP), que têm atividade intrínseca histona acetiltransferase (HAT). Isso resulta em acetilação das histonas do núcleo e em consequente aumento da expressão dos genes que codificam múltiplas proteínas inflamatórias. Os receptores citosólicos de glicocorticoides (RG) ligam corticosteroides; os complexos receptor-ligante translocam para o núcleo e ligam-se a coativadores inibindo a atividade de HAT de duas maneiras: diretamente e, mais importante, através do recrutamento de histona deacetilase 2 (HDAC2), que inverte a acetilação de histona levando à supressão de genes inflamatórios ativados.

através da indução de apoptose. Os corticosteroides inibem a expressão de múltiplos genes inflamatórios nas células epiteliais das vias respiratórias, provavelmente a ação mais importante do CEI na supressão da inflamação asmática. Os corticosteroides também previnem e reverterem o aumento da permeabilidade vascular devido a mediadores inflamatórios em estudos em animais e pode, portanto, levar à resolução do edema das vias respiratórias. Os esteroides têm um efeito inibitório direto sobre a secreção da glicoproteína do muco das glândulas da submucosa das vias respiratórias, bem como efeitos inibitórios indiretos por infrarregulação de estímulos inflamatórios que estimulam a secreção de muco.

Os corticosteroides não têm efeito direto sobre as respostas contráteis do músculo liso das vias respiratórias; a melhora na função pulmonar após CEI é presumivelmente causada por um efeito sobre a inflamação crônica das vias respiratórias e hiper-responsividade das vias respiratórias. Uma única dose de CEI não tem efeito sobre a resposta inicial ao alérgeno (refletindo sua ausência de efeito sobre a liberação mediadora de mastócitos), mas inibe a resposta tardia (que pode ser causada por um efeito sobre

os macrófagos, eosinófilos e edema da parede das vias respiratórias) e também inibe o aumento da hiper-responsividade das vias respiratórias.

Os CEI têm efeitos anti-inflamatórios rápidos, que reduzem a hiper-responsividade das vias respiratórias e as concentrações de mediador inflamatório no escarro dentro de algumas horas (Erin e cols., 2008). No entanto, pode levar várias semanas ou meses para atingir os efeitos máximos na hiper-responsividade das vias respiratórias, provavelmente refletindo a cicatrização lenta das vias respiratórias inflamadas lesionadas. É importante reconhecer que os corticosteroides *suprimem* a inflamação nas vias respiratórias, mas não curam a doença subjacente. Quando os esteroides são retirados há uma recorrência do mesmo grau de hiper-responsividade das vias respiratórias, embora, em pacientes com asma leve, possa levar vários meses para voltar.

Efeito sobre responsividade β_2 -adrenérgica. Os corticosteroides aumentam a responsividade β -adrenérgica, mas não se sabe se isto é relevante para o seu efeito na asma. Os esteroides potencializam

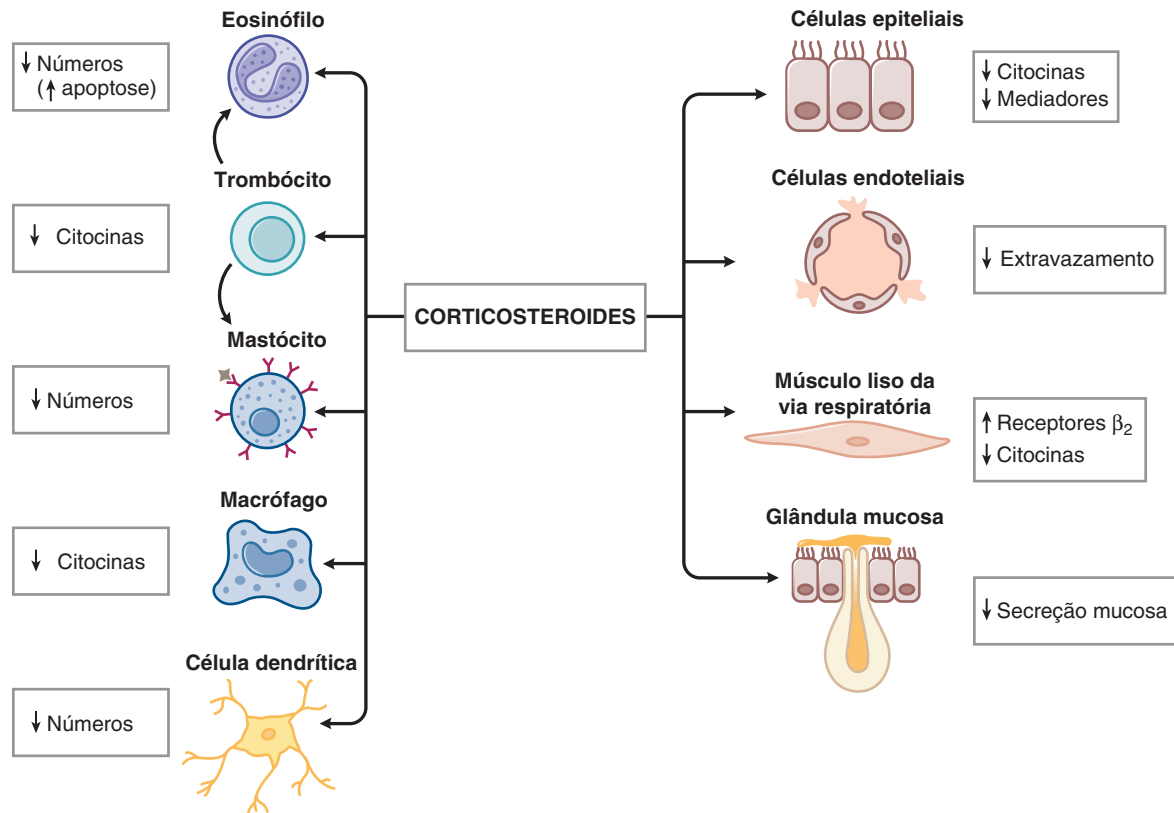


Figura 36-10 Efeito dos corticosteroides sobre células inflamatórias e estruturais nas vias respiratórias.

os efeitos dos β -agonistas no músculo liso dos brônquios e evitam ou reverter a dessensibilização do receptor β nas vias respiratórias *in vitro* e *in vivo* (Barnes, 2002; Giembycz e cols., 2008). Em um nível molecular, os corticosteroides aumentam a transcrição do gene do receptor β_2 no pulmão humano *in vitro* e na mucosa respiratória *in vivo* e também aumenta a estabilidade de seu RNA mensageiro. Eles também evitam ou reverter o desacoplamento dos receptores β_2 para G_s . Em sistemas de animais, os corticosteroides evitam a infrarregulação dos receptores β_2 . Os β_2 -agonistas também intensificam a ação de RG, resultando em aumento da translocação nuclear dos receptores de RG ligados e aumentando a ligação do RG ao DNA. Este efeito foi demonstrado em macrófagos do escarro de pacientes asmáticos após um CEI e LABA inalado (Usmani e cols., 2005). Isto sugere que β_2 agonistas e corticosteroides aumentam os efeitos benéficos uns dos outros no tratamento da asma.

Farmacocinética. A farmacocinética dos corticosteroides orais é descrita no Capítulo 42. A farmacocinética dos corticosteroides inalados é importante em relação aos efeitos sistêmicos (Barnes e cols., 1998b). A fração de esteroide que é inalada para os pulmões atua localmente na mucosa das vias respiratórias, mas pode ser absorvida a partir das vias respiratórias e da superfície alveolar. Assim, uma parte da dose inalada atinge a circulação sistêmica. Além disso, a fração de esteroide inalado que é depositada na orofaringe é engolida e absorvida pelo intestino. A fração absorvida pode ser metabolizada no fígado (metabolismo de primeira passagem), antes de atingir a circulação sistêmica (Figura 36-3). O uso de uma câmara expansora reduz a deposição orofaríngea e, portanto, reduz a

absorção sistêmica do CEI, embora este efeito seja mínimo em corticosteroides com um metabolismo de primeira passagem elevado. Enxaguar a boca e descartar o enxágue têm um efeito semelhante, e este procedimento deve ser usado com altas doses de inaladores esteroides de pó seco com os quais as câmaras expansoras não podem ser usadas.

O dipropionato de beclometasona e a ciclesonida são pró-fármacos que liberam o corticosteroide ativo após o grupo éster ser clivado por esterases no pulmão. A ciclesonida está disponível como um IDM para a asma e como um *spray* nasal para rinite alérgica. Budesonida e propionato de fluticasona têm um maior metabolismo de primeira passagem do que o dipropionato de beclometasona e, portanto, menor probabilidade de produzir efeitos sistêmicos em altas doses inaladas.

Vias de administração e dosagem

Corticosteroides inalados na asma. Os corticosteroides inalados são recomendados como terapia de primeira linha para todos os pacientes com asma persistente. Eles devem ser iniciados em qualquer paciente que precisa usar um inalatório β_2 agonista para controle dos sintomas mais de duas vezes por semana. Eles são eficazes na asma leve, moderada e grave e em crianças, assim como em adultos (Barnes e cols., 1998b). Embora se recomende que o CEI seja iniciado com uma dose relativamente alta para, em seguida, reduzi-la quando for atingido o controle, não há evidência de que isso seja mais eficaz do que começar com a dose de manutenção. Estudos dose-resposta para CEI são relativamente planos, sendo que a maior parte dos benefícios deriva de doses < 400 μ g de dipropionato de beclometasona

ou equivalente (Adams e cols., 2008). Entretanto, alguns pacientes (com relativa resistência ao corticosteroide) podem beneficiar-se de doses mais elevadas (até 2.000 µg/dia).

Para a maioria dos pacientes, o CEI deve ser usado 2 vezes/dia, um esquema que melhora a adesão ao tratamento após o controle da asma ser atingido (o que pode requerer uma dosagem quatro vezes ao dia inicialmente ou um curso de esteroides por via oral, caso os sintomas sejam graves). Uma administração de uma vez ao dia de alguns esteroides (p. ex., budesonida, mometasona e ciclesonida) é eficaz quando doses ≤ 400 µg são necessárias. Se uma dose > 800 µg/dia via IDMp é usada, um dispositivo expensor deve ser empregado para reduzir o risco de efeitos colaterais da orofaringe. O CEI pode ser usado em crianças da mesma forma que em adultos; em doses ≤ 400 µg/dia, não há evidência de supressão de um crescimento significativo (Pedersen, 2001). A dose de CEI deve ser a dose mínima que controla a asma; após o controle ser atingido, a dose deve ser reduzida lentamente (Hawkins e cols., 2003). Os corticosteroides nebulizados (p. ex., budesonida) são úteis no tratamento de crianças pequenas que não são capazes de usar outros dispositivos inalatórios.

Corticosteroides inalados na doença pulmonar obstrutiva crônica.

Os pacientes com DPOC ocasionalmente respondem aos esteroides, e estes pacientes são propensos a ter asma concomitante. Os corticosteroides não têm nenhum benefício objetivo a curto prazo sobre a função das vias respiratórias em pacientes com DPOC verdadeira, embora estes agentes frequentemente produzam benefício subjetivo devido ao seu efeito eufórico. Os corticosteroides não parecem ter qualquer efeito anti-inflamatório importante na DPOC; parece haver um mecanismo de resistência ativo, que pode ser explicado pela atividade deficiente do HDAC2 como resultado do estresse oxidativo (Barnes, 2009). Os CEI não exercem nenhum efeito sobre a progressão da DPOC, mesmo quando administrado a pacientes com doença pré-sintomática; além disso, os CEI não têm nenhum efeito sobre a mortalidade (Calverley e cols., 2007; Yang e cols., 2007). CEI reduzem o número de exacerbações em pacientes com DPOC grave ($VEF_1 < 50\%$ do previsto) que têm exacerbações frequentes e são recomendados nesses pacientes, embora não haja debate sobre se estes efeitos são causados por análise inadequada dos dados (Suisse e cols., 2008). Os corticosteroides orais são usados para tratar exacerbações agudas da DPOC, mas o efeito é muito pequeno (Niewoehner e cols., 1999).

Os pacientes com fibrose cística, que envolve inflamação das vias respiratórias, também são resistentes a altas doses de CEI.

Esteroides sistêmicos. Os esteroides intravenosos são indicados na asma aguda se a função pulmonar for prevista em < 30% e em pacientes que não apresentem melhora significativa com nebulização com β_2 -agonista. A hidrocortisona é o esteroide de escolha porque tem o início mais rápido (5-6 h após a administração), comparado com 8 h com prednisolona. A dose necessária é incerta; é comum administrar hidrocortisona 4 mg/kg inicialmente, seguido por uma dose de manutenção de 3 mg/kg a cada 6 h. A metilprednisolona também está disponível para uso intravenoso, mas não há evidência de que as altas doses anteriormente utilizadas (1 g) sejam mais eficazes. A terapia intravenosa é geralmente administrada até que uma resposta satisfatória seja obtida, e, em seguida, a prednisolona oral pode ser substituída. A prednisolona oral (40-60 mg) tem um efeito semelhante à hidrocortisona intravenosa e é mais fácil de administrar. A alta dose de propionato de fluticasona inalada (2.000 µg/dia) é tão eficaz quanto um curso de prednisolona oral para controlar as exacerbações agudas da asma em cenário de prática em família e em crianças em um cenário de emergência, embora esta via de

distribuição tenha mais custos (Levy e cols., 1996; Manjra e cols., 2000).

A prednisolona e a prednisona são os esteroides orais mais comumente utilizados. A melhora clínica com esteroides orais pode levar vários dias; o efeito benéfico máximo geralmente é obtido com 30-40 mg de prednisona diariamente, embora alguns pacientes possam precisar de 60-80 mg/dia para conseguir o controle dos sintomas. A dose de manutenção usual é de aproximadamente 10-15 mg/dia. Cursos de curta duração de esteroides por via oral (30-40 mg de prednisolona diariamente por 1-2 semanas) são indicados para as exacerbações da asma; a dose pode ser reduzida gradualmente ao longo de uma semana após a exacerbação desaparecer (a redução gradual não é estritamente necessária após um curso curto da terapia, mas os pacientes consideram-na tranquilizadora). Os esteroides orais geralmente são administrados em uma única dose pela manhã, porque esta coincide com o aumento diurno normal do cortisol no plasma e produz uma menor supressão suprarrenal do que se for administrada em doses divididas ou à noite. Alternar o dia do tratamento tem a vantagem de menor supressão suprarrenal, embora em muitos pacientes o controle da asma não é ideal com este tratamento.

Efeitos adversos. Os corticosteroides inibem a secreção de ACTH e cortisol por um efeito de retroalimentação negativo sobre a glândula hipofisária (Capítulo 42). A supressão do eixo hipotálamico-hipofisário-suprarrenal (HPA) depende da dose e geralmente ocorre apenas com doses de prednisona > 7,5-10 mg/dia. Supressão significativa, após cursos de curta duração de corticoterapia, geralmente não é um problema, mas a supressão prolongada pode ocorrer após vários meses ou anos. *Doses de esteroides após terapia oral prolongada devem ser reduzidas lentamente.* Os sintomas de “síndrome de abstinência de esteroides” incluem cansaço, dores músculos esqueléticas e, ocasionalmente, febre. A supressão de HPA com esteroides inalados geralmente é observada apenas quando a dose diária inalada excede 2.000 µg de dipropionato de beclometasona ou seu equivalente por dia.

Os efeitos colaterais da terapia a longo prazo com corticosteroide oral incluem a retenção de líquidos, aumento do apetite, ganho de peso, osteoporose, fragilidade capilar, hipertensão, úlcera péptica, diabetes, catarata e psicose. Sua frequência tende a aumentar com a idade. Reações adversas muito ocasionais (como anafilaxia) a hidrocortisona intravenosa foram descritas, particularmente em pacientes asmáticos sensíveis ao ácido acetilsalicílico.

A incidência de efeitos colaterais sistêmicos após CEI é uma consideração importante, particularmente em crianças (Barnes e cols., 1998b) (Quadro 36-4). Estudos iniciais sugeriram que a supressão suprarrenal ocorreu apenas com doses inaladas > 1.500-2.000 µg/dia. Medidas mais sensíveis de efeitos sistêmicos incluem índices de metabolismo ósseo, como ligações cruzadas de osteocalcina sérica e piridínio urinário e, em crianças, knemometria, que pode ser aumentada com doses inaladas de apenas 400 µg/dia de dipropionato de beclometasona em alguns pacientes. Contudo, a importância clínica destas mensurações ainda não está clara. No entanto, é importante para reduzir a probabilidade de efeitos sistêmicos utilizando a menor dose de esteroide inalado necessária para controlar a asma, e pelo uso de um expensor de grande volume para reduzir a deposição orofaríngea.

Vários efeitos sistêmicos de esteroides inalatórios têm sido descritos e incluem afinamento da derme e fragilidade capilar da pele (relativamente comum em pacientes idosos após a alta dose de esteroides inalados). Outros efeitos colaterais, como a formação de catarata e osteoporose, são relatados, mas muitas vezes em pacientes que também estão recebendo cursos de esteroides orais.

Quadro 36-4

Efeitos colaterais dos corticosteroides inalatórios

Efeitos colaterais locais

Disfonia
Candidíase orofaríngea
Tosse

Efeitos colaterais sistêmicos

Supressão e insuficiência suprarrenais
Supressão do crescimento
Hematomas
Osteoporose
Catarata
Glaucoma
Anormalidades metabólicas (glicose, insulina, triglicerídeos)
Distúrbios psiquiátricos (euforia, depressão)
Pneumonia

Houve uma preocupação especial sobre o uso de esteroides inalados em crianças devido à supressão do crescimento (Pedersen, 2001). A maioria dos estudos tem reforçado que doses $\leq 400 \mu\text{g}/\text{dia}$ não foram associadas a deficiência do crescimento; pelo contrário, pode até haver um estímulo do crescimento quando a asma é mais bem controlada. Há alguma evidência de que o uso de altas doses de CEI está associado a catarata e glaucoma, mas é difícil dissociar os efeitos dos CEI dos efeitos dos cursos de esteroides orais que esses pacientes geralmente exigem.

Os CEI podem ter *efeitos colaterais locais* devido à deposição de esteroide inalado na orofaringe. O problema mais comum é a rouquidão e fraqueza da voz (disfonia) devido à atrofia das pregas vocais após deposição laríngea de esteroide, que pode ocorrer em até 40% dos pacientes e é observada particularmente por pacientes que precisam usar suas vozes durante o seu trabalho (palestrantes, professores e cantores). A irritação da garganta e tosse após inalação são comuns com IDM e parecem ser causadas por aditivos, porque esses problemas geralmente não são observados se o paciente mudar para um IPS. Não há nenhuma evidência de atrofia do revestimento das vias respiratórias. A candidíase orofaríngea ocorre em aproximadamente 5% dos pacientes. Não há nenhuma evidência de aumento das infecções pulmonares, como tuberculose, em pacientes com asma. Evidências crescentes sugerem que altas doses de CEI aumentam o risco de pneumonia em pacientes com DPOC (Singh e cols., 2009.); embora isso seja relatado com altas doses de propionato de fluticasona, um aumento semelhante na pneumonia não foi encontrado com budesonida, que pode ser explicado pelo seu menor efeito sistêmico (Sin e cols., 2009).

Pode ser difícil extrapolar os efeitos colaterais sistêmicos de corticosteroides usando dados de indivíduos normais. Em pacientes asmáticos, a absorção sistêmica do pulmão é reduzida, presumivelmente devido à deposição reduzida e mais central do fármaco inalado em pacientes mais graves (Brutsche e cols., 2000.; Harrison e cols., 2001); a maioria dos depósitos de fármacos é inalada em grandes vias respiratórias, limitando assim os efeitos nas vias respiratórias menores, onde a inflamação também é encontrada, especialmente em pacientes com asma grave. Os IDM corticosteroides com propulsores HFA produzem partículas menores de aerossol e pode ter uma deposição mais periférica, tornando-as úteis no tratamento de pacientes com asma mais grave.

Escolhas terapêuticas. Inúmeros CEI estão agora disponíveis, incluindo dipropionato de beclometasona, triancinolona, flunisolida, budesonida, hemidrato de fluticasona, propionato de fluticasona, furoato de mometasona e ciclesonida. Todos são igualmente eficazes como fármacos antiastmáticos, mas existem diferenças em sua farmacocinética: budesonida, fluticasona, mometasona e ciclesonida têm uma menor biodisponibilidade oral do que o dipropionato de beclometasona porque estão sujeitos ao maior metabolismo hepático de primeira passagem; isso resulta em absorção sistêmica reduzida a partir da fração do fármaco inalado que é deglutido (Derendorf e cols., 2006) e, portanto, redução dos efeitos adversos. Em altas doses ($> 1.000 \mu\text{g}$), a budesonida e o propionato de fluticasona têm menos efeitos sistêmicos do que o dipropionato de beclometasona e triancinolona, e são preferidos em pacientes que necessitam de altas doses de CEI e em crianças. A ciclesonida é outra escolha; é um pró-fármaco que é convertido em metabólito ativo por esterases no pulmão, dando-lhe uma baixa biodisponibilidade oral e alto índice terapêutico (Manning e cols., 2008).

Quando as doses de esteroides inalados excedem $800 \mu\text{g}$ de dipropionato de beclometasona ou equivalente por dia, um expansor de grande volume é recomendado para reduzir a deposição orofaríngea e a absorção sistêmica no caso do dipropionato de beclometasona. Todos os CEI atualmente disponíveis são absorvidos a partir do pulmão para a circulação sistêmica, de modo que alguma absorção sistêmica é inevitável. No entanto, a quantidade de fármaco absorvido não parece ter efeitos clínicos em doses de menos de $800 \mu\text{g}$ de equivalente de dipropionato de beclometasona. Embora existam diferenças de potência entre os corticosteroides, existem relativamente poucos estudos comparativos, em parte porque a comparação de dose de corticosteroides é difícil devido a seu longo curso de ação e o relativo nivelamento de suas curvas de dose-resposta. A triancinolona e a flunisolida parecem ser os menos potentes, sendo que a beclometasona e a budesonida têm aproximadamente a mesma potência; o propionato de fluticasona é aproximadamente duas vezes mais potente que o dipropionato de beclometasona.

Futuros avanços. O tratamento precoce com CEI tanto em adultos quanto em crianças pode promover uma melhora da função pulmonar do que se o tratamento for retardado (O'Byrne e cols., 2006), provavelmente refletindo o fato de que os corticosteroides são capazes de modificar o processo inflamatório subjacente e evitar mudanças estruturais (fibrose, hiperplasia de músculo liso etc.) nas vias respiratórias que ocorrem como resultado de uma inflamação crônica. Os CEI são atualmente recomendados para pacientes com sintomas de asma persistente. Há evidências de inflamação das vias respiratórias em pacientes com asma episódica, mas atualmente os CEI são recomendados apenas quando há sintomas crônicos

(p. ex., a necessidade de um β_2 -agonista inalado mais de 2 vezes por semana).

Os novos corticosteroides com menos efeitos sistêmicos seriam desejáveis. Os corticosteroides que são rapidamente metabolizados nas vias respiratórias (“esteroides suaves”), como o butixocort e o tipredano, mostraram-se decepcionantes em ensaios clínicos; provavelmente são metabolizados muito rapidamente para atingir a concentração e a duração suficientes para causar um efeito anti-inflamatório. Há uma busca por corticosteroides que são metabolizados rapidamente na circulação após a absorção dos pulmões. As ações anti-inflamatórias dos corticosteroides podem ser mediadas por meio de diferentes mecanismos moleculares dos efeitos colaterais (que são ações endócrinas e metabólicas de corticosteroides). Tem sido possível desenvolver corticosteroides que dissociam o efeito de ligação ao DNA dos corticosteroides (que medeia a maioria dos efeitos adversos) a partir do efeito inibidor sobre os fatores de transcrição como a NF- κ B (que medeia grande parte do efeito anti-inflamatório). Esses “esteroides dissociados” ou agonistas seletivos do receptor de glicocorticoides (ASRG) devem, teoricamente, manter a atividade anti-inflamatória mas têm um risco reduzido de efeitos adversos; alcançar esta separação dos efeitos desejados e adversos é difícil *in vivo* (Schacke e cols., 2007). Os ASRG não esteroides estão atualmente em desenvolvimento.

A resistência aos corticosteroides é uma barreira importante à terapia eficaz em pacientes com asma grave, em pacientes asmáticos que fumam, e em pacientes com fibrose cística e DPOC (Barnes e Adcock, 2009). A asma “resistente a esteroides” é considerada causada pela redução de ações anti-inflamatórias dos corticosteroides. Foram feitos grandes avanços na compreensão dos mecanismos moleculares para essa resistência aos corticosteroides e no desenvolvimento de terapias que têm o potencial de reverter essa resistência e restaurar a responsividade aos esteroides.

Cromonas

O cromoglicato dissódico (*cromolina* sódica) é um derivado do khellin, um fitoterápico egípcio e descobriu-se que protege contra o desafio do alérgeno, sem qualquer efeito broncodilatador. Um fármaco estruturalmente relacionado, *nedocromil* sódico, que tem um perfil farmacológico semelhante ao cromoglicato, foi posteriormente desenvolvido. Embora o cromoglicato fosse popular no passado por causa de seu bom perfil de segurança, seu uso caiu acentuadamente com a utilização mais generalizada dos CEI mais eficazes, particularmente em crianças. Nem o cromoglicato, nem o nedocromil, estão disponíveis nos EUA para indicações respiratórias. Para mais informações, consulte edições anteriores deste texto.

ANTAGONISTAS MEDIADORES

Muitos mediadores inflamatórios têm sido implicados na asma e DPOC, sugerindo que a inibição da síntese

ou de receptores desses mediadores pode ser benéfica (Barnes, 2004; Barnes e cols., 1998a). No entanto, inibidores específicos foram muito decepcionantes, tanto na asma quanto no tratamento da DPOC. Tanto os anti-histamínicos H_1 como os antileucotrienos têm sido aplicados para a doença das vias respiratórias, mas seu benefício adicional sobre β_2 -agonistas e corticosteroides é leve. A variabilidade na resposta dos pacientes aos agentes antileucotrienos pode concentrar nossa atenção sobre os papéis da síntese, ação e metabolismo de leucotrienos para algumas, mas não todas as doenças asmáticas.

Anti-histamínicos. A histamina imita muitas das características da asma e é liberada de mastócitos nas respostas asmáticas agudas, sugerindo que os anti-histamínicos podem ser úteis no tratamento da asma. Há pouca evidência de que os antagonistas dos receptores de histamina H_1 forneçam qualquer benefício clínico útil, como demonstrado por uma metanálise (Van Ganse e cols., 1997). Anti-histamínicos mais recentes, como a cetirizina e a azelastina, têm alguns efeitos benéficos, mas isso pode não estar relacionado com o antagonismo do receptor H_1 . Anti-histamínicos não são recomendados para o tratamento rotineiro da asma.

Antileucotrienos. Há evidências consideráveis de que os cisteinil-leucotrienos (LT) são produzidos na asma e que eles têm efeitos potentes sobre a função das vias respiratórias, induzindo broncoconstrição, hiper-responsividade das vias respiratórias, exsudação do plasma, secreção de muco e inflamação eosinofílica (Figura 36-11; ver também Capítulo 33 e Peters-Golden e Henderson, 2007). Estes dados sugeriram que o bloqueio das vias dos leucotrienos com modificadores de leucotrienos pode ser útil no tratamento de asma, levando ao desenvolvimento de inibidores da enzima 5'-lipo-oxigenase (5-LO) (dos quais a zileutona é o único medicamento comercializado) e vários antagonistas do receptor cis-LT $_1$, incluindo o montelukaste, zafirlucaste e pranlucaste (não disponível nos EUA).

Estudos clínicos. Os antileucotrienos têm sido intensamente investigados em estudos clínicos (Calhoun, 2001). Os antagonistas de leucotrienos inibem o efeito broncoconstritor do LTD $_4$ inalado em voluntários normais e asmáticos e eles também inibem a broncoconstrição induzida por uma variedade de estímulos provocatórios, incluindo alérgeno, exercício e ar frio, em aproximadamente 50%. Com o estímulo provocatório do ácido acetilsalicílico, em pacientes asmáticos sensíveis ao ácido acetilsalicílico, há inibição quase completa da resposta (Szczeklik e Stevenson, 2003). Resultados semelhantes foram obtidos com o inibidor da 5-LO zileutona. Isto sugere que pode não haver nenhuma vantagem no bloqueio de LTB $_4$ além do cisteinil-LT, no tratamento da asma. Esses fármacos são ativos por via oral, possivelmente uma vantagem importante no tratamento crônico.

Em pacientes com asma branda a moderada, os antileucotrienos causam uma melhora significativa na função pulmonar e nos sintomas da asma, com uma redução no uso de β_2 -agonistas inalatórios de resgate. Vários estudos mostram evidências de um efeito broncodilatador, com melhora da função pulmonar de base, sugerindo que os leucotrienos estão contribuindo para a broncoconstrição de momento basal na asma, embora isso varie entre os pacientes. No entanto, os antileucotrienos são consideravelmente menos eficazes do que os corticosteroides inalados no tratamento

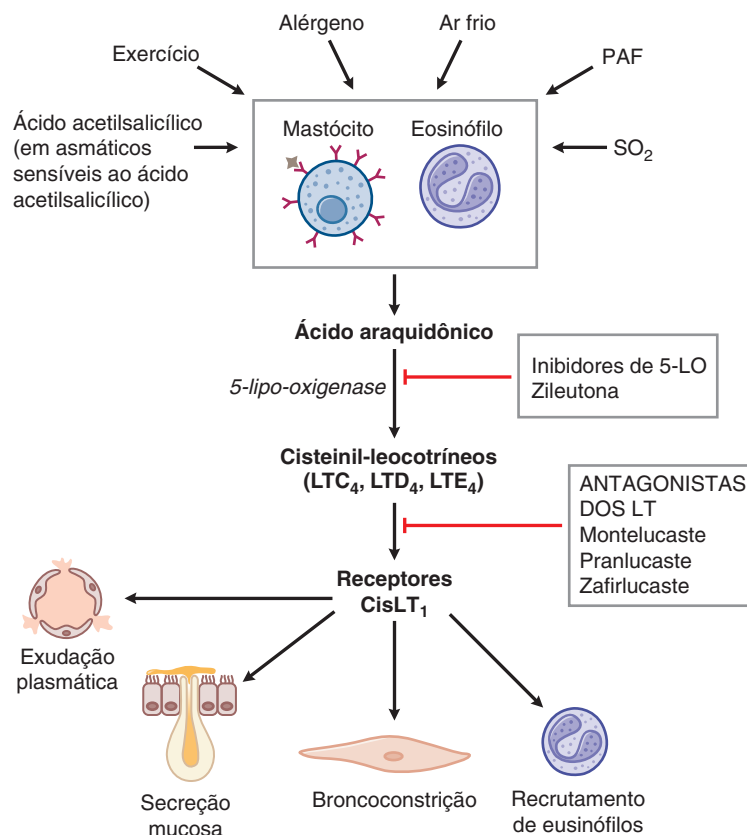


Figura 36-11 Efeitos de cisteinil-leucotrienos nas vias respiratórias e sua inibição por antileucotrienos. AS, sensível ao ácido acetilsalicílico; 5-LO, 5'-lipo-oxigenase; LT, leucotrieno, PAF, fator de ativação plaquetária.

da asma leve e não podem ser considerados tratamento de primeira escolha (Ducharme, 2003). Os antileucotrienos são indicados como terapia adjuvante em pacientes que não estão bem controlados sob tratamento com CEI. O benefício adicional é pequeno, o equivalente à duplicação da dose de CEI, e menos eficaz do que a adição de um LABA (Ducharme e cols., 2006).

Em pacientes com asma grave que não são controlados com altas doses de CEI e LABA, os antileucotrienos não parecem oferecer qualquer benefício adicional (Robinson e cols., 2001). Teoricamente, os antileucotrienos devem ter um valor particular em pacientes com asma sensível ao ácido acetilsalicílico porque eles bloqueiam a resposta das vias respiratórias para o desafio ao ácido acetilsalicílico; no entanto, seu benefício não é maior aqui do que em outros tipos de asma (Dahlen e cols., 2002). Os antileucotrienos são eficazes na prevenção de asma induzida por esforço, com eficácia semelhante à dos LABA (Coreno e cols., 2000). Os antileucotrienos também têm um efeito fraco na rinite, que pode ser aditivo com os efeitos de um anti-histamínico (Nathan, 2003).

Os estudos têm demonstrado efeitos anti-inflamatórios fracos de antileucotrienos na redução de eosinófilos no escarro e em biopsias (Minoguchi e cols., 2002), mas eles são muito menos acentuados do que com CEI e não há efeito anti-inflamatório adicional quando adicionado a um CEI (O'Sullivan e cols., 2003). Portanto, os antileucotrienos, parecem atuar principalmente como fármacos antibroncoconstritores e eles são de forma clara menos amplamente eficazes do que os β_2 -agonistas porque antagonizam apenas um dos vários mediadores broncoconstritores.

Na DPOC, cis-LT não são elevados no ar expirado condensado e os antagonistas do receptor cis-LT₁ não têm um papel no

tratamento da DPOC (Barnes, 2004). Em contrapartida, LTB₄, um quimioatratante de neutrófilos potente, é elevado em pacientes com DPOC, o que indica que os inibidores da 5-LO que inibem a síntese de LTB₄ podem ter algum benefício potencial, reduzindo a inflamação neutrofílica. No entanto, um estudo piloto não indicou qualquer benefício claro de um inibidor de 5-LO em pacientes com DPOC (Gompertz e Stockley, 2002).

Efeitos adversos. Zileutona, zafirlucaste e montelukaste são associados a casos raros de disfunção hepática, assim, as enzimas associadas ao fígado devem ser monitoradas. Vários casos de síndrome de Churg-Strauss foram associados ao uso de zafirlucaste e montelukaste. A síndrome de Churg-Strauss é uma vasculite muito rara que pode afetar o coração, nervos periféricos e rins e está associada ao aumento de eosinófilos circulantes e asma. Não se sabe se os casos relatados são causados por uma redução na dose de corticosteroides orais ou inalados ou se é um efeito direto do fármaco. Casos de síndrome de Churg-Strauss foram descritos em pacientes sob tratamento com antileucotrienos, que não estavam sob tratamento com corticosteroides concomitantes, sugerindo que há uma ligação de causalidade (Nathani e cols., 2008).

Futuros avanços. Uma das principais vantagens dos antileucotrienos é sua eficácia em forma de comprimido. Isto pode aumentar a adesão à terapia crônica e facilita o tratamento de crianças. O montelukaste é eficaz como uma preparação 1 vez/dia (10 mg em adultos, 5 mg em crianças). Além disso, a administração oral pode tratar a rinite alérgica concomitante. No entanto, os estudos clínicos atualmente disponíveis indicam um efeito relativamente modesto sobre a função pulmonar e controle dos sintomas, que é menor para

cada parâmetro clínico medido do que com o CEI. Isto não é surpreendente: há muitos mediadores além do cis-LT envolvidos na fisiopatologia da asma, e é improvável que o antagonismo de um mediador único seja tão eficaz como os esteroides, que inibem os múltiplos aspectos do processo inflamatório na asma. Da mesma forma, se os antileucotrienos estiverem funcionando na asma como broncodilatadores e anticonstritores, é improvável que eles sejam tão eficazes como um β_2 -agonista, o que irá neutralizar a broncoconstrição independentemente do espasmogênico. É provável que os antileucotrienos sejam menos usados no futuro porque os inaladores de combinação são o esteio do tratamento da asma.

Uma característica interessante dos estudos clínicos é que alguns pacientes parecem mostrar respostas melhores do que outros, sugerindo que os leucotrienos podem desempenhar um papel mais importante em alguns pacientes. A variabilidade na resposta aos antileucotrienos pode refletir diferenças na produção de leucotrienos ou respostas a leucotrienos em pacientes diferentes, e isto por sua vez, pode estar relacionado a polimorfismos de 5-LO, LTC₄-sintase ou receptores de cis-LT₁ que estão envolvidos na síntese de leucotrienos (Tantisira e Drazen, 2009).

É improvável que possam ser feitos mais avanços em antagonistas do receptor de cis-LT₁ se o montelukaste, um fármaco para ser tomado 1 vez/dia, estiver conferindo bloqueio máximo do receptor. Os receptores de Cis-LT₂ podem ser importantes nos efeitos proliferativos do músculo liso vascular e das vias respiratórias do cis-LT e não são inibidos pelos atuais antagonistas do receptor de cis-LT₁ (Back, 2002). O papel do receptor de cis-LT₂ na asma é desconhecido, assim como o é o valor de seu bloqueio. Os inibidores de 5-LO têm algum potencial na DPOC, fibrose cística e possível asma grave, pois o LTB₄ pode contribuir para a quimioatração de neutrófilos nos pulmões nestas doenças.

TERAPIAS IMUNOMODULADORAS

Terapia imunossupressora

A terapia imunossupressora (p. ex., metotrexato, ciclosporina A, ouro, imunoglobulina intravenosa) tem sido considerada na asma quando outros tratamentos não surtiram efeito ou para diminuir a dose oral necessária de esteroides. No entanto, tratamentos imunossupressores são menos eficazes e têm maior propensão a efeitos colaterais do que os corticosteroides orais e, portanto, não podem ser rotineiramente recomendados. O papel da terapia imunossupressora na DPOC e fibrose cística não foi avaliado.

Terapia com antirreceptor IgE

O aumento de IgE específica é uma característica fundamental da asma alérgica. O omalizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que bloqueia a ligação da IgE aos receptores de IgE de alta afinidade (FcεR1) nos mastócitos e, assim, impede sua ativação por alérgenos (Figura 36-12) (Ávila, 2007). Também bloqueia a ligação de IgE aos receptores de IgE de baixa afinidade (FcεRII, CD23) em outras células inflamatórias, incluindo linfócitos T e B, macrófagos e, possivelmente, eosinófilos, para inibir a inflamação crônica. O omalizumabe também reduz os níveis de IgE circulante.

Uso Clínico. O omalizumabe é usado para o tratamento de pacientes com asma grave. O anticorpo é administrado por injeção subcutânea a cada 2-4 semanas, e a dose é determinada pelo título de IgE circulante. O omalizumabe reduz a necessidade de corticosteroides orais e inalatórios e reduz acentuadamente as exacerbações da asma. É também benéfico no tratamento da rinite alérgica. Por causa de seu custo muito elevado, este tratamento geralmente é usado apenas em pacientes com asma muito grave que não estão bem controlados, mesmo sob tratamento com corticosteroides orais e em pacientes com rinite alérgica concomitante muito grave (Walker e cols., 2006). Ele pode não ser útil na dermatite atópica concomitante devido aos níveis elevados de IgE circulante que não podem ser neutralizados. Também pode ser útil na proteção contra choque anafilático durante a imunoterapia específica. O principal efeito colateral do omalizumabe é uma resposta anafilática, que é incomum (< 0,1%) (Cox e cols., 2007).

Imunoterapia específica

Teoricamente, a imunoterapia específica com alérgenos comuns deve ser eficaz na prevenção da asma. Embora esse tratamento seja eficaz na rinite alérgica devido a alérgenos únicos, há pouca evidência de que injeções de dessensibilização a alérgenos comuns sejam eficazes no controle da asma crônica (Rolland e cols., 2009). Em geral, os benefícios da imunoterapia específica na asma são pequenos, e não há estudos bem concebidos comparando este tratamento com os tratamentos eficazes, tais como com CEI. A imunoterapia sublingual é mais segura, mas seu papel no tratamento da asma ainda não foi definido. Pelo fato de haver um risco de reações anafiláticas e locais, e porque o tratamento é demorado, esta forma de terapia não pode ser rotineiramente recomendada para a asma.

Os mecanismos celulares de imunoterapia específica são interessantes. A imunoterapia específica induz a secreção da citocina anti-inflamatória IL-10 da partir de linfócitos T auxiliares reguladores (T_{reg}) e isso bloqueia a transdução de sinal coestimulador das células T (via CD28), de modo que são incapazes de reagir a alérgenos apresentados pelas células de apresentação de antígenos (Larche e cols., 2006). A aplicação de uma compreensão dos processos celulares envolvidos pode levar a abordagens mais seguras e eficazes no futuro. Imunoterapias mais específicas podem ser desenvolvidas com epitopos do alérgeno clonado, fragmentos peptídicos de células T de alérgenos, oligonucleotídeos CpG e vacinas de conjugados de alérgeno e receptor tipo toll (TLR)-9 para estimular a imunidade a T_H1 e suprimir a imunidade a T_H2 (Broide, 2009).

Novos medicamentos em desenvolvimento para asma e doença pulmonar obstrutiva crônica

Novos antagonistas mediadores. O bloqueio dos receptores ou a síntese de mediadores inflamatórios é uma abordagem lógica para o desenvolvimento de novos tratamentos para a asma e DPOC. No entanto, em ambas as doenças, muitos mediadores diferentes estão envolvidos e, portanto, o bloqueio de um único mediador

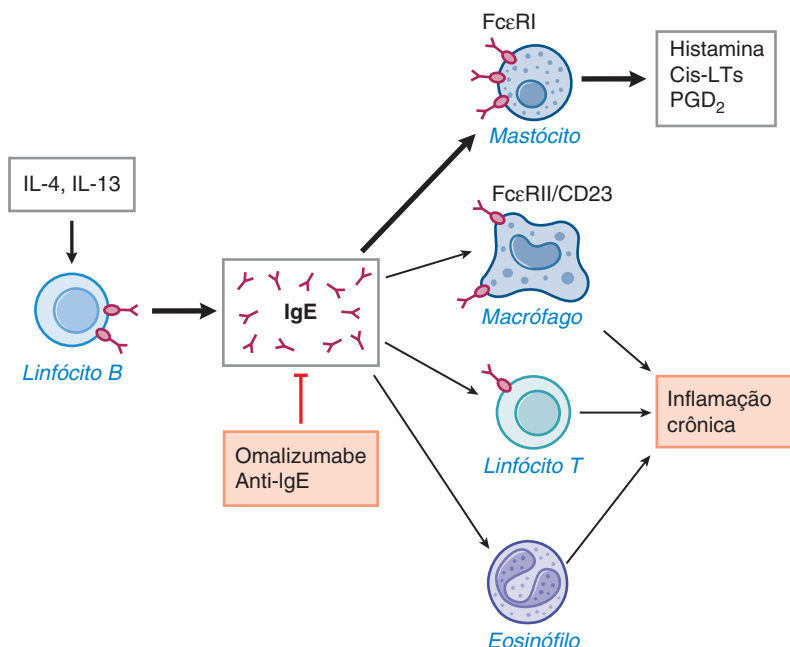


Figura 36-12 Imunoglobulina (Ig) E desempenha um papel central nas doenças alérgicas. O bloqueio de IgE usando um anticorpo, como o omalizumabe, é uma abordagem terapêutica racional. O IgE pode ativar receptores de alta afinidade (FcεRI) em mastócitos, bem como receptores de baixa afinidade (FcεRII, CD23) em outras células inflamatórias. O omalizumabe impede essas interações e a inflamação resultante. Cis-LT, cisteinil-leucotrienos; IL, interleucina; PG, prostaglandina.

provavelmente não será muito eficaz, a menos que desempenhe um papel exclusivo e fundamental no processo da doença (Barnes, 2004; Barnes e cols., 1998a). Vários antagonistas mediadores específicos foram considerados ineficazes na asma, incluindo os antagonistas/inibidores de tromboxano, fator de ativação plaquetária, bradicinina e taquicinas. No entanto, estes bloqueadores muitas vezes não foram testados em pacientes com DPOC, nos quais diferentes mediadores estão envolvidos. Uma série de outras abordagens está sob estudo, como observado a seguir.

Antagonistas de CRTh2. O fator quimiotático para as células T_H2 foi identificado como prostaglandina D_2 , que atua em um receptor DP_2 (Capítulo 33). Vários antagonistas de CRTh2 estão agora em desenvolvimento para a asma com resultados iniciais promissores (Pettipher e cols., 2007).

Antagonistas da endotelina. A endotelina tem sido implicada em algumas das mudanças estruturais que ocorrem na asma e DPOC. Os antagonistas da endotelina são aprovados para o tratamento de hipertensão pulmonar e podem ser úteis no tratamento de alterações estruturais que ocorrem na asma e DPOC, mas até agora eles não foram testados.

Antioxidantes. O estresse oxidativo é importante na asma grave e DPOC e pode contribuir para a resistência ao corticosteroide. Os antioxidantes existentes incluem as vitaminas C e E e *N*-acetil-cisteína. Esses fármacos têm efeitos fracos, mas há antioxidantes mais potentes em desenvolvimento (Kirkham e Rahman, 2006).

Inibidores da sintase induzível de óxido nítrico. A produção de NO está aumentada na asma e DPOC como resultado do aumento da expressão induzível de NO sintase (iNOS) nas vias respiratórias (Capítulo 3). NO e estresse oxidativo geram ânion peroxinitrito ($O = N-O-O^-$), que pode nitrar proteínas, levando a alteração da função celular. Vários inibidores seletivos de iNOS estão atualmente

em desenvolvimento (Hobbs e cols., 1999), e um destes, $L-N^6$ -(1-iminoetil)lisina (L-NIL), promove uma redução profunda e de longa duração das concentrações de NO no ar exalado (Hansel e cols., 2003). No entanto, descobriu-se que um inibidor da iNOS é ineficaz na asma (Singh e cols., 2007).

Modificadores de citocinas. As citocinas desempenham um papel crítico na perpetuação e amplificação da inflamação na asma e DPOC, sugerindo que anticitocinas podem ser benéficas como terapias (Barnes, 2008a). Embora a maior parte da atenção tenha sido para a inibição de citocinas, algumas citocinas são anti-inflamatórias e podem ter potencial terapêutico.

A IL-5 desempenha um papel fundamental na inflamação eosinofílica e também está envolvida na sobrevivência de eosinófilos e pré-ativação. É um alvo atraente na asma, pois é essencial para a inflamação eosinofílica, não parece haver nenhuma outra citocina com um papel semelhante e ausência de IL-5 em camundongos *nocute* para o gene não tem qualquer efeito deletério. Anticorpos anti-IL-5 inibem a inflamação eosinofílica e hiper-responsividade das vias respiratórias em modelos animais de asma, e reduzem significativamente os eosinófilos circulantes e das vias respiratórias em pacientes com asma, mas não têm efeito sobre a hiper-responsividade das vias respiratórias ou manifestações clínicas da asma (Flood-Page e cols., 2007; Leckie e cols., 2000). Em pacientes cuidadosamente selecionados com asma grave e eosinofilia persistente apesar das doses elevadas de corticosteroides, há uma redução significativa das exacerbações (Haldar e cols., 2009). Até o momento, demonstrou-se que o bloqueio de IL-4 e IL-13, que determinam a síntese de IgE (Figura 36-12), é ineficaz em estudos clínicos.

TNF- α pode desempenhar um papel fundamental na amplificação da inflamação das vias respiratórias, por meio da ativação de NF- κ B, AP-1, e outros fatores de transcrição. A produção de TNF- α é aumentada na asma e DPOC, e pode estar associada a caquexia e perda de peso que ocorrem em alguns pacientes com DPOC grave.

Em pacientes com DPOC e em pacientes com asma grave, anticorpos de bloqueio de anti-TNF- α têm sido ineficazes, à custa de aumento das infecções e doenças malignas (Rennard e cols., 2007; Wenzel e cols., 2009).

Antagonistas do receptor de quimiocina. Muitas quimiocinas estão envolvidas na asma e DPOC e desempenham um papel chave no recrutamento de células inflamatórias, como eosinófilos, neutrófilos, macrófagos e linfócitos nos pulmões. Os receptores de quimiocinas são alvos atraentes porque é uma proteína hepta-transmembrana inibidores de pequenas moléculas estão agora em desenvolvimento (Donnelly e Barnes, 2006; Viola e Luster, 2008). Na asma, antagonistas de CCR3, que devem bloquear o recrutamento de eosinófilos nas vias respiratórias, são o alvo mais favorecido, mas vários antagonistas de CCR3 de pequenas moléculas apresentaram falha no desenvolvimento por causa da toxicidade. Na DPOC, antagonistas de CXCR2, que evitam a quimiotaxia de neutrófilos e monócitos, devido às quimiocinas CXC, como CXCL1 e CXCL8, têm sido eficazes em modelos animais de DPOC e na inflamação neutrofílica em indivíduos normais, e estão agora em ensaios clínicos em pacientes com DPOC.

Inibidores da protease

Várias enzimas proteolíticas estão envolvidas na inflamação crônica das doenças das vias respiratórias. A triptase de mastócitos tem vários efeitos nas vias respiratórias, incluindo aumento da capacidade de resposta do músculo liso das vias respiratórias a constritores, aumento da exsudação de plasma, potencialização do recrutamento de eosinófilos e estímulo da proliferação de fibroblastos. Alguns destes efeitos são mediados pela ativação do receptor ativado pela proteinase PAR2. Os inibidores de triptase até agora provaram ser decepcionantes em estudos clínicos.

As proteases estão envolvidas na degradação de tecido conjuntivo em pacientes com DPOC, particularmente enzimas que degradam as fibras de elastina, como elastase de neutrófilos e metaloproteinases da matriz (MMP), que estão envolvidas no enfisema. Os inibidores da elastase de neutrófilos apresentam dificuldade de desenvolvimento e não há estudos clínicos positivos em pacientes com DPOC. MMP9 parece ser a enzima elastolítica predominante no enfisema, e vários inibidores seletivos estão agora em desenvolvimento.

Novos fármacos anti-inflamatórios

Inibidores da fosfodiesterase. A preservação e elevação do AMP cíclico celular nas células inflamatórias frequentemente reduz a ativação de células e a liberação de mediadores inflamatórios. A PDE4 é a isoforma PDE predominante nas células inflamatórias, incluindo mastócitos, eosinófilos, neutrófilos, linfócitos T, macrófagos e células estruturais, tais como os nervos sensoriais e células epiteliais (Houslay e cols., 2005), sugerindo que os inibidores de PDE4 poderiam ser úteis como um tratamento anti-inflamatório tanto na asma como na DPOC. Em modelos animais de asma, os inibidores PDE4 reduzem a infiltração de eosinófilos e respostas ao alérgeno, enquanto que na DPOC são eficazes contra inflamação induzida por fumaça e enfisema. Vários inibidores de PDE4 foram testados clinicamente, mas com resultados decepcionantes; sua utilidade tem sido limitada por efeitos colaterais, particularmente náuseas, vômitos, cefaleias e diarreia. Na DPOC, um inibidor PDE4 oral, roflumilaste, tem algum efeito na redução das exacerbações e melhora da função pulmonar, mas os efeitos colaterais também limitam sua eficácia (Fabbri e cols., 2009). Das quatro subfamílias de PDE4, PDE4D é a forma principal cuja inibição está associada a vômitos; a inibição da PDE4B é importante para os efeitos anti-inflamatórios. Assim, os

inibidores seletivos de PDE4B podem ter um maior índice terapêutico. Os inibidores inalatórios de PDE4 para redução da absorção sistêmica e das respostas adversas provaram ser ineficazes. Os inibidores da PDE5 são vasodilatadores que são usados no tratamento de hipertensão pulmonar.

Inibidores NF- κ B. Os NF- κ B desempenham um papel importante na orquestração da inflamação crônica (Figura 36-9); muitos dos genes inflamatórios que são expressos na asma e DPOC são regulados por esse fator de transcrição (Barnes e Karin, 1997). Isso provocou uma busca por bloqueadores específicos desses fatores de transcrição. O NF- κ B é naturalmente inibido pela proteína inibitória I κ B, que é degradada após ativação por cinases específicas. Inibidores de pequenas moléculas da cinase IB IKK2 (ou IKK β) estão em desenvolvimento clínico (Karin e cols., 2004; Kishore e cols., 2003). Esses fármacos podem ser particularmente úteis em pacientes com DPOC, nos quais os corticosteroides são amplamente ineficazes. No entanto, há preocupações de que a inibição da NF- κ B possa causar efeitos colaterais, como aumento da suscetibilidade a infecções, observado em estudos de ruptura do gene quando os componentes de NF- κ B são inibidos.

Inibidores de proteinocinase ativada por mitógeno. Há três vias principais de MAP cinase, e há um crescente reconhecimento de que essas vias estão envolvidas na inflamação crônica (Delhase e cols., 2000). Tem havido um interesse particular na via p38 MAP cinase que está bloqueada por uma nova classe de fármacos, como SB203580 e RWJ67657. Esses fármacos inibem a síntese de muitas citocinas inflamatórias, quimiocinas e enzimas inflamatórias (Cuenda e Rousseau, 2007). Os inibidores de p38 MAPK estão em desenvolvimento para o tratamento de asma (eles inibem a síntese de citocinas T_H2) e DPOC (inibem inflamação neutrofílica e sinalização de citocinas inflamatórias e quimiocinas). No entanto, estudos clínicos revelaram efeitos adversos e toxicidades acentuadas; a destruição por inalação está sendo explorada.

Mucorreguladores

Muitos agentes farmacológicos podem influenciar a secreção de muco nas vias respiratórias, mas existem poucos fármacos com efeitos clínicos comprovadamente úteis sobre hipersecreção de muco (Rogers e Barnes, 2006). A hipersecreção de muco ocorre na bronquite crônica, DPOC, fibrose cística e asma. Na bronquite crônica, a hipersecreção de muco está relacionada à irritação crônica por fumaça de cigarro e pode envolver mecanismos neurais e a ativação de neutrófilos para liberar enzimas como a elastase de neutrófilos e proteinase-3 que têm poderosos efeitos estimulantes na secreção de muco. A quimase derivada de mastócitos também é um potente secretagogo de muco. Isto sugere que várias classes de fármacos podem ser desenvolvidas para controlar a hipersecreção de muco.

Um dos principais problemas na avaliação dos efeitos dos fármacos sobre a hipersecreção de muco é a dificuldade de quantificar com precisão a produção, a qualidade e a depuração de muco nas vias respiratórias. Vários fármacos atuais para a doença das vias respiratórias podem afetar a produção de muco. Os fármacos anticolinérgicos sistêmicos parecem reduzir a depuração mucociliar, mas esta não é observada com brometo de ipratrópio ou brometo de tiotrópio, presumivelmente refletindo sua absorção precária do trato respiratório. Os β_2 -agonistas aumentam a produção de muco e a depuração mucociliar e demonstraram aumentar a frequência de batimento ciliar *in vitro*. Pelo fato de a inflamação levar a hipersecreção de muco, os tratamentos anti-inflamatórios devem reduzir a hipersecreção de muco; CEI são muito eficazes na redução da produção de muco aumentada na asma.

Os nervos sensoriais e neuropeptídeos são importantes nas atividades secretoras da glândula submucosa (que predomina nas vias respiratórias proximais) e de células caliciformes (mais notáveis em vias respiratórias periféricas). Os opioides e abridores de canais de K^+ inibem a secreção de muco mediada via liberação de neuropeptídeos sensoriais; os opioides de ação periférica podem ser desenvolvidos para controlar a hipersecreção de muco decorrente de irritantes no futuro (Rogers, 2002).

Mucolíticos

Vários agentes podem reduzir a viscosidade do escarro *in vitro*. Um grupo é de derivados de cisteína que reduzem as pontes de dissulfeto que ligam as glicoproteínas a outras proteínas, como a albumina e IgA secretora. Esses fármacos também agem como antioxidantes e podem, portanto, reduzir a inflamação das vias respiratórias. Somente a *N*-acetilcisteína está disponível nos EUA; carbocisteína, metilcisteína, erdoseína e bromexina estão disponíveis em outros locais. Administrados por via oral, esses agentes são relativamente bem tolerados, mas estudos clínicos na bronquite crônica, asma e bronquiectasia têm sido decepcionantes. Uma revisão sistemática de vários pequenos estudos mostrou um pequeno benefício em termos de redução das exacerbações, com a maior parte dos benefícios da *N*-acetilcisteína; não se sabe se isso está relacionado com a atividade mucolítica da *N*-acetilcisteína ou com uma ação antioxidante (Poole e Black, 2001). Um grande estudo controlado de *N*-acetilcisteína oral em pacientes com DPOC não mostrou nenhum efeito no progresso da doença ou na prevenção de exacerbações, embora houvesse algum benefício nos pacientes não tratados com corticosteroides inalados (Decramer e cols., 2005), como confirmado em um estudo subsequente de carbocisteína em pacientes com DPOC não tratados com outros medicamentos (Zheng e cols., 2008). A *N*-acetilcisteína atualmente não é recomendado para tratamento da DPOC.

A DNase (dornase alfa) reduz a viscosidade do muco de escarro de pacientes com fibrose cística e é indicada se houver significativa melhora sintomática e da função pulmonar após uma tentativa de tratamento (Henke e Ratjen, 2007). No entanto, não há evidências de que a dornase alfa seja eficaz em pacientes com DPOC ou asma.

O receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) desempenha um papel crucial na secreção de muco das vias respiratórias a partir de células caliciformes e glândulas submucosas e parece mediar a resposta de secreção de muco a vários secretagogos, como estresse oxidativo, fumaça de cigarro, citocinas inflamatórias e TLR ativado (Burgel e Nadel, 2004). Inibidores de pequenas moléculas da cinase de EGFR, como gefitinibe e erlotinibe, têm sido desenvolvidos para uso como terapias anticâncer e estão atualmente sendo avaliadas como tratamentos para a hipersecreção de muco em Pacientes com DPOC.

Expectorantes

Os expectorantes são os fármacos orais que supostamente melhoram a depuração do muco. Embora expectorantes fossem comumente prescritos, há pouca ou nenhuma evidência objetiva de sua eficácia. Esses fármacos são muitas vezes eméticos que são administrados em doses subeméticas baseando-se no fato de que a irritação gástrica pode estimular um aumento da depuração de muco através de um mecanismo reflexo. No entanto, não há boas evidências para essa hipótese. Devido à falta de evidências para sua eficácia, o FDA removeu a maioria dos expectorantes do mercado em uma revisão de fármacos isentos de prescrição. Com exceção da guaifenesina, nenhum agente está aprovado como expectorante nos EUA. Em pacientes que têm dificuldade para eliminar o muco, a hidratação adequada e inalação de vapor pode ser relativamente benéfica.

Apesar do fato de a tosse ser um sintoma comum de doenças das vias respiratórias, seus mecanismos são pouco compreendidos e o tratamento atual é insatisfatório (Pavord e Chung, 2008). Infecções virais do trato respiratório superior são a causa mais comum de tosse; a tosse pós-viral geralmente é autolimitada e comumente medicada pelo paciente. Não obstante sua ampla utilização, os medicamentos para tosse isentos de prescrição são amplamente ineficazes (Dicpinigaitis, 2009a). Pelo fato de a tosse ser um reflexo defensivo, a sua supressão pode ser inadequada em infecções bacterianas pulmonares. Antes do tratamento com antitussígenos, é importante identificar os mecanismos causais subjacentes que podem necessitar de terapia.

Sempre que possível, trate a causa subjacente, não a tosse. A asma comumente apresenta-se como tosse, e a tosse em geral irá responder a CEI. Uma síndrome caracterizada por tosse, em associação com eosinofilia no escarro, mas sem hiper-responsividade das vias respiratórias e a chamada *bronquite eosinofílica* também responde a CEI (Birring e cols., 2003). A tosse não asmática não responde a CEI, mas às vezes responde a terapia anticolinérgica. A tosse associada a gotejamento pós-nasal de sinusite responde aos antibióticos (se tal se justificar), descongestionantes nasais e esteroides intranasais. A tosse associada a inibidores da ECA (em aproximadamente 15% dos pacientes tratados) responde a redução da dose ou a retirada do fármaco e substituição de um antagonista do receptor AT_1 (Capítulo 26). O refluxo gastroesofágico é uma causa comum de tosse por um mecanismo reflexo e, ocasionalmente, como resultado da aspiração ácida para os pulmões. Esta tosse pode responder a supressão de ácido gástrico com um antagonista dos receptores H_2 ou um inibidor de bomba de prótons (Capítulo 45), embora mesmo doses grandes possam não ser sempre eficazes (Chang e cols., 2006). Alguns pacientes tem uma tosse crônica sem causa aparente, e esta tosse crônica idiopática pode ser causada por hiperestesia neural sensorial das vias respiratórias (Haque e cols., 2005).

Opiáceos. Os opiáceos possuem um mecanismo central de ação sobre os receptores opioides μ no centro medular da tosse, mas há alguma evidência de que eles podem ter ação periférica adicional sobre receptores da tosse nas vias respiratórias proximais. A codeína e folcodina (não disponível nos EUA) são comumente usadas, mas há pouca evidência de que elas são clinicamente eficazes, especialmente na presença de tosse pós-viral; além disso, eles estão associados a sedação e constipação (Dicpinigaitis, 2009a). A morfina e a metadona são eficazes, mas indicadas apenas para a tosse intratável associada a carcinoma brônquico. Um agonista opioide de ação periférica, 443C81, não parece ser eficaz para a tosse.

Dextrometorfano. O dextrometorfano é um antagonista do receptor do *N*-metil-D-aspartato (NMDA) de ação central. Também pode antagonizar receptores opioides. Apesar do fato de estar em muitos antitussígenos isentos de prescrição e ser comumente usado para tratar a tosse, é pouco eficaz. Em crianças com tosse noturna aguda, não é significativamente diferente do placebo na redução da tosse (Dicpinigaitis, 2009a). Ela pode causar alucinações em doses mais elevadas e tem potencial de abuso significativo.

Benzonatato. Anestésico local, atua periféricamente anestesiando os mecanorreceptores localizados nas passagens respiratórias,

pulmões e pleura. Ao deprimir a atividade desses receptores, o benzonatato pode reduzir o reflexo da tosse em sua origem. A dose recomendada é 100 mg, 3 vezes/dia, e até 600 mg/dia, se necessário. Embora estudos clínicos logo após sua aprovação apresentassem alguma eficácia, o benzonatato, 200 mg, não foi eficaz na supressão da tosse experimentalmente induzida em um ensaio clínico recente (Dicpinigaitis e cols., 2009b). Os efeitos colaterais incluem tontura e disfagia. Convulsões e parada cardíaca ocorreram após uma ingestão aguda. Reações alérgicas graves foram relatadas em pacientes alérgicos ao ácido para-aminobenzoico, um metabólito do benzonatato.

Outros fármacos. Vários outros fármacos supostamente têm pequenos benefícios na proteção contra desafios da tosse ou na redução da tosse em doenças pulmonares (Dicpinigaitis, 2009a). Esses fármacos incluem moguisteína (não disponível nos EUA), que atua periféricamente e parece abrir canais de K^+ sensíveis ao ATP; baclofeno, um agonista GABA_B-seletivo; e teobromina, uma metilxantina de ocorrência natural. Embora o expectorante guaifenesina não seja normalmente conhecido como um supressor da tosse, é significativamente melhor do que o placebo na redução da tosse aguda viral e inibe a sensibilidade ao reflexo da tosse em pacientes com infecções do trato respiratório (Dicpinigaitis e cols., 2009b).

Novos antitussígenos. Há claramente uma necessidade de desenvolver novas terapias mais eficazes para a tosse, particularmente fármacos que atuam periféricamente, para evitar sedação. Existem analogias estreitas entre a tosse crônica e a hiperestesia sensorial, portanto é provável que surjam novas terapias a partir de pesquisas sobre a dor (Barnes, 2007).

Antagonistas do receptor transitório potencial V1. O TRPV1 (anteriormente chamado de receptor vaniloide) é um membro da família de receptores potenciais transitórios (TRP) dos canais iônicos ativados por capsaicina, H^+ e bradicinina, sendo que todos são agentes tussígenos potentes. Antagonistas do TRPV1 bloqueiam a tosse induzida por capsaicina e bradicinina e são eficazes em alguns modelos de tosse (McLeod e cols., 2008). Um efeito colateral desses fármacos é a perda da regulação da temperatura e hipertermia, que tem impedido o desenvolvimento clínico.

Antagonistas do receptor transitório potencial A1. O TRPA1 está emergindo como um novo alvo mais promissor de antitussígenos. Este canal é ativado por estresse oxidativo e muitos irritantes e pode ser sensibilizado por citocinas inflamatórias (Taylor-Clark e cols., 2009). Vários antagonistas seletivos de TRPA1 estão agora em desenvolvimento.

MEDICAMENTOS PARA DISPNEIA E CONTROLE VENTILATÓRIO

Fármacos para dispneia

Os broncodilatadores devem reduzir a falta de ar em pacientes com obstrução das vias respiratórias. Oxigênio crônico pode ter um efeito benéfico, mas em alguns pacientes a dispneia pode ser extrema. Fármacos que reduzem a falta de ar também podem deprimir a ventilação em paralelo e podem, portanto, ser perigosos na asma grave e DPOC. Alguns pacientes apresentam uma resposta benéfica para diidrocodeína e diazepam; no entanto, esses

fármacos devem ser usados com grande cautela devido ao risco de depressão ventilatória. Comprimidos de morfina de liberação lenta também podem ser úteis em pacientes com DPOC com dispneia extrema (Currow e Abernethy, 2007). A morfina nebulizada também pode reduzir a falta de ar na DPOC e poderia agir em parte sobre os receptores opioides no pulmão. A furosemida nebulizada tem alguma eficácia no tratamento de dispneia a partir de uma variedade de causas, mas as provas ainda não são suficientemente convincentes para recomendar esta terapia como rotina (Newton e cols., 2008).

Estimulantes ventilatórios

Várias classes de fármacos estimulam a ventilação e são indicados quando o estímulo ventilatório é inadequado. Niquetamida e etamivan foram originalmente introduzidos como estimulantes respiratórios, mas as doses eficazes ficam próximas daquelas que causam convulsões, portanto o uso destes agentes cessou. Estimulantes respiratórios mais seletivos têm sido desenvolvidos e são indicados se a ventilação estiver prejudicada em consequência de superdosagem com sedativos, na depressão respiratória pós-anestésica e na hipoventilação idiopática. Estimulantes respiratórios raramente são indicados na DPOC porque o estímulo respiratório já é máximo e mais estimulação da ventilação pode ser contraproducente devido ao aumento do gasto energético causado pelos fármacos.

Doxapram. Em baixas doses (0,5 mg/kg IV), o doxapram estimula quimiorreceptores carotídeos; em doses mais elevadas, estimula centros respiratórios medulares. Seu efeito é transitório, assim, a infusão intravenosa (0,3-3 mg/kg por minuto) é necessária para um efeito contínuo. Os efeitos indesejados incluem náuseas, sudorese, ansiedade e alucinações. Em doses mais elevadas, pode ocorrer aumento da pressão pulmonar e sistêmica. O fígado e ambos os rins participam na depuração de doxapram, que deve ser usado com cautela caso a função hepática ou renal esteja comprometida. Na DPOC, a infusão de doxapram é restrita a 2 h. O uso de doxapram para tratar a insuficiência ventilatória na DPOC hoje em dia foi amplamente substituída por ventilação não invasiva (Greenstone e Lasserson, 2003).

Almitrina. O bismesilato de almitrina é um derivado da piperazina, que parece estimular seletivamente os quimiorreceptores periféricos e não tem ação central (Winkelmann e cols., 1994). É ineficaz em pacientes com corpos carotídeos cirurgicamente removidos. A almitrina estimula a ventilação apenas quando há hipoxia. O uso a longo prazo de almitrina está associado a neuropatia periférica, limitando sua disponibilidade na maioria dos países.

Acetazolamida. O inibidor da anidrase carbônica acetazolamida (Capítulo 25) induz a acidose metabólica e, assim, estimula a ventilação, mas não é amplamente utilizado porque o desequilíbrio metabólico que produz pode ser prejudicial em face de acidose respiratória. Tem um efeito benéfico muito pequeno na insuficiência respiratória em pacientes com DPOC (Jones e Greenstone, 2001). O fármaco tem se mostrado útil na prevenção de doença de altas altitudes (Basnyat e Murdoch, 2003).

Naloxona. A naloxona é um antagonista opioide competitivo indicado apenas se a depressão ventilatória for causada por *overdose* de opioides.

Flumazenil. O flumazenil é um antagonista do receptor benzodiazepínico que pode reverter a depressão respiratória por *overdose* de benzodiazepínicos (Gross e cols., 1996).

FARMACOTERAPIA DA HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é caracterizada por proliferação vascular e remodelagem de pequenas artérias pulmonares, resultando em um aumento progressivo da resistência vascular pulmonar, que pode levar a insuficiência cardíaca direita e morte (Morrell e cols., 2009). A HAP envolve disfunção das células do músculo liso e endoteliais vasculares pulmonares e sua interação resulta de um desequilíbrio dos mediadores vasoconstritores e vasodilatadores.

Os vasodilatadores são o esteio da terapia medicamentosa para HAP (Barnes e Liu, 1995). No entanto, os vasodilatadores utilizados para tratar a hipertensão arterial sistêmica são problemáticos: eles baixam a pressão arterial sistêmica, que pode resultar em diminuição da perfusão pulmonar. Os bloqueadores dos canais de cálcio, como nifedipino, são pouco eficazes, mas alguns pacientes podem se beneficiar. Tem havido avanços importantes no desenvolvimento de vasodilatadores pulmonares mais seletivos, com base em uma melhor compreensão da fisiopatologia da HAP (McLaughlin e cols., 2009). Na HAP, há um aumento dos mediadores vasoconstritores endotelina-1, tromboxano A_2 e serotonina e uma diminuição dos mediadores vasodilatadores prostaciclina (PGI_2), NO e VIP (Figura 36-13) (Humbert e cols., 2004). As terapias visam a antagonizar os mediadores vasoconstritores e aumentar a vasodilatação. Pelo fato de diferentes classes de vasodilatadores funcionarem através de diferentes mecanismos, pode ser possível aumentar a eficácia enquanto os efeitos adversos são reduzidos usando combinações de agentes de diferentes classes no tratamento da HAP.

A hipertensão pulmonar primária (idiopática e familiar) (HAPP), onde não há nenhuma causa identificável, é incomum. A maioria dos casos de hipertensão pulmonar está associada a distúrbios do tecido conjuntivo, como esclerose sistêmica, ou é secundária a doenças pulmonares hipóxicas, como a doença intersticial pulmonar e DPOC, onde a hipoxia crônica leva a vasoconstrição pulmonar hipóxica. A hipertensão pulmonar secundária em pacientes com DPOC raramente requer terapia específica. Na hipertensão pulmonar secundária decorrente de hipoxia crônica, o tratamento inicial é a correção da hipoxia usando terapia suplementar com O_2 , incluindo oxigênio ambulatorial, com o objetivo de aumentar a saturação de O_2 para mais de 90%. A insuficiência cardíaca direita é tratada inicialmente com diuréticos. Os anticoagulantes são indicados para o tratamento de hipertensão pulmonar secundária a

doença tromboembólica crônica, mas podem também ser indicados para pacientes com hipertensão pulmonar grave que têm um risco aumentado de trombose venosa.

Prostaciclina. A prostaciclina (PGI_2 ; epoprostenol) é produzida pelas células endoteliais na circulação pulmonar e relaxa diretamente as células do músculo liso vascular pulmonar por meio do aumento das concentrações intracelulares de AMP cíclico (ver Capítulo 33). A redução da produção de prostaciclina na HAP levou ao uso terapêutico de epoprostenol e outros derivados de prostaciclina estável (Gomberg-Maitland e Olschewski, 2008). Funcional e fisiologicamente, a PGI_2 opõe-se aos efeitos da TXA_2 .

Epoprostenol intravenoso é eficaz na redução da pressão arterial pulmonar, melhora do desempenho do exercício e prolongamento da sobrevida na HAPP. Devido à sua meia-vida plasmática curta, a prostaciclina deve ser administrada por infusão intravenosa contínua utilizando uma bomba de infusão. Os efeitos colaterais comuns são cefaleia, rubor, diarreia, náuseas e dor maxilar. A infusão intravenosa contínua é inconveniente e tem um alto custo. Isto levou ao desenvolvimento de análogos da prostaciclina mais estáveis. O treprostinil é administrado por infusão subcutânea contínua ou como uma inalação, que consiste em quatro sessões de tratamento diário com nove respirações por sessão. O beraprosteno sódico oral parece ser um pouco menos eficaz e seu efeito parece diminuir após três meses de terapia, por isso não foi aprovado na maioria dos países. O iloprosteno é um análogo estável que é administrado por inalação, mas precisa ser administrado por nebulizador 6-9 vezes ao dia. Ele é associado a efeitos colaterais vasodilatadores da prostaciclina, incluindo síncope. Também pode causar tosse e broncoconstrição porque sensibiliza os nervos sensoriais das vias respiratórias.

Antagonistas do receptor da endotelina

A endotelina-1 (ET-1) é um potente vasoconstritor pulmonar produzido em quantidades aumentadas na HAP. ET-1 contrai células do músculo liso vascular e causa proliferação principalmente através dos receptores ET_A . Os receptores ET_B medeiam a liberação de prostaciclina e NO a partir de células endoteliais. Vários antagonistas da endotelina estão atualmente no mercado para o tratamento de HAPP (ver Capítulo 26).

A bosentana foi o primeiro antagonista ET desenvolvido e é um antagonista tanto dos receptores ET_A quanto ET_B . Vários ensaios clínicos a longo prazo já estabeleceram a eficácia da bosentana oral na redução dos sintomas e melhora da mortalidade na HAPP. A dose inicial é de 62,5 mg 2 vezes/dia durante quatro semanas, em seguida aumentando-se para a dose de manutenção de 125 mg 2 vezes/dia. O fármaco geralmente é bem tolerado. Os efeitos adversos incluem testes de função hepática anormal, anemia, cefaleias, edema periférico e congestão nasal. Dado o risco de lesão hepática grave, as aminotransferases hepáticas devem ser monitoradas mensalmente. Um efeito de classe é um risco de atrofia testicular e infertilidade; a bosentana é potencialmente teratogênica.

A ambrisentana é um antagonista seletivo do receptor ET_A . É administrada por via oral 1 vez ao dia a uma dose de 5-10 mg. A vantagem teórica de bloquear apenas receptores ET_A é que os receptores ET_B podem continuar a estimular a liberação de PGI_2 e NO, conferindo um maior efeito terapêutico. No entanto, sua eficácia clínica é semelhante à da bosentana, assim como seus efeitos adversos. O uso de ambrisentana também exige acompanhamento mensal de aminotransferases hepáticas. *Sitaxsentana* (não disponível nos EUA) é semelhante à ambrisentana, mas pode apresentar menor probabilidade de causar disfunção hepática.

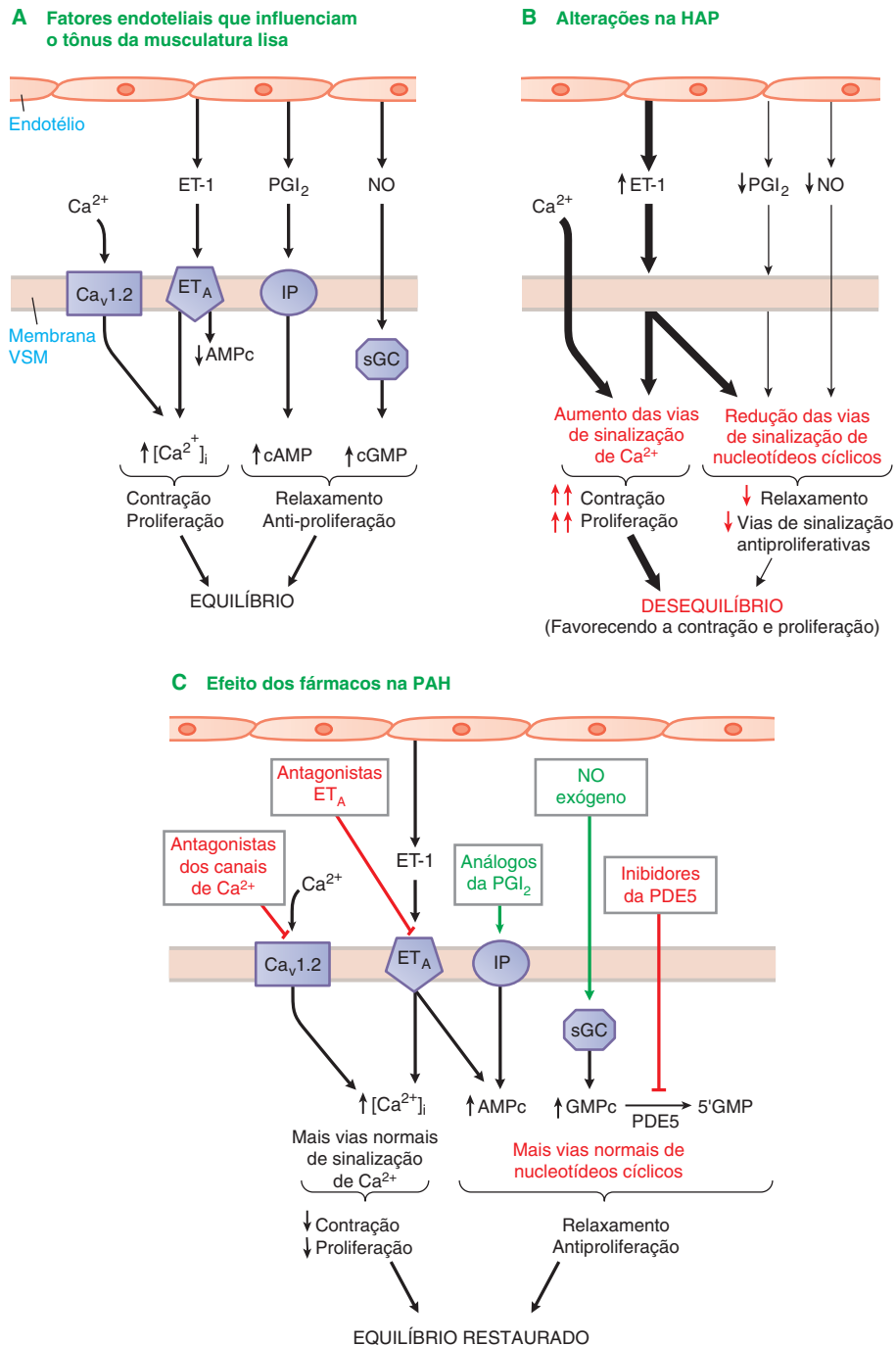


Figura 36-13 Interações do endotélio e músculo liso vascular na hipertensão arterial pulmonar (HAP). **A.** Na artéria pulmonar normal, há um equilíbrio entre influências constritoras e relaxantes que podem ser vistas como competição entre vias de sinalização de Ca^{2+} e vias de sinalização de nucleotídeos cíclicos no músculo liso vascular (MLV). A endotelina (ET-1) liga-se ao receptor ET_A nas células do MLV e ativa a via $\text{G}_q\text{-PLC-IP}_3$ aumentando Ca^{2+} citosólico; ET-1 também podem acoplar a G_i inibindo a produção de AMP cíclico (AMPc). Em células MLV despolarizantes, Ca^{2+} pode entrar através do canal de Ca^{2+} tipo L ($\text{Ca}_v1.2$). As células endoteliais também produzem fatores relaxantes, prostaciclina (PGI_2) e NO. O NO estimula guanililciclase solúvel (GCc), causando acúmulo de GMP cíclico (GMPc) nas células do MLV; PGI_2 liga-se ao receptor prostanoide do IP e estimula a via G_s -adenililciclase promovendo acúmulo de AMPc; a elevação destes nucleotídeos cíclicos promove o relaxamento do MLV (ver Capítulo 3). **B.** Na HAP, a produção de ET-1 é maior, a produção de PGI_2 e NO é reduzida, e o equilíbrio é deslocado em direção à constrição e proliferação de músculo liso vascular. **C.** No tratamento da HAP, antagonistas dos receptores ET_A podem reduzir os efeitos constritores de ET-1 e os antagonistas dos canais de Ca^{2+} podem reduzir ainda mais a constrição dependente de Ca^{2+} . PGI_2 e NO exógenos podem ser fornecidos para promover a vasodilatação (relaxamento do MLV); a inibição da PDE5 pode aumentar o efeito relaxante de NO pela inibição da degradação de GMPc, promovendo assim o acúmulo intracelular de GMPc e o relaxamento de MLV. Assim, esses fármacos podem reduzir a sinalização de Ca^{2+} e melhorar a sinalização de nucleotídeos cíclicos, restaurando o equilíbrio entre as forças de constrição/proliferação e de relaxamento/antiproliferação. A remodelagem e a deposição de matriz extracelular por fibroblastos adjacentes são influenciadas positiva e negativamente pelas mesmas vias de sinalização contrátil e relaxante, respectivamente.

Inibidores da fosfodiesterase 5

O óxido nítrico ativa a guanilato ciclase solúvel aumentando o GMP cíclico, que é hidrolisado para 5'GMP por PDE5 (Capítulo 27). A elevação da GMPc no músculo liso provoca relaxamento (Capítulo 3), que a inibição da PDE5 prolonga e acentua. No leito pulmonar, a inibição da PDE5 induz vasodilatação.

Sildenafil. A sildenafil é um inibidor seletivo de PDE5 que é administrado a uma dose (20 mg 3 vezes/dia por via oral) menor do que a usada para disfunção erétil (100 mg; Capítulo 27). É eficaz na redução da resistência pulmonar e melhora da tolerância ao exercício em pacientes com HAP. Os efeitos colaterais incluem cefaleia, rubor, dispepsia e distúrbios visuais.

Tadalafila. A tadalafila tem uma duração de ação mais longa do que a sildenafil, portanto pode ser adequada para dosagem de uma vez ao dia. Ela é aprovada para HAP do grupo 1 da Organização Mundial de Saúde para melhorar a capacidade de fazer exercícios.

BIBLIOGRAFIA

- Adams NP, Bestall JC, Jones P, *et al.* Fluticasone at different doses for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*, **2008**, CD003534.
- Angus RM, Mecalalum MJA, Hulks G, Thomson NC. Bronchodilator, cardiovascular and cyclic guanylyl monophosphate response to high dose infused atrial natriuretic peptide in asthma. *Am Rev Respir Dis*, **1993**, 147:1122–1125.
- Avila PC. Does anti-IgE therapy help in asthma? Efficacy and controversies. *Annu Rev Med*, **2007**, 58:185–203.
- Back M. Functional characteristics of cysteinyl-leukotriene receptor subtypes. *Life Sci*, **2002**, 71:611–622.
- Barnes PJ. Scientific rationale for combination inhalers with a long-acting β_2 -agonists and corticosteroids. *Eur Respir J*, **2002**, 19:182–191.
- Barnes PJ. Theophylline: New perspectives on an old drug. *Am J Respir Crit Care Med*, **2003**, 167:813–818.
- Barnes PJ. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharm Rev*, **2004**, 56:515–548.
- Barnes PJ. How corticosteroids control inflammation. *Br J Pharmacol*, **2006a**, 148:245–254.
- Barnes PJ. Treatment with (R)-albuterol has no advantage over racemic albuterol. *Am J Respir Crit Care Med*, **2006b**, 174:969–972.
- Barnes PJ. The problem of cough and development of novel anti-tussives. *Pulm Pharmacol Ther*, **2007**, 20:416–422.
- Barnes PJ. Cytokine networks in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest*, **2008a**, 118: 3546–3556.
- Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Immunol Rev*, **2008b**, 8: 183–192.
- Barnes PJ. Role of HDAC2 in the pathophysiology of COPD. *Ann Rev Physiol*, **2009**, 71:451–464.
- Barnes PJ, Adcock IM. Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases. *Lancet*, **2009**, 342:1905–1917.
- Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*, **2009**, 33:1165–1185.
- Barnes PJ, Chung KF, Page CP. Inflammatory mediators of asthma: an update. *Pharmacol Rev*, **1998a**, 50:515–596.
- Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor- κ B: A pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med*, **1997**, 336:1066–1071.
- Barnes PJ, Liu S-F. Regulation of pulmonary vascular tone. *Pharmacol Rev*, **1995**, 47:87–131.
- Barnes PJ, Pedersen S, Busse WW. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids: An update. *Am J Respir Crit Care Med*, **1998b**, 157: S1–S53.
- Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FS. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *Thorax*, **2006**, 61: 854–862.
- Barr RG, Rowe BH, Camargo CA Jr. Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Meta-analysis of randomised trials. *BMJ*, **2003**, 327: 643.
- Basnyat B, Murdoch DR. High-altitude illness. *Lancet*, **2003**, 361: 1967–1974.
- Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, *et al.* Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J*, **2008**, 31:143–178.
- Berger W. Aerosol devices and asthma therapy. *Curr Drug Deliv*, **2009**, 6: 38–49.
- Birring SS, Berry M, Brightling CE, Pavord, ID. Eosinophilic bronchitis: Clinical features, management and pathogenesis. *Am J Respir Med*, **2003**, 2:169–173.
- Black JL, Armour CL, Johnson PRA, *et al.* The action of a potassium channel activator BRL 38227 (lemakalim) on human airway smooth muscle. *Am Rev Respir Dis*, **1990**, 142:1384–1389.
- Bleecker ER, Postma DS, Lawrance RM, *et al.* Effect of ADRB2 polymorphisms on response to longacting beta2-agonist therapy: A pharmacogenetic analysis of two randomised studies. *Lancet*, **2007**, 370:2118–2125.
- Brenner MR, Berkowitz R, Marshall N, Strunk RC. Need for theophylline in severe steroid-requiring asthmatics. *Clin Allergy*, **1988**, 18:143–150.
- Broide DH. Immunomodulation of allergic disease. *Annu Rev Med*, **2009**, 60:279–291.
- Brutsche MH, Brutsche IC, Munawar M, *et al.* Comparison of pharmacokinetics and systemic effects of inhaled fluticasone propionate in patients with asthma and healthy volunteers: A randomised crossover study. *Lancet*, **2000**, 356:556–561.
- Burgel PR, Nadel JA. Roles of epidermal growth factor receptor activation in epithelial cell repair and mucin production in airway epithelium. *Thorax*, **2004**, 59:992–996.
- Calhoun WJ. Anti-leukotrienes for asthma. *Curr Opin Pharmacol*, **2001**, 1:230–234.
- Calverley PM, Anderson JA, Celli B, *et al.* Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, **2007**, 356:775–789.
- Casarosa P, Kiechle T, Sieger P, *et al.* The constitutive activity of the human muscarinic M3 receptor unmasks differences in the pharmacology of anticholinergics. *J Pharmacol Exp Ther*, **2009** December 24 (Epub ahead of print).
- Cazzola M. Aclidinium bromide, a novel long-acting muscarinic M3 antagonist for the treatment of COPD. *Curr Opin Investig Drugs*, **2009**, 10:482–490.
- Cazzola M, Matera MG. Novel long-acting bronchodilators for COPD and asthma. *Br J Pharmacol*, **2008**, 155:291–299.
- Chan HK. Dry powder aerosol delivery systems: Current and future research directions. *J Aerosol Med*, **2006**, 19:21–27.
- Chang AB, Lasserson TJ, Gaffney J, *et al.* Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*, **2006**, CD004823.
- Chiba Y, Shinozaki K, Ueno A, *et al.* Increased expression of Ga $_q$ protein in bronchial smooth muscle of mice with allergic bronchial asthma. *J Smooth Muscle Res*, **2008**, 44:95–100.
- Chung IY, Nam-Kung EK, Lee NM, *et al.* The downregulation of bcl-2 expression is necessary for theophylline-induced apoptosis of eosinophil. *Cell Immunol*, **2000**, 203:95–102.
- Clark AR. MAP kinase phosphatase 1: A novel mediator of biological effects of glucocorticoids? *J Endocrinol*, **2003**, 178:5–12.
- Coreno A, Skowronski M, Kotaru C, McFadden ER Jr. Comparative effects of long-acting beta2-agonists, leukotriene receptor antagonists, and a 5-lipoxygenase inhibitor on exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol*, **2000**, 106:500–506.

- Cosio BG, Iglesias A, Rios A, *et al.* Low-dose theophylline enhances the anti-inflammatory effects of steroids during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, **2009**, 64:424–429.
- Cosio BG, Tsaprouni L, Ito K, *et al.* Theophylline restores histone deacetylase activity and steroid responses in COPD macrophages. *J Exp Med*, **2004**, 200:689–695.
- Cox L, Platts-Mills TA, Finegold I, *et al.* American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force Report on omalizumab-associated anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*, **2007**, 120:1373–1377.
- Cuenda A, Rousseau S. p38 MAP-kinases pathway regulation, function and role in human diseases. *Biochim Biophys Acta*, **2007**, 1773:1358–1375.
- Culpitt SV, de Matos C, Russell RE, *et al.* Effect of theophylline on induced sputum inflammatory indices and neutrophil chemotaxis in COPD. *Am J Respir Crit Care Med*, **2002**, 165: 1371–1376.
- Currow DC, Abernethy AP. Pharmacological management of dyspnoea. *Curr Opin Support Palliat Care*, **2007**, 1:96–101.
- Dahlen SE, Malmstrom K, Nizankowska E, *et al.* Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*, **2002**, 165:9–14.
- Decramer M, Rutten-van Mölken M, Dekhuijzen PN, *et al.* Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): A randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, **2005**, 365:1552–1560.
- Delhase M, Li N, Karin M. Kinase regulation in inflammatory response. *Nature*, **2000**, 406:367–368.
- Dennis SM, Sharp SJ, Vickers MR, *et al.* Regular inhaled salbutamol and asthma control: The TRUST randomised trial. *Lancet*, **2000**, 355:1675–1679.
- Derendorf H, Nave R, Drollmann A, *et al.* Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma. *Eur Respir J*, **2006**, 28:1042–1050.
- Dicpinigaitis PV. Currently available antitussives. *Pulm Pharmacol Ther*, **2009a**, 22:148–151.
- Dicpinigaitis PV, Gayle YE, Solomon G, Gilbert RD. Inhibition of cough-reflex sensitivity by benzonatate and guaifenesin in acute viral cough. *Respir Med*, **2009b**, 103:902–906.
- Dini FL, Cogo R. Doxofylline: A new generation xanthine bronchodilator devoid of major cardiovascular adverse effects. *Curr Med Res Opin*, **2001**, 16:258–268.
- Donnelly LE, Barnes PJ. Chemokine receptors as therapeutic targets in chronic obstructive pulmonary disease. *Trends Pharmacol Sci*, **2006**, 27: 546–553.
- Ducharme FM. Inhaled glucocorticoids versus leukotriene receptor antagonists as single agent asthma treatment: Systematic review of current evidence. *BMJ*, **2003**, 326:621–624.
- Ducharme FM, Lasserson TJ, Cates CJ. Long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled corticosteroids for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*, **2006**, CD003137.
- Duffy N, Walker P, Diamantea F, *et al.* Intravenous aminophylline in patients admitted to hospital with non-acidotic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A prospective randomised controlled trial. *Thorax*, **2005**, 60:713–717.
- Emelyanov A, Fedoseev G, Barnes PJ. Reduced intracellular magnesium concentrations in asthmatic subjects. *Eur Respir J*, **1999**, 13:38–40.
- Erin EM, Zacharasiewicz AS, Nicholson GC, *et al.* Rapid anti-inflammatory effect of inhaled ciclesonide in asthma: A randomised, placebo-controlled study. *Chest*, **2008**, 134: 740–745.
- Evans DJ, Taylor DA, Zetterstrom O, *et al.* A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high-dose inhaled budesonide for moderate asthma. *N Engl J Med*, **1997**, 337:1412–1418.
- Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, *et al.* Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with long-acting bronchodilators: Two randomised clinical trials. *Lancet*, **2009**, 374:695–703.
- Flood-Page P, Swenson C, Faiferman I, *et al.* A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, **2007**, 176:1062–1071.
- Fluge T, Forssmann WG, Kunkel G, *et al.* Bronchodilation using combined urotilatin-albuterol administration in asthma: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Med Res*, **1999**, 4:411–415.
- Giembycz MA, Kaur M, Leigh R, Newton R. A Holy Grail of asthma management: Toward understanding how long-acting beta(2)-adrenoceptor agonists enhance the clinical efficacy of inhaled corticosteroids. *Br J Pharmacol*, **2008**, 153:1090–1104.
- Gomberg-Maitland M, Olschewski H. Prostacyclin therapies for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, **2008**, 31:891–901.
- Gompertz S, Stockley RA. A randomized, placebo-controlled trial of a leukotriene synthesis inhibitor in patients with COPD. *Chest*, **2002**, 122:289–294.
- Greenstone M, Lasserson TJ. Doxapram for ventilatory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*, **2003**, CD000223.
- Gross JB, Blouin RT, Zandsberg S, *et al.* Effect of flumazenil on ventilatory drive during sedation with midazolam and alfentanil. *Anesthesiology*, **1996**, 85:713–720.
- Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, *et al.* Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med*, **2009**, 360:973–984.
- Hansel TT, Kharitonov SA, Donnelly LE, *et al.* A selective inhibitor of inducible nitric oxide synthase inhibits exhaled breath nitric oxide in healthy volunteers and asthmatics. *FASEB J*, **2003**, 17:1298–1300.
- Hansel TT, Neighbour H, Erin EM, *et al.* Glycopyrrrolate causes prolonged bronchoprotection and bronchodilatation in patients with asthma. *Chest*, **2005**, 128:1974–1979.
- Haque RA, Usmani OS, Barnes PJ. Chronic idiopathic cough: a discrete clinical entity? *Chest*, **2005**, 127:1710–1713.
- Harrison TW, Wisniewski A, Honour J, Tattersfield AE. Comparison of the systemic effects of fluticasone propionate and budesonide given by dry powder inhaler in healthy and asthmatic subjects. *Thorax*, **2001**, 56:186–191.
- Hawkins G, McMahon AD, Twaddle S, *et al.* Stepping down inhaled corticosteroids in asthma: Randomised controlled trial. *BMJ*, **2003**, 326:1115.
- Hawkins GA, Weiss ST, Bleecker ER. Clinical consequences of ADRbeta2 polymorphisms. *Pharmacogenomics*, **2008**, 9:349–358.
- Henke MO, Ratjen F. Mucolytics in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*, **2007**, 8:24–29.
- Hobbs AJ, Higgs A, Moncada S. Inhibition of nitric oxide synthase as a potential therapeutic target. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, **1999**, 39:191–220.
- Holz GG, Kang G, Harbeck M, *et al.* Cell physiology of cAMP sensor Epac. *J Physiol*, **2006**, 577:5–15.
- Houslay MD, Schafer P, Zhang KY. Keynote review: Phosphodiesterase-4 as a therapeutic target. *Drug Discov Today*, **2005**, 10:1503–1519.
- Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, **2004**, 351:1425–1436.

- Ichiyama T, Hasegawa S, Matsubara T, *et al.* Theophylline inhibits NF- κ B activation and I κ B α degradation in human pulmonary epithelial cells. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, **2001**, 364:558–561.
- Ito K, Lim S, Caramori G, *et al.* A molecular mechanism of action of theophylline: Induction of histone deacetylase activity to decrease inflammatory gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA*, **2002**, 99:8921–8926.
- Ito K, Yamamura S, Essilfie-Quaye S, *et al.* Histone deacetylase 2-mediated deacetylation of the glucocorticoid receptor enables NF- κ B suppression. *J Exp Med*, **2006**, 203: 7–13.
- Jaeschke R, O'Byrne PM, Mejza F, *et al.* The safety of long-acting beta-agonists among patients with asthma using inhaled corticosteroids: Systematic review and metaanalysis. *Am J Respir Crit Care Med*, **2008**, 178:1009–1016.
- Jones PW, Greenstone M. Carbonic anhydrase inhibitors for hypercapnic ventilatory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*, **2001**, CD002881.
- Karin M, Yamamoto Y, Wang QM. The IKK NF-kappa B system: A treasure trove for drug development. *Nat Rev Drug Discov*, **2004**, 3:17–26.
- Kidney J, Dominguez M, Taylor PM, *et al.* Immunomodulation by theophylline in asthma: Demonstration by withdrawal of therapy. *Am J Respir Crit Care Med*, **1995**, 151:1907–1914.
- Kips JC, Pauwels RA. Long-acting inhaled β_2 -agonist therapy in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, **2001**, 164:923–932.
- Kirkham P, Rahman I. Oxidative stress in asthma and COPD: antioxidants as a therapeutic strategy. *Pharmacol Ther*, **2006**, 111:476–494.
- Kishore N, Sommers C, Mathialagan S, *et al.* A selective IKK-2 inhibitor blocks NF- κ B-dependent gene expression in IL-1 β -stimulated synovial fibroblasts. *J Biol Chem*, **2003**, 277: 13840–13847.
- Larche M, Akdis CA, Valenta R. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Nat Rev Immunol*, **2006**, 6:761–771.
- Leckie MJ, ten Brincke A, Khan J, *et al.* Effects of an interleukin5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness and the late asthmatic response. *Lancet*, **2000**, 356:2144–2148.
- Levy ML, Stevenson C, Maslen T. Comparison of short courses of oral prednisolone and fluticasone propionate in the treatment of adults with acute exacerbations of asthma in primary care. *Thorax*, **1996**, 51:1087–1092.
- Lim S, Jatakanon A, Gordon D, *et al.* Comparison of high dose inhaled steroids, low dose inhaled steroids plus low dose theophylline, and low dose inhaled steroids alone in chronic asthma in general practice. *Thorax*, **2000**, 55:837–841.
- Lim S, Tomita K, Caramori G, *et al.* Low-dose theophylline reduces eosinophilic inflammation but not exhaled nitric oxide in mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, **2001**, 164:273–276.
- Linden A, Hansson L, Andersson A, *et al.* Bronchodilation by an inhaled VPAC(2) receptor agonist in patients with stable asthma. *Thorax*, **2003**, 58:217–221.
- Lotvall J, Palmqvist M, Arvidsson P, *et al.* The therapeutic ratio of R-albuterol is comparable with that of RS-albuterol in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*, **2001**, 108:726–731.
- Madaan A. Arformoterol tartrate in the treatment of bronchoconstriction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs Today (Barc)*, **2009**, 45:3–9.
- Mak JCW, Nishikawa M, Shirasaki H, *et al.* Protective effects of a glucocorticoid on down-regulation of pulmonary β_2 -adrenergic receptors *in vivo*. *J Clin Invest*, **1995**, 96:99–106.
- Manjra AI, Price J, Lenney W, *et al.* Efficacy of nebulized fluticasone propionate compared with oral prednisolone in children with an acute exacerbation of asthma. *Resp Med*, **2000**, 94:1206–1214.
- Manning P, Gibson PG, Lasserson TJ. Ciclesonide versus other inhaled steroids for chronic asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*, **2008**, CD007031.
- Marwick JA, Caramori G, Stevenson CC, *et al.* Inhibition of PI3K restores glucocorticoid function in smoking-induced airway inflammation in mice. *Am J Respir Crit Care Med*, **2009**, 179:542–548.
- McGraw DW, Almoosa KF, Paul RJ, *et al.* Antithetic regulation by β -adrenergic receptors of Gq receptor signaling via phospholipase C underlies the airway β -agonist paradox. *J Clin Invest*, **2003**, 112:619–626.
- McGraw DW, Liggett SB. Heterogeneity in beta-adrenergic receptor kinase expression in the lung accounts for cell-specific desensitization of the beta2-adrenergic receptor. *J Biol Chem*, **1997**, 272:7338–7344.
- Mcivor RA, Pizzichini E, Turner MO, *et al.* Potential masking effects of salmeterol on airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, **1998**, 158:924–930.
- McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, *et al.* ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, **2009**, 53:1573–1619.
- McLeod RL, Correll CC, Jia Y, Anthes JC. TRPV1 antagonists as potential antitussive agents. *Lung*, **2008**(186 suppl 1): S59–S65.
- Minoguchi K, Kohno Y, Minoguchi H, *et al.* Reduction of eosinophilic inflammation in the airways of patients with asthma using montelukast. *Chest*, **2002**, 121:732–738.
- Mohammed S, Goodacre S. Intravenous and nebulised magnesium sulphate for acute asthma: Systematic review and metaanalysis. *Emerg Med J*, **2007**, 24:823–830.
- Morrell NW, Adnot S, Archer SL, *et al.* Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, **2009**, 54:S20–S31.
- Nathan RA. Pharmacotherapy for allergic rhinitis: A critical review of leukotriene receptor antagonists compared with other treatments. *Ann Allergy Asthma Immunol*, **2003**, 90: 182–190.
- Nathani N, Little MA, Kunst H, *et al.* Churg-Strauss syndrome and leukotriene antagonist use: A respiratory perspective. *Thorax*, **2008**, 63:883–888.
- Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, *et al.* The Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial: A comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest*, **2006**, 129:15–26.
- Newton PJ, Davidson PM, Macdonald P, *et al.* Nebulized furosemide for the management of dyspnea: Does the evidence support its use? *J Pain Symptom Manage*, **2008**, 36:424–441.
- Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, *et al.* Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, **1999**, 340:1941–1947.
- Nightingale JA, Rogers DF, Barnes PJ. Comparison of the effects of salmeterol and formoterol in patients with severe asthma. *Chest*, **2002**, 121:1401–1406.
- O'Byrne PM, Pedersen S, Busse WW, *et al.* Effects of early intervention with inhaled budesonide on lung function in newly diagnosed asthma. *Chest*, **2006**, 129:1478–1485.
- O'Sullivan S, Akveld M, Burke CM, Poulter LW. Effect of the addition of montelukast to inhaled fluticasone propionate on airway inflammation. *Am J Respir Crit Care Med*, **2003**, 167:745–750.
- Ohta K, Yamashita N. Apoptosis of eosinophils and lymphocytes in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol*, **1999**, 104:14–21.
- Oliver B, Tomita K, Keller A, *et al.* Low-dose theophylline does not exert its anti-inflammatory effects in mild asthma through

- upregulation of interleukin-10 in alveolar macrophages. *Allergy*, **2001**, 56:1087–1090.
- Parameswaran K, Belda J, Rowe BH. Addition of intravenous aminophylline to beta2-agonists in adults with acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*, **2000**, CD002742.
- Pavord ID, Chung KF. Management of chronic cough. *Lancet*, **2008**, 371:1375–1384.
- Pedersen S. Do inhaled corticosteroids inhibit growth in children? *Am J Respir Crit Care Med*, **2001**, 164:521–535.
- Pelaia G, Gallelli L, Vatrella A, *et al.* Potential role of potassium channel openers in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Life Sci*, **2002**, 70:977–990.
- Peters-Golden M, Henderson WR Jr. Leukotrienes. *N Engl J Med*, **2007**, 357:1841–1854.
- Pettipher R, Hansel TT, Armer R. Antagonism of the prostaglandin D2 receptors DP1 and CRTH2 as an approach to treat allergic diseases. *Nat Rev Drug Discov*, **2007**, 6:313–325.
- Poole PJ, Black PN. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review. *BMJ*, **2001**, 322:1271–1274.
- Rabe KF, Atienza T, Magyar P, *et al.* Reduction in exacerbations with budesonide in combination with formoterol for reliever therapy: A randomised, controlled double-blind study. *Lancet*, **2006**, 368:707–708.
- Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, *et al.* Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD—2006 update. *Am J Respir Crit Care Med*, **2007**, 176:532–555.
- Ram FS, Jones PW, Castro AA, *et al.* Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*, **2002**, CD003902.
- Ray NC, Alcaraz L. Muscarinic antagonist-beta-adrenergic agonist dual pharmacology molecules as bronchodilators: A patent review. *Expert Opin Ther Pat*, **2009**, 19:1–12.
- Rennard SI, Fogarty C, Kelsen S, *et al.* The safety and efficacy of infliximab in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, **2007**, 175:926–934.
- Rivington RN, Boulet LP, Cote J, *et al.* Efficacy of slow-release theophylline, inhaled salbutamol and their combination in asthmatic patients on high-dose inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med*, **1995**, 151:325–332.
- Robinson DS, Campbell DA, Barnes, PJ. Addition of an anti-leukotriene to therapy in chronic severe asthma in a clinic setting: A double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Lancet*, **2001**, 357:2007–2011.
- Rodrigo GJ, Nannini LJ, Rodriguez-Roisin R. Safety of long-acting beta-agonists in stable COPD: A systematic review. *Chest*, **2008**, 133:1079–1087.
- Rogers DF. Pharmacological regulation of the neuronal control of airway mucus secretion. *Curr Opin Pharmacol*, **2002**, 2:249–255.
- Rogers DF, Barnes PJ. Treatment of airway mucus hypersecretion. *Ann Med*, **2006**, 38:116–125.
- Rolland JM, Gardner LM, O'Hehir RE. Allergen-related approaches to immunotherapy. *Pharmacol Ther*, **2009**, 121:273–284.
- Schacke H, Berger M, Rehwinkel H, Asadullah K. Selective glucocorticoid receptor agonists (SEGRAs): Novel ligands with an improved therapeutic index. *Mol Cell Endocrinol*, **2007**, 275:109–117.
- Sears MR, Taylor DR, Print CG, *et al.* Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma. *Lancet*, **1990**, 336: 1391–1396.
- Seddon P, Bara A, Ducharme FM, Lasserson TJ. Oral xanthines as maintenance treatment for asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev*, **2006**, CD002885.
- Shah L, Wilson AJ, Gibson PG, Coughlan J. Long acting beta-agonists versus theophylline for maintenance treatment of asthma. *Cochrane Database Syst Rev*, **2003**, CD001281.
- Sin DD, Tashkin D, Zhang X, *et al.* Budesonide and the risk of pneumonia: A meta-analysis of individual patient data. *Lancet*, **2009**, 374:712–719.
- Singh D, Richards D, Knowles RG, *et al.* Selective inducible nitric oxide synthase inhibition has no effect on allergen challenge in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, **2007**, 176:988–993.
- Singh S, Amin AV, LokeYK. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *Arch Intern Med*, **2009**, 169:219–229.
- Skorodin MS, Tenholder MF, Yetter B, *et al.* Magnesium sulfate in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*, **1995**, 155:496–500.
- Spitzer WO, Suissa S, Ernst P, *et al.* The use of β -agonists and the rate of death and near-death from asthma. *N Engl J Med*, **1992**, 326:503–506.
- Sturton G, Persson C, Barnes PJ. Small airways: An important but neglected target in the treatment of obstructive airway diseases. *Trends Pharmacol Sci*, **2008**, 29:340–345.
- Suissa S, Ernst P, Benayoun S, *et al.* Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med*, **2000**, 343:332–336.
- Suissa S, Ernst P, Vandemheen KL, Aaron SD. Methodological issues in therapeutic trials of COPD. *Eur Respir J*, **2008**, 31:927–933.
- Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: Advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol*, **2003**, 111:913–921.
- Tantisira KG, Drazen JM. Genetics and pharmacogenetics of the leukotriene pathway. *J Allergy Clin Immunol*, **2009**, 124: 422–427.
- Tashkin DP, Celli B, Senn S, *et al.* A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, **2008**, 359:1543–1554.
- Taylor-Clark TE, Nassenstein C, McAlexander MA, Undem BJ. TRPA1: A potential target for anti-tussive therapy. *Pulm Pharmacol Ther*, **2009**, 22:71–74.
- Ukena D, Harnest U, Sakalauskas R, *et al.* Comparison of addition of theophylline to inhaled steroid with doubling of the dose of inhaled steroid in asthma. *Eur Respir J*, **1997**, 10:2754–2760.
- Usmani OS, Ito K, Maneechotesuwan K, *et al.* Glucocorticoid receptor nuclear translocation in airway cells following inhaled combination therapy. *Am J Respir Crit Care Med*, **2005**, 172:704–712.
- van Ganse E, Kaufman L, Derde MP, *et al.* Effects of antihistamines in adult asthma: A meta-analysis of clinical trials. *Eur Respir J*, **1997**, 10:2216–2224.
- Viola A, Luster AD. Chemokines and their receptors: Drug targets in immunity and inflammation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, **2008**, 48:171–197.
- Virchow JC, Crompton GK, Dal Negro R, *et al.* Importance of inhaler devices in the management of airway disease. *Respir Med*, **2008**, 102:10–19.
- Walker S, Monteil M, Phelan K, *et al.* Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*, **2006**, CD003559.
- Wenzel SE, Barnes PJ, Bleecker ER, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled study of TNF- α blockade in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, **2009**, 179:549–558.
- Wenzel SE, Busse WW. Severe asthma: Lessons from the Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol*, **2007**, 119:14–21.
- Wessler I, Kirkpatrick CJ. Acetylcholine beyond neurons: The non-neuronal cholinergic system in humans. *Br J Pharmacol*, **2008**, 154:1558–1571.

- Wilson AJ, Gibson PG, Coughlan J. Long acting beta-agonists versus theophylline for maintenance treatment of asthma. *Cochrane Database Syst Rev*, **2000**, CD001281.
- Wilson CN. Adenosine receptors and asthma in humans. *Br J Pharmacol*, **2008**, *155*:475–486.
- Winkelmann BR, Kullmer TH, Kneissl DG, *et al*. Low-dose almitrine bismesylate in the treatment of hypoxemia due to chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*, **1994**, *105*:1383–1391.
- Yang IA, Fong KM, Sim EH, *et al*. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*, **2007**, CD002991.
- Yasui K, Agematsu K, Shinozaki K, *et al*. Theophylline induces neutrophil apoptosis through adenosine A_{2A} receptor antagonism. *J Leukoc Biol*, **2000**, *67*:529–535.
- Zhang ZY, Kaminsky LS. Characterization of human cytochromes P450 involved in theophylline 8-hydroxylation. *Biochem Pharmacol*, **1995**, *50*:205–211.
- Zheng JP, Kang J, Huang SG, *et al*. Effect of carbocisteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): A randomised placebo-controlled study. *Lancet*, **2008**, *371*:2013–2018.

Agentes hematopoiéticos: fatores de crescimento, minerais e vitaminas

Kenneth Kaushansky e Thomas J. Kipps

O tempo limitado de sobrevivência da maioria das células sanguíneas maduras exige a sua contínua reposição em um processo denominado *hematopoiese*. A produção de células novas deve atender as necessidades básicas, e as situações de aumento da demanda. A produção de eritrócitos pode aumentar > 20 vezes em resposta à anemia ou hipoxemia, enquanto a produção dos leucócitos aumenta notavelmente em resposta a infecções sistêmicas e a produção de plaquetas pode aumentar 10-20 vezes quando o seu consumo resulta em trombocitopenia.

A regulação da produção de células do sangue é complexa. As células-tronco hematopoiéticas são células medulares ósseas raras que manifestam as características de autorrenovação e compromisso quanto à sua linhagem, resultando em células destinadas a sofrer diferenciação em nove linhagens de células sanguíneas distintas. Este processo é observado, em sua maior parte, nas cavidades medulares do crânio, dos corpos vertebrais, da pelve e parte proximal dos ossos longos; envolve interações entre células-tronco e progenitoras hematopoiéticas e as células e macromoléculas complexas do estroma da medula óssea, sendo influenciado por diversos fatores de crescimento hematopoiéticos solúveis e ligados à membrana. Vários desses hormônios e citocinas foram identificados e clonados, permitindo a sua produção em quantidades suficientes para uso terapêutico. As aplicações clínicas abrangem desde o tratamento de doenças hematológicas primárias até o seu uso como adjuvantes no tratamento de infecções graves e no manejo de pacientes submetidos à quimioterapia do câncer ou transplante de medula óssea.

A hematopoiese também necessita de um suprimento adequado de minerais (p. ex., ferro, cobalto e cobre) e vitaminas (p. ex., ácido fólico, vitamina B₁₂, piridoxina, ácido ascórbico e riboflavina), e as deficiências desses minerais e vitaminas geralmente resultam em anemias características ou, com menos frequência, em falência geral da hematopoiese (Hoffbrand e Herbert, 1999; Wrighting e Andrews, 2008). A correção terapêutica de uma deficiência específica depende do diagnóstico preciso do estado anêmico, do conhecimento da dose correta, do uso desses agentes em várias combinações e

da resposta esperada. Este capítulo trata dos fatores de crescimento, das vitaminas, dos minerais e dos fármacos que afetam o sangue e os órgãos hematopoiéticos.

Fatores de crescimento hematopoiéticos

História. Os conceitos modernos relativos ao crescimento e à diferenciação das células hematopoiéticas surgiram na década de 1950, quando foi constatado que as células do baço e da medula óssea desempenham importante papel na restauração do tecido hematopoiético em animais irradiados. Em 1961, Till e McCulloch demonstraram que determinadas células hematopoiéticas são capazes de formar colônias hematopoiéticas macroscópicas no baço de camundongos irradiados. O trabalho desses pesquisadores estabeleceu o conceito das células-tronco hematopoiéticas distintas, que podem ser identificadas experimentalmente, ainda que de modo retrospectivo (*ou seja*, a presença de uma colônia esplênica clonal de múltipla linhagem, que aparece em 11 dias após a realização de transplante, implica na existência de uma única célula, que se expande em diversas linhagens celulares). Atualmente, tal conceito foi ampliado para incluir as células normais da medula óssea. Além disso, as referidas células já podem ser identificadas prospectivamente.

A base para a identificação dos fatores de crescimento solúveis foi fornecida por Sachs e, independentemente, por Metcalf, que desenvolveram ensaios *in vitro* clonais para as células progenitoras hematopoiéticas. A princípio, essas colônias hematopoiéticas só se desenvolviam na presença de meio de cultura condicionado de leucócitos ou de linhagens de células tumorais.

A seguir, foram isolados determinados fatores de crescimento com base em suas atividades nos ensaios clonais *in vitro*. Muitos desses mesmos ensaios foram fundamentais na purificação de uma hierarquia de células progenitoras condicionadas para células sanguíneas específicas e combinações de células sanguíneas maduras (Akashi, 2000; Nakorn, 2003).

A existência de um fator de crescimento circulante que controla o desenvolvimento dos eritrócitos foi sugerida pela primeira vez pelos experimentos de Paul Carnot em 1906. Esse pesquisador observou a ocorrência de um aumento na contagem dos eritrócitos em coelhos que receberam injeção de soro obtido de animais anêmicos, e postulou a existência de um fator, ao qual deu o nome de *hemopoietina*. Entretanto, somente na década de 1950 é que Reissmann, Erslev, bem como Jacobsen e colaboradores, definiram

a origem e as ações do hormônio, atualmente denominado *eritropoietina*. Subsequentemente, foram realizados estudos extensos da eritropoietina em pacientes com anemia e policitemia, culminando com a purificação da eritropoietina a partir da urina e clonagem subsequente do gene da eritropoietina. O alto nível de expressão da eritropoietina nas linhagens celulares permitiu sua purificação e seu uso em seres humanos com anemia.

De forma semelhante, a existência de fatores de crescimento dos leucócitos específicos foi sugerida pela capacidade de diferentes meios de cultura condicionados de induzir ao crescimento *in vitro* de colônias contendo diferentes combinações de granulócitos e monócitos. Foi purificada uma atividade que estimulava a produção tanto de granulócitos quanto de monócitos do meio condicionado com pulmão murino, resultando na clonagem do fator de estimulação das colônias de granulócitos/macrófagos (G-CSF), primeiramente de camundongos (Gough e cols., 1984), e subsequentemente de humanos (Wong, 1985). A descoberta de uma atividade que estimulava a produção exclusiva de neutrófilos, permitiu a clonagem do fator de estimulação das colônias de granulócitos (G-CSF) (Welte e cols., 1985). Posteriormente, um fator de estimulação das colônias de megacariócitos, denominado trombopoietina, foi purificado e clonado (Kaushansky, 1998).

Os fatores de crescimento que sustentam o crescimento dos linfócitos não foram identificados com ensaios de formação de colônias *in vitro*, porém através do uso de ensaios que medem a capacidade da citocina de promover a proliferação dos linfócitos *in vitro*. Isso permitiu a identificação das propriedades promotoras de crescimento da interleucina (IL)-7, da IL-4 ou da IL-15 para todos os linfócitos, as células B ou as células NK, respectivamente (Goodwin e cols., 1989; Grabstein e cols., 1994). Nesse caso também, a expressão recombinante desses cDNAs permitiu a produção de quantidades suficientes de fatores de crescimento biologicamente ativos para investigação clínica, permitindo a demonstração da utilidade clínica potencial de tais fatores.

Fisiologia dos fatores de crescimento. A hematopoiese no estado de equilíbrio envolve a produção diária > 400 bilhões de células sanguíneas. Essa produção é rigorosamente regulada e pode aumentar várias vezes em situações de aumento das demandas. O órgão hematopoiético também é peculiar na fisiologia do adulto, visto que vários tipos de células maduras derivam de um número muito menor de progenitores multipotentes, que se desenvolvem a partir de um número mais limitado de células-tronco hematopoiéticas pluripotentes. Estas células são capazes de manter o seu próprio número e de diferenciar-se sob a influência de fatores celulares e humorais, produzindo um grande e diverso número de células sanguíneas maduras.

A diferenciação das células-tronco pode ser descrita em uma série de etapas que levam à produção das denominadas unidades formadoras de explosão (BFU) e das unidades formadoras de colônias (FCU) para cada uma das principais linhagens celulares. Esses progenitores iniciais (BFU e FCU) são capazes de sofrer mais proliferação e diferenciação, com o consequente aumento de seu número em cerca de 30 vezes. Subsequentemente, formam-se colônias de células de morfologia distinta sob o controle de um conjunto de fatores de crescimento

adicionais que se superpõem (G-CSF, M-CSF, eritropoietina e trombopoietina). A proliferação e maturação das UFC de cada linhagem celular podem amplificar o produto resultante de células maduras em ainda 30 vezes ou mais, com a consequente formação de > 1.000 células maduras a partir de cada célula-tronco condicionada.

Os fatores de crescimento hematopoiéticos e linfopoiéticos são glicoproteínas produzidas por diversas células medulares e por tecidos periféricos. Esses fatores são ativos em concentrações muito baixas e tipicamente afetam mais de uma linhagem celular condicionada. A maioria interage de modo sinérgico com outros fatores e estimula a produção de fatores de crescimento adicionais em um processo denominado trabalho em rede (*networking*). Em geral, os fatores de crescimento exercem ações em vários pontos nos processos de proliferação e diferenciação celulares, bem como na função das células maduras. Entretanto, a rede de fatores de crescimento que contribui para qualquer linhagem celular específica depende absolutamente de um fator específico de linhagem, não redundante, de modo que a ausência de fatores que estimulam o desenvolvimento de progenitores precoces é compensada por citocinas redundantes, enquanto a perda do fator específico de linhagem leva ao desenvolvimento de citopenia específica. Alguns dos efeitos superpostos e não redundantes dos fatores de crescimento hematopoiéticos mais importantes estão ilustrados na Figura 37-1 e relacionados no Quadro 37-1.

AGENTES ESTIMULANTES DA ERITROPOIESE

Agente estimulante da eritropoiese (ESA) é a denominação dada a uma substância farmacológica que estimula a produção das células vermelhas do sangue. Apesar de a eritropoietina não ser o único fator de crescimento responsável pela eritropoiese, é o regulador mais importante da proliferação de progenitores de eritroides condicionados (FCU-E) e sua progênie imediata. Na sua ausência, ocorre sempre anemia grave, comumente observada em pacientes com insuficiência renal. A eritropoiese é controlada por um sistema de retroalimentação, no qual um sensor nos rins tem a capacidade de detectar alterações no suprimento de oxigênio para modular a excreção de eritropoietina. Atualmente, o mecanismo sensor já está elucidado em nível molecular (Maxwell e cols., 2001). O fator induzível de hipóxia (HIF-1) é um fator de transcrição heterodimérico (HIF-1 α e HIF-1 β), que aumenta a expressão de múltiplos genes induzíveis por hipóxia, como o fator de crescimento endotelial vascular e a eritropoietina. O HIF-1 α é lábil em virtude de sua prolil-hidroxilação, bem como subsequente poliubiquitinação e degradação, cujos processos são auxiliados pela proteína de von Hippel-Lindau (VHL). Durante os estados de hipóxia, a prolil-hidroxilase é inativa, permitindo

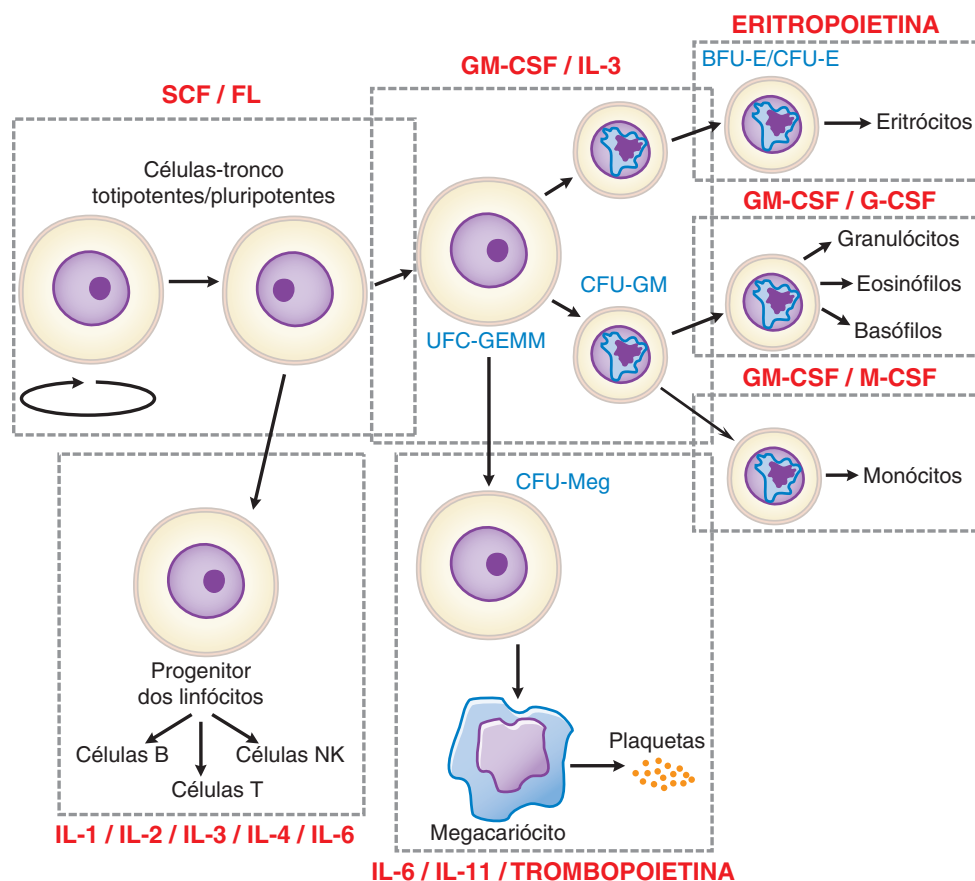


Figura 37-1 Locais de ação dos fatores de crescimento hematopoiéticos na diferenciação e na maturação das linhagens de células medulares. Sob a influência de fatores de crescimento hematopoiéticos específicos, um reservatório autossuficiente de células-tronco da medula óssea diferencia-se, formando uma variedade de células hematopoiéticas e linfopoiéticas. O fator de células-tronco (SCF), o ligante (FL), a interleucina 3 (IL-3) e o fator de estimulação das colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF), juntamente com interações entre células na medula óssea, estimulam as células-tronco a formar uma série de unidades formadoras de explosão (BFU) e unidades formadoras de colônias (UFC): CFU-GEMM (granulócitos, eritrócitos, monócitos e megacariócitos), CFU-GM (granulócitos e macrófagos), CFU-Meg (megacariócitos), BFU-E (eritrócitos) e CFU-E (eritrócitos). Após a ocorrência de considerável proliferação, a diferenciação subsequente é estimulada por interações sinérgicas com fatores de crescimento para cada uma das principais linhagens celulares — fator de estimulação das colônias de granulócitos (G-CSF), fator de estimulação de monócitos/macrófagos (M-CSF), trombopoietina e eritropoietina. Cada um desses fatores também influencia a proliferação, a maturação e, em alguns casos, a função da linhagem celular produzida (ver Quadro 37-1).

o acúmulo de HIF-1 α e ativando a expressão da eritropoietina que, por sua vez, estimula a rápida expansão dos progenitores eritroides. A ocorrência de alteração específica na proteína de VHL leva a um defeito do sensor de oxigênio, caracterizado por elevação constitutiva dos níveis de HIF-1 α e eritropoietina, com a consequente policitemia (Gordeuk e cols., 2004). Recentemente, foi identificado um potencial papel para uma segunda isoforma de HIF, HIF-2 α , na eritropoiese, graças a mutação genética de ganho de função dos genes que induzem a eritrocitose em pacientes (Percy e cols., 2008).

A eritropoietina é codificada por um gene de cópia única localizado no cromossomo humano 7, expresso primariamente nas células intersticiais peritubulares dos rins. A eritropoietina contém 193 aminoácidos, dos quais os 27 primeiros são clivados durante a secreção. O hormônio final é intensamente glicosilado e apresenta

massa molecular de aproximadamente 30.000 Da. Após a sua secreção, a eritropoietina liga-se a um receptor existente na superfície dos progenitores eritroides condicionados na medula óssea, sendo internalizada. Na presença de anemia ou de hipoxemia, a síntese aumenta rapidamente em 100 vezes ou mais, ocorre elevação dos níveis séricos de eritropoietina, e a sobrevivência, proliferação e maturação das células progenitoras medulares são extremamente estimuladas. Essa alça de retroalimentação primorosamente controlada pode ser interrompida em situações de doença renal, lesão da medula óssea ou deficiência de ferro ou de vitamina essencial. Na presença de infecção ou de estado inflamatório, a secreção de eritropoietina, o aporte de ferro e a proliferação dos progenitores são suprimidos pelas citocinas inflamatórias, porém este processo é apenas responsável por parte da anemia resultante; a interferência no metabolismo do

Quadro 37-1

Fatores de crescimento hematopoiéticos

ERITROPOIETINA (EPO)

- Estimula a proliferação e a maturação dos progenitores eritroides condicionados para aumentar a produção de eritrócitos

FATOR DE CÉLULA-TRONCO (SCF, ligante c-kit e fator *Steel*) e LIGANTE FLT-3 (FL)

- Atua de modo sinérgico com uma ampla variedade de outros fatores de estimulação das colônias e interleucinas para estimular as células-tronco pluripotentes e condicionadas
- O FL também estimula as células dendríticas e as células NK (resposta antitumoral)
- O SCF também estimula os mastócitos e melanócitos

INTERLEUCINAS*IL-1, IL-3, IL-5, IL-6, IL-9 e IL-11*

- Atuam de modo sinérgico entre si e com o SCF, GM-CSF, G-CSF e EPO para estimular o crescimento de BFU-E, CFU-GEMM, CFU-GM, CFU-E e CFU-Meg
- Inúmeras funções imunológicas, incluindo a estimulação do crescimento das células B e células T

IL-5

- Controla a sobrevivência e diferenciação dos eosinófilos

IL-6

- A IL-6 estimula a proliferação das células do mieloma humano
- A IL-6 e IL-11 estimulam a BFU-Meg a aumentar a produção de plaquetas

IL-1, IL-2, IL-4, IL-7 e IL-12

- Estimulam o crescimento e a função das células T, células B, células NK e monócitos
- Coestimulam as células B, T e LAK

IL-8 e IL-10

- Inúmeras atividades imunológicas, envolvendo as funções das células B e T
- A IL-8 atua como fator quimiotático para os basófilos e neutrófilos

FATOR DE ESTIMULAÇÃO DAS COLÔNIAS DE GRANULÓCITOS-MACRÓFAGOS (GM-CSF)

- Atua de modo sinérgico com SCF, IL-1, IL-3 e IL-6 para estimular a CFU-GM e CFU-Meg a aumentar a produção de neutrófilos e monócitos
- Com a EPO, pode promover a formação de BFU-E
- Aumenta a migração, fagocitose, produção de superóxido e toxicidade mediada por células dependentes de anticorpos dos neutrófilos, monócitos e eosinófilos
- Impede a proteinose alveolar

FATOR DE ESTIMULAÇÃO DAS COLÔNIAS DE GRANULÓCITOS (G-CSF)

- Estimula a CFU-G a aumentar a produção de neutrófilos
- Aumenta as atividades fagocíticas e citotóxicas dos neutrófilos

FATOR DE ESTIMULAÇÃO DAS COLÔNIAS DE MONÓCITOS/MACRÓFAGOS (M-CSF E CSF-1)

- Estimula a CFU-M a aumentar os precursores dos monócitos
- Ativa e aumenta a função dos monócitos/macrófagos

FATOR DE ESTIMULAÇÃO DAS COLÔNIAS DE MACRÓFAGOS (M-CSF)

- Estimula a CFU-M a aumentar os precursores dos monócitos/macrófagos
- Atua juntamente com fatores teciduais e outros fatores de crescimento para determinar a proliferação, diferenciação e sobrevivência de uma variedade de células do sistema fagocítico mononuclear

TROMBOPOIETINA (TPO e ligante *Mpl*)

- Estimula a autorrenovação e expansão das células-tronco hematopoiéticas
- Estimula a diferenciação das células-tronco em progenitores dos megacariócitos
- Estimula seletivamente a megacariocitopoiese, aumentando a produção de plaquetas
- Atua de modo sinérgico com outros fatores de crescimento, particularmente IL-6 e IL-11

ABREVIACÕES: BFU, unidade formadora de explosão; CFU, unidade formadora de colônias; E, eritrócito; G, granulócito; M, macrófago; Meg, megacariócito; células NK, células *natural killer*; células LAK, células *killer* ativadas por linfocinas.

ferro também resulta dos efeitos de mediadores inflamatórios sobre a proteína hepática, hepcidina (Nemeth e cols., 2004).

A eritropoietina humana recombinante (alfaepoetina) é quase idêntica ao hormônio endógeno exceto por duas diferenças muito pequenas. Em primeiro lugar, o padrão de modificação do carboidrato da alfaepoetina difere ligeiramente da proteína nativa, porém essa diferença não altera aparentemente a cinética, a potência ou a imunorreatividade do fármaco. Entretanto, os ensaios modernos disponíveis podem detectar tais diferenças (Skibeli e cols., 2001), sendo importantes para identificar atletas que fazem uso do produto recombinante para “*dopping* sanguíneo”. A segunda diferença está provavelmente relacionada ao processo de fabricação, visto que uma forma do fármaco disponível no comércio foi recentemente associada ao desenvolvimento de anticorpos antieritropoietina recombinante que exibem reação cruzada com a própria eritropoietina do paciente, causando potencialmente aplasia eritroide pura (Macdougall, 2004). Esses casos foram provocados, em sua maioria, por uma preparação do fármaco pouco depois da retirada da albumina da formulação (Casadevall, 2003).

Preparações. As preparações disponíveis de alfaepoetina são fornecidas em frascos de dose única com 2.000-40.000 unidades/mL para administração intravenosa ou subcutânea. Quando injetada por via intravenosa, a alfaepoetina é depurada do plasma com meia-vida de 4-8 h. Entretanto, o efeito sobre os progenitores medulares dura muito mais e uma dose semanal pode ser suficiente para obter uma resposta adequada. Embora não tenham sido relatadas reações alérgicas com a administração de alfaepoetina, nenhum padrão consistente de reações alérgicas significativas surgiu e, com a exceção já mencionada, não foram detectados anticorpos mesmo após administração prolongada.

Mais recentemente, uma nova proteína de estimulação da eritropoiese, alfadarbepoetina foi aprovada para uso clínico em pacientes com indicações semelhantes às da alfaepoetina. É uma forma geneticamente modificada de eritropoietina, com mutação de quatro aminoácidos, com a consequente adição de outras cadeias laterais de carboidrato durante a sua síntese, prolongando a sobrevivência do fármaco na circulação por 24-26 h (Jelkmann, 2002).

Usos terapêuticos, monitoramento e efeitos adversos. A terapia com eritropoietina recombinante, em associação com um aporte adequado de ferro, pode ser altamente eficaz em diversas anemias, particularmente nas associadas à resposta eritropoiética precária. Existe uma relação bem definida de dose-resposta entre a dose de alfaepoetina e a elevação do hematócrito em pacientes anêmicos, com erradicação da anemia após a administração de doses mais altas (Eschbach e cols., 1987). A alfaepoetina também é eficaz no tratamento de anemias associadas a cirurgia, Aids, quimioterapia do câncer, prematuridade e certos distúrbios inflamatórios crônicos. A alfadarbepoetina também foi aprovada para uso em pacientes com anemia

associada a doença renal crônica e está sendo revista para várias outras indicações.

Durante a terapia com eritropoietina, pode se verificar o desenvolvimento de deficiência absoluta ou funcional de ferro. A deficiência funcional de ferro (*ou seja*, níveis normais de ferritina, porém com baixa saturação da transferrina) resulta presumivelmente da incapacidade de mobilizar com rapidez as reservas de ferro o suficiente para acompanhar o aumento da eritropoiese. Praticamente todos os pacientes acabam necessitando de suplementos de ferro para aumentar ou manter a saturação da transferrina em níveis que sustentarão adequadamente a eritropoiese estimulada. Recomenda-se a terapia com suplementos de ferro para todos os pacientes com níveis séricos de ferritina < 100 µg/L ou com saturação da transferrina sérica a < 20%.

Durante a terapia inicial e após qualquer ajuste da dose, o hematócrito deve ser determinado 1 vez/semana (em pacientes infectados pelo HIV e com câncer) ou 2 vezes/semana (em pacientes com insuficiência renal) até sua estabilização na faixa alvo e no estabelecimento da dose de manutenção; a seguir, o hematócrito deve ser monitorado a intervalos regulares. Se houver um aumento do hematócrito em > 4 pontos em um período de duas semanas, a dose deve ser reduzida. Devido ao tempo necessário à eritropoiese e meia-vida dos eritrócitos, as alterações do hematócrito ocorrem tardiamente, com defasagem de 2-6 semanas em relação ao ajuste da dose. Deve-se reduzir a dose de darbepoetina se o aumento da hemoglobina ultrapassar 1 g/dL em qualquer período de duas semanas, devido à associação de uma taxa excessiva de elevação da hemoglobina com eventos cardiovasculares adversos.

Durante a hemodiálise, os pacientes que recebem alfaepoetina ou darbepoetina podem necessitar de anticoagulação aumentada. Foi relatada a ocorrência de eventos tromboembólicos graves, incluindo tromboflebite migratória, trombose microvascular, embolia pulmonar e trombose da artéria retiniana assim como das veias temporais e renais. O risco de eventos trombóticos, incluindo tromboes de acessos vasculares, é maior em adultos com cardiopatia isquêmica ou insuficiência cardíaca congestiva submetidos a terapia com alfaepoetina com a finalidade de atingir um hematócrito normal (42%) em comparação com pacientes com hematócrito alvo inferior a 30%. Uma grande metanálise indicou que existia um risco relativo de 1,6 para o desenvolvimento de eventos tromboembólicos venosos associados a terapias eritropoiéticas (Bennett e cols., 2008). O maior risco de eventos cardiovasculares associados à terapia eritropoiética pode estar associado a níveis mais elevados de hemoglobina ou a maior taxa de elevação da hemoglobina. O nível de hemoglobina deve ser controlado para evitar que ultrapasse um valor-alvo de 12 g/dL. O uso de ESA está associado a maiores taxas de recorrência de câncer e redução na sobrevivência durante o estudo em pacientes nos quais os fármacos foram administrados para tratar anemia induzida pelo câncer ou pela quimioterapia. A magnitude do efeito foi estimada como 17% com base em uma metanálise de quase 14.000 pacientes com câncer (Bohlius e cols., 2008). As causas aproximadamente deste efeito não estão claras, mas alguns estudos sugerem que é mais provável que as células tumorais que possuem o receptor da eritropoietina sejam afetadas pelo uso das ESAs (Henket e cols., 2003). Embora a alfaepoetina não esteja associada a efeitos pressores diretos, pode ocorrer a elevação da pressão arterial, particularmente durante a fase inicial da terapia, quando o

hematócrito está aumentando. As ESAs não devem ser usadas em pacientes com hipertensão não controlada preexistente. Os pacientes podem exigir a instituição ou um aumento da terapia anti-hipertensiva. Ocorreram encefalopatia hipertensiva e convulsões em pacientes com insuficiência renal crônica tratados com alfaepoetina. A incidência de convulsões parece ser maior durante os primeiros 90 dias de terapia com alfaepoetina em pacientes submetidos a diálise (ocorrendo em ~ 2,5% dos pacientes) em comparação com períodos subsequentes de 90 dias. Foi também relatada a ocorrência de cefaleia, taquicardia, edema, dispneia, náuseas, vômitos, diarreia, ardência no local da injeção e sintomas semelhante à gripe (p. ex., artralgias e mialgias) em associação à terapia com alfaepoetina. Em pacientes tratados com alfaformulações de epoietina específicas, foi observado o desenvolvimento de aplasia eritroide pura em associação a anticorpos neutralizantes contra a eritropoietina nativa (ver discussão anterior). A resistência à terapia pode ser causada por múltiplos fatores (ver discussão a seguir).

Anemia da insuficiência renal crônica. Os pacientes com anemia secundária à doença renal crônica são candidatos ideais à terapia com alfaepoetina, porque a desordem representa um estado de deficiência pura de eritropoietina. A resposta em pacientes antes da diálise e submetidos à diálise peritoneal e hemodiálise depende da gravidade da insuficiência renal, dose e via de administração da eritropoietina, bem como a disponibilidade de ferro (Besarab e cols., 1999; Kaufman e cols., 1998). A via de administração subcutânea preferida em relação à intravenosa, visto que a absorção é mais lenta, e a quantidade do fármaco necessária é reduzida em 20-40%.

Deve-se ajustar a dose de alfaepoetina para obter uma elevação gradual do hematócrito no decorrer de um período de 2-4 meses, até atingir um hematócrito final de 33-36%. Não se recomenda um tratamento para atingir níveis de hematócritos > 36%, pois os pacientes tratados para atingir hematócritos > 40% apresentaram maior incidência de infarto do miocárdio e morte (Besarab e cols., 1998). O fármaco não deve ser utilizado para substituir uma transfusão de emergência em pacientes que necessitam de correção imediata de uma anemia potencialmente fatal.

O tratamento do paciente é iniciado em uma dose de 80-120 unidades/kg de alfaepoetina, administrada por via subcutânea, 3 vezes/semana. A alfaepoetina pode ser administrada em um esquema de 1 vez/semana; entretanto, é necessária uma quantidade ligeiramente maior do fármaco para obter um efeito equivalente. Se a resposta for insatisfatória, a dose deverá ser aumentada progressivamente. A dose de manutenção final de alfaepoetina pode variar de apenas 10 unidades/kg a > 300 unidades/kg com dose média de 75 unidades/kg, 3 vezes/semana. Em geral, as crianças com < 5 anos de idade necessitam de uma dose maior. É comum haver resistência à terapia em pacientes que adquirem doença inflamatória ou que apresentam deficiência de ferro, tornando essencial a rigorosa monitoração do estado geral de saúde e do ferro do paciente. As causas menos comuns de resistência consistem em perda de sangue oculto, deficiência de ácido fólico, deficiência de carnitina, diálise inadequada, toxicidade do alumínio e osteíte fibrosa cística secundária ao hiperparatireoidismo.

O efeito colateral mais comum da terapia com alfaepoetina consiste em agravamento da hipertensão, que ocorre em 20-30% dos pacientes e está mais frequentemente associado a uma rápida elevação do hematócrito. Em geral, a pressão arterial pode ser controlada aumentando a terapia anti-hipertensiva ou a ultrafiltração em pacientes submetidos a diálise, ou reduzindo a dose de alfaepoetina para diminuir a resposta do hematócrito.

A alfaepoetina também foi aprovada para uso em pacientes com anemia secundária à doença renal crônica. A dose inicial

recomendada é de 0,45 µg/kg por via intravenosa ou subcutânea, 1 vez/semana com ajuste da dose, dependendo da resposta. Semelhantemente à alfaepoetina, os efeitos colaterais tendem a ocorrer quando o paciente apresenta rápida elevação da concentração de hemoglobina; em geral, uma elevação de menos de 1 g/dL a cada duas semanas tem sido considerada segura.

Anemia em pacientes com Aids. A terapia com alfaepoetina foi aprovada para o tratamento dos pacientes infectados pelo HIV, particularmente os que recebem terapia com *zidovudina* (Fischl e cols., 1990). Em geral, são observadas respostas excelentes a doses de 100-300 unidades/kg administradas por via subcutânea, 3 vezes/semana em pacientes com anemia induzida por *zidovudina*. Na presença de doença avançada, a lesão da medula óssea e níveis séricos elevados de eritropoietina (> 500 UI/L), a terapia é menos efetiva.

Anemias relacionadas ao câncer. A terapia com alfaepoetina, 150 unidades/kg, 3 vezes/semana ou 450-600 unidades/kg 1 vez/semana, pode reduzir a necessidade de transfusão em pacientes com câncer submetidos à quimioterapia. Foram publicadas diretrizes baseadas em evidências para o uso terapêutico da eritropoietina recombinante em pacientes com câncer (Rizzo e cols., 2002). Em resumo, as diretrizes recomendam o uso de alfaepoetina em pacientes com anemia associada à quimioterapia, quando os níveis de hemoglobina declinam para valores abaixo de 10 g/dL, enquanto a decisão de tratar uma anemia menos grave (Hb entre 10-12 g/dL) baseia-se em circunstâncias clínicas. Para a anemia associada a neoplasias hematológicas, as diretrizes indicam o uso de eritropoietina recombinante para os pacientes com síndrome mielodisplásica de baixo grau, embora as evidências de que o fármaco é efetivo em pacientes anêmicos com mieloma múltiplo, linfoma não Hodgkin ou leucemia linfocítica crônica sem quimioterapia sejam menos sólidas. A obtenção dos níveis séricos basais de eritropoietina pode ajudar a prever a resposta; a maioria dos pacientes com níveis sanguíneos > 500 UI/L tem pouca probabilidade de responder a qualquer dose do fármaco. Os pacientes tratados com alfaepoetina apresentaram, em sua maioria, melhora da anemia, sensação de bem-estar e qualidade de vida (Littlewood e cols., 2001). Esse aumento na sensação de bem-estar, particularmente em pacientes com câncer, pode não ser exclusivamente em virtude do aumento do hematócrito. Foi demonstrada a presença de receptores de eritropoietina em células do SNC, e verificou-se que a eritropoietina atua como citoprotetor em vários modelos de isquemia do SNC. Desta forma, os níveis elevados do hormônio podem afetar diretamente a sensação de bem-estar dos pacientes com câncer.

A alfaepoetina também foi testada em pacientes com câncer submetidos à quimioterapia, e os estudos preliminares parecem ser promissores. Entretanto, publicações recentes de casos sugeriram um efeito direto da alfaepoetina e da alfaepoetina na estimulação das células tumorais. Por exemplo, pacientes com cânceres de cabeça e pescoço randomizados para tratamento com eritropoietina recombinante apresentaram um aumento estatisticamente significativo na probabilidade de progressão do tumor durante o estudo (Henke e cols., 2003). Uma metanálise de vários pacientes e estudos clínicos estima o risco cerca de 10% maior do que em pacientes com câncer não tratados (Bohlius e cols., 2008). Essa descoberta está sendo avaliada pelo FDA e requer séria atenção.

Cirurgia e doação de sangue autólogo. A alfaepoetina tem sido utilizada no perioperatório para tratar a anemia e reduzir a necessidade de transfusão de eritrócitos. Os pacientes submetidos a procedimentos ortopédicos e cardíacos eletivos têm sido tratados com

150-300 unidades/kg de alfaepoietina, 1 vez/dia durante os 10 dias que precedem a cirurgia, no dia da operação e durante quatro dias depois. Como alternativa, podem-se administrar 600 unidades/kg nos dias 21, 14 e 7 anteriores à cirurgia, com uma dose adicional no dia do procedimento. Esse esquema pode corrigir uma anemia pré-operatória de gravidade moderada (*ou seja*, com hematócrito de 30-36%) e reduzir a necessidade de transfusão. A alfaepoietina também tem sido utilizada para melhorar a doação de sangue autólogo (Goodnough e cols., 1989). Entretanto, o benefício potencial é geralmente pequeno, enquanto o custo se mostra considerável. Os pacientes tratados durante 3-4 semanas com alfaepoietina (300-600 unidades/kg 2 vezes/semana) são capazes de doar apenas 1 ou 2 unidades a mais do que os pacientes não tratados, e, na maioria das vezes, essas unidades não são utilizadas. Mesmo assim, a capacidade de estimular a eritropoiese para o armazenamento de sangue pode ser de inestimável valor para o paciente com múltiplos aloanticorpos contra eritrócitos.

Outros usos. A alfaepoietina foi classificada como fármaco-órfão pelo FDA para o tratamento da anemia da prematuridade, infecção pelo HIV e mielodisplasia. Neste último caso, até mesmo a administração de doses muito altas > 1.000 unidades/kg, 2 ou 3 vezes/semana teve sucesso limitado. A utilidade da terapia em doses muito altas para outros distúrbios hematológicos, como anemia falciforme, ainda está em fase de estudo. Os atletas em categorias altamente competitivas têm utilizado a alfaepoietina para aumentar os níveis de hemoglobina (“*dopping* sanguíneo”) e melhorar seu desempenho. Infelizmente, tal uso incorreto do fármaco está envolvido na morte de diversos atletas, sendo fortemente desestimulado.

FATORES DE CRESCIMENTO MIELOIDES

Os fatores de crescimento mieloides são glicoproteínas que estimulam a proliferação e diferenciação de uma ou mais linhagens celulares mieloides. Além disso, potencializam a função dos granulócitos e monócitos maduros. Foram também produzidas formas recombinantes de vários fatores de crescimento, incluindo o fator de estimulação da colônia de granulócitos-macrófagos (GM-CSF) (Wong e cols., 1985), o fator de estimulação da colônia de granulócitos (G-CSF) (Welte e cols., 1985), a IL-3 (Yang e cols., 1986), o fator g de estimulação de colônia de macrófagos (M-CSF) ou CSF-1 (Kawasaki e cols., 1985) e o fator de células-tronco (SCF) (Huang e cols., 1990) (Quadro 37-1).

Os fatores de crescimento mieloides são produzidos naturalmente por várias células diferentes, incluindo fibroblastos, células endoteliais, macrófagos e células T (Figura 37-2). São ativos em concentrações extremamente baixas e atuam através de receptores de membrana da superfamília do receptor de citocinas, ativando a via de transdução de sinais JAK/STAT. O GM-CSF tem a capacidade de estimular a proliferação, a diferenciação e a função de várias linhagens de células mieloides (Figura 37-1). Atua de modo sinérgico com outros fatores de crescimento, incluindo a eritropoietina, em nível da BFU. O GM-CSF estimula as CFU-GEMM, CFU-GM, CFU-M, CFU-E e CFU-Meg para aumentar a produção de células. Além disso, intensifica a migração, fagocitose,

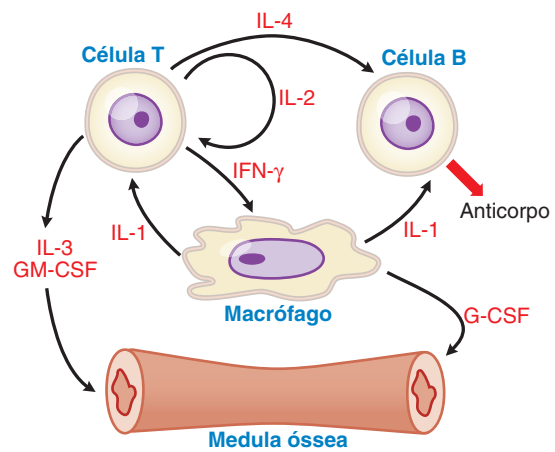


Figura 37-2 Interações entre citocinas e células. Os macrófagos, as células T, as células B e as células-tronco da medula óssea interagem por meio de diversas citocinas (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IFN [interferona]-γ, GM-CSF e G-CSF) em resposta a um estímulo bacteriano ou de um antígeno estranho. Ver o Quadro 37-1 para as atividades funcionais dessas várias citocinas.

produção de superóxido e toxicidade mediada por células dependentes de anticorpos dos neutrófilos, monócitos e eosinófilos (Weisbart e cols., 1987).

A atividade do G-CSF restringe-se aos neutrófilos e seus progenitores, estimulando sua proliferação, diferenciação e função. Atua principalmente sobre a CFU-G, embora também desempenhe um papel sinérgico com a IL-3 e o GM-CSF na estimulação de outras linhagens celulares. O G-CSF intensifica as atividades fagocíticas e citotóxicas dos neutrófilos. Ao contrário do GM-CSF, o G-CSF exerce pouco efeito sobre os monócitos, macrófagos e eosinófilos, bem como reduz a inflamação ao inibir a IL-1, o fator de necrose tumoral e a gamainterferona. O G-CSF também mobiliza as células hematopoiéticas primitivas, incluindo células-tronco hematopoiéticas, da medula óssea para o sangue periférico (Sheridan e cols., 1992). Essa observação praticamente transformou a prática do transplante de células-tronco, de modo que, hoje > 90% dos procedimentos empregam células-tronco do sangue periférico mobilizadas pelo G-CSF como produto doador.

Fator de estimulação das colônias de granulócitos-macrófagos. O GM-CSF recombinante humano (sargramostim) é uma glicoproteína de 127 aminoácidos produzida em leveduras. À exceção da substituição de uma leucina na posição 23 e de níveis variáveis de glicosilação, é idêntica ao GM-CSF humano endógeno. Embora o sargramostim, a exemplo do GM-CSF natural, exerça ampla variedade de efeitos sobre células em cultura, seu principal efeito terapêutico consiste em estimular a mielopoiese. A aplicação clínica inicial do sargramostim foi em pacientes submetidos a transplante de medula óssea autóloga. Ao encurtar a duração da neutropenia, a morbidade associada ao transplante foi significativamente

diminuída, sem alteração da sobrevida a longo prazo ou do risco de induzir à recidiva precoce do processo maligno (Brandt e cols., 1988). O GM-CSF também foi testado como um auxiliar na imunoterapia, baseado na sua estimulação do crescimento e do desenvolvimento das células dendríticas. Entretanto, seu uso neste caso não é discutido neste capítulo.

O papel desempenhado pela terapia com GM-CSF no transplante alogênico não está perfeitamente esclarecido. O efeito desse fator sobre a recuperação dos neutrófilos é menos pronunciado em pacientes que recebem tratamento profilático para a doença do enxerto *versus* hospedeiro (DEVH), e os estudos realizados não conseguiram demonstrar um efeito significativo sobre a mortalidade do transplante, a sobrevida a longo prazo, o desenvolvimento de DEVH ou a recidiva da doença. Entretanto, o GM-CSF pode melhorar a sobrevida dos pacientes transplantados que apresentam falha precoce do enxerto (Nemunaitis e cols., 1990). O GM-CSF foi também utilizado para mobilizar células progenitoras CD34-positivas para a coleta de células-tronco do sangue periférico para transplante após quimioterapia mieloablativa (Haas e cols., 1990). O sargramostim tem sido utilizado para encurtar o período de neutropenia e reduzir a morbidade em pacientes submetidos à quimioterapia intensiva para câncer (Gerhartz e cols., 1993). Além disso, estimula a mielopoiese em alguns pacientes com neutropenia cíclica, mielodisplasia, anemia aplásica ou neutropenia associada à Aids.

O sargramostim é administrado por injeção subcutânea ou por infusão intravenosa lenta, em doses de 125-500 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dia}$. Os níveis plasmáticos de GM-CSF aumentam rapidamente após injeção subcutânea, e, em seguida declinam, com meia-vida de 2-3 h. Quando administradas por via intravenosa, as infusões devem ser mantidas em 3-6 h. Com o início da terapia, observa-se redução transitória da contagem absoluta dos leucócitos, secundária à marginação e ao sequestro nos pulmões. Essa redução é seguida de aumento bifásico dependente da dose nas contagens dos leucócitos no decorrer dos próximos 7-10 dias. Com a suspensão do fármaco, a contagem dos leucócitos retorna a seus valores basais dentro de 2-10 dias. Quando o GM-CSF é administrado em doses mais baixas, a resposta é primariamente neutrofilica, enquanto se observa a ocorrência de monocitose e de eosinofilia com doses mais altas. Após transplante de células-tronco hematopoiéticas ou quimioterapia intensiva, o sargramostim deve ser administrado diariamente, durante o período de neutropenia máxima, até observar uma elevação duradoura na contagem dos granulócitos. É essencial efetuar contagens hematológicas frequentes para evitar uma elevação excessiva na contagem dos granulócitos. A dose poderá ser aumentada se o paciente não responder depois de 7-14 dias de terapia. Entretanto, as doses mais altas estão associadas a efeitos colaterais mais pronunciados, incluindo dor óssea, mal-estar, sintomas semelhantes à gripe, febre, diarreia, dispneia e exantema. Em pacientes sensíveis, ocorre uma reação aguda à primeira dose, caracterizada por rubor, hipotensão, náuseas, vômitos e dispneia, com queda da saturação de oxigênio arterial causada pelo sequestro dos granulócitos na circulação pulmonar. Com a administração prolongada, alguns pacientes podem desenvolver uma síndrome de extravasamento capilar, com edema periférico, bem como derrames pleural e pericárdico. Outros efeitos colaterais graves incluem arritmias supraventriculares transitórias, dispneia e elevação dos níveis séricos de creatinina, bilirrubina e enzimas hepáticas.

Fator de estimulação das colônias de granulócitos. O G-CSF humano recombinante, filgrastim, é uma glicoproteína de 175 aminoácidos, produzida pela *Escherichia*

coli. Ao contrário do G-CSF natural, o filgrastim não é glicosilado e possui uma metionina N-terminal adicional. A principal ação do filgrastim consiste em estimular a CFU-G a aumentar a produção de neutrófilos (Figura 37-1). Além disso, potencializa as funções fagocíticas e citotóxicas dos neutrófilos.

O filgrastim é eficaz no tratamento da neutropenia grave após transplante de células-tronco hematopoiéticas autólogas e quimioterapia em altas doses (Lieschke e Burgess, 1992). A exemplo do GM-CSF, ele encurta o período de neutropenia grave e diminui a morbidade secundária a infecções bacterianas e fúngicas. Quando utilizado como parte de um esquema de quimioterapia intensiva, pode diminuir a frequência de hospitalização para neutropenia febril, bem como as interrupções no protocolo de quimioterapia; não foi demonstrado um impacto positivo do fármaco sobre a sobrevida do paciente. O G-CSF também é eficaz no tratamento das neutropenias congênitas graves. Em pacientes com neutropenia cíclica, a terapia com G-CSF aumenta a contagem dos neutrófilos e encurta o tempo do ciclo o suficiente para impedir infecções bacterianas recorrentes (Hammond e cols., 1989). A terapia com filgrastim pode melhorar as contagens dos neutrófilos em alguns pacientes com mielodisplasia ou lesão da medula óssea (anemia aplásica moderadamente grave ou infiltração tumoral da medula óssea). A neutropenia observada em pacientes com Aids tratados com zidovudina também pode ser parcial ou totalmente revertida. O filgrastim é utilizado rotineiramente em pacientes submetidos à coleta de células-tronco do sangue periférico (CTSP) para transplante de células-tronco. Promove a liberação de células progenitoras CD34⁺ da medula óssea, reduzindo o número de coletas necessárias para transplante. Além disso, as CTSP mobilizadas pelo filgrastim parecem ser mais capazes de rápido enxerto. Os pacientes submetidos a transplante de CTSP necessitam de menos dias de transfusões de plaquetas e eritrócitos, assim como menor duração da hospitalização do que os pacientes que recebem transplantes de medula óssea autóloga. Por fim, a mobilização de células-tronco induzida pelo G-CSF na circulação é promovida como uma forma de potencializar o reparo dos órgãos lesados nos quais as CTSP podem ter um papel. Por exemplo, muitos relatos sem comprovação alegam melhora da função cardíaca após o tratamento de pacientes que sofreram infarto do miocárdio com G-CSF. Entretanto, uma metanálise destes estudos não conseguiu demonstrar um benefício geral (Abdel-Latif e cols., 2008).

O filgrastim é administrado por injeção subcutânea ou por infusão intravenosa durante pelo menos 30 min, em doses de 1-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$. A dose inicial habitual no paciente submetido à quimioterapia mielossupressora é de 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$. A distribuição e a taxa de depuração do plasma (meia-vida de 3,5 h) são semelhantes com ambas as vias de administração. A exemplo da terapia com GM-CSF, o filgrastim administrado diariamente após transplante de células-tronco hematopoiéticas ou quimioterapia intensiva para o

câncer aumenta a produção de granulócitos e encurta o período de neutropenia grave. Devem ser realizadas contagens hematológicas frequentes para determinar a eficácia do tratamento e orientar o ajuste da dose. Em pacientes submetidos à quimioterapia mielossupressora intensiva, pode ser necessária a administração diária de G-CSF durante ≥ 14 -21 dias ou mais para corrigir a neutropenia. Em caso de quimioterapia menos intensiva, pode ser suficiente um tratamento de < 7 dias. Em pacientes com Aids tratados com zidovudina ou naqueles com neutropenia cíclica, a terapia crônica com G-CSF é frequentemente necessária.

O uso do G-CSF para aumentar o número de neutrófilos do sangue periférico em doadores de leucócitos constitui uma indicação atualmente em fase de investigação. Durante muitos anos, esperou-se que, a exemplo das transfusões de plaquetas para o sangramento associado à trombocitopenia grave, a transfusão de neutrófilos pudesse diminuir as complicações infecciosas da neutropenia. Entretanto, devido à meia-vida circulatória curta dos neutrófilos (~ 6 h) e à necessidade de grande número de células, a coleta prática de números suficientes de células frustrou os hematologistas. Com poucas complicações da terapia observadas ao longo de > 15 anos de experiência clínica, o G-CSF é atualmente utilizado para aumentar as contagens periféricas dos neutrófilos em doadores prospectivos e para transfusões dos neutrófilos (Hubel e cols., 2002). Embora os resultados iniciais tenham sido modestos, é provável que a terapia seja otimizada, esperando-se, assim, maior eficácia.

As reações adversas ao filgrastim incluem dor óssea leve a moderada em pacientes em uso de altas doses durante período prolongado, reações cutâneas locais após injeção subcutânea e raramente vasculite necrosante cutânea. Os pacientes com história de hipersensibilidade a proteínas produzidas por *E. coli* não devem receber o fármaco. Em pacientes que recebem filgrastim por período prolongado de tempo, pode ocorrer granulocitose pronunciada, com contagens $> 100.000/\mu\text{L}$. Entretanto, essas contagens não estão associadas à morbidade clínica ou à mortalidade, e declinam rapidamente após a interrupção da terapia. Foi observado o desenvolvimento de esplenomegalia leve a moderada em pacientes submetidos à terapia prolongada.

O pegfilgrastim, o G-CSF humano recombinante pegilado, é obtido por meio da conjugação de um polietilenoglicol de 20.000 Da ao resíduo metil N-terminal da glicoproteína do G-CSF de 175 aminoácidos produzida pela *E. coli*. A depuração do pegfilgrastim por filtração glomerular é minimizada, tornando a depuração mediada por neutrófilos a principal via de eliminação. Desta forma, a meia-vida circulante do pegfilgrastim é mais longa que a do filgrastim, proporcionando maior duração de ação e doses menos frequentes. Os estudos clínicos realizados sugerem que a depuração do pegfilgrastim mediada por neutrófilos pode ser autorregulada e, portanto, específica para a recuperação hematopoiética de cada paciente (Crawford, 2002). Assim, a dose recomendada de pegfilgrastim é fixada em 6 mg SC.

Os papéis terapêuticos dos outros fatores de crescimento ainda precisam ser definidos, embora a IL-3 e IL-6 tenham sido retiradas dos testes em virtude de sua pouca eficácia e/ou toxicidade significativa. O M-CSF pode desempenhar algum papel na estimulação da produção de monócitos e macrófagos, embora com efeitos colaterais significativos, incluindo esplenomegalia e trombocitopenia. Foi constatado que o fator de células-tronco (SCF) aumenta a mobilização de células progenitoras hematopoiéticas primitivas do sangue periférico (Moskowitz e cols., 1997).

Fatores de crescimento trombopoiéticos

Interleucina-11. A interleucina-11 foi clonada, com base em sua atividade em promover a proliferação de uma linhagem de células de mieloma dependente de IL-6 (Du e Williams, 1994). A citocina de 23.000 Da contém 178 aminoácidos e estimula a hematopoiese, o crescimento das células epiteliais intestinais e a osteoclastogênese, bem como inibe a adipogênese. A interleucina-11 intensifica a maturação dos megacariócitos *in vitro* (Teramura e cols., 1992), e a sua administração a animais aumenta moderadamente as contagens das plaquetas no sangue periférico (Neben e cols., 1993). Estudos clínicos realizados em pacientes que previamente apresentaram trombocitopenia significativa induzida pela quimioterapia demonstraram que a administração da citocina recombinante estava associada à trombocitopenia menos grave e ao uso reduzido de transfusão de plaquetas (Tepler e cols., 1996), levando à sua aprovação pelo FDA para uso clínico.

A IL-11 humana recombinante, a oprelvecina, é um polipeptídeo de 19.000 Da de origem bacteriana, com 177 aminoácidos, que difere da proteína nativa apenas pela ausência do resíduo prolina aminoterminal e pela ausência de glicosilação. A proteína recombinante apresenta meia-vida de 7 h após injeção subcutânea. Em indivíduos normais, a administração diária de oprelvecina resulta em resposta trombopoiética em 5-9 dias.

O fármaco está disponível em frascos de uso único contendo 5 mg, sendo administrado na dose de 25-50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$ por via subcutânea. A oprelvecina foi aprovada para uso em pacientes submetidos à quimioterapia para neoplasias malignas não mieloides que apresentaram trombocitopenia grave (contagem das plaquetas $< 20.000/\mu\text{L}$) em um ciclo anterior do mesmo esquema quimioterápico, sendo administrada até uma elevação das contagens das plaquetas para $> 100.000/\mu\text{L}$. As principais complicações da terapia são retenção hídrica e sintomas cardíacos associados, como taquicardia, palpitação, edema e dispneia; essas complicações representam um problema importante em pacientes idosos e, com frequência, exigem terapia concomitante com diuréticos. A retenção hídrica normaliza com a interrupção do fármaco; entretanto, o estado de volume deve ser cuidadosamente monitorado em pacientes idosos, naqueles com história de insuficiência cardíaca ou em pacientes com acúmulos preexistentes de líquido na pleura, pericárdio ou cavidade peritoneal. Foi também relatada a ocorrência de visão embaçada, exantema ou eritema no local de injeção e parestesias.

Trombopoietina. A clonagem e a expressão da trombopoietina recombinante, uma citocina que estimula predominantemente a megacariocitopoiese, constituem outro marco no desenvolvimento dos fatores de crescimento hematopoiéticos como agentes terapêuticos (Lok e cols., 1994) (Quadro 37-1). A trombopoietina é uma glicoproteína de 45.000-75.000 Da com 332 aminoácidos, produzida pelo fígado, pelas células do estroma medular e por muitos outros órgãos. Tanto em seres humanos quanto em camundongos, a eliminação genética da trombopoietina ou de seu receptor reduz as contagens das plaquetas para

10% dos valores normais. Além disso, os níveis sanguíneos do hormônio mostram-se inversamente relacionados com as contagens das plaquetas do sangue periférico, indicando que o hormônio constitui o principal regulador da produção de plaquetas.

A administração de trombopoietina recombinante leva a um aumento *log*-linear da contagem das plaquetas em camundongos, ratos, cães e primatas não humanos (Harker, 1999) que começa no terceiro dia de administração. Em vários estudos pré-clínicos com seres humanos, em diversos modelos de mielossupressão induzida por quimioterapia e radioterapia, a trombopoietina acelerou a recuperação das contagens plaquetárias e de outros parâmetros hematológicos (Kaushansky e cols., 1998). Entretanto, convém assinalar que o agente não conseguiu afetar consideravelmente a recuperação hematopoiética quando administrado após terapia mieloablática e transplante de células-tronco, a não ser que seja administrado ao doador das células-tronco (Fibbe e cols., 1995).

Foram desenvolvidas duas formas de trombopoietina recombinante para uso clínico. Uma delas consiste em uma versão truncada do polipeptídeo nativo, denominada *fator de crescimento e desenvolvimento dos megacariócitos humanos recombinantes* (rHuMGDF), produzido em bactérias e, a seguir, modificado de forma covalente com polietilenoglicol para aumentar a meia-vida na circulação. A segunda forma é o polipeptídeo de comprimento total, denominado *trombopoietina humana recombinante* (rHuTPO), produzido em células de mamíferos. Ambos os fármacos *in vitro* são igualmente potentes na estimulação do crescimento dos megacariócitos.

Em estudos clínicos realizados, os dois fármacos mostraram-se seguros nas populações de pacientes selecionadas para o estudo. Entretanto, os resultados de eficácia com esses agentes têm sido mistos. Em um pequeno número de pacientes com cânceres ginecológicos que receberam *carboplatina* (Vadhan-Raj e cols., 2000), a terapia com rHuTPO reduziu a duração da trombocitopenia grave e a necessidade de transfusões de plaquetas. Em um estudo semelhante de pacientes tratados com *carboplatina* mais *ciclofosfamida*, os pacientes que receberam um ciclo de quimioterapia suplementada com G-CSF mais trombopoietina apresentaram contagens plaquetárias mais altas em seu nível mínimo e menor duração média da trombocitopenia grave do que após ciclos de terapia suplementada apenas com G-CSF (Basser e cols., 2000). Quando utilizada para aumentar as contagens no sangue periférico na preparação para doação de plaquetas, a administração de uma única dose de trombopoietina aos doadores de plaquetas triplicou suas contagens plaquetárias, permitindo um aumento de três vezes no número de plaquetas coletadas em uma única aférese, resultando em uma elevação de quatro vezes no aumento médio observado da contagem das plaquetas nos receptores de transfusão (Kuter e cols., 2001). Todavia, esse esquema específico esteve associado a vários casos de anticorpos antitrombopoietina recombinante, que exibiram reação cruzada com o hormônio nativo, resultando no desenvolvimento subsequente de trombocitopenia (Li e cols., 2001).

Em vários estudos, apesar de sua segurança, o rHuMGDF não foi efetivo. Em dois estudos de pacientes tratados durante sete dias com terapia agressiva padrão para leucemia aguda, a adição

de trombopoietina recombinante não conseguiu acelerar a recuperação das plaquetas (Archimbaud e cols., 1999). Foi observada uma ausência semelhante de eficácia quando o fármaco foi utilizado após transplante de células-tronco autólogas do sangue periférico (Bolwell e cols., 2000). A ausência de melhora da hematopoiese em alguns desses estudos clínicos pode ter resultado do esquema posológico empregado. Em vários contextos clínicos, é necessário estabelecer a dose ótima e o esquema ideal de administração. Após uma única injeção intravenosa, as contagens das plaquetas exibiram um aumento detectável em quatro dias, com resposta máxima em 12-14 dias; a seguir, a contagem plaquetária retornou ao normal no decorrer das próximas quatro semanas. A resposta plaquetária máxima segue uma resposta dose *log*-linear. A ativação e a agregação das plaquetas não são afetadas, e os pacientes não correm maior risco de doença tromboembólica, a não ser que se deixe a contagem plaquetária aumentar para níveis muito altos. Essa cinética precisa ser considerada quando se planeja o tratamento em pacientes submetidos à quimioterapia para o câncer.

Devido a preocupações relativas à imunogenicidade dos referidos agentes, bem como a outras considerações, os esforços estão sendo direcionados para o desenvolvimento de pequenas imitações moleculares da trombopoietina recombinante, descobertas através de triagem de fagos expostos em bibliotecas de peptídeos ou de pequenas moléculas orgânicas que foram desenvolvidas para uso clínico. Dois destes agentes estão aprovados pelo FDA para uso em pacientes com púrpura trombocitopênica imunológica (ITP) que não respondem aos tratamentos mais convencionais. O *romiplostim* contém quatro cópias de um pequeno peptídeo que liga-se com alta afinidade ao receptor de trombopoietina, enxertado em um esqueleto de imunoglobulina. Romiplostim foi seguro e eficaz em dois estudos clínicos controlados e randomizados em pacientes com ITP. No geral, cerca de 84% destes pacientes responderam ao fármaco com aumentos substanciais nos níveis de plaquetas, das quais aproximadamente metade era durável (plaquetas > 50.000/ μ L durante as seis das últimas semanas de estudo (Kuter e cols., 2008). O fármaco é administrado semanalmente através de injeção subcutânea, iniciando com uma dose de 1 μ g/kg, titulada para um máximo de 10 μ g/kg, até a contagem de plaquetas ficar acima de 50.000/ μ L. O *eltrombopag* é uma pequena molécula orgânica que se liga especificamente ao receptor da trombopoietina e é administrado por via oral. A segurança e a eficácia do *eltrombopag* foram avaliadas em dois estudos clínicos duplos cegos, controlados por placebo de > 200 pacientes adultos com ITP crônica que completaram pelo menos um curso de tratamento anterior e tinham grave trombocitopenia (Bussel e cols., 2007). Estes estudos demonstraram que é esperado que 70-81% dos pacientes com ITP respondam a um curso de seis semanas de 50-75 mg/dia de *eltrombopag*. A dose inicial recomendada é 30 g por dia, titulada para 75 mg dependendo da resposta das plaquetas. Vários desses agentes estão na fase de estudos clínicos.

Fármacos efetivos na deficiência de ferro e em outras anemias hipocrômicas

FERRO E SAIS DE FERRO

A deficiência de ferro constitui a causa nutricional mais comum de anemia nos seres humanos. Pode ser causado

pelo aporte inadequado de ferro, má absorção, perda de sangue ou aumento das necessidades, conforme observado durante a gravidez. Quando grave, a deficiência resulta em anemia microcítica hipocrômica característica. Entretanto, o impacto da deficiência de ferro não se limita ao éritron (Dallman, 1982). O ferro também é um componente essencial da mioglobina; das enzimas que contêm heme, como os citocromos, a catalase e a peroxidase; e das enzimas metaloflavoproteínas, incluindo a xantina oxidase e a enzima mitocondrial α -glicerofosfato oxidase. A deficiência de ferro pode afetar o metabolismo no músculo, independentemente do efeito da anemia sobre o suprimento de oxigênio, o que pode reduzir a atividade das enzimas mitocondriais que dependem do ferro. A deficiência de ferro também foi associada a problemas de comportamento e aprendizagem em crianças, a anormalidades no metabolismo das catecolaminas e, possivelmente, a comprometimento da produção de calor. O reconhecimento do papel onipresente do ferro estimulou considerável interesse pela detecção precoce e precisa da deficiência de ferro, bem como pela sua prevenção.

História. A compreensão moderna sobre o metabolismo do ferro começou em 1937, com o trabalho de McCance e Widdowson sobre a absorção e a excreção de ferro, bem como com as determinações do ferro no plasma por Heilmeyer e Plotner (Beutler, 2002). Em 1947, Laurell descreveu uma proteína transportadora de ferro no plasma que denominou *transferrina* (Laurell, 1951). Hahn e colaboradores foram os primeiros a utilizar isótopos radioativos para quantificar a absorção do ferro e definir o papel da mucosa intestinal na regulação dessa função (Hahn, 1948). Na década seguinte, Huff e colaboradores iniciaram estudos isotópicos do metabolismo interno do ferro. O desenvolvimento subsequente de determinações clínicas práticas dos níveis séricos de ferro, da saturação da transferrina, ferritina plasmática e protoporfirina eritrocitária permitiu a definição e detecção do estado das reservas corporais de ferro e da eritropoiese com deficiência de ferro. Em 1994, Feder e colaboradores identificaram o gene HFE, que é mutante na hemocromatose tipo I no braço curto do cromossomo 6 em 6p21.3 (Feder e cols., 1996). Em 2000, Ganz e colaboradores descobriram um peptídeo produzido pelo fígado, que recebeu o nome de *hepcidina* (Park e cols., 20010). Pouco depois foi descoberto que a hepcidina era a reguladora mestre da homeostase do ferro e tem importância na anemia de doença crônica (Ganz, 2003; Ganz e Nemeth, 2009).

O ferro e o meio ambiente. O ferro é encontrado no meio ambiente, em grande parte, sob a forma de óxido ou hidróxido férrico ou polímeros. Nesse estado, sua disponibilidade biológica é limitada, a não ser que seja solubilizado por agentes ácidos ou quelantes. Por exemplo, as bactérias e algumas plantas produzem agentes quelantes de alta afinidade que extraem o ferro do meio ambiente. A maioria dos mamíferos tem pouca dificuldade para adquirir ferro, sendo essa propriedade explicada pela ampla ingestão de ferro e, talvez também, pela maior eficiência na sua absorção. Entretanto, os seres humanos parecem representar uma exceção. Embora o aporte dietético total de ferro elementar nos seres humanos ultrapasse habitualmente as necessidades, a biodisponibilidade do ferro na dieta é limitada.

Metabolismo do ferro. A reserva corporal de ferro distribui-se entre compostos essenciais que contêm ferro

Quadro 37-2

Conteúdo corporal de ferro

	mg/kg DO PESO CORPORAL	
	HOMEM	MULHER
Ferro essencial		
Hemoglobina	31	28
Mioglobina e enzimas	6	5
Ferro de armazenamento	13	4
Total	50	37

e o ferro em excesso, armazenado. Do ponto de vista quantitativo, a hemoglobina domina a fração essencial (Quadro 37-2). Essa proteína, com peso molecular de 64.500 Da, contém quatro átomos de ferro por molécula, totalizando 1,1 mg de ferro (20 μ mol) por mililitro de eritrócitos. Outras formas de ferro essencial incluem a mioglobina e uma variedade de enzimas dependentes de ferro hêmico e não hêmico. A ferritina é um complexo de armazenamento de proteína-ferro que ocorre na forma de moléculas individuais ou em agregados. A apoferritina apresenta um peso molecular de aproximadamente 450.000 e é composta de 24 subunidades polipeptídicas que formam uma camada externa, dentro da qual reside uma cavidade de armazenamento para o fosfato de óxido férrico hidratado polinuclear. Mais de 30% do peso da ferritina podem consistir em ferro (4.000 átomos de ferro por molécula de ferritina). A ferritina em agregados, conhecida como hemossiderina, é visível à microscopia óptica e constitui cerca de um terço das reservas normais, uma fração que aumenta à medida que as reservas tornam-se maiores. Os dois locais predominantes de armazenamento do ferro são o sistema reticuloendotelial e os hepatócitos, embora ocorra também algum armazenamento no músculo.

A troca interna de ferro é efetuada pela proteína plasmática, a transferrina (Garrick e Garrick, 2009). Essa β_1 -glicoproteína de 76 kDa possui dois locais de ligação para o ferro férrico. O ferro é liberado da transferrina em locais intracelulares através de receptores específicos de transferrina na membrana plasmática. O complexo ferro-transferrina liga-se ao receptor, e o complexo ternário é internalizado através de poços revestidos com clatrina por endocitose mediada pelo receptor. Uma ATPase bombeadora de prótons reduz o pH do compartimento vesicular intracelular (os endossomas) para aproximadamente 5,5. Subsequentemente, o ferro dissocia-se e o receptor retorna com a apotransferrina até a superfície celular, onde esta é liberada no meio extracelular.

As células regulam a expressão dos receptores de transferrina e da ferritina intracelular em resposta ao suprimento de ferro (De Domenico e cols., 2008). A síntese dos receptores de apoferritina e de transferrina é regulada na pós-transcrição por

duas proteínas reguladoras de ferro 1 e 2 (IRP1 e IRP2). A dupla supressão dos genes que codificam estas proteínas é letal para o embrião e a supressão dupla condicional destes genes no intestino leva a depleção de ferro das células e morte das células epiteliais intestinais (Galy e cols., 2008). Estas IRPs são proteínas ligantes do RNA citosólicas que se ligam a elementos reguladores do ferro (IREs) presentes nas regiões 5' e 3' não traduzidas do mRNA que codificam os receptores da apoferritina e transferrina, respectivamente. A ligação destas IRPs ao 5' IRE do mRNA da apoferritina freia a tradução, enquanto a ligação ao 3' IRE do mRNA que codifica os receptores da transferrina potencializa a estabilidade da transcrição, aumentando, assim, a produção da proteína. Quando o ferro é abundante, IRP2 sofre rápida proteólise e IRP1 é convertida de uma proteína ligada ao RNA em aconitase, uma enzima que catalisa a interconversão de citrato em isocitrato. Isto leva ao aumento da produção da apoferritina e a redução da produção dos receptores da transferrina. Por outro lado, quando o ferro tem um suprimento limitado, estas IRPs se acumulam, reprimindo assim a tradução da apoferritina enquanto potencializa a produção dos receptores da transferrina.

O fluxo de ferro através do plasma atinge um total de 30-40 mg/dia no adulto (cerca de 0,46 mg/kg do peso corporal (Finch e Huebers, 1982). A principal circulação interna do ferro envolve o éritron e as células reticuloendoteliais (Figura 37-3). Cerca de 80% do ferro no plasma dirigem-se à medula eritroide, onde são acondicionados em eritrócitos novos, que normalmente circulam durante cerca de 120 dias antes de serem catabolizados pelo sistema reticuloendotelial. Nesse momento, uma fração do ferro retorna imediatamente ao plasma, ligada à transferrina, enquanto outra porção é incorporada nas reservas de ferritina das células reticuloendoteliais e retorna à circulação de modo mais gradual. Os estudos isotópicos realizados indicam que ocorre certo grau de perda de ferro nesse processo, em que as células defeituosas ou porções não utilizadas de seu ferro são transferidas para a célula reticuloendotelial durante a maturação, desviando-se do sangue circulante. Na presença de anormalidades na maturação dos eritrócitos, a fração predominante do ferro assimilada pela medula eritroide pode localizar-se rapidamente nas células reticuloendoteliais à medida que os precursores eritroides defeituosos são degradados, processo denominado *eritropoiese ineficaz*. A taxa de renovação do ferro no plasma pode ser reduzida à metade ou mais na aplasia eritroide, sendo todo o ferro dirigido aos hepatócitos para armazenamento.

O aspecto mais notável do metabolismo do ferro é o grau de conservação das reservas corporais. Apenas 10% do total são perdidos por ano por um homem normal, (*i.e.*, cerca de 1 mg/dia). Dois terços desse ferro são excretados pelo trato gastrointestinal (GI) na forma de eritrócitos extravasados, ferro na bile e ferro nas células da mucosa esfoliadas. O restante responde por pequenas quantidades de ferro na pele descamada e na urina. No homem, as perdas fisiológicas de ferro variam dentro de uma faixa estreita, de 0,5 mg no indivíduo com deficiên-

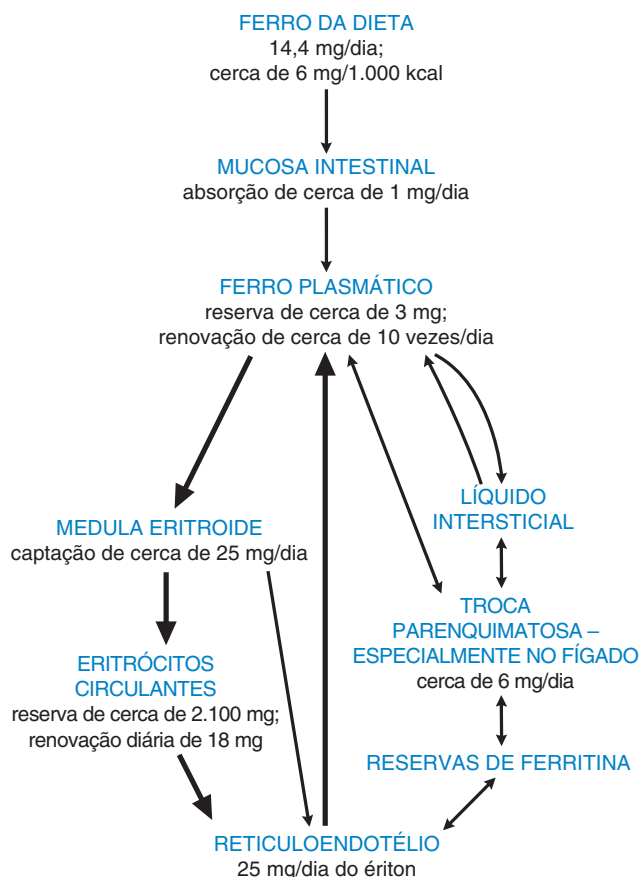


Figura 37-3 Vias do metabolismo do ferro nos seres humanos (com omissão de sua excreção).

cia de ferro até 1,5-2 mg/dia quando há consumo excessivo do elemento. Ocorrem perdas adicionais de ferro nas mulheres devido à menstruação. Embora a perda média em mulheres que menstruam seja de cerca de 0,5 mg/dia, 10% das mulheres perdem > 2 mg/dia durante o ciclo menstrual. A gravidez e a lactação impõem uma necessidade ainda maior de ferro (Quadro 37-3). Outras causas de perda de ferro incluem a doação de sangue, o uso de agentes anti-inflamatórios que causam sangramento da mucosa gástrica e doença GI com sangramento associado. Duas causas mais raras incluem a hemossiderinúria, que ocorre após hemólise intravascular, e a siderose pulmonar, onde o ferro depositado nos pulmões torna-se indisponível para o restante do corpo.

As perdas fisiológicas limitadas de ferro reforçam a importância primária da absorção como determinante do conteúdo de ferro corporal. (Garrick e Garrick, 2009). Após a acidificação e a digestão parcial do alimento no estômago, o ferro é apresentado à mucosa intestinal na forma de ferro inorgânico ou ferro hêmico. Uma ferriductase, citocromo B duodenal (Dcytb), localizada na superfície luminal das células absorptivas do duodeno e da parte proximal do intestino reduz o ferro para o estado ferroso, que é o substrato para o transportador 1 do metal (ion) divalente (DMT1). O DMT1 transporta o ferro pela membrana basolateral, quando ele é captado por outro

Quadro 37-3

Necessidades de ferro durante a gravidez

	MÉDIA (mg)	FAIXA (mg)
Perda externa de ferro	170	150-200
Expansão da massa eritrocitária	450	200-600
Ferro fetal	270	200-370
Ferro na placenta e no cordão umbilical	90	30-170
Perda de sangue durante o parto	150	90-310
Necessidade total ^a	980	580-1.340
Custo da gravidez ^b	680	440-1.050

^aA perda de sangue no parto não está incluída.

^bFerro perdido pela mãe; a expansão da massa eritrocitária não está incluída.

Fonte: Council on Foods and Nutrition. Iron deficiency in the United States. JAMA 1968, 203:407-412. Utilizado com autorização.

© Copyright (Ano da Publicação) American Medical Association. Todos os direitos reservados.

transportador a ferroportina (Fpn; SLC40A1) e então reoxidado para Fe^{3+} , principalmente pela hefaestina (HP, HEPH), uma ferroxidase transmembranar dependente do cobre. A apotransferrina (Tf) se liga ao ferro oxidado resultante.

O transporte de ferro nas células da mucosa e sua liberação para a transferrina das reservas reticuloendoteliais são determinados pela proteína hemocromatose humana, que é uma molécula do complexo principal de histocompatibilidade classe 1, codificada pelo gene HFE (para *High Fe* [ferro elevado]), localizado no braço curto do cromossomo 6 em 6p21.3. A regulação é finamente controlada para evitar qualquer sobrecarga de ferro em épocas de excesso do elemento, enquanto permite um aumento da absorção e da mobilização das reservas de ferro na presença de deficiência. O regulador negativo predominante da absorção de ferro no intestino delgado é a hepcidina, um peptídeo de 25 aminoácidos produzido pelos hepatócitos (Ganz, 2003). A síntese da hepcidina é acenadamente estimulada pela inflamação ou pela presença de sobrecarga de ferro. A resposta deficiente da hepcidina à sobrecarga de ferro pode contribuir para a sobrecarga fêrrica e para um tipo de hemocromatose. Na anemia da doença crônica, a produção de hepcidina pode aumentar até 100 vezes, respondendo potencialmente pelas manifestações características dessa condição, ou seja, pela captação GI deficiente e pelo aumento do sequestro de ferro no sistema reticuloendotelial.

A absorção normal do ferro é de aproximadamente 1 mg/dia no homem adulto e de 1,4 mg/dia na mulher adulta; a quantidade máxima que pode ser normalmente absorvida é de 3-4 mg de ferro dietético. Observa-se um aumento da absorção de ferro quando ocorre a depleção das reservas, ou quando a eritropoiese aumenta ou é ineficaz. Os pacientes com hemocromatose hereditária,

devido a mutações do HFE, exibem maior absorção de ferro e perda da regulação normal da liberação de ferro para a transferrina pelas células reticuloendoteliais (Ajioka e Kushner, 2003). O consequente aumento na saturação da transferrina permite a deposição anormal de ferro em tecidos não hematopoiéticos.

Necessidades de ferro e disponibilidade do ferro dietético. As necessidades de ferro são determinadas pelas perdas fisiológicas obrigatórias e necessidades impostas pelo crescimento. Por conseguinte, o homem adulto só necessita de 13 $\mu\text{g/kg/dia}$ (~ 1 mg), enquanto a mulher que menstrua necessita de cerca de 21 $\mu\text{g/kg/dia}$ ($\sim 1,4$ mg). Nos últimos dois trimestres de gestação, as necessidades aumentam para cerca de 80 $\mu\text{g/kg/dia}$ (5-6 mg), e os lactentes têm necessidades semelhantes em virtude de seu rápido crescimento. Essas exigências (Quadro 37-4) devem ser consideradas no contexto da quantidade de ferro dietético disponível para absorção.

Nos países desenvolvidos, a dieta normal do adulto contém aproximadamente 6 mg de ferro por 1.000 calorias, proporcionando um aporte diário médio de ferro de 12-20 mg no homem adulto e de 8-15 mg na mulher adulta. Os alimentos ricos em ferro (> 5 mg/100 g) incluem carnes de órgãos, como o fígado e o coração, lêmbed de cerveja, gérmen de trigo, gema do ovo, ostras e certos feijões secos e frutas; os alimentos pobres em ferro (< 1 mg/100 g) incluem o leite e seus derivados e a maioria dos vegetais não verdes. O conteúdo de ferro no alimento é ainda afetado pelo modo de preparo, visto que o ferro pode ser adicionado pelo cozimento do alimento em panelas de ferro.

Embora o conteúdo de ferro da dieta seja importante, a biodisponibilidade do ferro no alimento tem maior importância nutricional. O ferro do heme, que representa apenas 6% do ferro dietético, está muito mais disponível, e sua absorção não depende da composição da dieta; constituindo 30% do ferro absorvido (Conrad e Umbreit, 2002).

Entretanto, a fração não hêmica representa, de longe, a maior quantidade de ferro dietético ingerida por indivíduos economicamente desfavorecidos. Em uma dieta vegetariana, o ferro não hêmico é muito pouco absorvido devido à ação inibitória de uma variedade de componentes dietéticos, particularmente fosfatos. O ácido ascórbico e a carne facilitam a absorção do ferro não hêmico. O ascorbato forma complexos e/ou reduz o íon fêrrico a ferroso. A carne facilita a absorção de ferro ao estimular a produção de ácido gástrico; entretanto, outros efeitos também podem estar envolvidos. Essas substâncias podem aumentar a disponibilidade em várias vezes. Assim, a avaliação do ferro dietético disponível deve incluir tanto a quantidade de ferro ingerida quanto a estimativa de sua disponibilidade (Figura 37-4) (Monsen e cols., 1978).

O Quadro 37-4 fornece uma comparação das necessidades de ferro com o ferro dietético disponível. Obviamente, a gravidez e lactação representam períodos de equilíbrio negativo. A mulher que menstrua também corre risco, enquanto o equilíbrio do ferro no homem adulto e na mulher que não menstrua é razoavelmente constante. A diferença entre o suprimento dietético e as necessidades é refletida no tamanho das reservas de ferro, baixas ou ausentes quando o equilíbrio de ferro se encontra precário, enquanto se mostram altas quando esse equilíbrio é favorável (Quadro 37-2). Desta forma, as reservas de ferro são desprezíveis nos lactentes depois do

Quadro 37-4

Ingestão e absorção diárias de ferro

INDIVÍDUO	NECESSIDADE DE FERRO, mg/kg	FERRO DISPONÍVEL EM UMA DIETA DEFICIENTE — DIETA BOA mg/kg	FATOR DE SEGURANÇA, FERRO DISPONÍVEL/NECESSIDADE
Lactente	67	33-66	0,5-1
Criança	22	48-96	2-4
Adolescente (sexo masculino)	21	30-60	1,5-3
Adolescente (sexo feminino)	20	30-60	1,5-3
Adulto (homem)	13	26-52	2-4
Adulto (mulher)	21	18-36	1-2
Da metade da gravidez até o final	80	18-36	0,22-0,45

terceiro mês de vida e nas mulheres grávidas depois do primeiro trimestre. As mulheres que menstruam apresentam cerca de um terço das reservas de ferro observadas em homens adultos, indicando o grau em que a perda diária média adicional de cerca de 0,5 mg de ferro afeta o equilíbrio desse elemento.

Deficiência de ferro. Tal deficiência constitui o distúrbio nutricional mais comum (McLean e cols., 2009). A prevalência da anemia ferropriva nos EUA é da ordem de 1-4% e depende do estado econômico da população. Nos países em desenvolvimento, até 20-40% dos lactentes e das gestantes podem ser afetados. Foi obtido um melhor equilíbrio do ferro com a prática de enriquecimento da farinha, o uso de fórmulas lácteas enriquecidas com ferro para lactentes e prescrição de suplementos de ferro medicinal durante a gravidez.

A anemia ferropriva é causada pela ingestão dietética de ferro inadequada para suprir as necessidades normais (deficiência nutricional de ferro), da perda de

sangue ou de alguma interferência na absorção do ferro (Clark, 2009). Esta anemia pode ter uma base genética, como na anemia ferropriva refratária ao ferro na qual os pacientes têm deficiência de ferro que não responde ao ferro oral, mas parcialmente ao ferro parenteral (Finberg, 2009). A má absorção oral também pode ser adquirida, como em condições associadas à absorção oral prejudicada da vitamina B₁₂ (Fernandez-Banares e cols., 2009) ou após gastrectomia parcial. A deficiência de ferro mais grave resulta da perda de sangue, seja pelo trato GI ou, nas mulheres, pelo útero. Por fim, o tratamento dos pacientes com eritropoietina pode resultar em deficiência funcional de ferro.

A deficiência de ferro em lactentes e crianças de pouca idade pode levar a distúrbios do comportamento e comprometer o desenvolvimento, o que pode não ser totalmente reversível. Nas crianças, a deficiência de ferro também pode levar a risco aumentado de toxicidade do chumbo secundária à pica e a um aumento na absorção de metais pesados. Os prematuros e lactentes com baixo peso ao nascimento correm maior risco de desenvolver deficiência de ferro, particularmente se não forem amamentados e/ou não receberem fórmulas lácteas enriquecidas com ferro. Depois dos 2-3 anos de idade, a necessidade de ferro declina até a adolescência, quando o rápido crescimento combinado a hábitos dietéticos irregulares novamente aumenta o risco de deficiência de ferro. As adolescentes correm maior risco; a ingestão dietética de ferro pela maioria das meninas entre 11-18 anos de idade é insuficiente para suprir as necessidades.

O diagnóstico de deficiência de ferro é feito com o reconhecimento da sequência de eventos que levam à depleção das reservas desse elemento. A princípio, o equilíbrio negativo resulta em diminuição das reservas de ferro e, por fim, redução paralela do ferro dos eritrócitos e das enzimas relacionadas ao ferro (Figura 37-5). Nos adultos, a depleção das reservas de ferro pode ser reconhecida por níveis plasmáticos de ferritina < 12 µg/L e pela ausência de hemossiderina reticuloendotelial no aspirado de medula óssea. A eritropoiese com deficiência de ferro é identificada

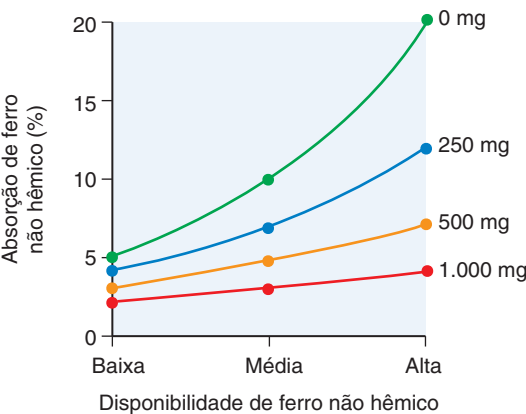


Figura 37-4 Efeito do estado do ferro sobre a absorção de ferro não hêmico nos alimentos. Estão indicadas as porcentagens do ferro absorvido de dietas com biodisponibilidade baixa, média e alta em indivíduos com reserva de ferro de 0, 250, 500 e 1.000 mg. (Segundo Mosen e cols., 1978; utilizado com autorização da American Journal of Clinical Nutrition © Am J Clin Nutr. American Society for Clinical Nutrition.)

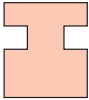
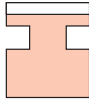
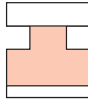
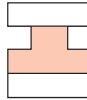
	Normal	Depleção de ferro	Eritropoiese com deficiência de ferro	Anemia ferropriva
Reservas de ferro				
Ferro do éritron				
Fe medular RE	2–3+	0–1+	0	0
Transferrina μg/100 mL (μM)	330 ± 30 (59 ± 5)	360 (64)	390 (70)	410 (73)
Ferritina plasmática, μg/L	100 ± 60	20	10	< 10
Absorção de ferro, %	5–10	10–15	10–20	10–20
Ferro plasmático μg/100 mL (μM)	115 ± 50 (21 ± 9)	115 (21)	< 60 (< 11)	< 40 (< 7)
Saturação da transferrina, %	35 ± 15	30	< 15	< 10
Sideroblastos, %	40–60	40–60	< 10	< 10
Protoporfirina RBC μg/ 100 mL de RBC μmol/L de RBC)	30 (0,53)	30 (0,53)	100 (1,8)	200 (3,5)
Eritrócitos	Normais	Normais	Normais	Microcíticos/ hipocrômicos

Figura 37-5 Alterações sequenciais (da esquerda para a direita) no desenvolvimento da deficiência de ferro no adulto. Os retângulos em vermelho indicam resultados anormais do teste. Fe medular RE, hemossiderina reticuloendotelial; RBC (*red blood cells*) eritrócitos. (Adaptada de Hillman RS e Finch CA. *Red Cell Manual*, 7th Ed. FA Davis Co., Philadelphia, 1997. Utilizada com autorização.)

por redução da saturação da transferrina para < 16% e/ou por aumento da protoporfirina eritrocitária acima do normal. A anemia ferropriva está associada à diminuição identificável na concentração de hemoglobina do sangue. Entretanto, a variação fisiológica nos níveis de hemoglobina é tão grande que apenas cerca da metade dos indivíduos com eritropoiese ferropriva é identificada pela sua anemia. Além disso, os valores “normais” da hemoglobina e do ferro na lactância e na infância são mais baixos devido ao suprimento mais restrito de ferro em crianças de pouca idade (Dallman e cols., 1980).

Na deficiência de ferro leve, a identificação da causa subjacente é mais importante do que qualquer sintoma relacionado ao estado deficiente. Devido à frequência da deficiência de ferro em lactentes e mulheres que menstruam ou que estão grávidas, a necessidade de avaliação exaustiva desses indivíduos é habitualmente determinada pela gravidade da anemia. Entretanto, a deficiência de ferro no homem e na mulher na pós-menopausa exige uma pesquisa à procura de um local de sangramento.

Embora a presença de anemia microcítica seja o indicador mais comum de deficiência de ferro, são necessários exames laboratoriais — como a medida da saturação de transferrina, protoporfirina eritrocitária e ferritina plasmática — para diferenciar a deficiência de ferro de outras causas de microcitose. Essas medidas são particularmente úteis quando os eritrócitos circulantes ainda não estão microcíticos devido à natureza recente da perda de sangue; contudo, mesmo assim o suprimento de ferro limita a eritropoiese. A diferenciação entre a deficiência de ferro verdadeira e a eritropoiese com deficiência de ferro decorrente da inflamação é mais difícil. Nesta última condição, as reservas de ferro estão, na verdade, aumentadas, porém a liberação de ferro das células reticuloendoteliais é bloqueada; as concentrações plasmáticas de ferro estão diminuídas, e o suprimento de tal elemento para a medula eritroide torna-se inadequado. Nessa condição, as reservas aumentadas de ferro podem ser demonstradas diretamente pelo exame de um aspirado de medula óssea, ou ser deduzidas a partir da obtenção de concentrações plasmáticas elevadas de ferritina.

Tratamento da deficiência de ferro

Princípios terapêuticos gerais. A resposta da anemia ferropriva à ferroterapia é influenciada por diversos fatores, incluindo a gravidade da anemia, capacidade do paciente de tolerar e absorver o ferro medicinal, bem como a presença de outras doenças complicantes. A eficiência terapêutica é mais bem avaliada pelo consequente aumento observado na taxa de produção dos eritrócitos. A magnitude de a resposta medular à ferroterapia é proporcional à gravidade da anemia (nível de estimulação da eritropoietina) e à quantidade de ferro apresentada aos precursores da medula óssea.

A capacidade do paciente em tolerar e absorver o ferro medicinal constitui um fator essencial na determinação da taxa de resposta à terapia. O intestino delgado regula a absorção e, na presença de doses crescentes de ferro oral, limita a sua entrada na corrente sanguínea, o que proporciona um teto natural da quantidade de ferro que pode ser administrada através de terapia oral. No paciente com anemia ferropriva moderadamente grave, as doses toleráveis de ferro oral fornecem, no máximo, 40-60 mg de ferro por dia à medula eritroide. É a quantidade suficiente para taxas de produção de 2-3 vezes o normal.

A presença de doença complicada também pode interferir na resposta da anemia ferropriva ao tratamento com ferro. A doença intrínseca da medula óssea, ao reduzir o número de precursores eritroide, pode atenuar a resposta. As doenças inflamatórias suprimem a taxa de produção de eritrócitos ao reduzir a absorção de ferro e sua liberação reticuloendotelial, assim como ao inibir diretamente a eritropoietina e os precursores eritroides.

A perda contínua de sangue também pode mascarar a resposta, quando avaliada pela recuperação da hemoglobina ou do hematócrito.

Do ponto de vista clínico, a eficiência da ferroterapia é mais bem avaliada pela resposta dos reticulócitos e pela elevação dos níveis de hemoglobina ou do hematócrito. Não se observa aumento da contagem dos reticulócitos durante pelo menos 4-7 dias após o início da terapia. A detecção de um aumento nos níveis de hemoglobina leva ainda mais tempo. A decisão quanto à eficácia do tratamento só deve ser feita depois de 3-4 semanas após a instituição do tratamento. Um aumento de > 20 g/L na concentração de hemoglobina nessa ocasião deve ser considerado como resposta positiva, desde que nenhuma outra modificação no estado clínico do paciente seja responsável pela melhora observada e pressupondo que o paciente não tenha recebido nenhuma transfusão.

Se a resposta ao ferro oral for inadequada, deve-se reconsiderar o diagnóstico. Deve ser realizada uma avaliação laboratorial completa, investigar a adesão inadequada do paciente ao tratamento ou a presença de doença inflamatória concomitante. Naturalmente, deve-se investigar também uma fonte de sangramento contínuo. Se não for possível encontrar nenhuma outra explicação, deve ser considerada a avaliação da capacidade do paciente de absorver o ferro oral. Não existe justificativa para manter simplesmente a ferroterapia oral além de 3-4 semanas se não for obtida uma resposta favorável.

Uma vez obtida uma resposta ao ferro oral, o tratamento deve continuar até a normalização da hemoglobina. O tratamento poderá ser prolongado caso se deseje repor as reservas de ferro. Essa reposição pode exigir um período de tempo considerável, visto que a taxa de absorção do ferro pelo intestino diminui acentuadamente à medida que as reservas de ferro estão sendo reconstituídas. O uso profilático de ferro oral deve ser reservado para os pacientes de alto risco, incluindo gestantes, mulheres com perda excessiva de sangue menstrual e lactentes. Os suplementos de ferro também podem ser valiosos para lactentes em rápido crescimento que estejam consumindo dietas abaixo do padrão e para adultos com causa identificada de sangramento crônico. À exceção dos lactentes, nos quais o uso de fórmulas lácteas suplementadas é rotineiro, não se deve incentivar o uso de misturas de vitaminas e minerais adquiridas sem prescrição médica para evitar o desenvolvimento de deficiência de ferro.

Terapia com ferro oral. O sulfato ferroso administrado por via oral constitui o tratamento de escolha da deficiência de ferro. A absorção dos sais ferrosos é cerca de três vezes a dos sais férricos, e a discrepância é ainda maior em doses altas. As variações do sal ferroso em particular têm relativamente pouco efeito sobre a biodisponibilidade, o sulfato, fumarato, succinato, gliconato, aspartato e outros sais ferrosos e o complexo polissacarídeo-ferriidrito são absorvidos aproximadamente na mesma quantidade.

A dose eficaz de todos esses preparados depende no conteúdo de ferro. Outros compostos de ferro são usados no enriquecimento de alimentos. O ferro reduzido (ferro metálico, ferro elementar) é tão eficaz quanto o sulfato ferroso, contanto que o material empregado tenha partículas de pequeno tamanho. O ferro reduzido de partículas grandes e os sais de fosfato de ferro apresentam biodisponibilidade muito menor, e o seu uso no enriquecimento de alimentos

é, sem dúvida alguma, responsável por parte da confusão quanto à sua eficácia. Foi constatado que o edetato férrico possui boa disponibilidade e tem vantagens na manutenção do aspecto e do sabor normais do alimento.

O aspecto importante é a quantidade de ferro mais do que a massa do sal total nos comprimidos de ferro. É também essencial que o revestimento do comprimido se dissolva rapidamente no estômago. Surpreendentemente, como o ferro costuma ser absorvido na porção proximal do intestino delgado, foi relatada a eficácia de certos preparados de liberação prolongada, considerados ainda mais eficazes do que o sulfato ferroso quando ingeridos com as refeições. Entretanto, os relatos sobre a absorção desses preparados variam. Como existem várias formas de preparações de liberação prolongada no comércio, e a informação sobre sua biodisponibilidade é limitada, a eficácia da maioria dessas preparações deve ser considerada questionável.

Diversas substâncias destinadas a aumentar a absorção do ferro são comercializadas, incluindo agentes tensoativos, carboidratos, sais inorgânicos, aminoácidos e vitaminas. Quando presente em uma quantidade ≥ 200 mg, o ácido ascórbico aumenta a absorção do ferro medicinal em pelo menos 30%. Entretanto, o aumento de sua captação está associado à elevação significativa na incidência de efeitos colaterais; desta forma, a adição de ácido ascórbico parece ter pouca vantagem sobre o aumento da quantidade de ferro administrada. É desaconselhável utilizar preparações que contenham outros compostos com ações terapêuticas próprias, como a vitamina B₁₂, folato ou cobalto, visto que a resposta do paciente à combinação não pode ser facilmente interpretada.

A dose média para o tratamento da anemia ferropriva consiste em cerca de 200 mg/dia de ferro (2-3 mg/kg), administrados em três doses iguais de 65 mg. As crianças que pesam 15-30 kg podem tomar metade da dose média do adulto, enquanto as crianças de pouca idade, e os lactentes podem tolerar doses relativamente grandes de ferro, como, por exemplo, 5 mg/kg. A dose utilizada constitui um compromisso entre a ação terapêutica desejada e os efeitos tóxicos. A profilaxia e o tratamento da deficiência nutricional leve de ferro podem ser obtidos com doses modestas. Quando o objetivo é prevenir a deficiência de ferro em mulheres grávidas, por exemplo, a administração de doses de 15-30 mg de ferro por dia é adequada para suprir as necessidades diárias de 3-6 mg nos últimos dois trimestres de gravidez. Quando o propósito é tratar a anemia ferropriva, porém as circunstâncias não exigem emergência, pode ser utilizada uma dose total de aproximadamente 100 mg (35 mg 3 vezes/dia).

As respostas esperadas aos diferentes esquemas posológicos de ferro oral estão apresentadas no Quadro 37-5. Esses efeitos são modificados pela gravidade da anemia ferropriva e pelo momento da ingestão do ferro em relação às refeições. A biodisponibilidade do ferro ingerido com alimento é provavelmente metade a um terço da observada no indivíduo em jejum (Grebe e cols., 1975). Os antiácidos também reduzem a absorção de ferro quando administrados concomitantemente. É preferível administrar o ferro em jejum, mesmo se houver necessidade de reduzir a dose, por causa dos efeitos colaterais GI. Para os pacientes que necessitam de terapia máxima para estimular uma resposta rápida ou combater o sangramento contínuo, podem-se administrar até 120 mg de ferro, 4 vezes/dia. A produção de eritrócitos em altas taxas contínuas exige um suprimento ininterrupto de ferro, e as doses orais devem ser administradas em intervalos iguais para manter uma concentração plasmática elevada e contínua de ferro.

A duração do tratamento é determinada pela taxa de recuperação da hemoglobina e pelo desejo de criar reservas de ferro.

Quadro 37-5

Resposta média ao ferro oral

DOSE TOTAL DE FERRO (mg/dia)	ABSORÇÃO ESTIMADA		AUMENTO DA HEMOGLOBINA no sangue (g/L/dia)
	%	mg	
35	40	14	0,7
105	24	25	1,4
195	18	35	1,9
390	12	45	2,2

A primeira depende da gravidade da anemia. Com uma taxa diária de recuperação de 2 g de hemoglobina por litro de sangue total, a massa eritrocitária é geralmente reconstituída em 1-2 meses. Assim, o indivíduo com nível de hemoglobina de 50 g/L pode obter um complemento normal de 150 g/L em aproximadamente 50 dias, enquanto o indivíduo com nível de hemoglobina de 100 g/L pode levar apenas metade desse tempo. A criação de reservas de ferro necessita de muitos meses de administração de ferro oral. A taxa de absorção diminui rapidamente após a recuperação da anemia, e, após 3-4 meses, as reservas podem aumentar em uma taxa que não ultrapassa muito mais do que 100 mg/mês. Grande parte da estratégia da terapia contínua depende do futuro equilíbrio estimado do ferro. Os pacientes com dieta inadequada podem necessitar de terapia contínua com pequenas doses de ferro. Caso o sangramento tenha sido interrompido, não há necessidade de terapia adicional após a normalização da hemoglobina. Em caso de sangramento contínuo, é indicada a terapia a longo prazo com altas doses.

Efeitos indesejáveis das preparações orais de ferro. A intolerância às preparações orais de ferro depende, primariamente, da quantidade de ferro solúvel no trato GI superior e de fatores psicológicos. Os efeitos colaterais observados são pirose, náuseas, desconforto gástrico superior e diarreia ou constipação. Uma boa conduta consiste em iniciar a terapia em uma pequena dose, demonstrar a ausência de sintomas nesse nível e, a seguir, aumentar gradualmente a dose até o nível desejado. Com uma dose de 200 mg de ferro ao dia, fracionada em três porções iguais, surgem sintomas em cerca de 25% dos indivíduos tratados *versus* 13% nos que recebem placebo; esse valor aumenta para ~ 40% quando se duplica a dose de ferro. As náuseas e a dor abdominal superior tornam-se cada vez mais comuns com doses elevadas. A constipação e a diarreia, talvez relacionadas com as alterações da flora bacteriana intestinal induzidas pelo ferro, não são mais prevalentes quando utilizadas doses mais altas, ocorrendo o mesmo com a pirose. Se for administrada uma forma líquida, deve-se colocar a solução de ferro atrás da língua com um conta-gotas para evitar a pigmentação transitória dos dentes.

O indivíduo normal aparentemente é capaz de controlar a absorção do ferro apesar de sua elevada ingestão, e apenas os indivíduos com distúrbios subjacentes que

aumentam a absorção de ferro correm risco de desenvolver sobrecarga de ferro (hemocromatose). Entretanto, a hemocromatose é um distúrbio genético relativamente comum, observado em 0,5% da população.

Intoxicação por ferro. Os sais ferrosos em grandes quantidades são tóxicos; entretanto, os casos fatais são raros em adultos. A maioria das mortes ocorre em crianças, particularmente entre 12 e 24 meses de idade. Uma pequena quantidade de apenas 1-2 g de ferro pode causar morte; entretanto, são ingeridos 2-10 g nos casos fatais. A frequência de envenenamento pelo ferro está relacionada com a sua disponibilidade nas residências, particularmente o suprimento que permanece depois de uma gravidez. O revestimento de açúcar colorido de muitos dos comprimidos encontrados no comércio proporciona um aspecto de bala. *Todas as preparações de ferro devem ser guardadas em frascos à prova de crianças.*

Os sinais e sintomas de envenenamento grave podem surgir em 30 min após a ingestão do preparado, ou podem ocorrer mais tardiamente, depois de várias horas. Consistem em dor abdominal, diarreia ou vômitos do conteúdo gástrico marrom ou sanguinolento contendo pilulas. Os sintomas que causam maior preocupação incluem palidez ou cianose, cansaço, sonolência, hiperventilação devido à acidose e colapso cardiovascular. Caso não ocorra morte em 6 h, pode-se observar um período transitório de aparente recuperação, seguido de morte em 12-24 h. A lesão corrosiva do estômago pode resultar em estenose pilórica ou cicatrizes gástricas. A gastrenterite hemorrágica e a lesão hepática constituem achados proeminentes na necropsia. Na avaliação de uma criança que possa ter ingerido ferro, pode ser feito um teste de coloração para ferro do conteúdo gástrico com determinação de emergência da concentração plasmática de ferro. Se esta última for < 63 µmol (3,5 mg/L), a criança não correrá perigo imediato. Entretanto, deve-se induzir aos vômitos se houver ferro no estômago, e obter uma radiografia para avaliar o número de comprimidos que ainda estão no intestino delgado (os comprimidos de ferro são radiopacos). O ferro presente no trato GI superior pode ser precipitado por lavagem com bicarbonato de sódio ou solução de fosfato, embora o benefício clínico seja questionável. Quando a concentração plasmática de ferro for superior à capacidade total de ligação do ferro (63 µmol; 3,5 mg/L), deve ser administrada desferroxamina, (Capítulo 67). O choque, a desidratação e as anormalidades acidobásicas devem ser tratados de modo convencional. O aspecto mais importante é a rapidez do estabelecimento do diagnóstico e da instituição da terapia. Com o tratamento precoce e efetivo, a mortalidade decorrente do envenenamento por ferro pode ser reduzida de 45% para cerca de 1%.

Terapia com ferro parenteral. Quando a terapia com ferro oral não tem sucesso, a administração parenteral de ferro pode constituir uma alternativa eficaz (Silverstein e Rodgers, 2004). A taxa de resposta à terapia parenteral assemelha-se à observada após doses orais habituais. As indicações comuns incluem má absorção de ferro (p. ex., espru e síndrome do intestino curto), intolerância grave ao ferro oral, como suplemento rotineiro da nutrição parenteral total, e pacientes tratados com eritropoietina (Eschbach e cols., 1987). Em particular, quando pacientes submetidos à hemodiálise iniciam eritropoietina, a terapia com ferro oral sozinho geralmente não é suficiente para fornecer uma resposta ótima da hemoglobina. Por isto, é recomendado que seja administrada

uma quantidade suficiente de ferro parenteral para manter um nível plasmático de ferritina entre 100 e 800 µg/L e uma saturação de transferrina de 20-50% (Goodnough e cols., 2000).

O ferro parenteral também tem sido administrado a pacientes e mulheres grávidas com deficiência de ferro para criar reservas desse elemento, o que levaria meses se fosse utilizada a via oral. A crença de que a resposta ao ferro parenteral, especialmente ao ferrodextrano, é mais rápida que a obtida com ferro oral é objeto de controvérsia. Em indivíduos sadios nos demais aspectos, a taxa de resposta da hemoglobina é determinada pelo equilíbrio entre a gravidade da anemia (o nível de estímulo da eritropoietina) e o suprimento de ferro da medula óssea oriundo de sua absorção e das reservas do elemento. Quando uma grande dose intravenosa de ferrodextrano é administrada a um paciente com anemia grave, a resposta hematológica pode exceder a observada com ferro oral durante 1-3 semanas. Subsequentemente, entretanto, a resposta não é melhor do que a observada com ferro oral.

A terapia com ferro parenteral deve ser usada apenas quando for claramente indicada, pois pode ocorrer hipersensibilidade aguda, incluindo reações anafiláticas e anafilactoides, em 0,2-3% dos pacientes (Faich e Strobos, 1999). Outras reações ao ferro intravenoso incluem dor de cabeça, mal-estar, febre, linfadenopatia generalizada, artralgias, urticária e em alguns pacientes com artrite reumatoide, a exacerbação da doença.

Existem quatro formulações de ferro disponíveis nos EUA. Elas são ferrodextrano, gliconato férrico de sódio, ferromoxitol e ferro-sacarose. O ferromoxitol é uma nanopartícula de óxido de ferro superparamagnético revestido com carboidrato semissintético aprovado para tratamento de anemia ferropriva em pacientes com doença renal crônica (Balakrishnan e cols., 2009). As indicações para as preparações de ferrodextrano incluem o tratamento de qualquer paciente com deficiência e intolerância ao ferro documentada ou sem resposta ao ferro oral. Em contraste, as indicações para o gliconato férrico e ferro-sacarose são limitadas a pacientes com doença renal crônica que possuem deficiência de ferro documentada, embora sejam defendidas aplicações mais amplas (Wish, 2008). O ferrodextrano é a única preparação que pode ser administrada como uma infusão de dose total, que é a dose inteira do ferro elementar necessária para repor os estoques de ferro. Entretanto, o gliconato férrico e o ferro-sacarose são administrados como uma dose fixa semanal por várias semanas até que os estoques totais de ferro sejam repostos.

Ferrodextrano. A injeção de ferrodextrano é uma solução coloidal de oxiidróxido férrico complexado com dextrano polimerizado (peso molecular cerca de 180.000 Da), que contém 50 mg/mL de ferro elementar. O uso de ferrodextrano de baixo peso molecular reduz a incidência de toxicidade relativa a observada com preparações de alto peso molecular (Auerbach e Al Talib, 2008). O ferrodextrano pode ser administrado por injeção intravenosa (via preferida) ou intramuscular. Quando administrado por injeção intramuscular profunda, é gradualmente mobilizado através dos vasos linfáticos e transportado até as células reticuloendoteliais; a seguir, o ferro

é liberado do complexo de dextrano. A administração intravenosa produz resposta mais confiável. Quando administrado por via intravenosa em uma dose < 500 mg, o complexo de ferrodextrano sofre depuração exponencial com meia-vida plasmática de 6 h. Com a administração intravenosa de > 1 g como dose total, a depuração pelas células reticuloendoteliais é constante, da ordem de 10-20 mg/horas. Essa taxa lenta de depuração resulta em coloração acastanhada do plasma durante vários dias e elevação dos níveis séricos de ferro durante 1-2 semanas.

Uma vez liberado do dextrano no interior das células reticuloendoteliais, o ferro é incorporado às reservas ou transportado pela transferrina até a medula eritroide. Enquanto parte do ferro processado é rapidamente disponibilizado para a medula óssea, uma fração significativa é convertida apenas gradualmente em reservas de ferro passíveis de utilização. Todo o ferro acaba sendo liberado, embora sejam necessários muitos meses para que o processo esteja completo. Durante esse tempo, as reservas de ferrodextrano nas células reticuloendoteliais podem confundir o médico que procura avaliar o estado do ferro do paciente.

A injeção intramuscular de ferrodextrano só deve ser iniciada após uma dose teste de 0,5 mL (25 mg de ferro). Se não for observada reação adversa, as injeções poderão ser continuadas. Normalmente, a dose diária não deve ultrapassar 0,5 mL (25 mg de ferro) para lactentes pesando 4,5 kg, 1 mL (50 mg de ferro) para crianças com peso < 9 kg e 2 mL (100 mg de ferro) para os outros pacientes. O ferrodextrano só deve ser injetado na massa muscular do quadrante superior externo da nádega, utilizando a técnica em z (deslocamento lateral da pele antes da injeção). Entretanto, as reações locais e a preocupação quanto à possível ocorrência de alteração maligna no local de injeção (Weinbren e cols., 1978) tornam a administração intramuscular inapropriada exceto quando a via intravenosa é inacessível.

Uma injeção teste de 0,5 mL de ferrodextrano não diluído ou quantidade equivalente (25 mg de ferro) diluída em soro fisiológico deve preceder a administração intravenosa de uma dose terapêutica de ferrodextrano. O paciente deve ser observado à procura de sinais de anafilaxia imediata, bem como durante 1 hora após a injeção para detectar sinais de instabilidade vascular ou de hipersensibilidade, incluindo angústia respiratória, hipotensão, taquicardia ou dor nas costas ou no tórax. Quando se usa uma terapia com infusão de dose total amplamente espaçada, deve ser aplicada uma injeção de dose de teste antes de cada infusão, por causa da possível ocorrência de hipersensibilidade a qualquer momento. Além disso, o paciente deve ser rigorosamente monitorado durante toda a infusão à procura de sinais de instabilidade cardiovascular. São também observadas reações de hipersensibilidade tardia, particularmente em pacientes com artrite reumatoide ou história de alergia. Pode surgir febre, mal-estar, linfadenopatia, artralgias e urticária dentro de vários dias ou semanas após a injeção, com persistência dessas reações durante um período prolongado de tempo. Por isto, o ferrodextrano deve ser utilizado com muito cuidado em pacientes com artrite reumatoide ou outras doenças do tecido conjuntivo, bem como durante a fase aguda de doença inflamatória. Uma vez documentada a ocorrência de hipersensibilidade, deve-se abandonar a terapia com ferrodextrano.

Antes de iniciar a terapia com ferrodextrano, a dose total de ferro necessária para corrigir o estado de deficiência do paciente deve ser calculada. Os fatores relevantes a considerar incluem o déficit de hemoglobina, a necessidade de reconstituir as reservas de ferro e as perdas excessivas e contínuas de ferro, como as observadas com hemodiálise e na presença de sangramento GI crônico. A solução de ferrodextrano (50 mg/dL de ferro elementar) pode ser administrada não diluída em doses diárias de 2 mL, até atingir a

dose total, ou administrada “fora da bula”, como uma única infusão de dose total. Neste último caso, o ferrodextrano deve ser diluído em 250-1.000 mL de soro fisiológico a 0,9% e infundido durante 1 hora ou mais.

Com doses repetidas de ferrodextrano — particularmente múltiplas infusões de dose total, como as utilizadas algumas vezes no tratamento do sangramento GI crônico —, o acúmulo de reservas de ferrodextrano de metabolismo lento nas células reticuloendoteliais pode ser impressionante. O nível plasmático de ferritina também pode aumentar e atingir valores associados aos da sobrecarga de ferro. Enquanto a hemocromatose relacionada com a doença tem sido associada a um risco aumentado de infecções e de doença cardiovascular, essa situação não demonstrou ser verdadeira em pacientes submetidos à hemodiálise tratados com ferrodextrano (Owen, 1999). Entretanto, parece ser prudente suspender o fármaco sempre que houver elevação dos níveis plasmáticos de ferritina acima de 800 µg/L.

Gliconato férrico de sódio. O gliconato férrico de sódio é uma preparação de ferro intravenosa com tamanho molecular de ~ 295.000 Da e osmolalidade de 990 mOsm/kg⁻¹ (Balakrishnan e cols., 2009). A administração de gliconato férrico em doses que variam de 62,5-125 mg durante a hemodiálise está associada a uma saturação de transferrina excedendo 100% (Zanen e cols., 1996). Pacientes submetidos à hemodiálise com níveis de ferritina entre 500 e 1.200 ng/mL e saturações de transferrina ≤ 25% quando submetidos a tratamento com eritropoietina tinham melhores valores de hemoglobina após o tratamento com gliconato férrico, levando a menor demanda de eritropoietina (Kapoian e cols., 2008).

Diferente do ferrodextrano, que requer o processamento pelos macrófagos que pode levar várias semanas, cerca de 80% do gliconato férrico de sódio é liberado para transferrina em 24 h. Ele também tem um menor risco de induzir reações anafiláticas graves em relação ao ferrodextrano (Sengolge e cols., 2005). Não foram relatadas mortes em aproximadamente metade do número de pacientes tratados com ferrodextrano (Faich e Strobos, 1999). Assim, o gliconato férrico de sódio tornou-se o agente preferido para a terapia parenteral com ferro. Atualmente, a ferrodextrano está reservada para pacientes não complacentes ou para pacientes que foram gravemente afetados por múltiplas infusões que podem ser necessárias para o tratamento com gliconato férrico sódico ou ferro-sacarose.

Ferro-sacarose. O ferro-sacarose é um complexo de hidróxido de ferro (III) polinuclear com sacarose com peso molecular de 252.000 Da e osmolalidade de 1.316 mOsm/kg⁻¹ (Balakrishnan e cols., 2009). Após a administração intravenosa o complexo é capturado pelo sistema reticuloendotelial, onde ele se dissocia em ferro e sacarose. O ferro-sacarose é geralmente administrado em doses diárias de 100-200 mg em um período de 14 dias para uma dose total acumulada de 1.000 mg. Ele pode ser administrado repetidamente em pacientes submetidos à hemodiálise como terapia de manutenção, sem induzir hipersensibilidade (Aronoff e cols., 2004).

Como o gliconato férrico de sódio, o ferro-sacarose parece ser mais bem tolerado e causar menos eventos adversos do que o ferrodextrano (Hayat, 2008). Este agente é aprovado pelo FDA para o tratamento de deficiência de ferro em pacientes com doença renal crônica. Entretanto, o ferro-sacarose tem sido usado efetivamente para tratar deficiência de ferro observada em outros cenários clínicos (al-Momen e cols., 1996; Bodemar e cols., 2004). Entretanto, um estudo relatou que é mais provável que o ferro-sacarose possa ser a preparação parenteral de ferro disponível que induza lesão nos

túbulos renais, por causa da sua elevada captação renal (Zager e cols., 2004), potencialmente ocasionando lesão tubulointersticial com o uso crônico repetido (Agarwal, 2006).

Cobre

É extremamente raro observar deficiência de cobre, pois a quantidade presente nos alimentos é mais do que adequada para fornecer o complemento corporal necessário de pouco mais de 100 mg. Existe uma especulação de que a deficiência marginal de cobre pode contribuir para o desenvolvimento ou para a progressão de várias desordens crônicas, como diabetes ou doença cardiovascular (Uriu-Adams e Keen, 2005). Entretanto, não existem evidências de que o cobre precisa ser acrescentado a uma dieta normal, seja para fins profiláticos ou terapêuticos. Mesmo nos estados clínicos associados à hipocupremia (espru, doença celíaca e síndrome nefrótica), os efeitos da deficiência de cobre geralmente não são demonstráveis. Foi descrita a ocorrência de anemia por deficiência de cobre em indivíduos submetidos à cirurgia de derivação intestinal (Zidar e cols., 1977), em pacientes que recebem nutrição parenteral (Dunlap e cols., 1974), em lactentes desnutridos (Graham e Cordano, 1976) e em pacientes que ingerem quantidades excessivas de zinco (Hoffman e cols., 1988).

O cobre tem propriedades redox semelhantes às do ferro, o qual é simultaneamente essencial e potencialmente tóxico para as células (Kim e cols., 2008). As células praticamente não têm cobre livre. O cobre é armazenado por metalotioneínas e distribuído por carreadores especializados para locais que usam suas propriedades redox (Lalioi e cols., 2009). A transferência de cobre a enzimas nascentes dependentes deste íon é feita por atividades individuais ou coletivas das ATPases tipo P, ATP7A, ATP7B, que são expressas em todos os tecidos (Linz e Lutsenko, 2007). Nos mamíferos, o fígado é o órgão mais responsável pelo armazenamento, distribuição e excreção do cobre. As mutações nas ATP7A e ATP7B que interferem nesta função são responsáveis pela doença de Wilson ou síndrome de Menkes (síndrome dos cabelos torcidos) (de Bie e cols., 2007), respectivamente, que podem levar a insuficiência hepática com risco de morte.

A deficiência de cobre em animais de laboratório interfere na absorção de ferro e na sua liberação das células reticuloendoteliais (Gambling e cols., 2008). A anemia microcítica associada está relacionada a uma diminuição da disponibilidade de ferro para os normoblastos e, talvez ainda mais importante, a uma redução na produção mitocondrial do heme. É possível que o defeito específico nesse último caso seja uma diminuição da atividade da citocromo oxidase. Em animais de laboratório com deficiência de cobre, foram observados outros efeitos patológicos afetando os sistemas esquelético, cardiovascular e nervoso. Nos seres humanos, os achados mais evidentes eram leucopenia, particularmente granulocitopenia, e anemia. As concentrações plasmáticas de ferro são variáveis, e a anemia nem sempre é microcítica. Quando é observada baixa concentração plasmática de cobre na presença de leucopenia e anemia, é conveniente realizar uma prova terapêutica com cobre. Foram administradas doses diárias de até 0,1 mg/kg de sulfato cúprico por via oral, podendo-se adicionar 1 ou 2 mg/dia à solução de nutrientes para administração parenteral. A Dose Diária Recomendada (DDR)

Piridoxina

Harris e colaboradores foram os primeiros a descrever a anemia responsiva à piridoxina em 1956. Os relatos subsequentes sugeriram que a vitamina poderia melhorar a hematopoiese em até 50% dos pacientes com anemia sideroblástica hereditária ou adquirida. Tipicamente, esses pacientes apresentam comprometimento da síntese da hemoglobina e acúmulo de ferro nas mitocôndrias perinucleares das células precursoras eritroides, denominadas sideroblastos em anel. A anemia sideroblástica hereditária é herdada como caráter recessivo ligado ao X com penetrância e expressão variáveis por causa de mutações na forma eritrocitária da δ -aminolevulinato sintase. Os homens afetados exibem uma dupla população de eritrócitos normais e células microcíticas hipocrômicas na circulação. Por outro lado, a anemia sideroblástica adquirida idiopática e as anemias sideroblásticas associadas a diversos fármacos, estados inflamatórios, distúrbios neoplásicos e síndromes pré-leucêmicas exibem um quadro morfológico variável. Além disso, os estudos eritrocinéticos demonstram um espectro de anormalidades, incluindo desde um defeito hipoproliferativo com pouca tendência ao acúmulo de ferro até uma eritropoiese ineficaz acentuada com sobrecarga de ferro nos tecidos (Solomon e Hillman, 1979).

A terapia oral com piridoxina tem benefício comprovado na correção das anemias sideroblásticas associadas aos agentes tuberculostáticos isoniazida e pirazinamida, que atuam como antagonistas da vitamina B₆. A administração de uma dose diária de 50 mg de piridoxina corrige por completo o defeito, sem interferir no tratamento, e, com frequência, recomenda-se uma suplementação rotineira de piridoxina (ver Capítulo 56). Se a piridoxina for administrada para corrigir a anormalidade sideroblástica associada à administração de levodopa, a eficiência deste último no controle da doença de Parkinson diminuirá. A terapia com piridoxina não corrige as anormalidades sideroblásticas provocadas pelo cloranfenicol ou pelo chumbo.

Em geral, os pacientes com anemia sideroblástica adquirida idiopática não conseguem responder à piridoxina oral, e os indivíduos que parecem ter anemia responsiva à piridoxina necessitam de terapia prolongada com grandes doses da vitamina, de 50-500 mg/dia. Infelizmente, o entusiasmo inicial pelo tratamento com piridoxina não foi reforçado pelos resultados de estudos posteriores. Além disso, mesmo quando um paciente com anemia sideroblástica responde positivamente a melhora é apenas parcial, visto que tanto os sideroblastos em anel quanto o defeito eritrocitário persistem, e em raros casos observamos uma normalização do hematócrito. Todavia, pela baixa toxicidade da piridoxina oral, é melhor efetuar uma prova terapêutica com piridoxina.

Conforme demonstrado em estudos com indivíduos normais, a piridoxina oral, em uma dose de 100 mg 3 vezes/dia, produz o aumento máximo da piridoxina cinase eritrocitária e da principal enzima, dependente de fosfato de piridoxal, a aminotransferase glutâmico-aspartica (Solomon e Hillman, 1978). Para uma prova

terapêutica adequada, o fármaco é administrado durante pelo menos três meses, enquanto a resposta é monitorada pela mensuração do índice de reticulócitos e concentração da hemoglobina. O paciente ocasional refratário à piridoxina oral pode responder à administração parenteral de fosfato de piridoxal. Entretanto, a piridoxina oral, em doses de 200-300 mg/dia, produz concentrações intracelulares de fosfato de piridoxal iguais ou superiores às obtidas através de terapia com a vitamina fosforilada.

Riboflavina

Foi relatada a ocorrência de aplasia eritroide pura que respondeu à administração de riboflavina em pacientes com depleção proteica e complicações de infecções. Lane e colaboradores induziram deficiência de riboflavina em seres humanos e demonstraram o desenvolvimento de anemia hipoproliferativa dentro de um mês. Nos seres humanos, o aparecimento espontâneo de aplasia eritroide devido à deficiência de riboflavina é, sem dúvida alguma, raro, se é que realmente ocorre. Foi descrita em combinação com infecção e deficiência proteicas, ambas capazes de produzir anemia hipoproliferativa. Entretanto, parece razoável incluir a riboflavina no controle nutricional dos pacientes com franca desnutrição generalizada.

Vitamina B₁₂, ácido fólico e tratamento das anemias megaloblásticas

A vitamina B₁₂ e o ácido fólico são componentes indispensáveis na dieta (Varela-Moreiras e cols., 2009). A deficiência de uma dessas vitaminas compromete a síntese do DNA em qualquer célula na qual ocorram replicação e divisão dos cromossomos. Como os tecidos com maior taxa de renovação celular são os que exibem as alterações mais radicais, o sistema hematopoiético é particularmente sensível à deficiência dessas vitaminas. A anemia megaloblástica constitui um sinal precoce de deficiência. São produzidos eritrócitos macrocíticos anormais, e o paciente torna-se gravemente anêmico. Esse padrão de hematopoiese anormal, reconhecido no século XIX e denominado *anemia perniciosa*, incentivou pesquisas que levaram finalmente à descoberta da vitamina B₁₂ e do ácido fólico. Mesmo hoje em dia, a anormalidade característica na morfologia dos eritrócitos é importante para o diagnóstico e como guia terapêutico após a administração das vitaminas.

História. A descoberta da vitamina B₁₂ e do ácido fólico é uma extraordinária história que começou há mais de 180 anos e que incluiu duas descobertas que ganharam o Prêmio Nobel. As primeiras descrições dos casos que devem ter sido anemias megaloblásticas foram

Como o metiltetraidrofolato constitui o principal congêneres do folato fornecido às células, a transferência do grupo metila para a cobalamina é essencial para o suprimento adequado de tetraidrofolato ($H_4PteGlu_1$), o substrato de várias etapas metabólicas. O tetraidrofolato é um precursor na formação de folilpoliglutamatos intracelulares; além disso, atua como aceptor de uma unidade de um carbono na conversão da serina em glicina com a consequente formação de 5,10-metilenotetraidrofolato ($5,10-CH_2H_4PteGlu$). O último derivado doa o grupo metileno ao desoxiuridilato (dUMP) para a síntese do timidilato (dTTP) — uma reação extremamente importante na síntese do DNA. No processo, o $5,10-CH_2H_4PteGlu$ é convertido em diidrofolato ($H_2PteGlu$). O ciclo completa-se, então, com a redução do $H_2PteGlu$ a $H_4PteGlu$ pela diidrofolato redutase, a etapa bloqueada por antagonistas do folato, como o metotrexato (Capítulo 61). Como mostra a Figura 37-6, outras vias também levam à síntese do 5,10-metilenotetraidrofolato. Essas vias são importantes no metabolismo do ácido formiminoglutâmico (FIGLU), bem como das purinas e pirimidinas.

Na presença de deficiência de vitamina B_{12} ou de folato, a síntese diminuída da metionina e *S*-adenosilmetionina interfere na biossíntese das proteínas, em várias reações de metilação e na síntese das poliaminas. Além disso, a célula responde à deficiência ao redirecionar as vias metabólicas do folato para suprir quantidades crescentes de metiltetraidrofolato, o que tende a preservar as reações de metilação essenciais à custa da síntese do ácido nucleico. Na deficiência de vitamina B_{12} , a atividade da metilenotetraidrofolato redutase aumenta, orientando os folatos intracelulares disponíveis para o reservatório de metiltetraidrofolato (não indicado na Figura 37-6). A seguir, o metiltetraidrofolato é retido pela ausência de vitamina B_{12} em quantidade suficiente para aceitar e transferir grupos metila, e a etapas subsequentes no metabolismo do folato, que exigem tetraidrofolato, ficam privadas do substrato. Esse processo constitui a base comum para o desenvolvimento de anemia megaloblástica com deficiência de vitamina B_{12} ou de ácido fólico.

Os mecanismos responsáveis pelas lesões neurológicas da deficiência de vitamina B_{12} não estão totalmente compreendidos (Solomon, 2007). A lesão da bainha de mielina constitui a lesão mais evidente nessa neuropatia. Tal observação levou à sugestão inicial de que a reação da metilmalonil CoA mutase, dependente de desoxiadenosil B_{12} , uma etapa no metabolismo do propionato, está relacionada com a anormalidade. Entretanto, outras evidências sugerem que é provável que a deficiência de metionina sintase e o bloqueio da conversão da metionina em *S*-adenosilmetionina sejam os responsáveis.

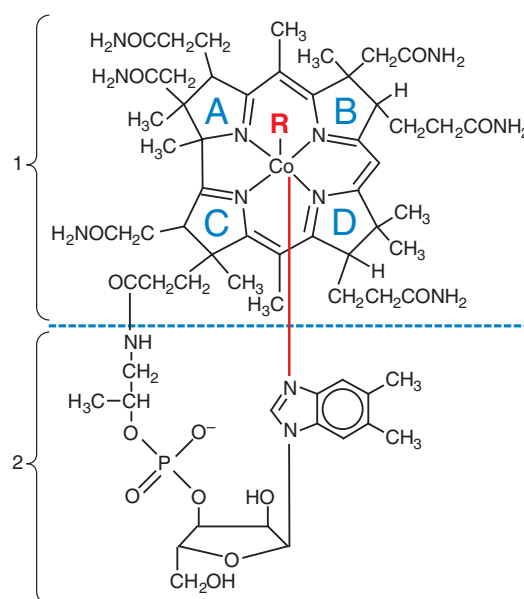
O óxido nitroso (N_2O), utilizado para anestesia (Capítulo 19), pode causar alterações megaloblásticas na medula óssea e neuropatia que se assemelham às

observadas na deficiência de vitamina B_{12} . Os estudos com N_2O demonstraram uma redução da metionina sintetase, bem como das concentrações de metionina e *S*-adenosilmetionina. Esta última é necessária às reações de metilação, incluindo as exigidas para a síntese dos fosfolípidos e mielina. É importante ressaltar que a neuropatia induzida por N_2O pode ser evitada parcialmente pela ingestão de metionina. Em dentistas expostos ao N_2O , utilizado como anestésico, foi relatada a ocorrência de uma neuropatia semelhante à observada na deficiência de vitamina B_{12} .

Vitamina B_{12}

Química. A fórmula estrutural da vitamina B_{12} é mostrada na Figura 37-7. As três partes principais da molécula são:

1. Um grupo planar ou núcleo de corrina — uma estrutura em anel semelhante à porfirina com quatro anéis pirrólicos reduzidos (A-D na Figura 37-7) ligados a um átomo central de cobalto e extensamente substituídos com resíduos de metila, acetamida e propionamida.



Congêneres da vitamina B_{12}

Nome opcional	Grupo R
Cianocobalamina (Vitamina B_{12})	—CN
Hidroxocobalamina	—OH
Metilcobalamina	—CH ₃
5'-desoxiadenosilcobalamina	—5'-desoxiadenosil

Figura 37-7 Estruturas e nomenclatura dos congêneres da vitamina B_{12} .

- Um nucleotídeo 5,6-dimetilbenzimidazolil, ligado quase em ângulo reto com o núcleo de corrina por ligações ao átomo de cobalto e à cadeia lateral de propionato do anel pirrólico C.
- Um grupo R variável — sendo os mais importantes encontrados nos compostos estáveis de cianocobalamina e hidroxocobalamina, bem como nas coenzimas ativas metilcobalamina e 5-desoxiadenosilcobalamina.

Os termos *vitamina B₁₂* e *cianocobalamina* são utilizados de modo intercambiável como termos genéricos para todas as cobamidas ativas nos seres humanos. As preparações de vitamina B₁₂ para uso terapêutico contêm cianocobalamina ou hidroxocobalamina, porque apenas esses derivados mantêm a sua atividade após o armazenamento.

Funções metabólicas. As coenzimas ativas metilcobalamina e 5-desoxiadenosilcobalamina são essenciais para o crescimento e para a replicação das células. A metilcobalamina é necessária à conversão da homocisteína em metionina e seu derivado *S*-adenosilmetionina. Além disso, quando as concentrações de vitamina B₁₂ estão inadequadas, o folato é “aprisionado” na forma de metiltetraidrofolato, causando uma deficiência funcional de outras formas intracelulares necessárias de ácido fólico (ver Figuras 37-6 e 37-7, bem como a discussão anterior). As anormalidades hematológicas observadas em pacientes com deficiência de vitamina B₁₂ são causadas por esse processo. A 5-desoxiadenosilcobalamina é necessária ao rearranjo da metilmalonil CoA a succinil CoA (Figura 37-6).

Fontes na natureza. Os seres humanos dependem de fontes exógenas de vitamina B₁₂. Na natureza, as principais fontes consistem em certos microrganismos que crescem no solo, em esgotos, na água ou no lúmen intestinal de animais que sintetizam a vitamina. Os produtos vegetais carecem de vitamina B₁₂, a não ser que sejam contaminados por esses microrganismos, de modo que os animais dependem da síntese da vitamina em seu próprio trato alimentar ou da ingestão de produtos animais que contêm vitamina B₁₂. A necessidade nutricional diária, de 3-5 µg, deve ser obtida de produtos de origem animal na dieta. Apesar disso, os vegetarianos estritos raramente desenvolvem deficiência de vitamina B₁₂. Existe uma quantidade de vitamina B₁₂ disponível nos legumes, contaminados por bactérias capazes de sintetizar a vitamina, e os vegetarianos frequentemente enriquecem suas dietas com uma grande variedade de vitaminas e minerais.

Absorção, distribuição, eliminação e necessidades diárias. Na presença de ácido gástrico e proteases pancreáticas, a vitamina B₁₂ da dieta é liberada do alimento e da proteína de ligação salivar, ligando-se ao fator intrínseco gástrico. Quando atinge o íleo, o complexo vitamina

B₁₂-fator intrínseco interage com um receptor na superfície das células da mucosa, sendo ativamente transportado na circulação. O fator intrínseco, a bile e o bicarbonato de sódio (para fornecer um pH apropriado), em quantidades adequadas, são necessários ao transporte da vitamina B₁₂ pelo íleo. Nos adultos, é raro observar a deficiência de vitamina B₁₂ como resultado da dieta deficiente propriamente dita; na verdade, reflete geralmente um defeito em um ou outro aspecto dessa complexa sequência de absorção (Figura 37-8). A acloridria e a secreção diminuída de fator intrínseco pelas células parietais, em consequência de atrofia gástrica ou de cirurgia gástrica, são uma causa comum de deficiência de vitamina B₁₂ em adultos. Os anticorpos dirigidos contra as células parietais ou contra o complexo do fator intrínseco também podem desempenhar um papel proeminente na produção de deficiência. Várias doenças intestinais podem interferir na absorção da vitamina, incluindo distúrbios pancreáticos (perda da secreção das proteases pancreáticas), proliferação bacteriana, parasitos intestinais, espru e lesão localizada das células da mucosa ileal por doença ou em consequência de cirurgia.

Uma vez absorvida, a vitamina B₁₂ liga-se à transcobalamina II, uma betaglobulina plasmática, para ser transportada até os tecidos. Duas outras transcobalaminas (I e III) também estão presentes no plasma, e suas concentrações estão relacionadas com a taxa de

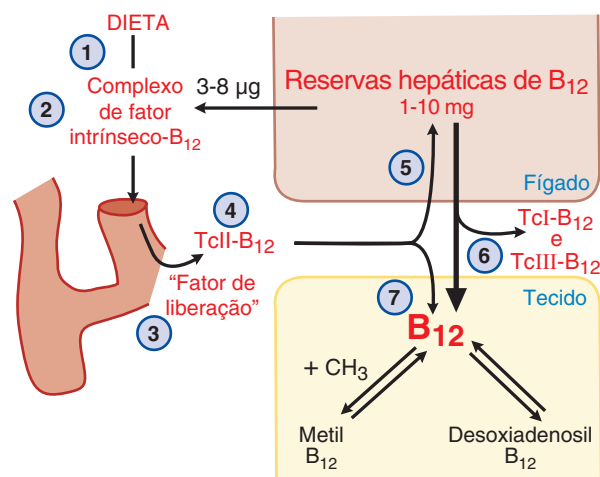


Figura 37-8 Absorção e distribuição da vitamina B₁₂. A deficiência de vitamina B₁₂ pode surgir de um defeito congênito ou adquirido em qualquer um dos seguintes pontos: (1) suprimento inadequado na dieta; (2) secreção inadequada de fator intrínseco (anemia perniciosa clássica); (3) doença ileal; (4) ausência congênita de transcobalamina II (TcII); ou (5) rápida depleção das reservas hepáticas em decorrência da interferência na reabsorção da vitamina B₁₂ excretada na bile. A utilidade das determinações das concentrações plasmáticas de vitamina B₁₂ para estimar o suprimento disponível aos tecidos pode ser prejudicada pela presença de doença hepática; (6) aparecimento de quantidades anormais de transcobalaminas I e III (TcI e TcIII) no plasma; (7) por fim, a formação de metilcobalamina requer um transporte normal no interior das células e um suprimento adequado de ácido fólico na forma de CH₃H₄PteGlu₁.

renovação dos granulócitos. Podem representar proteínas de armazenamento intracelulares, liberadas com a morte da célula. A vitamina B₁₂ ligada à transcobalamina II sofre rápida depuração do plasma e distribui-se preferencialmente para as células parenquimatosas hepáticas. O fígado representa um depósito de armazenamento para outros tecidos. No adulto normal, até 90% das reservas corporais de vitamina B₁₂, de 1-10 mg, estão no fígado. A vitamina B₁₂ é armazenada na forma de coenzima ativa, com uma taxa de renovação de 0,5-8 µg/dia conforme o tamanho das reservas corporais. O aporte diário recomendado da vitamina em adultos é de 2,4 µg.

Aproximadamente 3 µg de cobalaminas são secretados diariamente na bile, dos quais 50-60% não sofrem reabsorção. Esse ciclo entero-hepático é importante, visto que a interferência na reabsorção por doença intestinal pode causar depleção progressiva das reservas hepáticas da vitamina. Tal processo pode ajudar a explicar porque os pacientes podem desenvolver deficiência de vitamina B₁₂ em 3-4 anos após cirurgia gástrica de grande porte, embora se possa esperar que a necessidade diária de 1-2 µg não cause depleção de mais de 2-3 mg das reservas hepáticas durante esse período.

O suprimento de vitamina B₁₂ disponível para os tecidos está diretamente relacionado ao tamanho do compartimento de reserva hepático e a quantidade da vitamina ligada à transcobalamina II (Figura 37-8). A concentração plasmática de vitamina B₁₂ é a melhor medida de rotina da deficiência da vitamina e normalmente varia de 150-660 pmol (~200-900 pg/mL). Deve-se suspeitar de deficiência sempre que houver uma queda da concentração abaixo de 150 pmol. A correlação é excelente, exceto quando as concentrações plasmáticas de transcobalamina I e III estão aumentadas, como observado na presença de doença hepática ou de distúrbio mieloproliferativo. Como a vitamina B₁₂ ligada a essas proteínas de transporte está relativamente indisponível para as células, os tecidos podem tornar-se deficientes quando a concentração plasmática de vitamina B₁₂ estiver normal ou mesmo elevada. Em indivíduos com ausência congênita de transcobalamina II, ocorre anemia megaloblástica apesar das concentrações plasmáticas relativamente normais de vitamina B₁₂; a anemia responde a doses parenterais de vitamina B₁₂ que excedem a depuração renal (Hakami e cols., 1971).

Foram descritos defeitos no metabolismo intracelular da vitamina B₁₂ em crianças com acidúria metilmalônica e homocistinúria. Os mecanismos potenciais envolvidos incluem incapacidade das células em transportar a vitamina B₁₂ ou de acumulá-la, devido à ausência da síntese de umceptor intracelular, defeito na formação de desoxiadenosilcobalamina ou ausência congênita de metilmalonyl CoA isomerase.

Deficiência de vitamina B₁₂. Esta deficiência é reconhecida clinicamente pelo seu impacto sobre os sistemas hematopoiético e nervoso. A sensibilidade do sistema hematopoiético está relacionada com a sua elevada taxa de renovação celular. Outros tecidos com altas taxas de renovação celular (p. ex., mucosa e epitélio cervical) também apresentam necessidades altas da vitamina.

Com o resultado do suprimento inadequado de vitamina B₁₂, a replicação do DNA torna-se extremamente anormal. Quando uma célula-tronco hematopoiética está condicionada a sofrer uma série programada de divisões celulares, o defeito na replicação dos cromossomos resulta em uma incapacidade das células no processo de maturação para completar as divisões nucleares, enquanto a maturação citoplasmática prossegue em uma taxa relativamente normal, o que resulta na produção de células morfológicamente anormais e em morte das células durante a maturação, um fenômeno conhecido como *hematopoiese ineficaz*. Essas anormalidades são facilmente identificadas pelo exame da medula óssea e do sangue periférico. A maturação dos precursores eritroides é altamente anormal (eritropoiese megaloblástica). As células que deixam a medula óssea também são anormais, e muitos fragmentos celulares, poiquilócitos e macrócitos aparecem no sangue periférico. O volume corpuscular médio aumenta para valores >110 fL*. A deficiência grave afeta todas as linhagens celulares, resultando em pancitopenia pronunciada.

Em geral, o diagnóstico de deficiência de vitamina B₁₂ pode ser estabelecido com base na determinação dos níveis séricos de vitamina B₁₂ e/ou ácido metilmalônico. Este último é ligeiramente mais sensível e tem sido utilizado para identificar a deficiência metabólica em pacientes com níveis séricos normais de vitamina B₁₂. Como parte do controle clínico de um paciente com anemia megaloblástica grave, pode ser feita uma prova terapêutica utilizando doses muito pequenas da vitamina para confirmar o diagnóstico. São efetuadas determinações seriadas da contagem dos reticulócitos, nível sérico de ferro e hematócrito para definir a recuperação característica da produção normal de eritrócitos. O teste de Schilling pode ser utilizado para medir a absorção da vitamina e delinear o mecanismo da doença. Ao efetuar o referido teste, com ou sem adição de fator intrínseco, é possível discriminar entre a deficiência de fator intrínseco em si e a presença de doença ileal primária.

A deficiência de vitamina B₁₂ pode causar lesão irreversível do sistema nervoso. Ocorre aumento de volume progressivo dos neurônios mielinizados, desmielinização e morte das células neuronais na coluna vertebral e no córtex cerebral. Essas alterações produzem ampla variedade de sinais e sintomas neurológicos, incluindo parestesias das mãos e dos pés, diminuição da sensação de vibração e posição, com a consequente instabilidade, diminuição dos reflexos tendíneos profundos e, nos estágios mais avançados, confusão, mau-humor, perda da memória e mesmo perda da visão central. O paciente pode exibir delírios, alucinações ou até psicose franca. Como a lesão neurológica pode ser dissociada das alterações no sistema hematopoiético, deve-se considerar a

* N. de R.T. Fentolitro (fL), ou seja 10⁻¹⁵ litros (0,000 000 000 000 001L)

possibilidade da deficiência de vitamina B₁₂ em pacientes idosos com demência ou transtornos psiquiátricos, mesmo se não forem anêmicos.

Terapia com vitamina B₁₂. A vitamina B₁₂ está disponível para injeção ou administração oral; as combinações com outras vitaminas e minerais também podem ser administradas pelas vias oral ou parenteral. A escolha de uma preparação depende sempre da causa da deficiência. Embora possam ser usadas preparações orais para suplementar dietas deficientes, sua importância para o tratamento dos pacientes com deficiência de fator intrínseco ou com doença ileal é limitada. Embora possa ocorrer absorção de pequenas quantidades de vitamina B₁₂ por difusão simples, não se pode confiar na via oral de administração para a terapia efetiva do paciente com deficiência acentuada de vitamina B₁₂ e hematopoiese anormal ou déficits neurológicos. Por conseguinte, a preparação de escolha para o tratamento do estado de deficiência de vitamina B₁₂ é a cianocobalamina, que deve ser administrada por injeção intramuscular ou subcutânea.

A injeção de cianocobalamina é segura quando administrada pelas vias intramuscular ou subcutânea profunda, porém nunca deve ser administrada por via intravenosa. Houve relatos de raros casos de exantema transitório e anafilaxia após a injeção. Caso o paciente relate a ocorrência prévia de sensibilidade a injeções de vitamina B₁₂, deve-se efetuar um teste intradérmico antes da administração da dose integral.

A cianocobalamina é administrada em doses de 1-1.000 µg. A captação tecidual, o armazenamento e a utilização da vitamina dependem da disponibilidade de transcobalamina II (discutido anteriormente). As doses >100 µg sofrem rápida depuração do plasma para a urina, e a administração de quantidades maiores de vitamina B₁₂ não resulta em maior retenção da vitamina. A administração de 1.000 µg é conveniente para a realização do teste de Schilling. Após a administração oral de vitamina B₁₂ marcada com isótopo, o composto absorvido poderá ser quantitativamente recuperado na urina se forem administrados 1.000 µg de cianocobalamina por via intramuscular. Esse material não marcado satura o sistema de transporte e os locais de ligação nos tecidos, de modo que ≥ 90% da vitamina marcada e não marcada são excretadas nas próximas 24 h.

Diversas preparações multivitamínicas são comercializadas como suplementos nutricionais ou para o tratamento da anemia. Muitas contêm até 80 µg de cianocobalamina com ou sem concentrado de fator intrínseco preparado a partir do estômago de suínos ou outros animais domésticos. Uma unidade de fator intrínseco oral é definida como a quantidade de material que se liga e transporta 15 µg de cianocobalamina. As preparações multivitamínicas suplementadas com fator intrínseco contêm, em sua maioria, 0,5 unidade por comprimido. Embora a combinação de vitamina B₁₂ e fator intrínseco por via oral pareça ser ideal para os pacientes com deficiência de fator intrínseco, essas preparações não são confiáveis. Com tratamento prolongado, alguns pacientes tornam-se refratários ao fator intrínseco oral, talvez em consequência da produção de um anticorpo intraluminal dirigido contra a proteína suína. Os pacientes que tomam essas preparações devem ser reavaliados em intervalos periódicos devido à possibilidade de recidiva da anemia perniciosa.

Foi relatado que a hidroxocobalamina administrada em doses de 100 µg por via intramuscular exerce efeito mais duradouro do que

a cianocobalamina, e uma dose única é capaz de manter as concentrações plasmáticas de vitamina B₁₂ dentro da faixa normal por um período de até três meses. Entretanto, alguns pacientes exibem reduções da concentração plasmática de vitamina B₁₂ em 30 dias, semelhantes às observadas após o uso de cianocobalamina. Além disso, a administração de hidroxocobalamina levou à formação de anticorpos dirigidos contra o complexo de transcobalamina II-vitamina B₁₂.

A vitamina B₁₂ possui a reputação imerecida de tônico para a saúde e tem sido utilizada em diversos estados mórbidos. O uso efetivo da vitamina depende do diagnóstico preciso e da compreensão dos seguintes princípios gerais de terapia:

1. A vitamina B₁₂ só deve ser administrada de modo profilático quando houver uma probabilidade razoável de deficiência atual ou futura. Essas indicações incluem deficiência dietética em vegetarianos estritos, má absorção previsível de vitamina B₁₂ em pacientes submetidos à gastrectomia e certas doenças do intestino delgado. Quando a função GI está normal, pode-se indicar um suplemento profilático oral de vitaminas e minerais, incluindo a vitamina B₁₂. Caso contrário, o paciente deve receber injeções mensais de cianocobalamina.
2. A relativa facilidade do tratamento com vitamina B₁₂ não deve impedir uma investigação completa da etiologia da deficiência. Em geral, o diagnóstico inicial é sugerido pela presença de anemia macrocítica ou de distúrbio neuropsiquiátrico inexplicado. O conhecimento completo da etiologia da deficiência de vitamina B₁₂ envolve estudos de suprimento dietético, absorção GI e transporte da vitamina.
3. A terapia deve ser sempre a mais específica possível. Apesar da disponibilidade de um grande número de preparações multivitamínicas, o uso da terapia vitamínica “de chumbo grosso” pode ser perigoso no tratamento da deficiência de vitamina B₁₂. Com essa conduta, existe o perigo de administrar ácido fólico suficiente para produzir uma recuperação hematológica, que pode mascarar a deficiência contínua de vitamina B₁₂ e permitir o desenvolvimento de lesão neurológica ou sua progressão.
4. Embora uma prova terapêutica clássica com pequenas quantidades de vitamina B₁₂ possa ajudar a confirmar o diagnóstico, os pacientes idosos com doença aguda podem não tolerar a demora na correção da anemia grave. Esses pacientes necessitam de transfusões sanguíneas suplementares e de terapia imediata com ácido fólico e vitamina B₁₂ para assegurar uma rápida recuperação.
5. A terapia prolongada com vitamina B₁₂ deve ser avaliada em intervalos de 6-12 meses em pacientes que estão bem nos demais aspectos. A reavaliação deverá ser efetuada com maior frequência se houver alguma outra doença ou condição passível de aumentar as necessidades da vitamina (p. ex., gravidez).

Tratamento do paciente muito doente. A abordagem terapêutica depende da gravidade da doença do paciente. Na anemia perniciosa não complicada, cuja anormalidade se limita a uma anemia

leve a moderada, sem leucopenia, trombocitopenia ou sinais ou sintomas neurológicos, a administração isolada de vitamina B₁₂ é suficiente. Além disso, a terapia pode ser adiada até que outras causas de anemia megaloblástica tenham sido excluídas e tenham sido efetuados estudos suficientes da função GI para revelar a causa subjacente da doença. Nessa situação, uma prova terapêutica com pequenas quantidades de vitamina B₁₂ por via parenteral (1-10 µg/dia) pode confirmar a presença de deficiência de vitamina B₁₂ não complicada.

Diferentemente, os pacientes com alterações neurológicas, ou leucopenia, ou trombocitopenias graves associadas à infecção ou sangramento necessitam de tratamento de emergência. O indivíduo idoso com anemia grave (hematócrito < 20%) tende a apresentar hipoxia tecidual, insuficiência vascular cerebral e insuficiência cardíaca congestiva. A terapia efetiva não deve aguardar os resultados de testes diagnósticos detalhados. Uma vez confirmada a eritropoiese megaloblástica, e após coleta de uma quantidade suficiente de sangue para determinações posteriores da vitamina B₁₂ e do ácido fólico, o paciente deve receber injeções intramusculares de 100 µg de cianocobalamina e 1-5 g de ácido fólico. Nas próximas 1-2 semanas, o paciente deve receber injeções intramusculares diárias de 100 µg de cianocobalamina juntamente com um suplemento oral diário de 1-2 mg de ácido fólico. Como não ocorrerá um aumento efetivo da massa eritrocitária durante 10-20 dias, o paciente com redução acentuada do hematócrito e hipoxia tecidual também deverá receber uma transfusão de 2-3 unidades de concentrado de hemácias. Na presença de insuficiência cardíaca congestiva, podem-se administrar diuréticos para impedir a sobrecarga de volume.

Em geral, os pacientes relatam maior sensação de bem-estar nas primeiras 24 h após o início do tratamento. Em termos objetivos, a memória e orientação podem melhorar notavelmente, embora a recuperação completa da função mental possa levar vários meses ou mesmo nunca ocorrer. Além disso, mesmo antes de haver uma resposta hematológica óbvia, o paciente pode perceber aumento da força, melhora do apetite e redução da sensibilidade dolorosa na boca e na língua.

A primeira alteração hematológica objetiva consiste no desaparecimento da morfologia megaloblástica da medula óssea. Com a correção da eritropoiese ineficaz, a concentração plasmática de ferro declina muito, pois o metal é utilizado na formação da hemoglobina. Essa queda é geralmente observada nas primeiras 48 h. A correção completa da maturação dos precursores na medula óssea, com produção de número aumentado de reticulócitos, começa aproximadamente no segundo ou terceiro dias e atinge um pico dentro de 3-5 dias. Quando a anemia é moderada a grave, o índice máximo de reticulócitos deve corresponder a 3-5 vezes o valor normal (*ou seja*, contagem dos reticulócitos de 20-40%). A capacidade da medula óssea de manter uma elevada taxa de produção é que determina a taxa de normalização do hematócrito. Pode não ser possível corrigir a anemia em pacientes com deficiência de ferro complicante, infecção ou outro estado inflamatório ou doença renal. Por conseguinte, é importante monitorar o índice de reticulócitos nas primeiras semanas. Se o índice não permanecer em níveis elevados enquanto o hematócrito estiver < 35%, será preciso determinar novamente as concentrações plasmáticas de ferro e ácido fólico, e o paciente precisará ser reavaliado para procurar alguma doença passível de inibir a resposta da medula óssea.

O grau e a taxa de melhora dos sinais e sintomas neurológicos dependem da gravidade e da duração das anormalidades. As anormalidades que estiveram presentes durante apenas alguns meses costumam desaparecer de modo relativamente rápido. É possível que nunca ocorra uma normalização total da função quando o defeito esteve presente durante muitos meses ou anos.

Terapia prolongada com vitamina B₁₂. Uma vez iniciada, a terapia com vitamina B₁₂ deve ser mantida durante toda a vida. Esse fato deve ser enfatizado ao paciente e à sua família, e deve ser estabelecido um sistema para garantir a continuidade das injeções mensais de cianocobalamina.

A injeção intramuscular de 100 µg de cianocobalamina a cada quatro semanas é suficiente para manter uma concentração plasmática normal de vitamina B₁₂ e um suprimento adequado para os tecidos. Os pacientes com sinais e sintomas neurológicos graves podem ser tratados com doses maiores de vitamina B₁₂ no período imediatamente após o estabelecimento do diagnóstico. Podem ser administradas doses de 100 µg/dia ou várias vezes por semana durante vários meses, na esperança de estimular uma recuperação mais rápida e mais completa. É importante monitorar as concentrações plasmáticas de vitamina B₁₂ e efetuar contagens do sangue periférico em intervalos de 3-6 meses para confirmar a eficácia da terapia. Por causa do possível desenvolvimento de refratoriedade à terapia a qualquer momento, a avaliação deve continuar por toda a vida do paciente. Estão disponíveis preparações intranasais para a manutenção após a normalização de pacientes deficientes da vitamina B₁₂ sem envolvimento do sistema nervoso ou como suplemento para deficiências da vitamina B₁₂ de várias etiologias.

Outros usos terapêuticos da vitamina B₁₂. A vitamina B₁₂ tem sido utilizada no tratamento de várias afecções, incluindo neuralgia do nervo trigêmeo, esclerose múltipla e outras neuropatias, vários distúrbios psiquiátricos, crescimento precário ou nutrição inadequada, e como “tônico” para os pacientes que se queixam de cansaço ou fadiga fácil. Mas, não existem evidências sobre a validade dessa terapia em qualquer uma das referidas condições. A terapia de manutenção com vitamina B₁₂ tem sido utilizada com aparente sucesso no tratamento de crianças com acidúria metilmalônica.

Ácido fólico

Química e funções metabólicas. A fórmula estrutural do ácido pteroilglutâmico (PteGlu) é mostrada na Figura 37-9. As principais partes da molécula incluem um anel de pteridina ligado por uma ponte de metileno ao ácido para-aminobenzoico, fixado ao ácido glutâmico por uma ligação amida. Enquanto o ácido pteroilglutâmico constitui a forma farmacêutica comum do ácido fólico, não é o principal congênere do folato nos alimentos nem a coenzima ativa para o metabolismo intracelular. Após absorção, o PteGlu é rapidamente reduzido nas posições 5, 6, 7 e 8 a ácido tetraidrofólico (H₄PteGlu) que passa a atuar como aceptor de várias unidades de um carbono. Tais unidades ligam-se às posições 5 ou 10 do anel de pteridina, ou podem fazer uma ponte entre esses átomos, formando um novo anel de cinco membros. As formas da coenzima mais importantes, sintetizadas por essas reações, estão relacionadas na Figura 37-9. Cada uma delas desempenha um papel específico no metabolismo intracelular, resumido em seguida (ver “Relações entre a vitamina B₁₂ e o ácido fólico” anteriormente, bem como a Figura 37-6).

Conversão da homocisteína em metionina. Essa reação necessita de CH₃H₄PteGlu como doador de metila e usa a vitamina B₁₂ como cofator. **Conversão da Serina em Glicina.** Tal reação requer tetraidrofolato como aceptor de um grupo metileno da serina e usa o fosfato de piridoxal como cofator. Resulta na formação de 5,10-CH₂H₄PteGlu, uma coenzima essencial para a síntese do timidilato.

Síntese do timidilato. O 5,10-CH₂H₄PteGlu doa um grupo metileno e equivalentes redutores ao desoxiuridilato para a síntese do timidilato — uma etapa que limita a velocidade na síntese do DNA.

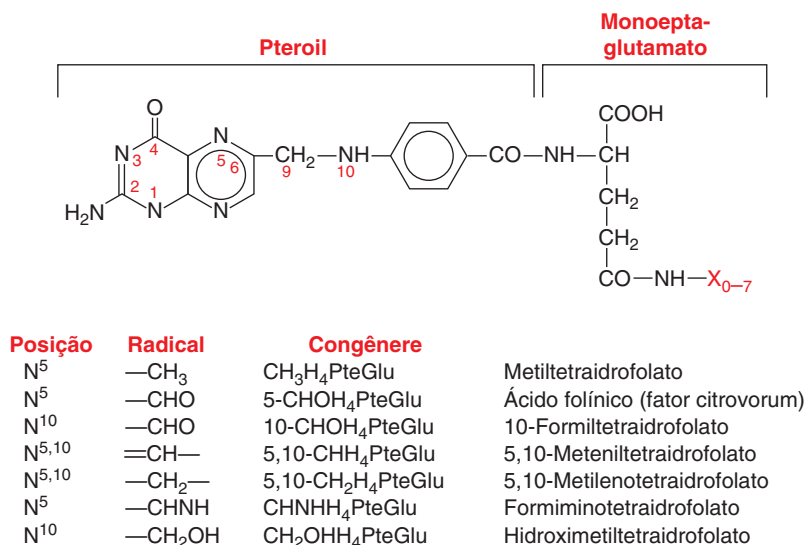


Figura 37-9 Estruturas e nomenclatura do ácido pteroilglutâmico (ácido fólico) e seus congêneres. O X representa resíduos adicionais de glutamato; os poliglutamatos constituem as formas ativas e de armazenamento da vitamina. O subscrito que designa o número de resíduos de glutamato é frequentemente omitido por ser variável.

Metabolismo da histidina. O H₄PteGlu também atua como aceptor de um grupo formimino na conversão do ácido formiminoglutâmico em ácido glutâmico.

Síntese das purinas. Duas etapas na síntese dos nucleotídeos de purina exigem a participação de 10-CH₂H₄PteGlu como o doador de grupo formila nas reações catalisadas pelas transformilases de ribotida: a formilação do ribonucleotídeo glicinamida e do ribonucleotídeo 5-aminoimidazol-4-carboxamida. Através dessas reações, os átomos de carbono nas posições 8 e 2, respectivamente, são incorporados ao anel de purina em formação.

Utilização ou geração de formato. Essa reação reversível usa H₄PteGlu e 10-CHOH₄PteGlu.

Necessidades diárias. Muitos alimentos são ricos em folatos, especialmente os vegetais verdes frescos, o fígado, a levedura e algumas frutas. Entretanto, o cozimento prolongado pode destruir até 90% do conteúdo de folato desses alimentos.

Em geral, a dieta padrão nos EUA fornece 50-500 µg de folato absorvível por dia, embora os indivíduos com alto consumo de vegetais frescos e carnes possam ingerir até 2 mg/dia. No adulto normal, a ingestão diária recomendada é de 400 µg; mulheres grávidas ou durante a lactação, e pacientes com altas taxas de renovação celular (como os pacientes com anemia hemolítica) podem necessitar de 500-600 µg ou mais por dia. Para a prevenção de defeitos do tubo neural, recomenda-se uma ingestão diária de pelo menos 400 µg de folato nos alimentos ou na forma de suplementos, começando um mês antes da gravidez e prosseguindo durante pelo menos o primeiro trimestre. A suplementação de folato também está sendo considerada para os pacientes com níveis plasmáticos elevados de homocisteína.

Absorção, distribuição e eliminação. A exemplo da deficiência de vitamina B₁₂, o diagnóstico e tratamento das deficiências de ácido fólico dependem do conhecimento das vias de transporte e do metabolismo intracelular da

vitamina (Figura 37-10). Os folatos presentes nos alimentos estão, em grande parte, na forma de poliglutamatos reduzidos, e a absorção requer o transporte e a ação de uma pteroilglutamil carboxipeptidase associada às membranas das células da mucosa. A mucosa do duodeno e da parte proximal do jejuno é rica em diidrofolato redutase e tem a capacidade de metilar a maior parte do folato reduzido que é absorvido ou todo ele. Como a maior parte da absorção ocorre na porção proximal do intestino delgado, não é rara a ocorrência de deficiência de folato quando o jejuno está doente. Tanto o espru não tropical quanto o espru tropical constituem causas comuns de deficiência de folato e anemia megaloblástica.

Uma vez absorvido, o folato é rapidamente transportado até os tecidos na forma de CH₃H₄PteGlu. Embora certas proteínas plasmáticas se liguem efetivamente aos derivados do folato, elas possuem maior afinidade por análogos não metilados. O papel dessas proteínas de ligação na homeostasia do folato não está esclarecido por completo. É possível detectar um aumento da capacidade de ligação na deficiência de folato e em certos estados mórbidos, como uremia, câncer e alcoolismo; todavia, o modo pelo qual a ligação afeta o transporte e o suprimento para os tecidos requer maior investigação.

Os alimentos e o ciclo entero-hepático da vitamina mantêm um suprimento constante de CH₃H₄PteGlu. O fígado reduz e metila ativamente o PteGlu (e H₂ ou H₄PteGlu) e, a seguir, transporta o CH₃H₄PteGlu na bile para reabsorção pelo intestino e suprimento subsequente aos tecidos. Essa via pode fornecer ≥ 200 µg de folato a cada dia para recirculação até os tecidos. A importância do ciclo entero-hepático é sugerida por estudos em animais que mostram rápida redução da concentração plasmática de folato após a drenagem da bile ou consumo de álcool, que aparentemente bloqueia a liberação de CH₃H₄PteGlu das células parenquimatosas hepáticas.

Deficiência de folato. Tal deficiência é uma complicação comum de doenças do intestino delgado que interfere na absorção do folato dos alimentos e na sua recirculação

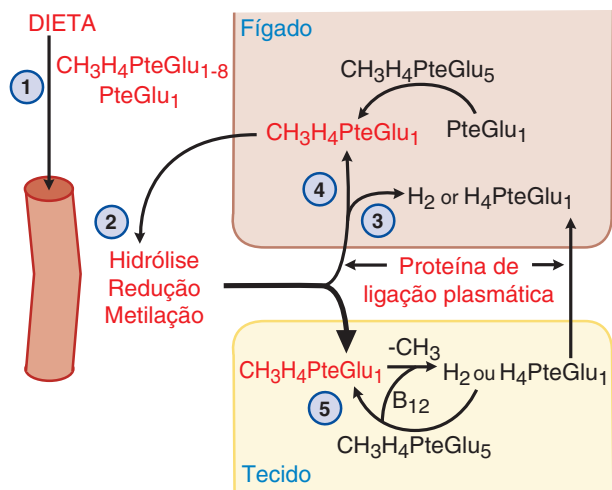


Figura 37-10 Absorção e distribuição dos derivados do folato. As fontes dietéticas de poliglutamatos de folato são hidrolisadas a monoglutamato, reduzidas e metiladas a $\text{CH}_3\text{H}_4\text{PteGlu}_1$ durante o transporte gastrointestinal. A deficiência de folato surge comumente de (1) suprimento dietético inadequado e (2) doença do intestino delgado. Em pacientes com uremia, alcoolismo ou hepatopatia, podem-se observar defeitos (3) na concentração das proteínas de ligação do folato no plasma e (4) no fluxo de $\text{CH}_3\text{H}_4\text{PteGlu}_1$ na bile para reabsorção e transporte até os tecidos (ciclo entero-hepático do folato). Por fim, a deficiência de vitamina B_{12} (5) “retém” o folato na forma de $\text{CH}_3\text{H}_4\text{PteGlu}_1$, diminuindo, assim, a disponibilidade de $\text{H}_4\text{PteGlu}_1$ para o seu papel essencial na síntese das purinas e pirimidinas.

através do ciclo entero-hepático. No alcoolismo agudo ou crônico, a ingestão diária de folato nos alimentos pode estar gravemente restrita, e o ciclo entero-hepático da vitamina pode ficar comprometido em consequência dos efeitos tóxicos do álcool sobre as células parenquimatosas do fígado, constituindo a causa mais comum de eritropoiese megaloblástica por deficiência de folato. Entretanto, é também a mais acessível à terapia, visto que a reinstauração de uma dieta normal é suficiente para superar o efeito do álcool. Os estados mórbidos que se caracterizam por elevada taxa de renovação celular, como as anemias hemolíticas, também podem ser complicados pela deficiência de folato. Além disso, os fármacos que inibem a diidrofolato redutase (p. ex., metotrexato e trimetoprima) ou que interferem na absorção e no armazenamento do folato nos tecidos (p. ex., certos anti-convulsivantes e anticoncepcionais orais) são capazes de reduzir a concentração plasmática de folato, podendo causar anemia megaloblástica (Scott e Weir, 1980).

A deficiência de folato tem sido implicada na incidência de defeitos do tubo neural, incluindo a espinha bífida, encefalocele e anencefalia. Isso é verdadeiro mesmo na ausência de anemia com deficiência de folato ou alcoolismo. Uma ingestão de folato inferior à quantidade adequada também pode resultar em elevações dos níveis plasmáticos de homocisteína (Green e Miller, 1999). Como mesmo a hiper-homocisteinemia moderada é considerada um fator de risco independente para coronariopatia e doença vascular

periférica, bem como para trombose venosa, o papel do folato como doador de metila na conversão da homocisteína em metionina está sendo alvo de maior atenção. Os pacientes heterozigotos para um ou outro defeito enzimático, e que apresentam níveis normais altos ou elevações moderadas da homocisteína plasmática podem melhorar com o uso de terapia com ácido fólico.

A deficiência de folato é reconhecida pelo seu impacto sobre o sistema hematopoiético. Como ocorre com a vitamina B_{12} , esse fato reflete maior necessidade associada às taxas elevadas de renovação celular. A anemia megaloblástica que resulta da deficiência de folato não pode ser diferenciada da causada pela deficiência de vitamina B_{12} . Essa descoberta já é esperada devido à via comum final dos principais papéis metabólicos intracelulares das duas vitaminas. Ao mesmo tempo, a deficiência de folato raramente ou nunca está associada a anormalidades neurológicas. Assim, a observação de anormalidades características na sensação de vibração e posição, bem como nas vias motoras e sensoriais, é incompatível com uma deficiência isolada de ácido fólico.

Após privação de folato, verifica-se o desenvolvimento de anemia megaloblástica muito mais rapidamente do que a que ocorre após interrupção da absorção de vitamina B_{12} (p. ex., cirurgia gástrica). Essa observação reflete o fato de que as reservas corporais de folato são limitadas. Embora a taxa de indução da eritropoiese megaloblástica possa variar, o estado de deficiência de folato pode aparecer dentro de 1-4 semanas conforme os hábitos dietéticos do indivíduo e as reservas da vitamina.

Esta deficiência é mais bem diagnosticada através da determinação do folato no plasma e nos eritrócitos. Todavia, foi proposta uma prova empírica de fosfato nos casos de suspeita de deficiência em virtude de sua relação custo-benefício favorável (Robinson e Mladenovic, 2001). Com efeito, a concentração plasmática de folato é extremamente sensível a mudanças no aporte dietético da vitamina e à influência de inibidores do metabolismo ou transporte do folato, como o álcool. As concentrações plasmáticas normais de folato variam de 9-45 nmol (4-20 ng/mL); < 9 nmol, considera-se a presença de deficiência de folato. A concentração plasmática de folato cai rapidamente para valores indicativos de deficiência em 24-48 h após o consumo contínuo de álcool (Eichner e Hillman, 1973). A concentração plasmática de folato é normalizada rapidamente uma vez interrompida a ingestão de álcool, mesmo se a medula óssea ainda estiver megaloblástica. Essas rápidas flutuações diminuem a utilidade clínica da concentração plasmática do folato. A quantidade de folato nos eritrócitos ou suficiência das reservas nos linfócitos (medida pelo teste de supressão com desoxiuridina) podem ser utilizadas no diagnóstico de deficiência prolongada de ácido fólico. A obtenção de um resultado positivo nesses testes mostra que a deficiência já devia estar presente por um tempo suficiente para permitir a produção de uma população de células com reservas deficientes de folato.

O ácido fólico é comercializado na forma de comprimidos orais contendo ácido pteroilglutâmico ou L-metilfolato, na forma de solução aquosa para injeção (5 mg/mL) e combinado com outras vitaminas e minerais. O ácido folínico (leucovorina cálcica, fator “citrovorum”) é o derivado 5-formil do ácido tetraidrofolico. Os principais usos terapêuticos do ácido folínico consistem em evitar a inibição da diidrofolato redutase como parte da terapia com metotrexato em altas doses, e em potencializar a fluoruracila no tratamento do câncer colorretal (Capítulo 61). Além disso, tem sido utilizado como antídoto para abolir a toxicidade de antagonistas do folato, como a pirimetamina ou trimetoprima. Embora possa ser utilizado no tratamento de qualquer estado de deficiência de folato, o ácido folínico não tem qualquer vantagem sobre o ácido fólico;

além disso, o seu custo é mais elevado, por isso não é recomendado. Uma única exceção é a anemia megaloblástica associada à deficiência congênita de diidrofolato redutase.

A leucovorina nunca deve ser utilizada no tratamento da anemia perniciosa ou de outras anemias megaloblásticas secundárias à deficiência de vitamina B₁₂. Conforme observado com o ácido fólico, seu uso pode resultar em uma resposta aparente do sistema hematopoiético; entretanto, a lesão neurológica poderá ocorrer ou progredir se já estiver presente. Ela é comercializada como comprimidos orais e produtos para infusão intravenosa.

Efeitos adversos. Houve relatos de casos raros de reações às injeções parenterais de ácido fólico e leucovorina. Deve-se ter cautela se o paciente tiver história de reação antes da administração do fármaco. O ácido fólico oral não é habitualmente tóxico. Mesmo com doses altas de até 15 mg/dia, não houve nenhum relato comprovado de efeitos colaterais. O ácido fólico em grandes quantidades pode anular o efeito antiepiléptico do fenobarbital, da fenitoína e da primidona, bem como aumentar a frequência de convulsões em crianças suscetíveis (Reynolds, 1968). Embora alguns estudos não tenham corroborado essas afirmações, o FDA recomenda que os comprimidos orais de ácido fólico sejam limitados a uma concentração de ≤ 1 mg.

Princípios gerais de terapia. O uso terapêutico do ácido fólico limita-se à prevenção e ao tratamento das deficiências da vitamina. Como no caso da terapia com vitamina B₁₂, o uso efetivo da vitamina depende do diagnóstico acurado e do conhecimento dos mecanismos que atuam em um estado mórbido específico. Devem-se respeitar os seguintes princípios gerais de terapia:

1. A administração profilática de ácido fólico só deverá ser iniciada se houver indicações bem definidas. Será necessária suplementação dietética quando houver uma necessidade que não possa ser suprida por uma dieta “normal”. A ingestão diária de uma preparação multivitamínica contendo 400-500 µg de ácido fólico tornou-se prática padrão antes e no decorrer da gravidez, a fim de reduzir a incidência de defeitos do tubo neural, bem como durante a lactação. Em mulheres com história pregressa de gravidez complicada por defeito do tubo neural, foi recomendada uma dose ainda maior de 4 mg (MRC *Vitamin Study Research Group*, 1991). Os pacientes submetidos à nutrição parenteral total devem receber suplementos de ácido fólico como parte do esquema de líquidos, pois as reservas hepáticas de folato são limitadas. Os pacientes adultos com doença caracterizada por alta renovação celular (p. ex., anemia hemolítica) geralmente necessitam de doses maiores, de 1 mg de ácido fólico administrado 1 ou 2 vezes/dia. A dose de 1 mg também tem sido utilizada no tratamento dos pacientes com níveis elevados de homocisteína.
2. Como no caso da deficiência de vitamina B₁₂, todo o paciente com deficiência de folato e anemia megaloblástica deve ser cuidadosamente avaliado para estabelecer a causa subjacente da deficiência. Essa avaliação

deve incluir os efeitos de medicações, a quantidade de álcool consumido, o histórico de viagem do paciente e a função do trato GI.

3. A terapia deve ser sempre a mais específica possível. Devem-se evitar as preparações multivitamínicas, a não ser que haja uma boa razão para se suspeitar de deficiência de várias vitaminas.
4. Deve-se ter em mente o perigo potencial de tratar incorretamente um paciente portador de deficiência de vitamina B₁₂ com ácido fólico. A administração de grandes doses de ácido fólico pode resultar em melhora aparente da anemia megaloblástica, visto que o PteGlu é convertido pela diidrofolato redutase em H₄PteGlu, transpondo o “aprisionamento” do metilfolato. Entretanto, a terapia com folato não impede nem alivia os defeitos neurológicos resultantes da deficiência de vitamina B₁₂, que podem progredir e tornar-se irreversíveis.

Tratamento do paciente muito enfermo. Conforme descrito detalhadamente na seção sobre a vitamina B₁₂, o tratamento do paciente muito enfermo com anemia megaloblástica deve começar com injeções intramusculares de vitamina B₁₂ e ácido fólico. Como o paciente necessita de terapia antes que se tenha estabelecido a causa exata da doença, é importante evitar o problema potencial de deficiência combinada de vitamina B₁₂ e ácido fólico. Quando o paciente apresenta deficiência de ambas as vitaminas, a terapia com apenas uma delas não produz uma resposta ótima. O espru não tropical de longa duração é um exemplo de doença em que é comum a ocorrência combinada de deficiência de vitamina B₁₂ e folato. Quando indicado, tanto a vitamina B₁₂ (100 µg) quanto o ácido fólico (1-5 mg) devem ser administrados por via intramuscular, e o paciente deve ser mantido com suplementos orais diários de 1-2 mg de ácido fólico durante 1-2 semanas.

Em geral, a administração oral de folato é satisfatória para os pacientes que não apresentam doença aguda, independentemente da causa do estado de deficiência. Mesmo o paciente com espru tropical ou não tropical e um defeito demonstrável na absorção de ácido fólico responderão adequadamente a essa terapia. As anormalidades na atividade da pteroil-γ-glutamil carboxipeptidase e na função das células da mucosa não impedirão a difusão passiva de quantidades suficientes de PteGlu através da barreira mucosa se a posologia for adequada, e a ingestão contínua de álcool ou de outros fármacos tampouco impedirá uma resposta terapêutica adequada. Os efeitos da maioria dos inibidores do transporte do folato ou da diidrofolato redutase são facilmente superados pela administração de doses farmacológicas da vitamina. O ácido folínico constitui a forma apropriada da vitamina para uso em protocolos de quimioterapia, incluindo o “resgate” do metotrexato (Capítulo 61). A deficiência grave de vitamina C representa talvez a única situação em que a administração oral de folato é ineficaz. Os pacientes com escorbuto podem apresentar anemia megaloblástica apesar da ingestão aumentada de folato e das concentrações normais ou elevadas da vitamina no plasma e nas células.

A resposta terapêutica pode ser monitorada pelo estudo do sistema hematopoiético de modo idêntico ao descrito para a vitamina B₁₂. Em 48 h após a instituição da terapia apropriada, a eritropoiese megaloblástica desaparece, e, à medida que a eritropoiese eficiente começa, a concentração plasmática de ferro cai para valores normais ou abaixo do normal. A contagem dos reticulócitos

começa a aumentar no segundo ou terceiro dia e atinge um pico entre 5-7 dias; o índice de reticulócitos reflete o estado proliferativo da medula óssea. Por fim, o hematócrito começa a aumentar durante a segunda semana.

É possível utilizar o padrão de recuperação como base para uma prova terapêutica. Para esse propósito, o paciente deve receber uma injeção parenteral diária de 50-100 µg de ácido fólico. A administração de doses > 100 µg/dia está associada ao risco de induzir a uma resposta hematopoiética em pacientes com deficiência de vitamina B₁₂, e a administração oral da vitamina pode não ser confiável devido à má absorção intestinal. Várias outras complicações também podem interferir na prova terapêutica. O paciente com espru e deficiência de outras vitaminas ou de ferro pode não responder em virtude desses problemas. Nos casos de alcoolismo, a presença de doença hepática, inflamação ou deficiência de ferro pode atenuar a resposta proliferativa da medula óssea e impedir a correção da anemia. Por esses motivos, a prova terapêutica para a avaliação do paciente com deficiência potencial de ácido fólico não obteve grande popularidade.

RESUMO CLÍNICO

Existem vários fatores de crescimento hematopoiéticos para uso clínico. A eritropoietina recombinante é rotineiramente administrada aos pacientes com anemia causada pela insuficiência renal, inflamação e associada ao câncer ou à terapia do câncer. Os fatores de crescimento de ação mais prolongada, que permitem esquemas posológicos menos frequentes, estão sendo cada vez mais utilizados. Um dos primeiros desses fatores é a nova proteína de estimulação da eritropoiese (NESP), produzida pela inserção de duas cadeias laterais do ácido siálico adicionais com ligação N na molécula de eritropoietina. Os fatores de crescimento mieloides (p. ex., GM-CSF e G-CSF) são utilizados para acelerar a recuperação dos granulócitos após terapia mielossupressora, ajudar a mobilizar as células-tronco hematopoiéticas no sangue periférico a fim de permitir sua coleta para transplante, e para aumentar o número de leucócitos maduros no sangue periférico, de modo que possam ser utilizados em pacientes com infecção maciça. Por fim, o desenvolvimento da IL-11 para uso na trombocitopenia e o uso experimental da trombopoietina ou imitações da molécula representam muitos dos mesmos avanços terapêuticos.

BIBLIOGRAFIA

- Abdel-Latif A, Bolli R, Zuba-Surma EK, *et al.* Granulocyte colony-stimulating factor therapy for cardiac repair after acute myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J*, **2008**, *156*: 216–226. e9.
- Agarwal R. Proinflammatory effects of iron sucrose in chronic kidney disease. *Kidney Int*, **2006**, *69*:1259–1263.
- Ajioka RS, Kushner JP. Clinical consequences of iron overload in hemochromatosis homozygotes. *Blood*, **2003**, *101*:3351–3353; discussion 3354–3358.
- Akashi K, Traver D, Miyamoto T, Weissman IL. A clonogenic common myeloid progenitor that gives rise to all myeloid lineages. *Nature*, **2000**, *404*:193–197.
- al-Momen, AK, al-Meshari A, al-Nuaim L, *et al.* Intravenous iron sucrose complex in the treatment of iron deficiency anemia during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, **1996**, *69*:21–24.
- Archimbaud E, Ottmann OG, Yin JA, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled study with pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor (PEG-rHuMGDF) as an adjunct to chemotherapy for adults with de novo acute myeloid leukemia. *Blood*, **1999**, *94*:3694–3701.
- Aronoff GR, Bennett WM, Blumenthal S, *et al.* Iron sucrose in hemodialysis patients: Safety of replacement and maintenance regimens. *Kidney Int*, **2004**, *66*:1193–1198.
- Auerbach M, Al Talib K. Low-molecular weight iron dextran and iron sucrose have similar comparative safety profiles in chronic kidney disease. *Kidney Int*, **2008**, *73*:528–530.
- Balakrishnan VS, Rao M, Kausz AT, *et al.* Physicochemical properties of ferumoxytol, a new intravenous iron preparation. *Eur J Clin Invest*, **2009**, *39*:489–496.
- Basser RL, Underhill C, Davis I, *et al.* Enhancement of platelet recovery after myelosuppressive chemotherapy by recombinant human megakaryocyte growth and development factor in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol*, **2000**, *18*:2852–2861.
- Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, *et al.* Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA*, **2008**, *299*:914–924.
- Besarab A, Bolton WK, Browne JK, *et al.* The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med*, **1998**, *339*:584–590.
- Besarab A, Kaiser JW, Frinak S. A study of parental iron regimens in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, **1999**, *34*:21–28.
- Beutler E. History of iron in medicine. *Blood Cells Mol Dis*, **2002**, *29*:297–308.
- Bodemar G, Kechagias S, Almer S, Danielson BG. Treatment of anaemia in inflammatory bowel disease with iron sucrose. *Scand J Gastroenterol*, **2004**, *39*:454–458.
- Bohlius J, Brilliant C, Clarke M, *et al.* Recombinant human erythropoiesis stimulating agents in cancer patients: Individual patient data meta-analysis on behalf of the EPOIPD meta-analysis collaborative group. *Blood*, **2008**, *112*:1ba–6.
- Bolwell B, Vredenburgh J, Overmoyer B, *et al.* Phase 1 study of pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor (PEG-rHuMGDF) in breast cancer patients after autologous peripheral blood progenitor cell (PBPC) transplantation. *Bone Marrow Transplant*, **2000**, *26*:141–145.
- Brandt SJ, Peters WP, Atwater SK, *et al.* Effect of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on hematopoietic reconstitution after high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. *N Engl J Med*, **1988**, *318*:869–876.
- Bussell JB, Cheng G, Saleh MN, *et al.* Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*, **2007**, *357*:2237–2247.
- Casadevall N. Pure red cell aplasia and anti-erythropoietin antibodies in patients treated with epoetin. *Nephrol Dial Transplant*, **2003**, *18* (suppl 8):viii37–41.
- Clark SF. Iron deficiency anemia: Diagnosis and management. *Curr Opin Gastroenterol*, **2009**, *25*:122–128.
- Conrad ME, Umbreit JN. Pathways of iron absorption. *Blood Cells Mol Dis*, **2002**, *29*:336–355.
- Crawford J. Neutrophil growth factors. *Curr Hematol Rep*, **2002**, *1*:95–102.

- Dallman PR. Manifestations of iron deficiency. *Semin Hematol*, **1982**, 19:19–30.
- Dallman PR, Siimes MA, Stekel A. Iron deficiency in infancy and childhood. *Am J Clin Nutr*, **1980**, 33:86–118.
- de Bie P, Muller P, Wijmenga C, Klomp LW. Molecular pathogenesis of Wilson and Menkes disease: correlation of mutations with molecular defects and disease phenotypes. *J Med Genet*, **2007**, 44:673–688.
- De Domenico I, Nemeth E, Nelson JM, *et al*. The hepcidin-binding site on ferroportin is evolutionarily conserved. *Cell Metab*, **2008**, 8:146–156.
- Du XX, Williams DA. Interleukin-11: A multifunctional growth factor derived from the hematopoietic microenvironment. *Blood*, **1994**, 83:2023–2030.
- Dunlap WM, James GW 3rd, Hume DM. Anemia and neutropenia caused by copper deficiency. *Ann Intern Med*, **1974**, 80:470–476.
- Eichner ER, Hillman RS. Effect of alcohol on serum folate level. *J Clin Invest*, **1973**, 52:584–591.
- Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, *et al*. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial. *N Engl J Med*, **1987**, 316:73–78.
- Faich G, Strobos J. Sodium ferric gluconate complex in sucrose: Safer intravenous iron therapy than iron dextrans. *Am J Kidney Dis*, **1999**, 33:464–470.
- Feder JN, Gnirke A, Thomas W, *et al*. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet*, **1996**, 13:399–408.
- Fernandez-Banares F, Monzon H, Forne M. A short review of malabsorption and anemia. *World J Gastroenterol*, **2009**, 15:4644–4652.
- Fibbe WE, Heemskerk DP, Laterveer L, *et al*. Accelerated reconstitution of platelets and erythrocytes after syngeneic transplantation of bone marrow cells derived from thrombopoietin pretreated donor mice. *Blood*, **1995**, 86: 3308–3313.
- Finberg KE. Iron-refractory iron deficiency anemia. *Semin Hematol*, **2009**, 46:378–386.
- Finch CA, Huebers H. Perspectives in iron metabolism. *N Engl J Med*, **1982**, 306:1520–1528.
- Fischl M, Galpin JE, Levine JD, *et al*. Recombinant human erythropoietin for patients with AIDS treated with zidovudine. *N Engl J Med*, **1990**, 322:1488–1493.
- Galy B, Ferring-Appel D, Kaden S, *et al*. Iron regulatory proteins are essential for intestinal function and control key iron absorption molecules in the duodenum. *Cell Metab*, **2008**, 7:79–85.
- Gambling L, Andersen HS, McArdle HJ. Iron and copper, and their interactions during development. *Biochem Soc Trans*, **2008**, 36:1258–1261.
- Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood*, **2003**, 102:783–788.
- Ganz T. Iron homeostasis: Fitting the puzzle pieces together. *Cell Metab*, **2003**, 7:288–290.
- Ganz T, Nemeth E. Iron sequestration and anemia of inflammation. *Semin Hematol*, **2009**, 46:387–393.
- Garrick MD, Garrick LM. Cellular iron transport. *Biochim Biophys Acta*, **2009**, 1790:309–325.
- Gerhartz HH, Engelhard M, Meusers P, *et al*. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as adjunct to induction treatment of high-grade malignant non-Hodgkin's lymphomas. *Blood*, **1993**, 82:2329–2339.
- Goodnough LT, Rudnick S, Price TH, *et al*. Increased preoperative collection of autologous blood with recombinant human erythropoietin therapy. *N Engl J Med*, **1989**, 321:1163–1168.
- Goodnough LT, Skikne B, Brugnara C. Erythropoietin, iron, and erythropoiesis. *Blood*, **2000**, 96:823–833.
- Goodwin RG, Lupton S, Schmierer A, *et al*. Human interleukin 7: molecular cloning and growth factor activity on human and murine B-lineage cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, **1989**, 86:302–306.
- Gough NM, Gough J, Metcalf D, *et al*. Molecular cloning of cDNA encoding a murine hematopoietic growth regulator, granulocyte-macrophage colony stimulating factor. *Nature*, **1984**, 309:763–767.
- Gordeuk VR, Sergueeva AI, Miasnikova GY, *et al*. Congenital disorder of oxygen sensing: Association of the homozygous Chuvash polycythemia VHL mutation with thrombosis and vascular abnormalities but not tumors. *Blood*, **2004**, 103:3924–3932.
- Grabstein KH, Eisenman J, Shanebeck K, *et al*. Cloning of a T cell growth factor that interacts with the β chain of the interleukin-2 receptor. *Science*, **1994**, 264:965–968.
- Graham GG, Cordano A. Copper deficiency in human subjects. In: *Trace Elements in Human Health and Diseases, Zinc and Copper*, Academic Press, New York, 1976.
- Grebe G, Martinez-Torres C, Layrisse M. Effect of meals and ascorbic acid on the absorption of a therapeutic dose of iron as ferrous and ferric salts. *Curr Ther Res Clin Exp*, **1975**, 17: 382–397.
- Green R, Miller JW. Folate deficiency beyond megaloblastic anemia: Hyperhomocysteinemia and other manifestations of dysfunctional folate status. *Semin Hematol*, **1999**, 36:47–64.
- Haas R, Ho AD, Bredthauer U, *et al*. Successful autologous transplantation of blood stem cells mobilized with recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Exp Hematol*, **1990**, 18:94–98.
- Hahn PF. The use of radioactive isotopes in the study of iron and hemoglobin metabolism and the physiology of the erythrocyte. *Adv Biol Med Phys*, **1948**, 1 (1 vol.):287–319.
- Hakami N, Neiman PE, Canellos GP, Lazerson J. Neonatal megaloblastic anemia due to inherited transcobalamin II deficiency in two siblings. *N Engl J Med*, **1971**, 285:1163–1170.
- Hammond WPT, Price TH, Souza LM, Dale DC. Treatment of cyclic neutropenia with granulocyte colony-stimulating factor. *N Engl J Med*, **1989**, 320:1306–1311.
- Harker LA. Physiology and clinical applications of platelet growth factors. *Curr Opin Hematol*, **1999**, 6:127–134.
- Hayat A. Safety issues with intravenous iron products in the management of anemia in chronic kidney disease. *Clin Med Res*, **2008**, 6:93–102.
- Henke M, Laszig R, Rube C, *et al*. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: Randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, **2003**, 362:1255–1260.
- Hoffbrand AV, Herbert V. Nutritional anemias. *Semin Hematol*, **1999**, 36:13–23.
- Hoffman HN 2nd, Phyliky RL, Fleming CR. Zinc-induced copper deficiency. *Gastroenterology*, **1988**, 94:508–512.
- Huang E, Nocka K, Beier DR, *et al*. The hematopoietic growth factor KL is encoded by the Sl locus and is the ligand of the c-kit receptor, the gene product of the W locus. *Cell*, **1990**, 63:225–233.
- Hubel K, Carter RA, Liles WC, *et al*. Granulocyte transfusion therapy for infections in candidates and recipients of HPC transplantation: A comparative analysis of feasibility and outcome for community donors versus related donors. *Transfusion*, **2002**, 42:1414–1421.
- Jelkmann W. The enigma of the metabolic fate of circulating erythropoietin (Epo) in view of the pharmacokinetics of the recombinant drugs rhEpo and NESP. *Eur J Haematol*, **2002**, 69:265–274.
- Kaplan T, O'Mara NB, Singh AK, *et al*. Ferric gluconate reduces epoetin requirements in hemodialysis patients with elevated ferritin. *J Am Soc Nephrol*, **2008**, 19:372–379.

- Kaufman JS, Reda DJ, Fye CL, *et al.* Subcutaneous compared with intravenous epoetin in patients receiving hemodialysis. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Erythropoietin in Hemodialysis Patients. *N Engl J Med*, **1998**, 339:578–583.
- Kaushansky K. Thrombopoietin. *N Engl J Med*, **1998**, 339:746–754. Kawasaki ES, Ladner MB, Wang AM, *et al.* Molecular cloning of a complementary DNA encoding human macrophage-specific colony-stimulating factor (CSF-1). *Science*, **1985**, 230:291–296.
- Kim BE, Nevitt T, Thiele DJ. Mechanisms for copper acquisition, distribution and regulation. *Nat Chem Biol*, **2008**, 4:176–185.
- Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, *et al.* Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: A double-blind randomised controlled trial. *Lancet*, **2008**, 371:395–403.
- Kuter DJ, Goodnough LT, Romo J, *et al.* Thrombopoietin therapy increases platelet yields in healthy platelet donors. *Blood*, **2001**, 98:1339–1345.
- Lalioi V, Muruais G, Tsuchiya Y, *et al.* Molecular mechanisms of copper homeostasis. *Front Biosci*, **2009**, 14:4878–4903.
- Laurell CB. What is the function of transferrin in plasma? *Blood*, **1951**, 6:183–187.
- Li J, Yang C, Xia Y, *et al.* Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoietin. *Blood*, **2001**, 98:3241–3248.
- Lieschke GJ, Burgess AW. Granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (2). *N Engl J Med*, **1992**, 327:99–106.
- Linz R, Lutsenko S. Copper-transporting ATPases ATP7A and ATP7B: cousins, not twins. *J Bioenerg Biomembr*, **2007**, 39:403–407.
- Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JW, *et al.* Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*, **2001**, 19:2865–2874.
- Lok S, Kaushansky K, Holly RD, *et al.* Cloning and expression of murine thrombopoietin cDNA and stimulation of platelet production in vivo. *Nature*, **1994**, 369:565–568.
- Macdougall IC. Pure red cell aplasia with anti-erythropoietin antibodies occurs more commonly with one formulation of epoetin alfa than another. *Curr Med Res Opin*, **2004**, 20: 83–86.
- Maxwell PH, Pugh CW, Ratcliffe PJ. The pVHL-hIF-1 system. A key mediator of oxygen homeostasis. *Adv Exp Med Biol*, **2001**, 502:365–376.
- McLean E, Cogswell M, Egli I, *et al.* Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993–2005. *Public Health Nutr*, **2009**, 12:444–454.
- Monsen ER, Hallberg L, Layrisse M, *et al.* Estimation of available dietary iron. *Am J Clin Nutr*, **1978**, 31:134–141.
- Moskowitz CH, Stiff P, Gordon MS, *et al.* Recombinant methionyl human stem cell factor and filgrastim for peripheral blood progenitor cell mobilization and transplantation in non-Hodgkin's lymphoma patients—results of a phase I/II trial. *Blood*, **1997**, 89:3136–3147.
- MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: Results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet*, **1991**, 338:131–137.
- Nakorn TN, Miyamoto T, Weissman IL. Characterization of mouse clonogenic megakaryocyte progenitors. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **2003**, 100:205–210.
- Neben TY, Loebelenz J, Hayes L, *et al.* Recombinant human interleukin-11 stimulates megakaryocytopoiesis and increases peripheral platelets in normal and splenectomized mice. *Blood*, **1993**, 81:901–908.
- Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, *et al.* IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest*, **2004**, 113: 1271–1276.
- Nemunaitis J, Singer JW, Buckner CD, *et al.* Use of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in graft failure after bone marrow transplantation. *Blood*, **1990**, 76:245–253.
- Owen WF Jr. Optimizing the use of parenteral iron in end-stage renal disease patients: Focus on issues of infection and cardiovascular disease. Introduction. *Am J Kidney Dis*, **1999**, 34:S1–2.
- Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem*, **2001**, 276:7806–7810.
- Percy MJ, Beer PA, Campbell G, *et al.* Novel exon 12 mutations in the HIF2A gene associated with erythrocytosis. *Blood*, **2008**, 111:5400–5402.
- Reynolds EH. Mental effects of anticonvulsants and folic acid metabolism. *Brain*, **1968**, 91:197–214.
- Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH, *et al.* Use of epoetin in patients with cancer: Evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *Blood*, **2002**, 100: 2303–2320.
- Robinson AR, Mladenovic J. Lack of clinical utility of folate levels in the evaluation of macrocytosis or anemia. *Am J Med*, **2001**, 110:88–90.
- Scott JM, Weir DG. Drug-induced megaloblastic change. *Clin Haematol*, **1980**, 9:587–606.
- Sengel G, Horl WH, Sunder-Plassmann G. Intravenous iron therapy: Well-tolerated, yet not harmless. *Eur J Clin Invest*, **2005**, 35 (suppl 3):46–51.
- Sheridan WP, Begley CG, Juttner CA, *et al.* Effect of peripheral-blood progenitor cells mobilised by filgrastim (G-CSF) on platelet recovery after high-dose chemotherapy. *Lancet*, **1992**, 339:640–644.
- Silverstein SB, Rodgers GM. Parenteral iron therapy options. *Am J Hematol*, **2004**, 76:74–78.
- Skibeli V, Nissen-Lie G, Torjesen P. Sugar profiling proves that human serum erythropoietin differs from recombinant human erythropoietin. *Blood*, **2001**, 98:3626–3634.
- Solomon LR. Disorders of cobalamin (vitamin B12) metabolism: Emerging concepts in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev*, **2007**, 21:113–130.
- Solomon LR, Hillman RS. Vitamin B6 metabolism in anaemic and alcoholic man. *Br J Haematol*, **1979**, 41:343–356.
- Solomon LR, Hillman RS. Vitamin B6 metabolism in human red cells. I. Variations in normal subjects. *Enzyme*, **1978**, 23:262–273.
- Solomon LR, Hillman RS. Vitamin B6 metabolism in idiopathic sideroblastic anaemia and related disorders. *Br J Haematol*, **1979**, 42:239–253.
- Tepler I, Elias L, Smith JW 2nd, *et al.* A randomized placebo-controlled trial of recombinant human interleukin-11 in cancer patients with severe thrombocytopenia due to chemotherapy. *Blood*, **1996**, 87:3607–3614.
- Teramura M, Kobayashi S, Hoshino S, *et al.* Interleukin-11 enhances human megakaryocytopoiesis in vitro. *Blood*, **1992**, 79:327–331.
- Uriu-Adams JY, Keen CL. Copper, oxidative stress, and human health. *Mol Aspects Med*, **2005**, 26:268–298.
- Vadhan-Raj S, Verschraegen CF, Bueso-Ramos C, *et al.* Recombinant human thrombopoietin attenuates carboplatin-induced severe thrombocytopenia and the need for platelet transfusions in patients with gynecologic cancer. *Ann Intern Med*, **2000**, 132:364–368.
- Varela-Moreiras G, Murphy MM, Scott JM. Cobalamin, folic acid, and homocysteine. *Nutr Rev*, **2009**, 67 Suppl 1:S69–72.
- Weinreb K, Salm R, Greenberg G. Intramuscular injections of iron compounds and oncogenesis in man. *Br Med J*, **1978**, 1: 683–685.

- Weisbart RH, Kwan L, Golde DW, Gasson JC. Human GM-CSF primes neutrophils for enhanced oxidative metabolism in response to the major physiological chemoattractants. *Blood*, **1987**, 69:18–21.
- Weissbach H. The isolation of the vitamin B12 coenzyme and the role of the vitamin in methionine synthesis. *J Biol Chem*, **2008**, 283:23497–23504.
- Welte K, Platzer E, Lu L, *et al.* Purification and biochemical characterization of human pluripotent hematopoietic colony-stimulating factor. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **1985**, 82: 1526–1530.
- Wish JB. Intravenous iron: Not just for hemodialysis patients anymore. *Perit Dial Int*, **2008**, 28:126–129.
- Wong GG, Witek JS, Temple PA, *et al.* Human GM-CSF: Molecular cloning of the complementary DNA and purification of the natural and recombinant proteins. *Science*, **1985**, 228:810–815.
- Wrighting DM, Andrews NC. Iron homeostasis and erythropoiesis. *Curr Top Dev Biol*, **2008**, 82:141–167.
- Yang YC, Ciarletta AB, Temple PA, *et al.* Human IL-3 (multi-CSF): identification by expression cloning of a novel hematopoietic growth factor related to murine IL-3. *Cell*, **1986**, 47:3–10.
- Zager RA, Johnson AC, Hanson SY. Parenteral iron nephrotoxicity: Potential mechanisms and consequences. *Kidney Int*, **2004**, 66:144–156.
- Zanen AL, Adriaansen HJ, van Bommel EF, *et al.* ‘Oversaturation’ of transferrin after intravenous ferric gluconate (Ferrlecit(R)) in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, **1996**, 11:820–824.
- Zidar BL, Shadduck RK, Zeigler Z, Winkelstein A. Observations on the anemia and neutropenia of human copper deficiency. *Am J Hematol*, **1977**, 3:177–185.

Seção V

Hormônios e seus antagonistas

- | | |
|---------------------|---|
| Capítulo 38. | Introdução à endocrinologia: o eixo hipotálamo-hipófise / 1103 |
| Capítulo 39. | Tireoide e fármacos antitireoidianos / 1129 |
| Capítulo 40. | Estrogênios e progestogênios / 1163 |
| Capítulo 41. | Androgênios / 1195 |
| Capítulo 42. | ACTH, esteroides suprarrenais e farmacologia do córtex suprarrenal / 1209 |
| Capítulo 43. | Pâncreas endócrino e farmacoterapia do diabetes melito e da hipoglicemia / 1237 |
| Capítulo 44. | Fármacos que afetam a homeostasia dos íons minerais e a renovação óssea / 1275 |

38

Capítulo

Introdução à endocrinologia: o eixo hipotálamo-hipófise

Keith L. Parker e
Bernard P. Schimmer

ENDOCRINOLOGIA E HORMÔNIOS: CONCEITOS GERAIS

A endocrinologia analisa a biossíntese dos hormônios e seus locais de produção, bem como os locais e os mecanismos de sua ação e interação. O termo *hormônio* origina-se do grego e refere-se, classicamente, aos mensageiros químicos que circulam nos líquidos corporais e que produzem efeitos específicos sobre células distantes de seus pontos de origem. As principais funções dos hormônios consistem na regulação do armazenamento, da produção e da utilização da energia, na adaptação a novos ambientes e condições de estresse, na facilitação do crescimento e desenvolvimento e na maturação e função do sistema reprodutor. Embora os hormônios fossem originalmente definidos como produtos de glândulas sem ductos, percebemos, hoje, que muitos órgãos que não eram classicamente considerados como “endócrinos” (p. ex., o coração, os rins, o trato GI, os adipócitos e o encéfalo) sintetizam e secretam hormônios que desempenham funções fisiológicas essenciais; muitos desses hormônios são hoje empregados para diagnóstico ou terapeuticamente em medicina clínica. Além disso, o campo da endocrinologia expandiu-se para incluir as ações de fatores de crescimento que atuam por meio de mecanismos autócrinos e parácrinos, a influência dos neurônios — particularmente os do hipotálamo — que regulam a função endócrina e as interações recíprocas das citocinas e de outros componentes do sistema imune com o sistema endócrino.

Conforme discutido no Capítulo 3, os hormônios geralmente exercem suas ações sobre células alvo por meio de um grande número de receptores, incluindo os GPCR que atravessam sete vezes a membrana, as tirosinocinasas e guanililciclases que atravessam uma vez a membrana, os receptores de citocinas, os canais iônicos ativados por ligantes e os fatores de transcrição nucleares. Em termos conceptuais, é útil dividir os hormônios em duas classes: os que atuam predominantemente através de receptores nucleares, para modular a transcrição nas células alvo, e aqueles que tipicamente atuam através

de receptores de membrana para exercer efeitos rápidos sobre vias de transdução de sinais. Os hormônios esteroides, os hormônios tireoidianos e a vitamina D pertencem à primeira classe, e os hormônios peptídicos e constituídos de aminoácidos são geralmente incluídos na segunda classe. Os receptores para ambas as classes de hormônios proporcionam alvos para um grupo diversificado de compostos que estão entre os fármacos mais amplamente usados em medicina clínica.

DISTÚRBIOS DA REGULAÇÃO ENDÓCRINA

Em virtude de seus potentes efeitos, os níveis circulantes de hormônios são, em geral, estreitamente regulados dentro de uma faixa normal. As estratégias fisiológicas usadas para manter os níveis apropriados de hormônios abrangem desde estratégias relativamente simples, envolvendo mecanismos diretos de retroalimentação e anteroalimentação (p. ex., a secreção de paratormônio pelas glândulas paratireoides está inversamente relacionada com a concentração sérica de Ca^{2+} , que é percebida por um GPCR, denominado receptor sensor de Ca^{2+} ; Capítulo 44), até aquelas mais complexas, que envolvem interações recíprocas entre o hipotálamo, a adeno-hipófise e as glândulas endócrinas (ver a seção “O Eixo Endócrino Hipotálamo-Hipófise”).

Independentemente do mecanismo envolvido, a regulação normal pode ser alterada em estados patológicos, quando determinado hormônio é produzido em excesso ou em quantidades deficientes, ou quando seus mecanismos de sinalização estão comprometidos. A compreensão da regulação normal e das ações dos vários hormônios é fundamental tanto para o diagnóstico quanto para o tratamento desses distúrbios endócrinos. Os Capítulos 38 a 44 descrevem os diferentes órgãos endócrinos e os fármacos que são utilizados para afetar suas funções ou simular ou bloquear seus produtos hormonais.

O EIXO ENDÓCRINO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE

Muitos dos hormônios endócrinos clássicos (p. ex., cortisol, hormônio tireoidiano, esteroides sexuais, hormônio do crescimento) são regulados por interações recíprocas complexas entre o hipotálamo, a adeno-hipófise e as glândulas endócrinas (Quadro 38-1). Essas interações permitem um controle preciso sobre os níveis de hormônios circulantes, bem como proporcionam um meio de alterar os níveis hormonais em circunstâncias fisiológicas ou patológicas especiais.

A organização básica do eixo endócrino hipotálamo-hipófise está resumida na Figura 38-1. Grupos distintos de neurônios hipotalâmicos produzem diferentes hormônios de liberação, que são transportados por meio de axônios até a eminência mediana. Quando estimulados, esses neurônios secretam seus respectivos hormônios de liberação hipotalâmicos no plexo hipotalâmico-adeno-hipofisário, que flui para a adeno-hipófise. Os hormônios de liberação hipotalâmicos ligam-se a receptores de membrana em subgrupos específicos de células hipofisárias e estimulam a secreção dos hormônios hipofisários correspondentes. Os hormônios hipofisários, que podem ser considerados como sinais dominantes, circulam então até as glândulas endócrinas alvo, onde também ativam receptores específicos para estimular a síntese e a secreção dos hormônios endócrinos alvo. Por isso, essas interações representam uma regulação por anteroalimentação, em que os hormônios dominantes (sinais) estimulam a produção de hormônios alvo pelos órgãos endócrinos.

Superposta a essa regulação por anteroalimentação positiva está a regulação por retroalimentação negativa, que permite o controle preciso dos níveis hormonais. As Figuras 38-2 e 38-7 fornecem exemplos dessa regulação por retroalimentação negativa. Tipicamente, o hormônio

alvo endócrino circula tanto para o hipotálamo quanto para a hipófise, onde atua, através de receptores específicos, para inibir a produção e a secreção de seu hormônio de liberação hipotalâmico e de hormônio regulador hipofisário, regulando rigorosamente os níveis de hormônios alvo. Além disso, outras regiões cerebrais possuem aferências para os neurônios de liberação hipotalâmicos, integrando ainda mais a regulação dos níveis hormonais em resposta a diversos estímulos.

A compreensão dessa regulação facilita o diagnóstico e o tratamento de diversas doenças endócrinas. Os estados de deficiência endócrina podem ser divididos naqueles com comprometimento da função no nível da glândula endócrina alvo (doença primária, como é o caso da destruição autoimune das glândulas suprarrenais ou da tireoide) e naquelas com defeitos no nível da hipófise e/ou do hipotálamo, que comprometem a liberação do hormônio trófico hipofisário para a sua glândula alvo (doença secundária/terciária). Na *hipofunção primária*, a produção do hormônio endócrino alvo está comprometida; entretanto, o hipotálamo e a hipófise percebem a diminuição da inibição por retroalimentação, e a adeno-hipófise passa a secretar níveis do hormônio sinal mais altos do que o normal. Na *hipofunção secundária*, tanto o hormônio sinal quanto o hormônio alvo têm seus níveis abaixo da faixa normal.

De forma semelhante, o excesso de hormônios pode resultar de distúrbios primários nas glândulas endócrinas alvo (p. ex., tumor hiperfuncionante do córtex suprarrenal que secreta quantidades excessivas de cortisol) ou de distúrbios secundários na hipófise (p. ex., adenoma hipofisário de corticotropos, que secreta corticotropina em excesso, o estimulador predominante da biossíntese de glicocorticoides suprarrenais). Mais uma vez, o conhecimento dos níveis do hormônio sinal da hipófise e do hormônio alvo permite ao médico identificar o local do distúrbio endócrino.

Quadro 38-1

Hormônios que integram o eixo endócrino hipotálamo-hipófise

HORMÔNIO DE LIBERAÇÃO HIPOTALÂMICO	HORMÔNIO (SINAL) TRÓFICO HIPOFISÁRIO	HORMÔNIO(S)-ALVO
Hormônio de liberação do hormônio do crescimento (GHRH)	Hormônio do crescimento (GH)	IGF-1
Somatostatina (SST) ^a	Hormônio do crescimento	—
Dopamina (DA) ^b	Prolactina	Cortisol/DHEA
Hormônio de liberação da corticotropina (CRH)	Corticotropina	Hormônio tireoidiano
Hormônio de liberação da tireotropina (TRH)	Hormônio tireoestimulante (TSH)	Estrogênio
Hormônio de liberação das gonadotropinas (GnRH)	Hormônio folículo-estimulante (FSH)	Progesterona/Estrogênio (m)
	Hormônio luteinizante (LH)	Testosterona (h)

^aA somatostatina inibe a liberação de hormônio do crescimento.

^bA dopamina inibe a liberação de prolactina.

IGF-1, fator de crescimento insulino-símile 1; DHEA, deidroepiandrosterona; m, mulher; h, homem.

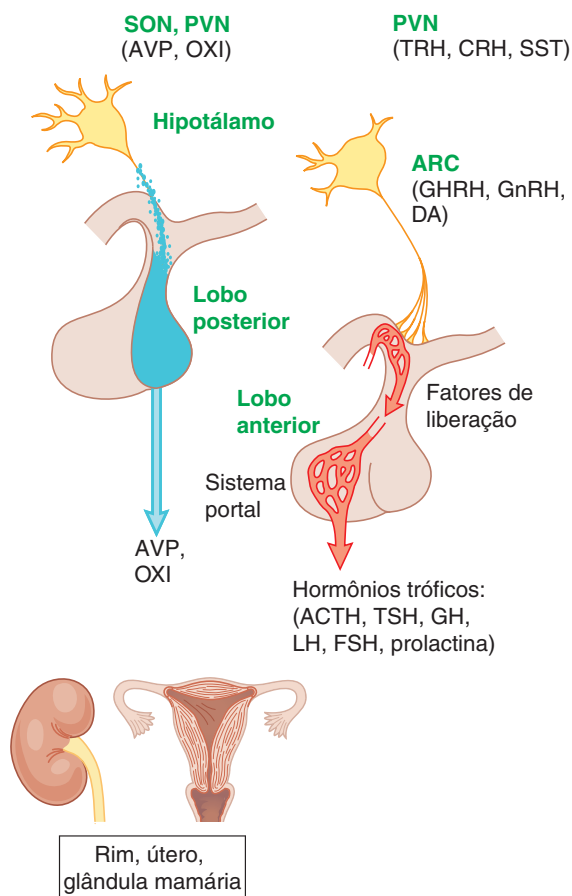


Figura 38-1 Organização da adeno-hipófise e da neuro-hipófise. Os neurônios hipotalâmicos nos núcleos supraóptico (SON) e paraventricular (PVN) sintetizam arginina vasopressina (AVP) e ocitocina (OXI). A maior parte de seus axônios projeta-se diretamente na neuro-hipófise, a partir da qual a AVP e a OXI são secretadas na circulação sistêmica para regular seus tecidos alvo. Os neurônios que regulam o lobo anterior estão agrupados na parte mediobasal do hipotálamo, incluindo os núcleos PVN e arqueado (ARC). Secretam hormônios de liberação hipotalâmicos, que alcançam a adeno-hipófise através do sistema porta hipotálamico-adenohipofisário, estimulando populações distintas de células hipofisárias. Por sua vez, essas células secretam os hormônios (sinais) tróficos, que regulam os órgãos endócrinos e outros tecidos. Ver o Quadro 38-1 para abreviaturas.

HORMÔNIOS HIPOFISÁRIOS E SEUS FATORES DE LIBERAÇÃO HIPOTALÂMICOS

Os hormônios peptídicos da adeno-hipófise são essenciais para a regulação do crescimento e do desenvolvimento, para a reprodução, para as respostas ao estresse e para o metabolismo intermediário. Sua síntese e sua secreção são controladas por hormônios hipotalâmicos e por hormônios dos órgãos endócrinos periféricos. A sua secreção também é afetada por grande número de estados mórbidos, bem como por um grupo diversificado de fármacos. As interações complexas entre o

hipotálamo, a hipófise e as glândulas endócrinas alvo fornecem exemplos primorosos da regulação integrada por retroalimentação, conforme descrito anteriormente. No contexto clínico, a melhor compreensão dos mecanismos envolvidos nessas interações proporciona uma base racional para o diagnóstico e o tratamento dos distúrbios endócrinos, bem como para se preverem alguns dos efeitos adversos dos fármacos que afetam o sistema endócrino. Além disso, a elucidação das estruturas dos hormônios da adeno-hipófise e dos hormônios de liberação hipotalâmicos e os avanços realizados na química das proteínas e na biologia molecular tornaram possível a produção de agonistas e antagonistas peptídicos sintéticos, que têm importantes aplicações diagnósticas e terapêuticas.

Os hormônios da adeno-hipófise podem ser classificados em três grupos diferentes, com base nas suas características estruturais (Quadro 38-2). A *corticotropina* (hormônio adrenocorticotrópico, ACTH) e o *hormônio α -melanócito-estimulante* (α -MSH) fazem parte de uma família de peptídeos derivados da *pró-opiomelanocortina* (POMC), através de um processo proteolítico (Capítulos 18 e 42). O *hormônio do crescimento* (GH) e a *prolactina* pertencem à família dos hormônios somatotrópicos que, nos seres humanos, também inclui o lactogênio placentário. Os hormônios glicoproteicos o *hormônio tireoestimulante* (TSH; também denominado tireotropina), o *hormônio luteinizante* (LH); também denominado lutoprina) — e o *hormônio folículo-estimulante* (FSH; também denominado folitropina) — compartilham uma subunidade α comum, mas apresentam diferentes subunidades β que determinam suas atividades biológicas distintas. Nos seres humanos, a família dos hormônios glicoproteicos também inclui a *gonadotropina coriônica humana* (hCG).

A síntese e a liberação dos hormônios da adeno-hipófise são influenciadas pelo SNC. Sua secreção é regulada positivamente por um grupo de peptídeos, denominados *hormônios de liberação hipotalâmicos*, que são liberados dos neurônios hipotalâmicos, na região da eminência mediana, e alcançam a adeno-hipófise através do sistema porta hipotálamico-adenohipofisário (Figura 38-1). Os hormônios de liberação hipotalâmicos incluem o hormônio de liberação da corticotropina (CRH), o *hormônio de liberação do hormônio do crescimento* (GHRH), o *hormônio de liberação das gonadotropinas* (GnRH) e o *hormônio de liberação da tireotropina* (TRH). A *somatostatina* (SST), outro peptídeo hipotalâmico, regula negativamente a secreção hipofisária do GH e do TSH. O neurotransmissor dopamina inibe a secreção de prolactina pelos lactotópos.

A neuro-hipófise, também conhecida como hipófise posterior, contém as terminações de axônios que se originam de populações distintas de neurônios nos núcleos supraóptico e paraventricular do hipotálamo, que sintetizam arginina vasopressina ou ocitocina (Figura 38-1).

Quadro 38-2

Propriedades dos hormônios proteicos da adeno-hipófise e da placenta nos seres humanos

HORMÔNIO	MASSA (dáltons)	CADEIAS PEPTÍDICAS	RESÍDUOS DE AMINOÁCIDOS	LOCALIZAÇÃO CROMOSSÔMICA	COMENTÁRIOS
<i>Hormônios somatotrópicos</i>					
Hormônio do crescimento (GH)	22.000	1	191	17q22-24	
Prolactina (PRL)	23.000	1	199	6p22.2-21.3	
Lactogênio placentário (PL)	22.125	1	190	17q22-24	
<i>Hormônios glicoproteicos</i>					
Hormônio luteinizante (LH)	29.400	2	α -92 β -121	6q12.q21 19q13.3	Glicoproteínas heterodiméricas com uma subunidade α comum e subunidades β peculiares que determinam a especificidade biológica
Hormônio folículo-estimulante (FSH)	32.600	2	α -92 β -111	6q12.q21 11p13	
Gonadotropina coriônica humana (hCG)	38.600	2	α -92 β -145	6q12.q21 19q13.3	
Hormônio tireoestimulante (TSH)	28.000	2	α -92 β -118	6q12.q21 1p13	
<i>Hormônios derivados da POMC*</i>					
Corticotropina (ACTH)	4.500	1	39	2p22.3	Esses peptídeos derivam do precursor comum, a pró-opiomelancortina (POMC), através de processo proteolítico
Hormônio α -melanócito-estimulante (α -MSH)	1.650	1	13		

*Ver Capítulo 42 para uma discussão mais detalhada dos peptídeos derivados da POMC, incluindo o ACTH e α -MSH.

A arginina vasopressina desempenha *um* papel importante na homeostasia da água (Capítulo 25); a ocitocina desempenha importantes funções no trabalho de parto e no parto propriamente dito, bem como na ejeção do leite, conforme discutido nas seções seguintes e no Capítulo 66.

HORMÔNIOS SOMATOTRÓPICOS: HORMÔNIO DO CRESCIMENTO E PROLACTINA

O GH e a prolactina são membros estruturalmente relacionados da família de hormônios somatotrópicos, que compartilham muitas características biológicas, proporcionando, assim, uma justificativa para a sua discussão em conjunto. Os somatotropos e os lactotropos, as células hipofisárias que produzem GH e prolactina, respectivamente, originam-se, durante o desenvolvimento da hipófise, de um precursor comum e são eosinofílicos em cortes histológicos. Em coerência com a sua origem comum, os defeitos em certos fatores de transcrição afetam ambas as linhagens celulares. Além de suas semelhanças estruturais, o GH e a prolactina atuam através de receptores de membrana, que pertencem à família

dos receptores de citocinas e que modulam a função das células alvo por vias de transdução de sinal muito semelhantes (Capítulo 3). A secreção de ambos os hormônios está sujeita a um forte impulso aferente inibitório dos neurônios hipotalâmicos; para a prolactina, esse impulso dopaminérgico negativo constitui claramente o regulador predominante da secreção. Por fim, vários fármacos utilizados no tratamento da secreção excessiva desses hormônios são efetivos, em graus variáveis, para o GH e a prolactina.

Fisiologia dos hormônios somatotrópicos

Estruturas dos hormônios somatotrópicos. O gene que codifica o GH humano localiza-se no braço longo do cromossomo 17 (17q22), que também contém três variantes diferentes do lactogênio placentário e uma variante do GH, a somatotropina coriônica, expressa no sinciciotrofoblasto. O GH é secretado pelos somatotropos como uma mistura heterogênea de peptídeos; a principal forma é uma cadeia polipeptídica simples de 22 kDa que possui duas fontes dissulfeto e que não é glicosilada. Ocorre supressão dos resíduos 32 a 46 da forma maior através

de junção alternativa (*splicing*), produzindo uma forma menor (~ 20 kDa) com bioatividade igual, que constitui até 5-10% do GH circulante. O GH humano recombinante consiste totalmente na forma de 22 kDa, possibilitando a detecção de abuso de GH para aumentar o desempenho em esportes.

São encontradas outras espécies de GH no soro, que diferem no tamanho ou na carga, mas cuja importância fisiológica ainda não está bem estabelecida. Na circulação, ~ 45% da forma de 22 kDa e 25% da forma de 20 kDa ligam-se a uma proteína de 55 kDa; essa proteína de ligação contém o domínio extracelular do receptor de GH e aparentemente é produzida por clivagem proteolítica. Uma segunda proteína não relacionada com o receptor de GH liga-se também a ~ 5-10% do GH circulante com menor afinidade. O GH ligado é depurado mais lentamente e apresenta meia-vida biológica que corresponde a ~10 vezes a do GH não ligado, o que sugere que o hormônio ligado pode atuar como reservatório de GH, atenuando as flutuações agudas dos níveis de GH associadas à sua secreção pulsátil. Alternativamente, a proteína de ligação pode diminuir a bioatividade do GH ao impedir a ligação do hormônio a seu receptor nos tecidos-alvo. A obesidade aumenta os níveis circulantes de proteínas de ligação do GH e, portanto, pode afetar a resposta clínica ao GH exógeno.

A prolactina humana é uma proteína de 23 kDa com três ligações de dissulfeto intramoleculares. É sintetizada pelos lactotrofos, e uma porção do hormônio secretado é glicosilada em um único resíduo Asn. Na circulação, são também encontradas formas diméricas e poliméricas da prolactina, assim como produtos de degradação de 16 kDa e 18 kDa. Como no caso do GH, o significado biológico dessas diferentes formas não é conhecido.

Regulação da secreção dos hormônios somatotrópicos.

A secreção diária de GH varia durante a vida; a secreção apresenta-se elevada em crianças, atinge o nível máximo na puberdade e, em seguida, diminui de acordo com um padrão relacionado com a idade no adulto. O GH é secretado em pulsos distintos, porém irregulares. Entre esses pulsos, os níveis circulantes de GH caem para valores indetectáveis pela maioria dos ensaios. A amplitude dos pulsos secretores torna-se máxima à noite, e o período mais consistente de secreção de GH é observado logo após o início do sono profundo.

A secreção de GH, ilustrada na Figura 38-2, incorpora muitas das características clássicas da regulação endócrina. O GHRH, produzido por neurônios hipotalâmicos encontrados predominantemente no núcleo arqueado, estimula a secreção de GH por meio de sua ligação a um GPCR específico nos somatotrofos, que se assemelha mais estreitamente aos receptores de secretina, ao polipeptídeo intestinal vasoativo (VIP), ao peptídeo hipofisário ativador da adenililciclase (PACAP), ao glucagon, ao peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1), à calcitonina e ao paratormônio (PTH). Com a ligação

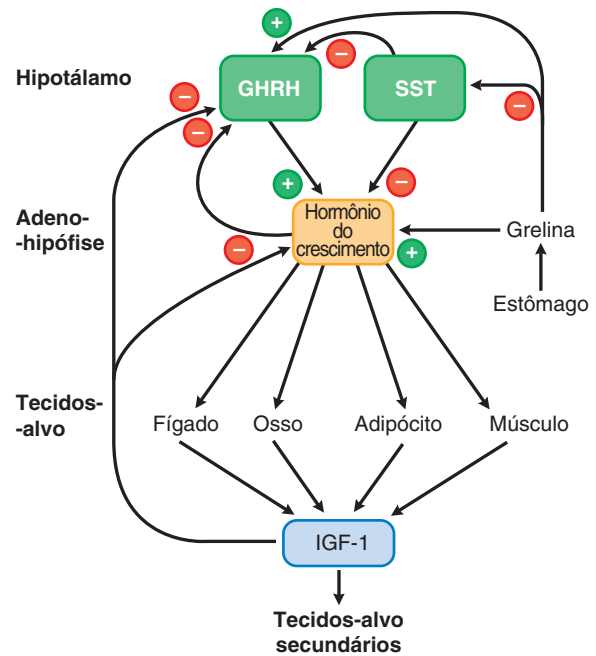


Figura 38-2 Secreção e ações do hormônio do crescimento. Dois fatores hipotalâmicos, o hormônio de liberação do hormônio do crescimento (GHRH) e a somatostatina (SST), atuam ou inibem a liberação do hormônio do crescimento (GH) a partir da hipófise, respectivamente. O fator de crescimento insulino-símile (IGF-1), um produto da ação do GH sobre os tecidos periféricos, provoca inibição por retroalimentação negativa da liberação de GH ao atuar no hipotálamo e na hipófise. As ações do GH podem ser diretas ou indiretas (mediadas pelo IGF-1). Ver o texto para uma discussão dos outros agentes que modulam a secreção de GH e dos efeitos do IGF-1 produzido localmente. Inibição, -; estimulação, +.

do GHRH, o receptor de GHRH acopla-se à G_s , o que resulta em elevação dos níveis intracelulares de AMP cíclico e de Ca^{2+} , estimulando, assim, a síntese e a secreção de GH. As mutações de perda de função do receptor de GHRH provocam uma forma rara de baixa estatura nos seres humanos, demonstrando, assim, o papel essencial do receptor de GHRH na secreção normal do GH (Wajnrajch e cols., 1996).

Tipicamente como nos sistemas endócrinos, o GH e seu efector periférico principal, o fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1), atuam através de alças de retroalimentação negativa para suprimir a secreção do GH. O efeito negativo do IGF-1 ocorre predominantemente através de efeitos diretos sobre a adeno-hipófise. Em contraste, a ação de retroalimentação negativa do GH é mediada, em parte, pela SST, que é sintetizada por neurônios de distribuição mais ampla.

A somatostatina é sintetizada como precursor de 92 aminoácidos e processada por clivagem proteolítica, produzindo dois peptídeos: a SST-28 e a SST-14. A SST-14 consiste nos 14 aminoácidos carboxi-terminais da SST-28, que formam uma ligação de dissulfeto intrapeptídica (Figura 38-3). A SST exerce seus efeitos através de sua ligação a uma família de cinco GPCR relacionados,

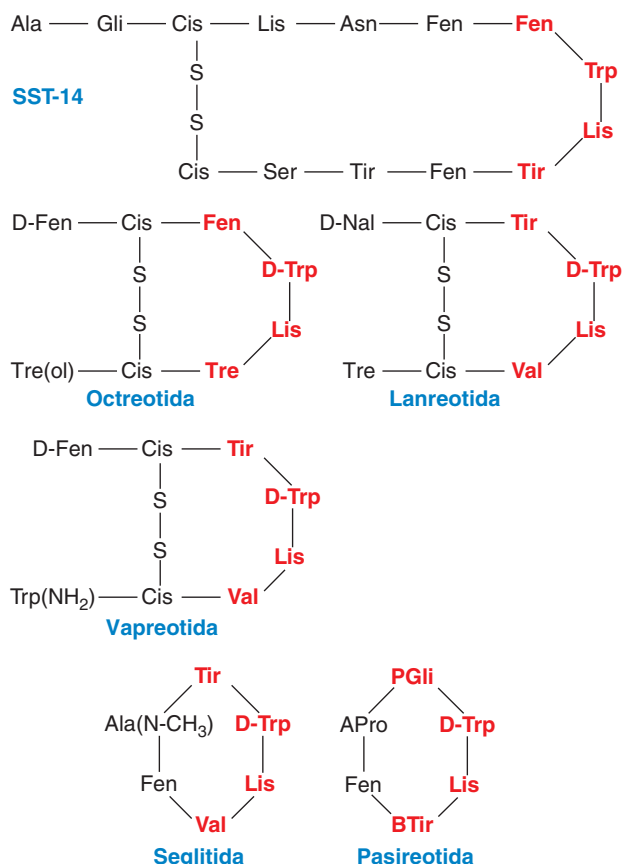


Figura 38-3 Estruturas da somatostatina-14 e análogos sintéticos selecionados. A figura mostra a sequência de aminoácidos da somatostatina (SST). Os resíduos que desempenham papéis chave na ligação ao receptor, conforme discutido no texto, são mostrados em vermelho. A figura também mostra as estruturas de dois análogos sintéticos da somatostatina clinicamente disponíveis, a octreotida e a lanreotida, e três outros análogos que têm sido utilizados em estudos clínicos, a seglitida, a vapreotida e a pasireotida. APro, [(2-aminoetil) aminocarboxil oxil]-L-prolina; D-Nal, (3-(2-naftil)-D-alanil; PGli, fenilglicina; BRir, benziltirosina.

ativando-os. Esses receptores emitem sinais através de G_i , inibindo o acúmulo de AMP e ativando os canais de K^+ e as proteínas fosfotirosina fosfatases.

Cada um dos subtipos de receptores de SST (abreviados como SSTRs) liga-se à SST com afinidade da ordem de nanomolares, e os receptores dos tipos 1-4 (SSTR1-4) ligam-se às duas SST com afinidade aproximadamente igual, e o tipo 5 (SSTR5) exibe uma afinidade 10-15 vezes maior para a SST-28. A SSTR2 e a SSTR5 são as mais importantes para a regulação da secreção de GH, e estudos recentes sugerem que esses dois SSTR formam heterodímeros funcionais, com comportamento de sinalização distinto (Grant e cols., 2008). A SST exerce efeitos diretos sobre os somatotropos da hipófise e efeitos indiretos mediados por neurônios secretores de GHRH no núcleo arqueado. Conforme discutimos adiante, os análogos da SST desempenham um papel chave na farmacoterapia das síndromes de excesso de GH e em certos tipos de câncer.

A grelina, um peptídeo de 28 aminoácidos octa-
noilada na Ser3, também estimula a secreção de GH. A

grelina é sintetizada predominantemente por células endócrinas no fundo gástrico, mas também é produzida em níveis menores em vários outros locais. Tanto o jejum quanto a hipoglicemia estimulam os níveis circulantes de grelina.

A grelina atua principalmente através de um GPCR, denominado receptor secretagogo de GH. Embora a interação da grelina com seu receptor estimule diretamente a secreção de GH por somatotropos isolados, a principal ação sobre a secreção de GH ocorre aparentemente através de ações sobre os neurônios de GHRH no núcleo arqueado. Além de seus efeitos sobre a secreção de GH, a grelina também estimula o apetite e aumenta a ingestão de alimento, aparentemente por meio de ações centrais sobre o NPY e neurônios secretores de peptídeo relacionado com o aguti no hipotálamo. Por isso, a grelina e seu receptor atuam de maneira complexa para integrar as funções do GI, do hipotálamo e da adeno-hipófise (Ghigo e cols., 2005). Os agonistas peptídicos e não peptídicos (denominados secretagogos do GH) e os antagonistas do receptor de secretagogos do GH estão sendo avaliados como possíveis moduladores da função neuroendócrina.

Vários neurotransmissores, fármacos, metabólitos e outros estímulos modulam a liberação de GHRH e/ou SST e, portanto, afetam a secreção de GH. A DA, a 5-HT e os agonistas dos receptores α_2 -adrenérgicos estimulam a liberação de GH, assim como a hipoglicemia, o exercício, o estresse, a excitação emocional e a ingestão de refeições ricas em proteínas. Em contraste, os agonistas dos receptores β -adrenérgicos, os ácidos graxos livres, o IGF-1 e o próprio GH inibem a sua liberação, assim como a administração de glicose a indivíduos normais em um teste de tolerância à glicose oral.

Muitos dos fatores fisiológicos que influenciam a secreção de prolactina também afetam a secreção de GH. Assim, o sono, o estresse, a hipoglicemia, o exercício e o estrogênio aumentam a secreção de ambos os hormônios.

A prolactina é singular entre os hormônios da adeno-hipófise, visto que a regulação hipotalâmica de sua secreção é predominantemente inibitória. O principal regulador da secreção de prolactina é a DA, que é liberada pelos neurônios tuberoinfundibulares e que interage com o receptor D_2 , um GPCR nos lactotrofos, inibindo a secreção de prolactina (Figura 38-4). Relatos recentes sugeriram que o receptor D_2 e o receptor SST_2 podem formar heterodímeros (Baragli e cols., 2007), o que pode ter implicações para a terapia (ver discussão a seguir).

Foram descritos vários dos supostos fatores de liberação da prolactina, incluindo o TRH, o VIP, o peptídeo de liberação da prolactina e o PACAP, porém os seus papéis fisiológicos ainda não foram esclarecidos. Em certos estados patológicos, como o hipotireoidismo primário grave, os níveis persistentemente elevados de TRH podem induzir hiperprolactinemia.

Ao contrário do GH, que desempenha importantes funções durante toda a vida em ambos os sexos, a prolactina atua

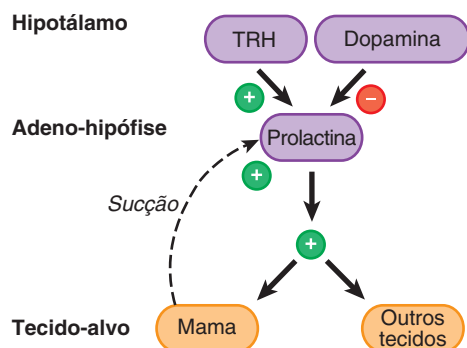


Figura 38-4 *Secreção e ações da prolactina.* A prolactina é o único hormônio da adeno-hipófise para o qual não foi identificado um fator de liberação estimulador específico. Entretanto, o hormônio de liberação da tireotropina (TRH) pode estimular a liberação de prolactina, ao passo que a dopamina pode inibi-la. A sucção induz a secreção de prolactina, e a prolactina afeta a lactação e as funções reprodutivas, mas também possui efeitos variados sobre muitos outros tecidos. A prolactina não está sob controle de retroalimentação por hormônios periféricos.

predominantemente em mulheres, tanto durante a gravidez quanto no período pós-parto em mulheres que amamentam. Os níveis séricos de prolactina permanecem baixos nos homens, porém exibem uma ligeira elevação em mulheres com ciclos menstruais normais. Durante a gravidez, o nível sérico materno de prolactina começa a aumentar com 8 semanas de gestação, atinge níveis máximos de 250 ng/mL a termo e, posteriormente, declina para os valores de pré-gravidez, a não ser que a mãe amamente. A sucção ou a manipulação das mamas em mães que amamentam transmitem sinais da mama para o hipotálamo através da medula espinal e do feixe mediano do prosencéfalo, que, por sua vez, estimulam os níveis circulantes de prolactina. Os níveis de prolactina podem aumentar 10-100 vezes 30 min após a estimulação. Essa resposta é distinta da ejeção do leite, que é mediada pela liberação de ocitocina da neuro-hipófise. A secreção de prolactina induzida pela sucção envolve uma redução da secreção de dopamina pelos neurônios tuberoinfundibulares e, possivelmente, a liberação aumentada de fatores que estimulam a secreção de prolactina. A resposta de sucção torna-se menos pronunciada depois de vários meses de amamentação, e as concentrações de prolactina sofrem um declínio para os níveis observados antes da gravidez.

A prolactina também é sintetizada nos lactotrofos, próximo ao final da fase lútea do ciclo menstrual, bem como pelas células decíduais durante a gravidez. Esta última fonte é responsável pelos níveis muito elevados de prolactina no líquido amniótico durante o primeiro trimestre da gravidez humana. A função dessa prolactina e o que regula a sua expressão não são conhecidos.

Bases moleculares e celulares da ação do hormônio somatotrópico. Todos os efeitos do GH e da prolactina resultam de suas interações com receptores específicos de membrana nos tecidos-alvo (Figura 38-5). Tanto os receptores de GH quanto os de prolactina são receptores de superfície celular de ampla distribuição, que pertencem à superfamília de receptores de citocinas e que, portanto, compartilham uma semelhança estrutural com os receptores leptina, de eritropoietina, do fator de estimulação de colônias de granulócitos-macrófagos e de

vários receptores de interleucinas. Assim como outros membros da família do receptor de citocinas, esses receptores contêm um domínio extracelular de ligação do hormônio, uma única região que atravessa a membrana e um domínio intracelular que medeia a transdução de sinais.

O receptor do GH humano maduro contém 620 aminoácidos, dos quais ~ 250 são extracelulares, 24 são transmembrana e ~ 350 são citoplasmáticos. O receptor de GH ocorre em uma forma de homodímero pré-formado e forma um complexo ternário com uma molécula de GH. A formação do complexo ternário do receptor de GH-GH é iniciada por uma interação de alta afinidade do GH com um monômero do dímero do receptor de GH (mediada pelo sítio 1 do GH), seguida de segunda interação de menor afinidade do GH com o receptor de GH mediada pelo sítio 2 do GH. Essas interações induzem uma alteração de configuração, que ativa a sinalização distalmente. Conforme discutido adiante, o pegvisomanto é um análogo do GH com substituições de aminoácidos que rompem o sítio 2; liga-se ao receptor e induz a sua internalização, porém não desencadeia a alteração da conformação que estimula os eventos distais na via de transdução de sinais. Versões da prolactina humana com substituições de aminoácidos, que atuam como antagonistas no receptor de prolactina, também estão em fase de desenvolvimento (Goffin e cols., 2006).

O dímero do receptor de GH ocupado pelo ligante carece de atividade inerente de tirosinocinase. Em vez disso, fornece locais de atracagem para duas moléculas de JAK2, uma tirosinocinase citoplasmática da família da Janus cinase. A justaposição de duas moléculas de JAK2 leva à *trans*-fosforilação e à autoativação da JAK2, com consequente fosforilação da tirosina de proteínas citoplasmáticas que medeiam eventos de sinalização distais (Lanning e Carter-Su, 2006). Incluem proteínas STAT (Transdutores de Sinais e Ativadores da Transcrição), Shc (uma proteína adaptadora que regula a via de sinalização da Ras/MAPK) e IRS-1 e IRS-2 (proteínas de substrato do receptor de insulina, que ativam a via da PI3K). Um alvo crítico da STAT5 é o gene que codifica IGF-1 (Figura 38-5). O controle fino da ação do GH também envolve eventos reguladores por retroalimentação, que subsequentemente interrompem o sinal do GH. Como parte de sua ação, o GH induz a expressão de uma família de proteínas SOCS (supressor de sinalização de citocinas) e de um grupo de proteinotirosina fosfatases que, por meio de mecanismos diferentes, rompem a comunicação do receptor de GH ativado com JAK2 (Flores-Morales e cols., 2006).

Alguns estudos mostraram que o receptor de GH pode ser translocado para o núcleo, onde atua como corregulador, ativando a transcrição e a proliferação celular (Swanson e Kopchick, 2007). O papel preciso dessa via de transdução de sinal na fisiologia e na fisiopatologia do GH ainda não foi definido.

Os efeitos da prolactina sobre as células alvo também resultam de interações com um receptor de citocina, que está amplamente distribuído e que sinaliza através de muitas das mesmas vias do receptor de GH. A junção (*splicing*) alternativa do gene do receptor de prolactina no cromossomo 5 dá origem a múltiplas formas do receptor, que são idênticas no domínio extracelular, mas que diferem em seus domínios citoplasmáticos. Além disso, são encontradas na circulação formas solúveis, que correspondem ao domínio extracelular do receptor. Ao contrário do GH humano e do lactogênio placentário, que se ligam ao receptor de prolactina e, portanto, são lactogênicos, a prolactina liga-se especificamente ao receptor de prolactina e não tem atividade somatotrópica (semelhante ao GH).

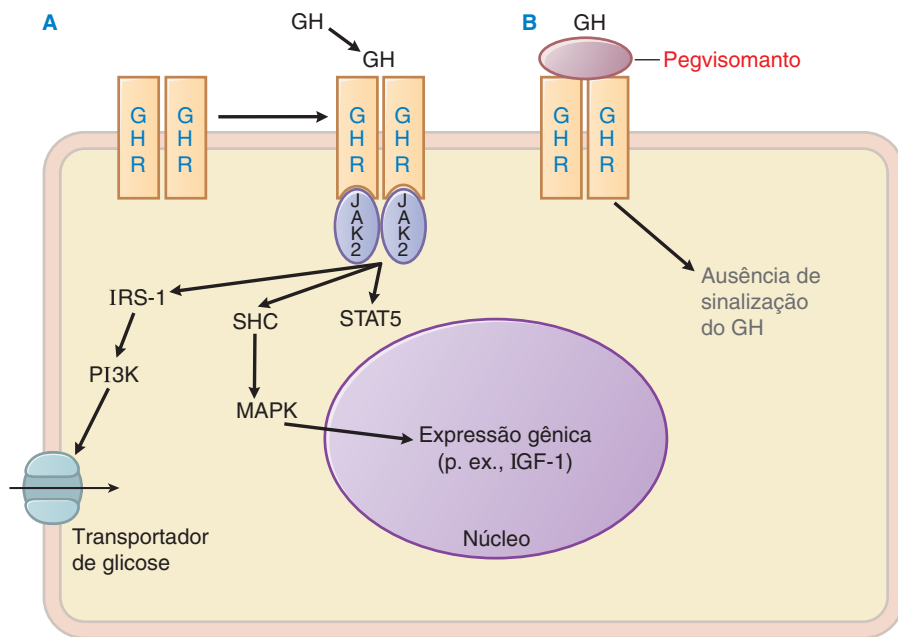


Figura 38-5 Mecanismos de ação do hormônio do crescimento e da prolactina e antagonismo dos receptores de GH. À esquerda (A): A ligação do GH a um homodímero do receptor de hormônio do crescimento (GHR) induz a autofosforilação de JAK2. Em seguida, a JAK2 fosforila proteínas citoplasmáticas que ativam vias de sinalização distais, incluindo STAT5 e mediadores proximais da MAPK, que, em última instância, modulam a expressão de genes. O receptor de prolactina estruturalmente relacionado também é um homodímero ativado por ligante, que recruta a via de sinalização JAK-STAT (ver o texto para maiores detalhes). O GHR também ativa o IRS-1, que pode mediar a expressão aumentada de transportadores da glicose na membrana plasmática. O diagrama não reflete a localização das moléculas intracelulares, que presumivelmente ocorrem em complexos de sinalização de múltiplos componentes. JAK2, janus cinase 2; IRS-1, substrato do receptor de insulina 1; PI3K, fosfatidil inositol-3 cinase; STAT, transdutor de sinais e ativador da transcrição; MAPK, proteinocinase ativada por mitógeno; SHC, contendo homologia Src. À direita (B): O pegvisomanto, uma variante pegilada recombinante do GH humano, contém substituições de aminoácidos que aumentam a afinidade por um sítio do GHR, mas que não ativam a sua cascata de sinalização distal. Por isso, interfere na sinalização do GH em tecidos-alvo.

Efeitos fisiológicos dos hormônios somatotrópicos. O efeito fisiológico mais notável do GH — que constitui a base de seu nome — consiste na estimulação do crescimento longitudinal dos ossos (Giustina e cols., 2008). O GH também aumenta a densidade mineral óssea após o fechamento das epífises e a interrupção do crescimento longitudinal. Esses efeitos do GH envolvem a diferenciação dos pré-condrócitos em condrócitos e a estimulação da proliferação dos osteoclastos e osteoblastos. Outros efeitos do GH incluem a estimulação da diferenciação dos mieloblastos (em animais de laboratório) e o aumento da massa muscular (em seres humanos que apresentam deficiência de GH), aumento da taxa de filtração glomerular e estimulação da diferenciação dos pré-adipócitos em adipócitos. O GH exerce ações anti-insulínicas potentes tanto no fígado quanto em locais periféricos (p. ex., adipócitos e músculo), que diminuem a utilização da glicose e aumentam a lipólise. Por fim, o GH foi implicado no desenvolvimento e na função do sistema imune.

O hormônio do crescimento atua diretamente sobre os adipócitos, aumentando a lipólise, e sobre os hepatócitos, estimulando a gliconeogênese; entretanto, seus efeitos anabólicos e de promoção do crescimento são

mediados, indiretamente, pela indução do fator IGF-1. Embora a maior parte do IGF-1 circulante seja sintetizada no fígado, o IGF-1 produzido localmente em muitos tecidos é crítico para o crescimento, conforme demonstra a ocorrência de crescimento normal em camundongos que apresentam inativação do IGF-1 específica dos hepatócitos. O IGF-1 circulante está associado a uma família de proteínas de ligação, designadas como proteínas de ligação do IGF (IGFBP), que atuam como proteínas transportadoras e que também podem mediar certos aspectos da sinalização do IGF-1. A maior parte do IGF-1 na circulação está ligada à IGFBP-3 e a outra proteína, denominada subunidade ácido-lábil.

O papel essencial do IGF-1 no crescimento é evidenciado por pacientes que apresentam mutações de perda de função em ambos os alelos do gene *IGF1*, cujo grave atraso de crescimento intrauterino e pós-natal não responde ao GH, porém é responsivo ao IGF-1 humano recombinante, bem como pela associação de mutações no receptor de IGF-1 com atraso do crescimento intrauterino (Walenkamp e Wit, 2008).

Após a sua síntese e liberação, o IGF-1 interage com receptores existentes na superfície celular, que medeiam suas atividades biológicas. O receptor de IGF tipo 1 está estreitamente relacionado

com o receptor de insulina e consiste em um heterotetrâmero com atividade intrínseca de tirosinocinase. Esse receptor é encontrado em praticamente todos os tecidos e liga-se ao IGF-1 e ao fator de crescimento relacionado, o IGF-2, com alta afinidade; a insulina também pode ativar o receptor de IGF tipo 1, porém com afinidade aproximadamente duas ordens de magnitude a menos que os IGF. A via de transdução de sinais do receptor de insulina é descrita detalhadamente no Capítulo 43.

Ao contrário do GH, a prolactina não induz a síntese de um segundo hormônio que, em seguida, medeia muitos de seus efeitos de maneira indireta. Os efeitos da prolactina são limitados aos tecidos que expressam o receptor de prolactina, particularmente a glândula mamária. Diversos hormônios, incluindo os estrogênios, a progesterona, o lactogênio placentário e o GH, estimulam o desenvolvimento da mama e a preparam para a lactação. A prolactina, atuando através de seus receptores, desempenha um importante papel na indução do crescimento e diferenciação dos epitélios ductais e lobulolaveolares, sendo essencial para a lactação. Os genes alvo, através dos quais a prolactina induz o desenvolvimento mamário, incluem os que codificam as proteínas do leite (p. ex., caseínas), genes importantes na estrutura intracelular (p. ex., ceratinas), genes importantes para a comunicação intercelular (p. ex., anfirregulina e Wnt4) e componentes da matriz extracelular (p. ex., laminina e colágeno).

Os receptores de prolactina são encontrados em muitos outros locais, incluindo o hipotálamo, o fígado, as glândulas suprarrenais, os testículos, os ovários, a próstata e o sistema imune, sugerindo que a prolactina pode desempenhar múltiplos papéis além da mama. Os efeitos fisiológicos da prolactina nesses locais ainda estão pouco caracterizados, e não foram identificados defeitos específicos de sua função em consequência da deficiência de prolactina.

Fisiopatologia dos hormônios somatotrópicos

A produção excessiva ou deficiente de GH resulta em distúrbios endócrinos distintos. Por outro lado, a prolactina compromete predominantemente a função endócrina quando produzida em excesso.

Produção excessiva de hormônios somatotrópicos. As síndromes de secreção excessiva de GH e de prolactina são tipicamente causadas por adenomas de somatotropos ou de lactotopos, que secretam os respectivos hormônios em quantidades excessivas. Com frequência, esses adenomas mantêm algumas características da regulação normal descrita anteriormente, permitindo, assim, uma modulação farmacológica de sua secreção — uma importante modalidade em terapia.

Manifestações clínicas. O excesso de GH provoca síndromes clínicas distintas, dependendo da idade do paciente.

Se ainda não tiver ocorrido fusão das epífises, o GH em excesso provoca aumento do crescimento longitudinal, resultando em gigantismo. Nos adultos, o excesso de GH causa acromegalia. Os sinais e sintomas de acromegalia (p. ex., artropatia, síndrome do túnel do carpo, visceromegalia generalizada, macroglossia, hipertensão, intolerância à glicose, cefaleia, letargia, sudorese excessiva e apneia do sono) progridem lentamente, e, com frequência, o diagnóstico é estabelecido tardiamente. A taxa de mortalidade está aumentada em pelo menos 2 vezes em relação a controles da mesma idade, predominantemente devido a um aumento da mortalidade por doença cardiovascular.

A hiperprolactinemia é uma anormalidade endócrina relativamente comum, que pode resultar de doenças hipotalâmicas ou hipofisárias que interferem na transmissão de sinais dopaminérgicos inibitórios, de insuficiência renal, de hipotireoidismo primário associado a níveis elevados de TRH ou do tratamento com antagonistas dos receptores de dopamina. Com mais frequência, a hiperprolactinemia é causada por adenomas hipofisários secretores de prolactina-microadenomas (≤ 1 cm de diâmetro) ou macroadenomas (> 1 cm de diâmetro). Nas mulheres, as manifestações do excesso de prolactina consistem em galactorreia, amenorreia e infertilidade. Nos homens, a hiperprolactinemia causa perda da libido, disfunção erétil e infertilidade.

Diagnóstico do excesso de hormônios somatotrópicos. Embora se deva suspeitar do diagnóstico de acromegalia em pacientes que apresentam sinais e sintomas apropriados, a confirmação exige a demonstração de níveis circulantes aumentados de GH ou IGF-1. O exame “complementar-padrão” para a acromegalia consiste no teste de tolerância à glicose oral. Enquanto nos indivíduos normais ocorre supressão dos níveis de GH para < 1 ng/mL em resposta à administração oral de glicose (cujo valor absoluto pode variar, dependendo da sensibilidade do ensaio), os pacientes com acromegalia não exibem essa supressão ou apresentam um aumento paradoxal dos níveis de GH.

Em pacientes com hiperprolactinemia, a principal questão é saber se outras condições, além de um adenoma produtor de prolactina, são responsáveis pelos níveis elevados de prolactina. Vários medicamentos que inibem a sinalização de DA podem causar elevações moderadas da prolactina (p. ex., antipsicóticos, metoclopramida), assim como o hipotireoidismo primário, as lesões expansivas da hipófise que interferem na liberação de dopamina para os lactotopos e a gravidez. Por isso, indica-se a realização de provas de função da tireoide e do teste de gravidez, assim como uma ressonância magnética (RM) para pesquisa de adenoma hipofisário ou outro defeito passível de elevar os níveis séricos de prolactina.

Comprometimento na produção dos hormônios somatotrópicos. A deficiência de prolactina pode resultar de condições que causam lesão da hipófise, porém a prolactina não é administrada como parte da terapia de reposição endócrina.

Manifestações clínicas da deficiência do hormônio do crescimento. Clinicamente, as crianças que têm deficiência do GH apresentam baixa

estatura, atraso da idade óssea e redução da velocidade de crescimento ajustada para a idade. As etiologias específicas associadas à deficiência de GH em crianças incluem distúrbios genéticos que afetam o desenvolvimento da hipófise e podem causar deficiências de múltiplos hormônios hipofisários, tumores hipofisários ou hipotalâmicos, irradiação prévia do SNC e processos infiltrativos, como histiocitose. Na maioria dos pacientes, entretanto, a deficiência é idiopática, com produção normal de outros hormônios hipofisários e ausência de anormalidades estruturais óbvias.

A deficiência de GH no adulto não compromete o crescimento linear, que cessa com o fechamento das epífises. A deficiência de GH em adultos está associada a uma diminuição da massa muscular e da capacidade de praticar exercício, diminuição da densidade óssea, comprometimento da função psicossocial e aumento da mortalidade por causas cardiovasculares, provavelmente em consequência de alterações deletérias na distribuição da gordura, elevação dos lipídeos circulantes e aumento da inflamação (Molitch e cols., 2006).

Diagnóstico da deficiência de hormônio do crescimento. Como a secreção de GH é altamente pulsátil, a obtenção de amostras aleatórias para determinação dos níveis séricos de GH é insuficiente para se estabelecer o diagnóstico de deficiência de GH. Enquanto os testes para substâncias que fornecem uma estimativa dos níveis integrados de GH ao longo do tempo (p. ex., níveis de IGF-1 e de IGFBP-3) são mais úteis, é habitualmente necessário efetuar testes provocativos. Uma vez excluídas outras causas de crescimento deficiente, deve-se considerar o diagnóstico de deficiência do GH em crianças com altura > 2-2,5 desvios-padrão abaixo do normal, com idade óssea tardia, redução da velocidade de crescimento e altura prevista na idade adulta significativamente abaixo da altura média dos pais. Nesse contexto, a obtenção de um nível sérico de GH < 10 ng/mL após um teste provocativo (p. ex., hipoglicemia induzida por insulina, arginina, levodopa, clonidina ou glucagon) indica deficiência de GH, e um valor estimado de < 5 ng/mL reflete uma deficiência grave.

Nos adultos, a deficiência manifesta de GH resulta habitualmente de doença hipofisária causada por um adenoma hipofisário funcionante ou não funcionante, secundárias a traumatismo ou relacionadas com cirurgia ou radioterapia para tumor hipofisário ou supresselar (Molitch e cols., 2006). Quase todos os pacientes que têm vários déficits de outros hormônios hipofisários também apresentam secreção deficiente de GH, e alguns especialistas incorporam o número de outras deficiências hipofisárias em um algoritmo para o diagnóstico de deficiência de GH. Outras autoridades aceitam um nível sérico de IGF-1 abaixo do valor normal ajustado para a idade e para o sexo como indicador de deficiência de GH em um paciente portador de doença hipofisária conhecida. O inverso não é verdadeiro, visto que os níveis de IGF-1 dentro da faixa normal não excluem uma deficiência de GH no adulto. Alguns especialistas exigem uma resposta inadequada do GH a um teste provocativo (isto é, um valor < 5 ng/mL), com hipoglicemia induzida por insulina ou uma combinação de Arg e GHRH como estímulo preferido para a secreção de GH. Por fim, em pacientes com doença hipotalâmica/hipofisária conhecida de início recente, pode-se utilizar unicamente Arg como estímulo, com ponto de corte do hGH em 1,4 ng/mL. O risco de resultados falso-positivos com os testes provocativos (*i.e.*, resposta subnormal do GH) aumenta nos indivíduos obesos.

Farmacoterapia dos distúrbios dos hormônios somatotrópicos

Farmacoterapia do excesso de hormônio do crescimento.

As opções e o tratamento do gigantismo/acromegalia incluem cirurgia transesfenoidal, irradiação e fármacos que

inibem a secreção ou a ação do GH. Tradicionalmente, a cirurgia de hipófise tem sido o tratamento de escolha. Em pacientes portadores de microadenomas, o neurocirurgião experiente pode obter taxas de cura de 65-85%; entretanto, a taxa de sucesso a longo prazo para pacientes com macroadenomas é tipicamente < 50%. Além disso, há um reconhecimento cada vez maior de que os pacientes com acromegalia, previamente considerados curados pela cirurgia de hipófise, apresentam, na verdade, um excesso persistente de GH, com suas complicações associadas. A irradiação da hipófise pode estar associada a complicações a longo prazo significativas, incluindo deterioração visual e disfunção hipofisária. Devido a isso, foi dispensada uma maior atenção para o tratamento farmacológico da acromegalia, seja como tratamento primário ou como tratamento do excesso persistente de GH após cirurgia transesfenoidal ou irradiação. Outra área que está sendo o foco de maior investigação é o papel potencial do tratamento clínico antes da cirurgia para melhorar os resultados (Carlsen e cols., 2008). A terapia preferida tem sido o uso de análogos da SST, embora o antagonista do receptor de GH, o pegvisomanto, esteja sendo cada vez mais utilizado. Nos pacientes que recusam esses tratamentos com injeções, podem ser utilizados agonistas da DA, embora sejam muito menos efetivos.

Análogos da somatostatina. O desenvolvimento de análogos sintéticos da SST (Figura 38-3) revolucionou o tratamento clínico da acromegalia. A meta do tratamento consiste em reduzir os níveis de GH para < 2,5 ng/mL após um teste de tolerância à glicose oral e em obter níveis de IGF-1 dentro da faixa normal para a idade e o sexo. Algumas autoridades argumentaram que um nível basal de GH de < 1 ng/mL indica cura, e um nível basal de > 2 ng/mL é altamente sugestivo de doença persistente.

Química. Os estudos de estrutura e função da SST e seus derivados estabeleceram que os resíduos de aminoácidos nas posições 7-10 do peptídeo SST-14 (Fen-Trp-Lis-Tre) constituem os principais determinantes da atividade biológica. Os resíduos Trp⁸ e Lis⁹ parecem ser essenciais, ao passo que as substituições conservadoras em Fen⁷ e Tre¹⁰ são permissíveis. Os análogos ativos da SST mantêm esse segmento central dentro de uma estrutura cíclica, formada por uma ponte de dissulfeto (octeotida, lanreotida, vapreotida) ou ligação amida (seglitida, pasireotida), que estabiliza a configuração ideal (Pawlikowski e Melen-Mucha, 2004). Os peptídeos endógenos, SST-14 e SST-28, não exibem especificidade para os subtipos de receptores de SST, com exceção da SST₅, que se liga preferencialmente a SST-28. Alguns análogos da SST exibem maior seletividade. Por exemplo, os octapeptídeos, octeotida e lanreotida, ligam-se aos subtipos de SST com a seguinte ordem de seletividade: SST₂ > SST₅ > SST₃ >> SST₁ e SST₄. O ciclo-hexapeptídeo, a pasireotida (SOM230), liga-se com alta afinidade a todos os receptores, exceto ao receptor de SST₄. Pequenos agonistas não peptídicos que exibem alta seletividade por subtipos de receptores de SST foram isolados de bancos de dados químicos combinatórios; esses compostos podem levar a uma nova classe de compostos miméticos de SST altamente seletivos e ativos por via oral (Weckbecker e cols., 2003).

Um composto quimérico que ativa os receptores de SST e o receptor D₂ (BIM-23A387) está atualmente em fase de estudos clínicos para a terapia de adenomas secretores de GH e de prolactina e para adenomas hipofisários não funcionantes (Pawlikowski e Melen-Mucha, 2004). Com base na formação aparente de heterodímeros entre os receptores de SST₂ e D₂, esses compostos quiméricos podem ter eficácia para certos tumores que não respondem a análogos da SST ou agonistas da DA clássicos (Florio e cols., 2008).

Usos terapêuticos

Na atualidade, os dois análogos da somatostatina amplamente utilizados são a *octreotida* e a *lanreotida*, derivados sintéticos com meia-vida mais longa e que se ligam preferencialmente aos receptores de SST₂ e SST₅. A octreotida (100 µg), administrada por via subcutânea, 3 vezes/dia, exibe uma bioatividade de praticamente 100%; os efeitos máximos são observados em 30 min, a meia-vida sérica é de ~ 90 min, e a duração da ação é de ~ 12 h. Essa formulação controla com sucesso os parâmetros bioquímicos da acromegalia em 50-60% dos pacientes.

A necessidade de três injeções de octreotida por dia representa um grande obstáculo para a adesão do paciente ao tratamento. Uma forma de liberação lenta de ação longa, em que a espécie ativa é incorporada em microesferas de um polímero biodegradável, reduz acentuadamente a frequência de injeções. Esta apresentação da octreotida, administrada por via intramuscular em uma dose de 20 ou 30 mg, 1 vez a cada 4 semanas, tipicamente a pacientes que não toleram nem respondem à formulação de ação mais curta, é pelo menos tão efetiva quanto a formulação regular (Murray e Melmed, 2008). À semelhança da formulação de ação mais curta, a formulação da octreotida de ação mais longa geralmente é bem tolerada, com incidência similar de efeitos adversos (ver discussão adiante). Deve-se utilizar uma dose mais baixa de 10 mg por injeção em pacientes com necessidade de hemodiálise ou com cirrose hepática.

Além de seu efeito sobre a secreção de GH, a octreotida pode diminuir o tamanho do tumor, embora o crescimento do tumor geralmente recomeça após a interrupção do tratamento com octreotida.

A *lanreotida* é outro análogo da SST octapeptídico de ação longa, que produz supressão prolongada da secreção de GH quando administrada em uma dose de 30 mg IM. Embora sua eficácia pareça ser comparável àquela da formulação de octreotida de ação longa, sua duração de ação é mais curta; por isso, é administrada a intervalos de 10 ou 14 dias.

Uma formulação aquosa supersaturada de lanreotida, a *lanreotida autogel*, foi recentemente aprovada para uso nos EUA. É fornecida em seringas prontas para uso contendo 60, 90 ou 120 mg de lanreotida e administradas por injeção subcutânea profunda. A lanreotida autogel, administrada 1 vez a cada 4 semanas, produz níveis mais uniformes do fármaco do que a formulação de depósito da octreotida. Os resultados de estudos clínicos atuais são pelo menos comparáveis aos da formulação da octreotida de liberação lenta (Murray e Melmed, 2008).

Efeitos adversos. Ocorrem efeitos adversos GI — incluindo diarreia, náuseas e dor abdominal — em até 50% dos pacientes tratados com octreotida. Na maioria dos pacientes, esses sintomas diminuem com o passar do tempo e não exigem a interrupção da terapia. Em ~ 25% dos pacientes tratados com octreotida, verifica-se a formação de lama biliar ou até mesmo cálculos biliares, presumivelmente devido à redução da contração da vesícula biliar e da secreção de bile. Na ausência de sintomas, os cálculos biliares não constituem uma contraindicação para o uso continuado da octreotida. Em comparação com a SST, a octreotida diminui a secreção de insulina

em menor grau e apenas raramente afeta o controle da glicemia. Os efeitos inibitórios sobre a secreção de TSH podem levar ao desenvolvimento de hipotireoidismo, e as provas de função tireoideia devem ser avaliadas periodicamente. A incidência e a gravidade dos efeitos adversos associados à lanreotida assemelham-se àsquelas da octreotida. Talvez relacionada à sua maior inibição global dos receptores de SST, a pasireotida tem produzido um comprometimento relativamente maior do controle da glicemia do que a octreotida ou a lanreotida. O grau com que isso pode limitar a sua utilidade clínica ainda não está estabelecido.

Outros usos terapêuticos. A somatostatina bloqueia não apenas a secreção de GH, mas também a de outros hormônios, fatores de crescimento e citocinas. Dessa forma, a octreotida e as formulações de liberação lenta dos análogos da SST têm sido utilizadas no tratamento dos sintomas associados a tumores carcinoides metastáticos (p. ex., rubor e diarreia) e a adenomas secretores de peptídeo intestinal vasoativo (p. ex., diarreia aquosa). A octreotida também é utilizada no tratamento do sangramento agudo de varizes e como profilaxia perioperatória na cirurgia de pâncreas (ver o Capítulo 46 para discussão dos usos dos análogos da SST na doença GI). A octreotida também possui efeitos inibitórios significativos sobre a secreção de TSH e constitui o tratamento de escolha para pacientes portadores de adenomas de tireotropos que secretam quantidades excessivas de TSH e que não são bons candidatos para cirurgia. Por fim, foram utilizadas formas modificadas da octreotida marcadas com índio ou tecnécio para o diagnóstico por imagem de tumores neuroendócrinos, como adenomas hipofisários e carcinoides; foram utilizadas formas modificadas, marcadas com emissores β, como Y⁹⁰, na destruição seletiva de tumores com receptores de SST₂ positivos.

Novos usos que estão em fase de avaliação incluem o tratamento de doenças oculares associadas à proliferação excessiva e inflamação (p. ex., orbitopatia de Graves e retinopatia diabética), nefropatia diabética e várias doenças associadas à inflamação (p. ex., artrite reumatoide, doença inflamatória intestinal, fibrose pulmonar e psoríase).

Antagonistas do hormônio do crescimento. O pegvisomanto é um antagonista do receptor de GH aprovado pelo FDA para o tratamento da acromegalia. O pegvisomanto liga-se ao receptor de GH, mas não ativa a sinalização JAK-STAT nem estimula a secreção de IGF-1 (Figura 38-5).

O pegvisomanto é administrado por via subcutânea, em uma dose de ataque de 40 mg, sob supervisão médica, seguida de autoadministração de 10 mg/dia. Com base nos níveis séricos de IGF-1, a dose é titulada a intervalos de 4-6 semanas até uma dose máxima de 40 mg/dia. O pegvisomanto não deve ser administrado a pacientes com elevação inexplicada das transaminases hepáticas, e as provas de função hepática devem ser monitoradas em todos os pacientes. Além disso, tem ocorrido lipo-hipertrofia nos locais de injeção, exigindo, algumas vezes, a interrupção da terapia; acredita-se que esse efeito reflita a inibição das ações diretas do GH sobre os adipócitos. Devido à preocupação de que a perda da retroalimentação negativa pelo GH e pelo IGF-1 possa aumentar o crescimento de adenomas secretores de GH, recomenda-se um cuidadoso acompanhamento com de RM da hipófise, embora isso possa mudar à medida que mais dados se tornam disponíveis (Jimenez e cols., 2008). O pegvisomanto difere estruturalmente do GH nativo e induz a formação de anticorpos específicos em ~15% dos pacientes, apesar do acoplamento covalente de resíduos de Lis a 4-5 moléculas de um polímero de polietilenoglicol por molécula

de GH modificada. Todavia, não foi relatado o desenvolvimento de taquifilaxia devido a esses anticorpos.

Nos estudos clínicos realizados, o pegvisomanto em doses mais altas diminuiu os níveis séricos de IGF-1 para valores normais ajustados para a idade e o sexo em > 90% dos pacientes e produziu uma melhora significativa dos parâmetros clínicos, como tamanho dos anéis, aumento dos tecidos moles, sudorese excessiva e fadiga. Por isso, o pegvisomanto constitui uma alternativa altamente efetiva para uso em pacientes que não respondem a análogos da SST, seja como terapia isolada ou como medida contemporizadora enquanto se aguarda a radioterapia para obter um efeito integral. Ele também está sendo alvo de maior investigação como terapia de primeira linha.

Tratamento do excesso de prolactina. As opções terapêuticas para pacientes com prolactinomas incluem cirurgia transesfenoidal, radiação e tratamento com agonistas dos receptores de DA, que suprimem a produção de prolactina pela ativação dos receptores D₂. As taxas de sucesso cirúrgico são de 75% para os microadenomas e de 33% para os macroadenomas. Com base nesses resultados, os agonistas dos receptores D₂ são amplamente reconhecidos como tratamento de escolha para maioria dos pacientes (Gillam e cols., 2006).

Agonistas dos receptores de dopamina

Em geral, esses agentes diminuem tanto a secreção de prolactina quanto o tamanho do adenoma, melhorando, assim, as anormalidades endócrinas e os sintomas neurológicos causados diretamente pelo adenoma (incluindo déficits dos campos visuais). Com o passar do tempo, particularmente com o uso da cabergolina, o prolactinoma pode diminuir de tamanho até possibilitar a suspensão do fármaco sem recidiva da hiperprolactinemia. Assim, alguns especialistas recomendam o tratamento com um agonista do receptor de dopamina durante um período mínimo de 2 anos, seguido de uma tentativa de suspensão do agonista da dopamina em pacientes tratados que responderam ao agonista da dopamina com normalização da prolactina e desaparecimento do tumor na RM (Gillam e cols., 2006).

As pacientes com prolactinomas que desejam engravidar compreendem um subgrupo especial de pacientes com hiperprolactinemia, visto que a segurança do fármaco durante a gravidez passa a ser uma importante consideração. Os agonistas da dopamina descritos aqui aliviam o efeito inibitório da prolactina sobre a ovulação e permitem que as pacientes com prolactinomas possam, em sua maioria, engravidar. A experiência clínica também indica que muitas pacientes podem interromper o agonista dopaminérgico durante a gravidez sem crescimento clinicamente significativo do tumor. Embora o ideal seja interromper a terapia farmacológica antes da gravidez para evitar qualquer exposição do feto, a maioria dos especialistas suspende a terapia após a confirmação da gravidez e faz um acompanhamento cuidadoso à procura de sinais ou sintomas de efeito expansivo da hipófise durante toda a gestação. Em virtude de seu maior registro

de uso, a bromocriptina geralmente é recomendada para indução da fertilidade em pacientes com hiperprolactinemia. O uso clínico substancial da cabergolina não revelou quaisquer efeitos adversos maternos ou fetais (Colao e cols. 2008a); entretanto, a maioria dos endocrinologistas ainda prefere a bromocriptina nesse contexto. Apesar de não serem definitivos, existem dados que associam a quinagolida a anormalidades fetais (revisão feita por Gillam e cols., 2006), de modo que não deve ser usada em pacientes que planejam uma gravidez.

Bromocriptina. A bromocriptina é o agonista do receptor de dopamina com o qual são comparados agentes mais novos.

Química. A bromocriptina é um alcaloide do esporão-do-centeio semissintético (Figura 38-6), que interage com os receptores D₂ para inibir a liberação de prolactina espontânea e induzida pelo TRH; em menor grau, ativa também os receptores D₁.

Absorção, distribuição e eliminação. Embora ocorra absorção de uma grande fração da dose oral de bromocriptina, apenas 7% da dose alcançam a circulação sistêmica, devido a uma elevada taxa de extração e extenso metabolismo de primeira passagem do fígado. A bromocriptina possui uma meia-vida de eliminação relativamente curta (entre 2 e 8 h) e, por isso, é habitualmente administrada em doses fracionadas (ver “Efeitos Adversos”). Para evitar a necessidade de doses frequentes, dispõe-se de uma forma oral de liberação lenta fora dos EUA. A bromocriptina pode ser administrada por via intravaginal (2,5 mg, 1 vez/dia), com menos efeitos adversos gastrointestinais.

Usos terapêuticos. A bromocriptina normaliza os níveis séricos de prolactina em 70-80% dos pacientes com prolactinomas e diminui o tamanho do tumor em > 50% dos pacientes, incluindo aqueles com macroadenomas. Tipicamente, a bromocriptina não cura o adenoma subjacente, e tanto a hiperprolactinemia quanto o crescimento do tumor sofrem recidiva com a interrupção da terapia.

Efeitos adversos. Os efeitos adversos frequentes da bromocriptina consistem em náuseas, vômitos, cefaleia e hipotensão postural, particularmente no início de seu uso. Com menos frequência, observa-se a ocorrência de congestão nasal, vasospasmo digital e efeitos sobre o SNC, como psicose, alucinações, pesadelos ou insônia. Esses efeitos adversos podem ser reduzidos ao iniciar o tratamento com uma pequena dose (1,25 mg) administrada ao deitar, com um lanche. Depois de 1 semana, pode-se acrescentar uma dose de 1,25 mg pela manhã. Se os sintomas clínicos persistirem, ou se os níveis séricos de prolactina permanecerem elevados, pode-se aumentar gradualmente a dose, a cada 3-7 dias, para 5 mg 2 ou 3 vezes/dia, de acordo com a tolerância. Com frequência, os pacientes desenvolvem tolerância aos efeitos adversos da bromocriptina. Os pacientes que não respondem à bromocriptina ou que desenvolvem efeitos adversos refratários frequentemente exibem uma resposta mais satisfatória à cabergolina. Em concentrações mais altas, a bromocriptina é utilizada no tratamento da acromegalia, conforme assinalado anteriormente, e são utilizadas concentrações ainda mais elevadas no tratamento da doença de Parkinson (Capítulo 22).

Cabergolina. A cabergolina é um derivado do esporão-do-centeio com meia-vida mais longa (~65 h), com maior afinidade e maior seletividade para o receptor D₂ (cerca de quatro vezes mais potente) do que a bromocriptina.

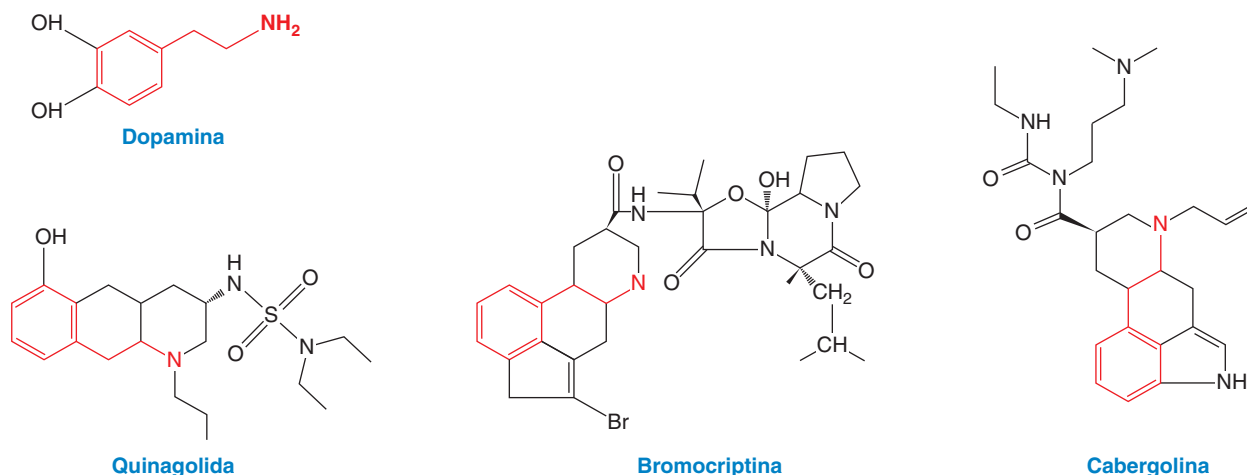


Figura 38-6 Agonistas do receptor de dopamina utilizados no tratamento de prolactinomas. A figura mostra as estruturas da dopamina, o regulador predominante da secreção de prolactina e de agonistas dopaminérgicos utilizados para inibir a secreção de prolactina. A bromocriptina e a cabergolina são derivados do esporão-do-centeio, ao passo que a quinagolida, não. A região β -feniletilamina, de similaridade estrutural entre a dopamina e os agonistas, é mostrada em vermelho.

Sofre um metabolismo de primeira passagem significativo no fígado, e a biodisponibilidade oral precisa não é conhecida.

Usos terapêuticos. A cabergolina foi aprovada pelo FDA para o tratamento da hiperprolactinemia e tornou-se o fármaco preferido na maioria dos contextos para esse distúrbio. Sua maior eficácia na redução dos níveis séricos de prolactina em pacientes com hiperprolactinemia pode refletir uma melhor adesão do paciente à terapia, devido à redução dos efeitos adversos. A terapia é iniciada em uma dose de 0,25 mg, 2 vezes por semana, ou 0,5 mg, 1 vez por semana. Se o nível sérico de prolactina permanecer elevado, pode-se aumentar a dose até um valor máximo de 1,5-2 mg, 2 ou 3 vezes por semana, de acordo com a tolerância do paciente; a dose não deve ser aumentada mais frequentemente do que a cada 4 semanas.

A cabergolina induz remissão em um número significativo de pacientes com prolactinomas, e recomenda-se uma tentativa de suspensão do fármaco para um subgrupo de pacientes com normalização da prolactina e desaparecimento de lesão hipofisária detectável na RM.

Em doses mais altas, a cabergolina é administrada a alguns pacientes com acromegalia e, hoje, está em fase de investigação para pacientes com doença de Cushing, devido a adenomas corticotrópicos (Capítulo 42).

Efeitos adversos. Em comparação com a bromocriptina, a cabergolina exibe uma tendência muito menor a induzir náuseas, embora ainda possa causar hipotensão e tontura. A cabergolina tem sido associada à cardiopatia valvar, um efeito proposto para refletir a atividade agonista no receptor de serotonina 5-HT_{2B}. Foi observado um efeito similar com a pergolida (ver adiante). A avaliação por ecocardiografia parece ser apropriada para pacientes que recebem tratamento crônico com cabergolina, sobretudo nos casos em que são utilizadas doses mais altas (Colao e cols., 2008b).

Quinagolida. A quinagolida é um agonista D₂ não derivado do esporão-do-centeio (Figura 38-6), com meia-vida (22 h) situada entre as da bromocriptina e da cabergolina. A quinagolida é administrada 1 vez/dia, em doses de

0,1-0,5 mg/dia. Não é aprovada pelo FDA, mas tem sido amplamente utilizada na Europa e no Canadá.

Pergolida. A pergolida, um derivado do esporão-do-centeio aprovado pelo FDA para o tratamento da doença de Parkinson, também é utilizada sem indicação na bula para o tratamento da hiperprolactinemia. Em parte devido a preocupações com a cardiopatia valvar, a pergolida foi retirada do mercado.

Tratamento da deficiência de hormônio do crescimento

A farmacologia para a deficiência dos hormônios somatotrópicos concentra-se no GH, visto que a prolactina não é usada clinicamente. A terapia de reposição está bem estabelecida em crianças com deficiência de GH e está obtendo uma maior aceitação para adultos com deficiência de GH. Várias outras indicações também foram aprovadas, conforme descrito adiante. Mais recentemente, o IGF-1 humano recombinante foi aprovado para uso em pacientes com mutações no receptor de GH que comprometem a sua ação, bem como em crianças com deficiência de GH que desenvolvem anticorpos contra a preparação de hGH recombinante. Embora tenha sido comercializado, o análogo do GHRH sintético não é mais disponível.

Hormônio do crescimento humano recombinante. Os seres humanos não respondem ao GH de espécies não primatas. Antigamente, o GH para uso terapêutico era purificado a partir de hipófises de cadáveres humanos; por esse motivo, só estava disponível em quantidades muito limitadas e, em meados da década de 1980, foi associado à transmissão da doença de Creutzfeldt-Jakob. Na atualidade, o GH humano é produzido pela tecnologia do DNA recombinante, fornecendo, assim, quantidades praticamente ilimitadas do hormônio e, ao mesmo

tempo, eliminando o risco de transmissão de doença associada às preparações derivadas da hipófise.

A *somatotropina* refere-se aos inúmeros preparados de GH cujas sequências correspondem à do GH nativo; e o *somatrem* refere-se a um derivado do GH com metionina adicional na extremidade aminoterminal, que não está mais disponível nos EUA.

Química. Embora os sistemas bacterianos ou de levedura empregados para expressar o GH recombinante afetem de modo sutil as estruturas dessas preparações, todas elas possuem ações biológicas e potências (3 UI/mg) similares. Uma forma encapsulada de somatropina aprovada pelo FDA, que é injetada por via intramuscular, uma vez por mês (1,5 mg/kg de peso corporal) ou a cada 2 semanas (0,75 mg/kg de peso corporal), foi retirada do mercado pelo fabricante.

Farmacocinética. O GH, por ser um hormônio peptídico, é administrado por via subcutânea, com biodisponibilidade de 70%. Embora a meia-vida circulante do GH seja de apenas 20 min, sua meia-vida biológica é consideravelmente mais longa, e a administração do hormônio 1 vez/dia é suficiente. Para acompanhar o padrão habitual de secreção, o GH é tipicamente administrado ao deitar, embora isso não seja essencial.

Indicações para o tratamento com hormônio do crescimento. A deficiência de GH em crianças constitui uma causa bem reconhecida de baixa estatura, e a terapia de reposição foi utilizada durante meio século para tratar crianças com deficiência grave de GH. Com o advento de suprimentos praticamente ilimitados de GH recombinante, a terapia passou a ser também utilizada em crianças que apresentam outras afecções associadas à baixa estatura, apesar da produção adequada de GH, incluindo síndrome de Turner, síndrome de Noonan, síndrome de Prader-Willi, insuficiência renal crônica, crianças pequenas para a idade gestacional e com baixa estatura idiopática (*i.e.*, $\geq 2,25$ desvios-padrão abaixo da altura média para a idade e o sexo, porém com índices laboratoriais normais dos níveis de hormônio do crescimento).

A atenção também foi direcionada para o verdadeiro papel da terapia com GH em adultos com deficiência do hormônio. Entre os especialistas, existe o consenso de que pelo menos os adultos mais gravemente acometidos com a deficiência de GH podem beneficiar-se da terapia de reposição com GH (Molitch e cols., 2006). O FDA também aprovou a terapia com GH para a debilitação associada à Aids e para má absorção associada à síndrome do intestino curto. Esta última indicação baseia-se no achado de que o GH estimula a adaptação das células epiteliais gastrintestinais.

Contraindicações. Com base em estudos clínicos controlados que demonstraram um aumento da taxa de mortalidade, o GH não deve ser administrado a pacientes que têm doença crítica aguda em consequência de complicações após cirurgia abdominal ou cardíaca a céu aberto, vários traumatismos por acidente ou insuficiência respiratória aguda. O GH tampouco deve ser utilizado em pacientes que apresentem qualquer evidência de neoplasia, e a terapia antitumoral deve ser concluída antes da instituição da terapia com GH. Outras contraindicações incluem retinopatia proliferativa ou retinopatia diabética não proliferativa grave. Na síndrome de Prader-Willi, foi observada a ocorrência de doença súbita quando o GH foi administrado a crianças com obesidade grave ou que apresentavam comprometimento respiratório grave.

Usos terapêuticos. Em crianças com deficiência de GH, a *somatropina* é tipicamente administrada em uma dose de 25-50 $\mu\text{g/kg/dia}$, por via subcutânea, à noite; doses diárias mais altas (p. ex., 50-67 $\mu\text{g/kg}$) são utilizadas em pacientes portadores de síndrome de Noonan ou síndrome de Turner, que apresentam resistência parcial ao GH. Em crianças que têm deficiência manifesta de GH, as determinações dos níveis séricos de IGF-1 são utilizadas algumas vezes para monitorar a resposta inicial e a adesão do paciente ao tratamento; a resposta a longo prazo é monitorada por meio de rigorosa avaliação da altura, algumas vezes em associação com determinações dos níveis séricos de IGF-1 (Cohen e cols., 2007). Embora o aumento mais pronunciado observado na velocidade de crescimento ocorra nos primeiros 2 anos de terapia, o GH é mantido até haver fusão das epífises; todavia, pode-se continuar também a sua administração no período de transição da infância para a idade adulta.

Tendo em vista os efeitos do GH sobre a densidade óssea e a adiposidade visceral e as manifestações da deficiência de GH em adultos, muitos especialistas mantêm a terapia em crianças com deficiência de GH até a idade adulta (Radovick e DiVall, 2007). Entretanto, muitos pacientes que eram deficientes em GH na infância, com base em testes provocativos, particularmente aqueles com deficiência de GH isolada idiopática, respondem normalmente a testes provocativos quando adultos. Por isso, é essencial confirmar a deficiência de GH após completar o crescimento, idealmente após a interrupção da reposição de GH durante pelo menos 1 mês, para identificar os pacientes que irão se beneficiar do tratamento contínuo com GH.

Para adultos, a dose baseada no peso foi suplantada, em grande parte, pelo início do tratamento com doses relativamente baixas, independentemente do peso, seguidas de titulação da dose, de acordo com a tolerância do paciente, para elevar os níveis de IGF-1 até metade da faixa normal ajustada para a idade e o sexo. Uma dose inicial típica é de 150-300 μg por dia, com uso de doses mais altas em pacientes mais jovens que estão fazendo a sua transição da terapia pediátrica; são administradas doses mais baixas a pacientes idosos (p. ex., > 60 anos de idade). A presença de níveis séricos elevados de IGF-1 ou de efeitos adversos persistentes exige uma redução da dose; por outro lado, pode-se aumentar a dose (tipicamente em 100-200 μg por dia) se o nível sérico de IGF-1 não atingir a faixa normal após 2 meses de terapia com GH. Como os estrogênios inibem a ação do GH, as mulheres que fazem uso de estrogênio oral — mas não transdérmico — podem necessitar de doses mais altas de GH para atingir o nível-alvo de IGF-1. No contexto da debilitação relacionada com a Aids, foram utilizadas doses consideravelmente mais altas (p. ex., 100 $\mu\text{g/kg}$). Existem também estudos em andamento para avaliar o efeito da terapia com GH na redução da adiposidade visceral e aumento da massa corporal sem gordura em pacientes infectados pelo HIV com a síndrome de redistribuição adiposa (Grunfeld e cols., 2007; Lo e cols., 2008).

Com base no declínio reconhecido dos níveis de GH relacionado com a idade, o uso da terapia com GH foi amplamente divulgado para melhorar ou até mesmo reverter as consequências do envelhecimento. Muitos dos estudos que sustentam esse uso do hormônio não foram controlados por placebo e envolveram um pequeno número de indivíduos. Além disso, uma revisão concluiu que não houve nenhuma melhora significativa na força ou no desempenho aeróbico de indivíduos idosos com a terapia com GH (Liu e cols., 2007). Isso continua sendo uma área de considerável controvérsia. Violando os regulamentos e a prática médica-padrão, alguns atletas também utilizam preparados de GH que são injetados como agentes anabólicos para aumentar o desempenho (Gibney e cols., 2007). Além das preparações de GH por via parenteral, foram

comercializadas preparações orais contendo aminoácidos “empilhados”, que supostamente estimulam a liberação de GH, como suplementos nutricionais. Apesar da ausência de validação em estudos clínicos controlados, essas formulações fazem parte de programas contra o envelhecimento e de aumento do desempenho nos quais estão envolvidos bilhões de dólares (Olshansky e Perls, 2008).

Efeitos adversos da terapia com hormônio do crescimento. Em crianças, a terapia com GH está associada a um número notavelmente pequeno de efeitos adversos. Raramente, em geral nas primeiras 8 semanas de terapia, os pacientes desenvolvem hipertensão intracraniana, com papiledema, alterações visuais, cefaleia, náuseas e/ou vômitos. Devido a esses efeitos adversos, recomenda-se um exame fundoscópico no início da terapia e, posteriormente, a intervalos periódicos. Foi relatada a ocorrência de leucemia em algumas crianças tratadas com GH; entretanto, não foi estabelecida uma relação causal, e as condições associadas à deficiência de GH (p. ex., síndrome de Down, irradiação craniana para tumores do SNC) provavelmente explicam a aparente incidência aumentada de leucemia. Apesar disso, o consenso é de que o GH não deve ser administrado no primeiro ano após tratamento de tumores pediátricos, incluindo leucemia, nem durante os primeiros 2 anos após terapia para meduloblastomas ou ependimomas. Devido a uma incidência aumentada de diabetes melito tipo 2, os níveis de glicose em jejum devem ser acompanhados periodicamente durante a terapia. Por fim, a ocorrência de crescimento excessivamente rápido pode estar associada a epifisiólise ou escoliose, embora não se tenha demonstrado qualquer ligação causal com o GH.

Os efeitos adversos associados à instituição da terapia com GH em adultos consistem em edema periférico, síndrome do túnel do carpo, artralgias e mialgias. Esses sintomas, que ocorrem frequentemente em pacientes de idade mais avançada ou obesos, respondem, em geral, a uma redução da dose. Esses efeitos adversos relacionados ao volume ocorrem menos frequentemente com os esquemas de doses convencionais do que os esquemas com base no peso. Embora haja uma preocupação potencial quanto ao comprometimento da tolerância à glicose em decorrência das ações anti-insulínicas do GH, isso geralmente não tem sido um problema significativo nas doses recomendadas. As alterações na composição da gordura visceral associadas à reposição do GH podem melhorar a sensibilidade à insulina em alguns pacientes.

Interações medicamentosas. Os efeitos do estrogênio sobre a terapia com GH foram observados anteriormente. Esse efeito é muito menos pronunciado com as preparações de estrogênio transdérmicas. Estudos recentes sugerem que a terapia com GH pode aumentar a inativação metabólica dos glicocorticoides no fígado. Por isso, o GH pode precipitar insuficiência suprarrenal em pacientes com insuficiência suprarrenal secundária oculta ou naqueles tratados com doses de reposição de glicocorticoides. Isso foi atribuído à inibição da isozima tipo 1 da esteroide 11 β -hidroxiesteroide desidrogenase, que normalmente converte a cortisona inativa no derivado 11-hidroxi-ativo, o cortisol (Capítulo 42).

Fator de crescimento insulino-símile 1 (IGF-1)

Com base na hipótese de que o GH atua predominantemente através de aumentos do IGF-1, tem havido um interesse de longa data pelo desenvolvimento de preparações de IGF-1 para uso terapêutico. Para esse propósito, o IGF-1 humano recombinante (mecasermina), e

uma combinação do IGF-1 humano recombinante com a sua proteína de ligação, IGFBP-3 (rinfabato de mecasermina), foram aprovados pelo FDA. Posteriormente, esta última formulação foi suspensa para uso em indivíduos com baixa estatura, devido a problemas de patente, embora permaneça disponível para outras condições, como resistência à insulina grave, distrofia muscular e síndrome de redistribuição adiposa relacionada com o HIV.

Absorção, distribuição e eliminação. A mecasermina é administrada por injeção subcutânea, e a sua absorção é praticamente completa. Conforme discutido anteriormente, o IGF-1 na circulação liga-se a seis proteínas; um complexo ternário que inclui a IGFBP-3 e a subunidade ácido lábil é responsável por > 80% do IGF-1 circulante. Essa proteína de ligação prolonga a meia-vida do IGF-1 em ~6 h. Foi constatado que tanto o fígado quanto os rins metabolizam o IGF-1.

Usos terapêuticos. A mecasermina foi aprovada pelo FDA para pacientes com comprometimento do crescimento devido a mutações no receptor de GH ou na via de sinalização pós-receptor, para pacientes com deficiência de GH que desenvolvem anticorpos anti-GH, que interferem na sua ação, e para os raros pacientes com defeitos no gene do IGF-1, que levam a uma deficiência primária de IGF-1 (Collet-Solberg e Misra, 2008). Tipicamente, a dose inicial é de 40-80 μ g/kg por dose, 2 vezes/dia, por injeção subcutânea, com máximo de 120 μ g/kg por dose, 2 vezes/dia.

Os estudos clínicos realizados também examinaram a eficácia da mecasermina na coorte muito maior de pacientes com comprometimento do crescimento em consequência da deficiência de GH ou com baixa estatura idiopática. Nesses contextos, a mecasermina estimula o crescimento linear, porém é menos efetiva do que a terapia convencional que utiliza GH recombinante, sugerindo efeitos diretos do GH sobre o crescimento linear, independentemente do IGF-1. Embora sejam necessários mais estudos, a mecasermina deve ser reservada para o tratamento de pacientes com indicações aprovadas pelo FDA, porém tem pouca probabilidade de substituir o GH como terapia preferida para a maioria dos pacientes com deficiência de GH ou baixa estatura.

Efeitos adversos. Os efeitos adversos da mecasermina incluem hipoglicemia e lipo-hipertrofia, ambas presumivelmente secundárias à ativação do receptor de insulina. Para diminuir a frequência de hipoglicemia, a mecasermina deve ser administrada pouco antes ou depois de uma refeição ou lanche. Observa-se também a ocorrência e hipertrofia do tecido linfóide, incluindo aumento das tonsilas, podendo exigir intervenção cirúrgica. Outros efeitos adversos assemelham-se àqueles associados à terapia com GH e incluem hipertensão intracraniana, epifisiólise e escoliose.

Contraindicações. A mecasermina não deve ser usada para promoção do crescimento em pacientes com epífises fechadas. Não deve ser administrada a pacientes com neoplasia ativa ou suspeita e deve ser interrompida se houver qualquer evidência de desenvolvimento de neoplasia.

Sermorrelin. A *sermorrelina* é uma forma sintética do GHRH humano, que corresponde, na sua sequência, aos primeiros 29 aminoácidos do GHRH humano (um peptídeo de 44 aminoácidos), com atividade biológica integral. Embora a sermorrelina seja aprovada pelo FDA para o tratamento da deficiência de GH e como agente

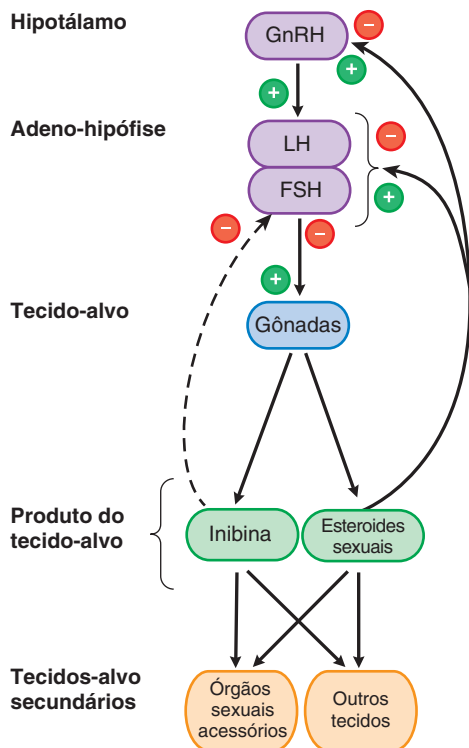


Figura 38-7 Eixo hipotálamo-hipófise-gônadas. Em ambos os sexos, a síntese e a liberação de ambas as gonadotropinas (LH e FSH) são controladas por um único fator de liberação hipotalâmico, o hormônio de liberação das gonadotropinas (GnRH). Os hormônios esteroides gonadais (androgênios, estrogênios e progesterona) exercem uma inibição por retroalimentação no nível da hipófise e do hipotálamo. O surto de estrogênio pré-ovulatório também pode exercer um efeito estimulador no nível da hipófise e do hipotálamo. As inibinas, uma família de hormônios polipeptídicos produzidos pelas gônadas, inibem especificamente a secreção de FSH pela hipófise.

diagnóstico para diferenciar a doença hipotalâmica da hipofisária, o fármaco foi retirado do mercado norte-americano no final de 2008.

HORMÔNIOS GLICOPROTEICOS: TSH E GONADOTROPINAS

As gonadotropinas incluem o LH, o FSH e o hCG. Esses hormônios são designados como gonadotropinas, em virtude de suas ações sobre as gônadas (Quadro 38-2). Juntamente com o TSH, constituem a família glicoproteica de hormônios hipofisários. Cada hormônio é um heterodímero glicosilado, contendo uma subunidade α comum e uma subunidade β distinta, que confere especificidade de ação.

O LH e o FSH foram inicialmente denominados com base nas suas ações sobre o ovário; o reconhecimento de seu papel na função reprodutora masculina veio mais tarde. O LH e o FSH são sintetizados e secretados pelos gonadotrofos, que constituem ~10% das células secretoras de hormônio na adeno-hipófise. A hCG, que é produzida apenas em primatas e éguas, é sintetizada pelo sinciotrofoblasto da

placenta. A produção hipofisária de gonadotropinas é estimulada pelo GnRH e regulada por efeitos de retroalimentação dos hormônios gonadais (Figuras 38-7 e 40-2). Os Capítulos 40 e 41 fornecem descrições mais detalhadas da regulação das gonadotropinas.

O TSH é determinado no diagnóstico dos distúrbios da tireoide, e o TSH recombinante é utilizado na avaliação e no tratamento do câncer de tireoide bem diferenciado, conforme discutido no Capítulo 39.

Fisiologia das gonadotropinas

Aspectos de estrutura e função das gonadotropinas. Os resíduos de carboidrato nas gonadotropinas influenciam as suas taxas de depuração da circulação e, portanto, suas meias-vidas séricas; além disso, desempenham um papel na ativação dos receptores de gonadotropinas. Entre as subunidades β das gonadotropinas, a da hCG é mais divergente, visto que ela contém uma extensão carboxi-terminal de 30 aminoácidos e resíduos de carboidrato extras que prolongam a sua meia-vida. A meia-vida mais longa da hCG possui alguma relevância clínica para o seu uso nas tecnologias de reprodução assistida (Capítulo 66).

Regulação da síntese e secreção das gonadotropinas.

O regulador predominante da síntese e secreção das gonadotropinas é o peptídeo hipotalâmico GnRH. Trata-se de um decapeptídeo com extremidades amino e carboxi-terminais bloqueadas (Quadro 38-3), derivado, por clivagem proteolítica, de um peptídeo precursor de 92 aminoácidos. Um gene separado codifica um peptídeo de GnRH relacionado, denominado GnRH-II (Millar e cols., 2004); suas funções potenciais na reprodução ainda não foram definidas. A liberação de GnRH é pulsátil e governada por um gerador de pulsos neurais localizado no hipotálamo, principalmente no núcleo arqueado, que controla a frequência e a amplitude da liberação do GnRH. O gerador de pulsos do GnRH é ativo no final da vida fetal e durante ~1 ano após o nascimento e, posteriormente, diminui de modo considerável, presumivelmente como resultado da inibição pelo SNC. Pouco antes da puberdade, a inibição do SNC diminui, e verifica-se um aumento na amplitude e na frequência dos pulsos de GnRH, particularmente durante o sono. Com a progressão da puberdade, os pulsos de GnRH aumentam ainda mais na sua amplitude e frequência até que seja estabelecido o padrão normal do adulto. A liberação intermitente de GnRH é crucial para a síntese e a liberação apropriadas das gonadotropinas; a administração contínua de GnRH resulta em dessensibilização e infrarregulação dos receptores de GnRH nos gonadotrofos da hipófise, formando a base para o uso clínico de agonistas do GnRH de ação longa para suprimir a secreção de gonadotropinas conforme discutido adiante.

Bases moleculares e celulares da ação do GnRH. O GnRH atua através de um GPCR específico nos gonadotrofos, que ativa a $G_{q/11}$ e estimula a via PLC-IP₃-Ca²⁺ (Capítulo 3),

Estruturas do Hormônio de Liberação das Gonadotropinas (GnRH) e Análogos do GnRH

RESÍDUO DE AMINOÁCIDO											
CONGÊNERE DO GnRH	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	FORMAS POSOLÓGICAS
Agonistas											
GnRH	PiroGlu	His	Trp	Ser	Tir	Gli	Leu	Arg	Pro	Gli-NH ₂	IV, SC
Gosserrrelina	—	—	—	—	—	D-Ser(tBu)	—	—	—	AzGli-NH ₂	Implante SC
Nafarrelina	—	—	—	—	—	D-Nal	—	—	—	—	IN
Triptorrelina	—	—	—	—	—	D-Trp	—	—	—	—	IM de depósito
Busserrelina*	—	—	—	—	—	D-Ser(tBu)	—	—	Pro-NHEt	—	IN, SC
Deslorrelina*	—	—	—	—	—	D-Trp	—	—	Pro-NHEt	—	IM, SC, depósito
Histrelina	—	—	—	—	—	D-His(Bzl)	—	—	Pro-NHEt	—	Implante SC
Leuprolida	—	—	—	—	—	D-Leu	—	—	Pro-NHEt	—	IM, SC, depósito
Antagonistas											
Abarrelix*	Ac-D-Nal	D-Cpa	D-Pal	—	Tir(N-Me)	D-Asn	—	Lis(iPr)	—	D-Ala-NH ₂	SC de depósito
Cetrorrelix	Ac-D-Nal	D-Cpa	D-Pal	—	—	D-Cit	—	—	—	D-Ala-NH ₂	SC
Ganirrelix	Ac-D-Nal	D-Cpa	D-Pal	—	—	D-hArg(Et) ₂	—	D-hArg(Et) ₂	—	D-Ala-NH ₂	SC

Ac, acetil; Bzl, benzil; EtNH₂, N-etilamida; tBu, t butil; D-Nal, 3-(2-naftil)-D-alanil; Cpa, clorofenilalanil; Lis(Pr), isopropil lisil; hArg(Et)₂, etil homocarginina; IV, intravenosa; SC, subcutânea; IN, intranasal; IM, intramuscular. O travessão (—) denota uma identidade do aminoácido com o GnRH.

resultando em aumento na síntese e na secreção de LH e FSH. Embora o AMP cíclico não seja o principal mediador da ação do GnRH, a ligação do GnRH a seu receptor também aumenta a atividade da adenililciclase. Existem também receptores de GnRH no ovário, e em outros locais, onde a sua importância fisiológica ainda não foi estabelecida. A presença desses receptores em determinados tumores levou à investigação do papel dos análogos do GnRH na terapia do câncer (Engel e Schally, 2007).

Outros reguladores da produção de gonadotropinas. Os esteroides gonadais regulam a produção de gonadotropinas no nível da hipófise e do hipotálamo, porém com predomínio dos efeitos sobre o hipotálamo. Os efeitos de retroalimentação dos esteroides gonadais dependem do sexo, da concentração e do momento de sua administração. Nas mulheres, os baixos níveis de estradiol e de progesterona inibem a produção de gonadotropinas, em grande parte por meio de ação opioide sobre o gerador de pulsos neurais. A presença de níveis mais elevados e mais duradouros de estradiol exerce efeitos de retroalimentação positiva que, em última instância, resultam no surto de gonadotropinas que desencadeia a ovulação. Nos homens, a testosterona inibe a produção de gonadotropinas, em parte por meio de ações diretas e, em parte, por meio de sua conversão em estradiol pela aromatase.

A produção de gonadotropinas também é regulada pelas *inibinas*, que são membros da família da proteína morfogenética do osso de proteínas de sinalização secretadas. As inibinas A e B são produzidas por células da granulosa nos ovários e pelas células de Sertoli do testículo em resposta às gonadotropinas e a fatores de crescimento locais (Bilezikjian e cols., 2006). Atuam diretamente sobre a hipófise, inibindo a secreção de FSH sem afetar a do LH. A inibina A exibe variação durante o ciclo menstrual, sugerindo que ela atua como regulador dinâmico da secreção de FSH.

Bases moleculares e celulares da ação das gonadotropinas. As ações do LH e da hCG sobre os tecidos-alvo são mediadas pelo receptor de LH, ao passo que as do FSH são mediadas pelo receptor de FSH. Ambos os GPCR possuem grandes domínios extracelulares glicosilados, que contribuem para a afinidade e a especificidade para seus ligantes. Os receptores de FSH e de LH acoplam-se à G_{sa} para ativar a via de adenililciclase/AMP cíclico. Na presença de concentrações mais altas de ligante, os receptores de gonadotropinas ocupados pelo agonista também ativam as vias de sinalização da PKC e Ca^{2+} através de efeitos mediados pela G_q sobre PLC β . Como a maioria e, talvez, todas as ações das gonadotropinas podem ser simuladas por análogos do AMP cíclico, é necessário ainda definir o papel fisiológico preciso do Ca^{2+} e da PKC na ação das gonadotropinas.

Efeitos fisiológicos das gonadotropinas. Nos homens, o LH atua sobre as células de Leydig dos testículos, estimulando a síntese *de novo* de androgênios, principalmente testosterona, a partir do colesterol. A testosterona é necessária para a gametogênese no interior dos túbulos seminíferos, bem como para a manutenção da libido e das características sexuais secundárias (Capítulo 41). O FSH atua sobre as células de Sertoli, estimulando a produção

de proteínas e nutrientes necessários para a maturação dos espermatozoides.

Nas mulheres, as ações do FSH e do LH são mais complexas. O FSH estimula o crescimento dos folículos ovarianos em desenvolvimento e induz a expressão de receptores de LH nas células da teca e da granulosa. O FSH também regula a expressão da aromatase nas células da granulosa, estimulando, assim, a produção de estradiol. O LH atua sobre as células da teca, estimulando a síntese *de novo* de androstenediona, o principal precursor dos estrogênios ovarianos em mulheres na pré-menopausa (Figura 40-1). O LH também é necessário para a ruptura do folículo dominante durante a ovulação e para a síntese de progesterona pelo corpo lúteo.

DISTÚRBIOS CLÍNICOS DO EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-GÔNADAS

Os distúrbios clínicos do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas podem manifestar-se como alterações nos níveis e nos efeitos dos esteroides sexuais (hiper ou hipogonadismo) ou como comprometimento da reprodução. Esta seção trata das condições que afetam especificamente os componentes hipotalâmico-hipofisários do eixo, bem como aquelas para as quais as gonadotropinas são usadas para diagnóstico ou tratamento.

A produção deficiente de esteroides sexuais em consequência de defeitos hipotalâmicos ou hipofisários é denominada hipogonadismo hipogonadotrópico, visto que os níveis circulantes de gonadotropinas estão baixos ou indetectáveis (Layman, 2007). O hipogonadismo hipogonadotrópico em alguns pacientes resulta de mutações do receptor de GnRH; algumas dessas mutações comprometem a atuação de alvo do receptor de GnRH para a membrana plasmática dos gonadotrofos, levando a esforços no sentido de desenvolver estratégias farmacológicas para corrigir o trânsito do receptor e restaurar sua função (Conn e cols., 2007). Muitos outros distúrbios podem comprometer a secreção de gonadotropinas, incluindo tumores hipofisários, outros distúrbios genéticos, como a síndrome de Kallmann, processos infiltrativos, como sarcoidose, e distúrbios funcionais, como a amenorreia induzida por exercício.

Por outro lado, os distúrbios reprodutivos causados por processos que comprometem diretamente a função gonadal são denominados hipergonadotrópicos, visto que a produção alterada de esteroides sexuais leva a uma perda da inibição por retroalimentação negativa, aumentando, assim, a síntese e a secreção de gonadotropinas.

Puberdade precoce. A puberdade normalmente é um processo sequencial, que se estende por vários anos, em que os neurônios de GnRH escapam da inibição do SNC e iniciam a secreção pulsátil de GnRH. Isso estimula a secreção de gonadotropinas e de esteroides gonadais, determinando,

assim, o desenvolvimento das características sexuais secundárias apropriadas para o sexo. Normalmente, os primeiros sinais de puberdade (desenvolvimento das mamas nas meninas e aumento dos testículos nos meninos) não ocorrem antes dos 8 anos de idade nas meninas ou 9 anos nos meninos; o início da maturação sexual antes dessa época é denominado “precoce”.

A puberdade precoce pode ser dividida em processos que levam à ativação prematura do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas, denominada puberdade precoce central ou dependente de GnRH, e em processos que levam à produção periférica de esteroides sexuais de maneira independente do GnRH (Carel e Léger, 2008). As etiologias específicas da puberdade precoce dependente de GnRH incluem tumores do SNC (incluindo hamartomas hipotalâmicos), anormalidades de desenvolvimento do SNC e encefalite ou outros processos infecciosos; na maioria dos pacientes e, particularmente, nas meninas, uma etiologia específica nunca é definida, e, nesses casos, considera-se a presença de um processo idiopático. A puberdade precoce independente de GnRH resulta da produção periférica de esteroides sexuais que não é estimulada pelas gonadotropinas hipofisárias; as etiologias incluem tumores suprarrenais ou gonadais, mutações ativadoras do receptor de LH em meninos e hiperplasia suprarrenal congênita. Conforme discutido adiante, os análogos do GnRH sintéticos desempenham importantes papéis no diagnóstico e no tratamento da puberdade precoce dependente de GnRH. Por outro lado, os fármacos que interferem na produção dos esteroides sexuais, incluindo o cetoconazol e os inibidores da aromatase, são utilizados em pacientes com puberdade precoce independente do GnRH (Shulman e cols., 2008), com sucesso variável.

Infantilismo sexual. O inverso da puberdade precoce consiste em uma incapacidade de iniciar os processos de desenvolvimento puberal na época normal. Isso pode refletir defeitos nos neurônios de GnRH ou nos gonadotrofos (hipogonadismo secundário) ou disfunção primária das gônadas. Em ambos os casos, a indução da maturação sexual com o uso de esteroides sexuais (estrogênio seguido de estrogênio/progesterona nas mulheres e testosterona nos homens) constitui o tratamento-padrão. Isso é suficiente para orientar a diferenciação sexual de modo normal. Se a fertilidade for a meta, é necessário então instituir uma terapia com GnRH ou com gonadotropinas para estimular a maturação das células germinativas apropriadas.

Infertilidade. A infertilidade, ou incapacidade de conceber depois de 12 meses de relações sexuais não protegidas, é observada em até 10-15% dos casais, e a sua frequência está aumentando à medida que as mulheres escolhem adiar a gravidez. A incidência crescente da obesidade, as doenças sexualmente transmissíveis que comprometem o trato reprodutor e a redução da contagem de

espermatozoides devido à poluição ambiental também são fatores contribuintes. Quando a infertilidade se deve a um comprometimento na síntese ou na secreção de gonadotropinas (hipogonadismo hipogonadotrópico), são utilizadas várias abordagens farmacológicas. Por outro lado, quando a infertilidade resulta de processos intrínsecos que acometem as gônadas, a farmacoterapia é, em geral, menos efetiva. As abordagens terapêuticas para a infertilidade masculina são descritas mais adiante, neste capítulo, e as estratégias para a infertilidade feminina são discutidas no Capítulo 66.

Usos clínicos do GnRH e seus análogos sintéticos

Um peptídeo sintético com a sequência nativa do GnRH tem sido utilizado tanto para diagnóstico quanto para o tratamento de distúrbios reprodutivos nos seres humanos. Além disso, conforme ilustrado no Quadro 38-3, diversos análogos do GnRH com modificações estruturais foram sintetizados e comercializados.

GnRH sintético. O GnRH sintético (gonadorelina) foi aprovado pelo FDA, porém os problemas contínuos com a sua disponibilidade limitaram o seu uso clínico a alguns centros especializados nos EUA; a gonadorelina foi suplantada, em grande parte, por análogos sintéticos.

Química. A estrutura da gonadorelina (Quadro 38-3) corresponde àquela do GnRH nativo; trata-se de um decapeptídeo com extremidades amino-terminal e carboxi-terminal bloqueadas.

Absorção, distribuição e eliminação. A gonadorelina, por ser um peptídeo, é administrada por via subcutânea ou intravenosa. É bem absorvida após injeção subcutânea e apresenta meia-vida circulante de ~2-4 min. Para fins terapêuticos, precisa ser administrada de modo pulsátil para evitar a infrarregulação do receptor de GnRH.

Usos diagnósticos e terapêuticos. Em virtude da disponibilidade limitada do GnRH, muitos de seus usos diagnósticos e terapêuticos foram abandonados. Para fins diagnósticos, a gonadorelina era utilizada no teste de estimulação com GnRH em pacientes com hipogonadismo hipogonadotrópico em um esforço de diferenciar os defeitos hipotalâmicos dos hipofisários. Era obtida uma amostra de sangue para determinação dos níveis basais de LH, administrava-se uma única dose de 100 µg de GnRH por via subcutânea ou intravenosa, e os níveis séricos de LH eram determinados em vários momentos após a injeção. A obtenção de uma resposta normal do LH para > 10 mUI/mL indicava a presença de gonadotrofos hipofisários funcionais e exposição anterior ao GnRH. Como a ausência de longo prazo do GnRH pode comprometer a responsividade dos gonadotrofos normais sob os demais aspectos, a ausência de resposta nem sempre indicava a existência de doença hipofisária intrínseca. Por isso, alguns especialistas recomendaram o uso de várias doses de GnRH, em um esforço de restaurar a capacidade de resposta dos gonadotrofos.

O teste de estimulação com GnRH também era utilizado para determinar se uma criança com puberdade precoce apresentava um distúrbio dependente do GnRH (central) ou independente do GnRH (periférico). A observação de uma elevação induzida pelo GnRH nos níveis plasmáticos de LH para > 10 mUI/mL em meninos ou para > 7 mUI/mL em meninas indicava puberdade precoce

verdadeira, mais do que um processo independente do GnRH. Hoje, alguns especialistas nos EUA e em outros países têm utilizado agonistas do GnRH de ação longa sem indicação na bula como agente estimulante para avaliação diagnóstica (ver seção sobre “Agonistas do Hormônio de Liberação das Gonadotropinas”).

Para tratar a infertilidade feminina secundária ao comprometimento da secreção de GnRH, a gonadorelina era administrada por infusão em pulsos, que promoviam um ciclo fisiológico. As vantagens sobre a terapia com gonadotropinas incluíam menor risco de gestação múltipla e menor necessidade de monitorar os níveis plasmáticos de estradiol ou o tamanho dos folículos por meio de ultrassonografia dos ovários. Os efeitos colaterais eram habitualmente mínimos, e o mais comum consistia em irritação local, devido ao dispositivo de infusão. Nas mulheres, foi possível obter níveis normais de esteroides ovarianos, resultando em ovulação e menstruação. O fabricante suspendeu a sua produção para essa indicação, e a gonadorelina geralmente não é mais disponível nos EUA.

GnRH. Os agonistas sintéticos possuem meias-vidas mais longas do que o GnRH nativo. Após estimulação transitória da secreção de gonadotropinas, eles inibem a secreção de gonadotropinas; essa ação constitui uma vantagem terapêutica utilizada em várias condições, conforme mencionado na discussão seguinte e no Capítulo 66.

Química. As sequências dos agonistas do GnRH disponíveis estão listadas no Quadro 38-3. Contêm substituições da sequência nativa na posição 6, que os protegem da proteólise, bem como substituições na extremidade carboxi-terminal, que melhoram a afinidade de ligação ao receptor. Em comparação com o GnRH, esses análogos exibem maior potência e duração de ação prolongada.

Farmacocinética. Os agonistas do GnRH estão disponíveis em uma variedade de formulações para diversas aplicações, incluindo efeitos de prazo relativamente curto (p. ex., tecnologia da reprodução assistida) e ação mais prolongada (p. ex., formas de depósito que inibem a secreção de gonadotropinas na puberdade precoce dependente de GnRH). As taxas e a extensão de sua absorção variam de modo considerável. As formulações intranasais são notáveis, visto que a sua biodisponibilidade (~4%) é consideravelmente menor que a das formulações por via parental.

Usos clínicos. Com base no suprimento intermitente da gonadorelina, a forma de depósito do agonista do GnRH, a leuprolida (LUPRON), tem sido usada para fins diagnósticos, na diferenciação da puberdade precoce dependente de GnRH e independente de GnRH (Brito e cols., 2004). A leuprolida de depósito (3,75 mg) é injetada por via subcutânea, e os níveis séricos de LH são determinados dentro de 2 h. Um nível plasmático de LH > 6,6 mUI/mL é diagnóstico de doença dependente de GnRH (central).

Clinicamente, os vários agonistas do GnRH são utilizados para obter castração farmacológica em distúrbios que respondem a uma redução dos esteroides gonadais. Esse uso está claramente indicado para crianças com puberdade precoce dependente de GnRH, cuja maturação sexual prematura pode ser interrompida com efeitos colaterais mínimos pela administração crônica de uma forma de depósito de um agonista do GnRH.

Os agonistas do GnRH de ação longa são utilizados para o tratamento paliativo de tumores responsivos a hormônios (p. ex., câncer de próstata ou de mama), geralmente em associação com agente que bloqueiam a biossíntese ou a ação dos esteroides para evitar aumentos transitórios dos níveis hormonais (Capítulos 40-42). Os agonistas do GnRH também são utilizados para suprimir condições

que respondem a esteroides, como endometriose, fibroides uterinas, porfiria intermitente aguda e priapismo. Foram também avaliados sem indicação na bula pelo seu potencial de preservar os folículos em mulheres submetidas à terapia com agentes citotóxicos para o tratamento do câncer, embora a sua eficácia não tenha sido estabelecida nesse contexto. Nesses contextos, podem ser administradas preparações de depósito por via subcutânea ou intramuscular, mensalmente ou a cada 3 meses; esses agentes podem ser particularmente úteis para castração farmacológica em distúrbios como os desvios sexuais (uso sem indicação na bula), em que a adesão estrita do paciente ao tratamento é problemática. Por fim, os agonistas do GnRH de ação longa têm sido utilizados para evitar um surto prematuro de LH e, portanto, a ovulação em vários protocolos de estimulação ovariana para fertilização *in vitro*. Os aspectos específicos desse uso estão delineados no Capítulo 66.

Efeitos adversos. Em geral, os agonistas de ação longa são bem tolerados, e os efeitos adversos são aqueles que previsivelmente ocorrem quando a esteroidogênese gonadal é inibida (p. ex., ondas de calor e diminuição da densidade óssea em ambos os sexos, ressecamento e atrofia da vagina em mulheres e disfunção erétil nos homens). Devido a esses efeitos, a terapia em doenças que não comportam risco de vida, como a endometriose ou os fibroides uterinos, limita-se, em geral, a 6 meses, a não ser que seja incluída no esquema uma terapia auxiliar com esteroides sexuais. A vigilância pós-comercialização observou um aumento aparente na incidência de apoplexia hipofisária, uma síndrome de cefaleia, manifestações neurológicas e comprometimento da função hipofisária, que habitualmente resulta de infarto de um adenoma hipofisário (Davis e cols., 2006); a bula para os agonistas do GnRH foi atualizada para incluir esse risco. Embora não haja evidências definitivas de um risco aumentado de anormalidades congênitas (Elizur e Tulundi, 2008), os agonistas do GnRH interferiram na gravidez de modelos animais e, por esse motivo, são considerados contraindicados para mulheres durante a gravidez (Categoria X do FDA). Por isso, é preciso ter cautela para evitar a exposição de gestantes a agonistas do GnRH.

Formulações específicas de fármacos e indicações aprovadas

A **leuprolida** é formulada em várias doses para injeção: subcutânea (500 mg/dia), subcutânea de depósito (7,5 mg/mês; 22,5 mg/3 meses; 30 mg/4 meses; 45 mg/6 meses) e intramuscular de depósito (3,75 mg/mês; 11,25/3 meses). Foi aprovada para a endometriose, fibroides uterinos, câncer de próstata avançado e puberdade precoce central.

A **goserrelina** é formulada como implante subcutâneo (3,6 mg/mês; 10,8 mg/12 meses). Foi aprovada para endometriose e câncer de próstata e de mama avançado.

A **histrelina** é formulada como implante subcutâneo (50 mg/12 meses). Foi aprovada para a puberdade precoce central e o câncer de próstata avançado.

A **nafarelina** é formulada como spray nasal (200 µg/spray). Foi aprovada para a endometriose (400 µg/dia) e a puberdade precoce central (1.600 µg/dia).

A **triptorrelina** é formulada para injeção intramuscular de depósito (3,75 mg/mês; 11,25 mg/12 semanas) e foi aprovada para o câncer de próstata avançado.

A **busserrelina** e a **deslorrelina** não estão disponíveis nos EUA.

Análogos antagonistas do GnRH. Dois antagonistas do GnRH, o ganirelix e o cetrorelix (Quadro 38-3), foram aprovados pelo FDA para suprimir o surto de LH e,

portanto, impedir a ovulação prematura em protocolos de estimulação ovariana como parte da tecnologia da reprodução assistida. Os detalhes específicos sobre o uso nesse contexto são fornecidos no Capítulo 66. O cetrorelix é também utilizado sem indicação na bula para a endometriose e os fibroides uterinos, ambos os quais são dependentes de estrogênio. Esses fármacos, como antagonistas, mais do que agonistas, não aumentam transitoriamente a secreção de gonadotropinas e a biossíntese de esteroides sexuais. Uma forma de depósito de um terceiro antagonista do GnRH, o abarelix, foi aprovado pelo FDA para supressão androgênica em homens com câncer de próstata avançado, porém foi retirado do mercado por razões econômicas.

Química. Os antagonistas do GnRH são peptídeos sintéticos com modificações em certos resíduos encontrados na sequência do GnRH nativo. Além de um D-aminoácido na posição 6 e de uma amida D-Ala na posição 10, os antagonistas contêm substituições D-clorofenilalanil e 3-piridilalanil nas posições 2 e 3, respectivamente, que afetam a ativação do receptor e aumentam a potência inibitória e a solubilidade. A substituição adicional na posição 8, juntamente com a da posição 10, reduz a incidência de liberação de histamina e a tendência a desencadear reações de hipersensibilidade imediata (Reissmann e cols., 1995).

Absorção, distribuição e eliminação. Ambos os antagonistas do GnRH disponíveis são formulados para administração subcutânea. A biodisponibilidade ultrapassa 90% em 1-2 h, e a meia-vida varia, dependendo da dose. A sua administração 1 vez/dia é suficiente para os efeitos terapêuticos.

Efeitos adversos. Ao contrário dos antagonistas mais antigos, os fármacos aprovados pelo FDA não manifestaram uma liberação potente de histamina nos estudos pré-clínicos ou clínicos. Entretanto, foram observadas reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, na vigilância pós-comercialização, algumas das quais com a dose inicial. Quando utilizados em associação com injeções de gonadotropina para reprodução assistida, os efeitos de suspensão dos estrogênios (p. ex., ondas de calor) não são observados. A bula declara que os antagonistas do GnRH estão contraindicados para gestantes (Categoria X do FDA), embora não se disponha de dados definitivos que possam associá-los a um risco aumentado de anormalidades congênitas (Elizur e Tulandi, 2008).

GONADOTROPINAS NATURAIS E RECOMBINANTES

As gonadotropinas são utilizadas tanto para diagnóstico quanto para terapia na endocrinologia reprodutiva. Os usos terapêuticos das gonadotropinas são apresentados aqui de maneira sucinta; uma discussão mais detalhada dos usos das gonadotropinas na reprodução feminina é fornecida no Capítulo 66.

As preparações de gonadotropinas originais para terapia clínica eram preparadas a partir da urina humana e incluíam a *gonadotropina coriônica*, obtida da urina de gestantes, e as *menotropinas*, obtidas da urina de mulheres pós-menopausa. Em virtude de sua pureza relativamente baixa, essas gonadotropinas eram administradas

por via intramuscular para diminuir a incidência de reações de hipersensibilidade. Subsequentemente, foram desenvolvidas preparações derivadas da urina, porém de pureza suficiente para administração subcutânea. Hoje, são obtidas preparações altamente purificadas de gonadotropinas humanas utilizando a tecnologia do DNA recombinante, que exibem uma menor variação entre os lotes; essa mesma tecnologia tende a fornecer formas melhoradas de gonadotropinas com aumento da meia-vida ou com maior eficácia clínica. Uma dessa gonadotropina “designer”, FSH-CTP, contém a subunidade β do FSH fundida com a extensão carboxi-terminal da hCG, resultando em considerável aumento da meia-vida da proteína recombinante. Nos estudos clínicos conduzidos, foi constatado que o FSH-CTP estimulou a maturação dos folículos *in vivo* com injeções semanais (revisão por Macklin e cols., 2006).

Preparações

Hormônio folículo-estimulante. O hormônio folículo-estimulante tem sido, há muito tempo, a base dos esquemas para estimulação ovariana ou fertilização *in vitro*. As formulações de *menotropinas* originais continham quantidades aproximadamente iguais de FSH e de LH, bem como várias outras proteínas urinárias; eram administradas por via intramuscular para diminuir as reações locais. A *urofolitropina* (uFSH), preparada por imunoc Concentração do FSH com anticorpos monoclonais, é pura o suficiente para ser administrada por via subcutânea. A quantidade de LH contida nessas preparações é consideravelmente diminuída, levando à especulação (sem provas) de que a ausência de atividade do LH poderia comprometer, em certo grau, a maturação dos folículos.

O FSH recombinante (rFSH) é preparado pela expressão de cDNA que codificam as subunidades α e β do FSH humano em linhagens de células de mamíferos, fornecendo produtos cujo padrão de glicosilação simula o do FSH produzido pelos gonadotrofos. Duas preparações de rFSH disponíveis (*folitropina α* e *folitropina β*) diferem ligeiramente nas suas estruturas de carboidrato; ambas exibem menos variabilidade entre os lotes do que as preparações purificadas a partir da urina e podem ser administradas por via subcutânea, devido à sua pureza consideravelmente maior. As vantagens relativas (*i.e.*, eficácia, menor frequência de efeitos adversos, como hiperestimulação ovariana) do FSH recombinante *versus* das gonadotropinas derivadas da urina não foram definitivamente estabelecidas, apesar de muita controvérsia na literatura publicada (ver Capítulo 66 para uma discussão mais detalhada).

Gonadotropina coriônica humana. A hCG de uso clínico era originalmente obtida da urina de gestantes. Dispõe-se de várias preparações derivadas de urina, e todas são administradas por via intramuscular, devido às reações locais. A hCG recombinante (coriogonadotropina α) também foi aprovada para uso clínico. Neste caso, também é provável que as preparações de hCG recombinante irão desempenhar um papel cada vez maior no futuro, talvez substituindo por completo as preparações urinárias.

LH humano recombinante. As menotropinas possuem considerável atividade de LH, fornecendo, assim, a quantidade de LH necessária para promover a maturação

folicular. Tradicionalmente, o LH não era utilizado para a indução da ovulação, visto que a hCG produzia efeitos idênticos através do receptor de LH e apresentava meia-vida mais longa. Na atualidade, dispõe-se do LH humano produzido com a tecnologia do DNA recombinante e designado como lutropina α . Mais uma vez, as vantagens e as desvantagens da hCG ainda não foram estabelecidas, embora o LH pareça ter menos tendência a induzir hiperestimulação ovariana quando utilizado para induzir a ovulação em protocolos IVF (Capítulo 66).

Usos diagnósticos das gonadotropinas

Teste de gravidez. Durante a gravidez, a placenta produz quantidades significativas de hCG, que podem ser detectadas na urina materna. *Kits* de venda livre para teste de gravidez contendo anticorpos específicos dirigidos contra a subunidade β peculiar da hCG determinam qualitativamente a presença da hCG, podendo detectar a ocorrência de gravidez em poucos dias após a ausência do primeiro período menstrual da mulher.

As determinações quantitativas da concentração plasmática de hCG por radioimunoensaio podem indicar se a gravidez está progredindo normalmente e podem ajudar a detectar a presença de gravidez ectópica, mola hidatiforme ou coriocarcinoma. Esses testes também são empregados para acompanhar a resposta terapêutica de neoplasias que secretam hCG, como tumores de células germinativas.

Determinação do momento da ovulação. A ovulação ocorre ~ 36 h após o início do surto de LH. Por isso, as concentrações urinárias de LH, determinadas com um *kit* de radioimunoensaio de venda livre, podem ser utilizadas para prever o momento da ovulação. Os níveis urinários de LH são determinados a cada 12-24 h, começando nos dias 10-12 do ciclo menstrual (considerando-se um ciclo de 28 dias) para detectar a elevação do LH e estimar o momento da ovulação. Essa estimativa facilita a determinação do momento certo para a relação sexual, com o objetivo de otimizar a probabilidade de gravidez.

Localização de doença endócrina. As dosagens dos níveis plasmáticos de LH e de FSH com radioimunoensaios específicos para a subunidade β são úteis para diagnóstico de vários distúrbios reprodutivos. A presença de níveis baixos ou indetectáveis de LH e de FSH indica hipogonadismo hipogonadotrópico e sugere uma doença hipotalâmica ou hipofisária, e a obtenção de níveis elevados de gonadotropinas sugere doenças gonadais primárias. Um nível plasmático de FSH de ≥ 10 -12 mUI/mL no dia 3 do ciclo menstrual, que indica uma diminuição da reserva ovariana, está associado a uma redução da fertilidade, mesmo se a mulher tiver menstruações normais, e indica uma menor probabilidade de sucesso nas técnicas de reprodução assistida, como a fertilização *in vitro*.

A administração de hCG pode ser utilizada para estimular a produção de testosterona e, dessa maneira,

avaliar a função das células de Leydig em homens com suspeita de hipogonadismo primário (p. ex., na puberdade tardia). Os níveis séricos de testosterona são determinados após múltiplas injeções de hCG. A observação de uma resposta diminuída da testosterona à hCG indica insuficiência das células de Leydig, ao passo que uma resposta normal da testosterona sugere um distúrbio hipotalâmico-hipofisário e presença de células de Leydig normais.

Usos terapêuticos das gonadotropinas

Infertilidade masculina. Nos homens com comprometimento da fertilidade em consequência de deficiência de gonadotropinas (hipogonadismo hipogonadotrópico), estas podem estabelecer ou restaurar a fertilidade. Devido ao custo e ao desenvolvimento ocasional de resistência mediada por anticorpos às gonadotropinas com uso prolongado, o tratamento-padrão tem consistido em induzir o desenvolvimento sexual com androgênios, reservando as gonadotropinas para o momento em que a fertilidade for desejada.

Tipicamente, o tratamento é iniciado com hCG (1.500-2.000 UI por via intramuscular ou subcutânea) 3 vezes/semana, até que os parâmetros clínicos e os níveis plasmáticos de testosterona indiquem uma indução completa da esteroidogênese. Em seguida, a dose de hCG é reduzida para 2.000 UI, 2 vezes/semana ou para 1.000 UI, 3 vezes/semana, e são injetadas menotropinas (FSH + LH) ou FSH recombinante, 3 vezes/semana (a dose típica é de 150 UI), para indução total da espermatogênese.

Com base na observação de que o lactente normal do sexo masculino é exposto a altos níveis de gonadotropinas durante o primeiro ano de vida, foi sugerido que a terapia com LH e FSH durante a lactância pode estar associada a um aumento da espermatogênese posteriormente durante a vida (Grumbach, 2005), e existem estudos em andamento para tratar essa questão.

O efeito adverso mais comum da terapia com gonadotropina nos homens consiste em ginecomastia, que é observada em até 33% dos pacientes e que, segundo se presume, reflete um aumento na produção de estrogênios, devido à indução da aromatase. Tipicamente, a maturação dos testículos pré-puberais exige tratamento durante ≥ 6 meses, e, em alguns pacientes, a espermatogênese ótima pode exigir tratamento durante até 2 anos. Uma vez iniciada a espermatogênese com essa terapia combinada em pacientes com doença pré-puberal ou em pacientes que desenvolvem hipogonadismo hipogonadotrópico após a maturação sexual, o tratamento contínuo com hCG isolada costuma ser suficiente para manter a produção de espermatozoides.

Criptorquidia. A criptorquidia, que se refere à ausência de descida de um ou de ambos os testículos para a bolsa escrotal, acomete até 3% dos lactentes a termo do sexo masculino e torna-se menos prevalente com o avançar da idade pós-natal. Os testículos que não descenderam apresentam espermatogênese deficiente e correm maior risco de desenvolver tumores de células germinativas. A abordagem atual consiste em induzir a descida dos testículos o mais cedo possível, geralmente com 1 ano de idade, porém definitivamente antes dos 2 anos. As ações locais dos androgênios estimulam a descida dos testículos;

devido a isso a hCG tem sido utilizada por alguns para induzir a sua descida se a criptorquidia não for secundária a um bloqueio anatômico.

Em geral, a terapia consiste em injeções de hCG (3.000 UI/m² de área de superfície corporal) por via intramuscular, em dias alternados, para seis doses. Se esse esquema não induzir a descida dos testículos, deve-se recorrer à orquiopexia. Alguns especialistas preferem a cirurgia como abordagem inicial, com base na associação do tratamento com hCG à apoptose das células germinativas em certas situações experimentais (Ritzen, 2008).

HORMÔNIOS DA NEURO-HIPÓFISE: OCITOCINA E VASOPRESSINA

As estruturas dos hormônios da neuro-hipófise, a ocitocina e a arginina vasopressina (também denominado hormônio antidiurético ou ADH) e a fisiologia e farmacologia da vasopressina são apresentadas no Capítulo 25. A discussão que se segue enfatiza a fisiologia da ocitocina. Os usos terapêuticos da ocitocina sintética como agente estimulador uterino para induzir ou aumentar o trabalho de parto em gestantes grávidas selecionadas e para diminuir a hemorragia pós-parto são descritos no Capítulo 66.

Fisiologia da ocitocina

Biossíntese da ocitocina. A ocitocina é um nonapeptídeo cíclico que difere da vasopressina apenas por dois aminoácidos. É sintetizada na forma de um precursor maior em neurônios cujos corpos celulares residem no núcleo paraventricular e, em menor grau, no núcleo supraóptico do hipotálamo. O peptídeo precursor é rapidamente clivado ao hormônio ativo e sua neurofina, que são acondicionados em grânulos secretores como complexo de ocitocina-neurofina e secretados pelas terminações nervosas que terminam principalmente na neuro-hipófise (lobo posterior da hipófise). Além disso, os neurônios oxitocinérgicos que regulam o sistema nervoso autônomo projetam-se para regiões do hipotálamo, do tronco encefálico e da medula espinal. Outros locais de síntese da ocitocina incluem as células lúteas do ovário, o endométrio e a placenta.

Secreção de ocitocina. Os estímulos para a secreção de ocitocina incluem estímulos sensoriais que se originam da dilatação do colo do útero e da vagina e da sucção da mama. É difícil detectar aumentos da ocitocina circulante em mulheres durante o trabalho de parto, devido em parte, à natureza pulsátil da secreção de ocitocina e, à atividade da ocitocinase circulante. Todavia, o aumento da ocitocina na circulação materna é detectado no segundo estágio do trabalho de parto, provavelmente desencadeado pela distensão contínua do colo do útero e da vagina.

O estradiol estimula a secreção de ocitocina, e a relaxina, um polipeptídeo ovariano, inibe a sua liberação. O efeito inibitório da relaxina parece constituir o resultado final de um efeito direto sobre as células produtoras de ocitocina e de uma ação inibitória mediada, indiretamente, por opiáceos endógenos. Outros fatores que afetam primariamente a secreção de vasopressina também têm algum impacto na liberação de ocitocina; por exemplo, o etanol inibe a liberação, e a dor, a desidratação, a hemorragia e a hipovolemia a estimulam. Embora as ações periféricas da ocitocina não pareçam desempenhar um papel significativo na resposta à desidratação, hemorragia ou hipovolemia, a ocitocina pode participar na regulação central da pressão arterial.

A ocitocina em doses farmacológicas pode inibir a depuração de água livre pelos rins através de uma atividade semelhante à arginina vasopressina nos receptores V₂ de vasopressina, causando, em certas ocasiões, intoxicação hídrica se for administrada com grandes volumes de líquido hipotônico. Com base no comportamento da ocitocina administrada por via intravenosa durante a indução do trabalho de parto, a meia-vida plasmática da ocitocina é de aproximadamente 12-15 min.

Mecanismo de ação. A ocitocina atua através de um GPCR (OXT) específico, estreitamente relacionado aos receptores de vasopressina V_{1a} e V₂. No miométrio humano, o OXT acopla-se à G_q/G₁₁, ativando a via PLC β -IP₃-Ca²⁺ e intensificando a ativação dos canais de Ca²⁺ sensíveis à voltagem. A ocitocina também aumenta a produção local de prostaglandinas, o que estimula ainda mais as contrações uterinas. A Figura 66-2 fornece um resumo das interações das vias de sinalização que afetam a contratilidade do miométrio.

Efeitos da ocitocina

Útero. O útero humano apresenta um nível muito baixo de atividade motora durante os dois primeiros trimestres de gravidez. Durante o terceiro trimestre, a atividade motora espontânea aumenta de modo progressivo, até ocorrer a elevação aguda que estabelece o início do trabalho de parto. A ocitocina estimula a frequência e a força das contrações uterinas. A capacidade de resposta do útero à ocitocina acompanha aproximadamente o aumento de atividade espontânea e depende altamente do estrogênio, que aumenta a expressão dos receptores de ocitocina. A progesterona antagoniza o efeito estimulador da ocitocina *in vitro*, e a refratariedade à progesterona no final da gravidez pode contribuir para o início normal do parto humano.

Devido às dificuldades associadas à determinação dos níveis de ocitocina, e visto que a perda da ocitocina hipofisária aparentemente não compromete o trabalho de parto nem o parto, o papel fisiológico da ocitocina durante a gravidez tem sido altamente questionado. A ocitocina exógena pode iniciar ou intensificar as contrações rítmicas a qualquer momento; entretanto, é necessária uma dose consideravelmente maior no início da gravidez. Observa-se um aumento de oito vezes na sensibilidade do útero à ocitocina na segunda metade da gestação, principalmente nas últimas 9 semanas, acompanhada de um aumento de 30 vezes no número de receptores de ocitocina entre a semana 32 e o parto. O achado de que o antagonista da ocitocina, o atosibano, é efetivo na supressão do trabalho de parto prematuro sustenta ainda mais a importância fisiológica da ocitocina nesse contexto.

Mama. A ocitocina desempenha importante papel fisiológico na ejeção do leite. A estimulação da mama por meio da sucção ou de manipulação mecânica induz a secreção de ocitocina, que provoca contração do mioepitélio que circunda os canais alveolares na glândula mamária. Essa ação força o leite presente nos canais alveolares para os grandes seios coletores, onde fica disponível para o lactente.

Encéfalo. Conforme assinalado, a ocitocina é sintetizada por neurônios do hipotálamo, localizados predominantemente nos núcleos paraventricular e supraóptico. Estudos realizados em roedores e seres humanos implicaram a ocitocina como um importante regulador do SNC da confiança e dos sistemas autônomos ligados à ansiedade e ao medo (Leng e cols., 2008).

As regiões do encéfalo propostas como críticas na resposta a estímulos dolorosos, incluindo a amígdala do cerebelo, o mesencéfalo e o estriado, mostraram uma diminuição da ativação na resposta a estímulos estressantes após tratamento com ocitocina (Baumgartner e cols., 2008; Huber e cols., 2005). O papel de perturbações na sinalização da ocitocina em transtornos mentais, como fobia social e autismo, e o possível benefício terapêutico de fármacos que manipulam os efeitos da ocitocina no SNC constituem áreas excitantes de pesquisa em andamento.

Terapia clínica com ocitocina

As deficiências da ocitocina associadas a distúrbios da neuro-hipófise comprometem a ejeção do leite após o parto e podem constituir um dos primeiros sinais de insuficiência hipofisária secundária à hemorragia pós-parto (síndrome de Sheehan); a ocitocina não é utilizada clinicamente nesse contexto. Ao invés disso, a ocitocina é usada terapeuticamente para induzir ou aumentar o trabalho de parto e para o tratamento ou a prevenção da hemorragia pós-parto, conforme descrito no Capítulo 66.

RESUMO CLÍNICO

Os progressos continuam na farmacoterapia dos distúrbios endócrinos e reprodutivos relacionados com a adeno-hipófise. Nas crianças, as indicações para terapia com GH humano recombinante estenderam-se para incluir pacientes com deficiência de GH clássica e inequívoca, e o fármaco está sendo cada vez mais utilizado em determinadas afecções, tais como síndrome de Turner, síndrome de Noonan, insuficiência renal crônica, fibrose cística e outras condições associadas à baixa estatura, incluindo baixa estatura idiopática. O GH humano recombinante também está sendo utilizado cada vez mais no tratamento de adultos portadores de deficiência de GH, com supostos benefícios, que incluem aumento da massa muscular, diminuição da adiposidade, aumento da densidade mineral óssea e melhora do bem-estar subjetivo. Os efeitos adversos ocorrem mais comumente em adultos, e a dose deve ser ajustada de modo que os níveis séricos de IGF-1 estejam situados na parte mediana da faixa normal.

A farmacoterapia também desempenha importante papel no tratamento de tumores funcionais que produzem GH (gigantismo/acromegalia) ou prolactina (prolactinomas). No caso da acromegalia, as preparações de liberação prolongada de análogos da somatostatina (p. ex., octreotida e lanreotida) normalizam os níveis de GH e IGF-1 em ~65% dos pacientes. O pegvisomanto, um antagonista do receptor de GH, é ainda mais efetivo, normalizando esses parâmetros em até 90% dos pacientes. No caso dos prolactinomas, os agonistas do receptor de dopamina continuam sendo a base do tratamento. Em geral, a cabergolina é utilizada em virtude de sua menor incidência de efeitos adversos; quando a gravidez é desejada, prefere-se a bromocriptina.

Os hormônios hipofisários também desempenham um papel na medicina da reprodução. Tanto os agonistas quanto os antagonistas dos receptores de GnRH são utilizados para infrarregular os níveis de gonadotropinas e para bloquear a produção endógena de esteroides sexuais. As indicações incluem interrupção da puberdade precoce central, tratamento de cânceres cujo crescimento é estimulado pelos esteroides sexuais (p. ex., mama e próstata) e supressão das gonadotropinas endógenas nas tecnologias de reprodução assistida. Com frequência, as gonadotropinas são utilizadas em tecnologias de reprodução assistida para estimular a maturação dos folículos e induzir a ovulação. As gonadotropinas recombinantes estão substituindo, em grande parte, as gonadotropinas purificadas da urina humana para uso clínico.

BIBLIOGRAFIA

- Baragli A, Alturaihi H, Watt HL, *et al.* Heterooligomerization of human dopamine receptor 2 and somatostatin receptor 2: Co-immunoprecipitation and fluorescence resonance energy transfer analysis. *Cell Signal*, **2007**, 19:2304–2316.
- Baumgartner T, Heinrichs M, Vonlanthen A, *et al.* Oxytocin shapes the neural circuitry of trust and trust adaptation in humans. *Neuron*, **2008**, 58:639–650.
- Bilezikjian LM, Blount AL, Donaldson CJ, Vale WW. Pituitary actions of ligands of the TGF-beta family: Activins and inhibins. *Reproduction*, **2006**, 132:207–215.
- Brito N, Latronico AC, Arnhold JJ, Mendonça BB. A single luteinizing hormone determination 2 hours after depot leuprolide is useful for therapy monitoring of gonadotropin-dependent precocious puberty in girls. *J Clin Endocrinol Metab*, **2004**, 89:4338–4342.
- Carel JC, Léger J. Precocious puberty. *N Engl J Med*, **2008**, 358:2366–2377.
- Carlsen SM, Lund-Johansen M, Schreiner T, *et al.* Preoperative octreotide treatment in newly diagnosed acromegalic patients with macroadenomas increases cure short term postoperative rates: a prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*, **2008**, 93:2984–2990.
- Cohen P, Rogol AD, Howard CP, *et al.* Insulin-like growth factor-based dosing of growth hormone therapy in children: A randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*, **2007**, 92:1480–1486.
- Colao A, Abst R, Barcena DG, *et al.* Pregnancy outcomes following cabergoline treatment: Extended results from a 12-year observational study. *Clin Endocrinol*, **2008a**, 68:66–71.

- Colao A, Galderisi M, Di Sarno A, *et al.* Increased prevalence of tricuspid regurgitation in patients with prolactinomas chronically treated with cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab*, **2008b**, 93:3777–3784.
- Collett-Solberg PF, Misra M. The role of recombinant human insulin-like growth factor-I in treating children with short stature. *J Clin Endocrinol Metab*, **2008**, 93:10–18.
- Conn PM, Ulloa-Aguirre A, Ito J, Janovick JA. G protein-coupled receptor trafficking in health and disease: Lessons learned to prepare for therapeutic mutant rescue in vivo. *Pharmacol Rev*, **2007**, 59:225–250.
- Davis A, Goel S, Picolos M, *et al.* Pituitary apoplexy after leuprolide. *Pituitary*, **2006**, 9:263–265.
- Elizur SE, Tulandi T. Drugs in infertility and fetal safety. *Fert Steril*, **2008**, 89:1595–1602.
- Engel JB, Schally AV. Drug insight: Clinical use of agonists and antagonists of luteinizing-hormone-releasing hormone. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, **2007**, 3:157–167.
- Flores-Morales A, Greenhalgh CJ, Norstedt G, Rico-Bautista E. Negative regulation of growth hormone receptor signaling. *Mol. Endocrinol*, **2006**, 20:241–253.
- Florio T, Barbieri F, Spaziante R, *et al.* Efficacy of a dopamine-somatostatin chimeric molecule, BIM-23A760, in the control of cell growth from primary cultures of human non-functioning pituitary adenomas: A multi-center study. *Endocr Relat Cancer*, **2008**, 15:583–596.
- Ghigo E, Broglio F, Arvat E, *et al.* Ghrelin: More than a natural GH secretagogue and/or an orexigenic factor. *Clin Endocrinol*, **2005**, 62:1–17.
- Gibney J, Healy M-L, Sonksen PH. The growth hormone/ insulin-like growth factor-I axis in exercise and sport. *Endocr Rev*, **2007**, 28:603–624.
- Giustina A, Mazziotti G, Canalis E. Growth hormone, insulin-like growth factors, and the skeleton. *Endocr Rev*, **2008**, 29:535–559.
- Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev*, **2006**, 27: 485–534.
- Goffin V, Touraine P, Culler MD, Kelly PA. Drug insight: Prolactin-receptor antagonists, a novel approach to treatment of unresolved systemic and local hyperprolactinemia? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, **2006**, 2:571–581.
- Grant M, Alturaihi H, Jaquet P, *et al.* Cell growth inhibition and functioning of human somatostatin receptor type 2 are modulated by receptor heterodimerization. *Mol Endocrinol*, **2008**, 22:2278–2292.
- Grumbach MM. A window of opportunity: The diagnosis of gonadotropin deficiency in the male infant. *J Clin Endocrinol Metab*, **2005**, 90:3122–3127.
- Grunfeld C, Thompson M, Brown SJ, *et al.* Recombinant human growth hormone to treat HIV-associated adipose redistribution syndrome: 12-week induction and 24-week maintenance therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*, **2007**, 45:286–297.
- Huber D, Veinante P, Stoop R. Vasopressin and oxytocin excite distinct neuronal populations in the central amygdala. *Science*, **2005**, 308:245–248.
- Jimenez C, Burman P, Abs R, *et al.* Follow-up of pituitary tumor volume in patients with acromegaly treated with pegvisomant in clinical trials. *Eur J Endocrinol*, **2008**, 159:517–523.
- Lanning NJ, Carter-Su C. Recent advances in growth hormone signaling. *Rev Endocr Metab Disord*, **2006**, 7:225–235.
- Layman LC. Hypogonadotropic hypogonadism. *Endocrinol Metab Clin N Am*, **2007**, 36:283–296.
- Leng G, Meddle SL, Douglas AJ. Oxytocin and the maternal brain. *Curr Opin Pharmacol*, **2008**, 8:731–734.
- Liu H, Bravata DM, Olkin I, *et al.* Systemic review: The safety and efficacy of growth hormone in the healthy elderly. *Ann Intern Med*, **2007**, 146:104–115.
- Lo J, You SM, Canavan B, *et al.* Low-dose physiological growth hormone in patients with HIV and abdominal fat redistribution: A randomized controlled trial. *JAMA*, **2008**, 300: 509–519.
- Macklin NS, Stouffer RL, Giudice LC, Fauser BCJM. The science behind 25 years of ovarian stimulation. *Endocr Rev*, **2006**, 27:170–207.
- Millar RP, Lu ZL, Pawson AJ, *et al.* Gonadotropin-releasing hormone receptors. *Endocr Rev*, **2004**, 25:235–275.
- Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, *et al.* Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, **2006**, 91:1621–1634.
- Murray RD, Melmed S. A critical analysis of clinically available somatostatin analog formulations for therapy of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*, **2008**, 93:2957–2968.
- Olshansky SJ, Perls TT. New developments in the illegal provision of growth hormone for “anti-aging” and bodybuilding. *JAMA*, **2008**, 299:2792–2994.
- Pawlikowski M, Melen-Mucha G. Somatostatin analogs—from new molecules to new applications. *Curr Opin Pharmacol*, **2004**, 4:608–613.
- Radovick S, DiVall S. Approach to the growth hormone-deficient child during transition to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab*, **2007**, 92:1195–1200.
- Reissmann T, Felberbaum R, Diedrich K, *et al.* Development and applications of luteinizing hormone-releasing hormone antagonists in the treatment of infertility: An overview. *Hum Reprod*, **1995**, 10:1974–1981.
- Ritzen M. Undescended testes: A consensus on management. *Eur J Endocrinol*, **2008**, 159(suppl 1):S87–S90.
- Shulman DI, Francis GL, Palmert MR, Eugster EA. Use of aromatase inhibitors in children and adolescents with disorders of growth and adolescent development. *Pediatrics*, **2008**, 121:975–983.
- Swanson SM, Kopchick JJ. Nuclear localization of growth hormone receptor: Another age of discovery for cytokine action? *Sci STKE*, **2007**, 415: pe69.
- Wajnrajch MP, Gertner JM, Harbison MD, *et al.* Nonsense mutation in the human growth hormone-releasing hormone receptor causes growth failure analogous to the *little (lit)* mouse. *Nat Genet*, **1996**, 12:88–90.
- Walenkamp MJE, Wit JM. Single gene mutations causing SGA. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, **2008**, 22:433–446.
- Weckbecker G, Lewis I, Albert R, *et al.* Opportunities in somatostatin research: Biological, chemical, and therapeutic aspects. *Nat Rev Drug Discov*, **2003**, 2:999–1017.

O hormônio da tireoide é essencial para o desenvolvimento normal, particularmente do SNC. No adulto, o hormônio tireoidiano mantém a homeostasia metabólica e influencia a função de praticamente todos os sistemas orgânicos. O hormônio da tireoide contém iodo, que precisa ser obtido pelo consumo nutricional. A glândula tireoide contém grandes reservas de hormônio tireoidiano na forma de tireoglobulina. Essas reservas mantêm as concentrações sistêmicas de hormônio tireoidiano, apesar das variações na disponibilidade e no aporte nutricional de iodo. A secreção da tireoide consiste predominantemente no pró-hormônio tiroxina, que é convertido no fígado e em outros tecidos na forma ativa, a triiodotironina. A ativação local da tiroxina também ocorre nos tecidos-alvo (p. ex., encéfalo e hipófise) e está sendo cada vez mais reconhecida como uma importante etapa reguladora na ação do hormônio tireoidiano. As concentrações séricas dos hormônios da tireoide são reguladas com precisão pelo hormônio hipofisário, a tireotropina (TSH), em um sistema clássico de retroalimentação negativa. As ações predominantes do hormônio tireoidiano são mediadas pela sua ligação a receptores nucleares de hormônio tireoidiano (TR) e pela modulação da transcrição de genes específicos. Os hormônios tireoidianos compartilham um mecanismo de ação comum com os hormônios esteroides e hormônios semelhantes aos esteroides, como a vitamina D e os retinoides, cujos receptores são membros de uma superfamília de receptores nucleares (Capítulo 3). Embora as ações predominantes do hormônio tireoidiano sejam nucleares, foram relatadas ações deste hormônio fora do núcleo.

Os distúrbios da tireoide são comuns. Os nódulos da tireoide e o bócio, isto é, o aumento da glândula tireoide, que constituem as anormalidades mais comuns, podem consistir em processos benignos ou malignos. Na maioria desses pacientes, os níveis circulantes de hormônios tireoidianos estão normais. O hipertireoidismo e o hipotireoidismo francos, isto é, o excesso ou a deficiência de hormônio tireoidiano, estão habitualmente associados a manifestações clínicas notáveis. A doença mais leve tem, com frequência, uma apresentação clínica mais sutil e é identificada com base em provas bioquímicas anormais

da função tireoidiana. A triagem da população de recém-nascidos para hipotireoidismo congênito é realizada em todos os países desenvolvidos e, quando seguida da instituição imediata de terapia de reposição apropriada com hormônio tireoidiano, tem diminuído radicalmente a incidência de retardo mental e cretinismo. O hipotireoidismo materno e neonatal, devido à deficiência de iodo, continua sendo a principal causa de retardo mental passível de prevenção no mundo inteiro, embora se tenha feito muito progresso na erradicação da deficiência de iodo.

O tratamento efetivo da maioria dos distúrbios da tireoide é facilmente disponível. O tratamento do paciente hipotireoidiano consiste na reposição de hormônio da tireoide. As opções de tratamento para o paciente portador de hipertireoidismo incluem fármacos antitireoidianos para diminuir a síntese e a secreção hormonais, a destruição da glândula por meio da administração de iodo radioativo ou a remoção cirúrgica. Na maioria dos pacientes, os distúrbios da função tireoidiana podem ser curados, ou a doença pode ser controlada. De forma semelhante, as neoplasias da tireoide são mais frequentemente localizadas e passíveis de ressecção. Com frequência, a doença metastática responde ao tratamento com iodo radioativo, mas pode tornar-se altamente agressiva e não responder ao tratamento convencional. As terapias mais recentes que têm como alvo mutações genéticas específicas em neoplasias malignas demonstraram ter uma atividade significativa nos cânceres da tireoide, tanto medulares quanto papilares.

TIREOIDE

A glândula tireoide constitui a fonte de dois tipos de hormônios fundamentalmente diferentes. O folículo da tireoide produz os hormônios de iodotironina, a *tiroxina* (T_4) e a *3,5,3'-triiodotironina* (T_3). Esses hormônios são essenciais para o crescimento e o desenvolvimento normais e desempenham um importante papel no metabolismo energético. A tireoide também contém células parafoliculares (células C), que produzem calcitonina (Capítulo 44).

História. O termo tireoide origina-se da palavra grega que significa “em forma de escudo”, devido à forma da cartilagem traqueal de localização próxima. Foi reconhecida pela primeira vez como órgão importante quando se constatou que o seu aumento estava associado a alterações oculares e cardíacas que atualmente é denominado *hipertireoidismo*. Parry examinou seu primeiro paciente em 1786, porém só publicou seus achados em 1825. Graves relatou o distúrbio em 1835, e Basedow, em 1840. O hipotireoidismo foi descrito mais tarde, em 1874, quando Gull associou a atrofia da glândula aos sintomas característicos do *hipotireoidismo*. O termo *mixedema* foi aplicado à síndrome clínica por Ord, em 1878, ao acreditar que o espessamento característico dos tecidos subcutâneos era decorrente da formação excessiva de muco. Em 1891, Murray foi o primeiro a tratar um caso de hipotireoidismo por meio da injeção de um extrato de glândula tireoide de carneiro, e, mais tarde, foi constatado que era totalmente efetivo quando administrado por via oral. O tratamento bem-sucedido da deficiência da tireoide pela administração de extrato tireoidiano representou uma importante etapa na endocrinologia moderna.

Os experimentos de extirpação para elucidar a função da tireoide foram, de início, interpretados de modo incorreto, devido à remoção simultânea das paratireóides. Entretanto, no final do século XIX, a pesquisa de Gley sobre as glândulas paratireóides possibilitou a diferenciação funcional dessas duas glândulas endócrinas. Entretanto, a estrutura do paratormônio só foi relatada no início da década de 1970. A calcitonina foi descoberta em 1961, demonstrando que a glândula tireoide produzia outro hormônio além da tiroxina.

Química dos hormônios da tireoide. Os principais hormônios da glândula tireoide são os derivados de aminoácidos da tironina contendo iodo (T_4 e T_3 ; Figura 39-1). Após o isolamento e a identificação química da tiroxina, acreditava-se, de modo geral, que toda a atividade hormonal do tecido tireoidiano poderia ser explicada pelo seu conteúdo de tiroxina. Entretanto, estudos cuidadosos revelaram que os preparados não purificados de tireoide tinham maior atividade calorigênica do que a que poderia ser explicada pelo seu teor de tiroxina. A presença de um “segundo” hormônio tireoidiano foi debatida, porém a triiodotironina foi finalmente detectada, isolada e sintetizada por Gross e Pitt-Rivers (1952). A triiodotironina possui uma afinidade muito maior pelo receptor de hormônio tireoidiano nuclear, em comparação com a tiroxina, e é bem mais potente biologicamente em uma base molar. A demonstração subsequente da produção de T_3 a partir de T_4 em seres humanos atireóticós levou à prática da reposição efetiva com levotiroxina apenas no hipotireoidismo (Braverman e cols., 1970).

Relações entre estrutura e atividade. Foram definidas as exigências estruturais para se obter um grau significativo de atividade de hormônio tireoidiano (Baxter e Webb, 2009; Yoshihara e cols., 2003). Os compostos 3'-monossustituídos são mais ativos que as moléculas 3',5'-disustituídas. Assim, a triiodotironina é cinco vezes mais potente do que a tiroxina, e a 3'-isopropil-3,5-diiodotironina possui sete vezes a atividade da tiroxina. As substituições nos sítios 3,5,3' e 5' influenciam a conformação da molécula. Na tironina, os dois anéis formam um ângulo de $\sim 120^\circ$ no oxigênio éter e estão livres para sofrer rotação em torno de seus eixos. Como mostra esquematicamente a Figura 39-2, os 3,5 iodios restringem a rotação dos dois anéis, que tendem a adotar posições perpendiculares entre si. Em geral, a afinidade das iodotironinas pelos receptores de hormônio tireoidiano (TR) acompanha a sua potência biológica (Yen, 2001); entretanto, outros fatores podem afetar a potência terapêutica, incluindo afinidade pelas proteínas plasmáticas, taxa de metabolismo

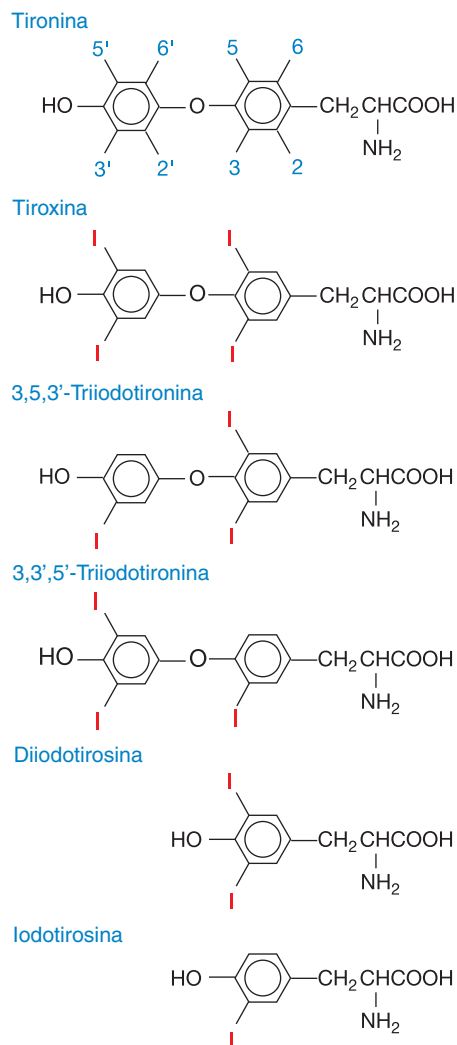


Figura 39-1 Tironina, hormônios tireoidianos e precursores.

e taxa de entrada nos núcleos das células. Transportadores de hormônios tireoidianos específicos, como o MCT8, provavelmente são importantes em tecidos específicos.

A natureza estereoquímica dos hormônios da tireoide desempenha um importante papel na definição da atividade hormonal. Foram sintetizados vários análogos estruturais da tiroxina para definir a relação entre estrutura e atividade, para detectar antagonistas dos hormônios tireoidianos e para descobrir compostos exibindo uma atividade desejável, sem apresentar efeitos indesejáveis. A introdução de grupos arilmetila específicos na posição 3' da triiodotironina resulta em análogos que são tireomiméticos hepatosselativos e desprovidos de ação cardíaca (Brenta e cols., 2007). A solução, por cristalografia de raios X, da estrutura dos domínios de ligação de ligantes dos receptores de hormônio tireoidiano nucleares α e β levou ao rápido desenvolvimento de uma variedade de compostos seletivos para isoformas de TR. A diferença na bolsa do domínio de ligação de ligantes entre o TR α e o TR β consiste apenas em um único aminoácido (Ser 277 no TR α e Asn 331 no TR β). O GC-1, um agonista específico do TR β , estabiliza o domínio de ligação de ligantes ao promover a ligação do hidrogênio entre Asn331 e Arg282. O GC-1 possui uma afinidade 10 vezes maior para o TR β , a isoforma do TR predominante no fígado, em comparação com o TR α , a isoforma do TR predominante no coração, e diminui os níveis de

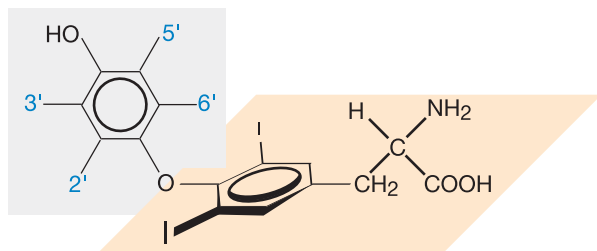


Figura 39-2 Fórmula estrutural da 3,5-diiodotironina, desenhada para mostrar a conformação em que os planos dos anéis aromáticos são perpendiculares entre si. (Adaptada de Jorgensen, 1964.)

colesterol sem estimular o coração. Entretanto, a redução do colesterol sem efeitos cardíacos pelo GC-1 e por outros agonistas seletivos do TR β também resulta de uma distribuição muito maior no fígado e menor no coração, em comparação com a T $_3$. Compostos similares, como KB-14, reduzem os níveis de colesterol em estudos clínicos (Baxter e Webb, 2009). É interessante assinalar que nenhum desses mais novos análogos do hormônio tireoidiano contém iodo ou qualquer halogênio.

Biossíntese dos hormônios tireoidianos. A síntese dos hormônios da tireoide é peculiar, complexa e, aparentemente, ineficaz. Os hormônios tireoidianos são sintetizados e armazenados na forma de resíduos de aminoácidos da tireoglobulina, uma proteína que constitui a maior parte do coloide folicular da tireoide (Rubio e Medeiros-Neto, 2009). A glândula tireoide é singular pela sua capacidade de armazenar grandes quantidades de hormônio potencial dessa maneira, e a tireoglobulina extracelular pode constituir uma grande parcela da massa glandular. A tireoglobulina é uma glicoproteína complexa, formada por duas subunidades aparentemente idênticas, cada qual com 330.000 Da. É interessante assinalar que a clonagem molecular revelou que a tireoglobulina pertence a uma superfamília de serina hidrolases, incluindo a acetilcolinesterase (Capítulo 10).

As principais etapas da síntese, do armazenamento, da liberação e da interconversão dos hormônios tireoidianos são as seguintes:

1. captação de íon iodeto (I $^-$) pela glândula
2. oxidação do iodeto e iodação dos grupos tirosil da tireoglobulina
3. acoplamento dos resíduos de iodotirosina por ligação éter, produzindo as iodotironinas
4. reabsorção do coloide de tireoglobulina do lúmen para a célula
5. proteólise da tireoglobulina e liberação de tiroxina e de triiodotironina no sangue
6. reciclagem do iodo no interior da célula tireoidiana por meio de desiodação de mono e diiodotirosinas e reutilização do I $^-$
7. conversão da tiroxina (T $_4$) em triiodotironina (T $_3$) nos tecidos periféricos, bem como na tireoide

Esses processos, que estão resumidos na Figura 39-3, são descritos nas seções adiante, com seus títulos correspondentes.

1. Captação de iodeto. O iodo ingerido na dieta alcança a circulação na forma de íon iodeto (I $^-$). Em circunstâncias normais, a concentração de I $^-$ no sangue é muito baixa (0,2-0,4 μ g/dL; $\sim$ 15-30 nM), porém a tireoide transporta ativamente e de modo eficiente o íon através de uma proteína específica ligada à membrana, denominada *importador de sódio-iodeto* (NIS) (Dohan e cols., 2003). Em consequência, a relação entre concentração de iodeto na tireoide e no plasma situa-se habitualmente entre 20 e 50, podendo ultrapassar 100 quando a glândula é estimulada. O mecanismo de transporte do iodeto é inibido por diversos íons, como tiocianato e perclorato (Figura 39-3). A tireotropina (hormônio tireoestimulante [TSH]) estimula a expressão do gene NIS e promove a inserção da proteína NIS na membrana, em uma configuração funcional. Por isso, as reservas diminuídas de iodo da tireoide aumentam a captação de iodeto, e sua administração pode reverter essa situação ao diminuir a expressão da proteína NIS (Eng e cols., 1999).

O NIS foi identificado em muitos outros tecidos, incluindo as glândulas salivares, a mucosa gástrica, a porção média do intestino delgado, o plexo coróide, a pele, a glândula mamária e, talvez, a placenta. Todos esses tecidos mantêm uma concentração de iodeto superior à do sangue. O acúmulo de iodeto pela placenta e pela glândula mamária pode fornecer suprimentos adequados ao feto e ao lactente. O acúmulo de iodo em todo o corpo é mediado por um único gene NIS. Os indivíduos com mutações congênitas do gene NIS apresentam uma concentração de iodo ausente ou deficiente em todos os tecidos que reconhecidamente concentram o iodo.

2. Oxidação e iodação. De acordo com as condições geralmente necessárias para a halogenação dos anéis aromáticos, a iodação dos resíduos de tirosina exige que a espécie iodizante esteja em um estado de oxidação mais alto do que o ânion. A espécie iodizante é o hipiodeto, na forma de ácido hipiodoso ou como espécie ligada à enzima (Magnusson e cols., 1984).

A oxidação do iodeto à sua forma ativa é efetuada pela tireoide peroxidase, uma enzima que contém heme e que utiliza o peróxido de hidrogênio (H $_2$ O $_2$) como oxidante (Dunn e Dunn, 2001). A peroxidase, que está ligada à membrana, parece concentrar-se na superfície apical da célula tireoidiana ou próximo a ela. A reação resulta na formação de resíduos de monoiodotirosil e diiodotirosil na tireoglobulina, pouco antes de seu armazenamento extracelular no lúmen do folículo tireodeano. A formação do H $_2$ O $_2$, que atua como substrato para a peroxidase, provavelmente ocorre próximo a seu local de utilização e é estimulada por uma elevação do Ca $^{2+}$ citosólico (Takasu e cols., 1987). O receptor de TSH é notavelmente inespecífico no seu acoplamento, estimulando membros de quatro famílias de proteínas G, incluindo G $_q$, que se acopla à via PLC-IP $_3$ -Ca $^{2+}$ (Laugwitz e cols., 1996). Devido a isso, um efeito dependente do Ca $^{2+}$ sobre a produção de H $_2$ O $_2$ pode constituir um mecanismo pelo qual o TSH estimula a organificação do iodeto nas células da tireoide (Figura 39-3).

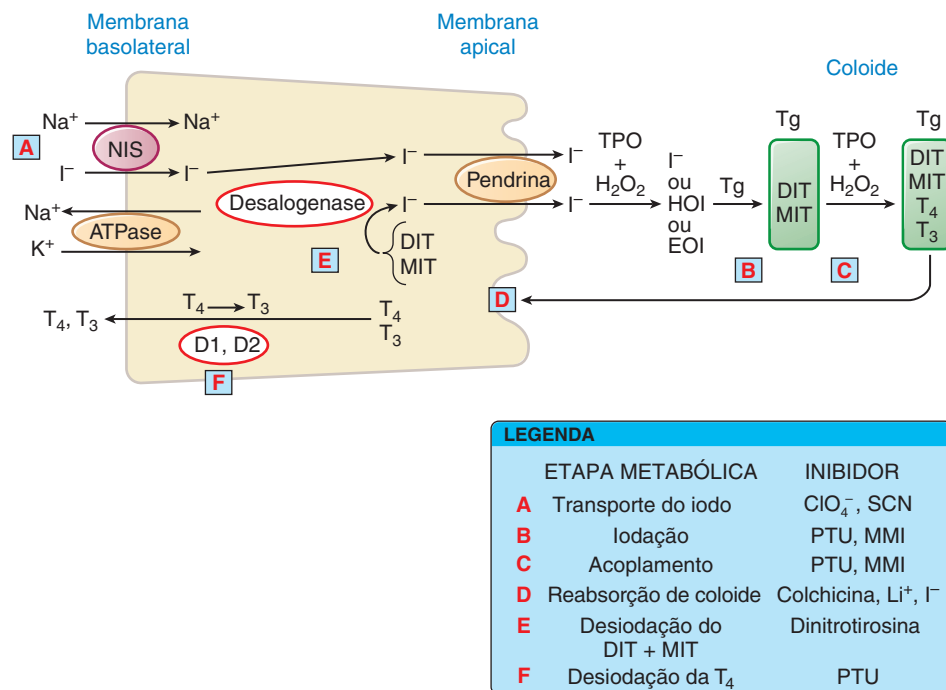


Figura 39-3 Principais vias de biossíntese e liberação dos hormônios tireoidianos. Abreviaturas: Tg, tireoglobulina; DIT, diiodotirosina; MIT, monoiodotirosina; TPO, tireoide peroxidase; HOI, ácido hipoiodoso; EOI, espécie ligada à enzima; D1 e D2, desiodinases (ver Quadro 39-1) PTU, propiltiouracila; MMI, metimazol.

3. Formação de tiroxina e de triiodotironina a partir de iodotirosinas. A etapa final na síntese hormonal consiste no acoplamento de dois resíduos de diiodotirosil para formar a tiroxina, ou de resíduos de monoiodotirosil e diiodotirosil para formar a triiodotironina. Essas reações oxidativas são aparentemente catalisadas pela mesma tireoide peroxidase. O mecanismo envolve a transferência enzimática de grupos, talvez na forma de radicais livres de iodotirosil ou íons de carga positiva, no interior da tireoglobulina.

Embora muitas outras proteínas possam atuar como substratos para a peroxidase, nenhuma delas é tão eficiente quanto a tireoglobulina na produção de tiroxina. Presumivelmente, a conformação da tireoglobulina facilita essa reação de acoplamento. A formação de tiroxina ocorre principalmente próximo à extremidade aminoterminal da proteína, ao passo que a maior parte da triiodotirosina é sintetizada próximo à extremidade carboxiterminal (Dunn e Dunn, 2001). As taxas relativas de atividade sintética nos vários locais dependem da concentração de TSH e da disponibilidade de iodeto. A deficiência de iodo está associada a um aumento da T_3 da tireoide em relação ao conteúdo de T_4 (Zimmerman, 2009). Como a triiodotironina é a iodotironina ativa em nível de transcrição e contém apenas 75% de iodo, a ocorrência de uma diminuição na quantidade de iodo disponível tem pouco impacto sobre a quantidade efetiva de hormônio tireoidiano elaborado pela glândula. Embora uma redução na disponibilidade de iodeto e o aumento associado na proporção de monoiodotirosina favoreçam a formação de triiodotironina em relação à tiroxina, a deficiência de diiodotirosina pode, em última instância, comprometer a formação de ambos os compostos. A T_3 intratireoidiana e secretada também é produzida através de 5'-desiodação da tirosina.

4. Reabsorção; 5. Proteólise do coloide; e 6. Secreção dos hormônios tireoidianos. Como a T_4 e a T_3 são sintetizadas e armazenadas dentro da tireoglobulina, a proteólise constitui uma importante parte do processo de secreção. Esse processo é iniciado pela endocitose do coloide a partir do lúmen folicular, na superfície apical da célula, com a participação de um receptor de tireoglobulina, a megalina. Essa tireoglobulina “ingerida” aparece na forma de gotículas de coloide intracelulares, que aparentemente sofrem fusão com lisossomos contendo as enzimas proteolíticas necessárias. Em geral, acredita-se que a tireoglobulina deve ser totalmente degradada em seus aminoácidos constituintes para que os hormônios sejam liberados. Como a massa molecular da tireoglobulina é de 660.000 Da, e a proteína é constituída de ~ 300 resíduos de carboidratos e 5.500 resíduos de aminoácidos, dos quais apenas dois a cinco consistem em tiroxina, trata-se de um processo extravagante.

O TSH intensifica a degradação da tireoglobulina ao aumentar a atividade de várias tiol endopeptidases dos lisossomos. As endopeptidases clivam seletivamente a tireoglobulina, produzindo intermediários contendo hormônios, que são subsequentemente processados por exopeptidases (Dunn e Dunn, 2001). Em seguida, os hormônios liberados abandonam a célula, presumivelmente através da membrana basal. Quando a tireoglobulina é hidrolisada, ocorre também liberação de monoiodotirosina e de diiodotirosina, que habitualmente não deixam a tireoide. Com efeito, são seletivamente metabolizadas, e o iodo, que é liberado na forma de I^- , é reincorporado à proteína. A enzima iodotirosina desiodinase,

DHAL1, é essencial para a conversão do iodo, e as mutações desse gene, identificadas em várias famílias, estão associadas a hipotireoidismo com bócio e déficit cognitivo (Moreno e cols., 2008). Normalmente, todo esse iodeto é reutilizado; entretanto, quando a proteólise é intensamente ativada pelo TSH, parte do iodeto alcança a circulação, algumas vezes acompanhada de diminutas quantidades das iodotirosinas.

7. Metabolismo dos hormônios tireoidianos e conversão da tiroxina em triiodotironina nos tecidos periféricos. Estima-se que a produção diária normal de tiroxina varia entre 80 e 100 µg, e a da triiodotironina situa-se entre 30 e 40 µg. Embora a triiodotironina seja secretada pela tireoide, o metabolismo da tiroxina por desiodação 5' ou do anel externo nos tecidos periféricos é responsável por ~ 80% da triiodotironina circulante (Figura 39-4). Por outro lado, a remoção do iodo na posição 5 do anel interno produz a 3, 3', 5'-triiodotironina metabolicamente inativa (T_3 reversa, rT_3 ; Figura 39-1). Em condições normais, ~ 40% da T_4 são convertidos em T_3 , e rT_3 reversa, e ~ 20% são metabolizados por outras vias, como glucuronidação no fígado e excreção na bile. As concentrações circulantes normais de T_4 no plasma variam de 4,5-11 µg/dL, ao passo que as da T_3 correspondem a ~ 1/100 (60-180 ng/dL).

As propriedades essenciais das três iodotironina desiodinases estão resumidas no Quadro 39-1. Os tipos de desiodinases 1 e 2 (D1, D2) convertem a tiroxina em triiodotironina (St. Germain e cols.,

2009). Essas enzimas têm uma contribuição aproximadamente igual para a T_3 plasmática em ratos, porém não foi possível estabelecer as suas contribuições relativas nos seres humanos. A D1 é expressa principalmente no fígado e nos rins, bem como na tireoide e na hipófise (Figura 39-5). Ela é suprarregulada no hipertireoidismo e infrarregulada no hipotireoidismo. Uma característica clinicamente importante da D1 é a sua inibição pelo fármaco antitireoidiano, a *propiltiouracila*. A D1 está localizada na membrana plasmática, e a T_3 produzida por ela equilibra-se rapidamente com o plasma. A D2 é expressa principalmente no SNC (incluindo a hipófise e o hipotálamo) e no tecido adiposo marrom, bem como na tireoide, e, em níveis muito baixos, em outros órgãos, como o músculo esquelético. A atividade da D2 não é afetada pela propiltiouracila. A D2 está localizada no retículo endoplasmático, o que facilita o acesso da T_3 produzida pela D2 ao núcleo. Então, os órgãos que expressam a D2 tendem a utilizar a T_3 produzida localmente para aumentar a ocupação dos receptores de T_3 nucleares, e a T_3 produzida pela D2 equilibra-se lentamente com o plasma. A D2 é dinamicamente regulada pelo seu substrato, a tiroxina, de modo que são encontrados níveis elevados da enzima no hipotireoidismo e níveis suprimidos no hipertireoidismo. Assim, a D2 autorregula o suprimento intracelular de triiodotironina nos órgãos onde está expressa.

A desiodação do anel interno ou 5-desiodação, a principal via de inativação do metabolismo da T_3 , é catalisada principalmente pela desiodinase tipo 3 (D3) e, em certo grau também, pela D1. A D3 é encontrada em níveis mais elevados no SNC e na placenta, mas também é expressa na pele e no útero (St. Germain e cols., 2009). É altamente expressa nos hemangiomas. A D3 pode ser induzida em locais de inflamação, e, pelo menos em um modelo animal, isso pode resultar em hipotireoidismo local (Peeters e cols., 2003; Simónides e cols., 2008).

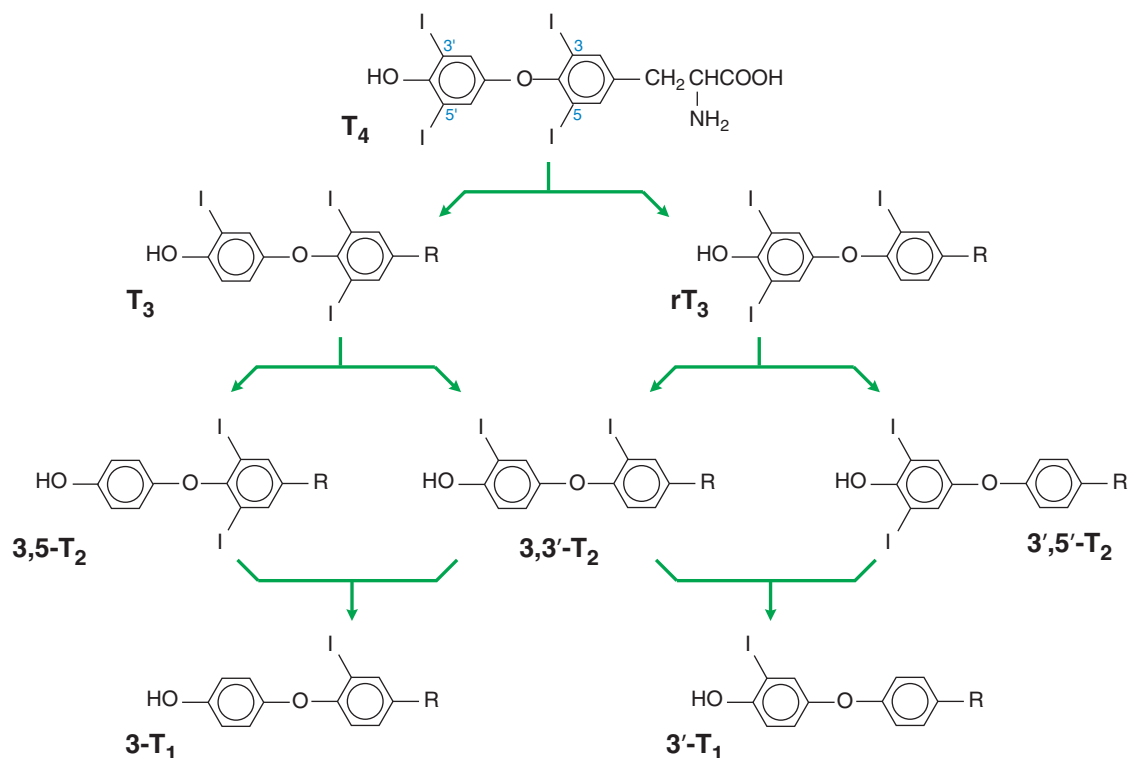


Figura 39-4 Vias de desiodação da iodotironina.

Quadro 39-1

Propriedades das iodotironina desiodinases

	TIPO 1 (D1)	TIPO 2 (D2)	TIPO 3 (D3)
Desiodinase do anel externo	Sim	Sim	Não
Desiodinase do anel interno	Sim	Não	Sim
Inibição pela PTU	Sim	Não	Não
Inibição pela amiodarona	Sim	Sim	Desconhecida
Regulação pelo hormônio tireoidiano	A T ₃ induz a expressão do gene D1	O substrato (T ₄) causa degradação da proteína D2	A T ₃ induz a expressão do gene D3
Localização	Fígado, rim, tireoide, hipófise	Cérebro, hipófise, hipotálamo, tireoide, gordura marrom, músculo esquelético (níveis muito baixos)	Cérebro, placenta, alguns locais de inflamação
Selenocisteína no sítio ativo	Sim	Sim	Sim

A D2 e a D3 também desempenham funções importantes na regulação dos níveis de T₃ locais durante o desenvolvimento, em que o hormônio tireoidiano tende a promover a diferenciação e diminuir a proliferação. Entre os exemplos, destacam-se o desenvolvimento dos condrócitos e a diferenciação óssea, bem como o desenvolvimento auditivo (cóclea). No encéfalo, a D2 é expressa nas células gliais, e a D3, nos neurônios. Como existe uma quantidade abundante de receptores de T₃ nos neurônios, o modelo atual é o de que as células gliais convertem a T₄ em T₃, que é então exportada e captada por neurônios, onde ativa os receptores de T₃, com degradação subsequente pela D3 e término do efeito da T₃. Está havendo uma identificação cada vez maior das circunstâncias nas quais a D2 e a D3 regulam os níveis locais de hormônios tireoidianos, independentemente das concentrações plasmáticas de T₄ e T₃.

As três desiodinases contêm o raro aminoácido, a selenocisteína, em seus sítios ativos. A incorporação da selenocisteína na cadeia peptídica em crescimento constitui um processo complexo, que

envolve múltiplas proteínas. As mutações em uma dessas proteínas, a proteína de ligação 2 SECIS, estão associadas a níveis circulantes anormais de hormônios tireoidianos (Dumitrescu e cols., 2005).

Transporte dos hormônios tireoidianos no sangue. O iodo na circulação encontra-se normalmente presente em várias formas, sendo 95% na forma de iodo orgânico e ~ 5% como iodeto. A maior parte do iodo orgânico corresponde à tiroxina (90-95%), e a triiodotironina representa uma fração relativamente mínima (~ 5%). Os hormônios tireoidianos são transportados no sangue em associação forte, porém não covalente, a determinadas proteínas plasmáticas (Schussler, 2000).

A globulina de ligação da tiroxina (TBG) é o principal carreador dos hormônios tireoidianos. Trata-se de uma glicoproteína ácida, com massa molecular de ~ 63.000 Da, que se liga a uma molécula de T₄ por molécula de proteína com afinidade muito alta (a constante de dissociação de equilíbrio, K_d, é de ~ 10⁻¹⁰ M). A T₃ é ligada com menos avidéz. A tiroxina, mas não a triiodotironina, liga-se também à transtirretina (pré-albumina de ligação da tiroxina), uma proteína de ligação do retinol. Essa proteína é encontrada em concentrações mais altas do que a TBG e liga-se principalmente à tiroxina, com uma constante de dissociação de equilíbrio de ~ 10⁻⁷ M. A transtirretina possui quatro subunidades aparentemente idênticas, porém apenas um local de ligação de alta afinidade. A albumina também pode ligar-se à tiroxina quando os carreadores mais ávidos se tornam saturados; todavia, é difícil estimar a sua importância quantitativa ou fisiológica, exceto na *hipertiroxinemia dissalbuminêmica familiar*. Essa síndrome é um distúrbio autossômico dominante, caracterizado por um aumento da afinidade da albumina pela tiroxina, devido a uma mutação puntiforme no gene da albumina. Existem vários defeitos genéticos da globulina de ligação dos hormônios tireoidianos (Refetoff, 1989), porém esses indivíduos geralmente apresentam níveis circulantes de hormônios tireoidianos livres e níveis séricos de TSH normais e são eutireoideos.

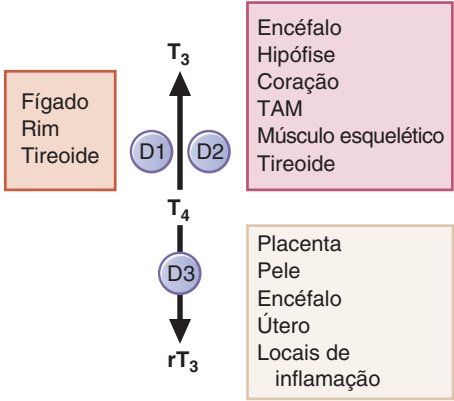


Figura 39-5 Isozimas da desiodinase. D1, iodotironina 5'-desiodinase tipo I; D2 iodotironina 5'-desiodinase tipo II; D3, iodotironina 5-desiodinase tipo III; TAM, tecido adiposo marrom.

A ligação dos hormônios tireoidianos às proteínas plasmáticas os protege do metabolismo e da excreção, resultando em suas meias-vidas longas na circulação. O hormônio livre (não ligado) representa uma pequena porcentagem (~ 0,03% da tiroxina e ~ 0,3% da triiodotironina) do hormônio total no plasma. As afinidades diferenciais de ligação das proteínas séricas também contribuem para estabelecer as diferenças de 10-100 vezes nas concentrações dos hormônios circulantes e nas meias-vidas da T_4 e da T_3 .

O conceito de “hormônio livre” é fundamental para se compreender a regulação da função tireoidiana: Apenas o hormônio não ligado possui atividade metabólica. Por isso, devido ao elevado grau de ligação dos hormônios tireoidianos às proteínas plasmáticas, a ocorrência de alterações nas concentrações dessas proteínas ou na afinidade de ligação dos hormônios com as proteínas tem efeitos importantes sobre os níveis séricos totais desses hormônios. Determinados fármacos e uma variedade de estados patológicos e fisiológicos, tais como as alterações observadas nas concentrações circulantes de estrogênios durante a gravidez ou durante a administração de estrogênios orais, podem alterar tanto a ligação dos hormônios tireoidianos às proteínas plasmáticas quanto as quantidades dessas proteínas (Quadro 39-2). Todavia, como a hipófise responde aos níveis circulantes de hormônio livre e os regula, observam-se alterações mínimas nas concentrações de hormônio livre. Dessa forma, os exames laboratoriais que só medem os níveis hormonais totais podem levar a uma interpretação incorreta. As provas apropriadas de função tireoidiana são discutidas mais adiante, neste capítulo.

Degradação e excreção (Figura 39-6). A tiroxina é eliminada lentamente do organismo, com meia-vida de 6-8 dias. No hipertireoidismo, a meia-vida encontra-se reduzida para 3-4 dias, ao passo que, no hipotireoidismo, pode estender-se por 9-10 dias. Essas alterações refletem, presumivelmente, as taxas alteradas do metabolismo do hormônio. Em condições associadas a uma ligação aumentada à TBG, como gravidez, a depuração é retardada. O aumento da TBG deve-se a uma elevação induzida pelo estrogênio no conteúdo de ácido siálico da TBG sintetizada, resultando em redução de sua depuração. Observa-se o efeito inverso quando existe uma redução da ligação dos hormônios tireoidianos às proteínas, ou quando a ligação à proteína é inibida por determinados fármacos (Quadro 39-2). A T_3 , que se liga menos avidamente à proteína, tem meia-vida de ~ 1 dia.

O fígado constitui o principal local de degradação dos hormônios tireoidianos sem o processo de desiodação; a T_3 e a T_4 são conjugadas com os ácidos glicurônico e sulfúrico por meio do grupo hidroxila fenólico e excretadas na bile. Uma certa quantidade de hormônio tireoidiano é liberada por hidrólise dos conjugados no intestino, com consequente reabsorção. Uma parcela do material

Quadro 39-2

Fatores que alteram a ligação da tiroxina à globulina de ligação da tiroxina

AUMENTO DA LIGAÇÃO	DIMINUIÇÃO DA LIGAÇÃO
Fármacos	
Estrogênios	Glicocorticoides
Metadona	Androgênios
Clofibrato	L-Asparaginase
5-Fluorouracila	Salicilatos
Heroína	Ácido mefenâmico
Tamoxifeno	Anticonvulsivantes (fenitoína, carbamazepina)
Moduladores seletivos dos receptores de estrogênio	Furosemda
Fatores Sistêmicos	
Hepatopatia	Herança
Porfiria	Doenças aguda e crônica
Infecção pelo HIV	
Herança	

conjugado alcança o cólon sem sofrer alteração e é hidrolisada e eliminada nas fezes, em forma de compostos livres.

Conforme discutido, a principal via do metabolismo da T_4 consiste em sua desiodação em T_3 ou em T_3 reversa. A triiodotironina e a T_3 reversa são desiodadas em três diiodotironinas diferentes, que são ainda desiodadas em duas monoiodotironinas (Figura 39-4), que são metabólitos inativos e constituintes normais do plasma humano. Foram detectados, tanto *in vitro* quanto *in vivo*, outros metabólitos (monoiodotirosina e diiodotirosina), cuja ligação difenil éter é clivada.

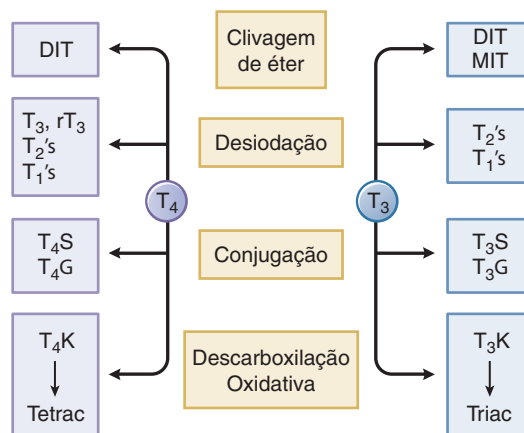


Figura 39-6 Vias de metabolismo da tiroxina (T_4) e da triiodotironina (T_3).

DIT, diiodotirosina; MIT, monoiodotirosina; T_4S , sulfato de T_4 ; T_4G , glicuronídeo de T_4 ; T_3S , sulfato de T_3 ; T_3G , glicuronídeo de T_3 ; T_4K , ácido pirúvico de T_4 ; T_3K , ácido pirúvico de T_3 ; Tetrac, ácido tetraiodotireoacético; Triac, ácido triiodotireoacético.

Quadro 39-3

Fatores que influenciam a terapia com levotiroxina oral**Fármacos e outros fatores que podem aumentar as doses necessárias de levotiroxina***Comprometimento da absorção de levotiroxina*

- Antiácidos contendo alumínio
- Sequestradores de ácidos biliares (colestiramina, colestipol, colestevam)
- Carbonato de cálcio (efeito geralmente pequeno)
- Picolinato de cromo
- Alimento
- Sais de ferro
- Intolerância à lactose (relato de um único caso)
- Quelantes do fosfato (carbonato de lantânio, sevelâmer)
- Inibidores da bomba de prótons
- Raloxifeno
- Produtos da soja (efeito geralmente muito pequeno)
- Sucralfato

Aumento do metabolismo da tiroxina, indução hepática da CYP3A4

- Bexaroteno
- Carbamazepina
- Fenitoína
- Rifampicina
- Sertralina

Comprometimento da conversão $T_4 \rightarrow T_3$

- Amiodarona

Mecanismos incertos ou multifatoriais

- Estrogênio da gravidez
- Etionamida
- Inibidores da tirosinocinase (imatinibe, sunitinibe)
- Lovastatina, sinvastatina

Fármacos e outros fatores que podem diminuir as doses necessárias de levotiroxina

- Idade avançada (> 65 anos)
- Androgenioterapia em mulheres

Fármacos que podem diminuir o TSH sem alteração da T_4 livre em pacientes tratados com levotiroxina

- Metformina

Regulação da função tireoidiana. A tireotropina ou TSH é um hormônio glicoproteico com subunidades α e β análogas às das gonadotropinas. Sua estrutura é discutida com as de outros hormônios glicoproteicos no Capítulo 38. O TSH é secretado de modo pulsátil de acordo com um padrão circadiano, e seus níveis na circulação apresentam-se mais elevados durante o sono, à noite. A secreção de TSH é precisamente controlada pelo peptídeo hipotalâmico, o *hormônio de liberação da tireotropina* (TRH), e pela concentração de hormônios tireoidianos livres na circulação. O hormônio tireoidiano,

em quantidades adicionais, inibe a transcrição do gene do TRH e dos genes que codificam as subunidades α e β da tireotropina, suprimindo a secreção de TSH; em consequência, a tireoide torna-se inativa e regride (Chiamolera e Wondisford, 2009). Qualquer redução na taxa normal de secreção dos hormônios tireoidianos pela tireoide desencadeia a secreção aumentada de TSH na ausência de hormônio exógeno, em uma tentativa de estimular a tireoide a secretar mais hormônio. Outros mecanismos medeiam o efeito do hormônio tireoidiano sobre a secreção de TSH e parecem consistir na redução da secreção de TRH pelo hipotálamo e em uma diminuição do número de receptores de TRH nas células hipofisárias. A Figura 39-7 traz um resumo da regulação da secreção dos hormônios tireoidianos.

Hormônio de liberação da tireotropina. O TRH estimula a liberação de TSH pré-formado dos grânulos secretores e também estimula a síntese subsequente das subunidades α e β do TSH. A somatostatina, a dopamina e a administração de doses farmacológicas de glicocorticoides inibem a secreção de TSH estimulada pelo TRH.

O TRH é um tripeptídeo com grupos aminoterminal e carboxila bloqueados (L-pirolutamil-L-histidil-L-prolina amida). O hormônio maduro deriva de uma proteína precursora que contém seis cópias do tripeptídeo, flanqueadas por resíduos dibásicos. O TRH é sintetizado pelo hipotálamo e liberado na circulação porta hipofisária, onde interage com receptores de TRH nos tireotropos. A ligação do TRH a seu receptor, um GPCR, estimula a via G_q -PLC-IP₃-Ca²⁺ e ativa a PKC, estimulando, em última instância, a síntese e a liberação de TSH pelos tireotropos (Monga e cols., 2008).

O TRH também foi localizado no SNC, no córtex cerebral, em estruturas circunventriculares, na neuro-hipófise, na glândula pineal e na medula espinal. Esses achados, bem como a sua localização em terminações nervosas, sugerem que o TRH pode atuar como neurotransmissor ou neuromodulador fora do hipotálamo. A administração de TRH a animais produz efeitos mediados pelo SNC sobre o comportamento, a termorregulação, o tônus autônomo e a função cardiovascular, incluindo aumentos da pressão arterial e da frequência cardíaca. O TRH também foi identificado nas ilhotas pancreáticas, no coração, nos testículos e em determinadas partes do trato gastrointestinal. Seu papel fisiológico nesses locais permanece desconhecido. Na atualidade, foram identificados dois receptores de TRH, o TRH-R1 e o TRH-R2, bem como análogos seletivos para esses receptores (Monga e cols., 2008). Análogos do TRH com atividade no SNC, porém sem outras ações hormonais, estão sendo desenvolvidos para aplicações terapêuticas. O TRH não está mais disponível nos EUA.

Ações do hormônio tireoestimulante sobre a tireoide. Quando se administra TSH a animais de laboratório, o primeiro efeito detectável sobre o metabolismo dos hormônios tireoidianos consiste em secreção aumentada, que pode ser detectada em poucos minutos. Todas as fases de síntese e liberação dos hormônios são

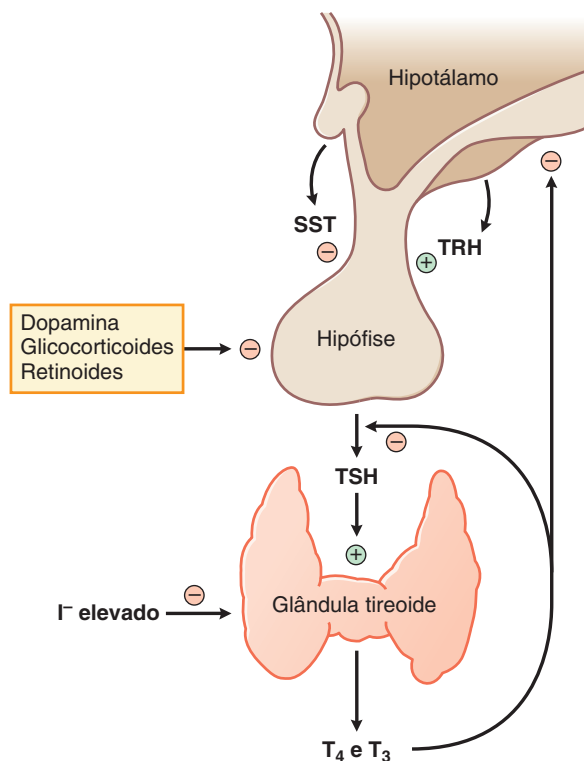


Figura 39-7 Regulação da secreção dos hormônios tireoidianos. Inúmeros estímulos neurais influenciam a secreção hipotalâmica do hormônio de liberação da tireotropina (TRH). O TRH estimula a liberação de tireotropina (TSH, hormônio tireoestimulante) pela adeno-hipófise; o TSH estimula a síntese e a liberação dos hormônios tireoidianos T_3 e T_4 . A T_3 e a T_4 exercem um efeito de retroalimentação, inibindo a síntese e a liberação de TRH e de TSH. A somatostatina (SST) pode inibir a ação do TRH, assim como a dopamina e a presença de altas concentrações de glicocorticoides. São necessários baixos níveis de I^- para a síntese da tiroxina; entretanto, a presença de níveis elevados inibe a síntese e a liberação de tiroxina.

finalmente estimuladas: a captação e a organificação do iodeto, a síntese de hormônio, a endocitose e a proteólise do coloide. Ocorre aumento da vascularização da glândula, bem como hipertrofia e hiperplasia das células tireoidianas.

Esses efeitos acompanham a ligação do TSH a seu receptor na membrana plasmática das células da tireoide. O receptor de TSH é um GPCR, que se assemelha estruturalmente aos receptores do hormônio luteinizante e do hormônio foliculo-estimulante (Capítulo 38) (Kleinau e Krause, 2009). Esses receptores compartilham uma homologia significativa de aminoácidos e apresentam grandes domínios extracelulares, que estão envolvidos na ligação do hormônio. A ligação do TSH a seu receptor estimula a via G_s adenilciclase AMP cíclico. O TSH em concentrações mais altas ativa a via G_q -PLC. Ambas as vias de sinalização da adenilciclase e da fosfolipase C parecem mediar os efeitos do TSH sobre a função da tireoide nos seres humanos (Kogai e cols., 2006).

A ocorrência de múltiplas mutações do receptor de TSH resulta em disfunção tireoidiana clínica (Latif e cols., 2009). As mutações na linhagem germinativa podem manifestar-se na forma de hipotireoidismo congênito não autoimune ou na forma de hiperplasia tireoidiana tóxica autossômica dominante. As mutações de linhagem germinativa do receptor de TSH podem causar hipertireoidismo gestacional, devido à hipersensibilidade do receptor à hCG (Rodien e cols., 1998). As mutações somáticas que resultam em ativação constitutiva do receptor estão associadas a adenomas hiperfuncionantes da tireoide (Krohn e Paschke, 2001). Por fim, foi descrita a ocorrência de resistência ao TSH tanto em famílias com receptores mutantes de TSH (Sunthornthepvarakul e cols., 1995) quanto naquelas sem mutações aparentes do receptor de TSH ou do próprio TSH (Xie e cols., 1997).

Relação entre o iodo e a função tireoidiana. Obviamente, a função tireoidiana exige um aporte adequado de iodo; na ausência deste, é impossível haver síntese de quantidades normais do hormônio, o TSH é secretado em excesso, e a tireoide torna-se hiperplásica e sofre hipertrofia. A tireoide aumentada e estimulada torna-se notavelmente eficiente na extração de traços residuais de iodeto do sangue, desenvolvendo um gradiente para o iodo que pode ser 10 vezes o normal; na deficiência leve a moderada de iodo, a tireoide geralmente consegue produzir uma quantidade suficiente de hormônio e secreta preferencialmente a T_3 . Na deficiência de iodo mais grave, podem ocorrer hipotireoidismo e cretinismo do adulto.

Em algumas regiões do mundo, o bócio simples ou atóxico é prevalente, em decorrência da insuficiência de iodo na dieta (Zimmerman, 2009). Existem áreas de deficiência de iodo na América Central, América do Sul, África, Europa, Sudeste Asiático e China. Nos EUA, as cotas diárias recomendadas de iodo são de 90-120 μg para crianças, 150 μg para adultos, 220 μg durante a gravidez e 290 μg durante a lactação (Becker e cols., 2006). Os legumes, a carne vermelha e as aves contêm quantidades mínimas de iodo, e os laticínios e os peixes apresentam um teor de iodo relativamente alto.

O iodo tem sido utilizado empiricamente no tratamento do bócio por deficiência de iodo há 150 anos. Entretanto, seu uso moderno decorre de estudos extensos que utilizaram o iodo para a prevenção do bócio em crianças de idade escolar em Akron, Ohio, uma região em que prevalecia o bócio endêmico por deficiência de iodo. O sucesso desses experimentos levou à adoção da profilaxia e da terapia com iodo em muitas regiões do mundo nas quais o bócio por deficiência de iodo era endêmico.

O método mais prático de fornecer pequenos suplementos de iodo a grandes segmentos da população consiste na adição de iodeto ou iodato ao sal de cozinha; hoje, prefere-se o iodato. Em alguns países, o uso de sal iodado é exigido por lei; todavia, em outros, incluindo os EUA, seu uso é opcional. Nos EUA, o sal iodado fornece 100 μg de iodo por grama. Embora a população dos EUA continue apresentando um suprimento suficiente de iodo, o aporte de iodo vem diminuindo uniformemente nesses últimos 20 anos, (Hollowell e cols., 1998). Os dados mais recentes indicam que o aporte de iodo está estabilizado, embora as gestantes continuem sendo uma população suscetível à insuficiência de iodo (Haddow e cols., 2007;

Hollowell e Haddow, 2007). Outros veículos para o suprimento de iodo a grandes populações que têm deficiência de iodo incluem a administração oral ou injeção intramuscular de óleo iodado (Elmagar e cols., 1995), fornecimento de água potável iodada, sistemas de irrigação iodados e rações iodadas para animais.

Transporte do hormônio tireoidiano para dentro e para fora das células. O hormônio tireoidiano atravessa a membrana celular principalmente por intermédio de proteínas transportadoras específicas (Visser e cols., 2008). Provavelmente, existem vários desses transportadores, cada um deles expresso em subgrupos superpostos, porém diferentes de tecidos. Até o momento, o único transportador de importância comprovada nos seres humanos é o transportador de ácido monocarboxílico 8 (MCT8, SLC16A2). A expressão ectópica em cultura de células demonstra que o MCT8 transporta a T_4 e a T_3 bidirecionalmente através da membrana celular. O MCT8 é amplamente expresso no fígado, no coração e no cérebro. As mutações do *MCT8* causam a síndrome de Allan-Herndon-Dudley, caracterizada por um fenótipo neurológico grave e níveis circulantes anormais de hormônio tireoidiano. Tipicamente, observa-se uma elevação de ~ 2 vezes no nível sérico de T_3 , associada a um ligeiro aumento do TSH e discreta diminuição da T_4 .

O MCT10 também transporta a T_4 e a T_3 e está amplamente expresso, porém não foram conduzidos estudos de mutação para demonstrar a sua importância no transporte dos hormônios tireoidianos *in vivo*. O transportador de ânions orgânicos, OATP1C1, transporta preferencialmente a T_4 , em comparação com a T_3 , exibe uma alta expressão nos capilares cerebrais e foi aventada a hipótese de que ele é responsável pelo transporte da T_4 através da barreira hematoencefálica (Capítulo 5).

Ações dos hormônios tireoidianos

Efeitos mediados por receptores nucleares clássicos. A ação dos hormônios tireoidianos é mediada, em grande parte, pela ligação da T_3 a receptores de hormônio tireoidiano (TR), que são membros da superfamília de receptores nucleares de fatores da transcrição (Bassett

e cols., 2003; Yen e cols., 2006). Esta superfamília inclui os receptores de hormônios esteroides, de vitamina D, de ácido retinoico e de uma variedade de pequenas moléculas de metabólitos, como determinados ácidos graxos e ácidos biliares. A superfamília de receptores nucleares também inclui diversos “receptores órfãos”, que não possuem ligantes conhecidos e que podem ser regulados por modificações pós-tradução ou outros eventos. Os TR possuem a estrutura clássica dos receptores nucleares e consistem em um domínio aminoterminal, um domínio de ligação do DNA em dedo de zinco de localização central e um domínio de ligação de ligante, que ocupa a metade carboxiterminal da proteína (Figura 39-8).

A T_3 liga-se aos TR com ~ 10 vezes mais afinidade do que a T_4 , e não se acredita que a T_4 seja biologicamente ativa na fisiologia normal. Os TR ligam-se a sequências de DNA específicas (elementos de resposta ao hormônio tireoidiano TRE) nas regiões promotoras/reguladoras dos genes alvo. A transcrição da maioria dos genes alvo é reprimida por TR sem ligantes e induzida após a ligação da T_3 . Os mecanismos desses efeitos foram bem estudados (Yen, 2001, Yen e cols., 2006). No estado sem ligante, o domínio de ligação do ligante TR interage com um complexo corepressor, que inclui histona desacetilases e outras proteínas. A ligação da T_3 provoca substituição do complexo corepressor por um complexo coativador, que inclui histona acetiltransferases, metiltransferases e outras proteínas. A situação real é muito complexa e provavelmente envolve o recrutamento cíclico de múltiplos complexos proteicos para o gene alvo, levando a uma transcrição cíclica, apesar da presença constante de T_3 (Liu e cols., 2006). Outros genes alvo do hormônio tireoidiano, como aqueles que codificam o TRH e as subunidades de TSH, são negativamente regulados pela T_3 . O mecanismo não está bem definido, porém esses genes tendem a ser induzidos pelo TR sem ligante, além de serem reprimidos pela T_3 .

Os TR são os homólogos celulares da oncoproteína retroviral aviária, *c-erbA*. Existem dois genes que codificam os TR, *THRA* e *THRB*. O *THRA* codifica o receptor $TR\alpha 1$. A função biológica do $TR\alpha 1$ é deduzida, em grande parte, de estudos de camundongos

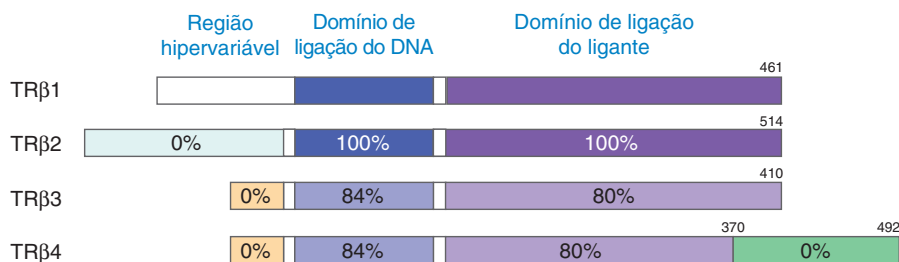


Figura 39-8 Isoformas do receptor de hormônio tireoidiano. A figura mostra o percentual de identidade de aminoácidos na extremidade aminoterminal, os domínios de ligação do DNA e de ligação de ligantes para o $TR\beta 1$. O $TR\beta 1$ tem um comprimento de 461 aminoácidos. O $TR\alpha 2$ não se liga à T_3 ou a qualquer outro ligante conhecido.

geneticamente modificados e experimentos de cultura de células, visto que não foram descritas mutações no *THRA* humano. Embora o TR α 1 seja expresso na maioria dos tipos celulares, estudos em camundongos nocaute demonstraram que as principais funções específicas dessa isoforma consistem na regulação da frequência cardíaca, temperatura corporal, função do músculo esquelético e desenvolvimento do osso e intestino delgado (O'Shea e Williams, 2002). A junção (*splicing*) alternativa do transcrito primário do TR α resulta na produção de TR α 2, que não se liga à T₃, visto que carece de parte do domínio de ligação do ligante (LBD). O TR α 2 possui expressão ubíqua, e a sua função permanece desconhecida, embora haja algumas evidências de que ele pode inibir a ação da T₃. Um promotor críptico dentro do íntron 7 do *THRA* estimula a produção de pequenas proteínas que só contêm uma porção do LBD do TR α . Essas proteínas que não se ligam ao hormônio parecem desempenhar um papel, juntamente com o TR α 1, no desenvolvimento GI.

O gene *THRB* possui dois promotores, que levam à produção do TR β 1 e do TR β 2. Esses receptores possuem domínios amino-terminais singulares, porém são idênticos nos demais aspectos. O TR β 1 é onipresente, e o TR β 2 exibe um padrão altamente restrito de expressão. As mutações no *THRB* causam a síndrome de resistência ao hormônio tireoideano (Refetoff e Dumitrescu, 2007). Estudos realizados nesses pacientes, bem como em camundongos geneticamente modificados e em cultura de células demonstram que o TR β 1 desempenha um papel específico do metabolismo hepático (incluindo o efeito hipocolesterolêmico da T₃) e do TR β 2 na retroalimentação negativa da T₃ sobre o TRH hipotalâmico e o TSH hipofisário (O'Shea e Williams, 2002). O TR β 2 também é importante no desenvolvimento dos cones na retina, bem como no desenvolvimento da orelha interna.

Efeitos não genômicos do hormônio tireoideano. Embora os receptores nucleares tenham sido classicamente descritos como fatores de transcrição de ligação ao DNA, já está bem estabelecido, hoje, que essas proteínas também podem ser encontradas fora do núcleo, onde podem exercer efeitos biológicos por meio de mecanismos não genômicos rápidos (Davis e cols., 2008). Os TR associam-se, de uma maneira dependente de T₃, à subunidade p85 α da fosfatidil inositol 3-cinase (PI3K), resultando na fosforilação e ativação de PKB/Akt (Hiroi e cols., 2006). A via PI3K/Akt possui amplos efeitos sobre o metabolismo celular. Por exemplo, ela estimula a produção de NO pelas células endoteliais, resultando em vasodilatação. Por isso, a administração de T₃ causa rápida vasodilatação.

Existem também evidências de ações não genômicas do hormônio tireoideano através de um receptor de membrana plasmática dentro da integrina α V β 3 (Davis e cols., 2008). Esse suposto receptor liga-se de preferência à T₄ extracelular, em comparação com a T₃, resultando em ativação da MAP cinase. Todavia, a importância das ações não genômicas na fisiologia e fisiopatologia do hormônio tireoideano permanece incerta.

Efeitos dos metabólitos do hormônio tireoideano. A 3-iodotironamina e a tironamina, que são metabólitos naturais da T₄, constituem ligantes para o GPCR, o receptor associado a traço de amina 1 (TAAR1) (Scanlan e cols., 2004). A administração de 3-iodotironamina ou de tironamina a camundongos provoca hipotermia e bradicardia, presumivelmente através da ativação do TAAR1 e da G_s. A ativação

do TAAR1 pela 3-iodotironamina também induz a secreção de insulina na linhagem celular MIN6 (Regard e cols., 2007). É interessante assinalar que a 3-iodotironamina liga-se também ao receptor α _{2A} adrenérgico, levando a uma diminuição da secreção de insulina pelas ilhotas pancreáticas de camundongos, através de um mecanismo acoplado à proteína G_i (Regard e cols., 2007). A importância desses efeitos na fisiologia e doença em seres humanos ainda não foi estabelecida.

PRINCIPAIS EFEITOS DOS HORMÔNIOS TIREOIDIANOS

Crescimento e desenvolvimento. Talvez o exemplo mais notável da ação do hormônio tireoideano seja a metamorfose em anfíbios, em que o girino é quase magicamente transformado em rã pela triiodotironina. Não apenas ocorre o crescimento dos membros, dos pulmões e de outras características terrestres do animal, como também a T₃ é responsável pela regressão da cauda.

O hormônio tireoideano desempenha um papel decisivo no desenvolvimento do encéfalo (Anderson e cols., 2003, Bernal, 2007). A ausência de hormônio tireoideano durante o período de neurogênese ativa (até 6 meses após o parto) resulta em retardo mental irreversível (cretinismo) e é acompanhada de várias alterações morfológicas no encéfalo. Essas alterações morfológicas graves decorrem de um distúrbio na migração neuronal, da desorganização das projeções axônicas e de uma redução da sinaptogênese. A suplementação de hormônio tireoideano durante as 2 primeiras semanas de vida impede o desenvolvimento dessas alterações morfológicas.

Os mecanismos pelos quais o hormônio tireoideano promove o desenvolvimento do encéfalo não estão totalmente elucidados. Surpreendentemente, os camundongos com supressões genéticas do TR α , do TR β ou de ambos apresentam um desenvolvimento do encéfalo essencialmente normal (Gothe e cols., 1999). É igualmente surpreendente o fato de que a supressão genética do TR α 1 protege os camundongos dos efeitos tóxicos do hipotireoidismo sobre o desenvolvimento do encéfalo (Morte e cols., 2002). Talvez sejam os efeitos dos TR sem ligantes que resultam em comprometimento do desenvolvimento encefálico, de modo que a T₃ ou ausência de TR são protetoras. A T₃ induz a expressão de vários genes, que poderiam ser plausivelmente importantes no desenvolvimento do encéfalo; todavia, os papéis exatos dessas induções gênicas específicas não são conhecidos (Anderson e cols., 2003). A expressão dependente de T₃ de muitas proteínas parece estar meramente retardada no animal hipotireoide; por fim, são alcançados níveis normais. A proteína básica da mielina, um importante componente da mielina, é induzida pela T₃ durante o desenvolvimento. A expressão diminuída da proteína básica da mielina no encéfalo hipotireoide compromete a mielinização. A RC3/neurogranina, uma proteína envolvida na plasticidade sináptica, também é induzida pela T₃. Através da indução do fator de transcrição BTEB (proteína de ligação do elemento de transcrição básico), a T₃ expande uma rede de genes secundários no desenvolvimento do encéfalo.

As ações dos hormônios tireoidianos sobre a síntese de proteínas e a atividade enzimática certamente não se limitam ao encéfalo, e, de fato, a maioria dos tecidos é afetada pela administração de hormônio tireoidiano ou pela sua deficiência. Os defeitos extensos no crescimento e no desenvolvimento de indivíduos portadores de cretinismo ilustram vividamente os efeitos difusos dos hormônios tireoidianos nos indivíduos normais.

Em geral, o cretinismo é classificado em endêmico ou esporádico. O *cretinismo endêmico* ocorre em regiões de bócio endêmico e é habitualmente causado por uma extrema deficiência de iodo. Pode ou não haver bócio. O *cretinismo esporádico* é uma consequência da falha do desenvolvimento normal da tireoide ou de um defeito na síntese de hormônio tireoidiano. Ocorre bócio se houver defeito de síntese. Apesar de ser detectável ao nascimento, o cretinismo frequentemente só é reconhecido aos 3-5 meses de vida. Quando não tratada, a afecção acaba levando a alterações tão grosseiras que se tornam inconfundíveis: a criança tem baixa estatura, membros curtos e retardamento mental; é inativa, apática e não se queixa. A face é edemaciada e sem expressão, e a língua aumentada pode projetar-se pelos lábios espessos da boca entreaberta. A pele pode exibir uma tonalidade amarelada e ter consistência pastosa, sendo seca e fria ao toque. A frequência cardíaca é lenta, a temperatura corporal pode ser baixa, o fechamento das fontanelas é tardio e os dentes sofrem irrupção tardia. O apetite é precário, a alimentação é lenta e interrompida por sufocação, a constipação é frequente e pode haver hérnia umbilical.

Para que o tratamento seja totalmente efetivo, é preciso estabelecer o diagnóstico bem antes do aparecimento dessas alterações óbvias. Em regiões de cretinismo endêmico devido à deficiência de iodo, a reposição de iodo é mais bem instituída antes da gravidez. Entretanto, foi constatado que a reposição de iodo em gestantes até o final do segundo trimestre aumenta o desenvolvimento neurológico e psicológico das crianças (Cao e cols., 1994). Nos EUA e na maioria dos países industrializados, efetua-se uma triagem dos recém-nascidos à procura de qualquer deficiência da função tireoidiana. As concentrações de TSH e de tiroxina são determinadas no sangue do cordão umbilical ou de uma punção do calcanhar. A incidência de disfunção congênita da tireoide é de ~ 1 em 4.000 nascimentos.

Efeitos termogênicos. O hormônio tireoidiano é necessário tanto para a termogênese obrigatória (o calor resultante dos processos vitais) quanto para a termogênese facultativa ou adaptativa (Silva, 2006). Somente alguns órgãos, incluindo o encéfalo, as gônadas e o baço, não são responsivos aos efeitos termogênicos da T_3 . A termogênese obrigatória resulta da ação da T_3 , que torna a maioria dos processos biológicos termodinamicamente menos eficiente em benefício da produção de calor. Existem múltiplos mecanismos subjacentes à estimulação da termogênese obrigatória, porém as vias envolvidas e suas contribuições relativas ainda não estão totalmente definidas. A capacidade da T_3 de induzir a ATPase dependente de Ca^{++} do músculo esquelético (SERCA1) contribui para a termogênese ao estimular o ciclo do cálcio entre o citosol e o retículo sarcoplasmático. O “ciclo fútil” metabólico (p. ex., lipogênese-lipólise) tem sido considerado um

mecanismo para produzir calor, porém estimativas mais apropriadas indicam que essa contribuição é mínima. Além do tecido adiposo marrom, não há evidências de que um importante mecanismo termogênico seja o desacoplamento da fosforilação, embora alguns grupos ainda acreditem que a T_3 pode aumentar a passagem de prótons através da membrana mitocondrial interna. Qualquer que seja o mecanismo envolvido, a termogênese é altamente sensível ao hormônio tireoidiano dentro da faixa fisiológica, visto que pequenas mudanças nas doses de reposição de L-tiroxina podem alterar significativamente o gasto energético em repouso no paciente com hipotireoidismo. A descoberta da desiodinase do tipo 2 na gordura marrom e a sua ativação pelo sistema nervoso simpático mostraram que o hormônio tireoidiano também é importante na termogênese facultativa. A capacidade da T_3 de estimular a termogênese evoluiu juntamente com efeitos auxiliares para sustentar essa ação termogênica, como a estimulação do apetite e a lipogênese.

Efeitos cardiovasculares. As alterações do sistema cardiovascular são proeminentes tanto no hipertireoidismo quanto no hipotireoidismo (Kahaly e Dillmann, 2005). Os pacientes com hipertireoidismo apresentam taquicardia, aumento do volume sistólico, aumento do índice cardíaco, hipertrofia cardíaca, redução da resistência periférica vascular e aumento da pressão de pulso. O hipertireoidismo constitui uma causa relativamente comum de fibrilação atrial. Os pacientes portadores de hipotireoidismo apresentam bradicardia, diminuição do índice cardíaco, derrame pericárdico, aumento da resistência vascular periférica, redução da pressão de pulso e elevação da pressão arterial média.

A triiodotironina regula diretamente a expressão dos genes miocárdicos, principalmente através do $TR\alpha_1$, que é expresso em níveis mais elevados do que o $TR\beta$ nos cardiomiócitos. A T_3 diminui o tempo de relaxamento diastólico (efeito lusitrópico) ao induzir a expressão da ATPase SERCA2 do retículo sarcoplasmático e ao diminuir o fosfolamban, um inibidor de SERCA2. A T_3 aumenta a força da contração miocárdica (efeito inotrópico), em parte através da indução da expressão do canal de rianodina, o canal de cálcio do retículo sarcoplasmático. A T_3 induz a codificação gênica da isoforma da cadeia pesada de miosina (MHC) α e diminui a expressão do gene MHC β . Como a $MHC\alpha$ confere maior atividade de ATPase à holoenzima da miosina, trata-se de um mecanismo pelo qual a T_3 aumenta a velocidade de contração. O efeito cronotrópico da T_3 é mediado por aumentos da corrente iônica I_f do marcapasso no nódulo sinoatrial. Várias proteínas que compõem o canal de I_f são induzidas pela T_3 , incluindo HCN2 e HCN4. É interessante assinalar que a T_3 também parece exercer um efeito vasodilatador não genômico direto sobre o músculo liso vascular (Hiroi e cols., 2006), o que pode contribuir para a diminuição da resistência vascular sistêmica e o aumento do débito cardíaco no hipertireoidismo.

Efeitos metabólicos. O hormônio tireoidiano estimula a expressão dos receptores hepáticos de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e o metabolismo do colesterol

em ácidos biliares, de modo que a hipercolesterolemia constitui um aspecto característico do hipotireoidismo.

O hormônio tireoidiano possui efeitos complexos sobre o metabolismo dos carboidratos (Crunkhorn e Patti, 2008). A tireotoxicose é um estado de resistência à insulina. Os defeitos pós-receptores no fígado e nos tecidos periféricos manifestam-se por uma depleção das reservas de glicogênio e pelo aumento da gliconeogênese. Além disso, ocorre aumento na taxa de absorção de glicose pelo intestino. Os aumentos compensatórios na secreção de insulina resultam em hiperinsulinemia. Pode haver comprometimento da tolerância à glicose ou até mesmo diabetes clínico, porém os pacientes com hipertireoidismo são, em sua maioria, euglicêmicos. Entretanto, os pacientes diabéticos que já utilizam insulina podem apresentar necessidades aumentadas de insulina no contexto do hipertireoidismo. Por outro lado, o hipotireoidismo resulta em diminuição da absorção de glicose pelo intestino, secreção diminuída de insulina e redução da taxa de captação periférica de glicose. Em geral, o metabolismo da glicose não é afetado de modo clinicamente significativo em pacientes não diabéticos, embora as necessidades de insulina diminuam no paciente hipotireoidiano com diabetes.

Hipofunção da tireoide. O hipotireoidismo, conhecido como mixedema quando grave, constitui o distúrbio mais comum da função da tireoide. No mundo inteiro, o hipotireoidismo que resulta da deficiência de iodo continua sendo um problema demasiado comum. Nas áreas não endêmicas, onde o iodo está presente em quantidades suficientes, a tireoidite autoimune crônica (tireoidite de Hashimoto) é responsável pela maioria dos casos. Esse distúrbio caracteriza-se por níveis elevados de anticorpos circulantes dirigidos contra a tireoide peroxidase e, menos comumente, contra a tireoglobulina. Além disso, pode-se verificar a presença de anticorpos bloqueadores dirigidos contra o receptor de TSH, exacerbando o hipotireoidismo. As condições que foram descritas são exemplos de *hipotireoidismo primário*, isto é, a insuficiência da própria glândula tireoide. O *hipotireoidismo central* ocorre com muito menos frequência e resulta da diminuição da estimulação da tireoide pelo TSH, devido à insuficiência hipofisária (*hipotireoidismo secundário*) ou hipotalâmica (*hipotireoidismo terciário*). O hipotireoidismo presente ao nascimento (*hipotireoidismo congênito*) constitui a causa evitável mais comum de retardo mental no mundo. O diagnóstico e a intervenção precoce com reposição do hormônio tireoidiano impedem o desenvolvimento do cretinismo, conforme discutido anteriormente.

Os sintomas comuns de hipotireoidismo consistem em fadiga, letargia, intolerância ao frio, lentidão mental, depressão, pele seca, constipação, ligeiro ganho ponderal, retenção de líquido, dores e rigidez musculares, menstruações irregulares e infertilidade. Os

sinais comuns incluem bócio (apenas no hipotireoidismo primário), bradicardia, fase de relaxamento tardia dos reflexos tendíneos profundos, pele fria e seca, hipertensão, edema não depressível e face edemaciada. A deficiência de hormônio tireoidiano durante os primeiros meses de vida provoca problemas alimentares, atraso do crescimento, constipação e sonolência. O retardo do desenvolvimento mental é irreversível se o distúrbio não for tratado imediatamente. O hipotireoidismo infantil compromete o crescimento linear e a maturação óssea. Como os sinais e os sintomas de hipotireoidismo são inespecíficos, o diagnóstico requer o achado de níveis séricos elevados de TSH ou, no caso de hipotireoidismo central, níveis séricos diminuídos de T_4 livre. Como os médicos mantêm um elevado índice de suspeita, o diagnóstico é habitualmente estabelecido em um estágio relativamente precoce. Por isso, o hipotireoidismo grave e o coma mixedematoso são raros, exceto em pacientes hipotireoidianos que não aderem à terapia de reposição com hormônio tireoidiano ou em indivíduos sem acesso à assistência médica.

Hiperfunção da tireoide. A tireotoxicose é uma afecção causada por concentrações elevadas de hormônios tireoidianos livres circulantes. O aumento da produção de hormônio tireoidiano constitui a causa mais comum, com a associação comum de estimulação dos receptores de TSH e aumento da captação de iodo pela glândula tireoide, conforme demonstrado pela medida da captação percentual de I^{123} ou I^{131} no teste de captação de iodo radioativo (RAIU) de 24 h. A estimulação dos receptores de TSH é também o resultado de anticorpos estimulantes dos receptores de TSH na doença de Graves ou de mutações ativadoras dos receptores de TSH em nódulos de função autônoma ou no bócio tóxico. Por outro lado, a inflamação ou a destruição da tireoide, que provocam “extravasamento” excessivo de hormônios tireoidianos, ou o aporte exógeno excessivo de hormônio tireoidiano resultam em baixos valores de RAIU de 24 h. A expressão *hipertireoidismo subclínico* é definida por indivíduos com níveis séricos subnormais de TSH e concentrações normais de T_4 e T_3 . As arritmias atriais, o excesso de mortalidade cardíaca e a perda óssea excessiva têm sido associados a esse perfil de provas de função da tireoide (Biondi e Cooper, 2008).

A doença de Graves constitui a causa mais comum de tireotoxicose com RAIU elevada (Brent, 2008). É responsável por 60-90% dos casos, dependendo da idade e da região geográfica. A doença de Graves é um distúrbio autoimune, caracterizado por aumento da produção de hormônio tireoidiano, bócio difuso e anticorpos de imunoglobulina (Ig)G, que se ligam ao receptor de TSH e o ativam. Trata-se de um distúrbio relativamente comum, com incidência de 0,02-0,4% nos EUA. As áreas endêmicas de deficiência de iodo apresentam menor incidência de doença autoimune da tireoide. A exemplo da maioria dos tipos de disfunção da tireoide, as mulheres são mais acometidas do que os homens, com proporção que varia de 5:1-7:1. A doença de Graves é mais comum entre 20 e 50 anos de idade, mas pode ocorrer em qualquer faixa etária. Os alelos de histocompatibilidade principal

(HLA) B₈ e DR₃ estão associados à doença de Graves nos indivíduos brancos. A doença de Graves costuma estar associada a outras doenças autoimunes.

A exoftalmia característica associada à doença de Graves é uma oftalmopatia infiltrativa, considerada uma inflamação do tecido conectivo periorbitário e dos músculos extraoculares mediada por mecanismos autoimunes. Esse distúrbio torna-se clinicamente evidente com graus variáveis de gravidade em ~ 50% dos pacientes portadores de doença de Graves, porém é detectado em exames radiológicos, como ultrassonografia ou TC, em quase todos os pacientes. A patogenia da oftalmopatia de Graves, incluindo o papel do receptor de TSH presente nos tecidos retro-orbitários, e o tratamento desse distúrbio permanecem controversos (Khoo e Bahn, 2007).

O bócio uninodular/multinodular tóxico responde por 10-40% dos casos de hipertireoidismo, sendo mais comum em pacientes idosos. Não há oftalmopatia infiltrativa.

Observa-se uma baixa RAIU na tireoidite destrutiva e na tireotoxicose em decorrência da ingestão de hormônio tireoidiano exógeno. A tireotoxicose com baixa RAIU, causada por tireoidite subaguda (dolorosa) e silenciosa (indolor ou linfocítica), representa ~ 5-20% de todos os casos. Nos EUA, ocorre tireoidite silenciosa em 7-10% das mulheres após o parto (Abalovich e cols., 2007). As outras causas de tireotoxicose são menos comuns.

Os sinais e sintomas de tireotoxicose provêm, em sua maioria, da produção excessiva de calor, do aumento da atividade motora e do aumento de sensibilidade às catecolaminas produzidas pelo sistema nervoso simpático. A pele apresenta-se ruborizada, quente e úmida; os músculos são fracos e trêmulos; a frequência cardíaca é rápida, o batimento cardíaco forte e os pulsos arteriais são proeminentes e pulsáteis. O aumento no consumo de energia leva a um aumento do apetite e, se a ingestão for insuficiente, à perda de peso. Além disso, podem ocorrer insônia, dificuldade de permanecer quieto, ansiedade e apreensão, intolerância ao calor e aumento da frequência das evacuações. Em pacientes idosos, pode-se verificar a presença de angina, arritmias e insuficiência cardíaca. Os pacientes idosos podem apresentar menos manifestações de estimulação do sistema nervoso simpático, constituindo o denominado hipertireoidismo apático. Alguns indivíduos podem exibir debilitação muscular extensa em consequência da miopatia tireoidiana. Nos pacientes que têm tireotoxicose de longa duração, não diagnosticada ou inadequadamente tratada, pode-se verificar o desenvolvimento de osteoporose, devido a um aumento da renovação óssea (Murphy e Williams, 2004).

A tempestade tireoidiana, discutida posteriormente nos usos terapêuticos dos fármacos antitireoidianos, constitui a forma mais grave de hipertireoidismo.

Provas de função tireoidiana. O desenvolvimento de radioimunoensaios e, mais recentemente, de imunoensaios de quimioluminescência e ligados à enzima para T₄, T₃ e TSH melhorou notavelmente o diagnóstico laboratorial dos distúrbios da tireoide (Demers e Spencer, 2003). Entretanto, a determinação da concentração plasmática do hormônio total pode não fornecer um quadro acurado da atividade da glândula tireoide. A concentração total de hormônio modifica-se com alterações na quantidade de TBG no plasma ou na afinidade de ligação da TBG aos hormônios. Apesar de a diálise de equilíbrio do soro não diluído e do radioimunoensaio para a tiroxina livre (FT₄) no dialisado representarem o padrão ideal para a determinação das concentrações de FT₄, esse ensaio

geralmente não está disponível nos laboratórios clínicos de rotina. O índice de FT₄ proporciona uma estimativa da concentração de FT₄ e é calculado ao multiplicar-se a concentração total de tiroxina pela relação de ligação do hormônio tireoidiano, que estima o grau de saturação da TBG. Os ensaios mais comuns para a estimativa das concentrações de T₄ e T₃ livres empregam análogos marcados dessas iodotironinas em imunoensaios de quimioluminescência e ligados a enzimas. Esses ensaios exibem uma boa correlação com as concentrações de T₄ livre medidas pelo método mais trabalhoso de diálise de equilíbrio e são facilmente adaptáveis para uso nos laboratórios clínicos de rotina. Entretanto, os ensaios de análogos são afetados por extremos das proteínas de ligação no soro, bem como por uma ampla variedade de estados mórbidos não tireoidianos, incluindo doença aguda, e por certos fármacos em maior grau do que o índice de T₄ livre e a T₄ livre determinados por diálise de equilíbrio.

Nos indivíduos com função hipofisária normal, a determinação do nível sérico de TSH constitui a prova de função tireoidiana de escolha, visto que a secreção hipofisária de TSH é regulada sensivelmente em resposta às concentrações circulantes de hormônios tireoidianos.

O principal uso do ensaio do TSH consiste em diferenciar os pacientes normais dos pacientes tireotóxicos, que devem apresentar valores suprimidos de TSH. De fato, o ensaio sensível para TSH substituiu a avaliação da resposta do TSH à injeção de TRH sintético (teste de estimulação com TRH) no paciente tireotóxico. Embora o ensaio sérico do TSH seja extremamente útil para determinar o estado de eutireoidismo e para titular a dose de reposição de hormônio tireoidiano em pacientes com hipotireoidismo primário, as concentrações séricas anormais de TSH nem sempre podem indicar disfunção da tireoide. Nesses pacientes, a avaliação dos níveis circulantes de hormônios tireoidianos irá determinar se existe verdadeiramente ou não uma disfunção da tireoide. Nos EUA, não se dispõe mais de preparações sintéticas de TRH (protirelina) para a avaliação da insuficiência hipofisária ou hipotalâmica como causa de hipotireoidismo secundário.

Dispõe-se de TSH humano recombinante (*tireotropina alfa*) como preparação injetável para avaliar a capacidade do tecido tireoidiano, tanto normal quanto maligno, de captar o iodo radioativo e liberar tireoglobulina (Duntas e Cooper, 2008; Haugen e cols., 1999; Pacini e Castagna, 2008).

Usos terapêuticos do hormônio tireoidiano

As principais indicações para o uso terapêutico do hormônio tireoidiano consistem em terapia de reposição hormonal para pacientes portadores de hipotireoidismo e terapia de supressão de TSH em pacientes com câncer da tireoide. São também discutidos outros usos menos comuns.

Preparações de hormônio tireoidiano. Dispõem-se de preparações sintéticas dos sais sódicos dos isômeros naturais dos hormônios tireoidianos, que são amplamente utilizadas na terapia com hormônios tireoidianos.

Levotiroxina. A levotiroxina sódica (L-T₄) está disponível em comprimidos e na forma de pó liofilizado para injeção. Surgiram preocupações sobre as variações da eficiência

terapêutica entre os produtos de levotiroxina comerciais e genéricos e os padrões empregados para estabelecer a bioequivalência (Hennessey, 2006). Mais recentemente, o foco tem sido melhorar a uniformidade entre preparações no conteúdo de levotiroxina dos comprimidos e na estabilidade (Burman e cols., 2008). O Quadro 39-3 fornece uma lista de fármacos e outros fatores que podem influenciar as doses necessárias de levotiroxina.

Os padrões de potência da levotiroxina foram estreitados do padrão anterior de 90-110% para 95-105%, e o conteúdo deve ser estável nesse nível para o prazo de validade estabelecido. A absorção da tiroxina ocorre no estômago e no intestino delgado e é incompleta (~80% da dose são absorvidos). A absorção aumenta ligeiramente quando o hormônio é tomado com o estômago vazio e está associada a menor variabilidade do TSH quando ingerido regularmente dessa maneira (Bach-Huynh e cols., 2009). A T_4 sérica atinge o seu nível máximo 2-4 h após administração oral, porém as alterações são pouco perceptíveis com uma dose única ao dia, devido à meia-vida plasmática de 7 dias da T_4 . Tendo em vista essa meia-vida longa, a omissão de uma dose durante um dia não afeta concretamente os níveis séricos de TSH ou FT_4 ; entretanto, para manter uma dose consistente, o paciente deve ser instruído a tomar uma dose dupla no dia seguinte. Para qualquer nível sérico determinado de TSH, a relação T_4/T_3 , sérica é mais alta em pacientes em uso de levotiroxina do que naqueles com função tireoidiana endógena, devido ao fato de que ~20% da T_3 circulante são normalmente supridos pela secreção direta da tireoide (Jonklaas e cols., 2008). Em certas ocasiões, isso pode fazer com que um paciente tratado com levotiroxina tenha um nível marginalmente elevado de T_4 livre e níveis normais de TSH, o que é aceitável. Tipicamente, são realizados exames de sangue de acompanhamento ~6 semanas após qualquer mudança das doses, devido à meia-vida plasmática de 1 semana da T_4 . As doses são discutidas mais adiante, nas indicações específicas.

Em situações nas quais os pacientes não podem tomar a sua medicação oral, ou quando existe algum problema na absorção intestinal, a levotiroxina pode ser administrada por via intravenosa, 1 vez/dia, em uma dose de ~80% da necessidade oral diária do paciente.

Liotironina. A liotironina sódica ($L-T_3$) é o sal da triiodotironina, disponível em comprimidos e em forma injetável.

A absorção da liotironina é de quase 100%, com níveis séricos máximos 2-4 h após a sua ingestão oral. A liotironina pode ser utilizada em certas ocasiões, quando se deseja um início de ação mais rápido, como na rara apresentação do coma mixedematoso, ou quando há necessidade de uma rápida terminação de sua ação, como, por exemplo, na preparação de um paciente com câncer da tireoide para terapia com I^{131} . A liotironina é menos desejável para terapia de reposição crônica, devido à necessidade de doses mais frequentes (meia-vida plasmática = 0,75 dia), maior custo e elevações transitórias das concentrações séricas de T_3 acima da faixa normal. Além disso, os órgãos que expressam a desidrinase tipo 2 utilizam a T_3 produzida localmente, além da T_3 plasmática, e, por isso, existe uma preocupação teórica de que esses órgãos não irão manter os níveis intracelulares fisiológicos de T_3 na ausência da T_4 plasmática. Tipicamente, 10-15 μg de liotironina sódica, 3 vezes/dia, produzem níveis séricos normais de T_3 livre no indivíduo atireótico. Entretanto, a normalização dos níveis circulantes

de TSH pode exibir níveis mais elevados de T_3 livre, talvez pelo fato de que a retroalimentação negativa normalmente depende, em parte, da produção local de T_3 a partir da T_4 circulante (Koutras e cols., 1981; Saberi e Utiger, 1974).

Outras Preparações. Uma mistura de tiroxina e de triiodotironina de 4:1 por peso é comercializada como liotrix. As preparações de tireoide dessecada com uma relação $T_4:T_3$ similar também estão disponíveis. Um comprimido de tireoide dessecada de 60 mg equivale aproximadamente, em sua atividade, a 80 μg de tiroxina. Essa conversão pode ser utilizada quando um paciente que recebe terapia de reposição com tireoide dessecada passa para a levotiroxina; todavia, tipicamente, a dose de levotiroxina para esses pacientes pode ser determinada utilizando diretrizes posológicas com base na idade e no peso.

Terapia de reposição com hormônios tireoidianos no hipotireoidismo. A tiroxina (levotiroxina sódica) constitui o hormônio de escolha para a terapia de reposição com hormônios tireoidianos, em virtude de sua potência uniforme e da duração de ação prolongada. Essa terapia depende das desidrinases dos tipos 1 e 2 para converter a T_4 em T_3 , a fim de manter um nível sérico constante de T_3 livre.

A dose de reposição diária média de levotiroxina sódica para adultos é de 1,7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal, embora a variação em torno dessa média seja substancial. Em geral, a dosagem deve basear-se na massa corporal sem gordura (Santini e cols., 2005). Embora não seja o ideal, pode-se utilizar uma dose única semanal em situações nas quais a adesão do paciente não é possível (Grebe e cols., 1997). A terapia tem por objetivo normalizar os níveis séricos de TSH (no hipotireoidismo primário) ou de T_4 livre (no hipotireoidismo secundário ou terciário) e em aliviar os sintomas do hipotireoidismo. No hipotireoidismo primário, é geralmente suficiente acompanhar os níveis de TSH, sem determinação da T_4 livre. Um paciente com hipotireoidismo primário leve irá obter níveis normais de TSH com uma dose de reposição substancialmente menor do que a dose de reposição integral; entretanto, com o declínio da função tireoidiana endógena, será necessário aumentar a dose. Particularmente em pacientes jovens e saudáveis, pode ser mais simples iniciar com uma dose de reposição quase integral. Em indivíduos com > 60 anos de idade e naqueles com cardiopatia diagnosticada ou suspeita ou com áreas de função autônoma da tireoide, é apropriado instituir a terapia com uma dose diária mais baixa de levotiroxina sódica (12,5-50 μg por dia). A dose pode ser aumentada em uma taxa de 25 μg por dia, a cada 6-8 semanas, até obter a normalização do TSH.

A terapia de combinação com levotiroxina e liotironina parece ser superficialmente atraente, visto que a glândula tireoide secreta T_4 e T_3 . Entretanto, a relação $T_4:T_3$ na secreção da tireoide humana é de ~11:1, em comparação com a relação de 4:1 nos comprimidos de combinação atualmente disponíveis. Além disso, a meia-vida plasmática curta da T_3 iria exigir a administração de várias doses ao dia para atingir níveis circulantes de T_3 uniformes. É importante assinalar que os estudos clínicos controlados cegos e randomizados que foram realizados não conseguiram obter evidências de uma melhor resposta terapêutica à terapia de combinação com T_4 mais

T_3 versus T_4 apenas (Grozinsky-Glasberg e cols., 2006). Embora alguns pacientes possam se sentir melhor com a terapia de combinação, essa melhora é habitualmente de curta duração. Os dados indicam que a monoterapia com levotiroxina simula mais rigorosamente a fisiologia normal e é geralmente preferida.

Hipotireoidismo subclínico. O hipotireoidismo subclínico refere-se à presença de uma concentração sérica ligeiramente elevada de TSH e nível normal de T_4 livre sem sintomas óbvios. A triagem de populações mostrou que o hipotireoidismo subclínico é muito comum, com prevalência de até 15% em algumas populações e de até 25% no indivíduo idoso. A prevalência é fortemente influenciada pela definição do limite superior da normalidade dos níveis séricos de TSH, que já é controverso (Surkes e Hollowell, 2007). A decisão quanto ao uso de terapia com levotiroxina nesses pacientes para normalizar os níveis séricos de TSH deve ser tomada em uma base individual, visto que o tratamento pode não ser apropriado para todos os pacientes.

Os níveis elevados de TSH, particularmente entre pacientes idosos e entre centenários, podem estar até mesmo associados à longevidade (Atzmon e cols., 2009). Os pacientes com hipotireoidismo subclínico que podem beneficiar-se da terapia com levotiroxina são aqueles que apresentam bócio, doença autoimune da tireoide, hipercolesterolemia, disfunção cognitiva ou gravidez, bem como aqueles que apresentam sintomas inespecíficos que podem ser devidos ao hipotireoidismo (Biondi e Cooper, 2008).

Hipotireoidismo durante a gravidez. A dose de levotiroxina na paciente com hipotireoidismo que engravida geralmente precisa ser aumentada (Abalovich e cols., 2007), talvez devido à concentração sérica elevada de TBG induzida pelo estrogênio, à expressão da desidrodinase tipo 3 pela placenta e à pequena quantidade de transferência transplacentária de levotiroxina da mãe para o feto. Além disso, a gravidez pode “desmascarar” a presença de hipotireoidismo em pacientes com doença autoimune preexistente da tireoide ou naquelas que residem em uma região de deficiência de iodo. O hipotireoidismo manifesta-se durante a gravidez está associado a sofrimento fetal e a um comprometimento do desenvolvimento psiconeural da criança. Além disso, os estudos realizados sugeriram que o hipotireoidismo subclínico durante a gravidez está associado a um leve comprometimento do desenvolvimento psicomotor nas crianças e no parto prematuro. Um aumento na taxa de abortos está fortemente associado à presença de anticorpos antiperoxidase da tireoide, e o tratamento precoce com tiroxina pode reduzir a taxa de aborto e o parto prematuro. Esses achados sugerem fortemente que o hipotireoidismo de qualquer grau, avaliado pela elevação dos níveis séricos de TSH ou, talvez, por um nível relativamente baixo de T_4 , deve ser tratado durante a gravidez.

O aumento das necessidades de levotiroxina é, em média, de 30-50% e pode tornar-se evidente no início, com 5 semanas de gestação. A magnitude do ajuste da dose de tiroxina é maior para mulheres atireóticas em consequência de tireoidectomia cirúrgica ou ablação com iodo radioativo (Loh e cols., 2009). A maneira ideal para antecipar essa necessidade de aumento da dose e, portanto, para evitar níveis elevados de TSH não é conhecida. Alguns especialistas recomendam que se proceda a um aumento da dose de levotiroxina em ~ 30% nas mulheres tão logo seja confirmada a gravidez, podendo esse aumento ser obtido com o uso de dois comprimidos adicionais por semana. A maioria determina os níveis séricos de TSH no primeiro trimestre e, em seguida, ajusta a dose de tiroxina com base nesse resultado. Os ajustes subsequentes da dose devem basear-se nos níveis séricos de TSH, que são determinados em 4-6 semanas após cada ajuste. Para as mulheres não grávidas em idade fértil, que não estão utilizando contracepção, a manutenção do nível de TSH na parte mais baixa da faixa de referência (~ 0,3-2,0 mUI/L) deixa um espaço para fazer mudanças dentro da faixa de referência durante o período inicial da gravidez. Por razões semelhantes, devem-se efetuar ajustes da dose durante a gravidez para que o TSH esteja situado na parte mais baixa da faixa de referência. A necessidade de aumento da dose atinge um platô com ~ 16-20 semanas de gestação, e a dose precisa retornar aos níveis de pré-gravidez imediatamente após o parto.

Coma mixedematoso. O coma mixedematoso é uma síndrome rara, que representa a expressão extrema do hipotireoidismo grave de longa duração (Kwaku and Burman, 2007). *Trata-se de uma emergência clínica, e, até mesmo com diagnóstico e tratamento precoces, a taxa de mortalidade pode atingir 60%* (Yamamoto e cols., 1999). O coma mixedematoso ocorre mais frequentemente em pacientes idosos durante os meses de inverno. Os fatores precipitantes comuns incluem infecções pulmonares, acidentes vasculares encefálicos e insuficiência cardíaca congestiva. A evolução clínica da letargia que progride para o estupor e, em seguida, para o coma é frequentemente acelerada por fármacos, particularmente por sedativos, narcóticos, antidepressivos e tranquilizantes. Com efeito, ocorreram muitos casos de coma mixedematoso em pacientes portadores de hipotireoidismo hospitalizados devido a outros problemas clínicos.

As principais manifestações do coma mixedematoso são:

- hipotermia, que pode ser profunda
- depressão respiratória
- diminuição da consciência

Outras manifestações clínicas incluem bradicardia, macroglossia, reflexos tardios e pele seca e áspera. A hiponatremia dilucional é comum e pode ser grave. Os achados comuns consistem em elevação dos níveis plasmáticos de creatinocinase (CK) e lactato desidrogenase (LDH), acidose e anemia. A punção lombar revela aumento da pressão de abertura e elevado conteúdo de proteínas. O hipotireoidismo é confirmado pela determinação dos níveis séricos FT_4 e TSH. Em última instância, o coma mixedematoso é um diagnóstico clínico.

A base da terapia consiste em tratamento de suporte, com suporte ventilatório, reaquecimento com cobertores, correção da hiponatremia e tratamento da causa

precipitante. Devido a uma incidência de 5-10% de redução coexistente da reserva suprarrenal em pacientes com coma mixedematoso, os esteroides intravenosos estão indicados antes de iniciar a terapia com tiroxina e devem ser continuados até a normalização comprovada da função suprarrenal (Capítulo 42).

Não foram conduzidos estudos clínicos controlados e randomizados para avaliar a forma ideal de terapia com hormônio tireoidiano no coma mixedematoso. A administração intravenosa de hormônio tireoidiano é aconselhada, devido à absorção intestinal incerta. A terapia com levotiroxina costuma ser iniciada com uma dose de ataque de 250-500 µg, seguida de uma dose de reposição integral diária, embora alguns médicos omitam a dose de ataque. Alguns médicos recomendam a adição de liotironina (10 µg por via intravenosa, a cada 8 h) com a dose inicial de levotiroxina, até o paciente ficar estável e consciente. Os estudos limitados disponíveis sugerem que o tratamento excessivo com levotiroxina (> 500 µg ao dia) ou com liotironina (> 75 µg) pode estar associado a um aumento da taxa de mortalidade.

Hipotireoidismo congênito. O sucesso do tratamento do hipotireoidismo congênito depende da idade em que a terapia é iniciada. Devido a esse aspecto, a triagem dos recém-nascidos para hipotireoidismo congênito constitui uma rotina nos EUA, no Canadá e em muitos outros países. Nos casos que não chegam ao conhecimento dos médicos até que o retardo do desenvolvimento se torne clinicamente evidente, os efeitos deletérios da deficiência de hormônio tireoidiano sobre o desenvolvimento mental são irreversíveis. Entretanto, se a terapia for instituída nas primeiras 2 semanas de vida, pode-se obter um desenvolvimento físico e mental normal (Rose e cols., 2006). O prognóstico também depende da gravidade do hipotireoidismo ao nascimento, podendo ser mais grave em recém-nascidos com agenesia da tireoide.

Para normalizar rapidamente a concentração sérica de tiroxina no lactente com hipotireoidismo congênito, recomenda-se uma dose diária inicial de levotiroxina, de 10-15 µg/kg. Essa dose aumenta a concentração sérica FT₄ para a metade superior da faixa normal na maioria dos lactentes em 1-2 semanas. Foi sugerida uma dose de até 17 µg/kg para os lactentes com hipotireoidismo mais grave, e essa dose pode normalizar o nível sérico de T₄ em 3 dias (LaFranchi e Austin, 2007). As avaliações laboratoriais do TSH e da FT₄ são realizadas em 2 e 4 semanas após o início do tratamento, a cada 1-2 meses nos primeiros 6 meses, a intervalos de 3-4 meses entre 6 meses e 3 anos de idade, e a intervalos de 6-12 meses a partir dos 3 anos de idade até o final do crescimento. A meta é manter o nível sérico de FT₄ na metade superior da faixa de referência e o nível de TSH na faixa normal mais baixa durante os primeiros 3 anos de vida. As avaliações que fornecem diretrizes importantes para a reposição hormonal apropriada incluem o crescimento físico, o desenvolvimento motor, a maturação óssea e o progresso do desenvolvimento.

O tratamento de prematuros que apresentam hipotiroxinemia (~50% dos que nascem com < 30 semanas de gestação) continua sendo um dilema terapêutico. Apesar do comprometimento do desenvolvimento psicomotor nesses pacientes (Reuss e cols., 1996), ainda não foi estabelecido se a terapia com levotiroxina pode ser benéfica, podendo ser, em alguns contextos, prejudicial (van Wassen e cols., 2005).

Nódulos da tireoide. A doença nodular da tireoide constitui a endocrinopatia mais comum. Nos EUA, a prevalência de nódulos clinicamente aparentes é de 4-7%, com aumento da frequência durante toda a vida adulta. Quando são incluídos os dados de ultrassonografia e necropsia, a prevalência dos nódulos da tireoide aproxima-se de 50% aos 60 anos de idade. A exemplo de outras formas de doença da tireoide, os nódulos são mais frequentes em mulheres. A exposição à radiação ionizante, particularmente na infância, aumenta a taxa de desenvolvimento de nódulos. Cerca de 5% dos nódulos da tireoide que chegam à atenção médica são malignos.

A avaliação do paciente portador de doença nodular da tireoide inclui um cuidadoso exame físico, análise bioquímica da função tireoidiana e avaliação do potencial maligno do nódulo (Cooper e cols., 2006). Em geral, os nódulos da tireoide são assintomáticos, embora possam causar desconforto no pescoço, disfagia e sensação de sufocação. Os pacientes com nódulos da tireoide são, em sua maioria, eutireoidianos, devendo esse estado ser confirmado pela determinação do TSH. Os exames complementares mais úteis incluem geralmente a ultrassonografia e uma biópsia de aspiração com agulha fina.

A terapia de supressão do TSH com levotiroxina é algumas vezes prescrita para o paciente com nódulo da tireoide benigno e níveis séricos normais de TSH. A justificativa para o tratamento baseia-se no fato de que o nódulo benigno deverá parar de crescer ou deverá diminuir de tamanho após a supressão da estimulação da glândula tireoide pelo TSH. Entretanto, uma metanálise de estudos clínicos randomizados revela as deficiências dessa abordagem (Sdano e cols., 2005). Apenas 22% dos nódulos apresentam uma redução de volume de > 50% com a levotiroxina *versus* 10% com placebo. Oito pacientes precisaram ser tratados para obter uma resposta, e dados limitados sugerem que o nódulo irá novamente crescer se a levotiroxina for interrompida. Além disso, uma redução de 50% no volume representa uma diminuição de apenas ~ 20% nas dimensões lineares, constituindo uma alteração muito modesta. O nível mínimo de supressão do TSH necessário para obter essa resposta modesta não é conhecido, e a exposição a longo prazo a um excesso de hormônio tireoidiano está associada a riscos, como osteoporose e fibrilação atrial. *Por isso, o uso da levotiroxina para suprimir o TSH em indivíduos eutireoidianos com nódulos da tireoide não pode ser recomendado como prática geral. Entretanto, se nível de TSH estiver elevado, é apropriado administrar levotiroxina para obter um declínio do TSH para a parte inferior da faixa de referência.*

Câncer de tireoide. A base da terapia para o câncer da tireoide bem diferenciado (papilar, folicular) consiste em tireoidectomia cirúrgica, iodo radioativo e levotiroxina para suprimir o TSH (Cooper e cols., 2006; Tuttle e cols., 2007). A justificativa para a supressão do TSH reside no fato de que o TSH constitui um fator de crescimento para esses cânceres. Essas intervenções beneficiam principalmente pacientes com câncer de tireoide no estágio 2 ou em estágio mais avançado (Jonklass e cols., 2006).

Tendo em vista o prognóstico geralmente excelente do câncer da tireoide bem diferenciado, não foi conduzido um estudo clínico controlado, randomizado e prospectivo para definir quais os pacientes

que irão se beneficiar da terapia supressora, estabelecer até que ponto o nível de TSH deve estar baixo e por quanto tempo a supressão deve ser mantida. Para a maioria dos pacientes de baixo risco com doença nos estágios 1 ou 2, uma abordagem razoável consiste em manter o nível de TSH logo abaixo da faixa de referência por um período que não ultrapasse 5 anos. Recomenda-se um maior grau de supressão do TSH de duração mais longa para pacientes de maior risco e para os que apresentam doença metastática (Cooper e cols., 2006).

Síndrome da doença não tireoidiana (síndrome do enfermo eutireoidiano). Embora os níveis circulantes de T_3 livre estejam baixos na síndrome da doença não tireoidiana, o padrão atual de cuidados consiste em não tratar com hormônio tireoidiano, visto que não há evidências convincentes de que o estado de baixo nível de T_3 possa contribuir para o prognóstico do paciente, ou que a terapia com hormônio tireoidiano possa alterar a evolução da doença. Entretanto, foi conduzido um número muito pequeno de estudos clínicos controlados randomizados, e, em geral, esses ensaios envolvem um número pequeno de pacientes, razão pela qual apresentam pouco poder estatístico. Dois estudos clínicos sugeriram um possível benefício da terapia com T_3 em pacientes cirúrgicos cardíacos (Klemperer e cols., 1995, 1996; Mullis-Jansson e cols., 1999).

Depressão. Dados obtidos de vários estudos duplo-cegos, controlados por placebo e de pequeno porte sugerem a eficácia potencial da terapia com hormônio tireoidiano em indivíduos eutireoidianos com depressão maior, quando associada a antidepressivos tricíclicos (Carvalho e cols., 2007). Ainda não foi esclarecido se a suplementação com T_3 na terapia com inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) é benéfica (Papakostas e cols., 2009). Um estudo sugere que um efeito benéfico da T_3 adicionada ao ISRS sertralina é observado principalmente em indivíduos com polimorfismo C785T no gene da desidrodina tipo 1 (Cooper-Kazaz e cols., 2009). O mecanismo do efeito da T_3 (se houver algum) não é conhecido.

Efeitos adversos do hormônio tireoidiano. Em geral, os efeitos adversos do hormônio tireoidiano só podem ocorrer com tratamento excessivo e assemelham-se às consequências do hipertireoidismo. O excesso de hormônio tireoidiano pode aumentar o risco de fibrilação atrial, particularmente no idoso, e também pode aumentar o risco de osteoporose, sobretudo em mulheres pós-menopausa.

Novos análogos do hormônio tireoidiano e suas aplicações terapêuticas potenciais

A descoberta de várias isoformas do receptor de hormônio tireoidiano, combinada com as diferenças teciduais específicas em seus níveis de expressão, levou ao desenvolvimento de análogos do hormônio tireoidiano específicos de isoformas com propriedades interessantes (Baxter e Webb, 2009; Brenta e cols., 2007). Serão necessárias pesquisas adicionais para determinar o valor terapêutico desses novos compostos, porém o seu potencial merece uma breve discussão.

Agonistas do $TR\beta$. Sabe-se há muito tempo que o hormônio tireoidiano reduz os níveis séricos de colesterol através de seus efeitos sobre o metabolismo hepático; todavia, a T_4 e a T_3 não são agentes hipocolesterolêmicos úteis, devido aos efeitos adversos da tireotoxicose sobre o coração e outros órgãos. Entretanto, o fígado expressa principalmente o $TR\beta$, e o coração expressa primariamente o $TR\alpha$.

Foi constatado que os análogos da T_3 que possuem maior afinidade pelo $TR\beta$ do que pelo $TR\alpha$ e que se acumulam preferencialmente no fígado reduzem os níveis séricos de colesterol, sem causar taquicardia em seres humanos e animais (Erion e cols., 2007). Esses análogos também podem induzir perda de peso em camundongos com obesidade induzida por dieta. Os tireomiméticos com ação preferencial sobre o $TR\beta$ também poderiam ser úteis no tratamento da resistência ao hormônio tireoidiano, que, na maioria dos casos, é causada por mutações do $TR\beta$ que diminuem a afinidade de ligação pela T_3 (Refetoff e Dumitrescu, 2007).

Agonistas do receptor de hormônio tireoidiano α . Como o $TR\alpha$ está expresso preferencialmente no coração, o uso de agonistas específicos poderia ser útil no tratamento da insuficiência cardíaca ou da bradicardia. Entretanto, o desenvolvimento de agonistas específicos para o $TR\alpha$ tem sido muito mais difícil do que para o $TR\beta$ (Ocasio e Scanlan, 2008).

Tireomiméticos com entrada alterada nas células. O transportador de monocarboxilato 8 (MCT8) transporta a T_3 para dentro das células e está altamente expresso no encéfalo. Os pacientes com mutações do MCT8 apresentam a síndrome de Allan-Herndon-Dudley com grave comprometimento neurológico, presumivelmente devido a uma deficiência intracelular de hormônio tireoidiano. Um tireomimético que pudesse entrar no encéfalo através de um mecanismo independente do MCT8 poderia ser valioso no tratamento desses pacientes. O análogo do hormônio tireoidiano, o ácido 3,5-diiodotireopropiônico (DITPA) possui essa propriedade em camundongos (DiCosmo e cols., 2009).

Antagonistas do receptor do hormônio tireoidiano. Em princípio, os antagonistas do receptor do hormônio tireoidiano podem ser úteis no tratamento clínico da tireotoxicose e, possivelmente, até mesmo no tratamento das arritmias cardíacas. Um análogo do hormônio tireoidiano, designado como NH3, antagoniza as ações de redução do colesterol, redução do TSH e de taquicardia da T_3 em ratos; entretanto, quando administrado em altas doses, esse fármaco atua como agonista da T_3 (Grover e cols., 2007).

Tironaminas. A 3-iodotironamina e a tironamina são metabólitos dos hormônios tireoidianos endógenos, que atuam como agonistas para o GRCR, o Receptor Associado a Traços de Amina 1 (TAAR1) e o receptor α_{2A} adrenérgico. Esses compostos parecem ter amplos efeitos metabólicos em animais de laboratório, induzindo, por exemplo, hipotermia e bradicardia (Scanlan e cols., 2004) e conferindo proteção contra a isquemia cerebral (Doyle e cols., 2007). O potencial terapêutico desses agentes ou seus análogos necessita de investigação adicional.

FÁRMACOS ANTITIREOIDIANOS E OUTROS INIBIDORES DA TIROIDE

Diversos compostos são capazes de interferir, direta ou indiretamente, na síntese, na liberação ou na atuação dos hormônios tireoidianos (Quadro 39-4). Vários desses compostos possuem grande valor clínico para o controle temporário ou prolongado dos estados de hipertireoidismo. Os principais inibidores podem ser classificados em quatro categorias:

- fármacos antitireoidianos, que interferem diretamente na síntese dos hormônios da tireoide;
- inibidores iônicos, que bloqueiam o mecanismo de transporte do iodo;

Quadro 39-4

Compostos Antitireoidianos

PROCESSO AFETADO	EXEMPLOS DE INIBIDORES
Transporte ativo do iodeto	Ânions complexos: perclorato, fluoborato, pertecnetato, tiocianato
Iodação da tireoglobulina	Tionamidas: propiltiouracila, metimazol, carbimazol Tiocianato Derivados da anilina; sulfonamidas
Reação de acoplamento	Iodeto Tionamidas Sulfonamidas ? Todos os outros inibidores da iodação
Liberação do hormônio	Sais de lítio Iodeto
Desiodação da iodotirosina	Nitrotirosinas
Desiodação periférica da iodotironina	Derivados da tiouracila
Excreção/inativação hormonal	Agentes colecistográficos orais Amiodarona Indutores das enzimas hepáticas envolvidas no metabolismo de fármacos: fenobarbital, rifampicina, carbamazepina, fenitoína
Ação hormonal	Análogos da tiroxina Amiodarona ? Fenitoína Ligação no intestino: colestiramina

Fonte: Dados adaptados de Meier C.A., Burger A.C. Effects of drugs and other substances on thyroid hormone synthesis and metabolism. In: *Werner and Ingbar's The Thyroid*, 9th ed. (Braverman L.E. and Utiger R.D. eds.) Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005.

- concentrações elevadas de iodo, que diminuem a liberação dos hormônios tireoidianos da glândula e que também podem diminuir a síntese de hormônio;
- iodo radioativo, que provoca lesão da glândula com radiação ionizante.

A terapia adjuvante com fármacos que não exercem nenhum efeito específico sobre a síntese dos hormônios tireoidianos mostra-se útil no controle das manifestações periféricas da tireotoxicose. Esses fármacos incluem inibidores da desiodação periférica da tiroxina no hormônio ativo, a triiodotironina, antagonistas dos receptores β -adrenérgicos; e bloqueadores dos canais de Ca^{2+} . Os fármacos antitireoidianos foram revistos por Cooper (2005). Os antagonistas dos receptores adrenérgicos são discutidos de modo mais pormenorizado no Capítulo 12, e os bloqueadores dos canais de Ca^{2+} são descritos no Capítulo 27.

Fármacos antitireoidianos

Os fármacos antitireoidianos de utilidade clínica são os tioureilenos, que pertencem à família das tionamidas. A propiltiouracila pode ser considerada o protótipo.

História. Os estudos sobre o mecanismo de desenvolvimento do bócio começaram com a observação de que coelhos alimentados com uma dieta composta, em grande parte, de couve desenvolviam frequentemente bócio. Esse resultado era provavelmente devido à presença de precursores do ion tiocianato nas folhas de couve. Mais tarde, foi constatado que dois compostos puros produzem bócio: a sulfaguanidina, um antimicrobiano de sulfanilamida utilizado no tratamento de infecções entéricas, e a feniltioureia.

A investigação dos efeitos dos derivados da tioureia revelou que os ratos se tornavam hipotireoidianos, a despeito das alterações hiperplásicas em suas glândulas tireoides, que constituem uma característica de intensa estimulação tireotrópica. Após instituição do tratamento, não foi mais constatada a produção de hormônio, e o agente bocigênico não exerceu efeito visível sobre a glândula tireoide após hipofisectomia ou administração de hormônio tireoideano. Isso sugeriu que o bócio representava uma alteração compensatória decorrente do estado induzido de hipotireoidismo, e que a principal ação dos compostos consistia em inibir a formação de hormônio tireoideano. As possibilidades terapêuticas desses agentes no hipertireoidismo tornaram-se evidentes, e as substâncias utilizadas dessa maneira passaram a ser conhecidas como *fármacos antitireoidianos* (Astwood, 1945).

Relação entre estrutura e atividade. Os dois agentes bocigênicos descobertos no início da década de 1940 provaram ser os protótipos de duas classes diferentes de agentes antitireoidianos. Essas duas classes, às quais se somou mais tarde uma terceira, compõem três categorias gerais nas quais se pode incluir a maioria dos agentes:

- os *tioureilenos* incluem todos os compostos que, na atualidade, são clinicamente utilizados (Figura 39-9);
- os *derivados da anilina*, dos quais as sulfonamidas representam o maior número, englobam algumas substâncias que comprovadamente inibem a síntese dos hormônios tireoidianos;
- os *fenóis poliídricos*, como o resorcinol, que provocaram bócio em seres humanos quando aplicados à pele escoriada.

Alguns outros compostos, que serão mencionados adiante de modo sucinto, não se enquadram em nenhuma dessas categorias.

A tioureia e seus derivados alifáticos mais simples e compostos heterocíclicos que contêm um grupo tioureileno constituem a maioria dos fármacos antitireoidianos conhecidos, que são efetivos nos seres humanos. Apesar de a maioria incorporar todo o grupo

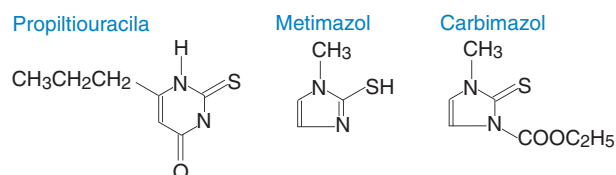


Figura 39-9 Fármacos antitireoidianos do tipo tiamida.

tioureileno, em alguns deles um átomo de nitrogênio é substituído por oxigênio ou enxofre, de modo que apenas o grupo tioamida é comum a todos eles. Entre os compostos heterocíclicos, os representantes ativos são os derivados sulfurados de imidazol, oxazol, hidantoína, tiazol, tiadiazol, uracila e ácido barbitúrico.

A L-5-vinil-2-tioxazolidona (goitrina) é responsável pelo bócio que surge após o consumo de nabos ou sementes ou partes verdes de plantas crucíferas. Essas plantas são ingeridas por vacas, e o composto é encontrado no leite de vaca em regiões de bócio endêmico na Finlândia; essa substância é quase tão ativa quanto a propiltiouracila nos seres humanos.

Como resultado da exposição industrial, de estudos toxicológicos ou de estudos clínicos conduzidos para vários propósitos, foi constatado que diversos outros compostos têm atividade antitireoidiana (Miller e cols., 2009). O tiopental e os agentes hipoglicemiantes orais da classe das sulfonilureias apresentam ação antitireoidiana fraca em animais de laboratório. Essa ação não é significativa nas doses habituais administradas a seres humanos. Entretanto, foram observados efeitos antitireoidianos em seres humanos após a administração de dimercaprol e sais de lítio. Os bifenis policlorados exibem notável semelhança estrutural com os hormônios tireoidianos e podem atuar como agonistas ou antagonistas da ação desses hormônios (Zoeller e cols., 2000). A amiodarona — um fármaco rico em iodo empregado no tratamento das arritmias cardíacas — exerce efeitos complexos sobre a função da tireoide (Basaria e Cooper, 2005). Em áreas de suficiência de iodo, o hipotireoidismo induzido pela amiodarona devido ao excesso de iodo não é incomum, ao passo que em regiões com deficiência de iodo predomina a tireotoxicose induzida por amiodarona, devido ao excesso de iodo ou devido à tireoidite induzida pelo fármaco. A amiodarona e seu principal metabólito, a desetilamiodarona, são potentes inibidores da desiodação da iodotironina, resultando em diminuição da conversão da tiroxina em triiodotironina. Além disso, a desetilamiodarona diminui a ligação da triiodotironina a seus receptores nucleares. Foram feitas recomendações quanto ao uso de métodos de triagem para identificar substâncias químicas capazes de alterar a ação dos hormônios tireoidianos ou a homeostasia (Diamanti-Kandarakis e cols., 2009).

Mecanismo de ação. O mecanismo de ação dos agentes tioureilênicos foi minuciosamente revisto (Cooper, 2005). Os fármacos antitireoidianos inibem a formação dos hormônios da tireoide ao interferir na incorporação do iodo aos resíduos de tirosila da tireoglobulina. Além disso, inibem o acoplamento desses resíduos de iodotirosila para formar as iodotironinas. Isso implica que esses fármacos interferem na oxidação do íon iodeto e dos grupos iodo-tirosila. Acredita-se que os fármacos inibem a enzima peroxidase, impedindo, assim, a oxidação do iodeto ou dos grupos iodotirosila ao estado ativo necessário (Taurog e cols., 1996). Os agentes antitireoidianos ligam-se à peroxidase e a inativam somente quando o heme da enzima se encontra no estado oxidado. No decorrer de um período de tempo, a inibição da síntese hormonal resulta em depleção das reservas de tireoglobulina iodada, à medida que a proteína é hidrolisada e os hormônios são liberados na circulação. Apenas quando ocorre depleção do hormônio pré-formado e as concentrações dos hormônios tireoidianos circulantes começam a declinar é que os efeitos clínicos se tornam perceptíveis.

Há algumas evidências de que a reação de acoplamento pode ser mais sensível a um fármaco antitireoidiano, como a propiltiouracila, do que a reação de iodação. Isso pode explicar por que os pacientes que têm hipertireoidismo respondem de modo satisfatório a doses do fármaco que apenas suprimem parcialmente a organificação.

Quando a doença de Graves é tratada com fármacos antitireoidianos, a concentração de imunoglobulinas tireoestimulantes na circulação frequentemente diminui, levando alguns pesquisadores a propor que esses agentes atuam como imunossupressores. O perclorato, que atua através de um mecanismo totalmente diferente, também diminui as imunoglobulinas tireoestimulantes, o que sugere que a melhora observada no hipertireoidismo pode reduzir os anticorpos antitireoidianos.

Além de bloquear a síntese hormonal, a propiltiouracila inibe parcialmente a desiodação periférica da T_4 em T_3 . O *metimazol* não exerce esse efeito; embora a importância quantitativa dessa inibição não tenha sido estabelecida, fornece uma base racional para a preferência da propiltiouracila aos demais fármacos antitireoidianos no tratamento dos estados graves de hipertireoidismo ou da tempestade tireoidiana, em que seria benéfico obter uma redução da taxa de conversão da $T_4 \rightarrow T_3$.

Absorção, metabolismo e excreção. Os compostos antitireoidianos atualmente utilizados nos EUA são a propiltiouracila (6-*n*-propiltiouracila) e o metimazol (1-metil-2-mercaptoimidazol). Na Grã-Bretanha e na Europa, dispõe-se do carbimazol, um derivado carbetóxi do metimazol, cuja ação antitireoidiana decorre de sua conversão em metimazol após absorção. O Quadro 39-5 fornece algumas propriedades farmacológicas da propiltiouracila e do metimazol.

Quadro 39-5		
Características farmacocinéticas selecionadas dos fármacos antitireoidianos		
	PROPILTIOURACILA	METIMAZOL
Ligação às proteínas plasmáticas	~ 75%	Nenhuma
Meia-vida plasmática	75 min	~ 4-6 h
Volume de distribuição	~ 20 L	~ 40 L
Concentração na tireoide	Sim	Sim
Metabolismo do fármaco durante a doença		
Hepatopatia grave	Normal	Diminuído
Doença renal grave	Normal	Normal
Frequência das doses	1-4 vezes/dia	1-2 vezes/dia
Passagem transplacentária	Baixa	Baixa
Níveis no leite materno	Baixos	Baixos

As medidas das etapas da organificação do iodo radioativo pela tireoide mostram a ocorrência de absorção de quantidades efetivas de propiltiouracila 20-30 min após uma dose oral, bem como uma duração de ação dos compostos utilizados clinicamente breve. O efeito de uma dose de 100 mg de propiltiouracila começa a declinar em 2-3 h, e até mesmo uma dose de 500 mg só é totalmente inibitória durante um período de apenas 6-8 h. De modo semelhante, uma pequena dose de metimazol de 0,5 mg diminui a organificação do iodo radioativo na glândula tireoide; entretanto, é necessária uma dose única de 10-25 mg para estender o tempo de inibição para 24 h.

A meia-vida da propiltiouracila no plasma é de ~ 75 min, e a do metimazol é de 4-6 h. Os fármacos concentram-se na tireoide, e o metimazol, derivado do metabolismo do carbimazol, acumula-se após a administração de carbimazol. Os fármacos e seus metabólitos aparecem, em grande parte, na urina.

A propiltiouracila e o metimazol atravessam igualmente a placenta (Mortimer e cols., 1997) e também podem ser encontrados no leite. O uso desses fármacos durante a gravidez é discutido adiante.

Reações adversas. A incidência de efeitos adversos da propiltiouracila e do metimazol, como são atualmente utilizados, é relativamente baixa. A incidência global, deduzida a partir dos casos publicados pelos primeiros pesquisadores, foi de 3% para a propiltiouracila e de 7% para o metimazol, com desenvolvimento da reação mais grave, a agranulocitose, em 0,44 e 0,12% dos casos, respectivamente.

Em geral, a agranulocitose surge durante as primeiras semanas ou meses de terapia, embora possam ocorrer mais tarde. Como a agranulocitose pode desenvolver-se rapidamente, as contagens periódicas dos leucócitos geralmente são de pouca valia, embora seja necessária a obtenção de uma contagem basal de leucócitos e contagem diferencial antes de iniciar o tratamento com fármacos antitireoidianos. Os pacientes devem ser instruídos a relatar imediatamente o aparecimento de faringite ou febre, que frequentemente são sinais da presença de leucopenia. Se esses sinais ou sintomas aparecerem, os pacientes devem interromper o fármaco antitireoidiano e efetuar uma contagem de granulócitos. A agranulocitose é reversível com a suspensão do uso do fármaco agressor, e a administração do fator de estimulação de colônias de granulócitos humano recombinante pode acelerar a recuperação (Magner e Snyder, 1994). A granulocitopenia leve, quando observada, pode ser secundária à tireotoxicose, ou constituir o primeiro sinal dessa reação medicamentosa perigosa. Nessa situação, é necessário ter cautela e efetuar contagens frequentes dos leucócitos.

A reação mais comum consiste em exantema papuloso, urticariforme, discreto e, em certas ocasiões, purpúrico. Com frequência, essa erupção desaparece espontaneamente, sem a necessidade de interromper o tratamento; todavia, exige algumas vezes a administração de um anti-histamínico, de corticosteroides ou a substituição por outro fármaco (a sensibilidade cruzada à propiltiouracila e ao metimazol é incomum). Outras complicações menos frequentes incluem dor e rigidez articulares, parestesias, cefaleia, náuseas, pigmentação cutânea e queda dos cabelos. A febre medicamentosa, a nefrite e a hepatite são raras, embora a observação de resultados anormais das provas de função hepática não seja incomum com doses mais altas de propiltiouracila. Embora a vasculite fosse anteriormente considerada uma complicação rara, foi relatada a ocorrência de anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) em ~

50% dos pacientes tratados com propiltiouracila e, raramente, com metimazol (Sato e cols., 2000; Sera e cols., 2000).

A insuficiência hepática associada à propiltiouracila tem sido cada vez mais reconhecida, particularmente em crianças e em gestantes (Cooper e Rivkees, 2009). Existem 47 relatos publicados de insuficiência hepática associada à propiltiouracila em adultos e crianças, e, entre 1990 e 2007, foram realizados 23 transplantes de fígado devido à insuficiência hepática associada à propiltiouracila. O metimazol, que pode causar disfunção colestatística, não está associado à necrose hepatocelular, e não há nenhum registro de transplante de fígado devido à hepatotoxicidade associada ao metimazol. Existe uma preocupação crescente sobre o uso da propiltiouracila como tratamento de primeira linha, exceto na tireotoxicose grave, quando se deseja obter a inibição da T_4 em T_3 , e, possivelmente, no primeiro trimestre de gravidez. *O FDA acrescentou uma "tarja preta" à propiltiouracila devido à insuficiência hepática, recomendando a monitoração rigorosa da função hepática durante o seu uso. A propiltiouracila não deve ser usada em crianças, exceto no caso de alergia ao metimazol.*

Usos terapêuticos. Os fármacos antitireoidianos são utilizados no tratamento do hipertireoidismo nas três formas seguintes:

- como tratamento definitivo, para controlar o distúrbio quando se espera uma remissão espontânea da doença de Graves;
- em associação com iodo radioativo, para acelerar a recuperação enquanto se aguardam os efeitos da radiação;
- para controlar o distúrbio na preparação para tratamento cirúrgico (Cooper, 2003).

O metimazol constitui o fármaco de escolha para a doença de Graves. Mostra-se efetivo quando administrado em dose diária única, possibilita uma melhor adesão do paciente e é menos tóxico do que a propiltiouracila. O metimazol possui meia-vida plasmática e intratireoidiana relativamente longa, bem como duração de ação longa. A dose inicial habitual de metimazol é de 15-40 mg/dia. A dose inicial habitual de propiltiouracila é de 100 mg, a cada 8 h. Quando são necessárias doses > 300 mg/dia, a subdivisão adicional dos intervalos de administração a cada 4-6 h é, em certas ocasiões, útil. A ausência de resposta ao tratamento diário com 300-400 mg de propiltiouracila ou com 30-40 mg de metimazol é mais comumente devido à não adesão do paciente ao tratamento, mas pode ser observada na doença muito grave. São também observadas respostas tardias em pacientes portadores que apresentam bócio muito volumoso ou naqueles que anteriormente receberam alguma forma de iodo. Uma vez alcançado o estado de eutireoidismo, que habitualmente ocorre em 12 semanas, pode-se reduzir a dose do fármaco antitireoidiano, sem contudo interrompê-lo, para que não ocorra exacerbação da doença de Graves (ver seção posterior sobre remissões).

Resposta ao tratamento. Em geral, o estado tireotóxico melhora 3-6 semanas após o início do uso dos fármacos antitireoidianos. A resposta clínica está relacionada com a dose do agente antitireoidiano, o tamanho do bócio e as concentrações séricas de T_3 antes do tratamento. A taxa de resposta é determinada pela quantidade de hormônio armazenado, pela taxa de renovação do hormônio na tireoide, pela meia-vida do hormônio na periferia e pelo grau de bloqueio na

síntese imposto pela dose administrada. Quando se mantém o uso de grandes doses, e, algumas vezes, com a dose habitual do fármaco, pode-se verificar o desenvolvimento de hipotireoidismo em consequência do tratamento excessivo. Os primeiros sinais de hipotireoidismo exigem uma redução da dose; todavia, se esses sinais tiverem progredido a ponto de causar desconforto, pode-se administrar hormônio tireoidiano em doses de reposição totais para acelerar a recuperação. Em seguida, institui-se a dose de manutenção mais baixa de fármaco antitireoidiano, conforme discutimos anteriormente, para terapia continuada. Apesar das sugestões iniciais em contrário, a combinação de terapia com levotiroxina e metimazol não traz nenhum benefício demonstrado em termos das taxas de remissão (Rittmaster e cols., 1998) ou de alterações nas concentrações séricas de imunoglobulinas tireoestimulantes.

Uma vez iniciado o tratamento, os pacientes devem ser examinados, e as provas de função tireoidiana (FT_4 sérica e concentrações de triiodotironina total ou livre) devem ser medidas a cada 2-4 meses. Com frequência, os níveis séricos de TSH permanecem suprimidos durante vários meses após o paciente ter apresentado hipertireoidismo, de modo que as concentrações circulantes de tiroxina e de triiodotironina constituem a avaliação mais confiável do estado da tireoide (Uy e cols., 1995). Uma vez estabelecido o estado de eutireoidismo, é razoável efetuar um acompanhamento a cada 4-6 meses.

Em geral, o controle do hipertireoidismo está associado a uma redução do tamanho do bócio. Quando isso ocorre, a dose do fármaco antitireoidiano deve ser significativamente reduzida e/ou pode-se adicionar levotiroxina após confirmação do hipotireoidismo por meio de exames laboratoriais.

Remissões. Não existe nenhuma maneira altamente confiável de prever, antes do tratamento, quais os pacientes que obterão uma remissão duradoura e quais sofrerão recidiva. É pouco provável obter um desfecho favorável quando o distúrbio é de longa duração, quando a glândula tireoide está muito aumentada, quando a concentração sérica de T_3 está elevada em relação à concentração sérica de T_4 , ou quando várias formas de tratamento fracassaram. Para complicar ainda mais o problema, a remissão e o desenvolvimento eventual de hipotireoidismo podem representar a história natural da doença de Graves.

Durante o tratamento, a redução do tamanho do bócio constitui um sinal positivo de possível ocorrência de remissão. A persistência do bócio frequentemente indica fracasso, a não ser que o paciente se torne hipotireoidiano. Outra indicação favorável é a ausência contínua de todos os sinais de hipertireoidismo quando a dose de manutenção é pequena. Por fim, uma redução das imunoglobulinas tireoestimulantes está associada à remissão, embora as manifestações clínicas e a melhora nas provas de função da tireoide sejam habitualmente suficientes para realizar essa avaliação.

A escolha terapêutica. Assim como a terapia com fármacos antitireoidianos, o iodo radioativo e a tireoidectomia subtotal também são, todos eles, tratamentos efetivos

para a doença de Graves, mas não existe consenso universal entre os endocrinologistas quanto à melhor abordagem terapêutica. A terapia farmacológica prolongada da doença de Graves antecipando uma remissão é mais bem-sucedida nos pacientes que têm bócio pequeno ou hipertireoidismo leve. Os pacientes que apresentam bócio volumoso ou doença grave habitualmente necessitam de terapia definitiva com cirurgia ou com iodo radioativo (I^{131}). O iodo radioativo continua sendo o tratamento de escolha de muitos endocrinologistas nos EUA.

Muitos pesquisadores consideram a presença concomitante de oftalmopatia uma contraindicação relativa para terapia com iodo radioativo, devido ao relato de agravamento da oftalmopatia após o uso de iodo radioativo (Bartalena e cols., 1998a), embora esse assunto permaneça controverso. Outros sugerem que o desenvolvimento de hipotireoidismo, independentemente do tratamento, constitui o fator de risco mais forte para a progressão de oftalmopatia. O tabagismo também pode constituir um fator de risco para o agravamento da oftalmopatia (Bartalena e cols., 1998b). Em pacientes de idade mais avançada, a depleção do hormônio pré-formado na glândula tireoide mediante tratamento com fármacos antitireoidianos é aconselhável antes da terapia com iodo radioativo, a fim de prevenir uma exacerbação grave do estado hipertireoidiano durante o desenvolvimento subsequente de tireoidite por radiação. A tireoidectomia subtotal é recomendada para a doença de Graves em pacientes jovens que têm bócios volumosos, em crianças alérgicas aos fármacos antitireoidianos, em gestantes (habitualmente no segundo trimestre) alérgicas aos agentes antitireoidianos e em pacientes que preferem a cirurgia aos antitireoidianos ou ao iodo radioativo. O iodo radioativo ou a cirurgia estão indicados para a terapia definitiva do bócio nodular tóxico.

Tireotoxicose durante a gravidez. Ocorre tireotoxicose em ~ 0,2% das gestações, causada mais frequentemente pela doença de Graves (Chan e Mandel, 2007). Os fármacos antitireoidianos constituem o tratamento de escolha, ao passo que o iodo radioativo está claramente contraindicado. Historicamente, a propiltiouracila tem sido preferida ao metimazol, visto que se acreditava que a sua passagem transplacentária fosse menor; entretanto, conforme assinalado, tanto a propiltiouracila quanto o metimazol atravessam igualmente a placenta (Mortimer, e cols., 1997). O metimazol também está associado muito raramente à aplasia da pele e a uma embriopatia que pode incluir atresia de coanas e outras anomalias (Diav-Citrin e Ornoy, 2002). Os dados atuais sugerem que ambos podem ser utilizados com segurança na paciente grávida (Momotani e cols., 1997; Mortimer e cols., 1997), embora a preocupação com a insuficiência hepática associada à propiltiouracila durante a gravidez possa favorecer o uso do metimazol, particularmente após a organogênese no primeiro trimestre (Cooper e Rivkees, 2009). O carbimazol é usado na Europa durante a gravidez e raramente está associado a anormalidades inestinais congênitas (Barwell e cols., 2002).

A dose do fármaco antitireoidiano deve ser reduzida ao mínimo para se manter o índice de FT_4 sérica na metade superior da faixa normal ou ligeiramente elevado. Com a progressão da

gravidez, observa-se frequentemente melhora da doença de Graves, e não é raro que as pacientes estejam recebendo doses muito baixas ou tenham interrompido por completo o uso de antitireoidianos no final da gravidez. Por isso, a dose do agente antitireoidiano deve ser reduzida, devendo-se efetuar uma monitoração frequente da função tireoidiana materna, a fim de diminuir a probabilidade de hipotireoidismo fetal. É comum a ocorrência de recidiva ou de agravamento da doença de Graves após o parto, e as pacientes devem ser rigorosamente monitoradas. Foi constatado que a administração de doses de metimazol de até 20 mg/dia a mulheres durante a lactação não tem qualquer efeito sobre a função tireoidiana do lactente (Azizi e cols., 2003), e acredita-se que a propiltiouracila passe para o leite materno ainda menos do que o metimazol.

Terapia adjuvante. Diversos fármacos sem atividade antitireoidiana intrínseca mostram-se úteis no tratamento sintomático da tireotoxicose.

Os *antagonistas dos receptores β -adrenérgicos* (Capítulo 12) mostram-se efetivos para antagonizar os efeitos simpáticos/adrenérgicos da tireotoxicose, reduzindo, assim, a taquicardia, o tremor e o olhar fixo, com alívio das palpitações, da ansiedade e da tensão. Em geral, administram-se inicialmente 20-40 mg de propranolol, 4 vezes/dia, ou 50-100 mg de atenolol ao dia. O propranolol e o esmolol podem ser administrados por via intravenosa, se necessário. Os *bloqueadores dos canais de Ca^{2+}* (diltiazem, 60-120 mg, 4 vezes/dia) podem ser utilizados para controlar a taquicardia e diminuir a incidência de taquiarritmias supraventriculares (Capítulos 27 e 29). Entretanto, esses fármacos devem ser utilizados como adjuvantes da terapia com fármacos antitireoidianos para obter uma melhora mais rápida dos sintomas adrenérgicos, e não como único tratamento para o hipertireoidismo. Em geral, é necessário apenas um tratamento a curto prazo com antagonistas dos receptores β -adrenérgicos ou com bloqueadores dos canais de Ca^{2+} , de 2-6 semanas de duração, devendo-se interromper o tratamento quando o paciente atingir o estado de eutireoidismo.

Outros fármacos úteis no tratamento rápido do paciente gravemente tireotóxico incluem agentes que inibem a conversão periférica da tiroxina em triiodotironina. A dexametasona (0,5-1 mg, 2 a 4 vezes/dia) e os agentes de contraste radiológicos iodados, o ácido iopanoico (500-1.000 mg, 1 vez/dia) e o ipodato de sódio (500-1.000 mg, 1 vez/dia) são efetivos no preparo pré-operatório. O ácido iopanoico e o ipodato de sódio não estão disponíveis nos EUA. A colestiramina tem sido utilizada em pacientes gravemente tóxicos para ligar os hormônios tireoidianos no intestino e, assim, bloquear a circulação entero-hepática das iodotironinas (Mercado e cols., 1996). A imunoterapia tem sido utilizada para o hipertireoidismo e a oftalmopatia da doença de Graves. O agente causador de depleção dos linfócitos B, o rituximabe, quando utilizado com o metimazol, prolonga a remissão da doença de Graves (El Fassi e cols., 2009). Uma nova abordagem que tem sido bem-sucedida apenas *in vitro* utiliza antagonistas do receptor de TSH de baixo peso molecular (Neumann e cols., 2008). Essa abordagem tem o potencial de oferecer um tratamento rápido e direcionado para a doença de Graves.

Preparação pré-operatória. Para reduzir a morbidade e a mortalidade operatórias, os pacientes precisam atingir um estado de eutireoidismo antes de se submeter à tireoidectomia subtotal como tratamento definitivo do hipertireoidismo. É possível atingir um estado de eutireoidismo em praticamente todos os pacientes; com uma concentração sérica de T_4 e T_3 dentro da faixa normal. A concentração

sérica de TSH estará suprimida abaixo do normal por vários meses após a normalização dos níveis séricos de T_4 e T_3 , de modo que não é necessário que a concentração sérica de TSH esteja normal antes da cirurgia. A mortalidade operatória desses pacientes é extremamente baixa nas mãos de um cirurgião com experiência na cirurgia de tireoide. Em geral, o tratamento prévio com fármacos antitireoidianos é bem-sucedido na obtenção de um estado de eutireoidismo para a cirurgia. Adiciona-se iodeto ao esquema durante 7-10 dias antes da cirurgia, a fim de diminuir a vascularização da glândula, tornando-a menos friável e diminuindo as dificuldades para o cirurgião. No paciente alérgico a fármacos antitireoidianos ou que não adere ao tratamento, pode-se obter habitualmente um estado de eutireoidismo por meio de tratamento com ácido iopanoico (não disponível nos EUA), dexametasona e propranolol, durante 5-7 dias antes da cirurgia. Todos esses fármacos devem ter o seu uso interrompido após a cirurgia.

Tempestade tireoidiana. A tempestade tireoidiana constitui uma complicação incomum, porém potencialmente fatal, da tireotoxicose, em que uma forma grave da doença é habitualmente precipitada por algum problema clínico intercorrente (Nayak e Burman, 2006). Ocorre em pacientes tireotóxicos não tratados ou parcialmente tratados. Os fatores precipitantes associados à crise tireotóxica consistem em infecções, estresse, traumatismo, cirurgia da tireoide ou não tireoidiana, cetoacidose diabética, trabalho de parto, cardiopatia e, raramente, tratamento com iodo radioativo.

As manifestações clínicas assemelham-se àquelas da tireotoxicose, porém são mais exageradas. As principais manifestações consistem em febre (com temperatura habitualmente $> 38,5^\circ\text{C}$) e taquicardia desproporcional à febre. As manifestações frequentes incluem náuseas, vômitos, diarreia, agitação e confusão. Podem ocorrer coma e morte em até 20% dos pacientes. As anormalidades da função tireoidiana assemelham-se àquelas observadas no hipertireoidismo não complicado. Por isso, a tempestade tireoidiana é principalmente um diagnóstico clínico.

O tratamento consiste em medidas de suporte, como líquidos intravenosos, antipiréticos, cobertores para resfriamento e sedação. São administrados fármacos antitireoidianos em altas doses. A propiltiouracila é preferida ao metimazol, visto que também compromete a conversão periférica da $T_4 \rightarrow T_3$. A dose inicial recomendada de propiltiouracila é de 200-400 mg, a cada 6-8 h (Nayak e Burman, 2006). A propiltiouracila e o metimazol podem ser administrados por sonda nasogástrica ou por via retal, se necessário. Nenhuma dessas preparações está disponível para administração parenteral nos EUA.

Os iodetos por via oral são utilizados após a administração da primeira dose do antitireoidiano. Os agentes mencionados como terapia adjuvante da tireotoxicose podem ser úteis. A hidrocortisona (100 mg IV, a cada 8 h) pode ser utilizada no contexto da hipotensão, como inibidor da conversão da tiroxina em triiodotironina e como terapia de suporte devido à possibilidade de insuficiência suprarrenal relativa (Nayak e Burman, 2006). Por fim, *o tratamento da doença desencadeante subjacente é essencial.*

A expressão *inibidores iônicos* refere-se a substâncias que interferem na concentração de iodeto pela glândula tireoide (Diamanti-Kandarakis e cols., 2009). Os agentes efetivos consistem em ânions que se assemelham ao iodeto: o *tiocianato*, o *perclorato* e o *fluoroborato*, todos ânions hidratados monovalentes, com tamanho semelhante ao do iodeto.

O exemplo mais estudado, o *tiocianato*, difere qualitativamente dos demais; não é concentrado pela glândula tireoide e, em grandes quantidades, pode inibir a organificação do iodo. O tiocianato é produzido após a hidrólise enzimática de certos glicosídeos vegetais. Assim, certos alimentos (p. ex., couve) e o tabagismo resultam em aumento da concentração de tiocianato no sangue e na urina, assim como a administração de nitroprusseto de sódio. Com efeito, foi relatado que o tabagismo agrava tanto o hipotireoidismo subclínico (Müller e cols., 1995) quanto a oftalmopatia de Graves (Bartalena e cols., 1998b). Os precursores dietéticos do tiocianato podem contribuir para o bócio endêmico em certas regiões do mundo, especialmente na África Central, onde a ingestão de iodo é muito baixa.

Entre outros ânions, o perclorato (ClO_4^-) é 10 vezes mais ativo do que o tiocianato (Wolff, 1998). Vários inibidores NIS, perclorato, tiocianato, e nitrato, são aditivos na inibição da captação de iodo (Dohan e cols., 2007). O perclorato bloqueia a entrada de iodeto na tireoide ao inibir competitivamente o NIS. O perclorato é transportado pelo NIS utilizando uma estequiometria diferente, eletroneutra, em comparação com aquela observada com o transporte de iodo (Dohan e cols., 2007). Embora possa ser utilizado para controlar o hipertireoidismo, o perclorato tem causado anemia aplásica fatal quando administrado em quantidades excessivas (2-3 g ao dia). O perclorato, em doses diárias de 750 mg, tem sido utilizado no tratamento da doença de Graves e na tireotoxicose induzida por amiodarona e iodo (National Academy of Sciences/National Research Council [NAS/NRC], 2005). O perclorato pode ser utilizado para “descarregar” o iodeto inorgânico da glândula tireoide em um exame diagnóstico de organificação do iodeto. Foi também constatada a atividade de outros íons, selecionados com base nas suas dimensões; o fluoborato (BF_4^-) é tão efetivo quanto o perclorato.

O perclorato de amônio é um oxidante essencial na produção de combustível para foguetes, e houve contaminação de abastecimentos de água com perclorato proveniente dos locais de produção. A *National Academy of Sciences Committee* recomendou uma dose de referência de exposição ao perclorato de 0,0007 mg/kg ao dia que não produziria nenhum efeito adverso. Esse nível para ausência de efeitos é muito mais alto do que aquele encontrado na maioria dos abastecimentos de água, indicando um baixo risco de exposição ao perclorato capaz de influenciar a função da tireoide (NAS/NRC, 2005). A dose de referência foi principalmente deduzida de um estudo de 2 semanas de duração em voluntários normais, que estabeleceu a dose diária de perclorato que não produzia nenhum efeito sobre a função da tireoide ou a captação de I^{123} (Greer e cols., 2002). Continua havendo uma preocupação de que a exposição cumulativa ao perclorato de múltiplas fontes e a exposição combinada a outros inibidores da captação de iodo possam comprometer a função da tireoide, particularmente na medida em que poderiam afetar mulheres grávidas e crianças de pouca idade (Miller e cols., 2009). Um estudo realizado nos EUA mostrou uma correlação entre a exposição ao perclorato e o aumento dos níveis séricos de TSH (ainda dentro da faixa normal) apenas entre mulheres com baixo aporte de iodo (Blount e cols., 2006). Os homens e as mulheres com aporte adequado de iodo não sofreram qualquer influência do perclorato

sobre a função da tireoide. Outros especialistas argumentaram que o risco de disfunção da tireoide em consequência de exposição ao perclorato é extremamente baixo, e existem poucas evidências para sustentar esse ponto de vista (Charnley, 2008). Um estudo realizado entre gestantes residindo em áreas com contaminação natural muito alta de perclorato não demonstrou qualquer efeito sobre a função da tireoide materno ou o desfecho da gravidez para a mãe ou o lactente (Tellez e cols., 2006). Embora animador, o alto teor de iodo nessa região pode limitar os efeitos do perclorato. Como a principal forma de toxicidade do perclorato consiste na inibição da captação de iodo, a melhor abordagem para reduzir a suscetibilidade é manter um aporte adequado de iodo, particularmente durante a gravidez (Becker e cols., 2006).

O lítio apresenta inúmeros efeitos sobre a função da tireoide, e o principal consiste em redução da secreção de tiroxina e de triiodotironina (Takami, 1994), podendo causar hipotireoidismo franco em alguns pacientes que estão em uso de Li^+ para tratamento da mania (Capítulo 16).

Iodeto

O *iodeto* é o remédio mais antigo para distúrbios da glândula tireoide. Antes da utilização dos fármacos antitireoidianos, era a única substância disponível para o controle dos sinais e sintomas de hipertireoidismo. Seu emprego para esse propósito é, na verdade, paradoxal, e a explicação para esse paradoxo é ainda incompleta.

Mecanismo de ação. O iodeto em altas concentrações parece influenciar quase todos os aspectos importantes do metabolismo do iodo pela glândula tireoide. A capacidade do iodeto de limitar seu próprio transporte já foi mencionada. A inibição aguda da síntese de iodotirosinas e de iodotironinas pelo iodeto também é bem conhecida (o *efeito de Wolff-Chaikoff*). Essa inibição transitória de 2 dias de duração só é observada acima de concentrações críticas de iodeto intracelular, mais do que de concentrações extracelulares. Com o tempo, o “escape” dessa inibição está associado a uma redução adaptativa do transporte de iodeto e a uma diminuição da concentração intracelular de iodeto, associada a uma redução do mRNA do NIS e da proteína (Eng e cols., 1999).

Um importante efeito clínico do $[\text{I}^-]_{\text{plasma}}$ elevado consiste na inibição da liberação de hormônio tireoideano. Essa ação é rápida e eficaz na tireotoxicose grave. O efeito é exercido diretamente sobre a glândula tireoide e pode ser demonstrado no indivíduo eutireoideano, bem como no paciente que tem hipertireoidismo. Estudos realizados em uma linhagem de células tireoideanas em cultura sugerem que parte dos efeitos inibitórios do iodeto sobre a proliferação dos tireócitos pode ser mediada por ações do iodeto sobre pontos de regulação cruciais no ciclo celular (Smerdely e cols., 1993).

Em indivíduos eutireoideanos, a administração de doses de iodeto de 1,5-150 mg/dia resulta em pequenas reduções nas concentrações plasmáticas de tiroxina e de triiodotironina e em pequenas elevações compensatórias dos níveis séricos de TSH, com manutenção de todos os valores dentro da faixa normal. Entretanto, os pacientes eutireoideanos que têm história de ampla variedade de

Quadro 39-6

Fármacos que contêm iodo comumente utilizados

FÁRMACOS	TEOR DE IODO
Orais ou locais	
Amiodarona	75 mg/comprimido
Xarope de iodeto de cálcio	26 mg/mL
Iodoquinol (diiodidroxiquina)	134-416 mg/comprimido
Solução oftálmica de iodeto de ecotiofato	5-41 µg/gota
Xarope de ácido hidriódico	13-15 mg/mL
Iodocloridroxiquina	104 mg/comprimido
Vitaminas que contêm iodo	0,15 mg/comprimido
Solução oftálmica de idoxuridina	18 µg/gota
Algas <i>kelp</i> /algas marinhas	0,15 mg/comprimido
Solução de Lugol	6,3 mg/gota
Emoliente nasal PONARIS	5 mg/0,8 mL
Solução saturada de iodeto de potássio (SSKI ou KISS [em inglês])	38 mg/gota
Antissépticos tópicos	
Crema de iodoquinol (diiodidroxiquina)	6 mg/g
Tintura de iodo	40 mg/mL
Crema de iodocloridroxiquina	12 mg/g
Gaze iodoforme	4,8 mg/100 mg de gaze
Iodopovidona	10 mg/mL
Agentes de contraste radiológicos	
Diatrizoato de meglumina sódica	370 mg/mL
Propiliodona	340 mg/mL
Ácido iopanoico	333 mg/comprimido
Ipodato	308 mg/cápsula
Italamato	480 mg/mL
Metrizamida (não diluída)	483 mg/mL
Ioexol	463 mg/mL

Fonte: Adaptado de Roti e cols., 1997 com permissão. Copyright © Lippincott Williams & Wilkins. <http://lww.com>.

distúrbios subjacentes da tireoide podem desenvolver hipotireoidismo induzido por iodo quando expostos a grandes quantidades de iodo presentes em muitos fármacos comumente prescritos (Quadro 39-6), e esses pacientes não escapam do efeito agudo de Wolff-Chaikoff (Roti e cols., 1997). Entre os distúrbios que predisõem os pacientes ao hipotireoidismo induzido por iodo se destacam a doença de Graves tratada, a tireoidite de Hashimoto, a tireoidite linfocítica pós-parto, a tireoidite subaguda dolorosa e a lobectomia para nódulos benignos. Os fármacos mais comumente prescritos que contêm iodo incluem determinados expectorantes (p. ex., iodeto de potássio), antissépticos tópicos (p. ex., iodopovidona) e agentes de contraste radiológicos iodados.

Resposta ao iodeto no hipertireoidismo. A resposta aos iodetos em pacientes que têm hipertireoidismo é frequentemente notável e rápida. Em geral, o efeito pode ser detectado em 24 h, e a taxa metabólica basal pode cair a uma taxa comparável àquela observada após tireoidectomia. Isso fornece evidências de que a liberação de hormônio na circulação é rapidamente bloqueada. Além

disso, a síntese de hormônio tireoideano também é ligeiramente reduzida. Na glândula tireoide, a vascularização da tireoide encontra-se reduzida, a glândula adquire uma consistência mais firme, as células tornam-se menores, ocorre reacúmulo de coloide nos folículos e a quantidade de iodo ligado aumenta, como se um estímulo excessivo da glândula fosse removido ou antagonizado. O efeito máximo é alcançado depois de 10-15 dias de terapia contínua, quando se pode observar uma acentuada melhora dos sinais e sintomas do hipertireoidismo.

Infelizmente, a terapia com iodeto não costuma controlar por completo as manifestações do hipertireoidismo, e, depois de um intervalo variável de tempo, o efeito benéfico desaparece. Com a continuação do tratamento, o hipertireoidismo pode retornar à sua intensidade inicial ou tornar-se ainda mais grave do que no início.

Usos terapêuticos. No tratamento do hipertireoidismo, o iodeto é utilizado no período pré-operatório, na preparação para tireoidectomia, e, em associação com antitireoidianos e propranolol, no tratamento da crise tireotóxica.

Antes da cirurgia, o iodeto é algumas vezes administrado isoladamente; todavia, com mais frequência, é utilizado após o controle do hipertireoidismo com um antitireoideano. Em seguida, é administrado durante os 7-10 dias que antecedem a cirurgia. Obtém-se um controle ótimo do hipertireoidismo quando os fármacos antitireoidianos são inicialmente administrados de modo isolado. Se o iodo for também administrado no início, observam-se respostas variáveis; algumas vezes, predomina o efeito do iodeto, o armazenamento de hormônio é promovido e torna-se necessário um tratamento prolongado com antitireoidianos para que o hipertireoidismo seja controlado. Essas observações clínicas podem ser explicadas pela capacidade do iodeto de impedir a inativação da tireoide peroxidase pelos antitireoidianos (Taurog e cols., 1996).

Outra aplicação do iodeto consiste em proteger a tireoide da precipitação radioativa do iodo radioativo após um acidente nuclear, exposição militar ou procedimentos com iodo radioativo em larga escala em laboratórios. Como a captação de iodo radioativo é inversamente proporcional à concentração sérica de iodo estável, a administração diária de 30-100 mg de iodeto diminui acentuadamente a captação de radioisótopos do iodo pela tireoide. Após o acidente com o reator nuclear de Chernobyl, em 1986, ~ 10 milhões de crianças e adultos na Polônia receberam iodeto estável para bloquear a exposição da tireoide ao iodo radioativo existente na atmosfera e nos produtos derivados do leite de vacas que se alimentavam de grama contaminada (Nauman e Wolff, 1993).

A dosagem ou a formulação na qual o iodeto é administrado tem pouca relação com a resposta obtida no hipertireoidismo, contanto que não se administre uma quantidade inferior à quantidade efetiva mínima; essa dose é de 6 mg de iodeto por dia na maioria dos pacientes, mas não em todos.

A solução de iodo forte (solução de Lugol) é amplamente utilizada e consiste em 5% de iodo e 10% de iodeto de potássio, produzindo uma dose de 8 mg de iodo por gota. O iodo é reduzido a iodeto no intestino, antes de sua absorção. Dispõe-se também de uma solução saturada de iodeto de potássio (SSKI), que contém 50 mg por gota. As doses típicas incluem 16-36 mg (2-6 gotas) de

solução de Lugol ou 50-100 mg (1-2 gotas) de SSKI, 3 vezes/dia. Nos EUA, dispõe-se de um produto de iodeto de potássio de venda livre na eventualidade de uma emergência de radiação para bloquear a captação de iodo radioativo na glândula tireoide. A dose para adultos é de 2 mL (130 mg) a cada 24 h, conforme orientação dos funcionários de saúde pública, com recomendações específicas para doses em crianças e lactentes, baseadas na idade e no peso.

Reações adversas. Alguns indivíduos exibem uma acentuada sensibilidade ao iodeto ou a preparações orgânicas que contêm iodo, quando administradas por via intravenosa como suplemento (p. ex., iodo sódico) durante a terapia com nutrição parenteral total. O início de uma reação aguda pode ser observado imediatamente ou várias horas após a administração. O sintoma mais notável consiste em angioedema, e o edema da laringe pode resultar em asfixia. Pode-se verificar a presença de múltiplas hemorragias cutâneas. Além disso, podem surgir manifestações de hipersensibilidade do tipo da doença do soro, tais como febre, artralgia, aumento dos linfonodos e eosinofilia. Foi também descrita a ocorrência de púrpura trombocitopênica trombótica e de poliarterite nodosa fatal, atribuídas à hipersensibilidade ao iodeto.

A gravidade dos sintomas de intoxicação crônica por iodeto (*iodismo*) está relacionada com a dose. Os sintomas aparecem com gosto metálico desagradável e sensação de queimação na boca e na garganta, bem como desconforto nos dentes e nas gengivas. Observa-se um aumento da salivação. É comum a observação de coriza, espirros e irritação ocular, com edema das pálpebras. O iodismo leve simula um “resfriado comum”. Com frequência, o paciente queixa-se de cefaleia intensa, que se origina nos seios frontais. A irritação das glândulas mucosas do trato respiratório provoca tosse produtiva. A transudação excessiva na árvore brônquica pode resultar em edema pulmonar. Além disso, as glândulas parótidas e submaxilares podem aumentar e ficar hipersensíveis, e a síndrome pode ser confundida com parotidite. Pode haver também inflamação da faringe, da laringe e das amígdalas. As lesões cutâneas são comuns e variam quanto ao tipo e à intensidade. Em geral, são levemente acneiformes e distribuem-se nas áreas seboreicas. Raramente, após uso prolongado de iodetos, podem ocorrer erupções graves e por vezes fatais (ioderma). As lesões são bizarras; assemelham-se àquelas causadas por bromismo, um raro problema, e, como regra, sofrem rápida involução quando se interrompe o uso de iodeto. Os sintomas de irritação gástrica são comuns, e pode ocorrer diarreia, que às vezes é sanguinolenta. Em certas ocasiões, observa-se febre, podendo ocorrer anorexia e depressão.

Felizmente, os sintomas de iodismo desaparecem espontaneamente poucos dias após a interrupção da administração de iodeto. A excreção renal de I^- pode ser aumentada por meio de procedimentos que promovem a excreção de Cl^- (p. ex., diurese osmótica, diuréticos cloruréticos e sobrecarga de sal). Esses procedimentos podem ser úteis quando os sintomas de iodismo são graves.

Iodo radioativo

Propriedades químicas e físicas. O iodo possui vários isótopos radioativos, embora os principais utilizados para o diagnóstico e o tratamento da doença da tireoide sejam o I^{123} e o I^{131} . O radionuclídeo de vida curta do iodo, o I^{123} , é principalmente um emissor γ com meia-vida de apenas 13 h; é utilizado em exames complementares para medir a captação de iodo de 24 h e para imagem da tireoide. Por outro lado, o I^{131} apresenta uma meia-vida de 8 dias e emite tanto raios γ quanto partículas β . Mais de 99% de

sua radiação são consumidos em 56 dias. É utilizado terapeuticamente para destruição de uma tireoide hiperativa ou aumentada, bem como no câncer da tireoide para ablação da glândula tireoide e tratamento da doença metastática.

Efeitos sobre a glândula tireoide. O comportamento químico dos isótopos radioativos do iodo é idêntico ao do isótopo estável, I^{127} . O I^{131} é captado rapidamente e com eficiência pela tireoide, incorporado aos iodoaminoácidos e depositado no coloide dos folículos, a partir do qual é lentamente liberado. Assim, as partículas β destrutivas originam-se no interior do folículo e atuam quase exclusivamente sobre as células parenquimatosas da tireoide, com pouca ou nenhuma lesão do tecido circundante. A radiação γ atravessa o tecido e pode ser quantificada por detecção externa. Os efeitos da radiação dependem da dose. Quando são administradas pequenas doses de I^{131} , não ocorre distúrbio da função tireoidiana. Entretanto, quando grandes quantidades de iodo radioativo têm acesso à glândula, observam-se as ações citotóxicas características da radiação ionizante. A picnose e a necrose das células foliculares são seguidas de desaparecimento do coloide e fibrose da glândula. Com doses adequadamente selecionadas de I^{131} , é possível destruir por completo a glândula tireoide, sem causar lesão detectável dos tecidos adjacentes. Após o uso de doses menores, alguns dos folículos, habitualmente aqueles localizados na periferia da glândula, retêm a sua função.

Usos terapêuticos. O iodo radioativo é mais amplamente utilizado no tratamento do hipertireoidismo e no diagnóstico de distúrbios da função tireoidiana. O iodeto de sódio I^{131} está disponível em forma de solução ou de cápsulas contendo I^{131} essencialmente livre de carreador, apropriadas para administração oral. Dispõe-se de iodeto de sódio I^{123} para procedimentos de cintigrafia. A discussão aqui é enfocada nos usos terapêuticos do I^{131} .

Hipertireoidismo. O iodo radioativo constitui uma alternativa valiosa no tratamento adjuvante do hipertireoidismo (Brent, 2008). Entretanto, o iodeto estável (não radioativo) usado como tratamento para o hipertireoidismo pode impedir o tratamento e exames de imagem com iodo radioativo durante várias semanas após a interrupção do iodo estável. Pode-se efetuar a determinação do iodo urinário para monitorar a carga de iodo. Nos pacientes expostos ao iodeto estável, deve-se realizar uma medida do iodo radioativo de 24 h com dose marcadora de I^{123} antes da administração do I^{131} , para assegurar que existe uma captação suficiente para obter a ablação desejada.

Dosagem e técnica. O I^{131} é administrado por via oral, na dose de 7.000-10.000 rads por grama de tecido tireoidiano. A dose efetiva para determinado paciente depende, principalmente, do tamanho da tireoide, da captação de iodo pela glândula e da taxa de liberação de iodo radioativo da glândula após deposição do nuclídeo no coloide. Estudos comparativos mostraram que uma dose individualizada padronizada, com base no peso da glândula e na captação de iodo radioativo, tem pouca vantagem em relação a uma dose fixa (Jarlov e cols., 1995). Por esses motivos, a dose ideal de I^{131} , expressa em termos de microcuries captados por grama de tecido tireoidiano, varia em diferentes laboratórios de 80-150 μCi . A dose total habitual é de 4-15 mCi.

As doses mais baixas produzem menor incidência de hipotireoidismo nos primeiros anos após o tratamento; entretanto, muitos pacientes que apresentam hipotireoidismo tardio podem não ter o seu distúrbio detectado, e a incidência final de hipotireoidismo provavelmente não é menor do que a observada com o uso de doses maiores. Além disso, a recidiva do estado de hipertireoidismo ou a incapacidade inicial de aliviar o estado hipertireoidiano mostram-se

aumentadas em pacientes que recebem doses mais baixas de I^{131} . Dessa forma, muitos endocrinologistas recomendam o tratamento inicial com doses ablativas da tireoide de I^{131} , com tratamento subsequente do hipotireoidismo. Há também evidências de que o tratamento prévio com um fármaco antitireoídiano reduz a eficácia terapêutica do I^{131} . Por isso, a medicação deve ser suspensa ~ 1 semana antes da dose terapêutica de I^{131} , sendo apenas reiniciada 3 dias após o I^{131} (Walter e cols., 2007). Quando o fármaco antitireoídiano não pode ser suspenso, o efeito pode ser superado através de um ajuste para uma dose de iodo radioativo mais alta.

Evolução da doença. A evolução do hipertireoidismo em um paciente que recebeu uma dose ótima de I^{131} caracteriza-se por recuperação progressiva. Algumas semanas após o tratamento, os sintomas de hipertireoidismo desaparecem gradualmente no decorrer de um período de 2-3 meses. Quando a terapia é inadequada, verifica-se a necessidade de tratamento adicional em 6-12 meses. Entretanto, não é incomum que o nível sérico de TSH permaneça baixo durante vários meses após a terapia com I^{131} , especialmente quando o paciente não recebeu tratamento para atingir o estado de eutireoidismo antes da administração de iodo radioativo. Em certas ocasiões, essa recuperação tardia do eixo hipotalâmico-hipofisário-tireoídiano resulta em um quadro de hipotireoidismo central, com baixos níveis circulantes de hormônios tireoídianos. A avaliação do fracasso do iodo radioativo com base apenas nas concentrações de TSH pode ser incorreta e deve ser sempre acompanhada de determinação das concentrações de T_4 livre e, habitualmente de T_3 sérica. Além disso, em até 50% dos pacientes que recebem uma dose de I^{131} calculada para se alcançar o estado de eutireoidismo, pode ocorrer hipotireoidismo transitório, de até 6 meses de duração (Aizawa e cols., 1997). Isso representa um problema se o paciente receber uma dose ablativa maior de I^{131} , visto que o hipotireoidismo ocorre com frequência muito maior e persiste.

Dependendo, em certo grau, do esquema posológico adotado, 80% dos pacientes são curados com uma dose única, ~ 20% necessitam de duas doses, e uma fração muito pequena requer três ou mais doses para que o distúrbio seja controlado. Os pacientes tratados com doses mais altas de I^{131} quase sempre desenvolvem hipotireoidismo dentro de poucos meses.

Os antagonistas β -adrenérgicos, os fármacos antitireoídianos, ou ambos, ou o iodeto estável podem ser utilizados para acelerar o controle do hipertireoidismo enquanto se aguardam os efeitos totais do iodo radioativo.

Vantagens. As vantagens do iodo radioativo no tratamento da doença de Graves são muitas. Não há relatos de casos de morte como resultado direto do uso do isótopo. Houve relatos de aumento da taxa de mortalidade por doença cardiovascular ou vascular cerebral no primeiro ano após a terapia com iodo radioativo (Franklyn e cols., 1998); entretanto, não há evidências de que o aumento da taxa de mortalidade esteja relacionado com o próprio iodo radioativo, e o acompanhamento a longo prazo da terapia com iodo radioativo para doença de Graves não revelou qualquer aumento na taxa de mortalidade global por câncer em pacientes tratados com I^{131} (Ron e cols., 1998). Na paciente que não está grávida, nenhum outro tecido, além da tireoide, é exposto a uma quantidade de radiação ionizante suficiente para sofrer qualquer alteração detectável. Entretanto, a preocupação continua quanto aos efeitos potenciais da radiação sobre as células germinativas levou alguns endocrinologistas a recomendar o uso

de fármacos antitireoídianos ou da cirurgia em pacientes mais jovens para os quais o risco cirúrgico era aceitável. O hipoparatiroidismo constitui um pequeno risco da cirurgia. Com o tratamento com iodo radioativo, o paciente é poupado dos riscos e do desconforto da cirurgia. O custo é baixo, não há necessidade de hospitalização nos EUA e os pacientes podem prosseguir com suas atividades diárias durante todo o procedimento, embora haja recomendações para limitar a exposição a crianças pequenas.

Desvantagens. A principal consequência do uso de iodo radioativo consiste na elevada incidência de hipotireoidismo tardio. Mesmo quando se utilizam procedimentos elaborados para estimar a captação de iodo e o tamanho da glândula, a maioria dos pacientes desenvolve hipotireoidismo.

Diversas análises de grupos de pacientes tratados durante ≥ 10 anos ou mais previamente sugerem que a taxa final pode ultrapassar 80%. Todavia, na atualidade, parece que a incidência de hipotireoidismo também aumenta progressivamente após a tireoidectomia subtotal ou após terapia com agentes antitireoídianos, e essa falência da função glandular provavelmente constitui parte da progressão natural da doença de Graves, independentemente da terapia ministrada. Embora a taxa de mortalidade por câncer não seja aumentada após a terapia com iodo radioativo, verifica-se um aumento pequeno, porém significativo, nos tipos específicos de câncer, incluindo câncer de estômago, rim e mama (Metso e cols., 2007). Esse achado é particularmente significativo, visto que todos esses tecidos expressam o transportador de iodo NIS e podem ser particularmente suscetíveis aos efeitos da radiação.

É essencial que os pacientes tratados com iodo radioativo compreendam que o hipotireoidismo resultante irá necessitar de tratamento e monitoração durante toda a vida. Como existem variações no intervalo de tempo entre o tratamento e o desenvolvimento do hipotireoidismo, os pacientes devem efetuar regularmente provas de função da tireoide após o uso de iodo radioativo. Além disso, uma vez diagnosticado, é difícil assegurar que os pacientes que necessitam do hormônio realmente irão tomá-lo. Como os riscos para a saúde do hipotireoidismo subclínico não tratado estão se tornando cada vez mais evidentes (Biondi e Cooper, 2008), o hipotireoidismo, seja ele subclínico ou franco, necessita de acompanhamento de longo prazo para assegurar um estado adequado do hormônio tireoídiano e uma terapia de reposição ótima.

Outra desvantagem da terapia com iodo radioativo consiste no longo período de tempo algumas vezes necessário para controlar o hipertireoidismo. Quando uma dose única é efetiva, a resposta é mais satisfatória. Entretanto, quando há necessidade de múltiplas doses, podem transcorrer muitos meses ou até mesmo um ano ou mais antes que o paciente esteja bem. Essa desvantagem pode ser superada, em grande parte, se a dose inicial for grande o suficiente. Outras desvantagens incluem o possível agravamento da oftalmopatia após o tratamento (Bartalena e cols., 1998a). O tratamento com iodo radioativo pode induzir tireoidite por radiação, com liberação de tiroxina e triiodotironina pré-formadas na circulação. Na maioria dos pacientes, essa condição é assintomática; todavia, em alguns, pode haver agravamento dos sintomas do hipertireoidismo e, raramente, manifestações cardíacas, como fibrilação atrial ou cardiopatia isquêmica, e, muito raramente, tempestade tireoídiana. O tratamento prévio com fármacos antitireoídianos deve reduzir ou

eliminar essa complicação e está indicado particularmente para pacientes com cardiopatia subjacente ou para pacientes idosos. Por fim, pode-se observar a ocorrência de disfunção das glândulas salivares, particularmente após a administração das doses mais altas utilizadas para o tratamento de câncer de tireoide (Mandel e Mandel, 2003). Muitos médicos utilizam agentes sialogogos para acelerar o trânsito do iodo radioativo através das glândulas salivares, porém a sua eficácia não é comprovada. A lesão das glândulas salivares está mais fortemente associada à dose cumulativa de iodo radioativo.

Indicações. A indicação mais clara para essa forma de tratamento consiste em hipertireoidismo em pacientes idosos e naqueles que apresentam cardiopatia. O iodo radioativo também constitui a melhor forma de tratamento quando a doença de Graves é persistente ou sofre recidiva após tireoidectomia subtotal, e quando o tratamento prolongado com antitireoidianos não produz remissão. Por fim, o iodo radioativo está indicado para pacientes que têm bócio nodular tóxico, visto que a doença não sofre remissão espontânea.

O risco de induzir hipotireoidismo é menor no bócio nodular do que na doença de Graves, talvez devido à progressão normal desta última e à preservação de tecido tireoide não autônomo no bócio nodular. Em geral, são necessárias doses maiores de iodo radioativo no tratamento do bócio nodular tóxico do que no tratamento da doença de Graves. O iodo radioativo tem sido utilizado para diminuir o tamanho de bócios multinodulares atóxicos volumosos, que causam sintomas compressivos em pacientes que, de outro modo, correm risco cirúrgico. Embora a cirurgia continue sendo o tratamento de escolha para pacientes com bócio multinodular compressivo, a terapia com iodo radioativo pode ser benéfica em pacientes idosos, particularmente naqueles que têm doença cardiopulmonar. A captação nos bócios multinodulares pode ser baixa, de modo que alguns apresentam aumento da captação de iodo radioativo pela administração de TSH humano recombinante exógeno (tireotropina α) (Dantas e Cooper, 2008); entretanto, é preciso ter cautela, uma vez que esse tratamento pode induzir elevações transitórias dos níveis séricos de tiroxina e triiodotironina, podendo resultar na estimulação excessiva do coração.

Contraindicações. A gravidez constitui a principal contraindicação para o uso da terapia com I^{131} . Depois do primeiro trimestre, a tireoide fetal concentra o isótopo e, portanto, sofre lesão. Mesmo durante o primeiro trimestre, é melhor evitar o iodo radioativo, visto que podem ocorrer efeitos adversos da radiação nos tecidos fetais. O risco de causar alterações neoplásicas na tireoide tem sido uma constante preocupação desde a introdução do iodo radioativo, e apenas um pequeno número de crianças recebeu esse tipo de tratamento. Com efeito, muitas clínicas recusaram-se a tratar pacientes mais jovens por medo de provocar câncer e reservam o iodo radioativo para pacientes acima de alguma idade arbitrária, tal como 25 ou 30 anos. Como a experiência com o I^{131} é atualmente vasta, esses limites de idade são mais baixos do que no passado. O relatório mais recente do Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study Group não mostra aumento na taxa global de mortalidade por câncer após tratamento da doença de Graves com I^{131} (Ron e cols., 1998). Além disso, não houve aumento na ocorrência de leucemia após terapia com grandes doses de I^{131} para o câncer de tireoide, embora se tenha constatado um aumento do câncer colorretal nessa população (de Vathaire e cols., 1997). Esses dados sugerem fortemente a administração de laxantes a todos os pacientes submetidos à terapia

com I^{131} para câncer de tireoide, a fim de diminuir o risco de futuras neoplasias do trato gastrointestinal. Foram relatadas anormalidades transitórias da função testicular após terapia com I^{131} para câncer de tireoide; entretanto, não se constatou nenhum efeito de longo prazo sobre a fertilidade em ambos os sexos (Dottorini e cols., 1995; Pacini e cols., 1994). Os pacientes com alergias a agentes de contraste iodados ou a produtos tópicos contendo iodeto não devem apresentar nenhuma reação adversa ao I^{131} . A quantidade de iodo elementar contida no tratamento não é maior do que aquela contida no sal ou na farinha iodados, que fazem parte da alimentação regular.

Usos diagnósticos. A determinação do acúmulo de uma dose marcadora pela tireoide é útil no diagnóstico diferencial de tireotoxicose e bócio nodular. A resposta da tireoide a doses de hormônio tireoidiano para supressão do TSH pode ser avaliada dessa maneira. Após a administração de uma dose de marcador, o padrão de localização na glândula tireoide pode ser fornecido por um aparelho especial de varredura, e essa técnica é algumas vezes útil para classificar os nódulos da tireoide em funcionais (“quentes”) ou não funcionais (“frios”), bem como para detectar a presença de tecido tireoidiano ectópico e, em certas ocasiões, tumores metastáticos da tireoide.

Carcinoma da tireoide. Como a maioria dos carcinomas da tireoide bem diferenciados acumula pouco iodo, a estimulação da captação de iodo com TSH é necessária para o tratamento efetivo das metástases. Na atualidade, a estimulação endógena do TSH é induzida pela suspensão da terapia de reposição com hormônio tireoidiano em pacientes previamente tratados com tireoidectomia quase total, com ou sem ablação radioativa do tecido tireoidiano residual. A cintigrafia corporal total com I^{131} e a determinação do nível sérico de tireoglobulina quando o paciente se encontra em um estado de hipotireoidismo (TSH > 35 mU/L), ajudam a identificar a presença de doença metastática ou de tecido residual no leito tireoidiano. Dependendo da captação residual ou da presença de doença metastática, administra-se uma dose ablativa de I^{131} , que varia de 30 a 150 mCi, e repete-se a cintigrafia corporal total em 1 semana. A quantidade exata de I^{131} necessária para tratar o tecido residual e as metástases é controversa. Na atualidade, dispõe-se da tireotropina α (TSH humano recombinante) para avaliar a capacidade do tecido tireoidiano, tanto normal quanto maligno, de captar iodo radioativo e secretar tireoglobulina (Haugen e cols., 1999). A preparação de tireotropina α permite avaliar a presença de doença metastática, sem a necessidade do paciente interromper a terapia supressora com levotiroxina e tornar-se clinicamente hipotireoidiano. A tireotropina α está aprovada para cintigrafia diagnóstica e para ablação remanescente da tireoide após tireoidectomia em pacientes com câncer da tireoide, mas não para tratamento da doença metastática (Duntas e Cooper, 2008; Pacini e Castagna, 2008).

A terapia com levotiroxina para supressão do TSH está indicada para todos os pacientes após tratamento do câncer da tireoide. Em geral, a terapia tem por objetivo manter os níveis séricos de TSH na faixa subnormal, embora, hoje, seja recomendado diminuir o grau e a duração da supressão, particularmente para os cânceres de estágio 1 e 2 (Burmeister e cols., 1992; Cooper e cols., 2006). É razoável efetuar uma avaliação de acompanhamento a cada 6 meses, juntamente com determinação das concentrações séricas de tireoglobulina (Spencer e LoPresti, 2008). Os pacientes com elevação da tireoglobulina, porém sem doença detectável na cintigrafia corporal total, necessitam de exames de imagem adicionais e consideração de tratamentos alternativos, incluindo cirurgia e radiação externa

(Kloss, 2008). Com frequência, a elevação das concentrações séricas de tireoglobulina fornece a primeira indicação de doença recorrente. Nos pacientes com câncer da tireoide, o prognóstico depende da patologia e do tamanho do tumor e, em geral, é mais grave no indivíduo idoso. De modo global, a maioria dos pacientes com câncer da tireoide não morre dessa doença. O câncer papilar habitualmente não é agressivo; a taxa de sobrevida de 10 anos ultrapassa 80%. O câncer folicular é mais agressivo e pode metastatizar através da corrente sanguínea. Mesmo assim, o prognóstico é razoável, e a sobrevida a longo prazo é comum. Mesmo em pacientes com câncer da tireoide diferenciado e metastático, a terapia com I^{131} é muito efetiva, e pode ser até mesmo curativa (Cooper e cols., 2006). O câncer anaplásico representa uma exceção: É altamente maligno, com sobrevida habitualmente < 1 ano. O carcinoma medular da tireoide não acumula I^- e não pode ser tratado com I^{131} .

Quimioterapia no câncer da tireoide

O câncer da tireoide papilar e folicular pouco diferenciado, avançado e metastático frequentemente não concentra iodo o suficiente para tratamento com I^{131} (Kloss, 2008). Foram realizados avanços significativos na quimioterapia direcionada para o câncer de tireoide (Sherman, 2009). Avanços recentes na genética molecular do câncer de tireoide resultaram na identificação de mutações oncogênicas nos genes *BRAF* e *RAS*, que ativam a via de sinalização MAPK. O carcinoma medular da tireoide está associado a mutações no gene *RET*, que também intensificam a sinalização MAPK. Esses achados levaram à realização de vários estudos clínicos bem-sucedidos sobre o câncer da tireoide papilar e folicular diferenciado e o câncer medular da tireoide. O tratamento com inibidores das tirosinocinasas receptoras, o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e o receptor do VEGF tem produzido taxas de respostas parciais na faixa de 30%. Os agentes estudados incluem axitinibe, gefitinibe, imatinibe, motesamibe, sorafenibe, sunitinibe e vandetanibe (Sipos e Shah, 2010). Os agentes utilizados isoladamente no câncer da tireoide pouco diferenciado têm produzido mais comumente uma estabilização da doença, embora a combinação de agentes dirigidos para múltiplas vias de promoção do crescimento possa melhorar a resposta da doença.

RESUMO

Tipicamente, a terapia de reposição para o hipotireoidismo utiliza L-tiroxina oral administrada 1 vez/dia. As metas da terapia consistem em restaurar a concentração sérica de TSH para a faixa normal média ou normal baixa e em aliviar os sinais e sintomas do hipotireoidismo. Em pacientes com hipotireoidismo central, a meta bioquímica consiste em restaurar o nível sérico de T_4 livre para a metade superior da faixa normal. Com base na meia-vida prolongada da tiroxina, são necessárias pelo menos 6-8 semanas para que seja alcançado um novo nível em estado de equilíbrio dinâmico após o início da terapia ou o ajuste da dose. Casos especiais de hipotireoidismo incluem pacientes após ressecção cirúrgica de carcinoma diferenciado da tireoide e gravidez. Na primeira situação, o objetivo é suprimir os níveis de TSH para valores abaixo do normal, removendo, assim, o efeito potencial do TSH de estimular a proliferação das células cancerosas. Em pacientes grávidas, a dose de reposição padrão

é habitualmente aumentada. Tendo em vista os efeitos do hipotireoidismo, mesmo quando relativamente leve, sobre o desenvolvimento neurológico do feto e a ocorrência de aborto, é particularmente importante monitorar cuidadosamente as provas de função da tireoide durante a gravidez.

As opções disponíveis para o tratamento de pacientes com hipertireoidismo incluem fármacos antitireoidianos (p. ex., propiltiouracila e metimazol), ablação com iodo radioativo e cirurgia. A terapia preferida difere entre endocrinologistas e regiões geográficas, bem como no que concerne às características dos pacientes. Certas circunstâncias especiais, como a presença concomitante de oftalmopatia em pacientes com doença de Graves, também podem influenciar a escolha da terapia; o iodo radioativo pode agravar a oftalmopatia. Embora os pacientes mais jovens com hipertireoidismo frequentemente possam ser tratados de modo efetivo com iodo radioativo, a terapia clínica com fármacos antitireoidianos para reduzir os níveis de hormônio da tireoide tem sido abordagem preferida. O potencial de toxicidade aumentada dos fármacos antitireoidianos em crianças e gestantes pode influenciar essa escolha. Em pacientes idosos ou naqueles que apresentam cardiopatia, recomenda-se habitualmente o iodo radioativo após o estabelecimento de um estado de eutireoidismo com medicação antitireoidiana. A cirurgia continua sendo uma opção para pacientes que não conseguem tolerar os fármacos antitireoidianos ou que se recusam a usar iodo radioativo. A cirurgia também constitui a maneira mais rápida de tratar permanentemente o hipertireoidismo. O tratamento inicial para o câncer da tireoide é cirúrgico e consiste habitualmente em tireoidectomia total ou quase total. O tratamento com iodo radioativo para ablação do tecido tireoidiano remanescente ou para identificação de disseminação metastática pode ser administrado após a suspensão da reposição com tiroxina e elevação do TSH endógeno ou tratamento com TSH humano recombinante em pacientes submetidos à cintigrafia corporal total e determinação da tireoglobulina sérica para estabelecer a presença de tecido residual. O tratamento da doença metastática com iodo radioativo é efetuado após suspensão da tiroxina e elevação do nível de TSH endógeno.

BIBLIOGRAFIA

- Abalovich M, Amino N, Barbour LA, *et al.* Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, **2007**, 92:S1–47.
- Aizawa Y, Yoshida K, Kaise N, *et al.* The development of transient hypothyroidism after iodine-131 treatment in hyperthyroid patients with Graves' disease: Prevalence, mechanism and prognosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*, **1997**, 46:1–5.
- Anderson GW, Schoonover CM, Jones SA. Control of thyroid hormone action in the developing rat brain. *Thyroid*, **2003**, 13:1039–1056.

- Astwood EB. Chemotherapy of hyperthyroidism. *Harvey Lect*, **1945**, 40:195–235.
- Atzmon G, Barzilai N, Hollowell JG, *et al*. Extreme longevity is associated with increased serum thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab*, **2009**, 94:1251–1254.
- Azizi F, Bahrainian M, Khamseh ME, Khoshniat M. Intellectual development and thyroid function in children who were breast-fed by thyrotoxic mothers taking methimazole. *J Pediatr Endocrinol Metab*, **2003**, 16:1239–1243.
- Bach-Huynh TG, Nayak B, Loh J, *et al*. Timing of levothyroxine administration affects serum thyrotropin concentration. *J Clin Endocrinol Metab*, **2009**, 94:3905–3912.
- Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, *et al*. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*, **1998a**, 338:73–78.
- Bartalena L, Marcocci C, Tanda ML, *et al*. Cigarette smoking and treatment outcomes in Graves' ophthalmopathy. *Ann Intern Med*, **1998b**, 129:632–635.
- Barwell J, Fox GF, Round J, Berg J. Choanal atresia: The result of maternal thyrotoxicosis or fetal carbimazole? *Am J Med Genet*, **2002**, 111:55–56.
- Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. *Am J Med*, **2005**, 118:706–714.
- Bassett JH, Harvey CB, Williams GR. Mechanisms of thyroid hormone receptor-specific nuclear and extra nuclear actions. *Mol Cell Endocrinol*, **2003**, 213:1–11.
- Baxter JD, Webb P. Thyroid hormone mimetics: Potential applications in atherosclerosis, obesity and type 2 diabetes. *Nat Rev Drug Discov*, **2009**, 8:308–320.
- Becker DV, Braverman LE, DeLange F, *et al*. Iodine supplementation for pregnancy and lactation—United States and Canada: Recommendations of the American Thyroid Association. *Thyroid*, **2006**, 16:949–951.
- Bernal J. Thyroid hormone receptors in brain development and function. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, **2007**, 3:249–259.
- Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, *et al*. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocr Rev*, **2002**, 23: 38–89.
- Biondi B, Cooper DS. Clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev*, **2008**, 29:76–131.
- Blount BC, Pirkle JL, Osterloh JD, *et al*. Urinary perchlorate and thyroid hormone levels in adolescent and adult men and women living in the United States. *Environ Health Perspect*, **2006**, 114:1865–1871.
- Braverman LE, Ingbar SH, Sterling K. Conversion of thyroxine (T₄) to triiodothyronine (T₃) in athyreotic human subjects. *J Clin Invest*, **1970**, 49:855–864. Brent GA. Graves' disease. *N Engl J Med*, **2008**, 358:2594–2605.
- Brenta G, Danzi S, Klein I. Potential therapeutic applications of thyroid hormone analogs. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, **2007**, 3:632–640.
- Burman KD, Hennessey J, McDermott M, *et al*. The FDA revises requirements for levothyroxine products. *Thyroid*, **2008**, 18:487–490.
- Burmeister LA, Goumaz MO, Mariash CN, Oppenheimer JH. Levothyroxine dose requirements for thyrotropin suppression in the treatment of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, **1992**, 75:344–350.
- Cao XY, Jiang XM, Dou ZH, *et al*. Timing of vulnerability of the brain to iodine deficiency in endemic cretinism. *N Engl J Med*, **1994**, 331:1739–1744.
- Carvalho AF, Cavalcante JL, Castelo MS, Lima MC. Augmentation strategies for treatment-resistant depression: A literature review. *J Clin Pharm Ther*, **2007**, 32:415–428.
- Chan GW, Mandel SJ. Therapy insights: Management of Graves' disease during pregnancy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, **2007**, 3:470–478.
- Charnley G. Perchlorate: Overview of risks and regulations. *Food Chem Toxicol*, **2008**, 46:2307–2315.
- Chiamolera MI, Wondisford FE. Minireview: Thyrotropin-releasing hormone and the thyroid hormone feedback mechanism. *Endocrinology*, **2009**, 150:1091–1096.
- Cooper DS. Antithyroid drugs in the management of patients with Graves' disease: An evidence-based approach to therapeutic controversies. *J Clin Endocrinol Metab*, **2003**, 88:3474–3481.
- Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med*, **2005**, 352: 905–917.
- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, *et al*. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, **2006**, 16:109–142.
- Cooper DS, Rivkees S. Putting propylthiouracil in perspective. *J Clin Endocrinol Metab*, **2009**, 94:1881–1882.
- Cooper-Kazaz R, van der Deure WM, Medici M, *et al*. Preliminary evidence that a functional polymorphism in type 1 deiodinase is associated with enhanced potentiation of the antidepressant effect of sertraline by triiodothyronine. *J Affect Disord*, **2009**, 116:113–116.
- Crunkhorn S, Patti ME. Links between thyroid hormone action, oxidative metabolism, and diabetes risk? *Thyroid*, **2008**, 18:227–237.
- Davis PJ, Leonard JL, Davis FB. Mechanisms of nongenomic actions of thyroid hormone. *Front Neuroendocrinol*, **2008**, 29:211–218.
- de Vathaire F, Schlumberger M, Delisle MJ, *et al*. Leukaemias and cancers following iodine-131 administration for thyroid cancer. *Br J Cancer*, **1997**, 75:734–739.
- Demers LM, Spencer CA. Laboratory medicine practice guidelines: Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*, **2003**, 58:138–140.
- Di Cosmo C, Liao X, Dumitrescu AM, *et al*. A thyroid hormone analog with reduced dependence on the monocarboxylate transporter 8 for tissue transport. *Endocrinology*, **2009**, 150:4450–4458.
- Diamanti-Kandarakis E, Boruguignon J-P, Giudice LC, *et al*. Endocrine-disrupting chemicals: An Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev*, **2009**, 30:293–342.
- Diav-Citrin O, Ornoy A. Teratogen update: Antithyroid drugs—methimazole, carbimazole, and propylthiouracil. *Teratology*, **2002**, 65:38–44.
- Dohan O, De la Vieja A, Paroder V, *et al*. The sodium/iodide symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance. *Endocr Rev*, **2003**, 24:48–77.
- Dohan O, Portulano C, Basquin C, *et al*. The Na⁺/I-symporter (NIS) mediates electroneutral active transport of the environmental pollutant perchlorate. *Proc Natl Acad Sci USA*, **2007**, 104:20250–20255.
- Dottorini ME, Lomuscio G, Mazzucchelli L, *et al*. Assessment of female fertility and carcinogenesis after iodine-131 therapy for differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med*, **1995**, 36:21–27.
- Doyle KP, Suchland KL, Ciesielski TM, *et al*. Novel thyroxine derivatives, thyronamine and 3-iodothyronamine, induce transient hypothermia and marked neuroprotection against stroke injury. *Stroke*, **2007**, 38:2569–2576.
- Dumitrescu AM, Liao XH, Abdullah MS, *et al*. Mutations in SECISBP2 result in abnormal thyroid hormone metabolism. *Nat Genet*, **2005**, 37:1247–1252.
- Dunn JT, Dunn AD. Update on intrathyroidal iodine metabolism. *Thyroid*, **2001**, 11:407–414.
- Duntas LH, Cooper DS. Review on the occasion of a decade of recombinant human TSH: Prospects and novel uses. *Thyroid*, **2008**, 18:509–516.
- El Fassi D, Banda JP, Gilbert JA, *et al*. Treatment of Graves' disease with rituximab specifically reduces the production of thyroid stimulating autoantibodies. *Clin Immunol*, **2009**, 130: 252–258.

- Elnagar B, Eltom M, Karlsson FA, *et al.* The effects of different doses of oral iodized oil on goiter size, urinary iodine, and thyroid-related hormones. *J Clin Endocrinol Metab*, **1995**, *80*: 891–897.
- Eng PH, Cardona GR, Fang SL, *et al.* Escape from the acute Wolff-Chaikoff effect is associated with a decrease in thyroid sodium/iodide symporter messenger ribonucleic acid and protein. *Endocrinology*, **1999**, *140*:3404–3410.
- Erion MD, Cable EE, Ito BR, *et al.* Targeting thyroid hormone receptor-beta agonists to the liver reduces cholesterol and triglycerides and improves the therapeutic index. *Proc Natl Acad Sci USA*, **2007**, *104*:15490–15495.
- Franklyn JA, Maisonneuve P, Sheppard MC, *et al.* Mortality after the treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *N Engl J Med*, **1998**, *338*:712–718.
- Gothe S, Wang Z, Ng L, *et al.* Mice devoid of all known thyroid hormone receptors are viable but exhibit disorders of the pituitary-thyroid axis, growth, and bone maturation. *Genes Dev*, **1999**, *13*:1329–1341.
- Grebe SK, Cooke RR, Ford HC, *et al.* Treatment of hypothyroidism with once weekly thyroxine. *J Clin Endocrinol Metab*, **1997**, *82*:870–875.
- Greer MA, Goodman G, Pleus RC, Greer SE. Health effects assessment for environmental perchlorate contamination: The dose response for inhibition of thyroidal radioiodine uptake in humans. *Environ Health Perspect*, **2002**, *110*:927–937.
- Gross J, Pitt-Rivers R. The identification of 3:5:3'-l-triiodothyronine in human plasma. *Lancet*, **1952**, *1*:439–441.
- Grover GJ, Dunn C, Nguyen NH, *et al.* Pharmacological profile of the thyroid hormone receptor antagonist NH3 in rats. *J Pharmacol Exp Ther*, **2007**, *322*:385–390.
- Grozinsky-Glasberg S, Fraser A, Nahshoni E, *et al.* Thyroxine-triiodothyronine combination therapy versus thyroxine monotherapy for clinical hypothyroidism: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*, **2006**, *91*:2592–2599.
- Haddow JE, McClain MR, Palomaki GE, *et al.* Urine iodine measurements, creatinine adjustment, and thyroid deficiency in an adult United States population. *J Clin Endocrinol Metab*, **2007**, *92*:1019–1022.
- Haugen BR, Pacini F, Reinert C, *et al.* A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, **1999**, *84*:3877–3885.
- Hennessey JV. Levothyroxine dosage and the limitations of current bioequivalence standards. *Nat. Clin Pract Endocrinol Metab*, **2006**, *2*:474–475.
- Hiroi Y, Kim HH, Ying H, *et al.* Rapid nongenomic actions of thyroid hormone. *Proc Natl Acad Sci USA*, **2006**, *103*:14104–14109.
- Hollowell JG, Haddow JE. The prevalence of iodine deficiency in women of reproductive age in the United States of America. *Public Health Nutr*, **2007**, *10*:1532–1539.
- Hollowell JG, Staehling NW, Hannon WH, *et al.* Iodine nutrition in the United States. Trends and public health implications: Iodine excretion data from National Health and Nutrition Examination Surveys I and III (1971–1974 and 1988–1994). *J Clin Endocrinol Metab*, **1998**, *83*:3401–3408.
- Jarlov AE, Hegedus L, Kristensen LO, *et al.* Is calculation of the dose in radioiodine therapy of hyperthyroidism worthwhile? *Clin Endocrinol (Oxf)*, **1995**, *43*:325–329.
- Jonklaas J, Davidson B, Bhagat S, Soldin SJ. Triiodothyronine levels in athyretic individuals during levothyroxine therapy. *JAMA*, **2008**, *299*:769–777.
- Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid*, **2006**, *16*:1229–1242.
- Jorgensen EC. Stereochemistry of thyroxine and analogues. *Mayo Clin Proc*, **1964**, *39*:560–568.
- Kahaly GJ, Dillmann WH. Thyroid hormone action in the heart. *Endocr Rev*, **2005**, *26*:704–728.
- Khoo TK, Bahn RS. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy: The role of autoantibodies. *Thyroid*, **2007**, *17*:1013–1018.
- Kleinau G, Krause G. Thyrotropin and homologous glycoprotein hormone receptors: Structural and functional aspects of extracellular signaling mechanisms. *Endocr Rev*, **2009**, *30*:133–151.
- Klemperer JD, Klein I, Gomez M, *et al.* Thyroid hormone treatment after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*, **1995**, *333*:1522–1527.
- Klemperer JD, Klein IL, Ojamaa K, *et al.* Triiodothyronine therapy lowers the incidence of atrial fibrillation after cardiac operations. *Ann Thorac Surg*, **1996**, *61*:1323–1327.
- Kloos RT. Approach to the patient with a positive serum thyroglobulin and a negative radioiodine scan after initial therapy for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, **2008**, *93*:1519–1525.
- Kogai T, Taki K, Brent GA. Enhancement of sodium/iodide symporter expression in thyroid and breast cancer. *Endocr Relat Cancer*, **2006**, *13*:797–826.
- Koutras DA, Malamitsi J, Souvatzoglou A, *et al.* Relative ineffectiveness of exogenous triiodothyronine as a thyroid suppressive agent. *J Endocrinol Invest*, **1981**, *4*:343–347.
- Krohn K, Paschke R. Progress in understanding the etiology of thyroid autonomy. *J Clin Endocrinol Metab*, **2001**, *86*:3336–3345.
- Kwaku MP, Burman KD. Myxedema coma. *J Intensive Care Med*, **2007**, *22*:224–231.
- LaFranchi SH, Austin J. How should we be treating children with congenital hypothyroidism? *J Pediatr Endocrinol Metab*, **2007**, *20*:559–578.
- Latif R, Morshed SA, Zaidi M, Davies TF. The thyroid-stimulating hormone receptor: Impact of thyroid-stimulating hormone receptor antibodies on multimerization, cleavage, and signaling. *Endocrinol Metab Clin North Am*, **2009**, *38*:319–341.
- Laugwitz, K-L, Allgeier A, Offermanns S, *et al.* The human thyrotropin receptor: A heptahelical receptor capable of stimulating members of all four G protein families. *Proc Natl Acad Sci USA*, **1996**, *93*:116–120.
- Liu Y, Xia X, Fondell JD, Yen PM. Thyroid hormone-regulated target genes have distinct patterns of coactivator recruitment and histone acetylation. *Mol Endocrinol*, **2006**, *20*:483–490.
- Loh JA, Wartofsky L, Jonklaas J, Burman KD. The magnitude of increased levothyroxine requirements in hypothyroid pregnancy women depends upon the etiology of the hypothyroidism. *Thyroid*, **2009**, *19*:269–275.
- Magner JA, Snyder DK. Methimazole-induced agranulocytosis treated with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). *Thyroid*, **1994**, *4*:295–296.
- Magnusson RP, Taugro A, Dorris ML. Mechanisms of thyroid peroxidase- and lactoperoxidase-catalyzed reactions involving iodide. *J Biol Chem*, **1984**, *259*:13783–13790.
- Mandel SJ, Mandel L. Radioactive iodine and the salivary glands. *Thyroid*, **2003**, *13*:265–271.
- Mercado M, Mendoza-Zubieta V, Bautista-Osorio R, Espinoza los Monteros AL. Treatment of hyperthyroidism with a combination of methimazole and cholestyramine. *J Clin Endocrinol Metab*, **1996**, *81*:3191–3193.
- Metso S, Auvinen A, Huhtala H, *et al.* Increased cancer incidence after radioiodine treatment for hyperthyroidism. *Cancer*, **2007**, *109*:1972–1979.
- Miller MD, Crofton KM, Rice DC, Zoeller RT. Thyroid-disrupting chemicals: Interpreting upstream biomarkers of adverse outcomes. *Environ Health Perspect*, **2009**, *117*:1033–1041.

- Momotani N, Noh JY, Ishikawa N, Ito K. Effects of propylthiouracil and methimazole on fetal thyroid status in mothers with Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, **1997**, 82:3633–3636.
- Monga V, Meena CL, Kaur N, Jain R. Chemistry and biology of thyrotropin-releasing hormone (TRH) and its analogs. *Curr Med Chem*, **2008**, 27:18–33.
- Moreno JC, Klootwijk W, van Toor H, *et al.* Mutations in the iodo-tyrosine deiodinase gene and hypothyroidism. *N Engl J Med*, **2008**, 358:1811–1818.
- Morte B, Manzano J, Scanlan T, *et al.* Deletion of the thyroid hormone receptor alpha 1 prevents the structural alterations of the cerebellum induced by hypothyroidism. *Proc Natl Acad Sci USA*, **2002**, 99:3985–3989.
- Mortimer RH, Cannell GR, Addison RS, *et al.* Methimazole and propylthiouracil equally cross the perfused human term placental lobule. *J Clin Endocrinol Metab*, **1997**, 82:3099–3102.
- Müller B, Zulewski H, Huber P, *et al.* Impaired action of thyroid hormone associated with smoking in women with hypothyroidism. *N Engl J Med*, **1995**, 333:964–969.
- Mullis-Jansson SL, Argenziano M, Corwin S, *et al.* A randomized double-blind study of the effect of triiodothyronine on cardiac function and morbidity after coronary bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, **1999**, 117:1128–1134.
- Murphy E, Williams GR. The thyroid and the skeleton. *Clin Endocrinol*, **2004**, 61: 285–298.
- National Academy of Sciences/National Research Council (NAS/NRC). *Health Implications of Perchlorate Ingestion*. National Academy Press, Washington, DC, 2005. Nauman J, Wolff J. Iodide prophylaxis in Poland after the Chernobyl reactor accident: Benefits and risks. *Am J Med*, **1993**, 94:524–532.
- Nayak B, Burman K. Thyrotoxicosis and thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am*, **2006**, 35:663–686. Neumann S, Kleinau G, Constanzi S, *et al.* A low-molecular weight antagonist for the human thyrotropin receptor with therapeutic potential for hyperthyroidism. *Endocrinology*, **2008**, 149:5945–5950.
- Joçasio CA, Scanlan TS. Characterization of thyroid hormone receptor alpha (TRalpha)-specific analogs with varying inner-and outer-ring substituents. *Bioorg Med Chem*, **2008**, 16: 762–770.
- O'Shea PJ, Williams GR. Insight into the physiological actions of thyroid hormone receptors from genetically modified mice. *J Endocrinol*, **2002**, 175:553–570.
- Pacini F, Castangna MG. Diagnostic and therapeutic use of recombinant human TSH (rTSH) in differentiated thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, **2008**, 22: 1009–1021.
- Pacini F, Gasperi M, Fugazzola L, *et al.* Testicular function in patients with differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine. *J Nucl Med*, **1994**, 35:1418–1422.
- Papakostas GI, Cooper-Kazaz R, Appelhof BC, *et al.* Simultaneous initiation (coinitiation) of pharmacotherapy with triiodothyronine and a selective serotonin reuptake inhibitor for major depressive disorder: A quantitative synthesis of double-blind studies. *Int Clin Psychopharmacol*, **2009**, 24:19–25.
- Peeters RP, Wouters PJ, Kaptein E, *et al.* Reduced activation and increased inactivation of thyroid hormone in tissues of critically ill patients. *J Clin Endocrinol Metab*, **2003**, 88:3202–3211.
- Refetoff S. Inherited thyroxine-binding globulin abnormalities in man. *Endocr Rev*, **1989**, 10:275–293.
- Refetoff S, Dumitrescu AM. Syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone: Genetic defects in hormone receptors, cell transporters and deiodination. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, **2007**, 21:277–305.
- Regard JB, Kataoka H, Cano DA, *et al.* Probing cell type-specific functions of Gi *in vivo* identifies GPCR regulators of insulin secretion. *J Clin Invest*, **2007**, 117:4034–4043.
- Reuss ML, Paneth N, Pinto-Martin JA, *et al.* The relation of transient hypothyroxinemia in preterm infants to neurologic development at two years of age. *N Engl J Med*, **1996**, 334: 821–827.
- Rittmaster RS, Abbott EC, Douglas R, *et al.* Effect of methimazole, with or without L-thyroxine, on remission rates in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*, **1998**, 83: 814–818.
- Rodien P, Bremont C, Sanson ML, *et al.* Familial gestational hyperthyroidism caused by a mutant thyrotropin receptor hypersensitive to human chorionic gonadotropin. *N Engl J Med*, **1998**, 339:1823–1826.
- Ron E, Doody MM, Becker DV, *et al.* Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study Group. *JAMA*, **1998**, 280:347–355.
- Rose SR, Brown RS, Foley T, *et al.* Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics*, **2006**, 117:2290–2303.
- Roti E, Cozani R, Braverman LE. Adverse effects of iodine on the thyroid. *Endocrinologist*, **1997**, 7:245–254.
- Rubio IG, Medeiros-Neto G. Mutations of the thyroglobulin gene and its relevance to thyroid disorders. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, **2009**, 16:373–378.
- Saberi M, Utiger RD. Serum thyroid hormone and thyrotropin concentrations during thyroxine and triiodothyronine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, **1974**, 39:923–927.
- Santini F, Pinchera A, Marsili A, *et al.* Lean body mass is a major determinant of levothyroxine dosage in the treatment of thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab*, **2005**, 90:124–127.
- Sato H, Hattori M, Fujieda M, *et al.* High prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibody positivity in childhood onset Graves' disease treated with propylthiouracil. *J Clin Endocrinol Metab*, **2000**, 85:4270–4273.
- Scanlan TS, Suchland KL, Hart ME, *et al.* 3-Iodothyronamine is an endogenous and rapid-acting derivative of thyroid hormone. *Nat Med*, **2004**, 10:638–642.
- Schussler GC. The thyroxine-binding proteins. *Thyroid*, **2000**, 10:141–149.
- Sdano MT, Falciglia M, Welge JA, Steward DL. Efficacy of thyroid hormone suppression for benign thyroid nodules: Meta-analysis of randomized trials. *Otolaryngol Head Neck Surg*, **2005**, 133:391–396.
- Sera N, Ashizawa K, Ando T, *et al.* Treatment with propylthiouracil is associated with appearance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in some patients with Graves' disease. *Thyroid*, **2000**, 10:595–599.
- Silva JE. Thermogenic mechanisms and their hormonal regulation. *Physiol Rev*, **2006**, 86:435–464.
- Simonides WS, Mulcahey MA, Redout EM, *et al.* Hypoxia-inducible factor induces local thyroid hormone inactivation during hypoxic-ischemic disease in rats. *J Clin Invest*, **2008**, 118:975–983.
- Sipos JA, Shah MH. Thyroid cancer: Emerging role for targeted therapies. *Ther Adv Med Oncol*, **2010**, 2:3–16.
- Smerdely P, Pitsiavas V, Boyages SC. Evidence that the inhibitory effects of iodide on thyroid cell proliferation are due to arrest of the cell cycle at G0G1 and G2M phases. *Endocrinology*, **1993**, 133:2881–2888.
- Spencer CA, LoPresti JS. Measuring thyroglobulin and thyroglobulin antibody in patients with differentiated thyroid cancer. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, **2008**, 4:223–233.
- St. Germain DL, Galton VA, Hernandez A. Minireview: Defining the roles of the iodothyronine deiodinases: Current concepts and challenges. *Endocrinology*, **2009**, 150:1097–1107.
- Sunthornthepvarakul T, Gottschalk ME, Hayashi Y, Refetoff S. Brief report: Resistance to thyrotropin caused by mutations in the thyrotropin-receptor gene. *N Engl J Med*, **1995**, 332:155–160.
- Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population:

- Implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, **2007**, *92*:4575–4582.
- Takami H. Lithium in the preoperative preparation of Graves' disease. *Int Surg*, **1994**, *79*:89–90.
- Takasu N, Yamada T, Shimizu Y. Generation of H_2O_2 is regulated by cytoplasmic free calcium in cultured porcine thyroid cells. *Biochem Biophys Res Commun*, **1987**, *148*:1527–1532.
- Taurog A, Dorris ML, Doerge DR. Mechanism of simultaneous iodination and coupling catalyzed by thyroid peroxidase. *Arch Biochem Biophys*, **1996**, *330*:24–32.
- Tellez RT, Chacon PM, Abarca CR, *et al.* Long-term environmental exposure to perchlorate through drinking water and thyroid function during pregnancy and the neonatal period. *Thyroid*, **2006**, *15*:963–975.
- Tonacchera M, Pinchera A, Dimida A, *et al.* Relative potencies and additivity of perchlorate, thiocyanate, nitrate, and iodide on the inhibition of radioactive iodide uptake by the human sodium iodide symporter. *Thyroid*, **2004**, *14*: 1012–1019.
- Tuttle RM, Leboeuf R, Martorella AJ. Papillary thyroid cancer: Monitoring and therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am*, **2007**, *36*:753–778.
- Uy HL, Reasner CA, Samuels MH. Pattern of recovery of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis following radioactive iodine therapy in patients with Graves' disease. *Am J Med*, **1995**, *99*:173–179.
- van Wassenae AG, Westera J, Houtzager BA, Kok JH. Ten-year follow-up of children born at <30 weeks' gestational age supplemented with thyroxine in the neonatal period in a randomized, controlled trial. *Pediatrics*, **2005**, *116*:e613–618.
- Visser WE, Friesema EC, Jansen J, Visser TJ. Thyroid hormone transport in and out of cells. *Trends Endocrinol Metab*, **2008**, *19*:50–56.
- Walter MA, Briel M, Christ-Crain M, *et al.* Effects of anti-thyroid drugs on radioiodine treatment: Systematic review and metaanalysis of randomised controlled trials. *BMJ*, **2007**, *334*: 514–520.
- Wolff J. Perchlorate and the thyroid gland. *Pharmacol Rev*, **1998**, *50*:89–105.
- Xie J, Pannain S, Pohlenz J, *et al.* Resistance to thyrotropin (TSH) in three families is not associated with mutations in the TSH receptor or TSH. *J Clin Endocrinol Metab*, **1997**, *82*:3933–3940.
- Yamamoto T, Fukuyama J, Fujiyoshi A. Factors associated with mortality of myxedema coma: Report of eight cases and literature survey. *Thyroid*, **1999**, *9*:1167–1174.
- Yen PM, Ando S, Feng X, *et al.* Thyroid hormone action at the cellular, genomic and target gene levels. *Mol Cell Endocrinol*, **2006**, *246*:121–127.
- Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev*, **2001**, *81*:1097–1142.
- Yoshihara HA, Apriletti JW, Baxter JD, Scanlan TS. Structural determinants of selective thyromimetics. *J Med Chem*, **2003**, *46*:3152–3161.
- Zimmerman MB. Iodine deficiency. *Endocr Rev*, **2009**, *30*: 376–408.
- Zoeller RT, Dowling AL, Vas AA. Developmental exposure to polychlorinated biphenyls exerts thyroid hormone-like effects on the expression of RC3/neurogranin and myelin basic protein messenger ribonucleic acids in the developing rat brain. *Endocrinology*, **2000**, *141*:181–189.

Estrogênios e progestogênios

Ellis R. Levin e
Stephen R. Hammes

Os *estrogênios* e os *progestogênios* são hormônios endógenos que possuem inúmeras ações fisiológicas. Nas mulheres, isso inclui efeitos relativos ao desenvolvimento, ações neuroendócrinas envolvidas no controle da ovulação, preparo cíclico do aparelho reprodutor para a fertilização e implantação, bem como importantes ações no metabolismo dos minerais, carboidratos, proteínas e lipídeos. Nos homens, os estrogênios têm também ações importantes, incluindo efeitos sobre os ossos, a espermatogênese e comportamento. A biossíntese, biotransformação e disposição dos estrogênios e progestogênios são bem conhecidos. Existem dois receptores bem caracterizados para cada hormônio, e há evidências de que os receptores medeiam ações biológicas em ambos os estados tanto sem ligante quanto ligado a hormônios esteroides.

O uso terapêutico dos estrogênios e dos progestogênios reflete, em grande parte, a extensão de suas atividades fisiológicas. Esses agentes são mais comumente usados para o tratamento hormonal da menopausa e para a contracepção, mas os compostos específicos e as doses empregadas nestes dois contextos diferem substancialmente.

Existem também antagonistas dos receptores de estrogênio e de progesterona. Os antiestrogênios são usados principalmente para o tratamento da infertilidade e do câncer de mama que responde a hormônios. Os moduladores seletivos dos receptores de estrogênio (SERMs) que exibem atividades agonista e antagonista seletivas para determinados tecidos mostram-se úteis na prevenção do câncer de mama e da osteoporose. O principal uso dos antiprogestogênios tem sido o abortamento não cirúrgico, embora teoricamente sejam possíveis outros empregos.

Diversas substâncias químicas ambientais, naturais ou sintéticas, mimetizam, antagonizam ou afetam de algum modo as ações dos estrogênios em sistemas de testes experimentais. Desconhece-se o efeito preciso desses agentes nos seres humanos, mas esta é uma área de investigação ativa. As estratégias de quimioterapia do câncer baseadas no bloqueio da função dos receptores de estrogênio e/ou progesterona são consideradas em maior detalhe no Capítulo 63. Estratégias terapêuticas complementares, baseadas na supressão da secreção de

gonadotropinas por agonistas de ação prolongada do hormônio de liberação das gonadotropinas, também são discutidas no Capítulo 63.

História. A natureza hormonal do controle exercido pelo ovário sobre o aparelho reprodutor feminino foi firmemente estabelecida por Knauer em 1900, quando verificou que transplantes de ovário evitavam os sintomas da gonadectomia, e por Halban, que demonstrou a normalização da função e do desenvolvimento sexuais quando as glândulas eram transplantadas. Em 1923, Allen e Doisy desenvolveram um bioensaio para extratos ovarianos com base na análise de esfregaços vaginais de ratas. Frank e colaboradores detectaram, em 1925, um princípio sexual ativo no sangue de porcas no cio, e Loewe e Lange descobriram, em 1926, que a quantidade de hormônio sexual feminino na urina das mulheres variava ao longo do ciclo menstrual. A excreção de estrogênio na urina durante a gestação também foi descrita por Zondek em 1928, o que permitiu a cristalização de um princípio ativo por Butenandt e Doisy, em 1929.

As investigações iniciais já indicavam que o ovário secretava duas substâncias. Beard postulou, em 1897, que o corpo lúteo desempenhava uma função necessária durante a gestação, e Fraenkel demonstrou, em 1903, que a destruição do corpo lúteo em coelhas grávidas causava abortamento. A partir daí, na década de 1930, vários grupos isolaram a progesterona a partir de corpos lúteos de mamíferos.

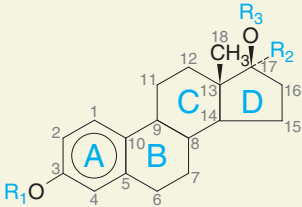
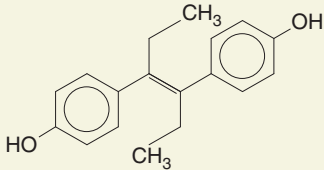
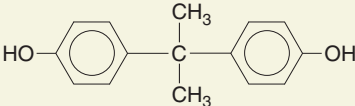
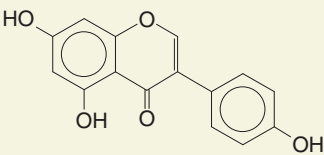
No início da década de 1960, estudos pioneiros, realizados por Jensen e colaboradores, sugeriram a presença de receptores intracelulares para os estrogênios nos tecidos-alvo. Esta foi a primeira demonstração de receptores da superfamília esteroide/tireoide e forneceu as técnicas necessárias para identificar os receptores de outros hormônios esteroides. Um segundo receptor de estrogênio foi identificado em 1996 e denominado *receptor de estrogênio β* (ER β), de modo a distingui-lo do receptor identificado por Jensen e colaboradores, denominado *receptor de estrogênio α* (ER α). Duas isoformas proteicas, A e B, do receptor de progesterona surgem de um único gene mediante o início da transcrição em diferentes promotores. Para as principais referências da literatura sobre a história desse assunto, consultar a 9ª e a 10ª edições deste livro.

ESTROGÊNIOS

Química. Muitos compostos esteroides e não esteroides, alguns dos quais exibidos no Quadro 40-1 e na Figura 40-1, possuem atividade estrogênica. Entre os estrogênios de ocorrência natural, o

Quadro 40-1

Fórmulas estruturais de estrogênios selecionados

ESTROGÊNIOS ESTEROIDES				COMPOSTOS NÃO ESTEROIDES COM ATIVIDADE ESTROGÊNICA
				Dietilestilbestrol 
Derivado	R ₁	R ₂	R ₃	Bisfenol A 
Estradiol	—H	—H	—H	Genisteína 
Valerato de estradiol	—H	—H	$\text{—C(=O)(CH}_2\text{)}_3\text{CH}_3$	
Etinilestradiol	—H	—C≡CH	—H	
Mestranol	—CH ₃	—C≡CH	—H	
Sulfato de estrona	—SO ₃ H	— ^a	=O ^a	
Equilina ^b	—H	— ^a	=O ^a	

^aDesigna uma cetona em C17.
^bTambém contém uma ligação dupla 7, 8.

mais potente em seres humanos, tanto por suas ações mediadas pelo ERα quanto pelo ERβ, é o 17β-estradiol, seguido pela *estrona* e pelo *estriol*. Cada um deles contém um anel fenólico A com um grupo hidroxila no carbono 3 e uma β-OH ou cetona na posição 17 do anel D.

O anel fenólico A é o aspecto estrutural mais importante para a ligação seletiva de alta afinidade a ambos os receptores. A maior parte das substituições alquila no anel A compromete a ligação, embora possam ser toleradas substituições nos anéis C ou D. As substituições etinila na posição C17 geralmente aumentam a potência oral, inibindo o metabolismo hepático de primeira passagem. Modelos dos locais de fixação para os ligandos já foram obtidos em ambos os receptores de estrogênio, mediante estudo das relações entre estrutura e atividade (Harrington e cols., 2003) e análise estrutural (Pike e cols., 2003).

O *dietilestilbestrol* (DES), que é estruturalmente similar ao *estradiol* quando visto na conformação *trans*, liga-se com alta afinidade a ambos os receptores de estrogênio e é tão potente quanto o estradiol na maioria dos ensaios, porém apresenta uma meia-vida muito mais longa. O DES não é mais amplamente usado, mas foi historicamente importante como um estrogênio ativo barato de ação oral.

Há ligantes seletivos para ERα e ERβ disponíveis para estudos experimentais, mas que ainda não são usados terapeuticamente (Harrington e cols., 2003).

Compostos não esteroides com atividades estrogênica e antiestrogênica — incluindo as flavonas, isoflavonas (p. ex.,

genisteína) e derivados do cumestano — ocorrem em plantas e fungos. Agentes sintéticos — incluindo pesticidas (p. ex., *p,p'*-DDT), plasticizantes (p. ex., bisfenol A) e uma variedade de outros produtos químicos industriais (p. ex., bifenilas policloradas) — também têm atividade hormonal ou anti-hormonal. Embora sua afinidade seja relativamente fraca, seu grande número, sua bioacumulação e sua persistência no ambiente suscitaram preocupações acerca de sua possível toxicidade para o homem e os animais selvagens. Há agora preparados, vendidos com ou sem receita, contendo compostos de ocorrência natural similares ao estrogênio das plantas (*i.e.*, fitoestrogênios) (Fitzpatrick, 2003).

Biossíntese. Os estrogênios esteroides têm origem na androstenediona ou testosterona (Figura 40-1) por aromatização do anel A. A reação é catalisada por uma aromatase (CYP19), que usa o fosfato de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADPH) e oxigênio molecular como cossubstratos. Uma flavoproteína ubíqua, a NADPH citocromo P450 redutase, é também essencial. Ambas as proteínas localizam-se no retículo endoplasmático das células da granulosa do ovário, das células testiculares de Sertoli e Leydig, no estroma adiposo, no sinciciotrofoblasto placentário, nos blastocistos antes da implantação, nos ossos, em várias regiões do cérebro e em muitos outros tecidos (Simpson e cols., 2002).

Os ovários são a principal fonte de estrogênio circulante na mulher na pré-menopausa, sendo o estradiol o principal produto secretado.

deficiência de estrogênio diminui o estímulo ao crescimento puberal e retarda a maturação esquelética bem como o fechamento das epífises, de modo que o crescimento linear continua na idade adulta. A deficiência de estrogênio em homens leva à elevação das gonadotropinas, macrorquidismo, aumento dos níveis de testosterona e, em alguns indivíduos, também pode afetar o metabolismo dos carboidratos e lipídeos, assim como a fertilidade (Grumbach e Auchus, 1999).

Controle neuroendócrino do ciclo menstrual. O ciclo menstrual é controlado por uma cascata neuroendócrina que envolve o hipotálamo, a hipófise e os ovários

(Figura 40-2). Um oscilador ou “relógio” neuronal no hipotálamo dispara em intervalos que coincidem com os surtos de secreção de hormônio liberador de gonadotropina (GnRH) para o interior da vasculatura portal hipotalâmico-hipofisária (Capítulo 38). O GnRH interage com o seu receptor cognato nos gonadotrofos da hipófise, para causar a liberação de hormônio luteinizante (LH) e de hormônio foliculo-estimulante (FSH). A frequência dos pulsos de GnRH, que varia nas diferentes fases da ciclo menstrual, controla a síntese relativa das subunidades β particulares ao FSH e LH.

As gonadotropinas (LH e FSH) regulam o crescimento e a maturação do folículo de Graaf no ovário, bem

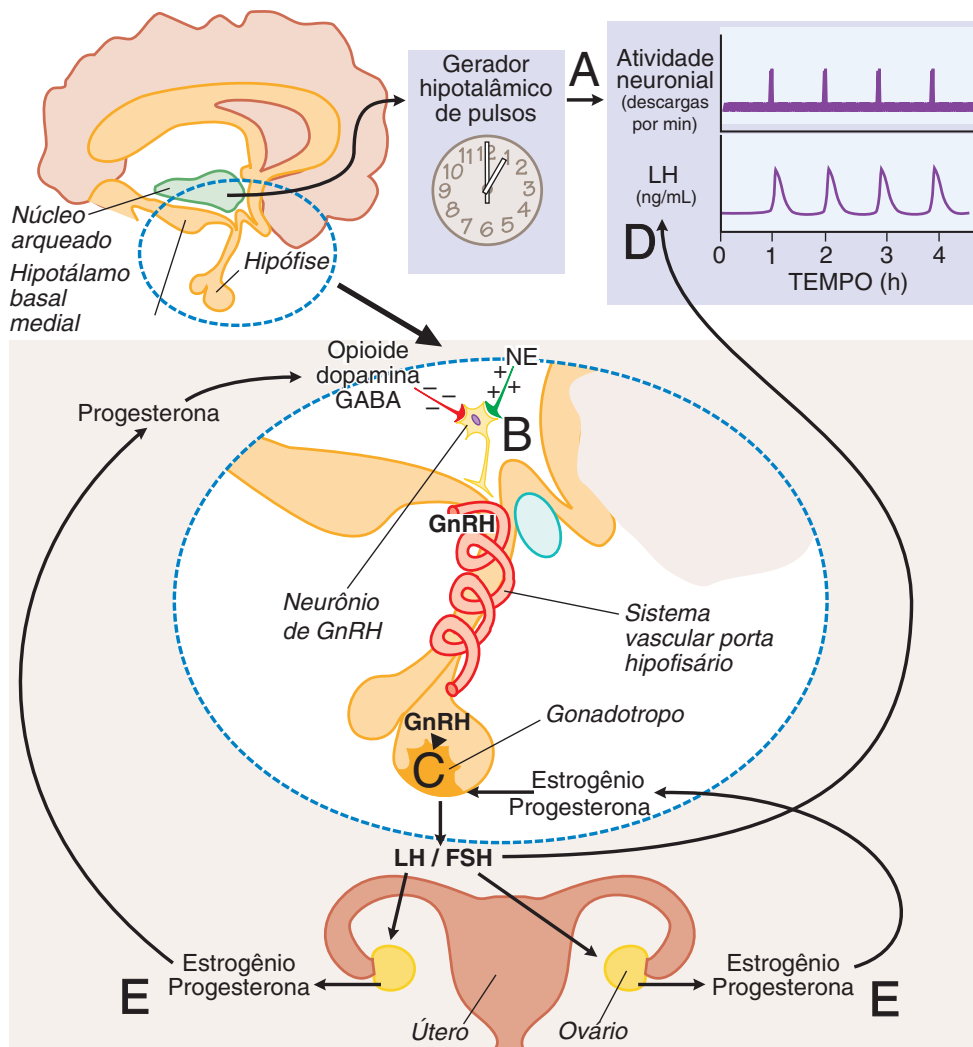


Figura 40-2 Controle neuroendócrino da secreção de gonadotropinas no sexo feminino. O gerador hipotalâmico de pulsos, localizado no núcleo arqueado do hipotálamo, funciona como um “relógio” neuronal que dispara em intervalos horários regulares (A). Isso resulta na liberação periódica, a partir de neurônios contendo GnRH, do hormônio de liberação das gonadotropinas (GnRH) para dentro do sistema vascular porta hipotalâmico-hipofisário (B). Os neurônios de GnRH (B) recebem aferências inibitórias de neurônios opióides, de dopamina e de GABA, bem como aferências estimulatórias de neurônios noradrenérgicos (NE, norepinefrina). Os pulsos de GnRH desencadeiam a liberação intermitente dos hormônios luteinizante (LH) e foliculo-estimulante (FSH) a partir dos gonadotrofos hipofisários (C), resultando no perfil plasmático pulsátil (D). O FSH e LH regulam a produção ovariana de estrogênio e de progesterona, que exercem controle por retroalimentação (E). (Ver o texto e a Figura 40-3 para detalhes adicionais.)

como a produção, por parte do ovário, do estrogênio e da progesterona que exercem regulação por retroalimentação sobre a hipófise e o hipotálamo.

Como a liberação de GnRH é intermitente, a secreção de LH e FSH é pulsátil. A *frequência* do pulso é determinada pelo “relógio” natural (Figura 40-2), denominado *gerador hipotalâmico de pulsos de GnRH* (Knobil, 1981), mas a quantidade de gonadotropina liberada em cada pulso (*i.e.*, a *amplitude* do pulso) é em grande parte controlada pelas ações dos estrogênios e da progesterona sobre a hipófise. A natureza intermitente, *pulsátil*, da liberação do hormônio é essencial à manutenção dos ciclos menstruais ovulatórios normais, visto que a infusão constante de GnRH interrompe a liberação de gonadotropina e a produção de esteroides pelo ovário (Capítulo 38). O neuropeptídeo kisspeptina-1, que é liberado do núcleo periventricular anteroventral e do núcleo arqueado do hipotálamo, pode regular a pulsabilidade do GnRH através de seu receptor acoplado à proteína G, GPR54, expresso em neurônios de GnRH. Mutações de inativação em GPR54 foram associadas ao hipogonadismo hipogonadotrófico (Seminara, 2006)

Embora o mecanismo preciso de regulação temporal da liberação de GnRH (*i.e.*, a frequência do pulso) seja incerto, as células hipotalâmicas parecem ter uma habilidade intrínseca de liberar GnRH de modo episódico. O padrão global de liberação de GnRH é provavelmente regulado pela interação de tais mecanismos intrínsecos com aferências sinápticas extrínsecas, oriundas de neurônios que secretam opioides e catecolaminas, assim como de neurônios GABAérgicos (Figura 40-2). Os esteroides ovarianos, principalmente a progesterona, regulam a frequência de liberação de GnRH, mas os mecanismos celulares e moleculares desta regulação não estão totalmente elucidados. Algumas células secretoras de GnRH possuem receptores de esteroides imunorreativos. Algumas células nervosas que formam sinapse com os neurônios secretores de GnRH também contêm receptores de esteroides, e as células gliais vizinhas podem conter receptores de estrogênio e de progesterona. Assim, os esteroides podem, direta ou indiretamente, modular a função neuronal relativa ao GnRH.

Na puberdade, o gerador de pulsos é ativado e estabelece os perfis cíclicos dos hormônios hipofisários e ovarianos. Embora não seja inteiramente conhecido, o mecanismo de ativação pode envolver elevações dos níveis circulantes do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF)-1 e de leptina, esta última agindo para inibir o neuropeptídeo Y (NPY) no núcleo arqueado, de modo a minimizar um efeito inibitório sobre os neurônios de GnRH.

A Figura 40-3 mostra um diagrama dos perfis de gonadotropina e dos níveis dos esteroides gonadais no ciclo menstrual. Os níveis plasmáticos “médios” de LH ao longo de todo o ciclo são mostrados no painel A da Figura 40-3; os insertos ilustram com mais detalhes os padrões pulsáteis de LH durante as fases proliferativa e secretória. Os níveis médios de LH são similares durante toda a fase inicial (folicular) e a tardia (lútea) do ciclo, mas a frequência e amplitude dos pulsos de LH são bastante diferentes nas duas fases. Este padrão característico

das secreções hormonais resulta de complexos mecanismos de retroalimentação positiva e negativa (Hotchkiss e Knobil, 1994).

Na fase folicular inicial do ciclo, ocorre o seguinte: (1) o gerador de pulsos produz, com uma frequência de cerca de um a cada hora, surtos de atividade neuronal que correspondem aos pulsos de secreção de GnRH, (2) estes pulsos determinam uma correspondente liberação pulsátil de LH e de FSH a partir dos gonadotrofos da hipófise, e (3) o FSH, em particular, faz com que o folículo de Graaf amadureça e secrete estrogênio. Os efeitos dos estrogênios sobre a hipófise neste momento são inibitórios e fazem declinar a quantidade de LH e FSH liberados pela hipófise (*i.e.*, a amplitude do pulso de LH diminui), de modo que os níveis de gonadotropina gradualmente caem, como visto na Figura 40-3. A inibina produzida pelo ovário também exerce uma retroalimentação negativa, de modo a diminuir seletivamente neste momento o FSH sérico (Capítulo 38). A ativina e a follistatina, dois outros peptídeos liberados pelo ovário, também podem regular, em menor extensão, a produção e a secreção de FSH, embora seus níveis não variem de modo significativo durante o ciclo menstrual.

Na metade do ciclo, o nível de estradiol sérico ultrapassa o limiar de 150-200 pg/mL durante ~36 h. Esta elevação persistente do estrogênio não inibe mais a liberação de gonadotropina, mas exerce um breve efeito de retroalimentação positiva sobre a hipófise, de modo a desencadear o surto pré-ovulatório de LH e FSH. Tal efeito envolve principalmente alteração das respostas da hipófise ao GnRH. Em algumas espécies, os estrogênios também podem exercer efeito positivo sobre os neurônios hipotalâmicos, o que contribui para um “surto” de liberação de GnRH na metade do ciclo; isso não está comprovado em seres humanos. A progesterona pode contribuir para o surto de LH da metade do ciclo.

O surto de gonadotropinas na metade do ciclo estimula a ruptura folicular e a ovulação em 1-2 dias. Então, o folículo rompido transforma-se no corpo lúteo, que produz, sob a influência do LH durante a segunda metade do ciclo, grandes quantidades de progesterona e quantidades menores de estrogênio. Na ausência de gestação, o corpo lúteo para de funcionar, o nível de esteroide cai, e a menstruação ocorre. Quando o nível de esteroides cai, o gerador de pulsos retorna ao padrão de disparos característico da fase folicular, todo o sistema se reinicializa, e um novo ciclo ovariano ocorre.

A regulação da frequência e amplitude da secreção de gonadotropina pelos esteroides pode ser resumida desta forma: os estrogênios agem primariamente sobre a hipófise para controlar a amplitude dos pulsos de gonadotropina e também podem contribuir para a amplitude dos pulsos de GnRH secretado pelo hipotálamo.

Na fase folicular do ciclo, os estrogênios inibem a liberação de gonadotropina, mas têm na metade do ciclo breve ação estimulatória que aumenta a quantidade liberada e causa o surto de LH. A progesterona, agindo sobre o hipotálamo, exerce a maior parte do controle sobre a frequência da liberação de LH; diminui a taxa de disparo do gerador hipotalâmico de pulsos, uma ação tida como amplamente mediada por neurônios opioides inibitórios (contendo receptores de progesterona) que fazem sinapse com os neurônios de GnRH. A progesterona também exerce um efeito direto sobre a hipófise para impedir as ações inibitórias dos estrogênios e intensificar, desse modo, a quantidade de LH liberado (*i.e.*, para aumentar a amplitude dos pulsos de LH). Estes efeitos de retroalimentação dos esteroides, acoplados à atividade intrínseca do gerador hipotalâmico de pulsos de GnRH, produzem pulsos de LH relativamente frequentes e de

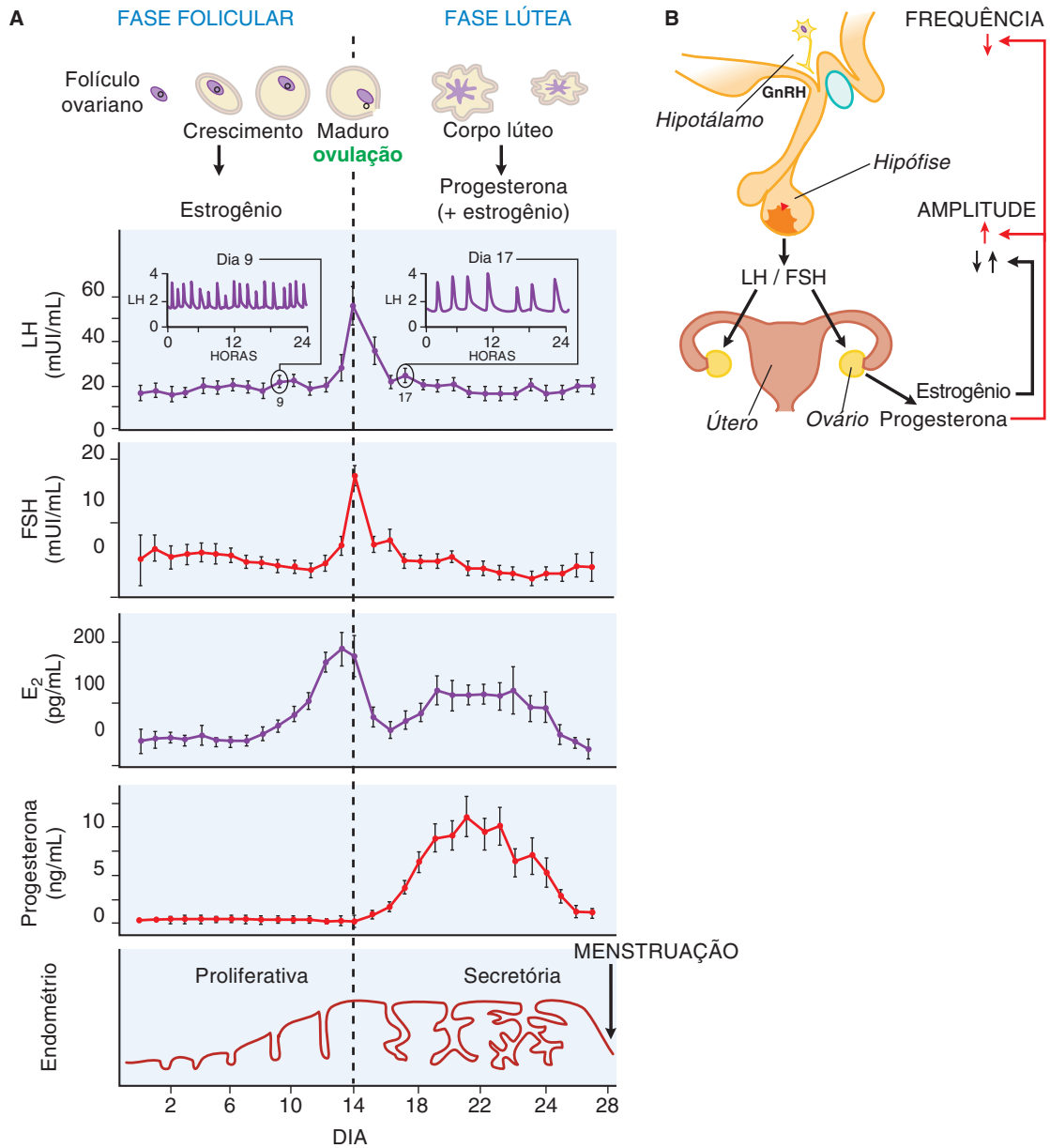


Figura 40-3 Relações hormonais no ciclo menstrual humano.

A. Valores médios diários de LH, FSH, estradiol (E₂) e progesterona em amostras plasmáticas de mulheres com ciclos menstruais normais de 28 dias. As alterações no folículo ovariano (*acima*) e no endométrio (*abaixo*) estão também ilustradas esquematicamente. A obtenção frequente de amostras de plasma revela padrões pulsáteis na liberação de gonadotropinas. Estão ilustrados esquematicamente os perfis característicos da fase folicular (dia 9, parte à esquerda) e da fase lútea (dia 17, parte à direita). Tanto a frequência (o número de pulsos a cada hora) quanto a amplitude (a extensão com que se altera a liberação do hormônio) dos pulsos variam ao longo do ciclo. (Redesenhada com permissão de Thorneycroft e cols., 1971. Copyright © Elsevier).

B. Principais efeitos reguladores dos esteroides ovarianos sobre a função hipotálamo-hipofisária. O estrogênio diminui a quantidade liberada dos hormônios folículo-estimulante (FSH) e luteinizante (LH) (*i.e.*, a amplitude do pulso de gonadotropinas) durante a maior parte do ciclo e desencadeia um surto de liberação de LH apenas na metade do ciclo. A progesterona diminui a frequência da liberação de GnRH pelo hipotálamo, reduzindo deste modo a frequência dos pulsos de gonadotropina plasmática. A progesterona também aumenta a quantidade liberada de LH (*i.e.*, a amplitude do pulso) durante a fase lútea do ciclo.

pequena amplitude na fase folicular do ciclo e menos frequentes e de maior amplitude na fase lútea. Estudos em camundongos com genes suprimidos indicam que o ERα (Hewitt e Korach, 2003) e o receptor de progesterona PR-A (Conneely e cols., 2002) medeiam as principais ações dos estrogênios e progestogênios, respectivamente, sobre o eixo hipotálamo-pituitário.

No sexo masculino, a testosterona regula o eixo gonadal hipotálamo-pituitário nos níveis hipotálamo e pituitário, e seu efeito de retroalimentação negativa é, em alto grau, mediado por estrogênios formados por aromatização. Assim, a administração de estrogênio exógeno diminui os níveis de LH e testosterona nos homens, e os antiestrogênios, como o *clomifeno*, causam elevação

do LH sérico que pode ser usada para avaliar o eixo reprodutivo do homem.

Quando os ovários são removidos ou cessam de funcionar, há superprodução de FS e LH, excretados na urina. Medir o LH plasmático ou urinário é útil para avaliar a função hipofisária e a eficácia das doses terapêuticas de estrogênio. Embora venham também a declinar com a administração de estrogênio, os níveis de FSH não retornam ao normal em decorrência da produção de inibina pelo ovário (Capítulo 38). Por conseguinte, não é clinicamente útil medir os níveis de FSH para monitorar a eficácia do tratamento hormonal. Os aspectos adicionais das ações e da regulação da secreção da gonadotropina são discutidos nos Capítulos 38 e 66.

Efeitos dos esteroides gonadais cíclicos sobre o aparelho reprodutor. As alterações cíclicas da produção de estrogênio e progesterona pelos ovários regulam os eventos correspondentes nas tubas uterinas, útero, cérvix e vagina. Fisiologicamente, estas alterações preparam o útero para a implantação, sendo essencial à gravidez que tais eventos ocorram nesses tecidos no momento próprio. Se não ocorre a gravidez, o endométrio é eliminado sob a forma de fluxo menstrual.

O útero é composto de um endométrio e de um miométrio. O endométrio contém um epitélio que reveste a cavidade uterina e um estroma subjacente; o miométrio é o componente muscular liso responsável pelas contrações uterinas. Estas camadas celulares, as tubas uterinas, a cérvix e a vagina exibem um conjunto característico de respostas ao estrogênio e às progestinas. As alterações tipicamente associadas à menstruação ocorrem em grande parte no endométrio (Figura 40-3).

A superfície luminal do endométrio é composta de uma camada de células secretórias epiteliais colunares simples e ciliadas em continuidade com a abertura de inúmeras glândulas que atravessam o estroma subjacente até o limite com o miométrio. A fertilização ocorre normalmente nas tubas uterinas, de modo que a ovulação, o transporte do ovo fertilizado ao longo da tuba uterina e o preparo da superfície do endométrio devem ser bem coordenados no tempo, para que a implantação seja bem sucedida.

O estroma endometrial é uma camada de tecido conjuntivo altamente celular, contendo uma variedade de vasos sanguíneos que sofrem alterações cíclicas associadas à menstruação. As células predominantes são fibroblastos, mas macrófagos, linfócitos e outros tipos celulares residentes e migratórios estão também presentes.

A menstruação marca o começo do ciclo menstrual. Durante a fase folicular (ou proliferativa) do ciclo, o estrogênio dá início à reconstrução do endométrio, estimulando a proliferação e a diferenciação. Podem-se observar várias mitoses, a espessura da camada aumenta, e ocorrem alterações características nas glândulas e nos vasos sanguíneos. Em roedores, o ER α medeia os efeitos uterotrópicos dos estrogênios (Hewitt e Korach, 2003). A resposta endometrial global envolve a expressão, mediada por estrogênio e progesterona, dos fatores de crescimento peptídeos e seus receptores, genes do ciclo celular e outros sinais reguladores. Uma importante resposta do endométrio e de outros tecidos ao estrogênio é a indução do receptor de progesterona (PR), o que permite às células responderem a este hormônio durante a segunda metade do ciclo.

Na fase lútea (ou secretória) do ciclo, a elevação da progesterona limita o efeito proliferativo sobre o endométrio, estimulando a diferenciação. Os principais efeitos incluem o estímulo às secreções epiteliais importantes à implantação do blastocisto e o característico crescimento dos vasos sanguíneos endometriais, observado nesta ocasião. Em modelos animais, os referidos efeitos são mediados

pelo PR-A (Conneely e cols., 2002). Por isso, a progesterona é importante no preparo para a implantação e para as alterações que têm lugar no local da implantação (*i.e.*, a resposta da decídua). Há uma estreita “janela de implantação”, que abrange os dias 19-24 do ciclo endometrial, quando as células epiteliais do endométrio estão receptivas à implantação do blastocisto. Como o estado do endométrio é regulado por estrogênios e progestinas, a eficácia de alguns contraceptivos pode dever-se em parte à produção de uma superfície endometrial não receptiva à implantação. Se não há gravidez, a interrupção da secreção de LH faz regredir o corpo lúteo, os níveis de estrogênio e progesterona caem, e o endométrio é eliminado (Figura 40-3).

Se ocorre a implantação, a gonadotropina coriônica humana (hCG) (Capítulo 38), produzida inicialmente pelo trofoblasto e mais tarde pela placenta, interage com o receptor de LH no corpo lúteo para manter a síntese do hormônio esteroide durante os estágios iniciais da gestação. Nos estágios tardios, a própria placenta torna-se o principal local de síntese do estrogênio e da progesterona.

Os estrogênios e a progesterona possuem efeitos importantes sobre a tuba uterina, o miométrio e o colo do útero. No tuba uterina, os estrogênios estimulam a proliferação e a diferenciação, enquanto a progesterona inibe estes processos. Do mesmo modo, os estrogênios aumentam e a progesterona diminui a contratilidade muscular das tubas, o que afeta o tempo de trânsito do ovo para o útero. Os estrogênios aumentam a quantidade e o teor de água do muco cervical, de modo a facilitar a penetração dos espermatozoides na cérvix, ao passo que a progesterona geralmente tem efeitos opostos. Os estrogênios favorecem as contrações rítmicas do miométrio uterino e a progesterona as diminui. Estes efeitos são fisiologicamente importantes e podem também desempenhar um papel nas ações de alguns contraceptivos.

Efeitos metabólicos. Os estrogênios afetam muitos tecidos e possuem várias ações metabólicas nos seres humanos e em animais. Em muitos casos, não está claro se os efeitos resultam diretamente das ações do hormônio sobre o tecido em questão ou se são secundários às ações em outros locais. Muitos tecidos não relacionados ao aparelho reprodutor, incluindo os ossos, o endotélio vascular, o fígado, o SNC, o sistema imune, o trato gastrointestinal (GI) e o coração, expressam baixos níveis dos receptores de estrogênios, e a razão entre ER α e ER β varia especificamente conforme a célula. Muitos efeitos metabólicos dos estrogênios resultam diretamente de eventos mediados por receptores nos órgãos afetados. Esses efeitos dos estrogênios sobre determinados aspectos do metabolismo mineral, dos lipídeos, bem como dos carboidratos e proteínas são particularmente importantes ao entendimento de suas ações farmacológicas.

Os estrogênios possuem efeitos positivos sobre a massa óssea (revisto por Riggs e cols., 2002). O osso é continuamente remodelado, em locais denominados *unidades de remodelagem óssea*, pela ação reabsortiva dos osteoclastos e ação formadora de osso dos osteoblastos (Capítulo 61). A manutenção da massa óssea total requer taxas iguais de formação e reabsorção, como ocorre no início da idade adulta (18-40 anos de idade); depois disso, a reabsorção predomina. Os osteoclastos

e osteoblastos expressam ER α e ER β , dos quais o primeiro desempenha aparentemente um papel maior. O osso também expressa receptores de androgênio e progesterona. Supõe-se, com base em modelos animais, que no osso predominam as ações do ER α . Os estrogênios regulam diretamente os osteoblastos e aumentam a síntese do colágeno tipo I, osteocalcina, osteopontina, osteonectina, fosfatase alcalina e de outros marcadores da diferenciação dos osteoblastos. Os estrogênios também aumentam a sobrevivência dos osteócitos, inibindo a apoptose. Entretanto, o principal efeito dos estrogênios é diminuir o número e a atividade dos osteoclastos. Grande parte das ações dos estrogênios sobre os osteoclastos parece dar-se pela alteração de sinais, mediados por citocinas (tanto parácrinas quanto autócrinas), oriundos dos osteoblastos. Os estrogênios diminuem a produção, por parte dos osteoblastos e das células do estroma, das citocinas estimulantes dos osteoclastos interleucina (IL)-1, IL-6 e fator de necrose tumoral (TNF)- α , e aumentam a produção de IGF-1, da proteína morfogênica óssea (BMP)-6, bem como do fator de crescimento e transformação (TGF)- β , que têm propriedades antirreabsortivas (revisto por Spelsberg e cols., 1999). Os estrogênios também aumentam a produção, por parte dos osteoblastos, da citocina osteoprotegerina (OPG), um membro solúvel, não ligado à membrana, da superfamília do TNF (Capítulo 44). A OPG atua como um receptor “chamariz”, antagonizando a ligação do ligante da OPG (OPG-L) a seu receptor (denominado RANK ou receptor ativador do NF- κ B) e impedindo a diferenciação dos precursores dos osteoclastos em osteoclastos maduros. Os estrogênios aumentam a apoptose dos osteoclastos, diretamente ou elevando a OPG. Em modelos animais, os estrogênios têm efeitos antiapoptóticos sobre os osteoblastos e osteócitos, ação que pode ser mediada por mecanismos de transdução de sinais rápidos (Kousteni e cols., 2002; Levin, 2008). Os estrogênios afetam o crescimento ósseo e o fechamento das epífises em ambos os sexos. A importância do estrogênio no esqueleto masculino é ilustrada pela descrição de um homem que tinha ER totalmente deficiente, osteoporose, epífises não fusionadas, aumento da taxa de renovação óssea e retardo da idade óssea (Smith e cols., 1994), bem como pela observação de que a osteoporose idiopática masculina está associada à redução da expressão de ER α tanto nos osteócitos quanto nos osteoblastos (Braidman e cols., 2000).

Os estrogênios exercem muitos efeitos sobre o metabolismo dos lipídeos; seus efeitos sobre a lipoproteína sérica e sobre os níveis de triglicerídeos são do maior interesse (Walsh e cols., 1994). Em geral, os estrogênios elevam levemente os triglicerídeos séricos e reduzem ligeiramente os níveis séricos de colesterol total. Mais importante, eles elevam os níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL) e reduzem os níveis de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e de lipoproteína A

(LPA) (Capítulo 31). Essa alteração benéfica da razão entre HDL e LDL constitui um efeito atraente do tratamento com estrogênio de mulheres na pós-menopausa. As conclusões iniciais de dois grandes ensaios clínicos — o *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study*, ou HERS (Hulley e cols., 1998) e o *Women's Health Initiative ou WHI* (Anderson e cols., 2004; Rossouw e cols., 2002;) — foram de que os esquemas de estrogênio/progestina ou de estrogênio isolado *não oferecem qualquer proteção contra a doença cardiovascular*. Entretanto, um novo exame dos dados em mulheres submetidas a reposição hormonal em 10 anos após a menopausa mostrou uma redução de 32% no infarto do miocárdio (ataque cardíaco).

Em concentrações relativamente altas, os estrogênios possuem atividade antioxidante e podem inibir a oxidação das LDL ao afetar a superóxido dismutase. A administração prolongada de estrogênio está associada a uma redução da renina plasmática, da enzima conversora de angiotensinogênio e da endotelina-1; a expressão do receptor AT1 para a angiotensina II também está reduzida. As ações do estrogênio sobre a parede vascular incluem o aumento da produção de óxido nítrico (NO), que ocorre em minutos através de um mecanismo que envolve a ativação da Akt (proteínocinase B) (Simoncini e cols., 2000), a indução de uma NO sintase e o aumento da produção de prostaciclina. Todas essas alterações promovem vasodilatação. Os estrogênios também promovem o crescimento das células endoteliais, ao mesmo tempo que inibem a proliferação das células do músculo liso.

A presença de receptores de estrogênio no fígado sugere que os efeitos benéficos do estrogênio sobre o metabolismo das lipoproteínas são devidos, parcialmente, a ações hepáticas diretas, embora outros locais de ação não possam ser excluídos. Os estrogênios também alteram a composição da bile, aumentando a secreção de colesterol e reduzindo a secreção de ácido biliar. Isso resulta em maior saturação da bile com colesterol e parece ser a origem do aumento na formação de cálculos biliares em algumas mulheres que recebem estrogênios. O declínio na biossíntese de ácidos biliares pode contribuir para a menor incidência de câncer de cólon em mulheres que recebem tratamento combinado com estrogênio-progestina. Em geral, os estrogênios aumentam os níveis plasmáticos da globulina de ligação ao cortisol, da globulina de ligação à tiroxina e da globulina de ligação aos hormônios sexuais (SHBG), que se liga tanto aos androgênios quanto aos estrogênios. A deficiência de ER α ou a deficiência da enzima aromatase em camundongos estão associadas a um comprometimento da tolerância à glicose e de outros elementos da síndrome metabólica, devido a um aumento da resistência à insulina (Simpson, 2003).

Os estrogênios alteram algumas vias metabólicas que afetam a cascata da coagulação (Mendelsohn e Karas, 1999). Os efeitos sistêmicos incluem alterações na produção hepática das proteínas plasmáticas. Os estrogênios causam um pequeno aumento dos fatores de coagulação II, VII, IX, X e XII, bem como redução dos fatores de anticoagulação, a proteína C, proteína S e antitrombina III (Capítulo 30). As vias fibrinolíticas também são afetadas, e vários estudos sobre mulheres tratadas com estrogênio isolado ou combinado a uma progestina já demonstraram a redução dos níveis de proteína, o inibidor do ativador de plasminogênio 1 (PAI-1), com aumento concomitante na fibrinólise (Koh e cols., 1997). Assim, os estrogênios aumentam as vias tanto da coagulação quanto fibrinolítica, podendo o desequilíbrio dessas duas atividades opostas causar efeitos adversos.

Receptores de estrogênio

Os estrogênios exercem seus efeitos através de sua interação com membros de uma superfamília de receptores nucleares. Os dois genes para os receptores de estrogênio localizam-se em cromossomos distintos: o ESR1 codifica o ER α , enquanto o ESR2 codifica o ER β . Ambos os ER são fatores de transcrição nucleares dependentes de estrogênio, com diferentes distribuições nos tecidos e efeitos que regulam a transcrição de uma ampla variedade de genes alvo (revisto por Hanstein e cols., 2004). Foram desenvolvidos ligantes que discriminam entre ER α e ER β (Harrington e cols., 2003), mas que ainda não estão em uso clínico. Tanto o ER α quanto o ER β derivam de múltiplas isoformas de mRNA em decorrência do uso de diferentes promotores e de junção (*splicing*) alternativa (revisto por Kos e cols., 2001; Lewandowski e cols., 2002). As sequências globais dos aminoácidos de ambos os ER humanos são 44% idênticas, e eles compartilham a estrutura de domínio comum aos membros dessa família. O receptor de estrogênio divide-se em seis domínios funcionais: o domínio A/B NH₂-terminal contém o segmento de função de ativação 1 (AF-1), capaz de ativar a transcrição independentemente do ligante; o domínio C altamente conservado compreende o domínio de ligação ao DNA, que contém quatro cisteínas dispostas em dois dedos de zinco; o domínio D, frequentemente chamado “região da dobradiça”, contém o sinal de localização nuclear; e o domínio E/F, cujas múltiplas funções incluem a ligação com o ligante, a dimerização e a transativação dependente do ligante mediada pelo domínio AF-2. Existem diferenças significativas entre as duas isoformas do receptor nos domínios de ligação ao ligante e em ambos os domínios de transativação. O ER β humano não parece conter um domínio funcional AF-1. Os receptores parecem ter funções biológicas distintas e respondem diferentemente a vários compostos estrogênicos (Kuiper e cols., 1997). Entretanto, a alta homologia de seus domínios de ligação ao DNA sugere que ambos os receptores reconhecem sequências similares de DNA e que, portanto, regulam muitos dos mesmos genes alvo.

O ER α , o primeiro a ser descoberto, é expresso mais abundantemente no aparelho reprodutor feminino — em especial no útero, na vagina e nos ovários — bem como nas glândulas mamárias, no hipotálamo, nas células endoteliais e no músculo liso vascular. O ER β é mais altamente expresso na próstata e nos ovários, com menor expressão nos pulmões, no encéfalo, nos ossos e na vasculatura. Muitas células expressam igualmente ER α e ER β , que podem formar homo ou heterodímeros. Ambas as formas são expressas no câncer de mama, embora se acredite que o ER α seja a forma predominante responsável pela regulação do crescimento (Capítulo 63). Quando coexpresso com o ER α , o ER β pode inibir a ativação da transcrição mediada pelo ER α em muitos casos (Hall e McDonnell, 1999). Já foram identificadas variantes polimórficas de ER, mas as tentativas de correlacionar polimorfismos específicos com a frequência do câncer de mama (Han e cols., 2003), a massa óssea (Kurabayashi e cols., 2004), o câncer endometrial (Weiderpass e

cols., 2000) ou a doença cardiovascular (Herrington e Howard, 2003) tiveram resultados contraditórios.

Um receptor clonado acoplado à proteína G, o GPR30, também parece interagir com os estrogênios em alguns sistemas celulares, e sua participação nos efeitos rápidos do estrogênio constitui uma ideia atraente. Entretanto, quatro cepas de camundongos nocaute (KO) para GPR30 revelam dados inconsistentes com poucos fenótipos de estresse ou de desenvolvimento, e não há nenhuma superposição consistente desses modelos com fenótipos KO ER α e ER β . Pode existir uma interação/comunicação transversal entre o ER α e o GPR30 localizado na membrana em algumas células cancerosas, porém falta uma confirmação *in vivo* (Lewin, 2008; Olde e cols., 2009).

Mecanismos de ação

Ambos os receptores de estrogênios (ERs) são fatores de transcrição ativados por ligando que aumentam ou diminuem a transcrição de genes alvo (Figura 40-4). Após penetrar a célula por difusão passiva através da membrana plasmática, o hormônio liga-se a um ER no núcleo. O ER existe no núcleo como um monômero inativo ligado à proteína 90 (HSP90) de choque térmico. Há, mediante a ligação com estrogênio, uma alteração da conformação do ER que faz com que o receptor se dissocie das proteínas de choque térmico e que causa a dimerização do receptor, elevando a afinidade e a velocidade da ligação do receptor com o DNA (Cheskis e cols., 1997). Dependendo do complemento do receptor em determinada célula, podem ser produzidos homodímeros de ER α ou ER β e heterodímeros de ER α /ER β . O conceito de alterações mediadas por ligando na conformação do ER é fundamental para que se possam compreender os mecanismos de ação dos agonistas e antagonistas do estrogênio. O dímero de ER liga-se aos elementos de resposta ao estrogênio (ERE), localizados tipicamente na região do promotor dos genes-alvo contendo a sequência consenso GGTCANNNTGACC, mas várias sequências similares podem agir como elementos de resposta ao estrogênio em contextos específicos em relação ao promotor. O tipo de ERE com o qual os ER interagem também regula a estrutura tridimensional do receptor ativado (Hall e cols., 2002).

O complexo ER/DNA recruta uma cascata de coativadores e de outras proteínas para a região do promotor do gene alvo (Figura 40-4B). Três famílias de proteínas interagem com os ER. A primeira tem a capacidade de modificar a estrutura do nucleossomo, seja de maneira dependente de ATP, como a SWI/Snf, seja pela atividade de histona metiltransferase (HMT), como as proteínas PRMT1. A segunda família compreende as proteínas p160/SRC e inclui SRC-1 (coativador 1 do receptor esteroide), SRC-2 e SRC-3. A terceira família inclui a proteína p300/CBP (proteína de ligação ao elemento de resposta ao AMP cíclico), coativadores que são alvos de várias cascatas de transdução de sinal e que podem integrar as funções de diversas vias com o aparelho

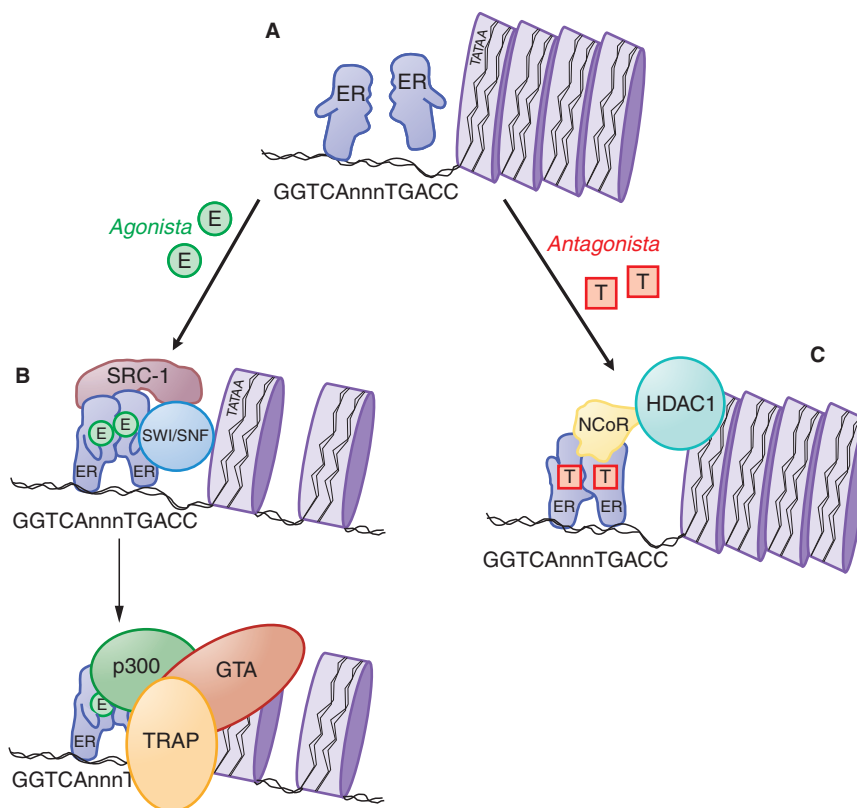


Figura 40-4 Mecanismo molecular de ação do receptor nuclear de estrogênio. **A.** O receptor de estrogênio (ER) sem ligante existe no interior do núcleo sob a forma de um monômero. **B.** Agonistas como o 17 β -estradiol (E) ligam-se ao ER, provocando uma alteração da conformação controlada pelo ligante, que facilita a dimerização e a interação com as sequências específicas do elemento de resposta dos estrogênios (ERE) no DNA. O complexo ER-DNA recruta coativadores como SWI/SNF, que modificam a estrutura da cromatina, e coativadores como o coativador-1 do receptor de esteroide (SRC-1), dotado de atividade de histona acetiltransferase (HAT), que altera ainda mais a estrutura da cromatina. Essa remodelagem facilita a troca das proteínas recrutadas, de tal modo que outros coativadores (p. ex., p300 e o complexo TRAP) associam-se ao promotor do gene alvo, e ocorre recrutamento de proteínas que compõem o aparelho geral de transcrição (GTA), com síntese subsequente de mRNA. **C.** Antagonistas como o tamoxifeno (T), também ligam-se ao ER, mas produzem uma conformação diferente do receptor. A conformação induzida pelo antagonista também facilita a dimerização e a interação com o DNA, porém um conjunto diferente de proteínas, denominadas correpssoras, como o correpssor do receptor nuclear de hormônio (NcoR), é recrutado para o complexo. O NcoR recruta ainda outras proteínas, como a histona desacetilase I (HDAC1), que atuam sobre proteínas histonas para estabilizar a estrutura do nucleossomo e prevenir a interação com o GTA.

transcricional basal. Os ER ligados a agonistas parecem recrutar inicialmente os membros SWI/Snf e HMT, que modificam a estrutura do nucleossomo e facilitam o subsequente recrutamento dos membros p160 e das proteínas p300 (Metivier e cols., 2003). Os coativadores e proteínas p300 têm atividade de histona acetiltransferase (HAT). A acetilação das histonas altera ainda mais a estrutura da cromatina na região do promotor dos genes alvo, permitindo que as proteínas constituam o aparelho geral de transcrição, para montar e iniciar a transcrição.

A interação dos ERs com os antagonistas também promove dimerização e ligação ao DNA. Entretanto, um antagonista produz no ER uma conformação diferente daquela do receptor ocupado por um agonista (Smith e O'Malley, 2004; Wijayarathne e cols., 1999). A conformação induzida pelo antagonista facilita a ligação de correpssores, como NCoR/SMRT (correpssor do receptor nuclear de hormônio/mediador silenciador dos receptores retinoide e tireoide) (Figura 40-4C). O complexo

correpssor/ER recruta, então, outras proteínas com atividade de histona desacetilase, como HDAC1. A desacetilação das histonas altera a conformação da cromatina e reduz a capacidade do aparelho geral de transcrição de formar complexos de iniciação.

Além de coativadores e correpssores, o ER α e o ER β podem interagir fisicamente com outros fatores de transcrição, como Sp1 (Saville e cols., 2000) ou AP-1 (Paech e cols., 1997), e estas interações proteína a proteína constituem um mecanismo de ação alternativo. Em tais circunstâncias, os complexos formados entre ER e ligando interagem com Sp1 e AP-1 que já estão ligados aos seus elementos reguladores específicos, de tal modo que o complexo ER não interage diretamente com um ERE, o que explica por que os estrogênios são capazes de regular genes que carecem de um ERE de consenso. As respostas a agonistas e antagonistas mediadas por estas interações proteína a proteína são também específicas para a isoforma do ER e para o promotor. Por exemplo, o 17 β -estradiol induz à transcrição de um gene alvo controlado por um local AP-1 na presença de um complexo ER α /AP-1, mas inibe

a transcrição na presença de um complexo ER β /AP-1. De modo contrário, os antiestrogênicos são potentes ativadores dos complexos ER β /AP-1, mas não de complexos ER α /AP-1.

Outros sistemas de sinalização podem ativar os ER nucleares por mecanismos independentes do ligando. A fosforilação do ER α em uma serina 118 pela MAP cinase ativa o receptor (Kato e cols., 1995). Similarmente, a Akt ativada por PI-3 cinase fosforila diretamente o ER α , ativando, de forma independente do ligando, os genes alvo do estrogênio (Simoncini e cols., 2000), o que constitui um modo de intercomunicar as vias dos receptores ligados à membrana (*i.e.*, EGF/IGF-1) que ativam a MAPK e os ER nucleares. De modo recíproco, o ER pode interagir diretamente com os membros da via de sinalização Src-Shc/Erk. Acredita-se que a ativação da Erk por um estrogênio, que é um novo agonista do ER e dos receptores de androgênio (AR), seja responsável pela ação antiapoptótica deste fármaco no osso (revisto em Manolagas e cols., 2002).

Inúmeros estudos indicam que alguns receptores de estrogênio localizam-se na membrana plasmática das células. Esse reservatório celular do ER é codificado pelos mesmos genes que codificam o ER α e o ER β (Pedram, 2006), porém é transportado até a membrana plasmática e reside principalmente nas cavéolas. A translocação de todos os receptores de esteroides sexuais para a membrana é mediada pela palmitoilação de um motivo de nove aminoácidos nos respectivos domínios E dos receptores (revisto em Levin, 2008). Esses ER localizados nas membranas medeiam a rápida ativação de algumas proteínas, como MAPK (fosforilada em vários tipos de células), e o rápido aumento do AMP cíclico causado pelo hormônio (Aronica e Katzenellenbogen, 1993). A descoberta de que a MAPK é ativada pelo estradiol proporciona um nível adicional de intercomunicação com os receptores dos fatores de crescimento para o IGF-1 e o EGF, que podem ativar múltiplas vias da cinase.

Absorção, destino e excreção

Há vários estrogênios disponíveis para administração oral, parenteral e transdérmica. Dada a natureza lipofílica dos estrogênios, a absorção é geralmente boa com a preparação apropriada. Há ésteres de estradiol aquosos ou em base oleosa disponíveis para injeções intramusculares, cuja frequência varia desde uma vez por semana a uma vez por mês. Os estrogênios conjugados estão disponíveis para administração IV ou IM. Os adesivos transdérmicos trocados uma ou duas vezes por semana liberam estradiol continuamente através da pele. Há preparações disponíveis para uso tópico vaginal ou para aplicação na pele. Para muitos usos terapêuticos, existem preparações disponíveis de estrogênio combinado com uma progestina. Todos os estrogênios têm rótulos nos quais são ressaltadas precauções que advertem sobre a necessidade de prescrever a menor dose efetiva durante o menor período de tempo em consonância com as metas do tratamento e os riscos para cada paciente.

A administração oral é comum e pode empregar estradiol, estrogênios conjugados, ésteres de estrona e de outros estrogênios, bem como o *etinilestradiol* (em combinação com uma progestina). O estradiol está disponível em preparações não micronizadas e micronizadas. As formulações micronizadas proporcionam uma grande superfície para rápida absorção, superando parcialmente a baixa biodisponibilidade absoluta em decorrência do metabolismo de primeira passagem (Fotherby, 1996). A adição do substituinte

em C17 (etinilestradiol) inibe o metabolismo hepático de primeira passagem. Outras preparações orais comuns contêm estrogênios equinos conjugados, que são principalmente os ésteres sulfato de estrona, equilina e outros compostos de ocorrência natural, *ésteres esterificados*, ou misturas de estrogênios conjugados preparadas a partir de fontes vegetais. Essas preparações são hidrolisadas por enzimas presentes na parte inferior do intestino que removem os grupos sulfato carregados, permitindo a absorção do estrogênio através do epitélio intestinal. Em outra preparação oral, o *estro-pipato*, a estrona é solubilizada como o sulfato e estabilizada com piperazina. Devido, em grande parte, a diferenças no metabolismo, as potências das várias preparações orais diferem amplamente; o etinilestradiol, por exemplo, é muito mais potente que os estrogênios conjugados.

Alguns alimentos e produtos derivados de plantas, grande parte da soja, são disponibilizados sem necessidade de receita e frequentemente apreçados como tendo benefícios similares aos dos compostos com comprovada atividade estrogênica. Estes produtos podem conter flavonoides, como a genisteína (Quadro 40-1), que exibem atividade estrogênica em testes de laboratório, embora geralmente muito menor que a do estradiol. Em teoria, tais preparações poderiam produzir significativos efeitos estrogênicos, mas sua eficácia em doses terapêuticas não foi comprovada em ensaios com seres humanos (Fitzpatrick, 2003).

A administração de estradiol por meio de adesivos transdérmicos proporciona uma liberação lenta e contínua do hormônio, bem como uma distribuição sistêmica e níveis sanguíneos mais constantes que a administração oral. O estradiol também está disponível na forma de uma emulsão tópica, que é aplicada na parte superior da coxa e na panturrilha, ou na forma de gel, aplicado 1 vez/dia no braço. A via transdérmica não produz os elevados níveis do fármaco que são observados na circulação portal após a administração oral, e, por conseguinte, espera-se que possa minimizar os efeitos hepáticos dos estrogênios (*p. ex.*, sobre a síntese proteica hepática, os perfis das lipoproteínas e os níveis de triglicerídeos).

Há outras preparações disponíveis para injeção intramuscular. Quando dissolvidos em óleo e injetados, os ésteres de estradiol são bem absorvidos. Os ésteres arila e alquila do estradiol tornam-se menos polares à medida que o tamanho dos substituintes aumenta; de modo corresponde, a taxa de absorção das preparações oleosas diminui progressivamente, e a duração da ação pode prolongar-se. Uma dose terapêutica única de determinados compostos, como o *valerato de estradiol* ou o *cipionato de estradiol*, pode ser absorvida durante várias semanas após uma única injeção intramuscular.

Há preparações de estradiol e cremes de estrogênio conjugado disponíveis para administração tópica vaginal. São eficazes localmente, mas podem ter também efeitos sistêmicos devido à significativa absorção. Um anel vaginal para uso por três meses pode ser empregado para proporcionar a liberação lenta de estradiol. Há também comprimidos disponíveis para uso vaginal.

O estradiol, o etinilestradiol e outros estrogênios ligam-se extensamente às proteínas plasmáticas. O estradiol e outros estrogênios de ocorrência natural ligam-se principalmente à SHBG e, em menor grau, à albumina sérica. Em contrapartida, o etinilestradiol liga-se extensamente à albumina sérica, mas não à SHBG. Devido ao seu tamanho e natureza lipofílica, os estrogênios não ligados distribuem-se rápida e extensamente.

As variações do metabolismo do estradiol existem e dependem do estágio do ciclo menstrual, da situação em relação à menopausa e de vários polimorfismos genéticos (Herrington e Klein, 2001). Em geral, o hormônio sofre rápida biotransformação hepática, com meia-vida plasmática medida em minutos. O estradiol é

principalmente convertido pela 17 β -hidroxisteroide desidrogenase em estrona, que sofre conversão por 16 α -hidroxilação e 17-ceto redução a estriol, o principal metabólito urinário. Vários sulfatos e conjugados glicuronídeos são também excretados na urina. Quantidades menores de estrona ou estradiol são oxidadas a 2-hidroxicatecóis pela CYP3A4 no fígado e pela CYP1A em tecidos extra-hepáticos, ou a 4-hidroxicatecóis pela CYP1B1 em locais extra-hepáticos, sendo o 2-hidroxicatecol formado em maior extensão. Os 2-hidroxicatecóis e os 4-hidroxicatecóis são amplamente inativados pelas catecol-O-metiltransferases (COMTs). Entretanto, quantidades menores podem ser convertidas por reações catalisadas por CYP ou peroxidase para dar origem a semiquinonas ou quinonas capazes de formar adutos com DNA ou de gerar (através de ciclagem redox) espécies reativas de oxigênio que poderiam oxidar as bases do DNA (Yue e cols., 2003).

Os estrogênios também sofrem uma recirculação êntero-hepática cujos estágios são (1) a conjugação a sulfato e gliconato no fígado; (2) a secreção biliar destes conjugados no intestino; e (3) a hidrólise no intestino (em grande parte, por enzimas bacterianas) seguida de reabsorção.

Muitos outros fármacos e agentes presentes no ambiente (p. ex., a fumaça dos cigarros) agem como indutores ou inibidores de várias enzimas que metabolizam estrogênios e têm, assim, o potencial de alterar a sua depuração. Considerar o impacto destes fatores na eficácia e nos efeitos adversos é cada vez mais importante, haja vista a redução das doses de estrogênios atualmente empregadas para o tratamento hormonal da menopausa e para a contracepção.

O etinilestradiol é depurado muito mais lentamente que o estradiol devido à redução do metabolismo hepático, e, em vários estudos, a sua meia-vida na fase de eliminação varia de 13-27 h. Diferentemente do estradiol, a via primária de biotransformação do etinilestradiol envolve a 2-hidroxilação e subsequente formação dos correspondentes 2-metil e 3-metil éteres. O *mestranol*, o 3-metil éter do etinilestradiol, é um outro estrogênio semissintético que entra na composição de alguns contraceptivos orais em combinação. Sofre no corpo rápida desmetilação hepática a etinilestradiol, a sua forma ativa (Fotherby, 1996).

Efeitos adversos

Os estrogênios são altamente eficazes, porém acarretam alguns riscos. Inicialmente, muitas preocupações surgiram a partir de estudos dos antigos contraceptivos orais, que continham altas doses de estrogênio. Na atualidade, os contraceptivos orais contêm quantidades muito menores de estrogênios e de progestinas, o que reduziu de modo significativo os riscos associados a seu uso. Não obstante, ainda existem, hoje, muitas preocupações sobre o uso dos estrogênios, especialmente no que diz respeito ao câncer, à doença tromboembólica e à doença da vesícula biliar.

Preocupações acerca das ações carcinogênicas. O risco de desenvolver cânceres de mama, endometrial, cervical e vaginal constitui, provavelmente, a principal preocupação no uso dos estrogênios e contraceptivos orais. Estudos de referência (Greenwald e cols., 1971; Herbst e cols., 1971) relataram um aumento na incidência de adenocarcinomas vaginais e cervicais em mulheres cujas mães tinham tomado dietilestilbestrol (DES) durante o primeiro trimestre da gestação. A incidência de adenocarcinomas vaginais e cervicais de células claras em mulheres expostas ao DES *in utero* foi de 0,01-0,1% (Food and Drug Administration, 1985); esses achados estabeleceram pela primeira vez que a exposição aos estrogênios durante o desenvolvimento estava associada a um aumento de câncer humano. O uso de

estrogênio durante a gestação também pode aumentar a incidência de anormalidades genitais não malignas tanto na prole masculina quanto na feminina. Assim, as gestantes não devem receber estrogênio, devido à possibilidade dessas toxicidades no trato reprodutor.

O uso de estrogênio sem oposição no tratamento hormonal de mulheres na pós-menopausa aumenta em 5-15 vezes o risco de carcinoma do endométrio (Shapiro e cols., 1985). Este maior risco pode ser prevenido se uma progestina for coadministrada com o estrogênio (Pike e cols., 1997), sendo esta atualmente a prática padrão.

A associação entre o uso de estrogênio e/ou estrogênio-progestina e o câncer de mama continua sendo motivo de grande preocupação. Os resultados de dois ensaios clínicos randomizados de grande porte sobre o uso de estrogênio/progestina ou de estrogênio isolado (*i.e.*, os dois braços do WHI) em mulheres na pós-menopausa estabeleceram claramente um aumento pequeno, porém significativo, no risco de câncer de mama, aparentemente devido à medroxiprogesterona (Anderson e cols., 2004; Rossouw e cols., 2002). No estudo WHI, uma combinação de estrogênio e progesterona aumentou em 25% o risco global de câncer de mama; o aumento absoluto de casos de doença atribuíveis ao uso dos hormônios foi de 6 em cada 1.000 mulheres e exigiu três ou mais anos de tratamento. Em mulheres sem útero que receberam apenas estrogênio, o risco relativo de câncer de mama foi reduzido em 23%, um decréscimo que apenas por pouco não teve significância estatística. É interessante assinalar que a incidência de câncer de cólon foi reduzida em 26% no estudo do WHI.

O *Million Women Study* (MWS), realizado no Reino Unido, foi um estudo de coorte e não um ensaio clínico (Beral e cols., 2003). O estudo examinou mais de 1 milhão de mulheres. Aproximadamente metade delas recebeu algum tipo de tratamento hormonal, enquanto a outra metade nunca havia utilizado nenhum. As que receberam uma combinação de estrogênio e progestina tiveram um risco relativo de câncer de mama invasivo aumentado para 2, enquanto as que receberam estrogênio isolado tiveram um risco relativo elevado para 1,3; todavia, o aumento nos casos da doença realmente atribuíveis ao uso dos hormônios foi mais uma vez pequeno.

Desse modo, os dados do WHI e do MWS são igualmente compatíveis com os estudos iniciais, indicando que o componente progestina (p. ex., medroxiprogesterona) na terapia de reposição hormonal combinada desempenha um importante papel no risco aumentado de câncer de mama (Schairer e cols., 2000; Ross e cols., 2000). É importante assinalar que, embora não tenham sido acumuladas informações de longo prazo nos ensaios do WHI, os dados disponíveis sugerem que o excesso no risco de câncer de mama associado ao uso de hormônio menopáusico parece diminuir em cinco anos após a interrupção do tratamento. Por conseguinte, a terapia de reposição hormonal por cinco anos ou menos é frequentemente prescrita para diminuir as ondas de calor e provavelmente possui efeito mínimo sobre o risco de câncer de mama.

Historicamente, as ações carcinogênicas dos estrogênios foram relacionadas com seus efeitos tróficos. Supunha-se que um aumento na proliferação celular causaria um aumento nos erros espontâneos associados à replicação do DNA, e que, então, os estrogênios intensificariam o crescimento de clones com mutações introduzidas por este ou por outros mecanismos (p. ex., carcinógenos químicos). Mais recentemente, um outro mecanismo foi proposto. Se os estrogênios catecóis, especialmente os 4-hidroxicatecóis, são convertidos em semiquinonas ou quinonas antes da "inativação" pela COMT, tais produtos, ou espécies reativas de oxigênio geradas durante as subseqüentes biotransformações, podem causar lesão química direta às bases do DNA (Yue e cols., 2003). A este respeito, a CYP1B1, que tem atividade específica de estrogênio-4-hidroxilase, encontra-se presente em tecidos, como o útero, mama, ovário

e próstata, que dão frequentemente origem a cânceres responsivos a hormônios (Yue e cols., 2003).

Efeitos metabólicos e cardiovasculares. Embora possam elevar levemente os triglicerídeos plasmáticos, os estrogênios geralmente têm efeitos globais favoráveis sobre os perfis das lipoproteínas plasmáticas. Entretanto, conforme assinalado em uma seção posterior a respeito dos esquemas de reposição hormonal, as progestinas podem reduzir as ações favoráveis dos estrogênios. Por outro lado, os estrogênios aumentam os níveis biliares de colesterol e produzem um aumento relativo de até 2-3 vezes na incidência de doença da vesícula biliar. As doses de estrogênios atualmente prescritas não aumentam, em geral, o risco de hipertensão, e o estrogênio que ocupa o receptor ER β tipicamente reduz a pressão arterial.

Diversos estudos observacionais, ensaios clínicos que empregavam marcadores intermediários de doença cardiovascular e inúmeros estudos em animais sugeriram que o tratamento com estrogênio em mulheres na pós-menopausa deve reduzir o risco de doença cardiovascular em 35-50% (Manson e Martin, 2001). Entretanto, dois ensaios clínicos recentes randomizados não verificaram esse topo de proteção. O HERS (Hulley e cols., 1998) acompanhou mulheres com doença cardíaca coronariana (CHD) comprovada e verificou que o estrogênio associado a uma progestina aumentou o risco relativo de infarto do miocárdio não fatal ou de morte por CHD em 1 ano de tratamento, mas não encontrou nenhuma alteração global na incidência de CHD em cinco anos. O acompanhamento realizado pelo HERS II (Grady e cols., 2002) não detectou nenhuma alteração global na incidência de CHD depois de 6,8 anos de tratamento. Esses resultados indicam que a reposição hormonal não desempenha nenhum papel na prevenção secundária da doença cardíaca aterosclerótica. Nos ensaios do WHI, mulheres *sem* CHD foram tratadas com estrogênio mais progestina (Rossouw e cols., 2002); efeitos protetores foram observados, porém apenas quando a reposição hormonal foi iniciada em 10 anos após a menopausa.

Entretanto, é claro que os estrogênios orais aumentam o risco de doença tromboembólica em mulheres saudáveis e em mulheres com doença cardiovascular pré-existente (Grady e cols., 2000). O aumento no risco absoluto é pequeno, mas significativo. No WHI, por exemplo, uma combinação de estrogênio e progestina resultou em um aumento de oito casos atribuídos de acidente vascular encefálico atribuíveis ao tratamento para cada 10.000 mulheres mais velhas e em um aumento similar no embolismo pulmonar (Rossouw e cols., 2002). Este último foi visto principalmente em mulheres que concomitantemente fumavam cigarros.

Efeitos sobre a cognição. Vários estudos retrospectivos sugeriram que os estrogênios tinham efeitos benéficos sobre a cognição e retardavam o início da doença de Alzheimer (Green e Simpkins, 2000). Entretanto, o *Women's Health Initiative Memory Study* (WHIMS), realizado com um grupo de mulheres com 65 anos ou mais (Shumaker e cols., 2003), verificou que o tratamento com estrogênio e progestina associou-se a uma duplicação do número de mulheres em que se diagnosticou provável demência, não se observando qualquer benefício do tratamento hormonal na função cognitiva global (Rapp e cols., 2003). As mulheres alocadas no braço do estudo tratadas apenas com estrogênio também exibiram um comparável decréscimo da função cognitiva (Espeland e cols., 2004), o que implica os estrogênios nestas alterações cognitivas.

Outros possíveis efeitos adversos. Náuseas e vômitos são uma reação inicial ao tratamento com estrogênio em algumas mulheres, mas estes efeitos podem desaparecer com o tempo ou ser minimizados utilizando os estrogênios com alimentos ou logo antes de dormir. É possível a ocorrência de turgência e sensibilidade das mamas e edema, que às vezes podem diminuir com a redução da dose. Uma

maior preocupação é a de que os estrogênios podem causar grave enxaqueca em algumas mulheres. Eles também podem reativar ou exacerbar a endometriose.

Usos terapêuticos

Os dois principais empregos dos estrogênios são o uso como componente dos contraceptivos orais em combinação (ver adiante) e o tratamento hormonal da menopausa (MHT). As considerações farmacológicas relativas a seu uso, as doses e os fármacos específicos usados diferem conforme estas finalidades. Historicamente, os estrogênios conjugados foram os agentes comumente usados na pós-menopausa (sendo mais frequente o uso de 0,625 mg/dia). Diferentemente, a maior parte dos contraceptivos orais em combinação em uso atual emprega 20-35 μ g/dia de etinilestradiol. Estas preparações diferem amplamente em suas potências orais; por exemplo, se considera que uma dose de 0,625 mg de estrogênios conjugados é equivalente a 5-10 μ g de etinilestradiol. Assim, a dose “eficaz” de estrogênio usada no MHT é menor que a dos contraceptivos orais quando se considera a potência. Além do mais, nas últimas duas décadas, as doses de estrogênios empregadas em ambos os contextos diminuíram substancialmente. Os efeitos adversos das doses de 20-35 μ g agora comumente usadas têm, assim, menor incidência e gravidade que as descritas em estudos mais antigos (p. ex., com contraceptivos orais que continham 50-150 μ g de etinilestradiol ou mestranol).

Tratamento hormonal da menopausa. Os benefícios comprovados do tratamento da mulher na pós-menopausa com estrogênio incluem a melhora dos sintomas vasomotores bem como prevenção das fraturas ósseas e da atrofia urogenital.

Sintomas vasomotores. Na maior parte das mulheres, o declínio da função ovariana na menopausa associa-se a sintomas vasomotores. As características ondas de calor podem alternar-se com calafrios, suores inapropriados e (menos comumente) parestesias. O tratamento com estrogênio é específico, sendo a farmacoterapia mais eficaz para estes sintomas (Belchetz, 1994). Se o estrogênio for contraindicado ou indesejável por outro motivo qualquer, outras opções poderão ser consideradas. O acetato de medroxiprogesterona (discutido adiante, na seção sobre as progestinas) pode trazer algum alívio para os sintomas vasomotores em certas pacientes, e o agonista α_2 adrenérgico *clonidina* diminui os sintomas vasomotores em algumas mulheres, presumivelmente pelo bloqueio das eferências do SNC que regulam o fluxo sanguíneo nos vasos cutâneos. Em muitas mulheres, as ondas de calor diminuem com o passar de alguns anos; por esta razão, quando prescrito para essa finalidade, a dose e duração do estrogênio devem corresponder ao mínimo necessário para trazer alívio.

Osteoporose. É uma doença do esqueleto associada à perda da massa óssea (ver Capítulo 44). O resultado é a rarefação e o enfraquecimento dos ossos, bem como uma incidência maior de fraturas, particularmente das fraturas de compressão das vértebras e das fraturas por traumatismos mínimos do quadril e do punho. A frequência e gravidade dessas fraturas, assim como as complicações

a elas associadas (p. ex., morte e incapacidade permanente) são um importante problema de saúde pública, que se agrava à medida que a população envelhece. A osteoporose é uma indicação para tratamento com estrogênio, claramente eficaz em diminuir a incidência de fraturas. Entretanto, com os riscos associados ao uso do estrogênio, o emprego em primeira escolha de outros fármacos deve ser cuidadosamente considerado (ver Capítulo 44). Não obstante, é importante notar que a maioria das fraturas no período pós-menopausa ocorre em mulheres sem história prévia de osteoporose, e em tais mulheres os estrogênios são os mais eficazes agentes disponíveis para a prevenção de fraturas em todos os locais do corpo (Rossouw e cols., 2002; Anderson e cols., 2004).

O mecanismo primário da ação dos estrogênios é a redução da reabsorção óssea; consequentemente, os estrogênios são mais eficazes em prevenir do que em restaurar a perda óssea (Prince e cols., 1991; Belchetz, 1994). Eles serão ainda mais eficazes se o tratamento for iniciado antes que ocorra significativa perda óssea, e seus efeitos benéficos máximos requerem uso contínuo; a perda óssea reinicia-se quando o tratamento é interrompido. Uma dieta apropriada, com ingestão adequada de Ca^{2+} e vitamina D, e exercícios destinados a suportar peso intensificam os efeitos do tratamento com estrogênio. Os esforços da saúde pública para melhorar a dieta e os padrões de exercício em meninas e moças também são abordagens racionais para aumentar a massa óssea.

Ressecamento vaginal e atrofia urogenital. A perda do tecido que reveste a vagina ou a bexiga na pós-menopausa leva a uma variedade de sintomas em muitas mulheres (Robinson e Cardozo, 2003). Estes sintomas incluem o ressecamento e prurido vaginal, dispareunia, tumefação dos tecidos na região genital, dor durante a micção, necessidade de urinar urgente ou frequentemente, e súbita e inesperada incontinência urinária. Quando os estrogênios estão sendo usados apenas para o alívio das atrofias vaginal e vulvar, pode ser considerada a administração local sob a forma de creme vaginal, dispositivo de anel ou comprimidos.

Doença cardiovascular. A incidência de doença cardiovascular é baixa em mulheres na pré-menopausa, aumentando rapidamente após a menopausa. Estudos epidemiológicos mostram consistentemente a existência de uma associação entre o uso de estrogênio e a redução das doenças cardiovasculares nas mulheres na pós-menopausa. Além do mais, os estrogênios produzem um perfil das lipoproteínas favorável, promovem a vasodilatação, inibem a resposta à lesão vascular e reduzem a aterosclerose. Estudos como estes levaram ao uso disseminado de estrogênio para a prevenção de doença cardiovascular em mulheres na pós-menopausa (Mendelsohn e Karas, 1999). Tal como discutido anteriormente os estrogênios promovem eventos de coagulação e tromboembolismo. Estudos randomizados e prospectivos (Rossouw e cols., 2002; Grady e cols., 2002) indicaram inesperadamente que a incidência de doenças do coração e de acidentes vasculares encefálicos em mulheres mais velhas na pós-menopausa tratadas com estrogênios conjugados e com uma progestina aumentou inicialmente, embora a tendência tivesse revertido com o tempo. Entretanto, como mencionado, a terapia com estrogênios conjugados está associada com uma diminuição dos ataques cardíacos em mulheres mais jovens.

Outros efeitos terapêuticos. Muitas outras alterações ocorrem nas mulheres na pós-menopausa, incluindo o adelgaçamento geral da pele; alterações na uretra, vulva e genitália externa; e uma variedade de alterações, incluindo cefaleia, fadiga e dificuldade de concentração, muitas das quais podem dever-se à carência crônica de sono, causada pelas ondas de calor e por outros sintomas vasomotores. A reposição de estrogênio pode ajudar a aliviar e diminuir alguns destes sintomas por meio de ações diretas (p. ex., melhora dos sintomas

vasomotores) ou por efeitos secundários resultantes de um maior sentimento de bem estar (Belchetz, 1994). O *Women's Health Initiative* também demonstrou que um estrogênio conjugado em combinação com uma progestina reduz em aproximadamente a metade o risco de câncer de cólon em mulheres na pós-menopausa (Rossouw e cols., 2002).

Esquemas hormonais na menopausa. Nas décadas de 1960 e 1970 houve um aumento no emprego do *tratamento de reposição de estrogênio* ou ERT (*i.e.*, apenas com estrogênios) nas mulheres na pós-menopausa, principalmente para reduzir os sintomas vasomotores, a vaginite e a osteoporose. Por volta de 1980, estudos epidemiológicos indicaram que este tratamento aumentou a incidência de carcinoma do endométrio, o que levou ao emprego do *tratamento de reposição hormonal* ou HRT, que incluía uma progestina para limitar a hiperplasia endometrial relacionada ao estrogênio. Embora as ações da progesterona no endométrio sejam complexas, seus efeitos sobre a hiperplasia induzida pelo estrogênio podem envolver um decréscimo no conteúdo dos receptores de estrogênio, aumento da conversão local de estradiol em estrona menos potente, pela indução da 17β -hidroxisteroide desidrogenase nos tecidos, e/ou a conversão do endométrio em estado proliferativo em um endométrio em estado secretor. O tratamento de reposição hormonal (HRT) na pós-menopausa, quando indicada deve incluir ambos, um estrogênio e uma progestina, para mulheres com útero (Belchetz, 1944). Para as mulheres submetidas a histerectomia, o carcinoma de endométrio não é uma preocupação, e o estrogênio isolado evita os possíveis efeitos deletérios das progestinas, previamente discutidos.

Os estrogênios conjugados e o acetato de medroxiprogesterona (MPA) têm sido, historicamente, os mais usados em regimes de hormônios menopáusicos, embora o estradiol, a estrona e o estriol já tenham sido utilizados como estrogênios, e a *noretindrona*, o *norgestimato*, o *levonorgestrel*, a *noretisterona* e a *progesterona* tenham sido também amplamente usadas (especialmente na Europa). Vários regimes “contínuos” e “cíclicos” tem sido usados; os últimos incluem dias sem fármacos. O que se segue é um exemplo de regime cíclico: (1) administração de um estrogênio por 25 dias; (2) a adição de MPA nos últimos 12-14 dias do tratamento com estrogênio; e (3) 5 ou 6 dias sem qualquer tratamento hormonal, durante os quais o sangramento por retirada ocorre normalmente, em decorrência da degradação e eliminação do endométrio. A administração contínua de estrogênio combinado a uma progestina não produz a eliminação regular e recorrente do endométrio, mas pode causar pequenos sangramentos intermitentes, especialmente no primeiro ano de uso. Outros regimes incluem o uso intermitente de uma progestina (p. ex., a cada três meses), porém a segurança a longo prazo destes regimes em relação ao endométrio ainda está para ser firmemente estabelecida. Os estrogênios conjugados, combinados com MPA e dados diariamente em doses fixas, bem como estrogênios conjugados, dados por 28 dias, acompanhados de MPA por 14 dos 28 dias, são formulações em combinação amplamente usadas. Outros produtos em combinação disponíveis nos EUA são o etinilestradiol com acetato de noretindrona, estradiol mais noretindrona, bem como estradiol e norgestimato. As doses e os esquemas costumam ser ajustados empiricamente, com base no controle dos sintomas e na aceitação dos padrões de sangramento e/ou de outros efeitos adversos pelas pacientes.

Uma outra consideração de ordem farmacológica é a via de administração do estrogênio. A administração oral expõe o fígado a concentrações mais altas de estrogênio que a administração transdérmica. Qualquer uma destas vias alivia de forma eficaz os sintomas vasomotores e protege contra a perda óssea. O estrogênio oral, mas não o transdérmico, pode aumentar a SHBG, outras globulinas de ligação e o angiotensinogênio; seria de esperar que a via oral causasse maior aumento no teor de colesterol da bile. O estrogênio transdérmico parece causar menos alterações benéficas nos perfis de LDL e HDL (aproximadamente 50% dos observados com a via oral) (Walsh e cols., 1994), mas pode ser preferido em mulheres com hipertrigliceridemia.

A tibolona é amplamente usada na Europa para o tratamento dos sintomas vasomotores e prevenção da osteoporose, mas não é atualmente aprovada nos EUA. O composto original, é por si só, desprovido de atividade, mas metabolizado de modo seletivo para cada tecido, em três metabólitos que têm atividades predominantemente estrogênicas, progestogênicas e androgênicas. O fármaco parece aumentar a densidade mineral óssea e diminuir os sintomas vasomotores sem estimular o endométrio, mas seus efeitos sobre fraturas, câncer de mama e desfechos a longo prazo ainda precisam ser comprovados (Modelska e Cummings, 2002).

Independentemente do agente ou regime específico, o tratamento hormonal menopáusico com estrogênios deve empregar a menor dose e a duração mais curta com que se possa alcançar o objetivo terapêutico desejado.

Tratamento da falha do desenvolvimento ovariano com estrogênio. Em várias condições (p. ex., síndrome de Turner), os ovários não se desenvolvem e a puberdade não ocorre. O tratamento com estrogênio no momento apropriado reproduz os eventos da puberdade, e o androgênio (ver Capítulo 41) e/ou hormônio do crescimento (ver Capítulo 38) podem ser empregados concomitantemente para promover o crescimento normal. Embora os estrogênios e androgênios promovam o crescimento ósseo, também aceleram o fechamento das epífises, podendo, por essa razão, quando usado prematuramente, resultar em estatura final mais baixa.

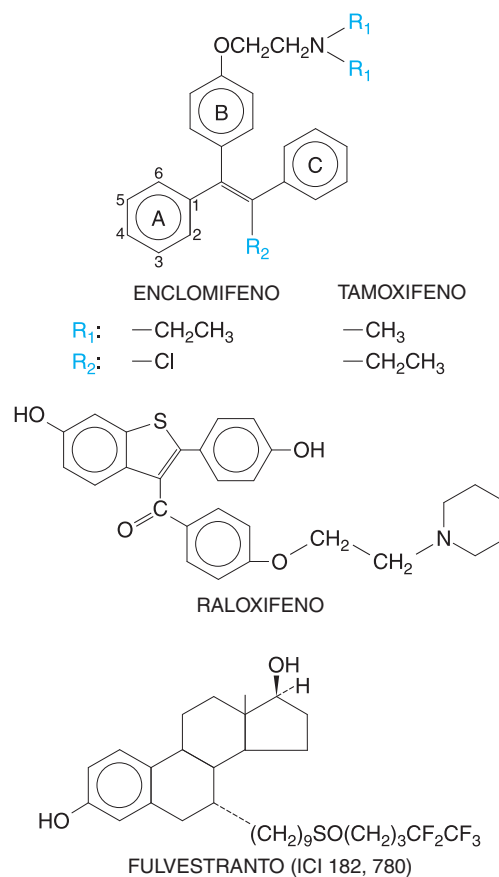
MODULADORES SELETIVOS DOS RECEPTORES DE ESTROGÊNIO E ANTIESTROGÊNIO

No passado, a farmacologia do estrogênio tinha como base o modelo simples da ligação de um agonista a um único ER, que subsequentemente afetava a transcrição pelo mesmo mecanismo molecular em todos os tecidos-alvo, e de antagonistas que agiam por simples competição com os agonistas pela ligação. Porém, este conceito simples não é mais válido. Ao alterar a conformação de dois ER diferentes e, assim, modificar as interações com coativadores e correpresores em um contexto específico de células e de promotores, os ligandos podem ter amplo espectro de atividades que variam entre puramente antiestrogênicas em todos os tecidos; parcialmente estrogênicas em alguns tecidos e antiestrogênicas ou ausentes em outros; e puramente estrogênicas em todos os tecidos. A elucidação de tais conceitos foi um grande avanço na farmacologia do estrogênio e deve permitir a concepção racional de fármacos com padrões muito seletivos de atividade estrogênica (Smith e O'Malley, 2004).

Moduladores seletivos dos receptores de estrogênio: tamoxifeno, raloxifeno e toremifeno. Os moduladores seletivos dos receptores de estrogênio, ou SERMs, são compostos com ações seletivas nos tecidos. O objetivo farmacológico destes fármacos é produzir ações estrogênicas benéficas em certos tecidos (p. ex., ossos, cérebro e fígado) durante o tratamento hormonal na pós-menopausa, mas atividades antagonistas em tecidos, tais como mamas e endométrio, onde as ações estrogênicas (p. ex., carcinogênese) podem ser deletérias. Os fármacos desta classe atualmente aprovados nos EUA são o *citrato de tamoxifeno*, o *cloridrato de raloxifeno* e o *toremifeno*, quimicamente relacionado e que tem ações similares às do tamoxifeno. O tamoxifeno e toremifeno são usados para o tratamento do câncer de mama, e o raloxifeno utilizado principalmente na prevenção e tratamento da osteoporose e para reduzir o risco de câncer da mama invasivo em mulheres pós-menopáusicas de alto risco. Eles são estudados em detalhe no Capítulo 63.

Antiestrogênios: clomifeno e fulvestranto. Estes compostos distinguem-se dos SERMs por serem antagonistas puros em todos os tecidos estudados. O clomifeno é aprovado para o tratamento da infertilidade em mulheres anovulatórias, e o fulvestranto (ICI 182.780) usado para o tratamento do câncer de mama em mulheres com progressão da doença após o tamoxifeno.

Química. As estruturas do isômero *trans* do tamoxifeno, raloxifeno, transclomifeno (enclomifeno) e fulvestrante são as seguintes:



O tamoxifeno é um trifeniletileno com o mesmo núcleo estilbeno do DES; os compostos desta classe exibem uma variedade de atividades estrogênicas e antiestrogênicas. Em geral, as conformações *trans* têm atividade antiestrogênica, ao passo que as conformações *cis* exibem atividade estrogênica. Entretanto, a atividade farmacológica dos compostos *trans* depende da espécie, do tecido alvo e do gene. O metabolismo hepático produz principalmente *N*-desmetiltamoxifeno, que tem pelo ER uma afinidade comparável à do tamoxifeno, e menor quantidade do metabólito 4-hidroxi altamente ativo, que tem afinidade 25-50 vezes mais alta que a do tamoxifeno pelos ER α e ER β (Kuiper e cols., 1997). O tamoxifeno é comercializado como um isômero *trans* puro. O toremifeno constitui um trifeniletileno com uma substituição cloro na posição R2.

O raloxifeno é um composto não esteroide poliidroxilado com um núcleo benzotiofeno. O raloxifeno liga-se com alta afinidade ao ER α e ER β , (Kuiper e cols., 1997).

O citrato de clomifeno é um trifeniletileno: seus dois isômeros, o zuclofifeno (*cis*clomifeno) e enclomifeno (*trans*clomifeno), são, respectivamente, um fraco agonista e um potente antagonista estrogênico. O clomifeno liga-se ao ER α e ER β mas os isômeros individuais não foram investigados (Kuiper e cols., 1997).

O fulvestranto é um derivado 7 α -alquilamida do estradiol que interage com o ER α e ER β (Van Den Bemd e cols., 1999).

Efeitos farmacológicos

O tamoxifeno exibe atividade antiestrogênica, estrogênica ou mista, conforme a espécie e o tecido alvo estudados. Em testes clínicos ou estudos de laboratório com células humanas, a atividade do fármaco depende do tecido e critério final medido. Por exemplo, o tamoxifeno inibe a proliferação de células do câncer de mama humanas e reduz o tamanho do tumor em mulheres (revisto por Jaiyesimi e cols., 1995), mas ainda assim estimula a proliferação das células endometriais, promovendo o espessamento do endométrio (Lahti e cols., 1993). O fármaco tem sobre o osso um efeito antirreabsortivo e em seres humanos diminui o colesterol total, LDL e a LPA, mas não aumenta o HDL e os triglicerídeos (Love e cols., 1994). O tratamento com tamoxifeno causa um aumento de 2-3 vezes no risco relativo de trombose venosa profunda e de embolismo pulmonar, bem como um aumento de aproximadamente duas vezes no risco de carcinoma endometrial (Smith, 2003). O tamoxifeno produz ondas de calor e outros efeitos adversos, incluindo catarata e náuseas. Devido à sua atividade agonista no osso, o tamoxifeno não aumenta a incidência de fraturas, quando usado neste contexto.

O raloxifeno é um agonista estrogênico no osso, onde exerce um efeito antirreabsortivo. Reduz o número de fraturas vertebrais em até 50% de uma maneira dose dependente (Delmas e cols., 1997; Ettinger e cols., 1999). O fármaco também se comporta como um agonista estrogênico ao reduzir o colesterol total e o LDL, mas não aumenta o HDL nem normaliza o inibidor 1 do ativador do plasminogênio em mulheres na pós-menopausa (Walsh e cols., 1998). O raloxifeno não causa proliferação ou espessamento do endométrio. Os estudos pré-clínicos indicam que ele tem efeito antiproliferativo em tumores de

mama ER-positivos e na proliferação de linhagens de células de câncer da mama EP positiva (Hol e cols., 1997) e reduz significativamente o risco de câncer da mama EP positivo mas não ER negativo (Cummings e cols., 1999). O raloxifeno não alivia os sintomas vasomotores associados à menopausa. Os efeitos adversos incluem ondas de calor, câibras dos membros inferiores e um aumento de três vezes na incidência de trombose venosa profunda e embolismo pulmonar (Cummings e cols., 1999).

Estudos iniciais feitos com clomifeno em animais mostraram leve atividade estrogênica e moderada atividade antiestrogênica, porém o efeito mais notável foi a inibição dos gonadotrofos hipofisários. Diversamente, o efeito mais proeminente nas mulheres foi o aumento dos ovários e a indução de ovulação pelo fármaco em muitas pacientes com amenorreia, síndrome do ovário policístico e com sangramentos disfuncionais com ciclos anovulatórios. Esta é a base para o principal uso do clomifeno: induzir à ovulação pelo fármaco nas mulheres com um sistema hipotalâmico-hipofisário-ovariano funcional e produção adequada de estrogênio. Em alguns casos, o clomifeno é usado em conjunto com gonadotropinas humanas (Capítulo 38) para induzir à ovulação.

O fulvestranto e o seu precursor menos potente, ICI 164.384, têm demonstrado, nos estudos feitos até o lançamento deste livro, ação puramente antiestrogênica. *In vitro*, o fulvestranto demonstrou-se mais potente que o 4-hidroxitamoxifeno (De-Friend e cols., 1994) em inibir a proliferação das células de câncer de mama, sendo eficaz em ensaios clínicos para tratar cânceres de mama resistentes ao tamoxifeno (Robertson e cols., 2003).

Todos estes agentes unem-se às bolsas de ligação de ligandos do ER α e ER β , bloqueando competitivamente a ligação do estradiol. Entretanto, a conformação do ER unido ao ligando difere conforme os vários ligandos (Smith e O'Malley, 2004), o que tem duas importantes consequências em relação ao mecanismo de ação. Conformações ER-ligando distintas recrutam diferentes coativadores e corepressores sobre o promotor do gene alvo, por diferentes interações proteína a proteína na superfície do receptor. Assim, as ações específicas dos SERMs em tecidos diversos podem ser em parte explicadas pela diferente conformação do ER quando ocupado por ligandos distintos em combinação com níveis variáveis de coativadores e corepressores em diferentes tipos celulares, o que, em conjunto, afeta, de modo seletivo para cada tecido, a natureza dos complexos ER formados.

A conformação do ER, especialmente no domínio AF-2, determina se um coativador ou um corepressor serão recrutados para o complexo ER-DNA (Smith e O'Malley, 2004). Embora o 17 β -estradiol induza a uma conformação que recruta coativadores para o receptor, o tamoxifeno induz a uma conformação que permite o recrutamento de corepressores para o ER α e ER β . A atividade agonista do tamoxifeno, observada em tecidos como o endométrio, é mediada pelo domínio de transativação AF-1 independente de ligando do ER α ; como o ER β não contém um domínio AF-1 funcional, o tamoxifeno não ativa o ER β (McInerney e cols., 1998).

O raloxifeno age no osso como um agonista parcial, mas não estimula a proliferação endometrial em mulheres na pós-menopausa. Isto se deve presumivelmente a alguma combinação da expressão diferencial de fatores de transcrição nos dois tecidos e aos efeitos deste SERM sobre a conformação do ER. O raloxifeno induz no ER α uma configuração distinta da assumida pelo tamoxifeno-ER β (Tamrazi e cols., 2003), sugerindo que um diferente conjunto de coativadores/corepressores pode interagir com o ER-raloxifeno em comparação com o ER-tamoxifeno.

O clomifeno aumenta a secreção de gonadotropina e estimula a ovulação. Aumenta a amplitude dos pulsos de LH e FSH sem alterar sua frequência (Kettel e cols., 1993), o que sugere que o fármaco está agindo em grande parte no nível da hipófise para bloquear as ações inibitórias do estrogênio sobre a liberação de gonadotropina a partir desta glândula e/ou está de algum modo fazendo com que o hipotálamo libere maiores quantidades de GnRH por pulso.

O fulvestrante liga-se ao ER α e ER β com alta afinidade, comparável à do estradiol, mas reprime a transativação. Aumenta também significativamente a degradação proteolítica intracelular do ER α , embora aparentemente proteja o ER β da degradação (Van Den Bermd e cols., 1999). Este efeito sobre os níveis de proteína do ER α pode explicar sua eficácia no câncer de mama resistente ao tamoxifeno.

Absorção, destino e excreção

O tamoxifeno é ministrado por via oral, e os níveis plasmáticos de pico são alcançados 4-7 h após o tratamento. Este fármaco exibe duas fases de eliminação, com meias-vidas de 7-14 h e de 4-11 dias. Devido à prolongada meia-vida, 3-4 semanas de tratamento são necessárias para alcançar os níveis plasmáticos de equilíbrio. O composto original é em grande parte convertido em metabólitos 4-6 h após a administração oral. Em seres humanos, o tamoxifeno é metabolizado por múltiplas CYP hepáticas, algumas das quais ele também induz (Sridar e cols., 2002). Em seres humanos e em outras espécies, o metabolismo hepático do tamoxifeno produz 4-hidroxitamoxifeno, um antiestrogênio consideravelmente mais potente que o composto original. A principal via de eliminação corporal envolve a *N*-desmetilação e desaminação. O fármaco sofre circulação entero-hepática, e a excreção se dá principalmente pelas fezes, como de conjugados do metabólito desaminado. Os polimorfismos afetam a taxa do metabolismo do tamoxifeno para seu metabólito 4-hidróxido mais potente e pode colidir com sua atividade terapêutica no câncer da mama (Capítulo 63).

O raloxifeno é absorvido rapidamente após administração oral e tem biodisponibilidade absoluta de ~ 2%. O fármaco possui meia-vida de ~ 28 h e é eliminado principalmente nas fezes após glicuronidação hepática; não parece sofrer significativa biotransformação pelas CYP.

O clomifeno é bem absorvido após a administração oral, sendo o fármaco e seus metabólitos eliminados primariamente nas fezes e, em menor extensão, na urina. A longa meia-vida plasmática (5-7 dias) deve-se em grande parte à ligação com as proteínas plasmáticas, à circulação entero-hepática e à acumulação em tecidos gordurosos. Também podem ser produzidos outros metabólitos ativos com longas meias-vidas.

O fulvestrante é administrado mensalmente por meio de injeções intramusculares de depósito. As concentrações plasmáticas alcançam níveis máximos em sete dias e mantêm-se por um mês. Inúmeros metabólitos formam-se *in vivo*, possivelmente por vias similares às do metabolismo do estrogênio endógeno, mas em seres humanos o fármaco é eliminado principalmente (90%) pelas fezes.

Usos terapêuticos

Câncer de mama. O tamoxifeno é altamente eficaz no tratamento do câncer de mama. É usado isoladamente para a palição do câncer de mama avançado em mulheres com tumores ER-positivos e agora indicado como tratamento hormonal de escolha para os cânceres de mama iniciais e avançados em mulheres de todas as idades

(Jaiyesimi e cols., 1995). As taxas de resposta são de ~ 50% em mulheres com tumores ER-positivos. O tamoxifeno aumenta a sobrevivência sem tumor e a sobrevivência global; o tratamento por 5 anos reduz em 50% a recorrência do câncer e em 27% a morte, sendo mais eficaz que os períodos de tratamento mais curtos, de 1-2 anos. O tamoxifeno reduz o risco de desenvolver câncer da mama contralateral e é aprovado para a prevenção primária de câncer de mama em mulheres sob alto risco, nas quais causa redução de 50% no desenvolvimento de novos tumores. O tratamento profilático deve limitar-se a cinco anos, já que a eficácia diminui depois disso. O efeito colateral mais frequente são ondas de calor. O tamoxifeno tem atividade estrogênica sobre o útero, aumenta em 2-3 vezes o risco de câncer de endométrio e causa um aumento comparável no risco de doença tromboembólica, o que se constitui em sério risco para mulheres que recebem tratamento anticoagulante (Smith, 2003) e mulheres com história de trombose venosa profunda ou acidente vascular encefálico.

O toremifeno tem ações terapêuticas similares às do tamoxifeno, e o fulvestrante pode ser eficaz em mulheres cujos tumores adquirem resistência ao tamoxifeno. Os efeitos adversos do fulvestrante incluem ondas de calor, sintomas GI, dores de cabeça, dores nas costas e faringite.

Osteoporose. O raloxifeno reduz a taxa de perda óssea e pode aumentar a massa óssea em certos locais. Em um grande ensaio clínico, o raloxifeno aumentou a densidade mineral óssea espinal em > 2% e reduziu em 30-50% a taxa de fraturas vertebrais, embora não tenha reduzido significativamente as fraturas não vertebrais (Ettinger e cols., 1999; Delmas e cols., 2002). O raloxifeno não parece aumentar o risco de desenvolvimento de câncer endometrial. O fármaco tem ações benéficas sobre o metabolismo das lipoproteínas, reduzindo o colesterol total e o LDL; entretanto, não há aumento do HDL. Os efeitos adversos incluem ondas de calor, trombose venosa profunda e câibras nas pernas.

Infertilidade. O clomifeno é usado principalmente para o tratamento da infertilidade feminina decorrente da anovulação. Ao elevar os níveis de gonadotropina, principalmente de FSH, o clomifeno intensifica o recrutamento folicular. É relativamente barato, ativo por via oral e requer monitoração menos abrangente que os outros protocolos de tratamento. Entretanto, o fármaco pode exibir efeitos adversos, incluindo hiperestimulação dos ovários, maior incidência de nascimentos múltiplos, cistos ovarianos, ondas de calor e visão borrada. Além disso, os ciclos induzidos por clomifeno têm incidência relativamente alta de disfunção da fase lútea devido à produção inadequada de progesterona, e o uso prolongado (p. ex., ≥ 12 ou mais ciclos) pode aumentar o risco de câncer de ovário. O fármaco não deve ser administrado a gestantes

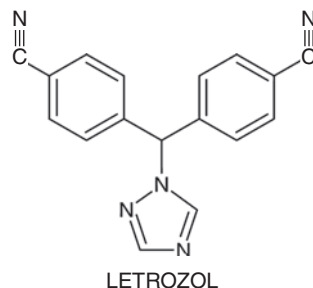
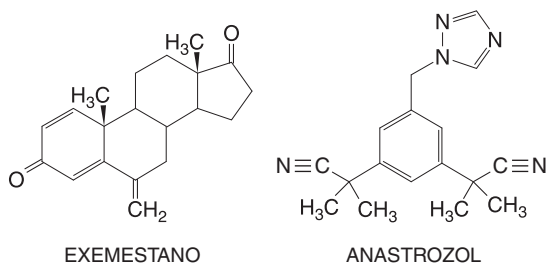
em virtude de relatos de teratogênese em animais, mas não há evidências disso quando usado para induzir a ovulação. O clomifeno também pode ser usado para avaliar o aparelho reprodutor masculino, já que a ação de retroalimentação da testosterona sobre o hipotálamo e a hipófise é mediada em alto grau por estrogênios formados a partir da aromatização dos androgênios.

Combinações experimentais de SERM e estrogênios. Há considerável interesse no tratamento hormonal menopáusico que usa combinações de um agonista estrogênico puro (p. ex., estradiol) com um SERM com atividade predominantemente antagonista sobre a mama e o endométrio, e que não se distribua pelo SNC. A estratégia é obter as ações benéficas do agonista (p. ex., prevenção das ondas de calor e perda óssea) ao mesmo tempo que o SERM bloqueia a ação indesejada do agonista nos locais periféricos (p. ex., os efeitos proliferativos sobre a mama e o endométrio) sem penetrar no cérebro para causar ondas de calor. Os estudos em animais foram estimulantes (Labrie e cols., 2003), mas a eficácia e a segurança clínica desta abordagem ainda precisam ser comprovadas.

Inibidores da síntese de estrogênio

Vários agentes podem ser usados para bloquear a biossíntese do estrogênio. A administração contínua de agonistas do GnRH impede a síntese ovariana dos estrogênios, mas não sua síntese periférica a partir dos androgênios suprarrenais (ver Capítulo 38). A *aminoglutetimida* inibe a atividade da aromatase, porém seu uso é limitado pela falta de seletividade e seus efeitos colaterais (sedação). Ela foi descontinuada nos EUA em 2008.

O reconhecimento de que os estrogênios produzidos localmente podem, tal como os circulantes, ter um papel significativo no câncer de mama estimulou grandemente o interesse pelo uso de inibidores da aromatase para bloquear de forma seletiva a produção de estrogênios (ver Capítulo 63). Podem-se empregar para isso agentes esteroides (p. ex., formestano e exemestano) e não esteroides (p. ex., anastrozol, letrozol e vorozol). Os agentes esteroides ou do tipo I são análogos dos substratos que agem como inibidores suicidas para inativar irreversivelmente a aromatase, ao passo que os agentes não esteroides ou do tipo II, interagem reversivelmente com os grupos heme das CYP (Haynes e cols., 2003). O exemestano, letrozol e anastrozol são atualmente aprovados nos EUA para tratamento do câncer de mama. As estruturas do exemestano e anastrozol são as seguintes:

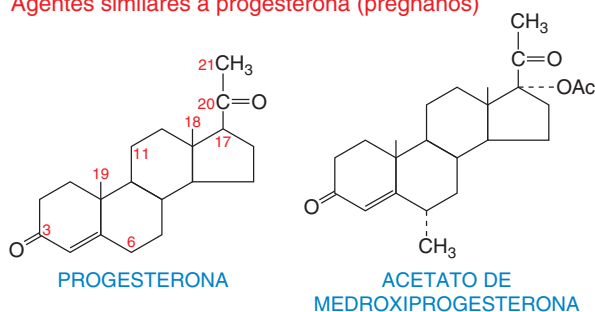


Do mesmo modo que discutido no Capítulo 51, estes agentes podem ser usados no câncer de mama como um tratamento de primeira linha ou, após o tamoxifeno, como fármacos de segunda linha. São altamente eficazes e atualmente superiores ao tamoxifeno no uso adjuvante para mulheres pós-menopáusicas (Coombes e cols., 2004), e são indicadas tanto em seguimento ao tamoxifeno por 2-5 anos ou como agente inicial. A isso se soma a vantagem deles não aumentarem o risco de câncer uterino ou tromboembolismo venoso. Como reduzem dramaticamente os níveis de estrogênios circulantes e locais, eles produzem ondas de calor. A falta dos efeitos benéficos do tamoxifeno no sentido de manter a densidade óssea, faz com que estes agentes sejam usualmente administrados com bifosfonatos. Ainda precisam ser estabelecidos seus efeitos sobre os lipídeos plasmáticos.

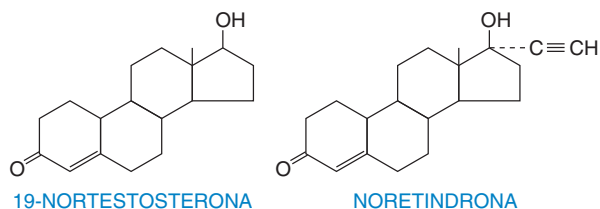
PROGESTINAS

Compostos com atividades biológicas similares às da progesterona já foram, de forma variada na literatura, denominados progestinas, agentes progestacionais, progestogêrios, progestágenos, gestágenos ou gestogênicos. As progestinas (Figura 40-5) incluem a progesterona, o hormônio de ocorrência natural; os derivados da 17α -acetoxiprogesterona da série dos pregnanos; os derivados da 19-nortestosterona da série dos estranos; e o *norgestrel* e outros compostos relacionados da série dos gonanos. O acetato de medroxiprogesterona (MPA) e o *acetato de megestrol* são esteroides C21 com atividade seletiva muito similar à da própria progesterona. O MPA e a progesterona oral micronizada são amplamente usados como estrogênios para o HRT e em outras situações nas quais um efeito progestacional seletivo é desejado. Uma forma de depósito do MPA é usada como contraceptivo injetável de ação prolongada. Os derivados da 19-nortestosterona foram desenvolvidos para uso como progestinas em contraceptivos orais e, embora sua atividade predominante seja progestacional, exibem atividades androgênicas, entre outras. Os gonanos são uma série de compostos “19-nor” com menor atividade androgênica, desenvolvida mais recentemente, contendo um éter de etila em vez de uma substituição metila na posição 13. Estas duas classes de derivados da 19-nortestosterona são os componentes progestacionais de todos os contraceptivos orais e de alguns injetáveis de ação prolongada. Os contraceptivos orais restantes contêm uma classe de progestinas derivadas da espironolactona (*i.e.* drospirenona) que tem propriedades antimineralocorticoides e antiandrogênicas.

Agentes similares à progesterona (pregnanos)



Agentes similares à 19-nortestosterona (estranos)



Agentes similares ao norgestrel (gonanos)

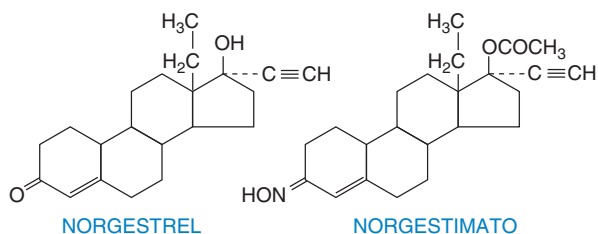


Figura 40-5 Aspectos estruturais das várias progestinas.

História. Em 1933, Corner e Allen isolaram originalmente um hormônio, de corpos lúteos de porcas, que denominaram “progestina”. No ano seguinte, vários grupos europeus isolaram independentemente o composto cristalino e, não conhecendo o nome anterior, denominaram-no “luteosterona”. Esta questão de nomenclatura foi resolvida em 1935, em Londres, por Sir Henry Dale, que ajudou a persuadir todas as facções de que o nome progesterona era uma solução aceitável.

Dois maiores avanços superaram as dificuldades iniciais e a astronômica despesa de obter progesterona de fontes animais. A primeira foi a síntese da progesterona por Russel Marker a partir do produto vegetal diosgenina, nos anos de 1940, que deu origem a um produto relativamente barato e altamente purificado. A segunda foi a síntese dos compostos 19-nor, as primeiras progestinas de ação oral, no início da década de 1950, por Carl Djerassi, que sintetizou a noretindrona na Syntex, e por Frank Colton, que sintetizou o isômero *noretinodrel* na Searle. Estes avanços levaram ao desenvolvimento dos contraceptivos orais eficazes.

Química. As fórmulas estruturais de diversas progestinas são mostradas na Figura 40-5. Diferentemente da ER, que sequer um anel fenólico A para ligação de alta afinidade, o receptor de progesterona (PR) favorece a uma estrutura de anel A Δ^4 -3 em uma conformação 1β , 2α invertida. (Duax e cols., 1988). Outros receptores de hormônios esteroides também ligam esta estrutura em anel A não fenólica, embora a conformação ótima seja diferente da preferida pelo PR. Assim, algumas progestinas sintéticas (especialmente os compostos

19-nor) exibem ligação limitada aos receptores de glicocorticoides, androgênio e mineralocorticoides, uma propriedade que provavelmente responde por algumas de suas atividades não progestacionais. O espectro de atividades destes compostos é altamente dependente de grupos substituintes específicos, especialmente a natureza do substituinte C17 no anel D, da presença de um grupo metila C19 e da presença de um grupo etila na posição C13.

Uma importante classe de agentes possui similaridade com a progesterona e seu metabólito 17α -hidroxiprogesterona (Figura 40-5). Compostos como o caproato de hidroxiprogesterona têm atividade progestacional, mas devem ser usados por via parenteral devido ao metabolismo hepático de primeira passagem. Entretanto, substituições adicionais na posição 6 do anel B dão origem a compostos com atividade progestacional seletiva por via oral, como o acetato de medroxiprogesterona e o acetato de megesterol.

Uma segunda importante classe de agentes é a dos derivados da 19-nor-testosterona. Estes derivados da testosterona, que carecem de um grupo metila C19, exibem, principalmente, atividade progestacional em vez de androgênica. Um substituinte etinila em C17 diminui o metabolismo hepático e origina os análogos ativos da 19-nor-testosterona, como a noretindrona, o acetato de noretindrona, noretinodrel e *diacetato de etinodiol*. A atividade destes últimos três compostos se deve principalmente à sua rápida conversão *in vivo* em noretindrona. Esses compostos são menos seletivos que os derivados da 17α -hidroxiprogesterona mencionados anteriormente e têm graus variáveis de atividade androgênica bem como, em menor extensão, atividades estrogênicas e antiestrogênicas.

A substituição do grupo 13-metila da noretindrona por um substituinte 13-etila dá origem ao gonano norgestrel, uma progestina mais potente que o composto original, embora com menor atividade androgênica. O norgestrel é uma mistura racêmica de um isômero dextrorrotatório inativo e de um isômero levorrotatório ativo, o levonorgestrel. Preparações contendo levonorgestrel têm, por esta razão, atividade farmacológica equivalente a preparações contendo o dobro de norgestrel. Outros gonanos — incluindo o norgestimato, o desogestrel e gestodeno (não disponível nos EUA) — são descritos como tendo nenhuma ou muito pouca atividade androgênica em doses terapêuticas.

Outras progestinas esteroides incluem o gonano dienogesta; derivados da 19-nor-progestina (p. ex., nomegestrol, nestorona e trimegestona) com maior seletividade para o receptor de progesterona e menor atividade androgênica que os estranos; e o derivado da espironolactona drospirenona, usado em uma combinação oral contraceptiva. Tal como a espironolactona, a drospirenona é também um antagonista do receptor mineralocorticoide e do receptor de androgênio.

Biossíntese e secreção. A progesterona é secretada pelo ovário, principalmente do corpo lúteo, durante a segunda metade do ciclo menstrual (Figura 40-3). O LH, agindo através do seu receptor acoplado a proteína G, estimula a secreção de progesterona durante o ciclo normal.

Após a fertilização, o trofoblasto secreta hCG na circulação materna, a qual então estimula o receptor de LH a sustentar o corpo lúteo a manter a produção de progesterona. Durante o segundo ou terceiro mês de gravidez, a placenta em desenvolvimento começa a secretar estrogênio e progesterona, em colaboração com as glândulas suprarrenais fetais, e daí em diante o corpo lúteo não é essencial à continuação da gestação. O estrogênio e a progesterona continuam a ser secretados em grandes quantidades pela placenta até a hora do parto.

AÇÕES FISIOLÓGICAS E FARMACOLÓGICAS

Ações neuroendócrinas. Tal como discutido previamente, a progesterona produzida na fase lútea do ciclo tem vários efeitos fisiológicos, incluindo a diminuição da frequência dos pulsos de GnRH. Esta diminuição da frequência dos pulsos de GnRH mediada pela progesterona é decisiva para a supressão da liberação de gonadotropina e reajusta o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal para a transição de volta da fase lútea para a fase folicular. Ademais, a supressão de GnRH é o principal mecanismo de ação dos contraceptivos contendo progestinas.

Aparelho reprodutor. A progesterona diminui a proliferação endometrial estimulada pelo estrogênio e provoca o desenvolvimento de um endométrio secretório (Figura 40-3). O abrupto declínio da progesterona no final do ciclo é o principal determinante do início da menstruação. Se a duração da fase lútea é artificialmente prolongada, seja pela manutenção da função lútea, seja pelo tratamento com progesterona, podem ser induzidas no estroma do endométrio alterações decíduais similares às observadas no início da gestação. Em circunstâncias normais, o estrogênio antecede e acompanha a progesterona em sua ação sobre o endométrio, sendo essencial para o desenvolvimento do padrão menstrual normal.

A progesterona também influencia as glândulas endocervicais e a abundante secreção aquosa das estruturas, estimuladas pelo estrogênio, é alterada de forma a dar origem a um material viscoso e escasso. Tal como notado previamente, este e outros efeitos das progestinas diminuem a penetração da cérvix pelo esperma.

A maturação do epitélio vaginal humano induzida pelo estrogênio é modificada para a situação da gestação pela ação da progesterona, uma mudança que pode ser detectada em alterações citológicas do esfregaço vaginal. Quando se sabe que a quantidade de estrogênio agindo simultaneamente é adequada, ou quando isto é assegurado administrando estrogênio, a resposta citológica à progestina pode ser usada para avaliar sua potência progestacional.

A progesterona é muito importante para a manutenção da gestação. Ela suprime a menstruação e a contratilidade uterina, mas outros efeitos também podem ser importantes. Esses efeitos mantenedores da gestação levaram ao uso histórico das progestinas para prevenir a ameaça de abortamento. Contudo, tal tratamento é de benefício questionável, provavelmente porque o abortamento espontâneo resulta infreqüentemente da carência de progesterona.

Glândula mamária. O desenvolvimento da glândula mamária requer igualmente estrogênio e progesterona. Durante a gestação e em menor grau durante a fase lútea do ciclo, a progesterona, agindo com o estrogênio, dá origem a uma proliferação dos ácinos da glândula mamária. Já para o final da gestação, os ácinos enchem-se com secreções e a vasculatura da glândula aumenta notavelmente;

entretanto, a lactação somente tem início depois que os níveis de estrogênio e progesterona diminuem no parto.

Durante os ciclos menstruais normais, a atividade mitótica do epitélio da mama mantém-se muito baixa na fase folicular, para então atingir um pico na fase lútea. Este padrão se deve à progesterona, que desencadeia um *único* ciclo de atividade mitótica no epitélio mamário. Contudo, este efeito é transitório e a exposição contínua ao hormônio é rapidamente seguida da parada do crescimento das células epiteliais. Como já foi dito, a progesterona pode ser responsável pelo risco aumentado de câncer da mama associado com o uso de estrogênio progestina em mulheres pós-menopausa, apesar de não terem sido feitos estudos controlados só com progestina (Anderson e cols., 2004, Rossouw e cols., 2002).

Efeitos sobre o SNC. Durante o ciclo menstrual normal, um aumento da temperatura corporal basal de ~ 0,6°C (1°F) pode ser observado na metade do ciclo, o que se correlaciona com a ovulação. Este aumento se deve à progesterona, mas o mecanismo exato desse efeito é desconhecido. A progesterona também aumenta a resposta ventilatória dos centros respiratórios ao dióxido de carbono, bem como reduz as PCO₂ arterial e alveolar na fase lútea do ciclo menstrual e durante a gestação. Ela também pode ter ações depressoras e hipnóticas sobre o SNC, possivelmente respondendo por relatos de sonolência após a administração do hormônio. Este possível efeito adverso pode ser abolido dando as preparações de progesterona ao deitar, o que inclusive pode ajudar algumas pacientes a dormir.

Efeitos metabólicos. As progestinas têm inúmeras ações metabólicas. A própria progesterona aumenta os níveis basais de insulina e a elevação da insulina que ocorre após a ingestão de carboidratos, embora normalmente não altere a tolerância à glicose. Entretanto, a administração a longo prazo de progestinas mais potentes, como o norgestrel, pode diminuir a tolerância à glicose. A progesterona estimula a atividade da lipoproteína lipase e parece intensificar a deposição de gordura. Já se descreveu que a progesterona e análogos, como o MPA, aumentam o LDL sem causar efeito algum ou apenas reduções modestas nos níveis séricos de HDL. Por causa de sua atividade androgênica, as 19-norprogestinas podem ter efeitos mais pronunciados sobre os lipídeos plasmáticos.

A esse respeito, um grande estudo prospectivo demonstrou que o MPA diminui o aumento benéfico do HDL causado pelos estrogênios conjugados durante a reposição hormonal na pós-menopausa, mas não afeta significativamente o efeito benéfico dos estrogênios em reduzir o LDL. Diferentemente, a progesterona micronizada não afeta de modo significativo os efeitos benéficos do estrogênio sobre os perfis de HDL e LDL (Writing Group for the PEPI Trial, 1995); um derivado da espironolactona, a drospirenona, pode atualmente ter efeitos vantajosos no sistema cardiovascular devido a suas atividades antiandrogênicas e

antimineralocorticoides. A progesterona também pode diminuir os efeitos do aldosterona no túbulo renal e causar uma diminuição na reabsorção de sódio que pode aumentar a secreção de mineralocorticoides no córtex suprarrenal.

Mecanismo de ação

Um único gene codifica as duas isoformas do receptor de progesterona (PR), PR-A e PR-B. Os primeiros 164 aminoácidos N-terminais do PR-B estão ausentes no PR-A; isso ocorre pelo uso de dois promotores distintos, dependentes de estrogênio, no gene do PR (Giangrande e McDonnell, 1999). As razões entre as isoformas individuais variam nos tecidos reprodutivos em consequência do tipo de tecido, do estado do desenvolvimento e dos níveis hormonais. O PR-A e PR-B têm, ambos, domínios de transativação AF-1 e AF-2, porém o PR-B mais longo também contém um AF-3 adicional, que contribui para a sua atividade específica em relação ao promotor e à célula. Como os domínios de união ao ligando são idênticos nas duas isoformas, não há diferença na ligação com o ligando. Na ausência do ligando, o PR está presente no núcleo em um estado monomérico inativo, ligado a proteínas de choque térmico (HSP-90, HSP-70 e p59). Quando os receptores se ligam a progesterona, as proteínas de choque térmico se dissociam e os receptores são fosforilados, formando subsequentemente dímeros (homô e heterodímeros) que se ligam com alta seletividade aos PREs (elementos de resposta à progesterona) localizados nos genes alvo (Giangrande e McDonnell, 1999). A ativação transcricional pelo PR ocorre principalmente pelo recrutamento de coativadores, como SRC-1, NcoA-1 ou NcoA-2 (Collingwood e cols., 1999). O complexo formado pelo receptor e coativador favorece, então, a ocorrência de mais interações com proteínas adicionais, como CBP e p300, que medeiam outros processos incluindo atividade de histona acetilase. A acetilação da histona causa uma remodelação da cromatina que aumenta a acessibilidade das proteínas transcricionais gerais, incluindo a RNA-polimerase II, ao promotor-alvo. Os antagonistas da progesterona também facilitam a dimerização do receptor e a ligação ao DNA, mas, tal como ocorre com o ER, a conformação do PR ligado ao antagonista é diferente da conformação do PR ligado ao agonista. Esta conformação diferente favorece a interação do PR com correpressores, como NcoR/SMRT, que recrutam histonas desacetilases. A desacetilação da histona aumenta a interação do DNA com os nucleossomos e torna o promotor alvo inacessível ao aparelho geral de transcrição.

As atividades biológicas do PR-A e PR-B são distintas e dependem do gene alvo em questão. Na maioria das células, o PR-B medeia as atividades estimulatórias da progesterona; o PR-A inibe fortemente esta ação do PR-B; e é também um inibidor transcricional de outros receptores esteroides (McDonnell e Goldman, 1994).

Os dados atuais sugerem que coativadores e correpressores interagem diferentemente com o PR-A e PR-B: por exemplo, o correpressor SMRT liga-se muito mais firmemente ao PR-A do que ao PR-B (Giangrande e cols., 2000), o que pode responder, pelo menos em parte, pelas diferentes atividades das duas isoformas. Fêmeas de camundongos nocaute para PR-A, são inférteis e apresentam comprometimento da ovulação, bem como implantação e decidação defeituosas. Vários genes uterinos parecem ser regulados exclusivamente por PR-A, incluindo a calcitonina e anfirregulina (Mulac-Jericevic e cols., 2000), e o efeito antiproliferativo da progesterona sobre o endométrio estimulado por estrogênio se perde em camundongos nocaute em que o gene do PR-A foi abolido. Diferentemente, estudos feitos mediante nocaute de genes sugerem que o PR-B é em grande parte o responsável pela mediação dos efeitos do hormônio sobre a glândula mamária (Mulac-Jericevic e cols., 2003).

Certos efeitos da progesterona, como a maior mobilização mediada por Ca^{2+} nos espermatozoides podem ser observados em menos de 3 minutos (Blackmore, 1999) e são por consequência consideradas independentes de transcrição. Similarmente a progesterona pode promover maturação dos oócitos (recomeço meiótico) independente de transcrição (Hammer, 2004). Existe uma discussão considerando a identidade dos receptores mediando estes processos induzidos pelas progestinas, bem como sua importância fisiológica em humanos.

Absorção, destino e excreção

A progesterona sofre rápido metabolismo de primeira passagem, mas há preparações com altas doses (p. ex., 100-200 mg) de progesterona micronizada disponíveis para uso oral. Embora a biodisponibilidade absoluta destas preparações seja baixa (Fotherby, 1996), níveis plasmáticos eficazes podem, ainda assim, ser obtidos. A progesterona também é disponível em solução oleosa para injeção, como gel vaginal e dispositivo intrauterino de liberação lenta, para tecnologia reprodutiva assistida.

Há ésteres, como o MPA, disponíveis para administração intramuscular; o MPA e o acetato de megestrol podem ser usados por via oral. Os 19-nor-esteroides têm boa atividade oral porque o substituinte etnila em C17 retarda significativamente o metabolismo hepático. Há implantes e preparações de depósito de progestinas sintéticas disponíveis em muitos países para liberação durante períodos muito longos de tempo (ver seção sobre contraceptivos adiante).

No plasma, a progesterona liga-se à albumina e globulina de ligação aos corticosteroides, mas não se liga consideravelmente à SHBG. Os compostos 19-nor, como a noretindrona, o norgestrel e o desogestrel, ligam-se à SHBG e à albumina, ésteres, como o MPA, ligam-se principalmente à albumina. O total de ligações destes compostos sintéticos é grande $\geq 90\%$, mas as proteínas envolvidas são específicas para cada composto.

A meia-vida de eliminação da progesterona é de aproximadamente 5 min. O hormônio é metabolizado principalmente no fígado a metabólitos hidroxilados e seus conjugados sulfato e glicuronídeos, eliminados na urina. Um importante metabólito específico da progesterona é o pregnano-3 α , 20 α -diol; sua mensuração na urina e no plasma é usada como um índice de secreção endógena de progesterona. As progestinas sintéticas têm meias-vidas muito mais longas, como, por exemplo, de aproximadamente 7 h para a noretindrona, 16 h para o norgestrel, 12 h para o gestodeno e 24 h para a MPA. Supõe-se que o metabolismo das progestinas sintéticas seja primariamente hepático; a eliminação ocorre geralmente pela urina, sob a forma de conjugados e vários metabólitos polares, embora o seu metabolismo não seja tão claramente conhecido como o da progesterona.

Os dois usos mais frequentes das progestinas são na contracepção, ou isoladamente ou com um estrogênio (Capítulo 66; ver também adiante neste capítulo), e em combinação com estrogênio para terapia hormonal de mulheres pós-menopáusicas.

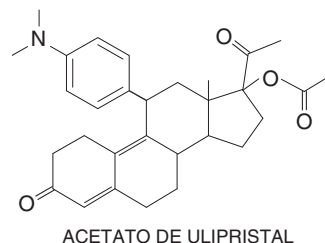
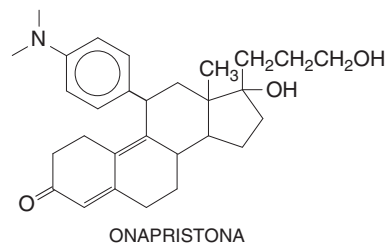
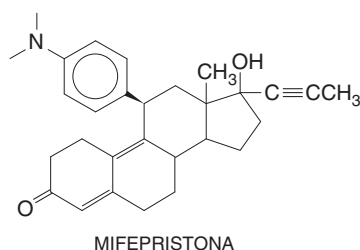
As progestinas também são usadas para fins diagnósticos na amenorréia secundária. Uma progestina por via oral é dada a uma mulher amenorréica por 5-7 dias. Se os estrogênios endógenos estiverem presentes, ocorrerá uma hemorragia por privação. A combinação de estrogênios e progestinas pode também ser usada para tentar a responsividade endometrial em pacientes com amenorréia.

Além disso, as progestinas são altamente eficazes na diminuição da ocorrência de hiperplasia do endométrio e carcinoma causado por uso de estrogênios sem oposição, quando usadas neste contexto, parece haver menos sangramentos uterinos irregulares com a administração sequencial que com uma administração contínua. A aplicação local intrauterina via um dispositivo intrauterino (DIU) de liberação hormonal contendo levonorgestral pode ser usada para diminuir a hiperplasia endometrial induzida pelo estrogênio reduzindo em pouco tempo os efeitos indesejáveis (p. ex., perfis lipídicos desfavoráveis e incidência de câncer da mama) das progesteras usadas sistemicamente.

Finalmente, o levonorgestrel é usado na assim chamada contracepção de emergência após conhecida ou suspeitada relação sexual sem proteção. A medicação é dada oralmente durante 72 horas após o intercurso ou como uma dose única de 1,5 mg ou duas doses de 0,75 mg, com intervalo de 12 horas. O mecanismo de ação pode envolver múltiplos fatores incluindo a prevenção da ovulação, fertilização e implantação.

ANTI-PROGESTINAS E MODULADORES DO RECEPTOR DE PROGESTERONA

A primeira descrição de uma antiprogestina, RU 38486 (frequentemente referida como RU-486) ou *mifepristona*, surgiu em 1981; este fármaco está disponível para pôr termo à gestação (Christin-Maitre e cols., 2000). Em 2010, o FDA aprovou o acetato de ulipristal, um agonista parcial dos receptores de progesterona, para a contracepção de emergência. As antiprogestinas também têm várias outras aplicações potenciais, incluindo o uso como contraceptivo, como indutor de parto e no tratamento de liomias uterinos, endometriose, meningiomas e câncer de mama (Spitz e Chwalisz, 2000).



Mifepristona

Química. A mifepristona é um derivado da 19-nor-progestina no-retindrona contendo um substituinte dimetilaminofenol na posição 11 β . Ela compete eficazmente com a progesterona e os glicocorticoides na ligação aos seus respectivos receptores. Foi tida inicialmente como uma antiprogestina pura, ainda que seja agora considerada um modulador dos receptores de progesterona (PRM) devido a sua atividade dependente do contexto.

Outros PRM e antagonistas puros da progesterona têm sido agora sintetizados, e a maioria contém um grupo 11 β -aromático. Uma outra antiprogestina amplamente estudada é a *onapristona* (ou ZK 98299), similar em estrutura à mifepristona, mas que contém um substituinte metila em orientação 13 α em vez de 13 β . Moduladores mais seletivos do receptor de progesterona, como o *asoprisnil*, estão sendo estudados experimentalmente (DeManno e cols., 2003).

Ações farmacológicas. A mifepristona age primariamente como um agonista competitivo para ambos os receptores de progesterona, apesar de haver alguma atividade agonista em certos contextos. Em contraste, a onapristona parece ser um antagonista puro da progesterona. Os complexos PR de ambos os compostos antagonizam as ações da progesterona — complexos PR e parecem também recrutar preferencialmente correpressores (Leonhardt e Edwards, 2002).

Quando administrada no início da gestação, a mifepristona causa degradação decidual por bloqueio dos receptores uterinos de progesterona. Isto leva ao descolamento do blastocisto, diminuindo a produção de hCG. Isso causa por sua vez um decréscimo na secreção de progesterona a partir do corpo lúteo, o que acentua ainda mais a degradação decidual. A diminuição da progesterona endógena acoplada ao bloqueio dos receptores de progesterona no útero aumenta os níveis das prostaglandinas uterinas e sensibiliza o miométrio às suas ações contráteis. A mifepristona também causa amolecimento cervical, o que facilita a expulsão do blastocisto descolado.

A mifepristona pode retardar ou evitar a ovulação, dependendo da ocasião e do modo como é administrada. Embora os mecanismos sejam obscuros, estes efeitos se devem em grande parte às ações sobre o hipotálamo e a hipófise, e não sobre o ovário.

Se administrada durante um ou mais dias na metade ou no final da fase lútea, a mifepristona prejudica o desenvolvimento do endométrio secretório e produz menstruação. O bloqueio do receptor de progesterona é, neste momento, o equivalente farmacológico da retirada da progesterona, sendo normalmente seguido, após alguns dias, de um sangramento que dura 1-2 semanas após o tratamento com a antiprogestina.

A mifepristona também se liga aos receptores de glicocorticoides e androgênios, exercendo, assim, ações antiglicocorticoides e antiandrogênicas. O efeito predominante em seres humanos é o bloqueio da inibição por retroalimentação exercido pelo cortisol sobre a secreção do hormônio adrenocorticotrófico pela hipófise, aumentando, assim, os níveis de corticotropina e esteroides suprarrenais no plasma.

Absorção, destino e excreção. A mifepristona age por via oral e tem boa biodisponibilidade. Os níveis plasmáticos de pico ocorrem em algumas horas, e o fármaco é lentamente depurado, com meia-vida plasmática de 20-40 h. No plasma, a mifepristona liga-se à glicoproteína α_1 ácida, o que contribui para a sua longa meia-vida. Os metabólitos são principalmente produtos mono e didimetilados (que se supõe ter atividade farmacológica) formados através de reações catalisadas por CYP3A4 e, em menor extensão, compostos hidroxilados. O fármaco sofre metabolismo hepático e circulação entero-hepática, e os produtos do metabolismo são encontrados predominantemente nas fezes (Jang e Benet, 1997).

Usos terapêuticos e perspectivas. A mifepristona em combinação com o *misoprostol* ou outras prostaglandinas está disponível para o término da gestação ainda em início.

Quando a mifepristona é usada para produzir um abortamento médico, uma prostaglandina é dada 48 h após a antiprogestina para aumentar ainda mais as contrações do miométrio e assegurar a expulsão do blastocisto descolado. A *sulprostona* intramuscular, o *gemeprosta* intravaginal e o *misoprostol* oral já foram usados. O taxa de sucesso com tais regimes é de mais de 90% entre as mulheres com gestações cuja duração é de 49 dias ou menos. O efeito adverso mais grave é o sangramento vaginal, que dura com mais frequência entre 8-17 dias e que apenas raramente (0,21% dos pacientes) é grave o suficiente para requerer transfusões de sangue. Um alto percentual das mulheres experimenta também dor abdominal e cólicas uterinas, náuseas, vômitos e diarreia decorrentes da prostaglandina. Mulheres que recebem tratamento glicocorticoide crônico não devem receber mifepristona por causa da sua atividade antiglicocorticoide. Na realidade, devido a sua alta afinidade pelo receptor de glicocorticoides, altas doses de mifepristona podem resultar em insuficiência suprarrenal, assim a mifepristona tem sido considerada como um tratamento químico para doenças causadas pelo excesso de secreção de cortisol.

Ulipristal

Química. O ulipristal, um derivado da 19-nor-progesterona, funciona como um modulador seletivo do receptor de progesterona (SPRM), agindo como agonista parcial dos receptores de progesterona. Ele tem um grupo dimetil-aminofenol na posição 11 β , assim como a mifepristona, com um grupo adicional acetoxi no C17. Ao contrário da mifepristona, o ulipristal parece ser um antagonista dos glicocorticoides relativamente fraco.

Ações farmacológicas. Em altas doses, o ulipristal tem efeitos aniproliferativos no útero; entretanto, suas ações

mais relevantes até o momento envolvem sua capacidade de inibir a ovulação. As ações antiovlutórias do ulipristal ocorrem provavelmente devido à regulação da progesterona em muitos níveis, incluindo a inibição da liberação de LH através do hipotálamo e da hipófise, e inibição do LH induzido pela ruptura folicular no ovário.

Uma dose de 30 mg de ulipristal pode inibir a ovulação quando tomada cinco dias após o intercuro. O ulipristal pode bloquear a ruptura ovariana ao mesmo tempo ou logo depois da onda de LH, confirmando que no mínimo algum dos seus efeitos são exercidos diretamente no ovário. O ulipristal pode também bloquear a implantação endometrial do ovo fertilizado, embora não esteja claro se isso contribui para seus efeitos como um contraceptivo de emergência.

Usos terapêuticos. O acetato de ulipristal foi licenciado recentemente na União Europeia e nos Estados Unidos como um contraceptivo de emergência. Estudos comparando o ulipristal ao levonorgestrel (um contraceptivo progestênico usado somente em emergências) demonstraram que o ulipristal é no mínimo tão eficaz quando tomado até 72 horas após intercuro sexual sem proteção. Além disso, o ulipristal permanece eficaz até 120 horas (5 dias) após o intercuro, fazendo do ulipristal um contraceptivo de emergência mais versátil que o levonorgestrel, que não funciona bem em torno de 72 horas depois do intercuro não protegido. O efeito colateral mais grave de ensaios clínicos usando o ulipristal tem sido dor de cabeça autolimitada e alguma dor abdominal.

CONTRACEPTIVOS HORMONAIS

O incrível crescimento da população humana mundial projeta-se como um dos eventos fundamentais dos últimos dois séculos. O Velho Testamento diz “Crescei e multiplicai-vos” (Gênesis 9:1) e este preceito foi seguido religiosamente por leitores e também por não leitores da Bíblia. Em 1798, Malthus iniciou uma grande controvérsia ao opor o ponto de vista predominante de progresso ilimitado da humanidade pela criação de dois postulados e uma conclusão. Malthus postulou “que o alimento é necessário para a existência do homem” e que a atração sexual entre mulher e homem é necessária e plausível de persistir, desde que não se caminhe em direção à extinção da paixão entre os sexos, nenhum progresso, qualquer que seja, foi até agora feito”, exceto “exceções individuais”. Malthus concluiu que “o poder das populações é infinitamente maior do que o poder da terra de produzir subsistência para o homem”, produzindo uma “desigualdade natural” que levaria algum dia a aparecer um obstáculo intransponível na perfectividade da sociedade”.

Malthus estava certo. A paixão entre os sexos persistiu e o poder das populações é realmente muito grande, tanto que nossos números absolutos aumentaram ao ponto de eles estarem forçando a capacidade da terra

de fornecer alimento, energia, matérias primas, e absorver os detritos de sua carga humana. O pescado marinho tem sido defletado, florestas e aquíferos estão desaparecendo, e a atmosfera está acumulando o efeito estufa graças aos gases da combustão de combustíveis fósseis que fornecem a energia necessária para quase 7 bilhões de pessoas. Talvez alguma culpa possa ser depositada os pés da ciência médica. Os avanços na saúde pública e terapêutica levaram a um declínio significativo na mortalidade e um aumento na expectativa de vida. Entretanto, a ciência médica começou também a assumir a sua parte na responsabilidade pela superpopulação e seus efeitos adversos. Com essa finalidade, fármacos na forma de hormônios e seus análogos foram desenvolvidos para controlar a fertilidade humana.

História. No começo do século XX, alguns cientistas europeus, incluindo Beard, Prenant e Loeb, desenvolveram o conceito de que as secreções do corpo lúteo suprimiam a ovulação durante a gravidez. Então, em 1927, o fisiologista austríaco Haberlandt produziu esterilidade temporária em roedores, alimentando-os com extratos de ovário e placenta — um claro exemplo de contraceptivo oral. Em 1937, Makepeace e colaboradores demonstraram que a progesterona pura bloqueava a ovulação em coelhas, e em 1939 Astwood e Fevold encontraram efeitos similares em ratas.

Na década de 1950, Pincus, Garcia e Rock verificaram que a progesterona e as 19-norprogestinas impediam a ovulação em mulheres. Ironicamente, esse achado resultou de suas tentativas de tratar a infertilidade com progestinas ou combinações de estrogênio e progestina. Os achados iniciais mostraram que o tratamento bloqueava com eficácia a ovulação na maior parte das mulheres. Entretanto, as preocupações com o câncer e outros possíveis efeitos colaterais do estrogênio utilizado (*i.e.*, o dietilestilbestrol) levaram ao emprego de uma progestina isolada em seus estudos. O noretinodrel foi um dos compostos usados e os lotes iniciais desse composto eram contaminados com uma pequena quantidade de mestranol. Quando o mestranol foi removido, notou-se que o tratamento com noretinodrel isolado levava a um maior sangramento de escape e à inibição da ovulação menos consistente. Dessa forma, o mestranol foi reincorporado à preparação, tendo sido esta combinação empregada no primeiro ensaio clínico em larga escala de contraceptivos orais em combinação.

Na década de 1950, estudos clínicos realizados em Porto Rico e no Haiti estabeleceram o quase completo sucesso contraceptivo da combinação noretinodrel-mestranol. No final de 1959, o noretinodrel com mestranol (não mais comercializado nos EUA) foi a primeira “pílula” aprovada pelo FDA para uso como agente contraceptivo nos EUA. A isto seguiu-se, em 1962, a aprovação de outra combinação (noretindrona com mestranol). Por volta de 1966, já havia inúmeras preparações utilizando mestranol ou etinilestradiol associados a uma 19-nor-progestina. Na década de 1960, foram desenvolvidas e introduzidas a minipílula de progestina isolada e as preparações injetáveis de longa ação.

Milhões de mulheres começaram a usar contraceptivos orais, e frequentes relatos de efeitos adversos começaram a aparecer na década de 1970 (Kols e cols., 1982). O reconhecimento de que esses efeitos adversos eram dependentes da dose, bem como a compreensão de que os estrogênios e as progestinas inibiam de modo sinérgico a ovulação, levaram à redução das doses e ao desenvolvimento dos chamados contraceptivos de baixa dose ou de segunda geração. O crescente uso de preparações bifásicas e trifásicas ao

longo da década de 1980 reduziu ainda mais as doses dos esteroides: pode ser que as doses atualmente usadas sejam as menores a ainda fornecer contracepção confiável. Na década de 1990, os contraceptivos orais de “terceira geração”, contendo progestinas com reduzida atividade androgênica (p. ex., norgestimato e desogestrel), foram disponibilizados nos EUA, após terem sido usados na Europa. Atualmente uma variedade de formulações contraceptivas encontra-se disponível, incluindo pílulas, injeções, adesivos transdérmicos, implantes subdérmicos, anéis vaginais e DIUs que liberam hormônios.

Tipos de contraceptivos hormonais

Contraceptivos orais em combinação. Os agentes mais frequentemente usados nos EUA são os contraceptivos orais em combinação, que contêm um estrogênio e uma progestina. Sua eficácia teórica é geralmente considerada como sendo de 99,9%. As combinações de contraceptivos orais estão disponíveis em muitas formulações. Pílulas monofásicas, bifásicas ou trifásicas são geralmente apresentadas em pacotes de 21 dias (virtualmente todas as apresentações chegam como pacotes de 28 dias, com as pílulas para os últimos 7 dias contendo somente ingredientes inertes). Para os agentes monofásicos quantidades fixas do estrogênio e progestina estão presentes em cada pílula, que é tomada diariamente por 21 dias, seguidos por um período de 7 dias “livres de pílulas”. As preparações bifásicas e trifásicas fornecem duas ou três diferentes pílulas que contêm quantidades variáveis de ingredientes ativos para serem tomadas em diferentes momentos do ciclo de 21 dias. Isto reduz a quantidade total de esteroides administrados e reproduz mais fielmente as razões entre estrogênio e progestina presentes durante o ciclo menstrual. Com estas preparações, o sangramento menstrual previsível geralmente ocorre durante o período de sete dias “sem pílulas” de cada mês. Todavia, diversos anticoncepcionais orais são agora disponíveis pelos quais a retirada da progestina é induzida somente a cada 3 meses.

O teor de estrogênio das preparações atuais varia de 20-50 µg; a maioria contém 30-35 µg. Preparações contendo 35 µg ou menos de um estrogênio qualquer são geralmente descritas como de “baixa dose” ou “pílulas modernas”. A dose de progestina é mais variável por causa das diferenças de potência entre os compostos usados. Por exemplo, as pílulas monofásicas atualmente disponíveis nos EUA contêm 0,4-1 mg de noretindrona, 0,1-0,15 mg de levonorgestrel, 0,3-0,5 de norgestrel, 1 mg de diacetato de etinodiol, 0,25 mg de norgestimato e 0,15 mg de desogestrel, com doses em faixas levemente diferentes nas preparações bifásicas e trifásicas. Diferentemente, a maior parte das preparações de primeira geração (*circa* 1966) continha 50-100 µg de um estrogênio e 2-10 mg de uma progestina. Estas grandes diferenças de doses complicam a extrapolação dos dados dos estudos epidemiológicos iniciais sobre os efeitos adversos dos contraceptivos orais de “altas doses” para as preparações de “baixas doses” agora usadas.

Foi colocada no mercado uma preparação transdérmica de norelgestromina e etinilestradiol para aplicação semanal na ná-dega, abdômen, parte superior do braço, ou torso nas primeiras três

semanas consecutivas seguidas por uma semana livre de adesivos por cada ciclo de 28 dias. Um esquema similar de 3 semanas com 1 semana sem é empregado para um anel intravaginal contendo etinilestradiol e etonorgestrel.

Contraceptivos de progestina pura. Muitos agentes estão disponíveis para a contracepção com progestina isoladamente, com eficácia teórica de 99%. As preparações específicas incluem a “minipílula”; baixas doses de progestinas (p. ex., 350 µg de noretindrona tomada diariamente sem interrupção; implantes subdérmicos de 216 mg de norgestrel para ação como contraceptivo a longo prazo (*i.e.*, até 5 anos) ou 68 mg de etonogestrel para contracepção durável por 3 anos; e suspensão cristalina de acetato de medroxiprogesterona para injeção intramuscular de 104 mg ou 15 mg do fármaco, que proporciona contracepção efetiva por 3 meses.

Há um dispositivo intrauterino (DIU), que libera localmente baixas quantidades de progesterona, disponível para inserção anual. Sua eficácia é considerada como sendo de 97-98%, e a ação contraceptiva provavelmente se deve a efeitos locais sobre o endométrio. Um outro dispositivo intrauterino libera levonorgestrel por até cinco anos. Ele inibe a ovulação em algumas mulheres, mas se supõe agir principalmente produzindo efeitos locais.

Mecanismo de ação

Contraceptivos orais em combinação. Tais contraceptivos agem evitando a ovulação (Lobo e Stanczyk, 1994). Mensurações diretas dos hormônios plasmáticos indicam que os níveis de LH e o FSH estão suprimidos, que o surto de LH encontra-se ausente na metade do ciclo, que os níveis de esteroides endógenos se mostram diminuídos e que a ovulação não ocorre. Embora seja possível demonstrar que qualquer um dos componentes isolados pode, em certas situações, exercer estes efeitos, a combinação reduz de forma sinérgica os níveis plasmáticos de gonadotropina e suprime a ovulação de modo muito mais consistente.

Em decorrência das múltiplas ações dos estrogênios e das progestinas sobre o eixo hipotalâmico-hipofisário-ovariano durante o ciclo menstrual e da extraordinária eficácia destes agentes, vários efeitos provavelmente contribuem para o bloqueio da ovulação.

As ações hipotalâmicas dos esteroides têm importante papel no mecanismo de ação dos contraceptivos orais. A progesterona diminui claramente a frequência dos pulsos de GnRH. Como uma frequência adequada de pulsos de LH é essencial à ovulação, esse efeito da progesterona desempenha provavelmente um importante papel na ação contraceptiva de tais agentes. Em macacas e mulheres com ciclos menstruais normais, os estrogênios não afetam a frequência do gerador de pulso. Entretanto, na ausência prolongada de um ciclo menstrual (p. ex., em macacas ovariectomizadas e mulheres na pós-menopausa; Hotchkiss e Knobil, 1994), os estrogênios diminuem notavelmente a frequência do gerador de pulsos, e a progesterona intensifica este efeito. Em teoria, tais efeitos hipotalâmicos dos estrogênios poderiam entrar em ação quando os contraceptivos orais são usados por extensos períodos de tempo.

É provável, assim, que os efeitos hipofisários múltiplos do estrogênio e da progestina contribuam para a ação contraceptiva oral. Parece provável que os contraceptivos orais diminuam a sensibilidade da hipófise ao GnRH. Os estrogênios também suprimem a liberação de FSH a partir da hipófise durante a fase folicular do ciclo menstrual, efeito que provavelmente contribui para a ausência de desenvolvimento folicular nas usuárias de contraceptivos orais. Farmacologicamente, o componente progestina também pode inibir o surto de LH induzido pelo estrogênio na metade do ciclo. Outros efeitos podem contribuir em menor extensão para a extraordinária eficácia dos contraceptivos orais. A rapidez com se dá o trânsito dos espermatozoides, do óvulo e do ovo fertilizado é importante para determinar a gestação, e os esteroides provavelmente afetam o transporte na tuba uterina. Na cérvix, os efeitos da progestina provavelmente também resultam em um muco espesso e viscoso, de forma a reduzir a penetração dos espermatozoides; no endométrio, contribuem para produzir um estado não receptivo à implantação. Entretanto, o bloqueio da ovulação pelos fármacos mostra-se tão eficaz que é difícil avaliar quantitativamente as contribuições de cada um destes efeitos.

Contraceptivos com progestina isolada. As pílulas com progestina isolada e os implantes de levonorgestrel são altamente eficazes, mas bloqueiam as ovulações em apenas 60-80% dos ciclos. Acredita-se que sua eficácia deva-se em grande parte ao espessamento do muco cervical, que diminui a penetração dos espermatozoides, e às alterações endometriais, que comprometem a implantação; tais efeitos locais respondem pela eficácia dos dispositivos intrauterinos que liberam progestinas. Acredita-se que as injeções de depósito de MPA exerçam efeitos similares, mas elas também dão origem a níveis do fármaco altos o suficiente para impedir a ovulação em quase todas as pacientes, presumivelmente pelo decréscimo da frequência dos pulsos de GnRH.

Efeitos adversos

Contraceptivos orais em combinação. Logo após a introdução dos contraceptivos orais, começaram a aparecer relatos de efeitos adversos associados a seu uso. Muitos desses efeitos eram dependentes da dose, o que levou ao desenvolvimento das atuais preparações com baixas doses. Os efeitos adversos dos contraceptivos hormonais iniciais recaíam em várias categorias: efeitos cardiovasculares, incluindo hipertensão, infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico hemorrágico ou isquêmico, trombose venosa e embolismo, cânceres de mama, hepatocelulares e cervicais, e um certo número de efeitos endócrinos e metabólicos. O consenso atual é o de que, em mulheres sem fatores de risco predisponentes, as preparações de baixas doses acarretam riscos mínimos para a saúde, sobre a qual exercem também muitos efeitos benéficos (Burkman e cols., 2004).

Efeitos cardiovasculares. A questão dos efeitos adversos cardiovasculares foi reexaminada em relação aos novos contraceptivos orais de baixas doses (Sherif, 1999; Burkman e cols., 2004). Para as não fumantes sem outros fatores de risco, como hipertensão ou diabetes,

não há aumento significativo no risco de infarto do miocárdio ou de acidente vascular encefálico. Verifica-se um aumento de 28% no risco relativo de tromboembolismo venoso, mas o aumento absoluto estimado é muito pequeno, pois a incidência destes eventos em mulheres sem outros fatores predisponentes é baixa (mais ou menos a metade da associada ao risco de tromboembolismo venoso na gestação). Não obstante, o risco é significativamente maior em mulheres que fumam ou que têm outros fatores predisponentes à trombogênese ou ao tromboembolismo (Castelli, 1999). Os contraceptivos orais iniciais em combinação, de altas doses, causaram hipertensão em 4-5% das mulheres normotensas e aumentaram a pressão arterial em 10-15% das que tinham hipertensão prévia. Esta incidência é muito mais baixa com as novas preparações em baixas doses, e a maior parte das alterações da pressão arterial descritas é insignificante. O risco cardiovascular associado ao uso de contraceptivos orais não parece persistir após sua interrupção. Tal como notado previamente, os estrogênios aumentam o HDL sérico e diminuem os níveis de LDL, e as progestinas tendem a apresentar o efeito oposto. Estudos recentes com várias preparações de baixa dose não encontraram alterações significativas no colesterol sérico total ou nos perfis da lipoproteína, embora já tenham sido descritos leves aumentos nos triglicerídeos.

Câncer. Em decorrência dos efeitos estrogênicos promotores de crescimento, houve sempre intensa preocupação de que os contraceptivos orais pudessem aumentar a incidência de cânceres endometrial, cervical, ovariano, de mama e outros. Estas preocupações foram ainda mais acentuadas, no final da década de 1960 por relatos de alterações endometriais causadas pelos contraceptivos orais sequenciais, desde então removidos do mercado nos EUA. Entretanto, está agora claro que *não* existe ampla associação entre o uso de contraceptivos orais e o câncer (Westhoff, 1999; Burkman e cols., 2004).

Evidências epidemiológicas recentes sugerem que o uso de contraceptivos orais combinados pode aumentar em cerca de duas vezes o risco de câncer cervical, mas apenas em usuárias a longo prazo (mais de cinco anos) com infecção persistente pelo vírus do papiloma humano (Moodley, 2004).

Houve relatos de aumento na incidência de adenoma hepático e carcinoma hepatocelular em usuárias de contraceptivos orais. As estimativas atuais indicam que há aproximadamente uma duplicação do risco de câncer hepático após 4-8 anos de uso. Entretanto, estes cânceres são raros, e os aumentos absolutos pequenos.

As principais preocupações atuais acerca dos efeitos carcinogênicos dos contraceptivos orais convergem para o câncer de mama. Vários estudos trataram deste assunto, e o seguinte quadro geral emergiu. O risco de câncer de mama em mulheres em idade fértil é muito baixo, e as usuárias atuais de contraceptivos orais neste grupo têm apenas um aumento muito pequeno do risco relativo, de 1,1 para 1,2, dependendo de outras variáveis. Esse pequeno aumento não é substancialmente afetado pela duração do uso, dose ou tipo do componente, nem pela ocasião do primeiro uso nem pela paridade. Significativamente, após 10 anos da interrupção do uso, não há mais diferença na incidência de câncer de mama entre as antigas usuárias e as que nunca usaram contraceptivos. Além disso, os cânceres de mama diagnosticados em mulheres que usaram contraceptivos orais estão mais provavelmente localizados na mama, sendo assim de mais fácil tratamento, ou seja, é menos provável que já se tenham disseminado para outros locais (Westhoff, 1999). Assim, não há diferença global significativa no risco cumulativo de câncer de mama entre as mulheres que usaram e as que nunca usaram contraceptivos orais.

Os contraceptivos orais em combinação *não* aumentam a incidência de câncer endometrial e, na verdade, causam um *decréscimo*

de 50% na incidência desta doença, um efeito que perdura por 15 anos após o uso das pílulas ter sido interrompido. Supõe-se que isto se deva à inclusão, durante todo o ciclo de 21 dias de administração, de uma progestina que se opõe à proliferação induzida pelo estrogênio. Estes agentes também diminuem a incidência do câncer de ovário, um efeito para o qual a redução da estimulação ovariana pelas gonadotropinas fornece a base lógica. Tem havido um acúmulo de dados que sugerem que o uso de contraceptivos orais diminui o risco de câncer colorretal (Fernandez e cols., 2001).

Efeitos metabólicos e endócrinos. Os efeitos dos esteroides sexuais sobre o metabolismo da glicose e a sensibilidade à insulina são complexos (Godsland, 1996), podendo variar entre agentes da mesma classe (p. ex., as 19-nor-progestinas). Os estudos iniciais com contraceptivos de altas doses geralmente descreviam um comprometimento da tolerância à glicose, demonstrado por aumento da glicose em jejum e dos níveis e respostas da insulina após exposição à glicose. Estes efeitos diminuíram à medida que as doses dos esteroides foram reduzidas, e os contraceptivos atuais de baixas doses em combinação podem até mesmo melhorar a sensibilidade à insulina. Similarmente, as altas doses de progestinas nos contraceptivos orais iniciais elevavam o LDL e reduziam os níveis de HDL, mas as preparações modernas com baixas doses não resultam em perfis desfavoráveis dos lipídeos (Sherif, 1999). Houve também relatos periódicos de que os contraceptivos orais aumentavam a incidência de doença da vesícula biliar, mas esses efeitos parecem ser fracos e limitados às usuárias correntes ou a muito longo prazo (Burkman, 2004).

O componente estrogênico dos contraceptivos orais pode aumentar a síntese hepática de um certo número de proteínas séricas, incluindo as que ligam os hormônios da tireoide, os glicocorticoides e os esteroides sexuais. Embora o mecanismo de retroalimentação fisiológica geralmente ajuste a síntese hormonal para manter níveis normais de hormônio “livre”, estas alterações podem afetar a interpretação dos testes de função endócrina que medem níveis de hormônio plasmático total e tornar necessário o ajuste das doses em pacientes submetidos à reposição de hormônio tireoidiano.

O etinilestradiol presente nos contraceptivos orais parece causar um aumento dependente da dose em vários fatores séricos com a conhecida capacidade de intensificar a coagulação. Entretanto, em mulheres saudáveis que não fumam há também um aumento na atividade fibrinolítica que exerce um efeito contrário, de modo que, globalmente, verifica-se um efeito mínimo sobre o equilíbrio hemostático. Mas, este efeito compensatório fica diminuído em mulheres fumantes, o que pode deslocar o perfil hemostático para um estado de hipercoagulabilidade (Fruzzetti, 1999).

Outros efeitos. Náuseas, edema e leve dor de cabeça ocorrem em algumas mulheres, e, em uma fração menor delas, cefaleias e enxaquecas mais graves podem precipitar-se pelo uso de contraceptivos orais. Algumas pacientes podem experimentar sangramento de escape durante o ciclo de 21 dias, quando as pílulas ativas estão sendo tomadas. O sangramento de retirada pode não ocorrer em uma pequena parte das mulheres durante os sete dias do período “sem pílula”, causando, assim, alguma confusão acerca de possível gestação. Supõe-se que a acne e o hirsutismo sejam mediados pela atividade androgênica das 19-nor-progestinas.

Contraceptivos de progestina isolada. Pequenos sangramentos irregulares e imprevisíveis (“manchas”), bem como sangramentos de escape constituem o efeito adverso mais frequentemente encontrado e são a principal razão pela qual as mulheres interrompem o uso de todos os três tipos de contraceptivos de progestina isolada.

Com o tempo, a incidência destes episódios de sangramento diminui, especialmente com as preparações a longo prazo, e a amenorreia torna-se comum após um ano ou mais de uso.

Não há evidência de que as minipílulas de progestina isolada aumentem os eventos tromboembólicos, efeito que se supõe relacionado com o componente estrogênico das preparações em combinação; a pressão arterial não parece elevar-se, e não ocorrem náuseas e sensibilidade nas mamas. Entretanto, a acne pode ser um problema por causa da atividade androgênica das preparações contendo noretindrona. Estas preparações podem ser atraentes para as mães que amamentam, pois, diferentemente dos produtos contendo estrogênios, não diminuem a lactação.

Afora tais irregularidades de sangramento, a cefaleia é o efeito adverso mais comumente descrito do MPA (acetato de medroxiprogesterona) de depósito. Alterações do humor e ganho de peso também já foram descritos, mas não há estudos clínicos controlados sobre esses efeitos. É mais preocupante que muitos estudos tenham encontrado diminuições nos níveis de HDL e aumento dos de LDL, e que tenham havido vários relatos de redução da densidade óssea. Estes efeitos podem decorrer da redução dos estrogênios endógenos, pois o MPA de depósito é particularmente eficaz em diminuir os níveis de gonadotropina. Inúmeros estudos em seres humanos não verificaram qualquer aumento nos cânceres de mama, de endométrio, cervical ou ovariano em mulheres que recebiam MPA (Westhoff, 2003). Por causa do tempo necessário para eliminar completamente o fármaco, o efeito contraceptivo deste agente pode persistir por 6-12 meses após a última injeção.

Implantes de noretindrona podem associar-se a infecção, irritação local, dor no local de inserção e, raramente, expulsão dos insertos. Cefaleia, ganho de peso e alterações do humor já foram descritos e em certas pacientes observa-se acne. Alguns estudos metabólicos realizados com usuárias de Norplant (não mais comercializado nos EUA) mostraram, na maioria dos casos, apenas alterações mínimas no metabolismo dos lipídeos, carboidratos e proteínas. Em mulheres que desejam engravidar, a ovulação ocorre logo após a remoção do implante, chegando a 50% em três meses e a quase 90% em até um ano.

Contraindicações

Embora o uso de contraceptivos orais modernos seja considerado geralmente seguro para a maior parte das mulheres saudáveis, *estes agentes podem contribuir para a incidência e gravidade de doenças cardiovasculares, tromboembólicas ou malignas*, particularmente se outros fatores de risco estiverem presentes. As condições seguintes são então consideradas contraindicações absolutas para o uso de contraceptivos orais em combinação: presença ou história de doença tromboembólica, doença cerebrovascular, infarto do miocárdio, doença coronariana, hiperlipidemia congênita; carcinoma de mama conhecido ou suspeito, carcinoma do trato reprodutor feminino; sangramento vaginal anormal não diagnosticado; gravidez conhecida ou suspeitada e tumores hepáticos passados e presentes ou comprometimento da função hepática. O risco de sérios efeitos cardiovasculares é particularmente marcante em mulheres > 35 anos de idade que são fumantes pesadas (ou seja, > 15 cigarros por dia); até mesmo contraceptivos orais de baixa dose são contraindicados nessas pacientes.

Várias outras condições são contraindicações relativas, devendo ser consideradas em bases individuais. Estas incluem enxaqueca, hipertensão, diabetes melito, icterícia obstrutiva da gestação ou por uso prévio de contraceptivos orais, e doença da vesícula biliar. Se há uma cirurgia eletiva planejada, muitos médicos recomendam a interrupção dos contraceptivos orais por várias semanas a um mês, para minimizar a possibilidade de tromboembolismo pós-cirúrgico. Estes agentes devem ser usados com cuidado em mulheres com diabetes gestacional prévio ou fibroides uterinos; pílulas de baixa dose devem ser geralmente usadas em tais casos.

Os contraceptivos de progestina isolada são contraindicados na presença de um sangramento vaginal sem diagnóstico, de doença hepática benigna ou maligna, e de câncer de mama conhecido ou suspeito. O acetato de medroxiprogesterona em depósito e os implantes de levonorgestrel são contraindicados em mulheres com história ou predisposição a tromboflebite ou desordens tromboembólicas.

Escolha das preparações contraceptivas

O tratamento geralmente deve começar com preparações contendo a dose mínima de esteroide necessária à cobertura contraceptiva eficaz, o que tipicamente implica pílulas com 30-35 µg de estrogênio, porém preparações com 20 µg podem ser adequadas para mulheres com menos peso ou com mais de 40 anos e sintomas perimenopáusicos, ao passo que uma preparação contendo 50 µg de estrogênio pode ser necessária para mulheres com mais peso.

Em mulheres para as quais os estrogênios são contraindicados ou indesejáveis, os contraceptivos de progestina isolada podem ser uma opção. A minipílula de progestina isolada terá maior eficácia em várias dessas mulheres (p. ex., mães lactantes e mulheres com mais de 40 anos, nas quais a fertilidade pode estar reduzida).

A escolha de uma preparação pode também ser influenciada pelo componente 19-nor específico, já que estes componentes podem ter vários graus de atividade androgênica e outras. A atividade androgênica deste componente pode contribuir para efeitos adversos, como ganho de peso, acne em virtude do aumento das secreções das glândulas sebáceas e perfis desfavoráveis das lipoproteínas. Tais efeitos adversos estão grandemente reduzidos nos novos contraceptivos de baixa dose que contêm progestinas com pequena ou nenhuma atividade androgênica.

Em resumo, para determinada paciente, tanto a eficácia quanto os efeitos adversos dos contraceptivos hormonais podem variar consideravelmente conforme as preparações. Há um número de opções disponíveis para fazer frente aos efeitos adversos e melhorar a tolerância da paciente ambos em termos de componentes específicos e vias de administração, sem diminuir a eficácia contraceptiva. Os riscos de sérios efeitos adversos como enumerados anteriormente deve ser considerado antes do início do uso de contraceptivos em qualquer paciente individual.

Benefícios não contraceptivos para a saúde

É geralmente aceito que os contraceptivos orais em combinação têm substanciais benefícios para a saúde, não relacionados com o seu uso anticoncepcional. Os contraceptivos orais reduzem significativamente a incidência de cânceres de ovário e endométrio em seis meses de uso, e a incidência diminui 50% após dois anos de uso. As injeções de MPA de depósito também reduzem muito

substancialmente a incidência de câncer uterino. Além do mais, o efeito protetor persiste por até 15 anos após a interrupção do uso dos contraceptivos orais. Estes agentes também diminuem a incidência de cistos de ovário e de doença fibrocística benigna da mama.

Para muitas mulheres, os contraceptivos orais trazem muitos benefícios relacionados com a menstruação. Isto inclui menstruação mais regular, menor perda de sangue menstrual e menos anemia ferropriva, e diminuição da frequência da dismenorreia. Há também uma diminuição da incidência de doença inflamatória pélvica e gravidez ectópicas, e endometriose podem ser melhoradas. Algumas mulheres também obtêm estes benefícios com contraceptivos de progestina isolada. Há sugestões de que o MPA pode melhorar os parâmetros hematológicos em mulheres com anemia falciforme (Cullins, 1996).

De uma perspectiva puramente estatística, a regulação da fertilidade pelos contraceptivos orais é substancialmente segura quanto à gravidez e parto para a maioria das mulheres, mesmo sem considerar os benefícios adicionais à saúde destes agentes.

RESUMO CLÍNICO

Os estrogênios são mais comumente usados para tratar distúrbios vasomotores (as “ondas de calor”) nas mulheres na pós-menopausa. Outros importantes benefícios são melhorar os efeitos da atrofia urogenital, a menor incidência de câncer de cólon, e a prevenção de perda óssea. Uma variedade de preparações, incluindo oral, transdérmica e vaginal estão disponíveis. De qualquer maneira o(s), fármaco(s) específico(s) selecionado(s) para o tratamento devem(m) usar a dose e duração mínimas para o objetivo final desejado.

Em mulheres na pós-menopausa com um útero intacto, uma progestina é incluída para prevenir o câncer endometrial. Nos EUA, o acetato de medroxiprogesterona é usado, sendo preferida uma progesterona micronizada; a noretindrona e a combinação norgestrel/levonorgestrel são também comumente usadas. Mulheres sem útero recebem apenas estrogênio. O tratamento hormonal pós-menopáusico e a contracepção são os mais frequentes empregos para as progestinas.

O tamoxifeno, um modulador seletivo do receptor de estrogênio ou SERM, é amplamente usado para o tratamento adjuvante do câncer de mama e para a profilaxia da doença em mulheres sob alto risco. No entanto, o tratamento deve limitar-se a cinco anos. O fármaco é mais eficaz no tratamento de doença positiva para os receptores de estrogênio, e seus efeitos adversos incluem ondas de calor, bem como propensão à trombogênese e ao câncer uterino. Um outro SERM, o raloxifeno, é usado para prevenir a osteoporose e diminuir a incidência de fraturas vertebrais em mulheres na pós-menopausa.

O raloxifeno também está licenciado para a redução do risco de câncer da mama em pacientes de alto risco. O raloxifeno não aumenta o risco de câncer no útero mas aumenta a incidência de eventos trombóticos e ondas de calor.

O fulvestrante, um antagonista puro do estrogênio, também é usado para tratar o câncer de mama, especialmente em pacientes que adquirem resistência ao tamoxifeno. Um outro antagonista do estrogênio, o clomifeno, é utilizado para tratar infertilidade em mulheres anovulatórias. Ambos os compostos podem causar ondas de calor.

Os inibidores da aromatase, incluindo o letrozol, anastrozol e o exemestano, são também altamente eficazes para o tratamento adjuvante do câncer de mama, e seu uso profilático está sendo explorado. Os efeitos adversos incluem ondas de calor; os possíveis efeitos a longo prazo destes agentes sobre a osteoporose e as fraturas ósseas ainda precisam ser estabelecidos.

A mifepristona é usada terapeuticamente como uma antiprogestina para obter o abortamento não cirúrgico, sendo administrada para este propósito juntamente com uma prostaglandina.

Os estrogênios e as progestinas são amplamente usados como contraceptivos em “combinação”, e é de 99% a sua eficácia em prevenir a ovulação. Estas combinações são mais frequentemente usadas por via oral, embora haja também preparações transdérmicas, injeções únicas mensais e anéis vaginais. São comumente usados o etinilestradiol (ou mestranol) e os 19-nor esteroides, como o norgestrel/levonorgestrel, noretindrona e outras progestinas sintéticas. A principal preocupação a respeito destes agentes é o risco de acidente vascular encefálico ou de outros eventos tromboembólicos; consequentemente, não devem ser usados em mulheres mais velhas (com mais de 35 anos) que fumam ou têm outros fatores de risco (p. ex., hipertensão) para doença cardiovascular.

Há vários contraceptivos de progestina isolada disponíveis, incluindo pílulas de baixa dose, de longa duração (p. ex., três meses), injeções de depósito e implantes subdérmicos. Estes agentes também são altamente eficazes e exercem um certo número de ações, incluindo a redução da frequência da ovulação e efeitos sobre o muco cervical, transporte e implantação do ovo. Podem ser usados em mães lactantes e em algumas mulheres com contraindicações para as combinações estrogênio-progestina. O efeito adverso mais comum é o sangramento vaginal imprevisível.

Há pílulas de levonorgestrel isolado e contraceptivos orais de estrogênio-progestina em altas doses eficazes para a contracepção pós-coito ou de emergência, quando usados nas primeiras 72 h após uma relação sexual não protegida. Estas preparações são ineficazes em casos de gestação já estabelecida, não devendo ser usadas para encerrar a gestação.

- Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, *et al.* for The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, **2004**, 291:1701–1712.
- Aronica SM, Katzenellenbogen BS. Stimulation of estrogen receptor-mediated transcription and alteration in the phosphorylation state of the rat uterine estrogen receptor by estrogen, cyclic adenosine monophosphate, and insulin-like growth factor-I. *Mol Endocrinol*, **1993**, 7:743–752.
- Belchetz PE. Hormonal treatment of postmenopausal women. *N Engl J Med*, **1994**, 330:1062–1071.
- Beral V, for the Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*, **2003**, 362:419–427.
- Blackmore PF. Extragenomic actions of progesterone in human sperm and progesterone metabolites in human platelets. *Steroids*, **1999**, 64:149–156.
- Braidman I, Baris C, Wood L, *et al.* Preliminary evidence for impaired estrogen receptor- α protein expression in osteoblasts and osteocytes from men with idiopathic osteoporosis. *Bone*, **2000**, 26:423–427.
- Burkman R, Schlesselman JJ, Zieman M. Safety concerns and health benefits associated with oral contraception. *Am J Obstet Gynecol*, **2004**, 190(suppl 4):S5–S22.
- Castelli WP. Cardiovascular disease: Pathogenesis, epidemiology, and risk among users of oral contraceptives who smoke. *Am J Obstet Gynecol*, **1999**, 180:349S–356S.
- Cheskis BJ, Karathanasis S, Lyttle CR. Estrogen receptor ligands modulate its interaction with DNA. *J Biol Chem*, **1997**, 272:11384–11391.
- Christin-Maitre S, Bouchard P, Spitz IM. Medical termination of pregnancy. *N Engl J Med*, **2000**, 342:946–956.
- Collingwood TN, Urnov FD, Wolffe AP. Nuclear receptors: Co-activators, co-repressors and chromatin remodeling in the control of transcription. *J Mol Endocrinol*, **1999**, 23:255–275.
- Conneely OM, Mulac-Jericevic B, DeMayo F, *et al.* Reproductive functions of progesterone receptors. *Recent Prog Horm Res*, **2002**, 57:339–355.
- Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, *et al.*, for the Intergroup Exemestane Study. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med*, **2004**, 350: 1081–1092.
- Cullins VE. Noncontraceptive benefits and therapeutic uses of depot medroxyprogesterone acetate. *J Reprod Med*, **1996**, 41(suppl 5):428–433.
- Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, *et al.* The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: Results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA*, **1999**, 281:2189–2197.
- DeFriend DJ, Anderson E, Bell J, *et al.* Effects of 4-hydroxytamoxifen and a novel pure antioestrogen (ICI 182780) on the clonogenic growth of human breast cancer cells in vitro. *Br J Cancer*, **1994**, 70:204–211.
- Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, *et al.* Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med*, **1997**, 337:1641–1647.
- Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, *et al.* Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: Four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*, **2002**, 87:3609–3617.
- DeManno D, Elger W, Garg R, *et al.* Asoprisnil (J867): A selective progesterone receptor modulator for gynecological therapy. *Steroids*, **2003**, 68:1019–1032.
- Duax WL, Griffin JF, Weeks CM, Wawrzak Z. The mechanism of action of steroid antagonists: Insights from crystallographic studies. *J Steroid Biochem*, **1988**, 31:481–492.
- Espeland MA, Rapp SR, Shumaker SA, *et al.*, for the Women's Health Initiative Memory Study. Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*, **2004**, 291: 2959–2968.
- Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, *et al.* Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: Results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA*, **1999**, 282:637–645.
- Fernandez E, La Vecchia C, Balducci A, *et al.* Oral contraceptives and colorectal cancer risk: A meta-analysis. *Br J Cancer*, **2001**, 84:722–727.
- Fitzpatrick LA. Soy isoflavones: Hope or hype? *Maturitas*, **2003**, 44(suppl 1):S21–S29.
- Food and Drug Administration. Recommendations of DES Task Force. *FDA Drug Bull*, **1985**, 15:40–42.
- Fotherby K. Bioavailability of orally administered sex steroids used in oral contraception and hormone replacement therapy. *Contraception*, **1996**, 54:59–69.
- Fruzzetti F. Hemostatic effects of smoking and oral contraceptive use. *Am J Obstet Gynecol*, **1999**, 180:S369–S374.
- Giangrande PH, McDonnell DP. The A and B isoforms of the human progesterone receptor: Two functionally different transcription factors encoded by a single gene. *Recent Prog Horm Res*, **1999**, 54:291–313.
- Giangrande PH, Kimbrel EA, Edwards DP, McDonnell DP. The opposing transcriptional activities of the two isoforms of the human progesterone receptor are due to differential cofactor binding. *Mol Cell Biol*, **2000**, 20:3102–3115.
- Godsland IF. The influence of female sex steroids on glucose metabolism and insulin action. *J Intern Med Suppl*, **1996**, 738:1–60.
- Grady D, Herrington D, Bittner V, *et al.*, for the HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA*, **2002**, 288: 49–57.
- Grady D, Wenger NK, Herrington D, *et al.* Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med*, **2000**, 132:689–696.
- Green PS, Simpkins JW. Neuroprotective effects of estrogens: Potential mechanisms of action. *Int J Dev Neurosci*, **2000**, 18:347–358.
- Greenwald P, Barlow JJ, Nasca PC, Burnett WS. Vaginal cancer after maternal treatment with synthetic estrogens. *N Engl J Med*, **1971**, 285:390–392.
- Grumbach MM, Auchus RJ. Estrogen: Consequences and implications of human mutations in synthesis and action. *J Clin Endocrinol Metab*, **1999**, 84:4677–4694.
- Hall JM, McDonnell DP. The estrogen receptor β -isoform (ER β) of the human estrogen receptor modulates ER β transcriptional activity and is a key regulator of the cellular response to estrogens and antiestrogens. *Endocrinology*, **1999**, 140: 5566–5578.
- Hall JM, McDonnell DP, Korach KS. Allosteric regulation of estrogen receptor structure, function, and coactivator recruitment by different estrogen response elements. *Mol Endocrinol*, **2002**, 16:469–486.

- Hammes SR. Steroids and oocyte maturation—a new look at an old story. *Molecular Endocrinology*, **2004**, 18:769–775.
- Hammes SR, Levin ER. Extra-nuclear steroid receptors: Nature and function. *Endo Rev*, **2007**, 28:726–741.
- Han W, Kang D, Lee KM, *et al.* Full sequencing analysis of estrogen receptor- α gene polymorphism and its association with breast cancer risk. *Anticancer Res*, **2003**, 23:4703–4707.
- Hanstein B, Djahansouzi S, Dall P, *et al.* Insights into the molecular biology of the estrogen receptor define novel therapeutic targets for breast cancer. *Eur J Endocrinol*, **2004**, 150:243–255.
- Harrington WR, Sheng S, Barnett DH, *et al.* Activities of estrogen receptor α - and β -selective ligands at diverse estrogen responsive gene sites mediating transactivation or transrepression. *Mol Cell Endocrinol*, **2003**, 206:13–22.
- Haynes BP, Dowsett M, Miller WR, *et al.* The pharmacology of letrozole. *J Steroid Biochem Mol Biol*, **2003**, 87:35–45.
- Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med*, **1971**, 284:878–881.
- Herrington DM, Howard TD. ER- α variants and the cardiovascular effects of hormone replacement therapy. *Pharmacogenomics*, **2003**, 4:269–277.
- Herrington DM, Klein, K.P. Pharmacogenetics of estrogen replacement therapy. *J Appl Physiol*, **2001**, 91:2776–2784.
- Hewitt SC, Korach KS. Oestrogen receptor knockout mice: Roles for oestrogen receptors α and β in reproductive tissues. *Reproduction*, **2003**, 125:143–149.
- Hol T, Cox MB, Bryant HU, Draper MW. Selective estrogen receptor modulators and postmenopausal women's health. *J Women's Health*, **1997**, 6:523–531.
- Hotchkiss J, Knobil E. The menstrual cycle and its neuroendocrine control. In: *The Physiology of Reproduction*, 2nd ed. (Knobil E, Neill JD, eds.), Raven Press, New York, **1994**, pp. 711–749.
- Hulley S, Grady D, Bush T, *et al.* Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in post-menopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*, **1998**, 280:605–613.
- Jaiyesimi IA, Buzdar AU, Decker DA, Hortobagyi GN. Use of tamoxifen for breast cancer: Twenty-eight years later. *J Clin Oncol*, **1995**, 13:513–529.
- Jang GR, Benet LZ. Antiprogesterin pharmacodynamics, pharmacokinetics, and metabolism: Implications for their long-term use. *J Pharmacokinet Biopharm*, **1997**, 25:647–672.
- Jordan VC, Murphy CS. Endocrine pharmacology of antiestrogens as antitumor agents. *Endocr Rev*, **1990**, 11:578–610.
- Kato S, Endoh H, Masuhiro Y, *et al.* Activation of the estrogen receptor through phosphorylation by mitogen-activated protein kinase. *Science*, **1995**, 270:1491–1494.
- Kettel LM, Roseff SJ, Berga SL, *et al.* Hypothalamic-pituitary-ovarian response to clomiphene citrate in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, **1993**, 59:532–538.
- Knobil E. Patterns of hypophysiotropic signals and gonadotropin secretion in the rhesus monkey. *Biol Reprod*, **1981**, 24:44–49.
- Koh KK, Mincemoyer R, Bui MN, *et al.* Effects of hormone-replacement therapy on fibrinolysis in postmenopausal women. *N Engl J Med*, **1997**, 336:683–690.
- Kos M, Reid G, Denger S, Gannon F. Minireview: Genomic organization of the human ER α gene promoter region. *Mol Endocrinol*, **2001**, 15:2057–2063.
- Kousteni S, Chen JR, Bellido T, *et al.* Reversal of bone loss in mice by nongenotropic signaling of sex steroids. *Science*, **2002**, 298:843–846.
- Kuiper GG, Carlsson B, Grandien K, *et al.* Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors ER α and β . *Endocrinology*, **1997**, 138:863–870.
- Kurabayashi T, Matsushita H, Tomita M, *et al.* Association of vitamin D and estrogen receptor gene polymorphism with the effects of long term hormone replacement therapy on bone mineral density. *J Bone Miner Metab*, **2004**, 22: 241–247.
- Labrie F, El-Alfy M, Berger L, *et al.* The combination of a novel selective estrogen receptor modulator with an estrogen protects the mammary gland and uterus in a rodent model: The future of post-menopausal women's health? *Endocrinology*, **2003**, 144:4700–4706.
- Lahti E, Blanco G, Kauppila A, *et al.* Endometrial changes in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen. *Obstet Gynecol*, **1993**, 81:660–664.
- Leonhardt SA, Edwards DP. Mechanism of action of progesterone antagonists. *Exp Biol Med*, **2002**, 227:969–980.
- Levin E. G protein-coupled receptor 30: Estrogen receptor or collaborator? *Endocrinol*, **2009**, 150:1563–1565.
- Levin ER. Rapid signaling by steroid receptors. *Am J Physiol*, **2008**, 295:R1425–R1430.
- Lewandowski S, Kalita K, Kaczmarek L. Estrogen receptor β . Potential functional significance of a variety of mRNA isoforms. *FEBS Lett*, **2002**, 524:1–5.
- Lobo RA, Stanczyk FZ. New knowledge in the physiology of hormonal contraceptives. *Am J Obstet Gynecol*, **1994**, 170: 1499–1507.
- Love RR, Wiebe DA, Feyzi JM, *et al.* Effects of tamoxifen on cardiovascular risk factors in postmenopausal women after 5 years of treatment. *J Natl Cancer Inst*, **1994**, 86:1534–1539.
- Manolagas SC, Kousteni S, Jilka RL. Sex steroids and bone. *Recent Prog Horm Res*, **2002**, 57:385–409.
- Manson JE, Martin KA. Clinical practice. Postmenopausal hormone-replacement therapy. *N Engl J Med*, **2001**, 345:34–40.
- McDonnell DP, Goldman ME. RU486 exerts antiestrogenic activities through a novel progesterone receptor A form-mediated mechanism. *J Biol Chem*, **1994**, 269:11945–11949.
- McInerney EM, Weis KE, Sun J, *et al.* Transcription activation by the human estrogen receptor subtype beta (ER β) studied with ER β and ER α receptor chimeras. *Endocrinology*, **1998**, 139:4513–4522.
- Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, *et al.* Prevention of recurrent preterm delivery by 17 α -hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med*, **2003**, 348:2379–2385.
- Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med*, **1999**, 340: 1801–1811.
- Metivier R, Penot G, Hubner MR, *et al.* Estrogen receptor- α directs ordered, cyclical, and combinatorial recruitment of cofactors on a natural target promoter. *Cell*, **2003**, 115:751–763.
- Modelski K, Cummings S. Tibolone for postmenopausal women: Systematic review of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab*, **2002**, 87:16–23.
- Moodley J. Combined oral contraceptives and cervical cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol*, **2004**, 16:27–29.
- Mulac-Jericevic B, Lydon JP, DeMayo FJ, Conneely OM. Defective mammary gland morphogenesis in mice lacking the progesterone receptor B isoform. *Proc Natl Acad Sci USA*, **2003**, 100:9744–9749.
- Mulac-Jericevic B, Mullinax RA, DeMayo FJ, *et al.* Subgroup of reproductive functions of progesterone mediated by progesterone receptor-B isoform. *Science*, **2000**, 289:1751–1754.
- Olde B, Leeb-Lundberg LM. GPR30/GPER1: Searching for a role in estrogen physiology. *Trends Endocrinol Metab*, **2009**, 20:409–416.
- Paech K, Webb P, Kuiper GG, *et al.* Differential ligand activation of estrogen receptors ER α and ER β at AP1 sites. *Science*, **1997**, 277:1508–1510.
- Pedram A, Razandi M, Levin ER. Nature of functional estrogen receptors at the plasma membrane. *Mol Endocrinol*, **2006**, 20:1996–2009.

- Peltoketo H, Vihko P, Vihko R. Regulation of estrogen action: Role of 17 β -hydroxysteroid dehydrogenases. *Vitam Horm*, **1999**, 55:353–398.
- Pike AC, Brzozowski AM, Hubbard RE. A structural biologist's view of the oestrogen receptor. *J Steroid Biochem Mol Biol*, **2000**, 74:261–268.
- Pike MC, Peters RK, Cozen W, *et al*. Estrogen-progestin replacement therapy and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst*, **1997**, 89:1110–1116.
- Prince RL, Smith M, Dick IM, *et al*. Prevention of postmenopausal osteoporosis. A comparative study of exercise, calcium supplementation, and hormone-replacement therapy. *N Engl J Med*, **1991**, 325:1189–1195.
- Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, *et al.*, for the WHIMS Investigators. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: The Women's Health Initiative Memory Study: A randomized controlled trial. *JAMA*, **2003**, 289:2663–2672.
- Riggs BL, Khosla S, Melton LJ III. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev*, **2002**, 23:279–302.
- Robertson JF, Osborne CK, Howell A, *et al*. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in post-menopausal women: A prospective combined analysis of two multi-center trials. *Cancer*, **2003**, 98:229–238.
- Robinson D, Cardozo LD. The role of estrogens in female lower urinary tract dysfunction. *Urology*, **2003**, 62(suppl 4A):45–51.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, *et al.*, for the Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's
- Saville B, Wormke M, Wang F, *et al*. Ligand-, cell-, and estrogen receptor subtype (α/β)-dependent activation at GC-rich (Sp1) promoter elements. *J Biol Chem*, **2000**, 275:5379–5387.
- Schairer C, Lubin J, Troisi R, *et al*. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA*, **2000**, 283:485–491.
- Seminara SB. Mechanisms of disease: The first kiss—a crucial role for kisspeptin-1 and its receptor G-protein-coupled receptor 54, in puberty and reproduction. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, **2006**, 2:328–334.
- Shapiro S, Kelly JP, Rosenberg L, *et al*. Risk of localized and widespread endometrial cancer in relation to recent and discontinued use of conjugated estrogens. *N Engl J Med*, **1985**, 313:969–972.
- Sherif K. Benefits and risks of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol*, **1999**, 180:S343–S348.
- Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, *et al.*, for the WHIMS Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: The Women's Health Initiative Memory Study: A randomized controlled trial. *JAMA*, **2003**, 289: 2651–2662.
- Simoncini T, Hafezi-Moghadam A, Brazil DP, *et al*. Interaction of oestrogen receptor with the regulatory subunit of phosphatidylinositol-3-OH kinase. *Nature*, **2000**, 407: 538–541.
- Simpson ER. Sources of estrogen and their importance. *J Steroid Biochem Mol Biol*, **2003**, 86:225–230.
- Simpson ER, Clyne C, Rubin G, *et al*. Aromatase—a brief overview. *Annu Rev Physiol*, **2002**, 64:93–127.
- Smith CL, O'Malley BW. Coregulator function: A key to understanding tissue specificity of selective receptor modulators. *Endocr Rev*, **2004**, 25:45–71.
- Smith EP, Boyd J, Frank GR, *et al*. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Engl J Med*, **1994**, 331:1056–1061.
- Smith RE. A review of selective estrogen receptor modulators and national surgical adjuvant breast and bowel project clinical trials. *Semin Oncol*, **2003**, 30(5 suppl 16):4–13.
- Spelsberg TC, Subramaniam M, Riggs BL, Khosla S. The actions and interactions of sex steroids and growth factors/cytokines on the skeleton. *Mol Endocrinol*, **1999**, 13:819–828.
- Spitz IM, Chwalisz K. Progesterone receptor modulators and progesterone antagonists in women's health. *Steroids*, **2000**, 65:807–815.
- Sridar C, Kent UM, Notley LM, *et al*. Effect of tamoxifen on the enzymatic activity of human cytochrome CYP2B6. *J Pharmacol Exp Ther*, **2002**, 301:945–952.
- Tamrazi A, Carlson KE, Katzenellenbogen JA. Molecular sensors of estrogen receptor conformations and dynamics. *Mol Endocrinol*, **2003**, 17:2593–2602.
- Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. *Lancet*, **1998**, 352:428–433.
- Thornycroft IH, Mishell DR Jr, Stone SC, *et al*. The relation of serum 17-hydroxyprogesterone and estradiol-17 β levels during the human menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol*, **1971**, 111:947–951.
- Van Den Bemd GJ, Kuiper GG, Pols HA, Van Leeuwen JP. Distinct effects on the conformation of estrogen receptor α and β by both the antiestrogens ICI 164,384 and ICI 182,780 leading to opposite effects on receptor stability. *Biochem Biophys Res Commun*, **1999**, 261:1–5.
- Walsh BW, Kuller LH, Wild RA, *et al*. Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women. *JAMA*, **1998**, 279:1445–1451.
- Walsh BW, Li H, Sacks FM. Effects of postmenopausal hormone replacement with oral and transdermal estrogen on high density lipoprotein metabolism. *J Lipid Res*, **1994**, 35:2083–2093.
- Weiderpass E, Persson I, Melhus H, *et al*. Estrogen receptor α gene polymorphisms and endometrial cancer risk. *Carcinogenesis*, **2000**, 21:623–627.
- Westhoff C. Depot-medroxyprogesterone acetate injection (Depo-Provera): A highly effective contraceptive option with proven long-term safety. *Contraception*, **2003**, 68:75–87.
- Westhoff CL. Breast cancer risk: Perception versus reality. *Contraception*, **1999**, 59(suppl):25S–28S.
- Wijayarathne AL, Nagel SC, Paige LA, *et al*. Comparative analyses of mechanistic differences among antiestrogens. *Endocrinology*, **1999**, 140:5828–5840.
- Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA*, **1995**, 273:199–208.
- Yue W, Santen RJ, Wang JP, *et al*. Genotoxic metabolites of estradiol in breast: Potential mechanism of estradiol induced carcinogenesis. *J Steroid Biochem Mol Biol*, **2003**, 86: 477–486.

TESTOSTERONA E OUTROS ANDROGÊNIOS

Nos homens, o principal androgênio secretado é a testosterona. As células de Leydig sintetizam a maior parte da testosterona pelas vias ilustradas na Figura 41-1. Nas mulheres, a testosterona provavelmente também é o principal androgênio, sendo sintetizada por vias similares no corpo lúteo e no córtex suprarrenal. A androstenodiona e a desidroepiandrosterona, precursores da testosterona, são androgênios fracos que podem ser convertidos em testosterona nos tecidos periféricos.

Secreção e transporte da testosterona. Em quase todos os estágios da vida, a secreção de testosterona é de maior magnitude nos homens do que nas mulheres, uma diferença que explica muitas das outras diferenças observadas entre homens e mulheres. No primeiro trimestre da vida intrauterina, os testículos fetais, provavelmente estimulados pela gonadotropina coriônica humana (hCG) produzida pela placenta, começam a secretar testosterona, o principal fator da diferenciação sexual masculina. No início do segundo trimestre, a concentração sérica de testosterona está próxima daquela observada na metade da puberdade, atingindo ~ 250 ng/dL (Figura 41-2) (Dawood e Saxena, 1977; Forest, 1975). A produção de testosterona cai por volta do final do segundo trimestre; entretanto, por ocasião do nascimento, seus níveis atingem novamente ~ 250 ng/dL, possivelmente em decorrência da estimulação das células de Leydig fetais pelo hormônio luteinizante (LH) produzido pela hipófise fetal. O nível de testosterona cai novamente nos primeiros dias após o nascimento, porém aumenta mais uma vez até alcançar um pico de ~ 250 ng/dL aos 2-3 meses de vida, caindo então para < 50 ng/dL aos 6 meses de vida, valor em que permanece até a puberdade (Forest, 1975).

Durante a puberdade, dos ~ 12-17 anos de idade, as concentrações séricas de testosterona aumentam no sexo masculino em grau muito maior do que no sexo feminino, de modo que, no início da idade adulta, as concentrações séricas de testosterona são de 500-700 ng/dL nos homens, em comparação com 30-50 ng/dL observados

nas mulheres. A alta concentração de testosterona no sexo masculino é responsável pelas alterações puberais que diferenciam ainda mais os homens das mulheres. À medida que os homens envelhecem, suas concentrações séricas de testosterona diminuem gradualmente, o que pode contribuir para outros efeitos do envelhecimento nos homens.

O LH, secretado pelos gonadotrofos da hipófise (Capítulo 38), constitui o principal estímulo para a secreção de testosterona nos homens, sendo talvez potencializado pelo hormônio folículo-estimulante (FSH), também secretado pelos gonadotrofos. A secreção de LH pelos gonadotrofos é regulada positivamente pelo hormônio de liberação de gonadotropina hipotalâmica (GnRH), e a testosterona inibe diretamente a secreção de LH através de uma alça de retroalimentação negativa. O LH é secretado em pulsos, que ocorrem aproximadamente a cada 2 h e são de maior magnitude pela manhã. A pulsabilidade parece resultar da secreção pulsátil de GnRH a partir do hipotálamo. A administração pulsátil de GnRH em homens que têm hipogonadismo decorrente de doença hipotalâmica resulta em pulsos normais de LH e secreção de testosterona, o que não ocorre com a administração contínua (Crowley e cols., 1985). A secreção de testosterona é igualmente pulsátil e diurna; as concentrações plasmáticas mais altas ocorrem em ~ 8 h, enquanto as mais baixas são observadas em ~ 20 h. Os picos observados pela manhã diminuem à medida que os homens envelhecem (Bremner e cols., 1983).

Nas mulheres, o LH estimula a secreção de testosterona pelo corpo lúteo (formado pelo folículo após a liberação do óvulo). Em circunstâncias normais, entretanto, o estradiol e a progesterona, e não a testosterona, são os principais inibidores da secreção de LH em mulheres. A globulina de ligação dos hormônios sexuais (SHBG) liga-se com alta afinidade a ~ 40% da testosterona circulante, de modo que o hormônio ligado não está disponível para exercer seus efeitos biológicos. A albumina liga-se com baixa afinidade a quase 60% da testosterona circulante, deixando ~ 2% não ligados ou livres. Em alguns ensaios de testosterona, esses dois últimos componentes são considerados como testosterona “biodisponível”.

Metabolismo da testosterona em compostos ativos e inativos. A testosterona tem muitos efeitos diferentes sobre os tecidos. Um dos mecanismos pelos quais esses efeitos variados são mediados é o metabolismo da testosterona em dois outros esteroides ativos, a diidrotestosterona e o estradiol (Figura 41-3). Alguns efeitos da testosterona

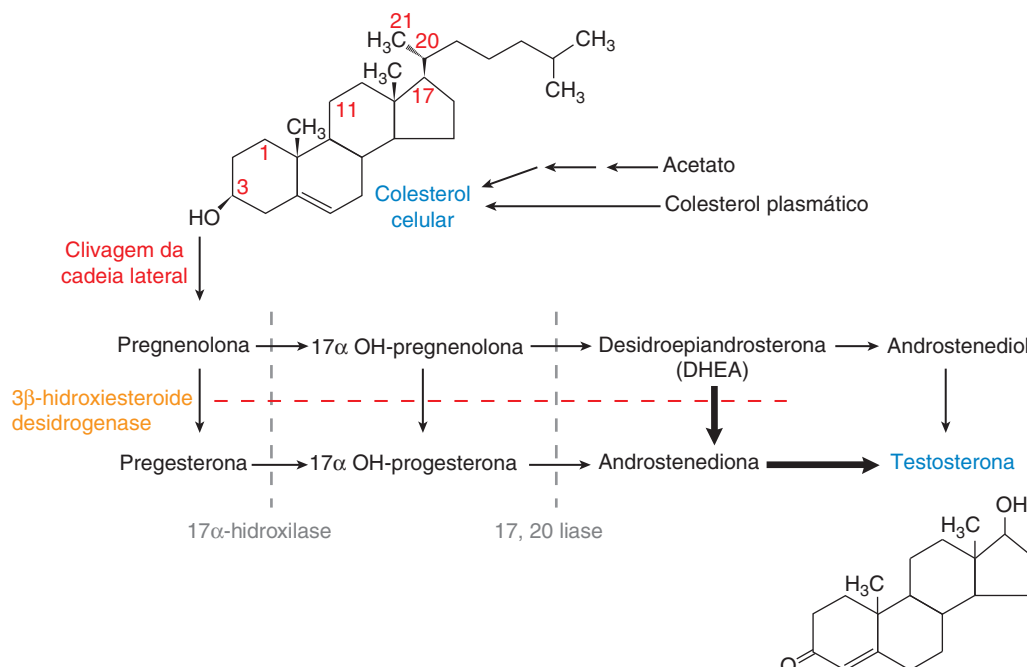


Figura 41-1 Via de síntese da testosterona nas células de Leydig dos testículos. Nas células de Leydig, as 11 e 21 hidroxilases (presentes no córtex suprarrenal) estão ausentes, enquanto a CYP17 (17 α -hidroxilase) está presente. Por conseguinte, ocorre síntese de androgênios e estrogênios; a corticosterona e o cortisol não são formados. As setas em negrito indicam as via preferenciais.

parecem ser mediados pela própria testosterona, outros pela diidrotestosterona e outros ainda pelo estradiol.

A enzima 5 α -redutase catalisa a conversão de testosterona em diidrotestosterona. Embora a testosterona e a diidrotestosterona atuem por meio de receptores de androgênio, a diidrotestosterona liga-se a eles com afinidade muito mais alta (Wilbert e cols., 1983) e ativa a expressão gênica com mais eficiência (Deslypere e cols., 1992). Por conseguinte, atuando por meio da diidrotestosterona e em tecidos que expressam a 5 α -redutase, a testosterona é capaz de afetar tecidos que, de outro modo, não seriam afetados pelos níveis circulantes de testosterona. Foram identificadas duas formas de 5 α -redutase: o tipo I, que é encontrado predominantemente na pele não genital, no

fígado e nos ossos, e o tipo II, que ocorre predominantemente no tecido urogenital dos homens e na pele genital de homens e mulheres. Os efeitos da diidrotestosterona nesses tecidos são descritos posteriormente.

O complexo enzimático aromatase, que está presente em muitos tecidos, especialmente no fígado e no tecido adiposo, catalisa a conversão de testosterona em estradiol. Esta conversão responde por ~ 85% do estradiol circulante nos homens; o restante é secretado diretamente pelos testículos, provavelmente pelas células de

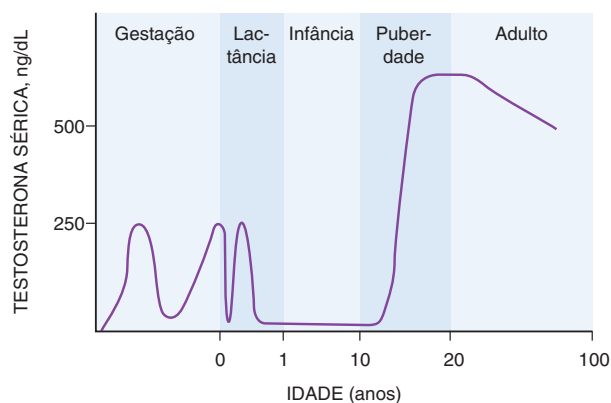


Figura 41-2 Representação esquemática da concentração sérica de testosterona desde o início da gestação até a idade avançada.

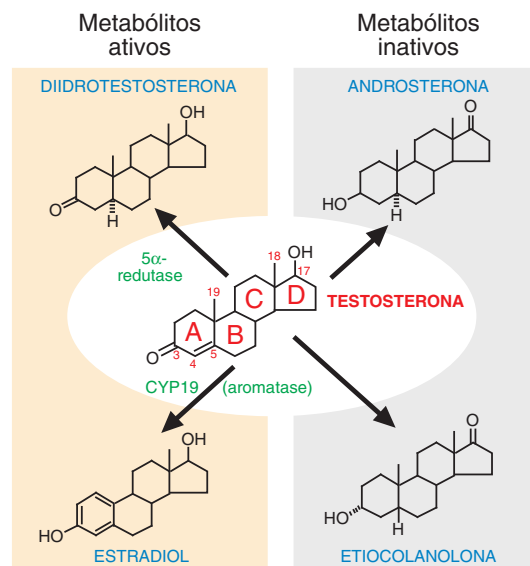


Figura 41-3 Metabolismo da testosterona em seus principais metabólitos ativos e inativos.

Leydig (MacDonald e cols., 1979). Os efeitos da testosterona que se supõem mediados pelo estradiol são descritos a seguir.

A testosterona é metabolizada no fígado em androsterona e etiolanolona biologicamente inativas (Figura 41-3). A diidrotestosterona é metabolizada em androsterona, androstanodiona e androstanodiol.

Efeitos fisiológicos e farmacológicos dos andrôgenos

Os efeitos biológicos da testosterona são mediados pelo receptor que ela ativa e pelos tecidos nos quais o receptor e as respostas ocorrem nos vários estágios da vida. A testosterona pode atuar diretamente como um andrôgeno, ao ligar-se ao receptor de andrôgeno, ou indiretamente, após conversão em diidrotestosterona, que se liga ao receptor de andrôgeno. A testosterona também pode atuar como estrogênio, mediante conversão em estradiol, que se liga ao receptor de estrogênio (Figura 41-4).

Efeitos que ocorrem por meio do receptor de andrôgeno.

A testosterona e a diidrotestosterona atuam como andrôgeno através de um único receptor de andrôgeno (Figura 41-5). O receptor de andrôgeno, oficialmente designado como NR3A, é um membro da superfamília de receptores nucleares, que inclui receptores de hormônios esteroides, receptores de hormônio tireoidiano e receptores órfãos que carecem de ligante conhecido.

O receptor de andrôgeno possui um domínio aminoterminal que contém uma poliglutamina repetida de comprimento variável, um domínio de ligação do DNA, que consiste em dois modelos

de dedos de zinco, e um domínio de ligação de ligante. A poliglutamina repetida de comprimento variável é exclusiva do receptor de andrôgeno, e um comprimento mais curto parece aumentar a sua atividade. Na ausência de ligante, o receptor de andrôgeno localiza-se no citoplasma associado a um complexo de proteína de choque térmico. Quando a testosterona ou a diidrotestosterona ligam-se ao domínio de ligação do ligante, o receptor de andrôgeno dissocia-se do complexo da proteína de choque térmico, sofre dimerização e transloca-se para o núcleo. Em seguida, o dímero liga-se, através dos domínios de ligação do DNA, aos elementos de resposta aos andrôgenos presentes em certos genes responsivos. O complexo ligante-receptor recruta coativadores e atua como complexo de fator de transcrição, estimulando ou reprimindo a expressão desses genes (Agoulnik e Weigel, 2008; Brinkman e Trapman, 2000).

Nos últimos anos, os mecanismos pelos quais os andrôgenos exercem diferentes ações em diversos tecidos tornaram-se mais claros. Um dos mecanismos é a maior afinidade com que, em comparação com a testosterona, a diidrotestosterona liga-se ao receptor de andrôgeno, ativando-o (Deslypere e cols., 1992). O outro mecanismo envolve cofatores de transcrição, tanto coativadores quanto correpressores, que são específicos para tecidos. Até o momento, o papel desempenhado pelos cofatores é mais bem descrito em relação a outros receptores nucleares que não o receptor de andrôgeno (Smith e O'Malley, 2004).

A importância do receptor de andrôgeno é ilustrada pelas consequências das suas mutações. Previsivelmente, as mutações que alteram a sequência primária da proteína ou causam a substituição de um único aminoácido nos domínios de ligação ao hormônio ou de ligação ao DNA resultam em uma resistência à ação da testosterona que já se manifesta *in utero* (McPhaul e Griffin, 1999).

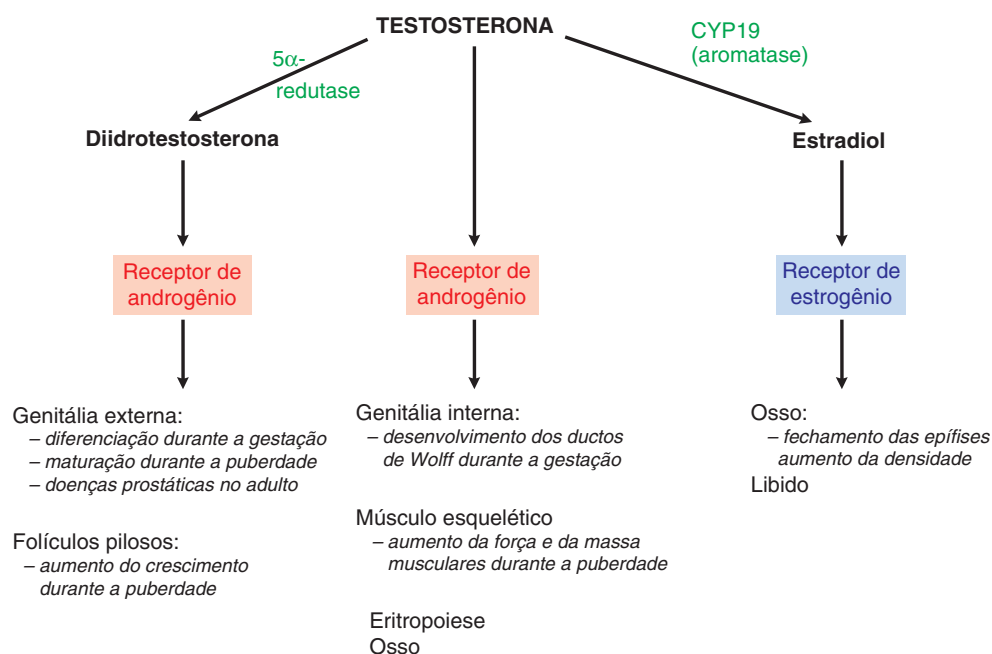


Figura 41-4 Efeitos diretos da testosterona e efeitos mediados indiretamente por meio da diidrotestosterona ou do estradiol.

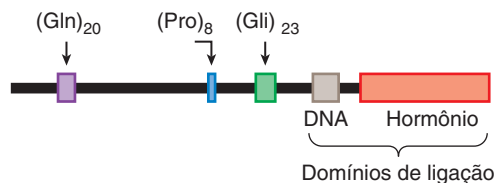


Figura 41-5 Estrutura do receptor de androgênio.

A diferenciação sexual masculina não se completa, bem como o desenvolvimento puberal.

Ocorre outro tipo de mutação em pacientes que apresentam atrofia muscular espinal e bulbar, conhecida como doença de Kennedy. Esses pacientes exibem uma expansão da repetição CAG, que codifica a glutamina, na porção aminoterminal da molécula (Walcott e Merry, 2002). O resultado é uma resistência muito leve ao androgênio, que se manifesta principalmente por ginecomastia (Dejager, 2002) e por uma atrofia do neurônio motor progressivamente grave. O mecanismo pelo qual atrofia neuronal ocorre é desconhecido, porém a indução farmacológica de autofagia em um sistema celular modelo degrada o mutante AR e impede a lesão das células (Montie e cols., 2009). Outras repetições de trinucleotídeos também estão associadas a distúrbios neurológicos (Molla e cols., 2009).

Outros tipos de mutações do receptor de androgênio podem explicar por que o câncer de próstata tratado por privação de androgênio acaba se tornando independente de androgênio. Por ocasião de sua manifestação clínica, o câncer de próstata é habitualmente sensível ao androgênio, e essa sensibilidade forma a base para o tratamento inicial do câncer de próstata metastático por meio da privação de androgênio. O câncer de próstata metastático com frequência regride inicialmente em resposta a esse tratamento, porém torna-se, em seguida, não responsivo à privação continuada. O receptor de androgênio não apenas continua a ser expresso no câncer de próstata independente de androgênio, como também a sua sinalização permanece ativa, como indica a expressão do antígeno prostático específico (PSA) dependente do receptor de androgênio. Foi postulado que essas observações podem ser explicadas por mutações no gene do receptor de androgênio ou por alterações nas proteínas correguladoras do receptor de androgênio. Em alguns pacientes resistentes à terapia padrão de privação de androgênio, o tumor responde à depleção adicional dos androgênios por inibidores da síntese de androgênios suprarrenais, como a abiraterona, um fármaco que está em sua fase final de desenvolvimento clínico (Capítulo 63) (Heinlein e Chang, 2004).

Efeitos que ocorrem por meio do receptor de estrogênio. Ao menos em um tecido, os efeitos da testosterona são mediados pela sua conversão em estradiol, catalisada pelo complexo enzimático da aromatase. Nos raros casos em que um indivíduo do sexo masculino não expressa a aromatase ou o receptor de estrogênio (Smith, 1994), as epífises não se fundem, e o crescimento dos ossos longos continua indefinidamente. Além disso, esses pacientes são osteoporóticos. A administração de estradiol corrige as anormalidades ósseas em pacientes que apresentam deficiência de aromatase, mas não naqueles que têm defeito no receptor de estrogênio. Como os homens têm ossos maiores do que as mulheres, e o osso expressa o receptor de androgênio (Colvard e cols., 1989), a testosterona também pode exercer um efeito nos ossos por meio do

receptor de androgênio. O efeito da testosterona sobre a libido masculina também pode ser mediada pela conversão em estradiol: a administração de estradiol a um homem com deficiência de aromatase aumentou a sua libido (Rochira e Carani, 2009).

Efeitos dos androgênios em diferentes estágios da vida

In utero. Quando, por volta da oitava semana de gestação, o testículo fetal, estimulado pela hCG, começa a secretar testosterona, a alta concentração local de testosterona em torno dos testículos estimula os ductos de Wolff de localização próxima a se diferenciarem na genitália masculina interna: o epidídimo, os canais deferentes e as vesículas seminais. Logo adiante, nos rudimentos da genitália externa, a testosterona é convertida em diidrotestosterona, que causa o desenvolvimento da genitália masculina externa: o pênis, a bolsa escrotal e a próstata. O aumento da testosterona no final da gestação pode resultar em crescimento fálico adicional.

Lactância. As consequências do aumento da secreção de testosterona pelos testículos durante os primeiros meses de vida não são conhecidas.

Puberdade. A puberdade no sexo masculino começa em média aos 12 anos de idade, com um aumento da secreção de FSH e de LH pelos gonadotrofos, estimulados pelo aumento da secreção de GnRH a partir do hipotálamo. A maior secreção de FSH e LH estimula os testículos; não surpreendentemente, o primeiro sinal de puberdade consiste em aumento no tamanho dos testículos. O aumento da produção de testosterona pelas células de Leydig e o efeito do FSH sobre as células de Sertoli estimulam o desenvolvimento dos túbulos seminíferos, que posteriormente produzirão espermatozoides maduros. A maior secreção de testosterona na circulação sistêmica afeta muitos tecidos de modo praticamente simultâneo, e as alterações na maior parte deles ocorrem gradualmente durante o curso de vários anos. O falo aumenta em comprimento e largura, o escroto se enrugua e a próstata começa a secretar o líquido que contribui para a formação do sêmen. Devido à maior produção de sebo, a pele se torna mais grossa e mais oleosa, o que contribui para o desenvolvimento de acne. Os pelos pubianos começam a crescer, inicialmente os púbicos e axilares, depois os das partes baixas das pernas e, finalmente, os outros pelos corporais e faciais. O pleno desenvolvimento desses últimos dois aspectos pode tardar até 10 anos após o início da puberdade e marca o término desta. A massa e a força musculares aumentam, especialmente na cintura escapular, e a gordura subcutânea diminui. O crescimento do osso epifisário se acelera, resultando no surto de crescimento puberal, mas a maturação das epífises leva inicialmente a uma diminuição e depois a uma cessação do crescimento. Os ossos também se tornam mais grossos. O aumento da massa muscular e do osso resulta em aumento pronunciado do peso corporal. A eritropoiese aumenta, determinando hematócrito e concentrações de hemoglobina mais altos nos homens do que nos meninos e nas mulheres. A laringe se engrossa, o que resulta em um tom de voz mais baixo. A libido se desenvolve.

O aumento da testosterona durante a puberdade também pode determinar outras alterações. Os homens tendem a ter um melhor senso das relações espaciais do que as mulheres e a exibir um comportamento que difere do comportamento das mulheres em certos aspectos, entre os quais maior agressividade.

Idade adulta. A concentração sérica de testosterona e as características do homem adulto mantêm-se, em grande parte, inalteradas durante o início da vida adulta e a meia-idade. Uma alteração que

ocorre durante esse período é o gradual desenvolvimento de um padrão masculino de calvície, que tem início com a regressão dos cabelos nas têmporas e/ou no vértice do crânio.

As duas alterações que podem ocorrer na glândula prostática ao longo da idade adulta são de muito maior significado clínico. Uma delas é o gradual desenvolvimento de hiperplasia prostática benigna, que ocorre em quase todos os homens em grau variável, obstruindo às vezes o fluxo urinário pela compressão do segmento da uretra que cruza a próstata. Esse desenvolvimento é mediado pela conversão da testosterona em diidrotestosterona pela 5 α -redutase II no interior das células prostáticas (Wilson, 1980).

A outra alteração que pode ocorrer na próstata durante a idade adulta é o aparecimento de um câncer. Embora nenhuma evidência direta sugira que a testosterona cause a doença, o câncer de próstata depende da estimulação androgênica. Essa dependência constitui a base para o tratamento do câncer de próstata metastático pela redução da concentração sérica de testosterona ou pelo bloqueio da sua ação no receptor.

Senescência. À medida que o homem envelhece, a concentração sérica de testosterona gradualmente declina (Figura 41-2), e a concentração de SHBG gradualmente aumenta, de tal modo que, por volta dos 80 anos de idade, a concentração de testosterona total corresponde a ~ 80%, e a da testosterona livre, a ~ 40% das concentrações presentes aos 20 anos (Harman e cols., 2001). Essa queda da testosterona sérica pode contribuir para várias outras alterações que ocorrem nos homens com o avanço da idade, incluindo os decréscimos na energia, na libido, na massa (Forbes, 1976) e na força musculares (Murray e cols., 1980), bem como na densidade mineral óssea. A privação de androgênio também leva à resistência à insulina, obesidade do tronco e lipídeos séricos anormais, conforme observado em pacientes com câncer de próstata metastático aos quais se administra esse tratamento (ver também Capítulo 63). Um papel causal é sugerido pela ocorrência de alterações similares quando homens desenvolvem hipogonadismo causado por doenças conhecidas em uma idade mais jovem, conforme discutido posteriormente neste capítulo.

Consequências da deficiência de androgênio

As consequências da deficiência de androgênio dependem do estágio da vida durante o qual a deficiência passa a ocorrer e do grau da deficiência.

Durante o desenvolvimento fetal. Em um feto do sexo masculino, a deficiência de testosterona *in utero* durante o primeiro trimestre resulta em diferenciação sexual incompleta. A deficiência de testosterona no primeiro trimestre resulta apenas de doença testicular, tal como a deficiência de 17 α -hidroxilase (CYP17); a deficiência de secreção de LH por doença hipofisária e ou hipotalâmica não resulta em deficiência de testosterona durante o primeiro trimestre, presumivelmente porque a secreção de testosterona pelas células de Leydig é nesse momento regulada pela hCG placentária. A deficiência completa da secreção de testosterona resulta em uma genitália externa inteiramente feminina; uma deficiência de testosterona menos grave resulta em virilização incompleta da genitália externa, em grau proporcional ao

de deficiência. A deficiência de testosterona nesse estágio do desenvolvimento também faz com que os ductos de Wolff não se diferenciem nas estruturas da genitália interna masculina, como os vasos deferentes e as vesículas seminais, embora os ductos de Müller também não se diferenciem na genitália interna feminina, já que os testículos estão presentes e secretam a substância inibitória dos ductos de Müller. Alterações similares ocorrem quando a testosterona é secretada normalmente, mas tem a sua ação diminuída por uma anormalidade do receptor de androgênio ou da enzima 5 α -redutase. As anormalidades do receptor de androgênio podem ter efeitos bem variados. A forma mais grave resulta em ausência completa de ação androgênica e em um fenótipo feminino; as formas moderadamente graves resultam em virilização parcial da genitália externa; e as formas mais leves permitem uma virilização normal *in utero* e resultam apenas em comprometimento da espermatogênese na idade adulta (McPhaul e Griffin, 1999). A anormalidade da 5 α -redutase resulta em virilização incompleta *in utero* da genitália externa mas desenvolvimento normal da genitália interna masculina, que requer apenas testosterona (Wilson e cols., 1993).

A deficiência de testosterona durante o terceiro trimestre, causada por uma doença testicular ou por uma deficiência da secreção fetal de LH, tem duas consequências conhecidas. Em primeiro lugar, o pênis não cresce tanto quanto deveria fazê-lo normalmente. O resultado, chamado microfalo, é de ocorrência comum em meninos que depois se descobrem incapazes de secretar LH, em decorrência de anormalidades da síntese de GnRH. Em segundo lugar, os testículos não descem para o interior do escroto; esta condição, chamada criptorquidia, costuma ocorrer em meninos cuja secreção de LH é subnormal (Capítulo 38).

Antes de a puberdade se completar. Quando um menino pode secretar testosterona normalmente *in utero*, mas perde a capacidade de fazê-lo antes da idade prevista para a puberdade, o resultado é uma incapacidade de completar a puberdade. Todas as alterações puberais descritas anteriormente, incluindo as da genitália externa, pelos pubianos, massa muscular, a voz e o comportamento, ficam comprometidas em grau proporcional à anormalidade da secreção de testosterona. Além disso, se durante os anos em que se espera que ocorra a puberdade a secreção de hormônio do crescimento é normal enquanto a secreção de testosterona é subnormal, os ossos longos continuam a encompridar-se porque as epífises não se fecham. O resultado são braços e pernas mais longos em relação ao tronco; essas proporções são descritas como eunucoides. Outra consequência da secreção subnormal de testosterona durante a idade em que se espera ocorrer a puberdade é o crescimento do tecido glandular das mamas, denominado ginecomastia).

Após a puberdade se completar. Quando ocorre comprometimento da secreção de testosterona depois da puberdade (p. ex., após castração ou tratamento com antiandrogênicos), a regressão dos efeitos puberais da testosterona depende do grau e da duração da deficiência de testosterona. Quando o grau de deficiência de testosterona é substancial, a libido e a energia diminuem em uma ou duas semanas, embora as outras características dependentes da testosterona declinem mais lentamente. Reduções da massa e da força musculares podem ser detectadas através da avaliação de grupos de homens em poucos meses, porém não ocorre um decréscimo clinicamente detectável da massa muscular em determinado indivíduo durante vários anos. Ocorrerá uma redução pronunciada do hematócrito dentro de alguns meses. Um decréscimo na densidade mineral óssea provavelmente poderá ser detectado em 2 anos por absorciometria de energia dual, porém não é provável que ocorra um aumento na incidência de fraturas por um período de muitos anos. A perda dos pelos sexuais requer muitos anos.

Em mulheres. A perda da secreção androgênica em mulheres resulta em decréscimo dos pelos sexuais, mas não antes de muitos anos. Os androgênios podem ter outros importantes efeitos em mulheres, e a perda dos androgênios (especialmente a grave perda dos androgênios ovarianos e suprarrenais que ocorre no pan-hipopituitarismo) pode resultar em desaparecimento desses efeitos. Estão sendo desenvolvidas atualmente preparações de testosterona capazes de produzir concentrações séricas de testosterona dentro da faixa fisiológica para as mulheres. A disponibilidade dessas preparações irá possibilitar a realização de ensaios clínicos para se determinar se a reposição de testosterona em mulheres com deficiência de androgênios melhora a libido, a energia, a massa e a força musculares e a densidade mineral óssea.

Preparações de androgênios terapêuticos

A necessidade de uma abordagem criativa para a farmacoterapia com androgênios surge do fato de que a ingestão de testosterona não é um meio eficaz de combater a sua deficiência. Ainda que a testosterona ingerida seja prontamente absorvida para o interior da circulação hepática, o rápido metabolismo hepático faz com que os homens que têm hipogonadismo geralmente não possam utilizá-la em quantidades suficientes e com frequência adequada para manter uma concentração sérica normal de testosterona. Por conseguinte, a maior parte das preparações farmacêuticas de androgênios é concebida de modo a evitar o catabolismo hepático da testosterona.

Ésteres de testosterona. A esterificação de um ácido graxo no grupo 17α -hidroxila da testosterona cria um

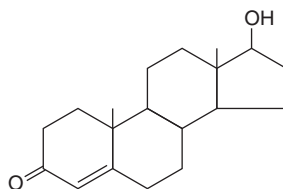
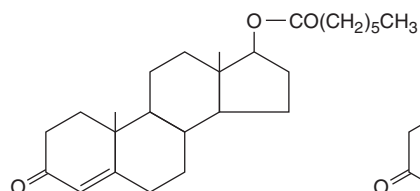
composto ainda mais lipofílico que a própria testosterona. Quando um éster, tal como o enantato de testosterona (heptanoato) ou o cipionato (ciclopentilpropionato) (Figura 41-6), é dissolvido em óleo e administrado por via intramuscular a cada 2-4 semanas a homens com hipogonadismo, o éster sofre hidrólise *in vivo* e produz concentrações séricas de testosterona que vão desde valores acima da faixa normal nos primeiros dias após a injeção até valores normais baixos exatamente antes da próxima injeção (Figura 41-7). As tentativas de diminuir a frequência das injeções aumentando a quantidade administrada em cada injeção resultam em flutuações mais amplas e em desfechos terapêuticos mais precários. O éster undecanoato de testosterona (Figura 41-6), quando dissolvido em óleo e ingerido por via oral, é absorvido através da circulação linfática, desviando-se assim do catabolismo hepático inicial. O undecanoato de testosterona em óleo também pode ser injetado e produz concentrações séricas estáveis por 2 meses (Schubert e cols., 2004). O éster undecanoato de testosterona não é atualmente comercializado nos EUA.

Androgênios alquilados. Há várias décadas, os químicos verificaram que a adição de um grupo alquila à posição 17α da testosterona (Figura 41-6) retarda o seu catabolismo hepático. Consequentemente, os androgênios 17α -alquilados são androgênicos quando administrados por via oral; entretanto, são menos androgênicos que a própria testosterona e, causam hepatotoxicidade o que a testosterona natural não causa (Cabasso, 1994).

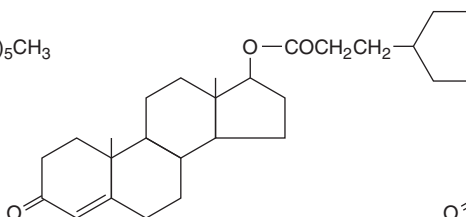
Sistemas de liberação transdérmica. As tentativas recentes de evitar a inativação hepática de “primeira passagem” da testosterona empregaram novos sistemas de liberação; produtos químicos denominados excipientes são usados para facilitar a absorção controlada de testosterona nativa através da pele. Essas preparações transdérmicas fornecem concentrações séricas de testosterona mais estáveis que as injeções de ésteres de testosterona. As primeiras de tais preparações foram emplastros, dos quais um ainda está disponível. As novas preparações incluem géis e um comprimido de absorção bucal. Essas preparações produzem em homens com hipogonadismo concentrações séricas médias de testosterona dentro da faixa normal (Figura 41-7).

Tentativas de planejar androgênios seletivos

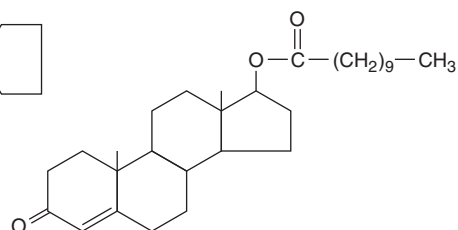
Androgênios alquilados. Décadas atrás, os pesquisadores tentaram sintetizar análogos da testosterona que possuíssem, em comparação com a testosterona natural, efeitos anabólicos maiores que os efeitos androgênicos. Vários compostos parecem ter tais efeitos diferenciados, pelo que se pode deduzir da observação em ratos de um efeito sobre o músculo elevador do ânus maior

Testosterona**Ésteres da testosterona**

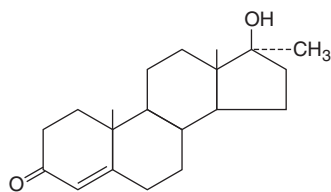
Enantato de testosterona



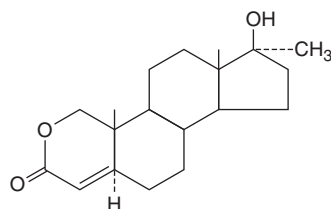
Cipionato de testosterona



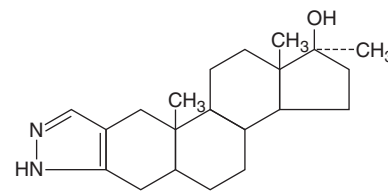
Undecanoato de testosterona

Androgênios 17 α-alkilados

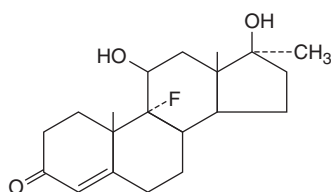
Metiltestosterona



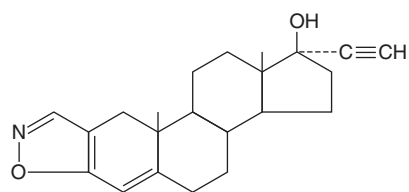
Oxandrolona



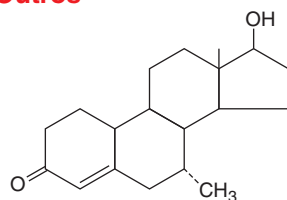
Estanozolol



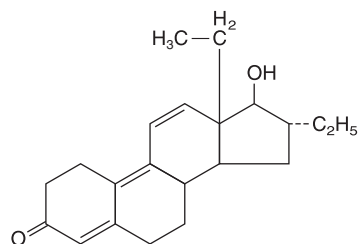
Fluoximesterona



Danazol

Outros

7 α-metil-19-nortestosterona



Tetraidrogestrinona

Figura 41-6 Estruturas de alguns androgênios disponíveis para uso terapêutico.

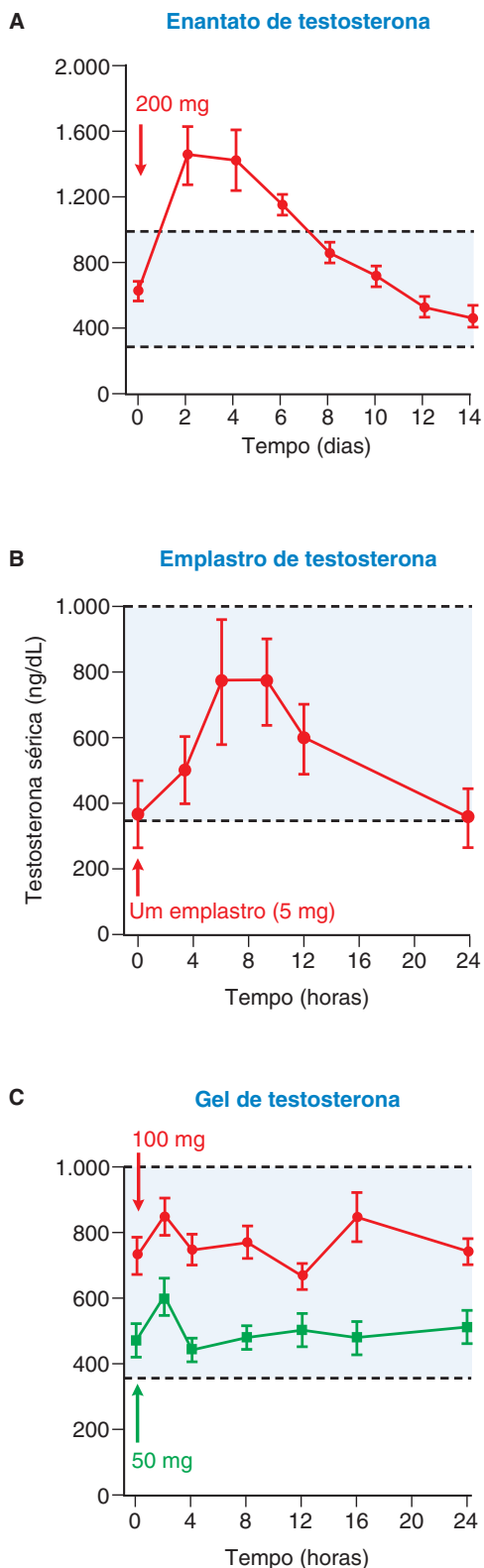


Figura 41-7 Perfis farmacocinéticos de três preparações de testosterona durante a sua administração crônica a homens com hipogonadismo. Doses de cada uma foram administradas no momento 0. As áreas sombreadas indicam a faixa dos níveis normais. (Dados adaptados de **A.** Snyder e Lawrence, 1980; **B.** Dobs e cols., 1999; **C.** Swerdloff e cols., 2000.)

que sobre a próstata ventral. Esses compostos foram denominados esteroides anabólicos e são, em sua maior parte, androgênios 17 α -alquilados. Não se demonstrou convincentemente, entretanto, para nenhum desses compostos, efeitos diferenciais em seres humanos. Não obstante, eles gozaram, tal como se descreve adiante, de popularidade entre atletas que procuravam melhorar o seu desempenho. Outro androgênio alquilado, a 7 α -metil-19-nortestosterona, é precariamente convertida em diidrotestosterona (Kumar e cols., 1992).

Moduladores seletivos do receptor de androgênio. Estimulados pelo desenvolvimento dos moduladores seletivos do receptor de estrogênio, que têm efeitos estrogênicos em alguns tecidos, mas não em outros (Capítulo 40), os pesquisadores estão tentando desenvolver moduladores seletivos do receptor de androgênio. Outro estímulo consiste no efeito desejável da testosterona em alguns tecidos, como os músculos e os ossos, e nos efeitos indesejáveis em outros tecidos, como a próstata. Foram desenvolvidas moléculas não esteroides que se ligam ao receptor de androgênio e que possuem maior efeito sobre o músculo e o osso do que sobre a próstata. Alguns desses compostos já se encontram em fase de ensaios clínicos em seres humanos (Narayanan e cols., 2008).

Usos terapêuticos dos androgênios

Hipogonadismo masculino. A indicação mais bem estabelecida para a administração de androgênios é a deficiência de testosterona em homens (isto é, tratamento do hipogonadismo masculino). Qualquer uma das preparações de testosterona ou dos ésteres de testosterona descritos anteriormente pode ser usada para tratar a deficiência de testosterona. Monitorar os efeitos benéficos e deletérios do tratamento difere um pouco em adolescentes e idosos em comparação com os outros homens.

Monitorando a eficácia. O objetivo da administração de testosterona em um homem que apresenta hipogonadismo é simular o mais rigorosamente possível as concentrações séricas normais. Por conseguinte, a determinação das concentrações séricas de testosterona durante o tratamento constitui o aspecto mais importante da monitoração do tratamento com testosterona para a sua eficácia. O momento em que a concentração sérica de testosterona deve ser medida dependerá da preparação de testosterona usada (Figura 41-7). Entretanto, podem ocorrer flutuações aleatórias ocasionais, de modo que as medidas devem ser repetidas a cada dose administrada. Quando os ésteres enantato ou cipionato de testosterona são administrados uma vez a cada 2 semanas, a concentração sérica de testosterona medida na metade do período entre as duas doses deve ser normal; se não forem, o esquema de administração deve ser ajustado de acordo. Se a deficiência de testosterona é resultado de uma doença testicular, tal como indica uma concentração sérica elevada de LH, a adequação do tratamento com testosterona também pode ser julgada indiretamente pela normalização do LH em até 2 meses após o início do tratamento (Findlay e cols., 1989; Snyder e Lawrence, 1980).

A normalização da concentração sérica de testosterona induz a virilização normal em meninos pré-púberes e restaura a virilização nos homens que adquiriram hipogonadismo quando adultos. Em poucos meses, e frequentemente mais cedo, há normalização da libido, da energia e do hematócrito. Em 6 meses a massa muscular

aumenta e a massa de gordura diminui. A densidade óssea, entretanto, continua a aumentar durante 2 anos (Snyder e cols., 2000).

Monitorando os efeitos deletérios. Quando administrada por uma preparação transdérmica ou em forma de um éster que é hidrolisado em testosterona, a testosterona não tem, desde que a dose não seja excessiva, nenhum “efeito adverso” (ou seja, nenhum efeito que a própria testosterona de síntese endógena não tenha). Os compostos de testosterona modificados, como os androgênios 17 α -alquilados, têm efeitos indesejáveis mesmo quando as doses destinam-se apenas à reposição fisiológica. Alguns desses efeitos indesejáveis ocorrem logo após o início da administração de testosterona, ao passo que outros habitualmente não surgem antes de muitos anos de administração. Elevar a concentração sérica de testosterona dos níveis pré-púberes ou existentes em meados da puberdade para os níveis de um indivíduo adulto do sexo masculino de qualquer idade pode resultar em efeitos indesejáveis similares aos que ocorrem durante a puberdade, incluindo acne, ginecomastia e comportamento sexual mais agressivo. Quantidades fisiológicas de testosterona não parecem afetar os lipídeos séricos ou as apolipoproteínas. A reposição dos níveis fisiológicos de testosterona pode ocasionalmente ter efeitos indesejáveis na presença de doenças concomitantes. Por exemplo, em indivíduos saudáveis, a estimulação da eritropoiese transformará um hematócrito subnormal em um hematócrito normal; mas, em um homem que tem predisposição à eritrocitose, tal como ocorre na doença pulmonar crônica, pode resultar em um hematócrito superior ao normal. De modo similar, o leve grau de retenção de sódio e de água que ocorre com a reposição de testosterona não terá qualquer efeito em um homem saudável, mas pode exacerbar uma insuficiência cardíaca congestiva pré-existente. Se a dose de testosterona é excessiva, ocorrem eritrocitose e, incomumente, retenção de sal e água e edema periférico, mesmo em homens não predispostos a essas condições. Quando a idade é > 40 anos e a concentração sérica de testosterona esteve, por secreção endógena ou administração exógena, durante muitos anos na faixa normal para homens adultos, o indivíduo está sujeito a certas doenças dependentes de testosterona, incluindo hiperplasia prostática benigna e câncer de próstata.

Os principais efeitos adversos dos androgênios 17 α -alquilados são hepáticos, incluindo colestase e, incomumente, peliose hepática, isto é, cistos hepáticos repletos de sangue. Há descrição de raros casos de câncer hepatocelular. Os relatos de casos de regressão de câncer após a cessação da administração de androgênios sugerem um possível papel causal, mas não há comprovação de um elo etiológico. Os androgênios 17 α -alquilados, especialmente em grandes quantidades, podem abaixar os níveis séricos de colesterol das lipoproteínas de alta densidade.

Monitorando o momento previsto para a puberdade. A administração de testosterona a meninos que têm deficiência de testosterona no momento previsto para a puberdade deveria ser guiada pelas considerações feitas anteriormente, mas também pelo fato de que a testosterona acelera a maturação das epífises, levando inicialmente a um estímulo ao crescimento e logo depois ao fechamento das epífises e à cessação permanente do crescimento linear. Em consequência, devem ser considerados a estatura e o *status* do menino quanto ao hormônio do crescimento. Meninos cuja baixa estatura se deve a deficiência do hormônio do crescimento devem ser tratados com hormônio do crescimento antes que seu hipogonadismo seja tratado com testosterona.

Senescência masculina. Evidências preliminares sugerem que aumentar a concentração sérica de testosterona em homens cujos níveis séricos são subnormais

por nenhuma outra razão, a não ser a idade, aumentará a densidade mineral óssea e a massa dos tecidos magros, diminuindo a massa de tecidos gordos (Amory e cols., 2004; Kenny e cols., 2001; Snyder e cols., 1999a, 1999b). Entretanto, ainda é inteiramente incerto se esse tratamento irá piorar uma possível hiperplasia prostática benigna ou aumentará a incidência de câncer de próstata clinicamente detectável.

Hipogonadismo feminino. Existem poucos dados para estabelecer se o aumento das concentrações séricas de testosterona em mulheres cujo nível sérico de testosterona está abaixo do normal irá melhorar a libido, a energia, a massa e a força musculares ou a densidade mineral óssea. Em um estudo de mulheres com baixas concentrações séricas de testosterona devido à presença de pan-hipopituitarismo, o aumento da concentração de testosterona para valores normais foi associado a pequenos aumentos na densidade mineral óssea, na massa sem gordura e na função sexual, em comparação com o grupo placebo (Miller e cols., 2006)

Melhora do desempenho atlético. Alguns atletas tomam fármacos, incluindo androgênios, na tentativa de melhorar o seu desempenho. Como os androgênios empregados para esta finalidade são habitualmente tomados de forma sub-reptícia, as informações sobre seus possíveis efeitos não são tão completas quanto aquelas existentes em relação aos androgênios empregados no tratamento do hipogonadismo masculino. O FDA, citando riscos potencialmente graves para a saúde, fez recomendações contra o uso de produtos para fisiculturistas, que são comercializados como contendo esteroides ou substâncias semelhantes aos esteroides (FDA, 2009)

Tipos de androgênios utilizados. Praticamente todos os androgênios produzidos para uso humano ou veterinário já foram tomados por atletas. Quando o seu uso por atletas começou há mais de duas décadas, os androgênios 17 α -alquilados e outros compostos, que se supunha terem mais efeitos anabólicos do que androgênicos em relação à testosterona (os denominados “esteroides anabólicos”), eram usados mais comumente. Como esses compostos podem ser prontamente detectados pelas organizações que dirigem as competições atléticas, as preparações que aumentam a concentração da própria testosterona, tais como os ésteres de testosterona ou a hCG, foram ganhando popularidade. Recentemente, os precursores da testosterona, tais como a androstenediona e a desidroepiandrosterona (DHEA), cresceram também em popularidade, pois são tratados como suplementos nutricionais e, portanto, não são regulados por governos nacionais ou por organizações atléticas.

Um novo aspecto do uso de androgênios por atletas é o desenvolvimento da tetraidrogestrinona (THG), um potente androgênio que parece ter sido desenvolvido e sintetizado com a finalidade de evitar a sua detecção por testes laboratoriais *antidoping*, em razão de sua nova estrutura (Figura 41-6) e do seu rápido catabolismo

Eficácia. Tem havido poucos estudos controlados sobre o efeito de doses farmacológicas de androgênios sobre a força muscular. Em um estudo controlado, 43 homens jovens normais foram tomados aleatoriamente em um de quatro grupos: exercícios de resistência

com $\pm$ 600 mg de enantato de testosterona uma vez por semana (mais que seis vezes a dose de reposição); sem exercício $\pm$ testosterona. Os homens que receberam testosterona tiveram aumento da força muscular, em comparação com aqueles que receberam placebo, e aqueles que ao mesmo tempo se exercitaram tiveram aumentos ainda maiores (Bhasin e cols., 1996). Em outro estudo, homens jovens normais foram tratados com um análogo do GnRH para reduzir intensamente a secreção de testosterona endógena e, de modo aleatório e cego, com doses semanais de enantato de testosterona variando de 25-600 mg. Houve efeito, dependente da dose, da testosterona sobre a força muscular (Bhasin e cols., 2001).

Em um estudo duplo-cego com androstenediona, os homens que tomaram 100 mg 3 vezes/dia durante oito semanas não tiveram aumento da força muscular, em comparação com aqueles que receberam placebo. A falha desse tratamento em aumentar a força muscular não surpreende, uma vez que também não elevou a concentração sérica média de testosterona (King e cols., 1999).

Efeitos adversos. Todos os androgênios suprimem a secreção de gonadotropina quando tomados em altas doses e, desse modo, suprimem a função testicular endógena. Isto diminui a testosterona endógena e a produção de espermatozoides, resultando em redução da fertilidade. Se a administração se prolongar por muitos anos, o tamanho dos testículos também pode diminuir. A produção de testosterona e espermatozoides retorna habitualmente ao normal poucos meses após a interrupção do tratamento, mas pode tardar mais tempo. Altas doses de androgênios também causam eritrocitose (Drinka e cols., 1995).

Quando administrados em altas doses, os androgênios conversíveis em estrogênios, como a testosterona, causam ginecomastia. Androgênios cujo anel A foi modificado de modo que não possa ser mais aromatizado, como a diidrotestosterona, não causam ginecomastia, nem mesmo em altas doses.

Os androgênios 17 α -alquilados são os únicos androgênios a causar hepatotoxicidade. Quando administrados em altas doses, esses androgênios também parecem ter muito mais tendência do que outros a afetar as concentrações séricas de lipídeos, especificamente a reduzir o colesterol das lipoproteínas de alta densidade (HDL) e aumentar o colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (LDL). Outros efeitos adversos foram sugeridos por muitos relatos isolados e não confirmados, incluindo transtornos psicológicos e morte súbita por doença cardíaca, possivelmente relacionada com alterações dos lipídeos ou com a ativação da coagulação.

Certos efeitos adversos ocorrem especificamente em mulheres e crianças, que experimentam virilização, incluindo hirsutismo facial e corporal, recedimento temporal dos cabelos em padrão masculino e acne. Os meninos experimentam aumento do falo e as mulheres aumento do clítoris. Meninos e meninas cujas epífises ainda não se fecharam sofrem fechamento prematuro e supressão do crescimento linear.

Deteção. Um androgênido diferente da testosterona pode ser detectado por cromatografia gasosa e espectroscopia de massa se o atleta ainda estiver fazendo uso dele por ocasião do exame. A própria testosterona exógena pode ser detectada por um de dois métodos. Um deles é a razão T/E, a razão entre o glicuronídeo de testosterona e seu epímero endógeno, o glicuronídeo de epitestosterona, na urina. A administração de testosterona exógena suprime a secreção tanto da testosterona quanto da epitestosterona e as substitui com testosterona apenas, de modo que a razão T/E torna-se maior do que o normal. Entretanto, essa técnica é limitada pela heterozigotidade da UDP-glicuronosil transferase, que converte a testosterona em glicuronídeo de testosterona. Um atleta com supressão de uma ou de ambas as cópias do gene que codifica essa enzima e que toma

testosterona exógena terá uma razão T/E muito mais baixa do que outro que possui ambas as cópias (Schulze, 2008).

Uma segunda técnica para detectar a administração de testosterona exógena emprega a cromatografia gasosa/combustão acoplada à espectrometria de massa com razão isotópica para detectar a presença de compostos C^{13} e de C^{12} . Os esteroides urinários com baixa razão C^{13}/C^{12} provavelmente originam-se de fontes farmacêuticas em contraposição com as fontes fisiológicas endógenas (Aguilera e cols., 2001).

Contraceção masculina. Os androgênios inibem a secreção de LH pela hipófise e, desse modo, diminuem a produção de testosterona endógena. Com base nessas observações, os cientistas tentaram por mais de uma década usar androgênios, seja isoladamente ou em combinação com outros fármacos, como contraceptivo masculino. Como são necessárias para a espermatogênese concentrações de testosterona dentro dos testículos $\sim$ 100 vezes mais altas do que as da circulação periférica, a supressão da produção de testosterona endógena reduz grandemente a espermatogênese. Entretanto, o uso inicial de testosterona isolada exigia o emprego de doses suprafisiológicas, e o acréscimo de antagonistas do GnRH exigia injeções diárias. Uma abordagem mais promissora é a combinação de uma progestina com doses fisiológicas de testosterona para suprimir a secreção de LH e a espermatogênese, embora produzindo uma concentração sérica normal de testosterona (Bebb e cols., 1996). Um ensaio clínico empregou injeções de undecanoato de testosterona com uma progestina de depósito a cada 2 meses (Gu e cols., 2004). Outro androgênio que está sendo testado como parte de um regime contraceptivo masculino é a 7 α -metil-19-nor-testosterona, um androgênio sintético que não pode ser metabolizado em diidrotestosterona (Cummings e cols., 1998).

Estados catabólicos e de debilitação. A testosterona, pelos seus efeitos anabólicos, tem sido usada em tentativas de melhorar os estados catabólicos e de debilitação muscular, mas geralmente isto não tem sido eficaz. Uma exceção é o tratamento da debilitação muscular associada à Aids, que frequentemente se acompanha de hipogonadismo. O tratamento de homens que apresentam debilitação muscular relacionada com a Aids e com concentrações séricas subnormais de testosterona aumenta a massa e a força musculares (Bhasin e cols., 2000).

Angioedema. Em pacientes que têm angioedema, o tratamento de longo prazo com androgênio previne efetivamente os ataques. A doença é causada pelo comprometimento hereditário do inibidor de esterase C1 ou pela aquisição de anticorpos contra o inibidor (Cicardi e cols., 1998). Androgênios 17 α -alquilados, como o estanozolol e o danazol, estimulam a síntese hepática do inibidor da esterase. Em mulheres, a virilização é um possível efeito adverso. Em crianças, a virilização e o fechamento prematuro das epífises impedem o uso crônico de androgênios para a profilaxia, embora sejam ocasionalmente usados para tratar os episódios agudos. Como alternativa para os androgênios profiláticos, o inibidor da C1-esterase concentrado derivado do plasma humano pode ser utilizado para proteção em pacientes com angiodema hereditário.

Discrasias sanguíneas. Os androgênios foram outrora empregados para tentar estimular a eritropoiese em pacientes portadores de anemias de várias etiologias, mas esse uso foi suplantado pela disponibilidade de eritropoietina. Androgênios como o danazol ainda são ocasionalmente usados como tratamento adjuvante para anemia hemolítica e púrpura trombocitopênica idiopática refratária aos agentes de primeira linha.

ANTIANDROGÊNIOS

Como alguns efeitos dos androgênios são, pelo menos em certas circunstâncias, indesejáveis, foram desenvolvidos agentes destinados a inibir especificamente a síntese ou os efeitos dos androgênios. Verificou-se acidentalmente que outros fármacos, originalmente desenvolvidos para outras finalidades, eram antiandrogênicos; esses fármacos são agora usados intencionalmente para essa indicação. Ver o Capítulo 63 para uma discussão mais detalhada da terapia de privação de androgênios para o câncer de próstata.

Inibidores da secreção de testosterona. Os análogos do GnRH inibem eficazmente a secreção de testosterona inibindo a secreção de LH. Os análogos “superativos” do GnRH, dados repetidamente, decrementam a regulação do receptor de GnRH e estão disponíveis para o tratamento de câncer de próstata. Uma forma de liberação prolongada do antagonista do GnRH, o abarelix, que não está mais disponível nos EUA), é utilizada para o tratamento de câncer de próstata (Trachtenberg e cols., 2002). Como não aumenta transitoriamente a produção dos esteroides sexuais, essa preparação pode ser particularmente útil para pacientes portadores de câncer de próstata nos quais qualquer estímulo para o crescimento do tumor poderia ter consequências adversas sérias, como é o caso de pacientes que apresentam metástases na medula espinal, nos quais um maior crescimento do tumor poderia causar paralisia.

Alguns fármacos antifúngicos da família do imidazol, como o cetoconazol (Capítulo 57), inibem as CYP e, desse modo, bloqueiam a síntese de hormônios esteroides, incluindo a testosterona e o cortisol. Como podem induzir insuficiência suprarrenal e associam-se a hepatotoxicidade, esses fármacos geralmente não são usados para inibir a síntese de androgênios, sendo às vezes empregados em casos de excesso de glicocorticoides (Capítulo 42).

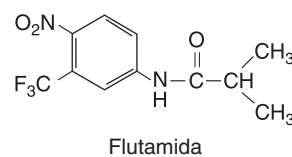
Inibidores da ação do androgênio

Esses fármacos inibem a ligação dos androgênios ao receptor de androgênio ou inibem a 5α -redutase.

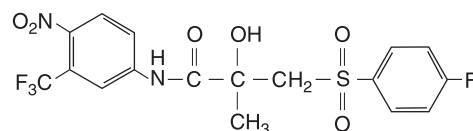
Antagonistas do receptor de androgênio

Flutamida, bicalutamida e nilutamida. Esses antagonistas relativamente potentes do receptor de androgênio têm eficácia limitada quando usados isoladamente, pois o aumento da secreção de LH estimula a elevação das concentrações séricas de testosterona. Em geral, são usados em conjunto com um análogo do GnRH no tratamento de câncer de próstata metastático (Capítulo 63). Nessa situação, bloqueiam a ação dos androgênios suprarrenais, que não são inibidos por análogos do GnRH. A flutamida também tem sido usada para tratar o hirsutismo em mulheres e, para esse propósito, parece ser tão eficaz quanto

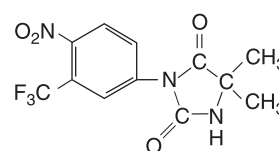
qualquer outro tratamento (Venturoli e cols., 1999). Entretanto, sua associação com hepatotoxicidade indica cuidado no seu emprego para propósito cosmético.



Flutamida



Bicalutamida



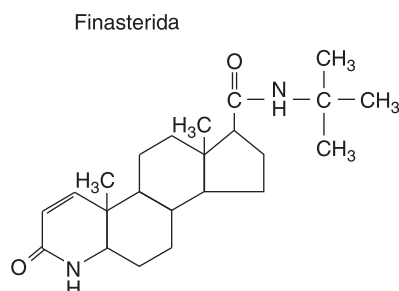
Nilutamida

Espironolactona. A espironolactona (Capítulo 25) é um inibidor da aldosterona que é também um inibidor fraco do receptor de androgênio e um inibidor fraco da síntese de testosterona. Quando o agente é usado em homens para tratar retenção de líquidos ou hipertensão, a ginecomastia é um efeito adverso comum (Caminos-Torres e cols., 1977). Em parte por causa desse efeito adverso, foi desenvolvido recentemente nos EUA o antagonista seletivo do receptor de mineralocorticoides, a epleronona. A espironolactona pode ser administrada a mulheres para tratamento do hirsutismo; é moderadamente efetiva (Cumming e cols., 1982, mas pode causar menstruações irregulares.

Acetato de ciproterona. O acetato de ciproterona é uma progestina de ação antiandrogênica fraca, em resultado de sua ligação com o receptor de androgênio. É moderadamente efetivo para reduzir o hirsutismo, isoladamente ou em combinação com um contraceptivo oral (Venturoli e cols., 1999), mas não é aprovado para uso nos EUA.

Inibidores da 5α -redutase. A finasterida é um antagonista da 5α -redutase, especialmente a tipo II; a dutasterida é um antagonista dos tipos I e II. Ambos os agentes bloqueiam a conversão de testosterona em diidrotestosterona, especialmente na genitália externa masculina. Esses fármacos foram desenvolvidos para tratar a hiperplasia prostática benigna, e são aprovados nos EUA e em muitos outros países para esse propósito. Quando administrados a homens que apresentam sintomas moderadamente graves, decorrentes de obstrução do fluxo urinário, as concentrações prostáticas e séricas de diidrotestosterona e o volume prostático diminuem e a velocidade do fluxo urinário aumenta (McConnell e cols., 1998). A impotência, embora infrequente, é um efeito adverso bem documentado desse uso, embora o mecanismo não seja compreendido. A ginecomastia é um efeito adverso ainda menos comum (Thompson, 2003).

A finasterida também é aprovada para uso no tratamento do padrão de calvície masculino, mesmo que esse efeito seja presumivelmente mediado pela enzima tipo I. No tratamento do hirsutismo, parece ser tão efetiva quanto a flutamida e a combinação de estrogênio e ciproterona (Venturoli e cols., 1999).



RESUMO

A testosterona é o principal androgênio circulante no homem. Os efeitos variados da testosterona são decorrentes da sua capacidade de atuar pelo menos através de três mecanismos: através de sua ligação ao receptor de androgênio; por conversão em diidrotestosterona em certos tecidos, a qual também se liga ao receptor de androgênio; e por conversão em estradiol, que se liga ao receptor de estrogênio. As consequências da deficiência de testosterona dependem de sua ocorrência se dar *in utero*, antes da puberdade ou na idade adulta.

Os sistemas de liberação de testosterona são planejados para evitar o rápido catabolismo hepático que ocorre quando a testosterona ativa é ingerida por via oral. Os sistemas de liberação disponíveis incluem ésteres de testosterona injetáveis, implantes e várias preparações transdérmicas. A principal indicação terapêutica para o tratamento com testosterona é o hipogonadismo masculino. O tratamento deve ser monitorado quanto à sua eficácia através da determinação da concentração sérica de testosterona e à procura de efeitos deletérios, mediante avaliação de obstrução ao fluxo de urina devido à hiperplasia prostática benigna, câncer de próstata e eritrocitose

BIBLIOGRAFIA

- AgoulNIK IU, Weigel NL. Androgen receptor coactivators and prostate cancer. *Adv Exp Med Biol*, **2008**, 617:245–255.
- Aguilera R, Chapman TE, Starcevic B, *et al.* Performance characteristics of a carbon isotope ratio method for detecting doping with testosterone based on urine diols: Controls and athletes with elevated testosterone/epitestosterone ratios. *Clin Chem*, **2001**, 47:292–300.
- Amory K, Watts NB, Easley KA, *et al.* Exogenous testosterone or testosterone with finasteride increases bone mineral density in older men with low serum testosterone. *J Clin Endocrinol Metab*, **2004**, 89:503–510.
- Bebb RA, Anawalt B, Christensen RB, *et al.* Combined administration of levonorgestrel and testosterone induces a more rapid and effective suppression of spermatogenesis than testosterone alone: A promising male contraceptive approach. *J Clin Endocrinol Metab*, **1996**, 81:757–762.
- Bhasin S, Storer TW, Berman N, *et al.* The effects of supraphysiologic doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. *N Engl J Med*, **1996**, 335:1–7.
- Bhasin S, Storer TW, Javanbakht M, *et al.* Testosterone replacement and resistance exercise in HIV-infected men with weight loss and low testosterone levels. *JAMA*, **2000**, 283:763–770.
- Bhasin S, Woodhouse L, Casaburi R, *et al.* Testosterone dose-response relationships in healthy young men. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, **2001**, 281:E1172–1181.
- Bremner WJ, Vitiello V, Prinz PN. Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*, **1983**, 56:1278–1280.
- Brinkmann AO, Trapman J. Genetic analysis of androgen receptors in development and disease. *Adv Pharmacol*, **2000**, 47:317–341.
- Cabasso A. Peliosis hepatitis in a young adult bodybuilder. *Med Sci Sports Exerc*, **1994**, 26:2–4.
- Camino-Torres R, Ma L, Snyder PJ. Gynecomastia and semen abnormalities induced by spironolactone in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*, **1977**, 45:255–260.
- Cicardi M, Bergamaschini L, Cugno M, *et al.* Pathogenetic and clinical aspects of C1 esterase inhibitor deficiency. *Immunobiology*, **1998**, 199:366–376.
- Colvard DS, Eriksen EF, Keeting PE, *et al.* Identification of androgen receptors in normal human osteoblast-like cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, **1989**, 86:854–857.
- Crowley WF Jr, Filicori M, Spratt DI, Santoro NF. The physiology of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) secretion in men and women. *Recent Prog Horm Res*, **1985**, 41:473–531.
- Cumming DC, Yang JC, Rebar RW, *et al.* Treatment of hirsutism with spironolactone. *JAMA*, **1982**, 247:1295–1298.
- Cummings D, Kumar N, Bardin C, *et al.* Prostate-sparing effects of in primates of the potent androgen 7 α -methyl-19-nortestosterone: A potential alternative to testosterone for androgen replacement and male contraception. *J Clin Endocrinol Metab*, **1998**, 84:4212–4219.
- Dawood MY, Saxena BB. Testosterone and dihydrotestosterone in maternal and cord blood and in amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol*, **1977**, 129:37–42.
- Dejager S, Bry-Gauillard H, Bruckert E, *et al.* A comprehensive endocrine description of Kennedy's disease revealing androgen insensitivity linked to CAG repeat length. *J Clin Endocrinol Metab*, **2002**, 87:3893–3901.
- Deslypere J-P, Young M, Wilson JD, *et al.* Testosterone and 5 α -dihydrotestosterone interact differently with the androgen receptor to enhance transcription of the MMTV-CAT reporter gene. *Mol Cell Endocrinol*, **1992**, 88:15–22.
- Dobs AS, Meikle AW, Arver S, *et al.* Pharmacokinetics, efficacy, and safety of a permeation-enhanced testosterone transdermal system in comparison with bi-weekly injections of testosterone enanthate for the treatment of hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*, **1999**, 84:3469–3478.
- Dole EJ, Holdsworth MT. Nilotamide: An antiandrogen for the treatment of prostate cancer. *Ann Pharmacother*, **1997**, 31:65–75.
- Drinka PJ, Jochen AL, Cuisiner M, *et al.* Polycythemia as a complication of testosterone replacement therapy in nursing home men with low testosterone levels. *J Am Geriatr Soc*, **1995**, 43:899–901.
- FDA. Public health advisory: The FDA recommends that consumers should not use body building products marketed as containing steroids or steroid-like substances. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PublicHealthAdvisories/ucm173935.htm>. Accessed May 19, 2010.

- Findlay JC, Place VA, Snyder PJ. Treatment of primary hypogonadism in men by the transdermal administration of testosterone. *J Clin Endocrinol Metab*, **1989**, 68:369–373.
- Forbes GB. The adult decline in lean body mass. *Human Biol*, **1976**, 48:161–173.
- Forest MG. Differentiation and development of the male. *Clin Endocrinol Metab*, **1975**, 4:569–596.
- Gu YQ, Tong JS, Ma DZ, *et al*. Male hormonal contraception: effects of injections of testosterone undecanoate and depot medroxyprogesterone acetate at eight-week intervals in Chinese men. *J Clin Endocrinol Metab*, **2004**, 89:2254–2262.
- Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, *et al*. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab*, **2001**, 86:724–731.
- Heinlein CA, Chang C. Androgen receptor in prostate cancer. *Endocr Rev*, **2004**, 25:276–308.
- Kenny AM, Prestwood KM, Gruman CA, *et al*. Effects of transdermal testosterone on bone and muscle in older men with low bioavailable testosterone levels. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, **2001**, 56:M266–272.
- King DS, Sharp RL, Vukovich MD, *et al*. Effect of oral androstenedione on serum testosterone and adaptation to resistance training in young men: a randomized controlled trial. *JAMA*, **1999**, 28:2020–2028.
- MacDonald PC, Madden JD, Brenner PF, *et al*. Origin of estrogen in normal men and in women with testicular feminization. *J Clin Endocrinol Metab*, **1979**, 49:905–917.
- McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, *et al*. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. *N Engl J Med*, **1998**, 338:557–563.
- McPhaul MJ, Griffin JE. Male pseudohermaphroditism caused by mutations of the human androgen receptor. *J Clin Endocrinol Metab*, **1999**, 84:3435–3441.
- Miller KK, Biller BM, Beauregard C, *et al*. Effects of testosterone replacement in androgen-deficient women with hypopituitarism: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*, **2006**, 91:1683–1690.
- Molla M, Delcher A, Sunyaev S, Cantor C, Kasif S. Triplet repeat length bias and variation in the human transcriptome. *Proc Natl Acad Sci USA*, **2009**, 106:17095–17100.
- Montie H, Cho M, Holder L, *et al*. Cytoplasmic retention of polyglutamine-expanded androgen receptor ameliorates disease via autophagy in a mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy. *Hum Mol Genet*, **2009**, 18:1937–1950.
- Murray MP, Gardner GM, Mollinger LA, *et al*. Strength of isometric and isokinetic contractions: Knee muscles of men aged 20 to 86. *Phys Ther*, **1980**, 60:412–419.
- Narayanan R, Mohler ML, Bohl CE, *et al*. Selective androgen receptor modulators in preclinical and clinical development. *Nucl Recept Signal*, **2008**, 6:e010.
- Rochira V, Carani C. Aromatase deficiency in men: a clinical perspective. *Nat Rev Endocrinol*, **2009**, 5: 559–568.
- Schubert M, Minnemann T, Hubler D, *et al*. Intramuscular testosterone undecanoate: Pharmacokinetic aspects of a novel testosterone formulation during long-term treatment of men with hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*, **2004**, 89:5429–5434.
- Schulze JJ, Lorentzon M, Ohlsson C, *et al*. Genetic aspects of epitestosterone formation and androgen disposition: Influence of polymorphisms in CYP17 and UGT2B enzymes. *Pharmacogenet Genomics*, **2008**, 18:477–485.
- Smith CL, O'Malley BW. Coregulator function: A key to understanding tissue specificity of selective receptor modulators. *Endocr Rev*, **2004**, 25:45–71.
- Smith EP, Boyd J, Frank GR. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Engl J Med*, **1994**, 331:1056–1061.
- Snyder PJ, Lawrence DA. Treatment of male hypogonadism with testosterone enanthate. *J Clin Endocrinol Metab*, **1980**, 51:1535–1539.
- Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, *et al*. Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab*, **1999a**, 84:1966–1972.
- Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, *et al*. Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab*, **1999b**, 84:2647–2653.
- Snyder PJ, Peachey H, Berlin JA, *et al*. Effects of testosterone replacement in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*, **2000**, 85:2670–2677.
- Swerdlow RS, Wang C, Cunningham G, *et al*. Long-term pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*, **2000**, 85:4500–4510.
- Taplin ME, Balk SP. Androgen receptor: A key molecule in the progression of prostate cancer to hormone independence. *J Cell Biochem*, **2004**, 91:483–490.
- Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, *et al*. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med*, **2003**, 349:215–224.
- Trachtenberg J, Gittleman M, Steidle C, *et al*. A phase 3, multicenter, open label, randomized study of abarelix versus leuprolide plus daily antiandrogen in men with prostate cancer. *J Urol*, **2002**, 167:1670–1674.
- Venturoli S, Marescalchi O, Colombo FM, *et al*. A prospective randomized trial comparing low dose flutamide, finasteride, ketoconazole, and cyproterone acetate-estrogen regimens in the treatment of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab*, **1999**, 84:1304–1310.
- Walcott J, Merry D. Trinucleotide repeat disease. The androgen receptor in spinal and bulbar muscular atrophy. *Vitam Horm*, **2002**, 65:127–147.
- Wilson JD. The pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. *Am J Med*, **1980**, 68:745–756.
- Wilson JD, Griffin JE, Russell DW. Steroid 5 alpha-reductase 2 deficiency. *Endocr Rev*, **1993**, 14:577–593.

ACTH, esteroides suprarrenais e farmacologia do córtex suprarrenal

Bernard P. Schimmer e John W. Funder

O hormônio adrenocorticotrópico (ACTH, corticotropina) e os produtos hormonais esteroides do córtex suprarrenal são considerados em conjunto, visto que os principais efeitos fisiológicos e farmacológicos do ACTH resultam de sua ação para aumentar os níveis circulantes de esteroides adrenocorticais. Os derivados sintéticos do ACTH são utilizados principalmente na avaliação diagnóstica da função adrenocortical. Como todos os efeitos terapêuticos conhecidos do ACTH podem ser obtidos com corticosteroides, utilizam-se, em geral, hormônios esteroides sintéticos em lugar do ACTH para fins terapêuticos.

Os corticosteroides e seus derivados sintéticos biologicamente ativos diferem nas suas atividades metabólicas (glicocorticoides) e de regulação dos eletrólitos (mineralocorticoides). Esses agentes são utilizados em doses fisiológicas para terapia de reposição quando ocorre comprometimento na produção endógena. Além disso, os glicocorticoides são potentes na supressão da inflamação, e, em virtude de serem utilizados em uma variedade de doenças inflamatórias e autoimunes, estão entre as classes de fármacos prescritos com mais frequência. Como os glicocorticoides exercem efeitos sobre quase todos os sistemas de órgãos, o uso clínico e a suspensão dos corticosteroides são complicados devido a vários efeitos colaterais graves, alguns dos quais comportam risco de vida. Consequentemente, a decisão quanto à instituição de terapia com corticosteroides sistêmicos sempre exige uma cuidadosa consideração dos riscos e benefícios relativos em cada paciente.

Neste capítulo, são discutidos os agentes que inibem determinadas etapas na via da esteroidogênese e que alteram, portanto, a biossíntese dos esteroides adrenocorticais, assim como os esteroides sintéticos, que inibem a ação dos glicocorticoides. Os fármacos que inibem a ação da aldosterona são apresentados no Capítulo 25, enquanto os agentes utilizados para inibir o crescimento de tumores dependentes de esteroides são discutidos nos Capítulos 60-62.

História. Em 1849, Addison descreveu a ocorrência de desfechos fatais em pacientes com destruição das suprarrenais, em uma palestra realizada na South London Medical Society. Esses estudos foram logo ampliados, quando Brown-Séquard demonstrou que a suprarrenalectomia bilateral era fatal em animais de laboratório. Mais tarde, foi constatado que o córtex suprarrenal, mais do que a medula, era essencial para a sobrevivência nesses experimentos de ablação, e que o córtex suprarrenal regulava tanto o metabolismo dos carboidratos quanto o equilíbrio hídrico-eletrólítico. O isolamento e a identificação dos esteroides suprarrenais por Reichstein e Kendall e os efeitos desses compostos sobre o metabolismo dos carboidratos (daí o termo *glicocorticoides*) culminaram com a síntese da *cortisona*, o primeiro glicocorticoide farmacologicamente efetivo de fácil disponibilidade. Subsequentemente, Tait e colaboradores isolaram e caracterizaram um corticosteroide distinto — a *aldosterona* — que exercia efeitos potentes sobre o equilíbrio hídrico-eletrólítico e que, por esse motivo, foi denominada *mineralocorticoide*. O isolamento de diferentes corticosteroides que regulavam o metabolismo dos carboidratos ou o equilíbrio hídrico-eletrólítico levou ao conceito de que o córtex suprarrenal é constituído de duas unidades em grande parte independentes: uma zona externa, que produz mineralocorticoides, e uma região interna, que sintetiza glicocorticoides e precursores androgênicos.

Os estudos dos esteroides adrenocorticais também tiveram uma contribuição fundamental no delineamento do papel desempenhado pela adeno-hipófise na função endócrina. Em 1912, Cushing descreveu pacientes com hipercorticismo e, mais tarde, reconheceu que o basofilismo hipofisário causava hiperatividade suprarrenal, estabelecendo, assim, a ligação entre a adeno-hipófise e a função da suprarrenal. Esses estudos levaram à purificação do ACTH e à determinação de sua estrutura química. Além disso, foi demonstrado que o ACTH é essencial na manutenção da integridade estrutural e capacidade de esteroidogênese das zonas corticais internas. Harris estabeleceu o papel do hipotálamo no controle hipofisário e postulou a existência de um fator solúvel produzido pelo hipotálamo, que ativava a liberação de ACTH. Essas pesquisas culminaram com a determinação da estrutura do hormônio de liberação da corticotropina (CRH), um peptídeo hipotalâmico que, juntamente com a arginina-vasopressina, regula a secreção de ACTH pela hipófise.

Logo após a disponibilidade da cortisona sintética, Hench e colaboradores demonstraram seu notável efeito no tratamento da artrite reumatoide. Esses estudos abriram o caminho para o uso clínico dos corticosteroides em uma ampla variedade de doenças, conforme discutido neste capítulo.

HORMÔNIO ADRENOCORTICOTRÓPICO (ACTH; CORTICOTROPINA)

Conforme resumido na Figura 42-1, o ACTH é sintetizado como parte de uma proteína precursora maior — a pró-opiomelanocortina (POMC) — e liberado desse precursor através de clivagem proteolítica nos resíduos dibásicos pela serina endoprotease, a pró-hormônio convertase 1 (também conhecida como pró-hormônio convertase 3). A importância dessa enzima no processamento da POMC é mais bem ilustrada em um raro grupo de pacientes com mutações da pró-hormônio convertase 1, que apresentam comprometimento no processamento da POMC, hipocortisolismo secundário, obesidade infantil, hipogonadismo hipogonadotrópico, diabetes e início neonatal de enteropatia (Farooqi e cols., 2007). São também produzidos vários outros peptídeos biologicamente importantes, incluindo endorfina, lipotropinas e hormônios melanócitoestimulantes (MSH) por meio de processamento proteolítico do mesmo precursor POMC (Capítulo 18).

O ACTH humano é um peptídeo de 39 aminoácidos (Figura 42-1). Enquanto a remoção de um único aminoácido na extremidade aminoterminal compromete consideravelmente a atividade biológica, diversos aminoácidos podem ser removidos da extremidade carboxiterminal, sem produzir qualquer efeito pronunciado. As relações entre estrutura e atividade do ACTH foram extensamente estudadas, e acredita-se que um segmento de quatro aminoácidos básicos nas posições 15-18 constitui

um importante determinante da ligação de alta afinidade ao receptor de ACTH, e os aminoácidos 6-10 são importantes na ativação do receptor.

As ações do ACTH e das outras melanocortinas liberadas da POMC são mediadas por meio de suas interações específicas com cinco subtipos de receptores de melanocortina (MC1-5R), que formam uma subfamília distinta de receptores acoplados à proteína G. Os efeitos bem conhecidos do MSH sobre a pigmentação resultam de interações com o MC1R nos melanócitos. Os MC1R também são encontrados em células do sistema imune, e acredita-se que possam mediar os efeitos anti-inflamatórios do α -MSH em modelos experimentais de inflamação. O ACTH, que é idêntico ao α -MSH nos primeiros 13 aminoácidos (Ser-Tir-Ser-Met-Glu-His-Fen-Arg-Trp-Gli-Lis-Pro-Val), exerce seus efeitos sobre o córtex suprarrenal através do MC2R. A afinidade do ACTH pelo MC1R é muito maior que a sua afinidade pelo MC2R; todavia, em condições patológicas nas quais os níveis de ACTH estão persistentemente elevados, como na insuficiência suprarrenal primária, o ACTH também pode emitir sinais através do MC1R e produzir hiperpigmentação. Estudos recentes definiram um papel chave para o β -MSH (Lee e cols., 2006) e, possivelmente, para outras melanocortinas que atuam através do MC4R (Farooqi e cols., 2003) e do MC3R (Mencarelli e cols., 200) na regulação hipotalâmica do apetite e do peso corporal, de modo que esses receptores constituem objeto de considerável pesquisa como possíveis alvos de fármacos capazes de afetar o apetite. O papel do MC5R não está tão bem definido; entretanto, estudos realizados em roedores sugerem que o MSH desencadeia um comportamento agressivo relacionado a feromônios através do MC5R (Morgan e Cone, 2006).

Ações sobre o córtex suprarrenal. Ao atuar por intermédio do MC2R, o ACTH estimula o córtex suprarrenal a secretar glicocorticoides, mineralocorticoides e precursor androgênico, a desidroepiandrosterona (DHEA), que pode ser convertida periféricamente em androgênios mais potentes. Do ponto de vista histológico e funcional, o córtex suprarrenal pode ser dividido em três zonas, que sintetizam produtos esteroides diferentes sob diferentes influências reguladoras. A zona glomerulosa externa secreta o mineralocorticoide aldosterona, a zona fasciculada intermediária secreta o glicocorticoide cortisol e a zona reticular interna é responsável pela secreção de DHEA (Figura 42-2) e seu derivado sulfatado, DHEAS, que circula em concentrações 100 vezes maiores que a DHEA. O DHEAS pode ser convertido em DHEA na periferia pela DHEA sulfatase.

As células da zona externa possuem receptores para a angiotensina II e expressam a aldosterona sintase (CYP11B2), uma enzima que catalisa as reações terminais na biossíntese dos mineralocorticoides. Apesar de o ACTH estimular agudamente a produção de mineralocorticoides pela zona glomerulosa, essa zona é regulada predominantemente pela angiotensina II e pelo K^+ extracelular (Capítulo 25) e não sofre atrofia na ausência de estimulação contínua pela hipófise. Na presença de níveis persistentemente elevados de ACTH, os níveis de mineralocorticoides aumentam inicialmente e, a seguir, retornam a seus valores normais (um fenômeno denominado escape do ACTH).

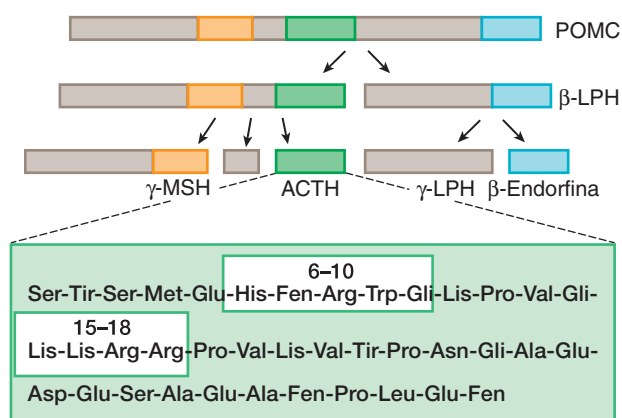


Figura 42-1 Processamento da pró-opiomelanocortina em hormônio adrenocorticotrópico e sequência do hormônio adrenocorticotrópico. A figura mostra a via pela qual a pró-opiomelanocortina (POMC) é convertida em hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) e em outros peptídeos na adeno-hipófise. Mostra também a sequência de aminoácidos do ACTH humano. Os boxes em azul-claro atrás da estrutura do ACTH indicam as regiões identificadas como importantes para a atividade esteroidogênica (resíduos 6-10) e para a ligação ao receptor de ACTH (15-18). O hormônio α -melanócito estimulante também deriva do precursor POMC e contém os primeiros 13 resíduos do ACTH. LPH, lipotropina; MSH, hormônio melanócito-estimulante.

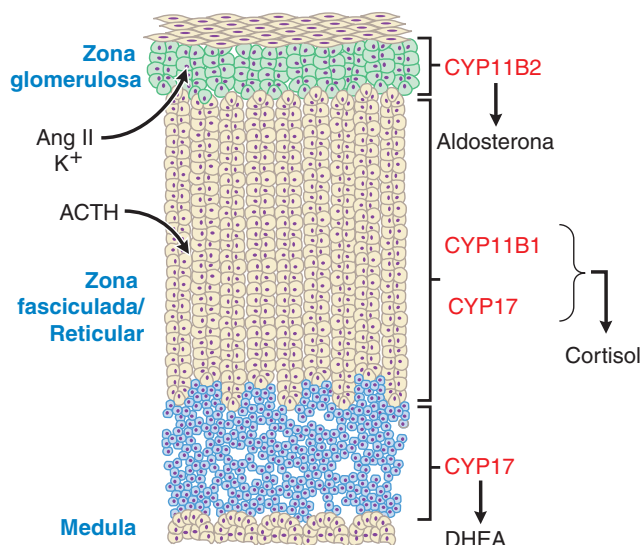


Figura 42-2 O córtex suprarrenal contém três compartimentos anatômica e funcionalmente distintos. Os principais compartimentos funcionais do córtex suprarrenal são mostrados juntamente com as enzimas esteroidogênicas que determinam os perfis peculiares dos produtos corticosteroides. A figura também mostra os reguladores fisiológicos predominantes da produção de esteroides: a angiotensina II (Ang II) e o K^+ , para a zona glomerulosa, e o ACTH para a zona fasciculada. Os regulador(es) fisiológico(s) da produção da desidroepiandrosterona (DHEA) pela zona reticular ainda não é (são) conhecido(s), apesar de o ACTH aumentar agudamente a biossíntese de DHEA.

Em contrapartida, as células da zona fasciculada possuem menos receptores para a angiotensina II e expressam duas enzimas, a esteroide 17α -hidroxilase (CYP17) e a 11β -hidroxilase (CYP11B1), que catalisam a produção de glicocorticoides. Na zona reticular, a CYP17 é responsável por uma reação adicional de C17-20 liase, que converte os corticosteroides C21 em precursores androgênicos C19.

Na ausência da adeno-hipófise, as zonas internas do córtex sofrem atrofia, e a produção de glicocorticoides e de androgênios suprarrenais encontra-se acentuadamente comprometida.

O ACTH, quando presente em níveis muito elevados, devido à administração repetida de grandes doses de ACTH ou à sua produção endógena excessiva, induz hipertrofia e hiperplasia das zonas internas do córtex suprarrenal, com produção excessiva de cortisol e de androgênios suprarrenais. A hiperplasia suprarrenal é mais pronunciada nos distúrbios congênitos da esteroidogênese, quando os níveis de ACTH estão continuamente elevados como resposta secundária ao comprometimento da biossíntese de cortisol. Existem algumas controvérsias quanto ao papel relativo do ACTH *versus* outros peptídeos derivados da POMC na estimulação do crescimento da suprarrenal; todavia, o papel essencial desempenhado pela adeno-hipófise na manutenção da integridade da zona fasciculada é indiscutível.

Mecanismo de ação. O ACTH estimula a síntese e a liberação dos hormônios adrenocorticais. Como os mecanismos específicos envolvidos na secreção dos hormônios esteroides ainda não foram definidos e os esteroides não se acumulam de modo apreciável na glândula, acredita-se que os ações do ACTH para aumentar a produção

dos hormônios esteroides sejam predominantemente mediadas no nível da nova biossíntese.

O ACTH, através de sua ligação ao MC2R (um GPCR), ativa a via G_s -adenililciclase-AMP cíclico-PKA. O AMP cíclico é um segundo mensageiro obrigatório para a maioria dos efeitos do ACTH sobre a esteroidogênese, se não todos. A ocorrência de mutações no MC2R é responsável por ~ 25% dos casos de deficiência familiar de glicocorticoides, uma síndrome rara de resistência familiar ao ACTH (Clark e cols., 2005).

Cronologicamente, a resposta das células adrenocorticais ao ACTH tem duas fases. A fase aguda, que ocorre em poucos segundos a minutos, reflete, em grande parte, um suprimento aumentado do substrato colesterol para as enzimas esteroidogênicas. A fase crônica, que ocorre durante várias horas a dias, resulta, em grande parte, da transcrição aumentada das enzimas esteroidogênicas. A Figura 42-3 fornece um resumo das vias de biossíntese dos esteroides suprarrenais e das estruturas dos principais intermediários esteroides e produtos do córtex suprarrenal humano. A etapa limitadora de velocidade na produção dos hormônios esteroides é a conversão do colesterol em pregnenolona, uma reação catalisada pela CYP11A1, a enzima de clivagem da cadeia lateral do colesterol. As enzimas necessárias para a biossíntese dos hormônios esteroides, incluindo a CYP11A1, são, em sua maioria, membros da superfamília de oxidas de função mista do citocromo P450, que desempenham importantes papéis no metabolismo dos xenobióticos, como drogas e poluentes ambientais, bem como na biossíntese de determinados compostos endógenos, como hormônios esteroides, vitamina D, ácidos biliares, ácidos graxos, prostaglandinas e aminas biogênicas (Capítulo 6). Os componentes que limitam a velocidade nessa região regulam a mobilização do substrato colesterol e sua liberação para a CYP11A1 na matriz mitocondrial interna.

Para assegurar um suprimento adequado de substrato para a esteroidogênese, o córtex suprarrenal utiliza múltiplas fontes de colesterol (Kraemer, 2007), incluindo:

- colesterol e ésteres de colesterol circulantes, captados através das vias dos receptores de lipoproteínas de baixa densidade e lipoproteínas de alta densidade
- liberação de colesterol endógeno das reservas de ésteres de colesterol por meio da ativação da colesterol esterase
- colesterol endógeno a partir de biossíntese *de novo*.

Os mecanismos pelos quais o ACTH estimula a translocação do colesterol para a matriz mitocondrial interna não estão totalmente definidos. Uma fosfoproteína de 37.000 Da — denominada proteína reguladora aguda da esteroidogênese — claramente desempenha um papel essencial no aporte de colesterol. São observadas mutações no gene que codifica essa fosfoproteína em pacientes com hiperplasia suprarrenal lipoide congênita, um raro distúrbio congênito em que as células suprarrenais se tornam ingurgitadas com depósitos de colesterol em consequência da incapacidade de sintetizar quaisquer hormônios esteroides (Stocco, 2002). Um importante componente do efeito trófico do ACTH consiste no aumento da transcrição dos genes que codificam cada uma das enzimas esteroidogênicas, com aumentos associados na capacidade esteroidogênica da glândula. Inúmeros reguladores da transcrição participam na indução das esteroidehidroxilases pelo ACTH. Entre esses reguladores está o receptor nuclear NR5A1 (fator esteroidogênico 1), um fator de transcrição necessário para o desenvolvimento do córtex suprarrenal e para a expressão da maioria das enzimas esteroidogênicas (Parker e cols., 2002).

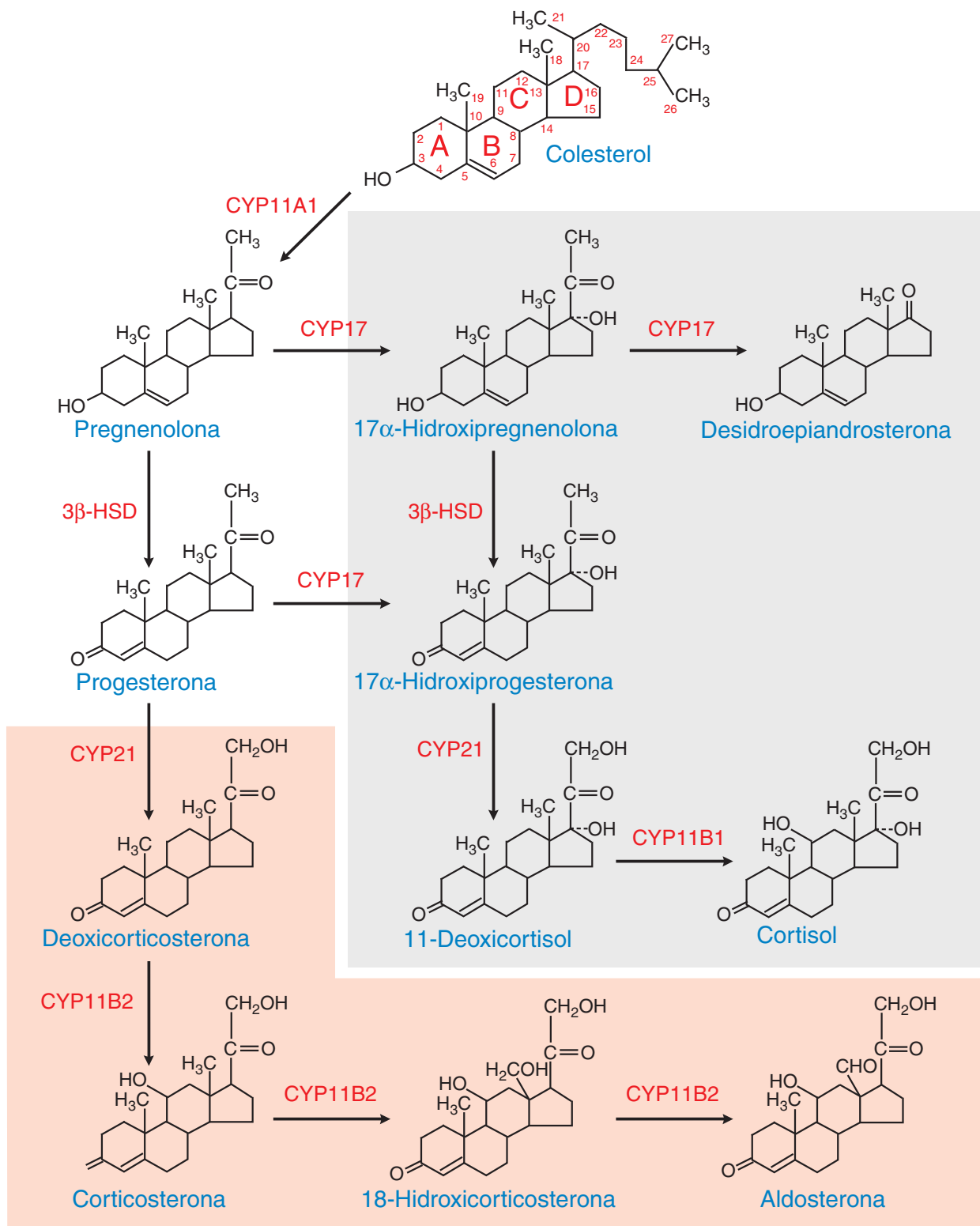


Figura 42-3 Vias de biossíntese dos corticosteroides. A figura mostra as vias esteroidogênicas utilizadas na biossíntese dos corticosteroides, juntamente com as estruturas dos intermediários e produtos. As vias singulares da zona glomerulosa são mostradas em boxe cor de laranja, e as que ocorrem na zona fasciculada interna e na zona reticular são mostradas em cinza. A zona reticular não expressa a 3β-HSD e, portanto, sintetiza preferencialmente DHEA. CYP11A1, enzima de clivagem da cadeia lateral do colesterol; 3β-HSD, 3β-hidroxiesteroide desidrogenase; CYP17, esteroide 17α-hidroxilase; CYP21, esteroide 21-hidroxilase; CYP11B2, aldosterona sintase; CYP11B1, esteroide 11β hidroxilase.

Efeitos extrassuprarrenais do ACTH. O ACTH em grandes doses produz diversas alterações metabólicas em animais suprarrenalectomizados, incluindo cetose, lipólise, hipoglicemia (imediatamente após o tratamento) e resistência à insulina (mais tarde, depois do tratamento). Tendo em vista as grandes doses de ACTH necessárias, a importância fisiológica desses efeitos extrassuprarrenais é questionável. Foi também relatado que o ACTH melhora o aprendizado em animais de laboratório, um efeito que parece ser mediado por receptores distintos no SNC.

Regulação da secreção de ACTH

Eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal. A taxa de secreção de glicocorticoides é determinada por flutuações na liberação do ACTH pelos corticotropos hipofisários. Esses corticotropos são regulados pelo hormônio de liberação da corticotropina (CRH) e pela arginina vasopressina (AVP), hormônios peptídicos liberados por neurônios especializados do hipotálamo endócrino, que, por sua vez, são regulados por vários neurotransmissores do SNC. Esses três órgãos em conjunto são designados como eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HHSR), um sistema integrado que mantém níveis apropriados de glicocorticoides (Figura 42-4). As três maneiras características de regulação do eixo HHSR são o ritmo diurno na esteroidogênese basal, a regulação pelos corticosteroides suprarrenais através de retroalimentação negativa e o aumento pronunciado da esteroidogênese em resposta ao estresse. O ritmo diurno é produzido por centros neuronais superiores em resposta aos ciclos de sono-vigília, de modo que os níveis de ACTH atingem um pico nas primeiras horas da manhã, causando o pico dos níveis circulantes de glicocorticoides em ~ 8 h da manhã. Conforme discutido adiante, a regulação por retroalimentação negativa ocorre em múltiplos níveis do eixo HHSR e constitui o principal mecanismo que contém os níveis circulantes de glicocorticoides dentro da faixa apropriada. O estresse pode superar os mecanismos normais de controle por retroalimentação negativa, levando a aumentos pronunciados nas concentrações plasmáticas de glicocorticoides.

Após a sua liberação no plexo hipofisário, o CRH é transportado por esse sistema porta até a adeno-hipófise, onde se liga a receptores específicos de membrana nos corticotropos. Após a ligação do CRH, o receptor de CRH ativa a via G_s -adenililciclase-AMP cíclico no interior dos corticotropos, estimulando, em última instância, tanto a biossíntese quanto a secreção de ACTH. O CRH e os peptídeos relacionados ao CRH, denominados urocortinas, também são produzidos em outros locais, incluindo a amígdala do cerebelo e o rombencéfalo, o intestino, a pele, as glândulas suprarrenais, o tecido adiposo, a placenta e outros locais na periferia. O receptor de CRH clássico, atualmente designado como receptor CRF_1 , pertence à família de receptores acoplados à proteína G da classe II, que inclui os receptores para calcitonina, paratormônio, hormônio de liberação do hormônio de crescimento, secretina, glucagon e

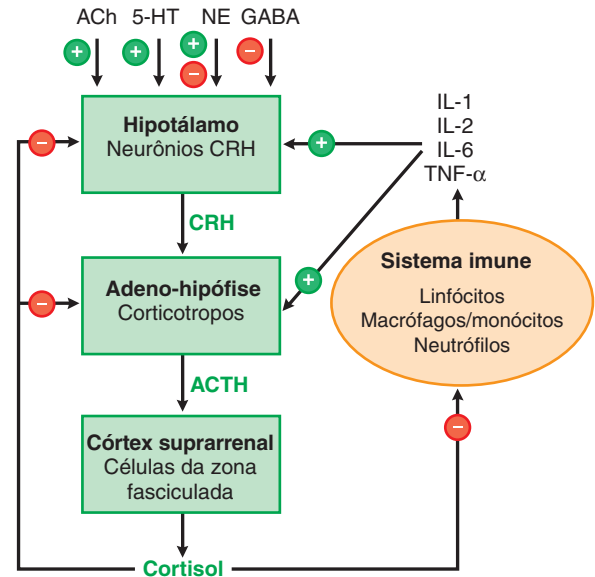


Figura 42-4 Visão geral do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HHSR) e da rede inflamatória imune. A figura também mostra os impulsos aferentes dos centros neuronais superiores que regulam a secreção de CRH. + indica um regulador positivo; – indica um regulador negativo; + e – indica um efeito misto, como para a NE (norepinefrina). Além disso, a vasopressina-arginina estimula a liberação de ACTH dos corticotropos.

peptídeo semelhante ao glucagon. Um segundo receptor de CRH, designado como receptor CRF_2 , compartilha uma homologia de 70% em nível dos aminoácidos e distingue-se do receptor CRF_1 nas suas especificidades de ligação para o CRH e as urocortinas. Em camundongos, o receptor CRF_2 opõe-se aos efeitos mediados pelo receptor CRF_1 , proporcionando, assim, uma rede neural altamente complexa que modula a resposta adaptativa ao estresse (Bale e Vale, 2004). O achado de que o eixo HHSR está frequentemente alterado em pacientes com transtorno depressivo maior ilustra as complexas relações entre o estresse e o humor e despertou considerável interesse no possível uso de antagonistas do CRH em determinados transtornos, como a ansiedade e a depressão (Holsboer e Ising, 2008).

Arginina vasopressina. A arginina vasopressina (AVP) também atua como secretagogo para os corticotropos, potencializando significativamente os efeitos do CRH. Os estudos realizados em animais sugerem que a potencialização da ação do CRH pela AVP provavelmente contribui para a magnitude total da resposta ao estresse *in vivo*. À semelhança do CRP, a AVP é produzida nos neurônios parvocelulares do núcleo paraventricular e é secretada no plexo hipofisário a partir da eminência mediana. Após a sua ligação a receptores V_{1b} , a AVP ativa a via G_q -PLC-IP₃-Ca²⁺, aumentando a liberação de ACTH. Em contraste com o CRH, a AVP aparentemente não aumenta a síntese de ACTH (Surget e Belzung, 2008).

Retroalimentação negativa dos glicocorticoides. Os glicocorticoides inibem a secreção de ACTH através de

ações diretas e indiretas sobre os neurônios de CRH, diminuindo os níveis de mRNA do CRH e a liberação de CRH, bem como através de efeitos diretos sobre os corticotropos. Os efeitos inibitórios indiretos sobre os neurônios de CRH parecem ser mediados por receptores de corticosteroides específicos no hipocampo. Na presença de níveis mais baixos de cortisol, o receptor de mineralocorticoides (MR), que possui maior atividade pelos glicocorticoides do que os receptores de glicocorticoides clássicos (GR), constitui a principal espécie de receptor ocupado. À medida que as concentrações de glicocorticoides aumentam e saturam o MR, o GR passa a ser cada vez mais ocupado. Tanto o MR quanto o GR controlam aparentemente a atividade basal do eixo HHSR, e a inibição exercida pelos glicocorticoides por retroalimentação envolve predominantemente o GR.

Na hipófise, os glicocorticoides atuam através do GR, inibindo a liberação de ACTH dos corticotropos, bem como a expressão da POMC. Esses efeitos são rápidos (ocorrem em poucos segundos a minutos) e tardios (necessitam de várias horas e envolvem alterações na transcrição gênica mediadas por GR).

Resposta ao estresse. O estresse sobrepõe a regulação do eixo HHSR por retroalimentação negativa, levando a uma acentuada elevação na produção de corticosteroides. Os exemplos de sinais de estresse incluem lesão, hemorragia, infecção grave, cirurgia de grande porte, hipoglicemia, frio, dor e medo. Embora os mecanismos precisos subjacentes a essa resposta ao estresse e as ações essenciais desempenhadas pelos corticosteroides ainda não estejam totalmente definidos, é evidente que a sua secreção aumentada é de vital importância para manter a homeostasia nessas situações de estresse. Conforme discutido adiante, as complexas interações entre o eixo HHSR e o sistema imune podem constituir um componente fisiológico fundamental dessa resposta ao estresse (Elenkov e Chrousos, 2006).

Ensaios para o ACTH. A princípio, os níveis de ACTH eram medidos por meio de bioensaios, que determinavam a produção induzida de esteroides ou a depleção de ácido ascórbico da suprarrenal. Na atualidade, dispõe-se amplamente de ensaios de imunoquimioluminescência, que utilizam dois anticorpos diferentes dirigidos contra epítomos distintos na molécula de ACTH. Esses ensaios aumentam consideravelmente a capacidade de diferenciar os pacientes com hipoadrenalismo primário, devido a uma doença intrínseca da suprarrenal, que apresentam níveis elevados de ACTH em decorrência da perda da inibição normal dos glicocorticoides por retroalimentação, daqueles com formas secundárias de hipoadrenalismo, devido a níveis baixos de ACTH em consequência de distúrbios hipotalâmicos ou hipofisários. Os ensaios de imunoquimioluminescência para ACTH também são úteis para diferenciar as formas de hiper-corticismismo dependentes e independentes de ACTH. São observados níveis elevados de ACTH quando o hipercorticismismo resulta de adenomas hipofisários (p. ex., doença de Cushing) ou de tumores não hipofisários que secretam ACTH (por exemplo, síndrome de ACTH ectópica), ao passo que ocorrem baixos níveis de ACTH em

pacientes com produção excessiva de glicocorticoides, devido a distúrbios primários da suprarrenal. Apesar de sua considerável utilidade, um dos problemas dos imunoensaios para ACTH é o fato de que a sua especificidade para o ACTH intacto pode levar a valores falsamente baixos em pacientes com secreção ectópica de ACTH. Esses tumores podem secretar formas de ACTH processadas de modo aberrante, que possuem atividade biológica, mas que não reagem nos ensaios com anticorpos.

Usos terapêuticos e aplicações diagnósticas do ACTH. Existem relatos informais de que determinadas condições respondem melhor ao ACTH do que aos corticosteroides (p. ex., esclerose múltipla), e alguns médicos continuam recomendando a terapia com ACTH. Apesar disso, hoje, o ACTH possui apenas utilidade limitada como agente terapêutico. A terapia com ACTH é menos previsível e menos conveniente do que a terapia com corticosteroides. Além disso, o ACTH estimula a secreção de mineralocorticoides e de androgênios suprarrenais e, por isso, pode causar retenção aguda de sal e de água, bem como virilização. Embora o ACTH e os corticosteroides não sejam farmacologicamente evidentes, todos os efeitos terapêuticos comprovados do ACTH podem ser obtidos com doses apropriadas de corticosteroides, com menor risco de efeitos colaterais.

Teste da integridade do eixo HHSR. A principal aplicação clínica do ACTH consiste na avaliação da integridade do eixo HHSR. Outros exames empregados para avaliar o eixo HHSR incluem o teste de tolerância à insulina (Capítulo 38) e o teste da metirapona (discutido adiante, neste capítulo). A cosintropina é um peptídeo sintético, que corresponde aos resíduos 1-24 do ACTH humano. Na dose consideravelmente suprafisiológica de 250 µg, a cosintropina produz estimulação máxima da esteroidogênese adrenocortical. No teste de estimulação-padrão com cosintropina, são administrados 250 µg de cosintropina por via intramuscular ou intravenosa, com determinação do cortisol exatamente antes da administração (nível basal) e em 30-60 min após a administração de cosintropina. A observação de uma elevação do cortisol circulante para níveis superiores a 18-20 µg/dL indica uma resposta normal. Alguns aceitam um aumento de 9 µg/dL acima do valor basal como resposta positiva. Em pacientes com doença hipofisária ou hipotalâmica de início recente, ou logo após uma cirurgia para tumores hipofisários, o teste de estimulação-padrão com cosintropina pode ser enganoso, visto que a duração da deficiência de ACTH pode ter sido insuficiente para provocar atrofia significativa das suprarrenais, com perda franca da capacidade esteroidogênica. Para esses pacientes, alguns especialistas recomendam um teste de estimulação com “baixas doses” de cosintropina, que consiste na administração intravenosa de 1 µg de cosintropina, com determinação do cortisol exatamente antes e 30 min depois da administração de cosintropina; o ponto de corte para uma resposta normal é igual ao do teste-padrão. É preciso ter cuidado para evitar a adsorção da cosintropina ao tubo de plástico e para medir os níveis plasmáticos de cortisol exatamente 30 min após a injeção de cosintropina. Apesar de alguns estudos indicarem que o teste com baixa dose é mais sensível do que o teste-padrão com 250 µg, outros relatam que esse teste também pode ser incapaz de detectar a presença de insuficiência suprarrenal secundária.

Conforme assinalado, a insuficiência adrenocortical primária e a insuficiência adrenocortical secundária são diferenciadas com segurança pela realização de ensaios sensíveis para o ACTH. Os testes de estimulação do ACTH mais prolongados raramente são utilizados para diferenciar esses distúrbios.

Teste de estimulação com CRH. O CRH ovino (corticotrelina) e o CRH humano estão disponíveis para avaliação diagnóstica do eixo

HHSR, sendo o primeiro utilizado nos EUA, e o segundo é preferido na Europa. Em pacientes com hipercorticismismo dependente de ACTH documentado, o teste do CRH pode ajudar a diferenciar uma fonte hipofisária (*i.e.* doença de Cushing) de uma fonte ectópica de ACTH. Após a obtenção de duas amostras de sangue em condições basais, a intervalo de 15 min, administra-se CRH (1 µg/kg) por via intravenosa, durante um intervalo de 30-60 s, e são obtidas amostras de sangue periférico em 15, 30 e 60 min para determinação do ACTH. É importante que as amostras de sangue sejam processadas de acordo com as recomendações para o ensaio do ACTH. Na dose recomendada, o CRH é, em geral, bem tolerado, embora possa ocorrer rubor, particularmente se a dose for administrada na forma de bolo. Os pacientes com doença de Cushing respondem ao CRH com aumento normal ou exagerado do ACTH, ao passo que os níveis de ACTH geralmente não aumentam em pacientes com fontes ectópicas de ACTH. Esse teste não é perfeito: São induzidos níveis de ACTH pelo CRH em alguns pacientes com produção ectópica de ACTH, ao passo que ~ 5-10% dos pacientes com doença de Cushing não respondem.

Para melhorar a acurácia diagnóstica do teste de estimulação com CRH, muitas autoridades recomendam o cateterismo do seio petroso inferior e a obtenção de amostra da circulação periférica após administração periférica de CRH. Nesse teste, a obtenção de uma relação seio petroso inferior/sangue periférico de > 2,5 sustenta uma fonte hipofisária de ACTH. Quando realizado por um neurorradiologista experiente, esse procedimento aumenta a acurácia diagnóstica, com risco tolerável de complicações decorrentes do procedimento de cateterismo (Arnaldi e cols., 2003).

Absorção e destino. O ACTH é prontamente absorvido dos locais parenterais. O hormônio desaparece rapidamente da circulação após a sua administração intravenosa; nos seres humanos, a meia-vida no plasma é de ~ 15 min, devido principalmente à sua rápida hidrólise enzimática.

Toxicidade do ACTH. Além de reações de hipersensibilidade raras, a toxicidade do ACTH é principalmente atribuível à secreção aumentada de corticosteroides. Em geral, a cosintropina é menos antigênica do que o ACTH nativo; por isso, a cosintropina constitui o agente preferido para uso clínico.

ESTEROIDES ADRENOCORTICAIS

O córtex suprarrenal sintetiza duas classes de esteroides: os *corticosteroides* (glicocorticoides e mineralocorticoides), que possuem 21 átomos de carbono, e os androgênios, que possuem 19 carbonos (Figura 41-3). Historicamente, as ações dos corticosteroides foram descritas como glicocorticoides (que refletem a sua atividade de regulação do metabolismo dos carboidratos) e mineralocorticoides (que refletem sua atividade de regulação do equilíbrio eletrolítico). Nos seres humanos, o *cortisol* (*hidrocortisona*) é o principal glicocorticoide, e a aldosterona é o principal mineralocorticoide. O Quadro 42-1 mostra as taxas típicas de secreção de cortisol e de aldosterona, bem como suas concentrações circulantes normais.

Embora o córtex suprarrenal seja uma importante fonte de precursores androgênicos nas mulheres; em pacientes com insuficiência suprarrenal, podem voltar a ter uma expectativa de vida normal por meio de terapia de reposição com glicocorticoides e

Quadro 42-1

Taxas de produção diária normal e níveis circulantes dos corticosteroides predominantes

	CORTISOL	ALDOSTERONA
Taxa de secreção em condições ideais	10 mg/dia	0,125 mg/dia
Concentração no plasma periférico:		
8 h	16 µg/100 mL	0,01 µg/100 mL
16 h	4 µg/100 mL	0,01 µg/100 mL

mineralocorticoides. Os androgênios suprarrenais não são essenciais para a sobrevivência. Os níveis de desidroepiandrosterona (DHEA) e seu derivado sulfatado, o DHEA-S, atingem um pico na terceira década de vida e, a seguir, declinam progressivamente. Além disso, os pacientes com várias doenças crônicas apresentam níveis muito baixos de DHEA, levando algumas autoridades a propor que o tratamento com DHEA poderia, pelo menos em parte, aliviar a perda da libido, o declínio da função cognitiva, a diminuição da sensação de bem-estar e outras consequências fisiológicas adversas do processo de envelhecimento. Enquanto alguns estudos mostraram que a adição de DHEA ao esquema de reposição-padrão em mulheres com insuficiência suprarrenal melhorou o bem-estar subjetivo e a sexualidade, outros não conseguiram demonstrar qualquer benefício da reposição de DHEA tanto em homens quanto em mulheres (Chang e cols., 2008). Todavia, a DHEA é amplamente utilizada como suplemento nutricional de venda livre pelos seus benefícios alegados na saúde, apesar da ausência de dados definitivos.

Funções fisiológicas e efeitos farmacológicos

Ações Fisiológicas. Os corticosteroides possuem efeitos numerosos e disseminados, que incluem alterações no metabolismo dos carboidratos, proteínas e lipídeos; manutenção do equilíbrio hidreletrolítico; e preservação da função normal do sistema cardiovascular, do sistema imune, dos rins, do sistema músculo esquelético, do sistema endócrino e do sistema nervoso. Além disso, os corticosteroides conferem ao organismo a capacidade de resistir a circunstâncias estressantes, como estímulos nocivos e alterações ambientais. Na ausência do córtex suprarrenal, a sobrevivência só é possível com a manutenção de um ambiente ideal, incluindo alimentação adequada e regular, ingestão de quantidades relativamente grandes de cloreto de sódio e manutenção de uma temperatura ambiente apropriada. Nesse contexto, determinados estresses, como infecção, traumatismo e temperaturas extremas, podem ser potencialmente fatais.

Tradicionalmente, os efeitos dos corticosteroides administrados eram considerados como fisiológicos (refletindo as ações dos corticosteroides em doses correspondentes aos níveis normais de produção diária) ou farmacológicos (representando efeitos apenas observados com doses que ultrapassam a produção diária normal de

corticosteroides). Os conceitos mais recentes sugerem que as ações anti-inflamatórias e imunossupressoras dos corticosteróides — que constituem um dos principais usos “farmacológicos” dessa classe de fármacos — também proporcionam um mecanismo protetor no contexto fisiológico. Muitos dos mediadores imunes associados à resposta inflamatória diminuem o tônus vascular e podem levar ao colapso cardiovascular, se não forem controlados pelos corticosteroides suprarrenais. Essa hipótese é apoiada pelo fato de que a taxa diária de produção de cortisol pode aumentar em pelo menos 10 vezes na presença de estresse intenso. Além disso, as ações farmacológicas dos corticosteroides em diferentes tecidos e os efeitos fisiológicos são mediados pelo mesmo receptor. Por isso, os vários derivados glicocorticoides utilizados como agentes farmacológicos apresentam, em geral, efeitos colaterais nos processos fisiológicos que acompanham sua eficácia terapêutica.

As ações dos corticosteroides estão relacionadas com as de outros hormônios. Por exemplo, na ausência de hormônios lipolíticos, o cortisol praticamente não tem nenhum efeito sobre a taxa de lipólise pelos adipócitos. De forma semelhante, na ausência de glicocorticoides, a epinefrina e a norepinefrina exercem apenas efeitos mínimos sobre a lipólise. Entretanto, a administração de uma pequena dose de glicocorticoide potencializa acentuadamente a ação lipolítica nessas catecolaminas. Esses efeitos dos corticosteroides, que envolvem ações combinadas com outros reguladores hormonais, são denominados *permissivos* e refletem, mais provavelmente, alterações da síntese de proteína induzidas pelos esteroides, as quais, por sua vez, modificam a responsividade dos tecidos a outros hormônios.

Os corticosteroides são agrupados de acordo com suas potências relativas na retenção de Na⁺, efeitos sobre o metabolismo dos carboidratos (*i.e.* depósito hepático de glicogênio e gliconeogênese) e efeitos anti-inflamatórios. Em geral, as potências dos esteroides, com base na sua capacidade de manter a vida de animais suprarrenalectomizados, estão estreitamente relacionadas com aquelas determinadas para a retenção de Na⁺, ao passo que as potências com base nos efeitos sobre o metabolismo da

glicose acompanham estreitamente às dos efeitos anti-inflamatórios. Os efeitos sobre a retenção de Na⁺ e as ações sobre os carboidratos/anti-inflamatórias não estão estreitamente relacionados e refletem ações seletivas em receptores distintos.

Com base nessas potências diferenciais, os corticosteroides são tradicionalmente divididos em mineralocorticoides e glicocorticoides. As estimativas das potências dos esteroides representativos nessas ações estão relacionadas no Quadro 42-2. Alguns esteroides, classificados predominantemente como glicocorticoides (p. ex., cortisol), também possuem atividade mineralocorticoide modesta, porém significativa, e, por isso, podem afetar o processamento hidreletrolítico no contexto clínico. Nas doses utilizadas para terapia de reposição em pacientes com insuficiência suprarrenal primária, os efeitos mineralocorticoides desses “glicocorticoides” são insuficientes para substituir os da aldosterona, e, em geral, torna-se necessária uma terapia concomitante com um mineralocorticoide mais potente. Por outro lado, a aldosterona mostra-se extremamente potente no que concerne à retenção de Na⁺, porém exibe potência apenas modesta para efeitos sobre o metabolismo dos carboidratos. Nas taxas normais de secreção pelo córtex suprarrenal, ou em doses que afetam ao máximo o equilíbrio eletrolítico, a aldosterona não exibe atividade glicocorticoide significativa e, então, atua como mineralocorticoide puro.

Mecanismos gerais dos efeitos dos corticosteroides. Os corticosteroides ligam-se a proteínas receptoras específicas nos tecidos-alvo para regular a expressão dos genes responsivos aos corticosteroides, modificando, assim, os níveis e o conjunto de proteínas sintetizadas pelos vários tecidos-alvo (Figura 42-5). Em consequência do tempo necessário para modular a expressão gênica e a síntese de

Quadro 42-2

Potências relativas e doses equivalentes de corticosteroides representativos

COMPOSTO	POTÊNCIA ANTI-INFLAMATÓRIA	POTÊNCIA DE RETENÇÃO DE Na ⁺	DURAÇÃO DA AÇÃO ^a	DOSE EQUIVALENTE (mg) ^b
Cortisol	1	1	C	20
Cortisona	0,8	0,8	C	25
Fludrocortisona	10	125	I	^c
Prednisona	4	0,8	I	5
Prednisolona	4	0,8	I	5
6α-Metilprednisolona	5	0,5	I	4
Triancinolona	5	0	I	4
Betametasona	25	0	L	0,75
Dexametasona	25	0	L	0,75

^aC, curta (isto é, meia-vida biológica de 8-12 h); I, intermediária (*i.e.*, meia-vida biológica de 12-36 h); L, longa (*i.e.*, meia-vida biológica de 36-72 h).

^bEssas relações de doses aplicam-se apenas à administração oral ou intravenosa, visto que as potências dos glicocorticoides podem diferir acentuadamente após administração intramuscular ou intra-articular.

^cEsse agente não é utilizado para efeitos glicocorticoides.

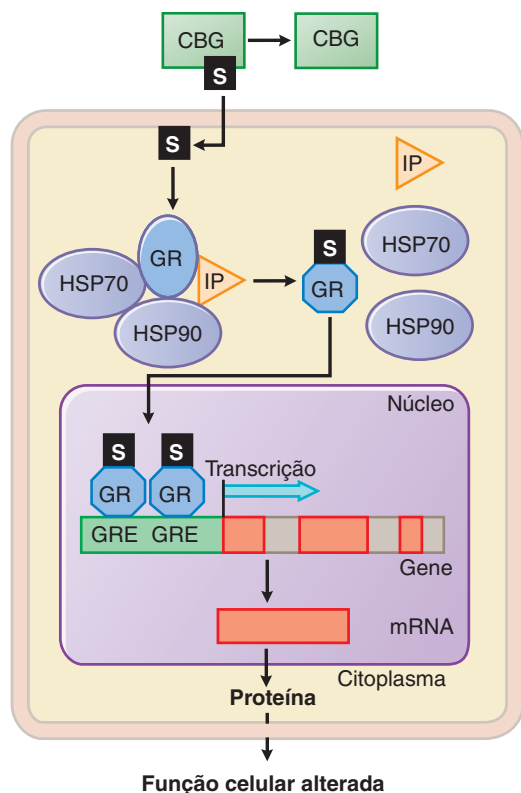


Figura 42-5 Mecanismo intracelular de ação do receptor de glicocorticoides. A figura mostra a via molecular pela qual o cortisol (indicado por S) penetra nas células e interage com o receptor de glicocorticoides (GR), modificando a sua conformação (indicada por uma mudança na forma do GR), induzindo a translocação nuclear do GR e ativando a transcrição dos genes alvo. O exemplo mostrado é aquele em que os glicocorticoides ativam a expressão de genes alvo; a expressão de determinados genes, incluindo a expressão da pró-opiomelanocortina (POMC) pelos corticotropos, é inibida mediante tratamento com glicocorticoides. CBG, globulina de ligação dos corticosteroides; GR, receptor de glicocorticoides; S, hormônio esteroide; HSP90, proteína de choque térmico de 90-kd; HSP70, proteína de choque térmico de 70-kd; IP, imunofilina de 56-kd; GRE, elementos de resposta aos glicocorticoides no DNA que estão ligados pelo GR, proporcionando, assim, especificidade para a indução da transcrição gênica pelos glicocorticoides. Dentro do gene, encontram-se íntrons (*em cinza*) e éxons (*em vermelho*); a transcrição e o processamento do mRNA levam à junção (*splicing*) e remoção de íntrons e montagem de éxons no mRNA.

proteínas, os efeitos dos corticosteroides não são, em sua maioria, imediatos, porém tornam-se aparentes depois de várias horas. Esse fato possui importância clínica, devido à demora geralmente observada para a manifestação dos efeitos benéficos da terapia com corticosteroides. Apesar de os corticosteroides atuarem predominantemente para aumentar a transcrição dos genes, existem exemplos bem documentados nos quais os glicocorticoides diminuem a transcrição dos genes, conforme discutido adiante. Além disso, os corticosteroides podem exercer alguns de seus efeitos imediatos por mecanismos não genômicos (Stahn e Buttgeit, 2008).

Receptores de glicocorticoides. Os receptores de corticosteroides são membros da família de receptores nucleares dos fatores de transcrição, que transduzem os efeitos de um conjunto diverso de pequenos ligantes hidrofóbicos, incluindo os hormônios esteroides, o hormônio tireoidiano, a vitamina D e os retinoides. Esses receptores compartilham dois domínios altamente conservados: uma região de ~ 70 aminoácidos, que forma dois domínios de ligação do zinco, denominados *dedos de zinco*, que são essenciais para a interação do receptor com sequências específicas do DNA, e uma região na extremidade carboxi-terminal, que reage com o ligante (o domínio de ligação do ligante). O GR localiza-se predominantemente no citoplasma, em uma forma inativa, até que ocorra a sua ligação aos glicocorticoides (Figura 42-5). A ligação do esteroide resulta em ativação do receptor e sua translocação para o núcleo. O GR inativo é complexado com outras proteínas, incluindo a proteína do choque térmico (HSP) 90, um membro da família de proteínas do choque térmico induzidas por estresse; HSP70; e uma imunofilina de 56.000 Da, pertencente ao grupo de proteínas intracelulares que se ligam aos agentes imunossuppressores, a ciclosporina e o tacrolimo (ver Capítulo 35). A HSP90, por meio de interações com o domínio de ligação dos esteroides, pode facilitar o dobramento do GR em uma conformação apropriada para permitir a ligação do ligante.

O gene que codifica o GR localiza-se no cromossomo humano 5 e dá origem a várias isoformas do receptor em consequência da junção (*splicing*) alternativa do RNA. Dessas isoformas, o GR α é o protótipo mais bem estudado das isoformas responsivas a glicocorticoides já discutidas. Uma segunda isoforma importante do GR — o GR β — é uma variante negativa dominante truncada, que não tem 35 aminoácidos na extremidade C-terminal e que é incapaz de se ligar aos glicocorticoides ou de ativar a expressão gênica. A expressão do GR β é intensificada pelo fator de necrose tumoral α e por outras citocinas pró-inflamatórias, e acredita-se que a sua abundância relativa contribua para a resistência aos glicocorticoides em alguns pacientes. Foram identificadas outras variantes de junção (*splicing*), que retêm a sua atividade de ligação de ligantes, mas que apresentam inserções ou deleções de aminoácidos do domínio de ligação do DNA, reduzindo a sua atividade de transcrição (Gross e Cidlowski, 2008). Por fim, foram identificados polimorfismos no GR humano que estão associados a diferenças na função do GR e que foram ligados a uma insensibilidade aos glicocorticoides (Derijk e cols., 2008).

Embora a perda completa de função do GR seja aparentemente letal, ocorrem mutações que levam à perda parcial da função do GR em raros casos de pacientes com resistência generalizada aos glicocorticoides (Charmandari e cols., 2008). Esses pacientes possuem mutações no GR, cuja maior parte compromete a ligação dos glicocorticoides e diminui a ativação da transcrição. Em consequência dessas mutações, os níveis de cortisol que normalmente medeiam a inibição por retroalimentação são incapazes de suprimir por completo o eixo HHSR. Nessa situação de perda parcial da função do GR, ocorre um reajuste do eixo HHSR para um nível mais elevado, proporcionando aumentos compensatórios na secreção de ACTH e de cortisol. Como o defeito no GR é parcial, os níveis elevados de cortisol podem resultar em compensação adequada para a insensibilidade dos órgãos alvo, porém a secreção excessiva de ACTH também estimula a produção de mineralocorticoides e de androgênios suprarrenais. Devido à integridade do receptor de mineralocorticoides (MR) e do receptor de androgênios, esses indivíduos apresentam manifestações de excesso de mineralocorticoides (hipertensão e alcalose hipopotassêmica) e/ou níveis elevados de androgênios (acne, hirsutismo, calvície de padrão masculino, irregularidades menstruais, anovulação e infertilidade). Nas crianças, os androgênios suprarrenais em excesso podem causar desenvolvimento sexual precoce.

Regulação da expressão gênica pelos glicocorticoides. Após a ligação do ligante, o GR dissocia-se de suas proteínas associadas e dirige-se até o núcleo, onde interage com sequências específicas do DNA dentro das regiões reguladoras dos genes afetados. As sequências curtas de DNA reconhecidas pelo GR ativado são denominadas *elementos responsivos aos glicocorticoides* (GRE) e proporcionam especificidade para a indução da transcrição gênica pelos glicocorticoides. A sequência de consenso dos GRE é um palíndromo imperfeito (GGTACAnnnTGGTCT, onde n é qualquer nucleotídeo) ao qual se liga o GR como dímero receptor. Os mecanismos pelos quais o GR ativa a transcrição são complexos e não estão totalmente elucidados; todavia, envolvem a interação do GR com coativadores da transcrição e com proteínas que constituem o aparelho de transcrição basal. Foram também identificados genes que são regulados negativamente pelos glicocorticoides. Um exemplo bem caracterizado é o gene da pró-opiomelanocortina. Neste caso, o GR parece inibir a transcrição através de uma interação direta com um GRE no promotor *POMC*, contribuindo, assim, para a regulação do eixo HHSR por retroalimentação negativa. Outros genes regulados negativamente pelos glicocorticoides incluem os genes da ciclo-oxigenase-2 (COX-2), da óxido nítrico sintase induzível (NOS2) e das citocinas inflamatórias.

Em alguns casos, os efeitos inibitórios dos glicocorticoides sobre a expressão gênica foram ligados a interações de proteína-proteína entre o GR e outros fatores de transcrição, e não aos efeitos negativos do GR em GRE específicos. Com efeito, foram observadas interações de proteína-proteína entre o GR e os fatores de transcrição NF- κ B e AP-1, que regulam a expressão de diversos componentes do sistema imune (De Bosscher e cols., 2003). Essas interações reprimem a expressão dos genes que codificam diversas citocinas — moléculas reguladoras que desempenham um papel chave nas redes imunes e inflamatórias — e enzimas, como a collagenase e a estromelina, que supostamente desempenham papéis-chave na destruição articular observada na artrite inflamatória. Devido a isso, essas interações de proteína-proteína e seus consequentes efeitos negativos sobre a expressão gênica parecem contribuir significativamente para os efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores dos glicocorticoides.

O reconhecimento de que os efeitos metabólicos dos glicocorticoides são geralmente mediados pela ativação da transcrição, ao passo que os efeitos anti-inflamatórios são mediados, em grande parte, por transrepressão sugere que os ligantes seletivos de GR podem manter as ações anti-inflamatórias, ao passo que diminuem os efeitos colaterais metabólicos (McMaster e Ray, 2008). Publicações recentes, que descrevem compostos esteroides e não esteroides que exibem ações anti-inflamatórias, mas que exercem pouco efeito sobre o nível de glicemia, sugerem que as pesquisas em andamento podem levar ao desenvolvimento desses agonistas glicocorticoides seletivos.

Regulação da expressão gênica pelos mineralocorticoides. À semelhança do GR, o MR também é um fator de transcrição ativado por ligante, que se liga de modo muito semelhante, mas não idêntico, a um elemento de resposta ao hormônio. Embora suas ações tenham sido estudadas com menos detalhes que as do GR, os princípios básicos de ação parecem ser semelhantes; em particular, o MR também associa-se à HSP90 e ativa a transcrição de grupos distintos de genes em tecidos alvo. Os estudos realizados ainda não identificaram quaisquer diferenças nos modelos de reconhecimento do DNA para o GR e o MR, o que poderia explicar suas capacidades diferenciais de ativar conjuntos distintos de genes alvo. O GR e o MR diferem na sua capacidade de inibir a ativação gênica mediada por AP-1, sugerindo a possível ocorrência de interações diferenciais

com outros fatores de transcrição subjacente a seus efeitos distintos sobre a função celular. O MR possui uma expressão restrita: é expresso nos tecidos epiteliais envolvidos no transporte de eletrólitos (*i.e.* o rim, o cólon, as glândulas salivares e as glândulas sudoríparas) e em tecidos não epiteliais (p. ex., hipocampo, coração, vascularização e tecido adiposo), onde suas funções não estão tão bem elucidadas.

A aldosterona exerce seus efeitos sobre a homeostasia do Na^+ e do K^+ , principalmente através de suas ações sobre as células principais dos túbulos renais distais e ductos coletores, ao passo que os efeitos sobre a secreção de H^+ são exercidos, em grande parte, nas células intercaladas. A ligação da aldosterona ao MR no rim desencadeia uma sequência de eventos, que inclui a rápida indução da cinase regulada pelo soro e pelos glicocorticoides, que, por sua vez, fosforila e ativa os canais de Na^+ epiteliais sensíveis à amilorida na membrana apical. Em seguida, o aumento do influxo de Na^+ estimula a Na^+ , K^+ -ATPase na membrana basolateral. Além dessas ações genômicas rápidas, a aldosterona também aumenta a síntese dos componentes individuais dessas proteínas de membrana, como parte de um efeito mais tardio.

Mecanismo da especificidade dos corticosteroides independentes de receptores. A disponibilidade de genes clonados que codificam o GR e o MR levou ao achado surpreendente de que a aldosterona (um mineralocorticoide clássico) e o cortisol (em geral, considerado predominantemente um glicocorticoide) se ligam ao MR com igual afinidade. Essa peculiaridade levantou a questão de saber como a especificidade aparente do MR para a aldosterona era mantida na presença de níveis circulantes muito mais elevados de glicocorticoides. Hoje, sabemos que a isozima tipo 2 da 11 β -hidroxiesteróide desidrogenase (11 β -HSD2) desempenha um papel essencial na especificidade dos corticosteroides, particularmente nos rins, no cólon e nas glândulas salivares (Hammer e Stewart, 2006). Essa enzima metaboliza glicocorticoides, como o cortisol, a derivados 11-ceto inativos para os receptores, como a cortisona (Figura 42-6). Como a sua forma predominante em condições fisiológicas é o derivado hemiacetal (Figura 42-7), que é resistente à ação da 11 β -HSD, a aldosterona escapa dessa inativação e mantém a sua atividade mineralocorticoide. Na ausência da 11 β -HSD2, como a que ocorre em

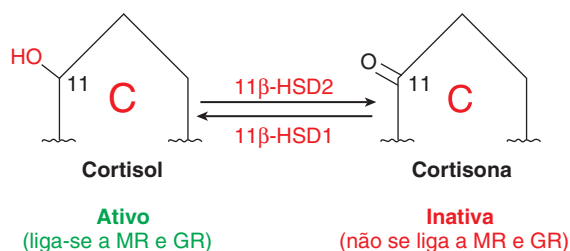


Figura 42-6 Mecanismo independente de receptores pelo qual a 11 β -hidroxiesteróide desidrogenase confere especificidade de ação corticosteroide. A 11 β -hidroxiesteróide desidrogenase tipo 2 (11 β -HSD2) converte o cortisol, que se liga tanto ao receptor de mineralocorticoides (MR) quanto ao receptor de glicocorticoides (GR), em cortisona, que não se liga ao MR nem ao GR, protegendo, assim, o MR das concentrações circulantes elevadas de cortisol. Essa inativação permite respostas específicas à aldosterona em determinados locais, como o néfron distal. A isozima tipo 1 da 11 β -HSD (11 β -HSD1) catalisa a reação inversa, que converte a cortisona inativa em cortisol ativo em determinados tecidos, como o fígado e a gordura. Apenas o anel C do corticosteroide está ilustrado; ver Figura 42-7 para a estrutura completa.

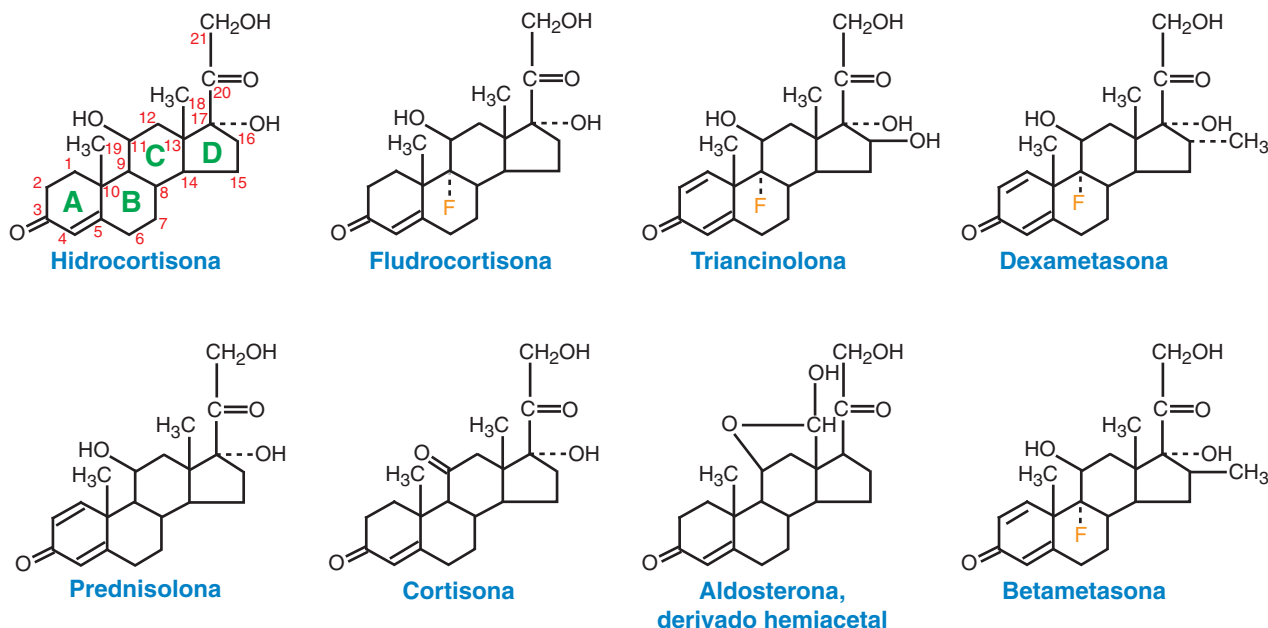


Figura 42-7 Estrutura e nomenclatura dos produtos corticosteroides e derivados sintéticos selecionados. A estrutura da hidrocortisona é representada em duas dimensões. Observe que o sistema em anel dos esteroides não é totalmente planar, e que a orientação dos grupos ligados aos anéis esteroides constitui um determinante da atividade biológica. Os grupos metila em C18 e C19 e o grupo hidroxila em C11 projetam-se para cima (*para a frente* na representação bidimensional, indicados por uma linha contínua ligando os átomos) e são designados como β . A hidroxila em C17 projeta-se para baixo do plano (*posteriormente* na representação bidimensional, representada pela linha tracejada unindo os átomos) e é designada como α .

uma doença hereditária denominada *síndrome de excesso aparente de mineralocorticoides*, o MR é ativado pelo cortisol, resultando em hipopotassemia grave e hipertensão relacionada a mineralocorticoides. A inibição da 11β -HSD com *ácido glicirrizico*, um componente do alcaçuz implicado na hipertensão induzida por alcaçuz, também pode induzir um estado de excesso de mineralocorticoides.

Metabolismo dos carboidratos e das proteínas. Os corticosteroides afetam profundamente o metabolismo dos carboidratos e das proteínas. Esse efeito pode ser interpretado como forma de proteção dos tecidos dependentes de glicose (p. ex., o encéfalo e o coração) contra a inanição. Os corticosteroides estimulam a produção de glicose pelo fígado a partir dos aminoácidos e glicerol, bem como o armazenamento de glicose na forma de glicogênio hepático. Na periferia, os glicocorticoides diminuem a utilização da glicose, aumentam a degradação das proteínas e a síntese de glutamina e ativam a lipólise, fornecendo, assim, aminoácidos e glicerol para a gliconeogênese. O resultado final consiste em aumento dos níveis de glicemia. Devido a seus efeitos sobre o metabolismo da glicose, os glicocorticoides podem agravar o controle glicêmico em pacientes com diabetes leve e precipitar o desenvolvimento de hiperglicemia em pacientes suscetíveis.

Os mecanismos pelos quais os glicocorticoides inibem a utilização da glicose nos tecidos periféricos não estão totalmente elucidados. Os glicocorticoides diminuem a captação de glicose no tecido adiposo, na pele, nos fibroblastos, nos timócitos e nos

leucócitos polimorfonucleares; acredita-se que esses efeitos resultam da translocação dos transportadores de glicose da membrana plasmática para uma localização intracelular. Esses efeitos periféricos estão associados a diversas ações catabólicas, incluindo atrofia do tecido linfóide, diminuição da massa muscular, balanço nitrogenado negativo e adelgaçamento da pele.

De forma semelhante, os mecanismos pelos quais os glicocorticoides promovem a gliconeogênese não estão totalmente definidos. Os aminoácidos mobilizados de vários tecidos em resposta aos glicocorticoides alcançam o fígado e fornecem o substrato para a produção de glicose e de glicogênio. No fígado, os glicocorticoides induzem a transcrição de várias enzimas envolvidas na gliconeogênese e no metabolismo dos aminoácidos, incluindo fosfoenolpiruvato carboxicinas (PEPCK), glicose-6-fosfatase e enzima bifuncional, frutose-2,6-difosfatase. As análises da base molecular para a regulação da expressão do gene PEPCK identificam influências reguladoras complexas envolvendo uma interação entre glicocorticoides, insulina, glucagon e catecolaminas. Os efeitos desses hormônios e aminas sobre a expressão do gene PEPCK refletem a complexa regulação da gliconeogênese no organismo intacto.

Metabolismo dos lipídeos. Dois efeitos dos corticosteroides sobre o metabolismo dos lipídeos estão firmemente estabelecidos. O primeiro consiste na notável redistribuição da gordura corporal, que ocorre na presença de hipercorticismo endógeno ou induzido farmacologicamente, como a síndrome de Cushing. Nesse contexto, observa-se um aumento do tecido adiposo na região dorsal do pescoço (“giba de búfalo”), na face (“face de lua cheia”) e na área supraclavicular, juntamente com perda de gordura nos membros. O outro efeito consiste na facilitação

permissiva do efeito lipolítico de outros agentes, como o hormônio do crescimento e os agonistas dos receptores β -adrenérgicos, resultando em aumento dos ácidos graxos livres após a administração de glicocorticoides.

Uma hipótese para a redistribuição da gordura corporal é a de que os adipócitos periféricos e do tronco diferem nas suas sensibilidades relativas à insulina e aos efeitos lipolíticos facilitados pelos glicocorticoides. Os adipócitos do tronco respondem predominantemente aos níveis elevados de insulina decorrentes da hiperglicemia induzida pelos glicocorticoides, ao passo que os adipócitos periféricos são menos sensíveis à insulina e respondem principalmente aos efeitos de outros hormônios lipolíticos facilitados pelos glicocorticoides. Essa sensibilidade diferencial pode refletir diferenças na expressão da 11β -HSD1, que converte a cortisona inativa em cortisol ativo nos tecidos alvo (Figura 42-6). Em consonância com essa ideia, a hiperexpressão da 11β -HSD1 nos adipócitos provoca obesidade no modelo de camundongos transgênicos. O papel potencial dessa enzima na função dos adipócitos levou à especulação de que os inibidores da 11β -HSD1 podem desempenhar um papel no tratamento da obesidade.

Equilíbrio hidreletrolítico. A aldosterona é, sem dúvida, o corticosteroide endógeno mais potente no que concerne ao equilíbrio hidreletrolítico. Por isso, o equilíbrio eletrolítico é relativamente normal em pacientes com insuficiência suprarrenal devido à doença hipofisária, apesar da perda de produção de glicocorticoides pelas zonas corticais internas. Os mineralocorticoides atuam sobre os túbulos distais e ductos coletores dos rins para intensificar a reabsorção de Na^+ a partir do líquido tubular; além disso, aumentam a excreção urinária de K^+ e H^+ . Do ponto de vista conceitual, é útil considerar a aldosterona como estimuladora de uma troca renal entre o Na^+ e o K^+ ou H^+ , embora isso não envolva uma troca simples de 1:1 de cátions no túbulo renal.

Essas ações sobre o transporte de eletrólitos no rim e em outros tecidos (p. ex., cólon, glândulas salivares e glândulas sudoríparas) parecem responder pelas atividades fisiológicas e farmacológicas que caracterizam os mineralocorticoides. Por isso, as principais manifestações do hiperaldosteronismo consistem em balanço positivo do Na^+ , com consequente expansão do volume de líquido extracelular, aumentos normais ou discretos na concentração plasmática de Na^+ , níveis plasmáticos normais ou baixos de K^+ e alcalose. Em contrapartida, a deficiência de mineralocorticoides resulta em perda de Na^+ e contração do volume de líquido extracelular, hiponatremia, hipotensão e acidose. Com efeito, os pacientes com deficiência de mineralocorticoides são particularmente predispostos a uma perda de Na^+ e depleção de volume através de sudorese excessiva em ambientes quentes. Cronicamente, o hiperaldosteronismo provoca hipertensão, ao passo que a deficiência de aldosterona pode levar à hipotensão e ao colapso vascular.

Foi obtida uma maior compreensão dos papéis dos genes-alvo da aldosterona no equilíbrio hidreletrolítico a partir de análises

de pacientes com distúrbios genéticos raros da ação dos mineralocorticoides, como o *pseudo-hipoaldosteronismo* e o *pseudoaldosteronismo*. Apesar dos níveis elevados de mineralocorticoides, os pacientes com pseudo-hipoaldosteronismo clássico (*i.e.* doença tipo 1) apresentam manifestações clínicas sugerindo uma ação deficiente dos mineralocorticoides (*i.e.* depleção de volume, hipotensão, hipopotassemia e acidose metabólica). As análises moleculares definiram subpopulações distintas de pacientes com esse distúrbio. Uma forma da doença é causada por mutações autossômicas dominantes no MR, que comprometem a sua atividade. Uma segunda forma autossômica recessiva resulta de mutações de perda de função nos genes que codificam subunidades do canal de Na^+ epitelial sensível à amilorida. Um pseudo-hipoaldosteronismo não clássico (tipo 2, também conhecido como síndrome de Gordon) caracteriza-se por hipotensão, acidose metabólica leve e hipertensão familiar. Em alguns desses pacientes, a doença é causada por mutações autossômicas dominantes nos genes *WNK1* e *WNK4* da proteinocinase, que inibem o cotransportador de cloreto de sódio. O pseudoaldosteronismo, também denominado síndrome de Liddle, é uma doença autossômica dominante, que resulta de mutações em subunidades do canal de Na^+ sensível à amilorida, que interferem na sua infrarregulação. A atividade constitutiva desse canal leva ao desenvolvimento de hipertensão, hipopotassemia e alcalose metabólica, apesar dos baixos níveis de renina plasmática e aldosterona.

Os glicocorticoides também exercem efeitos sobre o equilíbrio hidreletrolítico, devido, em grande parte, aos efeitos permissivos sobre a função tubular e às ações que mantêm a taxa de filtração glomerular. Os glicocorticoides desempenham um papel permissivo na excreção renal de água livre. A incapacidade de pacientes com deficiência de glicocorticoides de excretar água livre resulta, em parte, da secreção aumentada de AVP, que estimula a reabsorção de água nos rins.

Além de seus efeitos sobre os cátions monovalentes e sobre a água, os glicocorticoides também exercem múltiplos efeitos sobre o metabolismo do Ca^{2+} . Os esteroides reduzem a captação de Ca^{2+} a partir do intestino e aumentam a sua excreção pelos rins. Esses efeitos, em seu conjunto, levam a uma redução das reservas corporais totais de Ca^{2+} .

Sistema cardiovascular. Os efeitos mais notáveis dos corticosteroides sobre o sistema cardiovascular resultam de alterações induzidas pelos mineralocorticoides na excreção renal de Na^+ , conforme evidenciado no aldosteronismo primário. Os estudos realizados mostraram efeitos diretos da ativação do MR sobre o coração e a parede vascular; a aldosterona induz hipertensão e fibrose cardíaca intersticial em modelos animais. Foi sugerido que o aumento de fibrose cardíaca resulta das ações diretas dos mineralocorticoides sobre o coração, e não do efeito da hipertensão, visto que o tratamento com espironolactona, um antagonista do MR, bloqueia o desenvolvimento de fibrose, sem alterar a pressão arterial. Em pacientes hipertensos da mesma idade e sexo e com pressão arterial idêntica, aqueles que apresentam aldosteronismo primário exibem uma maior prevalência de fibrilação atrial, acidente vascular encefálico e infarto do miocárdio, indicando efeitos diretos do aumento da aldosterona sobre o sistema cardiovascular. Nos seres humanos, a observação de efeitos cardíacos semelhantes da ativação do MR pode explicar os efeitos benéficos da espironolactona em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (Capítulo 28).

A segunda ação importante dos corticosteroides sobre o sistema cardiovascular consiste em intensificar a reatividade vascular a outras substâncias vasoativas. O hipoadrenalismo está associado a uma resposta reduzida a vasoconstritores, como a norepinefrina e a angiotensina II, devido, talvez, a uma redução da expressão dos receptores adrenérgicos na parede vascular. Em contrapartida, observa-se a ocorrência de hipertensão em pacientes com secreção excessiva de glicocorticoides, na maioria dos pacientes com síndrome de Cushing e em um subgrupo de pacientes tratados com glicocorticoides sintéticos (mesmo naqueles que não possuem qualquer ação mineralocorticoide significativa).

Os mecanismos subjacentes na hipertensão induzida por glicocorticoides também são desconhecidos. A hipertensão relacionada com a secreção endógena de cortisol, como a observada em pacientes com síndrome de Cushing, provavelmente resulta de múltiplos efeitos mediados pelo GR ou MR. Ao contrário da hipertensão causada por níveis elevados de aldosterona, a hipertensão secundária ao excesso de glicocorticoides é geralmente resistente à restrição de Na^+ (Magiakou e cols., 2006).

Músculo esquelético. São necessárias concentrações permissivas de corticosteroides para o funcionamento normal do músculo esquelético, e a diminuição da capacidade de trabalho constitui um sinal proeminente de insuficiência adrenocortical. Em pacientes com doença de Addison, a fraqueza e a fadiga constituem sintomas frequentes. Os glicocorticoides ou os mineralocorticoides em quantidades excessivas também comprometem a função muscular. No aldosteronismo primário, a fraqueza muscular resulta primariamente da hipopotassemia, e não dos efeitos diretos dos mineralocorticoides sobre o músculo esquelético. Por outro lado, o excesso de glicocorticoides durante períodos prolongados, seja ele secundário à terapia com glicocorticoides ou devido ao hiperadrenocorticismismo endógeno, provoca debilitação do músculo esquelético. Esse efeito, denominado *miopatia por esteroides*, é responsável, em parte, pela fraqueza e fadiga observadas em pacientes com excesso de glicocorticoides e será discutido adiante, com mais detalhes.

Sistema nervoso central. Os corticosteroides exercem diversos efeitos indiretos sobre o SNC por meio de manutenção da pressão arterial, da concentração plasmática de glicose e das concentrações dos eletrólitos. Os efeitos diretos dos corticosteroides sobre o SNC vêm sendo reconhecidos cada vez mais, incluindo efeitos sobre o humor, o comportamento e a excitabilidade cerebral.

Os pacientes com insuficiência suprarrenal exibem um conjunto diverso de manifestações neurológicas, incluindo apatia, depressão e irritabilidade; alguns pacientes são francamente psicóticos. Essas anormalidades são corrigidas por meio de terapia de reposição apropriada. Por outro lado, a administração de glicocorticoides pode induzir múltiplas reações do SNC. A maioria dos pacientes responde

com elevação do humor, que pode conferir uma sensação de bem-estar, apesar da persistência da doença subjacente. Alguns pacientes apresentam alterações comportamentais mais pronunciadas, como mania, insônia, inquietação e aumento da atividade motora. Um percentual menor, porém significativo, de pacientes tratados com glicocorticoides apresenta ansiedade, depressão ou psicose leve. Em pacientes com síndrome de Cushing, observa-se uma alta incidência de neuroses e psicoses. Em geral, essas anormalidades desaparecem após a interrupção da terapia com glicocorticoides ou tratamento da síndrome de Cushing.

Os mecanismos pelos quais os corticosteroides afetam a atividade neuronal permanecem desconhecidos; todavia, foi sugerido que os esteroides produzidos localmente no cérebro (denominados *neuroesteroides*) podem regular a excitabilidade neuronal. Em modelos de roedores, a administração de doses muito altas de glicocorticoides diminui a sobrevivência e a função dos neurônios do hipocampo. Em associação a essas alterações, observa-se também uma redução da memória. Em um estudo realizado em seres humanos, os níveis basais de cortisol exibiram uma correlação direta com a atrofia do hipocampo e a ocorrência de déficits de memória. Na medida em que esses resultados forem confirmados, podem ter implicações prognósticas importantes para o declínio da memória relacionado com a idade, bem como para abordagens terapêuticas direcionadas para reduzir os efeitos negativos dos glicocorticoides sobre os neurônios do hipocampo com o envelhecimento.

Elementos figurados do sangue. Os glicocorticoides exercem efeitos menores sobre a hemoglobina e o número de eritrócitos do sangue, conforme evidenciado pela ocorrência frequente de policitemia na síndrome de Cushing e de anemia normocítica normocrômica na insuficiência suprarrenal. São observados efeitos mais profundos na presença de anemia hemolítica autoimune, em que os efeitos imunossupressores dos glicocorticoides podem diminuir a autodestruição dos eritrócitos.

Os corticosteroides também afetam os leucócitos circulantes. A doença de Addison está associada a um aumento da massa de tecido linfóide e ao desenvolvimento de linfocitose. Por outro lado, a síndrome de Cushing caracteriza-se por linfocitopenia e redução da massa de tecido linfóide. A administração de glicocorticoides leva a uma redução do número de linfócitos, eosinófilos, monócitos e basófilos circulantes. A hidrocortisona em dose única produz declínio na contagem dessas células circulantes em 4-6 h; esse efeito persiste por 24 h e resulta da redistribuição das células para fora da periferia, e não de um aumento de sua destruição. Em contrapartida, os glicocorticoides aumentam os leucócitos polimorfonucleares circulantes em consequência da liberação aumentada pela medula óssea, diminuição da taxa de remoção da circulação e diminuição da aderência às paredes vasculares. Por fim, certas neoplasias malignas linfóides são destruídas mediante tratamento com glicocorticoides — um efeito que pode estar relacionado com a capacidade dos glicocorticoides de ativar a morte celular programada.

Ações anti-inflamatórias e imunossupressoras. Além de seus efeitos sobre o número de linfócitos, os corticosteroides alteram profundamente as respostas imunes dos linfócitos. Esses efeitos constituem uma importante faceta das ações anti-inflamatórias e imunossupressoras dos glicocorticoides. Os glicocorticoides podem impedir ou suprimir a inflamação em resposta a múltiplos

eventos desencadeantes, incluindo estímulos radiantes, mecânicos, químicos, infecciosos e imunes. Embora o uso de glicocorticoides como agentes anti-inflamatórios não atue na causa subjacente da doença, a supressão da inflamação possui enorme utilidade clínica e fez com que esses fármacos fossem incluídos entre os agentes prescritos com mais frequência. De modo semelhante, os glicocorticoides são de imenso valor no tratamento de doenças que resultam de reações imunes indesejáveis. Essas doenças incluem desde condições que resultam predominantemente de imunidade humoral, como a urticária (Capítulo 65), até condições mediadas por mecanismos imunes celulares, como a rejeição de transplante (Capítulo 35). As ações imunossupressoras e anti-inflamatórias dos glicocorticoides estão intrinsicamente ligadas, talvez pelo fato de ambas envolverem a inibição das funções dos leucócitos.

Existem múltiplos mecanismos envolvidos na supressão da inflamação pelos glicocorticoides. Os glicocorticoides inibem a produção de fatores por múltiplas células, que são decisivos na geração da resposta inflamatória. Em consequência, ocorrem liberação diminuída de fatores vasoativos e quimioatraentes, redução da secreção de enzimas lipolíticas e proteolíticas, extravasamento diminuído dos leucócitos para áreas de lesão e, por fim, diminuição da fibrose. Os glicocorticoides também podem reduzir a expressão de citocinas pró-inflamatórias, bem como a COX-2 e NOS2. O Quadro 42-3 fornece um resumo de alguns dos tipos de células e mediadores que

são inibidos pelos glicocorticoides. O efeito final dessas ações sobre vários tipos de células consiste em diminuir acentuadamente a resposta inflamatória.

A influência das condições estressantes sobre os mecanismos de defesa imune está bem documentada, assim como a contribuição do eixo HHSR na resposta ao estresse (Elenkov e Chrousos, 2006). Isso levou a um reconhecimento cada vez maior da importância dos glicocorticoides como moduladores fisiológicos do sistema imune, em que eles parecem proteger o organismo contra as consequências potencialmente fatais de uma resposta inflamatória totalmente desenvolvida (Chrousos, 1995).

Determinados estresses, como lesão, infecção e doença, resultam da produção aumentada de citocinas, uma rede de moléculas de sinalização que integram as ações dos macrófagos/monócitos, linfócitos T e linfócitos B na produção de respostas imunes. Entre essas citocinas, a interleucina (IL)-1, a IL-6 e o fator de necrose tumoral α (TNF- α) estimulam o eixo HHSR, exibindo a IL-1 a variedade mais ampla de ações. A IL-1 estimula a liberação de CRH pelos neurônios hipotalâmicos, interage diretamente com a hipófise para aumentar a liberação de ACTH e pode estimular diretamente a glândula suprarrenal a produzir glicocorticoides. Conforme já descrito detalhadamente, a produção aumentada de glicocorticoides, por sua vez, inibe profundamente o sistema imune em múltiplos locais. Os fatores que são inibidos incluem componentes da rede de citocinas, incluindo interferona- γ (IFN- γ), fator de estimulação de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF), interleucinas (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-8 e IL-12) e TNF- α . Por isso, o eixo HHSR e o sistema imune são capazes de apresentar interações bidirecionais na resposta ao estresse, que parecem ser importantes na homeostasia (Chrousos, 1995).

Quadro 42-3

Efeitos dos glicocorticoides sobre os componentes das respostas inflamatórias/imunes

TIPO DE CÉLULA	FATOR	COMENTÁRIOS
Macrófagos e monócitos	Ácido araquidônico e seus metabólitos (prostaglandinas e leucotrienos) Citocinas, incluindo: interleucina (IL)-1, IL-6 e fator de necrose tumoral α (TNF- α) Reagentes de fase aguda	Mediados pela inibição da COX-2 e da PLA ₂ pelos glicocorticoides Ocorre bloqueio da produção e da liberação. As citocinas exercem múltiplos efeitos sobre a inflamação (p. ex., ativação das células T, estimulação da proliferação dos fibroblastos) Incluem o terceiro componente do complemento
Células endoteliais	ELAM-1 e ICAM-1 Reagentes de fase aguda Citocinas (p. ex., IL-1) Derivados do ácido araquidônico	ELAM-1 e ICAM-1: decisivas para a localização dos leucócitos Igual ao comentário anterior para os macrófagos e monócitos
Basófilos	Histamina, LTC ₄	Liberação dependente de IgE inibida pelos glicocorticoides
Fibroblastos	Metabólitos do ácido araquidônico	Igual ao comentário anterior para os macrófagos e monócitos. Os glicocorticoides também suprimem a síntese de DNA induzida pelo fator de crescimento e a proliferação dos fibroblastos
Linfócitos	Citocinas (IL-1, IL-2, IL-3, IL-6) TNF- α , GM-CSF, interferona- γ)	Igual ao comentário anterior para os macrófagos e monócitos

ELAM-1, molécula de adesão leucocitária endotelial-1; ICAM-1, molécula de adesão intercelular-1.

Absorção, transporte, metabolismo e excreção

Absorção. A hidrocortisona e inúmeros congêneres, incluindo os análogos sintéticos, são efetivos por via oral. Certos ésteres hidrossolúveis da hidrocortisona e seus congêneres sintéticos são administrados por via intravenosa visando à rápida obtenção de concentrações elevadas do fármaco nos líquidos corporais. São obtidos efeitos mais prolongados com a injeção intramuscular de suspensões de hidrocortisona, seus ésteres e congêneres. A taxa de absorção, o tempo de início do efeito e a duração de ação podem ser acentuadamente alterados pela realização de pequenas alterações na estrutura química. Os glicocorticoides também são absorvidos sistemicamente a partir dos locais de administração, como os espaços sinoviais, o saco conjuntival, a pele e o trato respiratório. Quando a administração é prolongada, quando se recobre o local de aplicação um curativo oclusivo, ou quando grandes áreas da pele estão envolvidas, a absorção pode ser suficiente para produzir efeitos sistêmicos, incluindo supressão do eixo HHSR.

Transporte, metabolismo e excreção. Após a sua absorção, $\geq 90\%$ do cortisol no plasma se ligam de modo reversível às proteínas em circunstâncias normais. Apenas a fração do corticosteroide que não está ligada é ativa e pode entrar nas células. Duas proteínas plasmáticas são responsáveis por quase toda a capacidade de ligação dos esteroides: a globulina de ligação dos corticosteroides (CBG; também denominada transcortina) e a albumina. A CBG é uma α -globulina secretada pelo fígado, que possui alta afinidade pelos esteroides (constante de dissociação estimada de $\sim 1,3 \times 10^{-9}$ M), porém com capacidade de ligação total relativamente baixa, ao passo que a albumina, que também é produzida pelo fígado, exibe uma capacidade de ligação relativamente alta, porém com baixa afinidade (constante de dissociação estimada de 1×10^{-3} M). Em virtude de sua constante de dissociação mais alta, o corticosteroide ligado à albumina tem uma maior contribuição na fração de corticosteroide ativa nos tecidos que apresentam tempo de trânsito capilar lento (p. ex., fígado e baço) do que nos tecidos com tempo de trânsito capilar rápido (p. ex., rim). Na presença de concentrações normais ou baixas de corticosteroides, a maior parte do hormônio está ligada às proteínas. Em concentrações mais elevadas de esteroide, a capacidade de ligação às proteínas é ultrapassada, e uma maior fração do esteroide encontra-se no estado livre. Os corticosteroides competem entre si pelos sítios de ligação na CBG. A CBG possui afinidade relativamente alta pelo cortisol e alguns de seus congêneres sintéticos, ao passo que exibe baixa afinidade pela aldosterona e pelos metabólitos esteroides conjugados com glicuronídeos; por isso, são encontradas maiores porcentagens destes últimos esteroides na forma livre.

Durante a gravidez, observa-se um estado especial de hipercorticismismo fisiológico. Os níveis circulantes elevados de estrogênio induzem a produção de CBG, e verifica-se um aumento de várias vezes na CBG e no cortisol plasmático total. A importância fisiológica dessas alterações ainda não foi estabelecida.

Todos os esteroides adrenocorticais biologicamente ativos e seus congêneres sintéticos possuem uma dupla ligação na posição 4,5 e um grupo cetona em C3 (Figura 42-7). Como regra geral, o metabolismo dos hormônios esteroides envolve adições sequenciais de átomos de oxigênio ou de hidrogênio, seguidas de conjugação para formar derivados hidrossolúveis. A redução da dupla ligação 4,5 ocorre em locais tanto hepáticos quanto extra-hepáticos, produzindo compostos inativos. A redução subsequente do substituinte 3-cetona no derivado 3-hidroxila, formando o tetraidrocortisol, ocorre apenas no fígado. Esses esteroides reduzidos no anel A são, em sua maior parte, conjugados através do grupo 3-hidroxila com sulfato ou glicuronídeo por reações enzimáticas que ocorrem no fígado e, em menor grau, nos rins. Os ésteres de sulfato e os glicuronídeos resultantes são hidrossolúveis e constituem as formas predominantes excretadas na urina. Nem a excreção biliar nem a fecal têm importância quantitativa nos seres humanos.

Os esteroides sintéticos com um grupo 11-ceto, como a cortisona e a prednisona, devem ser reduzidos enzimaticamente ao derivado 11 β -hidroxil correspondente antes de se tornarem biologicamente ativos. Essa redução é catalisada pela isozima tipo 1 da 11 β -hidroxiesteroide desidrogenase (11 β -HSD1), que ocorre predominantemente no fígado, mas também em locais especializados, como os adipócitos, o osso, o olho e a pele. Em condições nas quais ocorre comprometimento dessa atividade enzimática, é prudente utilizar esteroides que não necessitam de ativação enzimática (p. ex., hidrocortisona ou prednisona, em vez de cortisona ou prednisona). Essas condições incluem insuficiência hepática grave e pacientes com o raro distúrbio de deficiência de cortisona redutase, que são incapazes de ativar os 11-cetosteroides, devido a um defeito na enzima hexose-6-fosfato desidrogenase, que regula a atividade da 11 β -hidroxiesteroide desidrogenase ao fornecer equivalentes redutores necessários (Lavery e cols., 2008).

Relações entre estrutura e atividade

As modificações químicas efetuadas na molécula de cortisol produziram derivados com maior separação entre as atividades glicocorticoide e mineralocorticoide; no caso de vários glicocorticoides sintéticos, os efeitos sobre os eletrólitos são mínimos, mesmo com o uso das doses mais elevadas (Quadro 42-2). Além disso, essas modificações levaram a derivados com maiores potências e com duração de ação mais longa. Dispõe-se de um vasto conjunto de preparações de esteroides para uso oral, parenteral e tópico. Alguns desses agentes estão resumidos no Quadro 42-4. Nenhum desses derivados atualmente disponíveis têm os efeitos anti-inflamatórios efetivamente separados dos efeitos sobre o metabolismo dos carboidratos, das proteínas e dos lipídeos ou dos efeitos supressores sobre o eixo HHSR.

As estruturas da hidrocortisona (cortisol) e de alguns de seus principais derivados são apresentadas na Figura 42-7. As modificações na estrutura química podem alterar a especificidade e/ou a potência, devido a alterações na afinidade e na atividade intrínseca nos receptores de corticosteroides, bem como a alterações na absorção, ligação às proteínas, taxa de transformação metabólica, taxa de excreção ou permeabilidade da membrana. Os efeitos de várias

substituições sobre a atividade glicocorticoide e mineralocorticoide e sobre a duração de ação estão resumidos no Quadro 42-2. A dupla ligação 4,5 e o grupo 3-ceto no anel A são essenciais para as atividades glicocorticoide e mineralocorticoide; é necessário um grupo 11 β -hidroxila no anel C para atividade glicocorticoide, mas não para a mineralocorticoide; existe um grupo hidroxila em C21 no anel D em todos os corticosteroides naturais e na maioria dos análogos sintéticos ativos, o que parece ser um requisito absoluto para a atividade mineralocorticoide, mas não para a glicocorticoide. O grupo 17 α -hidroxila no anel D é um substituto no cortisol e em todos os glicocorticoides sintéticos atualmente utilizados. Embora os esteroides sem o grupo 17 α -hidroxila (p. ex., corticosterona) exibam atividade glicocorticoide apreciável, o grupo 17 α -hidroxila proporciona uma potência ótima.

A introdução de uma dupla ligação adicional na posição 1,2 do anel A, como na prednisolona ou na prednisona, aumenta seletivamente a atividade glicocorticoide e resulta em aumento da relação entre potência glicocorticoide e mineralocorticoide. Essa modificação também resulta em compostos que são metabolizados mais lentamente do que a hidrocortisona.

A fluoreação na posição 9 α do anel B intensifica a atividade tanto glicocorticoide quanto mineralocorticoide, possivelmente relacionada ao efeito de retirada de elétrons no grupo 11 β -hidroxila vizinho. A fludrocortisona (9 α -fluorocortisol) possui atividade aumentada no GR (10 vezes em relação ao cortisol), porém atividade ainda maior no MR (125 vezes em relação ao cortisol). É utilizada na terapia de reposição de mineralocorticoides e não possui nenhum efeito glicocorticoide apreciável nas doses diárias habituais de 0,05-0,2 mg. Quando combinada com a dupla ligação 1,2 no anel A e outras substituições em C16 no anel D (Figura 42-7), os derivados 9 α -fluoro formados (p. ex., triancinolona, dexametasona e betametasona) exibem atividade glicocorticoide acentuada — as substituições em C16 praticamente eliminam a atividade mineralocorticoide.

Outras substituições. A substituição 6 α no anel B possui efeitos imprevisíveis. O 6 α -metilcortisol apresenta aumento da atividade glicocorticoide e mineralocorticoide, e a 6 α -metilprednisolona exibe atividade glicocorticoide ligeiramente maior e atividade mineralocorticoide um tanto menor que a prednisolona. Diversas modificações convertem os glicocorticoides em moléculas mais lipofílicas, com aumento das relações entre potência tópica e sistêmica. Os exemplos incluem introdução de um acetônio entre os grupos hidroxila em C16 e C17, esterificação do grupo hidroxila com valerato em C17, esterificação dos grupos hidroxila com propionato em C17 e C21 e substituição do grupo hidroxila em C21 com cloro. Outras abordagens para obter uma atividade glicocorticoide local e, ao mesmo tempo, minimizar os efeitos sistêmicos envolvem a formação de análogos, que são rapidamente inativados após absorção (p. ex., ésteres de glicocorticoides com C21 carboxilato ou carbotoiato, que são rapidamente metabolizados a ácidos 21-carboxílicos inativos) ou a formação de análogos inativos, que são seletivamente ativados em seu local de ação (p. ex., os ésteres C21 isobutilil ou propionil de glicocorticoides, que são hidrolisados a alcoóis C21 ativos por esterases específicas das vias respiratórias).

Toxicidade e esteroides adrenocorticais

O uso terapêutico de corticosteroides resulta em duas categorias de efeitos tóxicos: os que resultam da interrupção da terapia com esteroides e aqueles que decorrem do uso contínuo em doses suprafisiológicas. Os efeitos

colaterais de ambas as categorias comportam um risco potencial de vida, exigindo uma cuidadosa avaliação dos riscos e benefícios em cada paciente.

Interrupção da terapia. O problema mais frequente na interrupção dos esteroides consiste na exacerbação da doença subjacente para a qual foram prescritos. Várias outras complicações estão associadas à interrupção dos esteroides. A complicação mais grave da suspensão de um esteroide — a insuficiência suprarrenal aguda — resulta da interrupção muito rápida dos corticosteroides após a supressão do eixo HHSR por terapia prolongada. A abordagem terapêutica para a insuficiência suprarrenal aguda é descrita detalhadamente mais adiante. Existe uma variação significativa entre os pacientes no que concerne ao grau e à duração da supressão da suprarrenal após terapia com glicocorticoides, dificultando o estabelecimento do risco relativo em determinado paciente. Muitos pacientes recuperam-se da supressão do eixo HHSR induzida pelos glicocorticoides em várias semanas a meses; todavia, em alguns indivíduos, o tempo de recuperação pode estender-se para um ano ou mais.

Em um esforço para diminuir o risco de insuficiência suprarrenal aguda iatrogênica, foram propostos protocolos para suspender a terapia com corticosteroides em pacientes submetidos a tratamento de longo prazo, geralmente sem documentação rigorosa de sua eficácia. Nos pacientes que receberam doses suprafisiológicas de glicocorticoides por um período de 2-4 semanas no ano precedente, deve-se considerar a existência de algum grau de comprometimento do eixo HHSR em situações de estresse agudo, devendo-se ministrar o tratamento apropriado.

Além dessa forma mais grave de abstinência, a síndrome de abstinência de glicocorticoides característica consiste em febre, mialgia, artralgia e mal-estar, podendo dificultar a sua diferenciação de algumas das doenças subjacentes para as quais a terapia com esteroides foi instituída (Hochberg e cols., 2003). Por fim, o *pseudotumor cerebral*, uma síndrome clínica que se caracteriza por elevação da pressão intracraniana com papiledema, é uma condição rara que, algumas vezes, está associada a uma redução ou interrupção da terapia com corticosteroides.

Uso continuado de doses suprafisiológicas de glicocorticoides. Além das consequências que resultam da supressão do eixo HHSR, existem várias outras complicações que resultam da terapia prolongada com corticosteroides. Essas complicações incluem anormalidades hidreletrolíticas, hipertensão, hiperglicemia, aumento da suscetibilidade à infecção, osteoporose, miopatia, transtornos do comportamento, cataratas, parada do crescimento e compleição característica da *overdose* de esteroides, que consiste em redistribuição da gordura, estrias e equimoses.

Processamento hidreletrolítico. As alterações no processamento hidreletrolítico podem causar alcalose hipotassêmica e hipertensão, particularmente em pacientes com hiperaldosteronismo primário, secundário a adenoma suprarrenal, ou em pacientes tratados com mineralocorticoides potentes. De modo semelhante, a hipertensão

Quadro 42-4

Preparações disponíveis de esteroides adrenocorticais e seus análogos sintéticos

NOME GENÉRICO	TIPO DE PREPARAÇÃO
Acetato de fludrocortisona*	Oral
Acetato de fluorometolona	Oftálmica
Acetato de hidrocortisona	Tópica e retal
Acetato de metilprednisolona	Injetável e oral
Acetato de prednisolona	Oral e oftálmica
Acetato e fosfato sódico de betametasona	Injetável
Acetonido de fluocinolona	Implante intravítreo e tópica
Acetonido de triancinolona	Inalação injetável, nasal e tópica
Ancinonida	Tópica
Budesonida	Oral, inalação e nasal
Butirato de hidroxycortisona	Tópica
Ciclesonida	Inalação
Cipionato de hidrocortisona	Oral
Desonida	Tópica
Desoximetasona	Tópica
Dexametasona	Oral
Diacetato de diflorasona	Tópica
Dipropionato de alclometasona	Tópica
Dipropionato de beclometasona	Inalação e tópica
Flunisolida	Inalação e nasal
Fluocinonida	Tópica
Fluorometolona	Oftálmica
Flurandrenolida	Tópica
Fosfato sódico de betametasona	Oral
Fosfato sódico de dexametasona	Oftálmica
Fosfato sódico de prednisolona	Oral
Furoato de momentasona	Inalação, nasal e tópica
Halcinonida	Tópica
Hexacetonido de triancinolona	Inalação e injetável
Hidrocortisona	Oral e tópica
Pivalato de clocortolona	Tópica
Prednisolona	Oral
Prednisona	Oral
Propionato de clobetasol	Tópica
Succinato sódico de hidrocortisona	Injetável
Succinato sódico de metilprednisolona	Injetável

(continua)

Quadro 42-4

Preparações disponíveis de esteroides adrenocorticais e seus análogos sintéticos (Continuação)

NOME GENÉRICO	TIPO DE PREPARAÇÃO
Valerato de betametasona	Tópica
Valerato de hidrocortisona	Tópica
Fosfato sódico de prednisolona	Oral
Prednisona	Oral
Acetonido de triancinolona	Inalação injetável, nasal e tópica
Hexacetonido de triancinolona	Inalação e injetável

*O acetato de fludrocortisona é destinado para uso como mineralocorticoide.

Nota: As preparações *tópicas* incluem agentes para aplicação à pele ou mucosas em cremes, soluções pomadas, géis, pastas (para lesões orais) e aerossóis; as preparações *oftálmicas* incluem soluções, suspensões e pomadas; as preparações para *inalação* incluem agentes para inalação nasal ou oral.

constitui uma manifestação relativamente comum do excesso de glicocorticoides, mesmo em pacientes tratados com glicocorticoides que carecem de atividade mineralocorticoide apreciável.

Alterações metabólicas. Os efeitos dos glicocorticoides sobre o metabolismo intermediário já foram descritos. Em geral, a hiperglicemia com glicosúria pode ser controlada com dieta e/ou insulina. A sua ocorrência não deve constituir um fator importante na decisão quanto à continuação da terapia com corticosteroides ou instituição da terapia em pacientes diabéticos.

Respostas imunes. Em virtude de seus múltiplos efeitos na inibição do sistema imune e na resposta inflamatória, o uso de glicocorticoides está associado a um aumento da suscetibilidade à infecção e a um risco de reativação da tuberculose latente. Na presença de infecções reconhecidas de alguma consequência, os glicocorticoides só devem ser administrados quando absolutamente necessários e junto com terapia antimicrobiana ou antifúngica apropriada e efetiva.

Possível risco de úlceras pépticas. Existem consideráveis controvérsias sobre a associação entre úlceras pépticas e terapia com glicocorticoides. A possível ocorrência de hemorragia e perfuração nessas úlceras e o seu início insidioso fazem com que as úlceras pépticas sejam um grave problema terapêutico (Capítulo 45). A estimativa do grau de risco associado aos corticosteroides tem sido objeto de muito estudo. A maioria dos pacientes que desenvolvem sangramento gastrointestinal durante o tratamento com corticosteroides também recebe anti-inflamatórios não esteroides, os quais promovem reconhecidamente a ulceração, de modo que o papel patogênico dos corticosteroides permanece aberto a polêmicas. Todavia, é prudente ser particularmente vigilante quanto à possível formação de úlceras pépticas em pacientes que recebem terapia com corticosteroides, particularmente quando administrados de modo concomitante com anti-inflamatórios não esteroides.

Miopatia. A miopatia, que se caracteriza por fraqueza dos músculos proximais dos membros, pode ocorrer em pacientes em uso de grandes doses de corticosteroides; além disso, constitui parte do quadro clínico de pacientes com síndrome de Cushing endógena. Pode ser de gravidade suficiente para comprometer a deambulação e constitui uma indicação para interrupção da terapia. A atenção também se

voltou para a miopatia dos músculos respiratórios induzida por esteroides em pacientes com asma ou com doença pulmonar obstrutiva crônica (Capítulo 36); essa complicação pode diminuir a função respiratória. A recuperação das miopatias por esteroides pode ser lenta e incompleta.

Alterações do comportamento. É comum a ocorrência de transtornos do comportamento após a administração de glicocorticoides, bem como em pacientes que apresentam síndrome de Cushing secundária ao hipercorticismismo endógeno; esses transtornos podem assumir muitas formas, incluindo nervosismo, insônia, alterações do humor ou da psique e psicose leve. As tendências suicidas não são raras. Uma história pregressa de doença psiquiátrica não impede o uso de esteroides em pacientes para os quais eles estão indicados. Por outro lado, a ausência de história pregressa de doença psiquiátrica não assegura que determinado paciente não irá desenvolver transtornos psiquiátricos durante o uso de esteroides.

Cataratas. As cataratas constituem uma complicação bem estabelecida da terapia com glicocorticoides e estão relacionadas com a dose e a duração da terapia. As crianças parecem correr particularmente esse risco. A interrupção da terapia pode não levar à resolução completa das opacidades, e as cataratas podem progredir, apesar da redução ou da interrupção da terapia. Os pacientes submetidos à terapia de longo prazo com glicocorticoides, com doses de prednisona de ≥ 10 -15 mg/dia, devem ser submetidos a exames periódicos com lâmpada de fenda, a fim de detectar a ocorrência de cataratas subcapsulares posteriores induzidas por glicocorticoides.

Osteoporose. A osteoporose, uma complicação grave e frequente da terapia com glicocorticoides, é observada em pacientes de todas as idades e está relacionada com a dose e a duração da terapia (Woolf, 2007). Uma estimativa razoável é a de que 30-50% de todos os pacientes submetidos à terapia crônica com glicocorticoides sofrem fraturas osteoporóticas. Os glicocorticoides afetam, preferencialmente o osso trabecular e a borda cortical dos corpos vertebrais; as costelas e as vértebras constituem os locais mais frequentes de fraturas. Os glicocorticoides diminuem a densidade óssea por meio de múltiplos mecanismos, incluindo inibição dos hormônios esteroides gonadais, diminuição da absorção gastrointestinal de Ca^{2+} e inibição da formação óssea, devido aos efeitos supressores exercidos sobre

os osteoblastos e à estimulação da reabsorção pelos osteoclastos, por meio de alterações na produção de osteoprotegerina e ligante RANK. Além disso, a inibição da captação intestinal de Ca^{2+} pelos glicocorticoides pode resultar em aumentos secundários do paratormônio, com consequente aumento da reabsorção óssea.

A considerável morbidade da osteoporose induzida pelos glicocorticoides levou a esforços para identificar os pacientes que correm risco de fraturas e para impedir ou reverter a perda óssea em pacientes que necessitam de terapia crônica com glicocorticoides. A instituição da terapia com glicocorticoides — isto é, ≥ 5 mg/dia de prednisona (ou seu equivalente) durante ≥ 3 meses — é considerada uma indicação para densitometria óssea visando à detecção de anormalidades no osso trabecular. Como a perda óssea associada ao uso de glicocorticoides ocorre predominantemente nos primeiros 6 meses de terapia, a avaliação densitométrica, de preferência com técnicas como a absorciometria de raios X de dupla energia da coluna lombar e do quadril, juntamente com medidas profiláticas deve ser iniciada com a terapia ou pouco depois. A maioria das autoridades recomenda a manutenção de um aporte de Ca^{2+} de 1.500 mg/dia na dieta, juntamente com suplementação de Ca^{2+} e aporte de vitamina D de 800 UI/dia, pressupondo que essas medidas não irão aumentar a excreção urinária de cálcio acima da faixa normal. Embora a terapia de reposição com hormônios gonadais tenha sido amplamente utilizada em grupos específicos de pacientes submetidos à terapia crônica com glicocorticoides, esse assunto é objeto de considerável controvérsia, com base em resultados recentemente publicados de ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo (Capítulo 40). O paratormônio recombinante 1-34 (teriparatida) também recebeu considerável atenção como terapia potencial para a osteoporose induzida por glicocorticoides.

Até o momento, o avanço mais importante na prevenção da osteoporose relacionada com os glicocorticoides é o uso bem-sucedido dos bifosfonatos, que demonstraram reduzir o declínio da densidade óssea e a incidência de fraturas em pacientes submetidos à terapia com glicocorticoides. Essas questões são discutidas de modo mais detalhado nos Capítulos 40 e 44.

Osteonecrose. A osteonecrose (também conhecida como necrose avascular ou asséptica) é uma complicação relativamente comum da terapia com glicocorticoides. A cabeça do fêmur é afetada com mais frequência; todavia, esse processo também pode acometer a cabeça do úmero e a parte distal do fêmur. Os primeiros sintomas consistem habitualmente em dor e rigidez articulares, e esse diagnóstico deve ser considerado em pacientes em uso de glicocorticoides, que desenvolvem subitamente dor no quadril, nos ombros ou nos joelhos. Embora o risco aumente com a duração e a dose da terapia com glicocorticoides, a osteonecrose também pode ocorrer quando são administradas altas doses de glicocorticoides por curtos períodos de tempo. Em geral, a osteonecrose progride, exigindo, em última instância, a substituição da articulação na maioria dos pacientes afetados.

Regulação do crescimento e do desenvolvimento. A administração de doses relativamente pequenas de glicocorticoides a crianças pode resultar em atraso do crescimento. Embora o mecanismo preciso permaneça desconhecido, existem relatos de que a síntese do colágeno e o crescimento linear nessas crianças podem ser restaurados por meio de tratamento com hormônio do crescimento; entretanto, são necessários estudos adicionais para definir o papel do tratamento concomitante com hormônio do crescimento nesse contexto. São também necessários outros estudos para explorar os possíveis efeitos da exposição aos corticosteroides *in utero*. Em

animais de laboratório, a exposição pré-natal aos glicocorticoides está claramente associada à ocorrência de fenda palatina e alteração do desenvolvimento neuronal, resultando, por fim, em complexas anormalidades de comportamento. Consequentemente, embora as ações dos glicocorticoides para promover a diferenciação celular possam desempenhar um papel fisiológico importante no desenvolvimento humano durante o final da gravidez e no período neonatal (p. ex., produção do surfactante pulmonar e indução das enzimas gliconeogênicas hepáticas), continua existindo a possibilidade de que os esteroides pré-natais possam levar a anormalidades sutis no desenvolvimento do feto.

Usos terapêuticos

À exceção da terapia de reposição nos estados de deficiência, o uso dos glicocorticoides é, em grande parte, empírico. Com base na extensa experiência clínica, podem ser propostos vários princípios terapêuticos. Tendo em vista o número e a gravidade dos efeitos colaterais potenciais, a decisão quanto à instituição da terapia com glicocorticoides exige sempre uma cuidadosa análise dos riscos e benefícios relativos em cada paciente. Para qualquer doença e qualquer paciente, a dose apropriada para obter um benefício terapêutico específico deve ser determinada por ensaio e erro, devendo ser reavaliada periodicamente à medida que a atividade da doença subjacente estiver mudando, ou quando surgirem complicações da terapia. *A administração de uma dose única de glicocorticoide, mesmo uma grande dose, é praticamente desprovida de efeitos prejudiciais, sendo pouco provável que uma terapia de curta duração (até 1 semana), na ausência de contraindicações específicas, seja deletéria. À medida que a duração da terapia com glicocorticoides aumenta além de uma semana, observam-se aumentos relacionados com o tempo e com a dose na incidência de efeitos incapacitantes e potencialmente letais.* Exceto nos pacientes que recebem terapia de reposição, os glicocorticoides não são específicos nem curativos; eles são paliativos em virtude de suas ações anti-inflamatórias e imunossupressoras. Por fim, *a interrupção abrupta dos glicocorticoides após terapia prolongada está associada ao risco de insuficiência suprarrenal, que pode ser fatal.*

Esses princípios têm várias implicações para a prática clínica. Quando é necessário administrar glicocorticoides por longos períodos, a dose precisa ser determinada por ensaio e erro, devendo ser a menor possível capaz de produzir o efeito desejado. Quando a terapia tem por objetivo aliviar sintomas dolorosos ou incapacitantes, não associados a uma doença que comporta risco de vida imediato, não se procura obter alívio completo, e a dose de esteroide é reduzida de modo gradual até que o agravamento dos sintomas indique a dose mínima aceitável. Quando possível, a substituição por outras medicações, como anti-inflamatórios não esteroides, pode facilitar o processo de redução gradual da dose de glicocorticoide, uma vez alcançado o benefício inicial da terapia. Quando a terapia está direcionada para uma doença potencialmente fatal (p. ex., pênfigo ou cerebrite

do lúpus), a dose inicial deve ser grande, visando à obtenção de um rápido controle da crise. Se não for observado qualquer benefício rápido, a dose deve ser então duplicada ou triplicada. Uma vez obtido o controle inicial em uma doença potencialmente letal, a redução da dose deve ser efetuada em condições que permitam observações acuradas e frequentes do paciente. É sempre essencial avaliar cuidadosamente os riscos relativos da terapia e da doença que está sendo tratada.

A ausência de efeitos deletérios demonstrados com uma dose única de glicocorticoides dentro da faixa terapêutica convencional justifica sua administração a pacientes criticamente doentes, que podem apresentar insuficiência suprarrenal. Se a condição subjacente não for causada por deficiência de glicocorticoides, uma injeção intravenosa única de um glicocorticoide solúvel poderá então impedir a morte imediata e proporcionar o tempo necessário para o estabelecimento de um diagnóstico definitivo. Se a doença subjacente não consistir em insuficiência suprarrenal, a dose única não irá prejudicar o paciente.

Na ausência de contraindicações específicas, podem ser administrados também ciclos curtos de glicocorticoides sistêmicos em altas doses para doenças que não são potencialmente fatais; entretanto, a regra geral é reservar ciclos longos de terapia em altas doses para doenças que comportam risco de vida. Em situações selecionadas, como, por exemplo, quando um paciente é ameaçado de incapacidade permanente, existe uma justificativa para violar essa regra.

Em uma tentativa de dissociar os efeitos terapêuticos dos efeitos colaterais indesejáveis, foram utilizados diversos esquemas de administração de esteroides. Para diminuir a supressão do eixo HHSR, as preparações de esteroides de ação intermediária (p. ex., prednisona ou prednisolona) devem ser administradas pela manhã, em dose única. A terapia em dias alternados com os mesmos glicocorticoides também tem sido empregada, visto que determinados pacientes apresentam respostas terapêuticas adequadas a esse esquema. Alternativamente, a terapia em pulsos com doses mais altas de glicocorticoides (p. ex., doses de até 1-1,5 g/dia de metilprednisolona durante 3 dias) é utilizada com frequência para iniciar a terapia em pacientes com distúrbios fulminantes e imunologicamente relacionados, como rejeição aguda de transplante, glomerulonefrite necrosante e nefrite do lúpus. O benefício dessa terapia em pulsos em esquemas de manutenção de longo prazo ainda não foi definido.

Terapia de reposição. A insuficiência suprarrenal pode resultar de lesões estruturais ou funcionais do córtex suprarrenal (insuficiência suprarrenal primária ou doença de Addison), ou de lesões estruturais ou funcionais da adeno-hipófise ou do hipotálamo (insuficiência suprarrenal secundária). Nos países desenvolvidos, a insuficiência suprarrenal primária é mais frequentemente secundária à doença suprarrenal autoimune, e a adenite tuberculosa constitui a etiologia mais frequente nos países em desenvolvimento. Outras causas incluem suprarrenalectomia, hemorragia suprarrenal bilateral, infiltração neoplásica das glândulas suprarrenais, síndrome de imunodeficiência adquirida, distúrbios herdados das enzimas esteroidogênicas e adrenoleucodistrofia ligada ao X (Carey, 1997).

A insuficiência suprarrenal secundária em decorrência de disfunção da hipófise ou do hipotálamo manifesta-se, em geral, de modo mais insidioso do que o distúrbio primário, provavelmente devido à preservação da biossíntese dos mineralocorticoides.

Insuficiência suprarrenal aguda. Essa doença potencialmente fatal caracteriza-se por sintomas GI (náuseas, vômitos e dor abdominal), desidratação, hiponatremia, hiperpotassemia, fraqueza, letargia e hipotensão. Em geral, está associada a distúrbios da suprarrenal, mais do que da hipófise ou do hipotálamo, e surge, algumas vezes, após a interrupção abrupta de glicocorticoides administrados em altas doses ou por períodos prolongados.

O tratamento imediato do paciente com insuficiência suprarrenal aguda consiste em terapia intravenosa com solução de cloreto de sódio isotônica, suplementada com glicose a 5% e corticosteroides, juntamente com terapia apropriada para as causas precipitantes, como infecção, traumatismo ou hemorragia. Como a função cardíaca está frequentemente reduzida na presença de insuficiência adrenocortical, o paciente deve ser monitorado à procura de sinais de sobrecarga de volume, como elevação da pressão venosa central ou edema pulmonar. Após uma injeção intravenosa inicial de 100 mg, a hidrocortisona (cortisol) deve ser administrada por infusão contínua, em uma taxa de 50-100 mg, a cada 8 h. Nessa dose, que se aproxima da taxa diária máxima de secreção de cortisol em resposta ao estresse, a hidrocortisona isoladamente possui atividade mineralocorticoide suficiente para suprir todas as necessidades. Com a estabilização do paciente, pode-se diminuir a dose de hidrocortisona para 25 mg, a cada 6-8 h. Posteriormente, os pacientes são tratados da mesma maneira que aqueles com insuficiência suprarrenal crônica.

Para o tratamento da insuficiência suprarrenal aguda suspeita, porém não confirmada, a hidrocortisona pode ser substituída por 4 mg de fosfato sódico de dexametasona, visto que a dexametasona não exibe reação cruzada no ensaio do cortisol, nem interfere na determinação deste último (seja em condições basais ou em resposta ao teste de estimulação com cosintropina). A ausência de resposta à cosintropina nesse contexto é diagnóstica de insuficiência suprarrenal. Com frequência, obtém-se também uma amostra para determinação dos níveis plasmáticos de ACTH, já que isso irá fornecer informações sobre a etiologia subjacente se for estabelecido o diagnóstico de insuficiência adrenocortical.

Insuficiência suprarrenal crônica. Os pacientes com insuficiência suprarrenal crônica apresentam muitas das manifestações observadas na crise suprarrenal, porém com menos gravidade. Esses pacientes necessitam de tratamento diário com corticosteroides (Coursin e Wood, 2002).

Os esquemas de reposição tradicionais têm utilizado hidrocortisona em doses de 20-30 mg/dia. O acetato de cortisona, que é inativo até ser convertido em cortisol pela 11 β -HSD1, também tem sido administrado em doses que variam de 25-37,5 mg/dia. Em um esforço para imitar o ritmo diurno normal da secreção de cortisol, esses glicocorticoides geralmente têm sido administrados em doses fracionadas, com ~ 66% da dose pela manhã, e o restante no final da tarde. Com base em estimativas da produção

diária de cortisol e em estudos clínicos mostrando que graus sutis de excesso de glicocorticoides podem diminuir a densidade óssea em pacientes submetidos a esquemas de reposição convencionais, muitas autoridades recomendam uma dose mais baixa de hidrocortisona, de 15-20 mg/dia, em duas doses fracionadas (p. ex., 10-15 mg ao acordar e 5 mg no final da tarde) ou em três doses (p. ex., 10 mg ao acordar, 5 mg no almoço e 5 mg no final da tarde). Outros preferem o uso de glicocorticoides de ação intermediária (p. ex., prednisona) ou de ação longa (p. ex., dexametasona), visto que nenhum esquema que utiliza esteroides de ação mais curta consegue reproduzir os níveis séricos máximos de glicocorticoides que normalmente ocorrem pela manhã, antes do despertar do indivíduo. A superioridade de qualquer um desses esquemas não foi rigorosamente demonstrada. Embora alguns pacientes com insuficiência suprarrenal primária possam ser mantidos com hidrocortisona e ingestão liberal de sal, a maioria desses pacientes também necessita de reposição com glicocorticoides; em geral, administra-se acetato de fludrocortisona em doses de 0,05-0,2 mg/dia. Para pacientes com insuficiência suprarrenal secundária, a administração isolada de um glicocorticoide é, em geral adequada, devido à integridade da zona glomerulosa, que produz os mineralocorticoides. Ao iniciar o tratamento em pacientes com pan-hipopituitarismo, é importante administrar glicocorticoides antes de iniciar o tratamento com hormônio tireoidiano, visto que a administração de hormônios tireoidianos pode precipitar uma insuficiência suprarrenal aguda ao aumentar o metabolismo do cortisol.

A suficiência da terapia de reposição com corticosteroides é avaliada por critérios clínicos e por determinações bioquímicas. O bem-estar subjetivo do paciente constitui um importante parâmetro clínico na doença tanto primária quanto secundária. Na insuficiência suprarrenal primária, o desaparecimento da hiperpigmentação e a resolução das anormalidades eletrolíticas proporcionam indicadores valiosos de uma reposição adequada. O tratamento excessivo pode produzir manifestações da síndrome de Cushing, em adultos, e diminuição do crescimento linear, em crianças. Os níveis plasmáticos de ACTH podem ser utilizados para monitorar a terapia em pacientes com insuficiência suprarrenal primária; os níveis de ACTH pela manhã não devem estar suprimidos, porém devem ser < 100 pg/mL (22 pmol/L). Apesar de recomendadas por alguns endocrinologistas, as avaliações do perfil diário do cortisol com base em múltiplas amostras de sangue ou em determinações do cortisol livre na urina têm sido utilizadas com mais frequência como instrumentos de pesquisa do que como parte rotineira da prática clínica.

Com frequência, é preciso ajustar as doses-padrão de glicocorticoides, aumentando-as em pacientes que também estão tomando fármacos que aumentam a sua depuração metabólica (p. ex., fenitoína, barbitúricos ou rifampicina). É também necessário efetuar ajustes posológicos para compensar o estresse da doença intercorrente, e a orientação correta do paciente é essencial para a execução desses ajustes. Todos os pacientes com insuficiência suprarrenal devem utilizar uma pulseira ou um cordão de alerta médico, indicando o diagnóstico e as informações acerca de seu esquema de esteroides. Na presença de doença discreta, deve-se duplicar a dose de glicocorticoides. Os pacientes devem ser instruídos a entrar em contato com o seu médico se a ocorrência de náuseas e de vômitos impedir a retenção das medicações orais. O paciente e seus familiares também devem ser treinados para a administração parenteral de dexametasona (4 mg SC ou por via intramuscular) em caso de náuseas ou vômitos intensos que impeçam a administração oral dos medicamentos; em seguida, devem procurar assistência médica imediatamente. Com base em dados empíricos, em grande parte, as doses de glicocorticoides também são ajustadas quando o paciente com insuficiência suprarrenal é submetido a uma cirurgia eletiva ou

de emergência (Axelrod, 2003). Nessa circunstância, as doses são planejadas para aproximar-se da taxa de secreção máxima de cortisol de 200 mg/dia ou ultrapassá-la; um esquema-padrão consiste em hidrocortisona, 100 mg por via parenteral, a cada 8 h. Depois da cirurgia, a dose é reduzida à metade diariamente, até atingir os níveis de manutenção de rotina. Apesar de alguns dados sugerirem que esse grau de aumento da dose não é essencial para a sobrevivência, mesmo em uma cirurgia de grande porte, essa abordagem continua sendo a prática clínica adotada como padrão.

Hiperplasia suprarrenal congênita. Esse termo denota um grupo de distúrbios genéticos nos quais a atividade de uma das várias enzimas necessárias para a biossíntese dos glicocorticoides está deficiente. A produção comprometida de cortisol e a consequente falta de inibição por retroalimentação negativa levam a um aumento na liberação de ACTH. Em consequência, ocorre produção excessiva de outros esteroides de atividade hormonal, de localização proximal ao bloqueio enzimático na via esteroidogênica. A hiperplasia suprarrenal congênita (HSRC) abrange um espectro de distúrbios, cujo quadro clínico preciso, achados laboratoriais e tratamento dependem da enzima esteroidogênica deficiente.

Em torno de 90% dos pacientes, a HSRC resulta de mutações da CYP21 — a enzima responsável pela reação da 21-hidroilação (Figura 42-3). Clinicamente, os pacientes são divididos naqueles com HSRC clássica, que apresentam defeitos graves da atividade enzimática e que manifestam pela primeira vez o distúrbio durante a infância, e naqueles com HSRC não clássica, que se manifesta depois da puberdade, com sinais e sintomas de excesso leve de androgênios, como hirsutismo, amenorreia, infertilidade e acne. As pacientes com HSRC clássica, se não forem tratadas *in utero* com glicocorticoides, nascem frequentemente com genitália externa virilizada (pseudo-hermafroditismo feminino), devido à produção elevada de precursores androgênicos suprarrenais em estágios críticos da diferenciação sexual *in utero*. Os indivíduos do sexo masculino têm aspecto normal ao nascimento e, mais tarde, podem apresentar desenvolvimento precoce das características sexuais secundárias (puberdade precoce isosssexual). Em ambos os sexos, o crescimento linear é acelerado na infância, porém a altura do indivíduo fica reduzida em consequência do fechamento prematuro das epífises.

Um subgrupo de pacientes com HSRC clássica é incapaz de conservar normalmente o Na⁺ e, por isso, são descritos como “perdedores de sal”. Esses pacientes podem apresentar colapso cardiovascular secundário à depleção de volume. Em um esforço de evitar esses eventos que implicam risco de vida, particularmente em pacientes do sexo masculino de aspecto normal ao nascimento, muitos centros efetuam uma triagem de rotina de todos os recém-nascidos à procura de níveis elevados de 17-hidroxiprogesterona, o precursor esteroide imediato ao bloqueio enzimático.

Todos os pacientes com HSRC clássica necessitam de terapia de reposição com hidrocortisona ou com um congênera apropriado, e os que apresentam perda de sal também necessitam de reposição mineralocorticoide. A terapia tem por objetivo restaurar os níveis de hormônios esteroides fisiológicos para a faixa normal e suprimir o ACTH, anulando, dessa maneira, os efeitos da produção excessiva dos androgênios suprarrenais. A dose oral típica de hidrocortisona é de ~ 0,6 mg/kg/dia, em duas ou três doses fracionadas. O mineralocorticoide utilizado é o acetato de fludrocortisona (0,05-0,2 mg/dia). Muitos especialistas também administram sal de cozinha aos

lactentes (um quinto de uma colher de chá dissolvido na mamadeira, diariamente) até a criança ingerir alimentos sólidos. A terapia é orientada pelo ganho de peso e de altura, pelos níveis plasmáticos de 17-hidroxiprogesterona e pela pressão arterial. A elevação da atividade da renina plasmática sugere que o paciente está recebendo uma dose inadequada de mineralocorticoide. A súbita ocorrência de um estirão de crescimento linear frequentemente indica a supressão inadequada da hipófise e a secreção excessiva de androgênios, ao passo que a ausência de crescimento sugere tratamento excessivo com glicocorticoides.

A capacidade de detectar a HSRC clássica (deficiência de 21-hidroxilase) no período pré-natal tornou possível o tratamento dos fetos do sexo feminino afetados com glicocorticoides *in utero*, eliminando potencialmente a necessidade de cirurgia genital para corrigir a virilização da genitália externa. Para suprimir efetivamente a produção fetal de androgênios suprarrenais e a consequente virilização, a terapia com glicocorticoides (p. ex., dexametasona, em uma dose de 20 µg/kg/dia por via oral, administrada a mães de alto risco) deve ser iniciada antes de 10 semanas de gestação, antes que se possa estabelecer um diagnóstico definitivo de HSRC. Em seguida, são determinados o genótipo e o sexo do feto, e a terapia com esteroides é interrompida se o sexo for masculino, ou se houver pelo menos um alelo tipo selvagem para a 21-hidroxilase. Se o genótipo revelar um feto feminino acometido, a terapia com esteroides é mantida até o parto. Atualmente, um estudo em larga escala está sendo realizado para estabelecer se a exposição aos glicocorticoides possui consequências *in utero* e sobre o desenvolvimento. Até o momento, não foram observados quaisquer efeitos adversos sobre os marcos do desenvolvimento e sobre o desenvolvimento cognitivo; entretanto, um pequeno estudo piloto constatou um aumento da timidez e comportamento de internalização, cuja reavaliação será necessária no estudo clínico de maior porte. Os efeitos colaterais maternos potenciais consistem em hipertensão, ganho ponderal, edema e alterações do humor.

Usos terapêuticos em doenças não endócrinas. Em seguida, são apresentadas as aplicações importantes dos glicocorticoides em doenças que não acometem diretamente o eixo HHSR. Os distúrbios discutidos não são inclusivos; na verdade, ilustram os princípios que governam o uso dos glicocorticoides em doenças selecionadas para as quais esses fármacos são prescritos com mais frequência. A dose de glicocorticoides varia consideravelmente, dependendo da natureza e da gravidade do distúrbio subjacente. Por conveniência, são fornecidas doses aproximadas de um glicocorticoide representativo (geralmente prednisona). Essa escolha não reflete qualquer preferência de determinada preparação de glicocorticoide em relação a outros congêneres, tendo apenas um propósito ilustrativo.

Distúrbios reumáticos. Os glicocorticoides são amplamente utilizados no tratamento de uma variedade de distúrbios reumáticos e constituem a base do tratamento das doenças reumáticas e inflamatórias mais graves, como o lúpus eritematoso sistêmico, bem como de uma variedade de distúrbios vasculíticos, como a poliarterite nodosa, a granulomatose de Wegener, a síndrome de Chyrg-Strauss e a arterite de células gigantes. Para esses distúrbios mais graves, a dose inicial de glicocorticoides deve ser suficiente para suprimir rapidamente a doença e minimizar a lesão tecidual resultante. A princípio, utiliza-se frequentemente a prednisona (1 mg/kg/dia, em doses fracionadas),

em geral seguida de consolidação com uma dose única diária, com subsequente redução gradual até atingir uma dose mínima efetiva, determinada pelo quadro clínico.

Apesar de constituírem um importante componente do tratamento das doenças reumáticas, os glicocorticoides são frequentemente utilizados em associação com outros agentes imunossuppressores, como a ciclofosfamida e o metotrexato, que oferecem um melhor controle a longo prazo do que os esteroides isoladamente. A exceção é a arterite de células gigantes, para a qual os glicocorticoides continuam sendo superiores a outros fármacos. É preciso ter cautela no uso dos glicocorticoides em algumas formas de vasculite (p. ex., poliarterite nodosa), nas quais as infecções subjacentes por vírus da hepatite podem desempenhar um papel patogênico. Embora os glicocorticoides estejam indicados para esses casos, existe pelo menos uma preocupação teórica de que esses fármacos possam complicar a evolução da infecção viral ao suprimir o sistema imune. Para facilitar a redução gradual do fármaco e/ou a substituição por esquemas de tratamento em dias alternados, os glicocorticoides de ação intermediária, como a prednisona e a metilprednisolona, são geralmente preferidos aos esteroides de ação mais longa, como a dexametasona.

Na artrite reumatoide, devido aos efeitos colaterais graves e debilitantes associados a seu uso crônico, os glicocorticoides são empregados como agentes estabilizadores para a doença progressiva que não responde aos tratamentos de primeira linha, como fisioterapia e agentes anti-inflamatórios não esteroides. Nesse caso, os glicocorticoides proporcionam alívio até que outros fármacos antirreumáticos de ação mais lenta, como o metotrexato ou os agentes direcionados para o fator de necrose tumoral, exerçam seus efeitos. A dose inicial típica é de 5-10 mg de prednisona ao dia. Na presença de exacerbação aguda, podem ser utilizadas doses mais altas de glicocorticoides (tipicamente, 20-40 mg/dia de prednisona ou equivalente), com rápida redução subsequente da dose. Não se procura obter um alívio completo dos sintomas, e o efeito sintomático de pequenas reduções na dose (reduções de talvez 1 mg/dia de prednisona, a cada 2-3 semanas) deve ser testado com frequência, ao passo que a terapia concomitante com outras medidas é continuada, a fim de manter a menor dose possível de prednisona. Alternativamente, os pacientes com sintomatologia significativa limitada a uma ou a algumas articulações podem ser tratados com injeções intra-articulares de esteroides. Dependendo do tamanho da articulação, as doses típicas são de 5-20 mg de acetato de triancinolona ou seu equivalente.

Nas doenças articulares degenerativas não inflamatórias (p. ex., osteoartrite) ou em uma variedade de síndromes de dor regional (p. ex., tendinite ou bursite), os glicocorticoides podem ser administrados por injeção local para o tratamento das exacerbações episódicas da doença. É importante utilizar um glicocorticoide que não exija bioativação (p. ex., prednisolona, em vez da prednisona) e minimizar a frequência de administração local de esteroides, sempre que possível. No caso de injeções intra-articulares repetidas de esteroides, observa-se uma incidência significativa de destruição articular indolor, lembrando a artropatia de Charcot. Recomenda-se que as injeções intra-articulares sejam aplicadas em intervalos de pelo menos 3 meses para minimizar as complicações.

Doenças renais. Os pacientes com síndrome nefrótica secundária à doença por lesão mínima geralmente respondem de modo satisfatório à esteroidoterapia, e os glicocorticoides constituem, claramente, o tratamento de primeira linha para adultos e crianças. As doses diárias iniciais de prednisona são de 1-2 mg/kg durante 6 semanas, seguidas de redução gradual da dose durante 6-8 semanas, embora nefrologistas recomendem uma terapia em dias alternados. São observadas evidências objetivas de resposta, como diminuição da

proteinúria, em 2-3 semanas em 85% dos pacientes, e > 95% dos pacientes apresentam remissão em 3 meses. Com frequência, a interrupção da terapia com esteroides é complicada pela recidiva da doença, que se manifesta na forma de proteinúria recorrente. Os pacientes que sofrem recidivas repetidas são denominados *resistentes* aos esteroides e, com frequência, tratados com outros agentes imunossuppressores, como a azatioprina ou a ciclofosfamida. Os pacientes com doença renal secundária ao lúpus eritematoso sistêmico também são submetidos a uma prova terapêutica com glicocorticoides.

Os estudos com outras formas de doença renal, como a glomerulonefrite membranosa e membranoproliferativa e a esclerose focal, forneceram dados divergentes sobre o papel dos glicocorticoides. Na prática clínica, os pacientes com esses distúrbios frequentemente são submetidos a uma prova terapêutica com glicocorticoides, acompanhada de cuidadosa monitoração dos índices laboratoriais de resposta. No caso da glomerulonefrite membranosa, muitos nefrologistas recomendam uma prova terapêutica com glicocorticoides em dias alternados, durante 8-10 semanas (p. ex., prednisona, 120 mg em dias alternados), seguida de um período de redução gradual da dose de 1-2 meses.

Doença alérgica. O início de ação dos glicocorticoides é tardio nas doenças alérgicas, e os pacientes que apresentam reações alérgicas graves, como anafilaxia, necessitam de terapia imediata com epinefrina. As manifestações das doenças alérgicas de duração limitada — como febre do feno, doença do soro, urticária, dermatite de contato, reações medicamentosas, picadas de abelha e edema angioneurótico — podem ser suprimidas com doses adequadas de glicocorticoides, administradas como suplementos da terapia primária. Na presença de doença grave, os glicocorticoides por via intravenosa (metilprednisolona, 125 mg IV, a cada 6 h, ou equivalente) são apropriados. Na doença menos grave, os anti-histamínicos constituem os fármacos de escolha. Na rinite alérgica, os esteroides intranasais são atualmente considerados como os fármacos de escolha por muitos especialistas.

Asma brônquica e outras afecções pulmonares. Com frequência, são utilizados corticosteroides na asma brônquica (Capítulo 36). Embora esses fármacos sejam algumas vezes empregados na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), particularmente quando há alguma evidência de doença obstrutiva reversível, os dados que sustentam a eficácia dos corticosteroides são muito menos convincentes do que para a asma brônquica. O uso aumentado de corticosteroides na asma reflete o reconhecimento cada vez maior do papel da inflamação na imunopatogenia desse distúrbio. Nas crises asmáticas graves, que exigem hospitalização, é essencial o tratamento com glicocorticoides por via parenteral, em altas doses. Algumas vezes, o alívio sintomático é muito rápido; entretanto, o início de uma resposta mantida pode levar até 6-12 h. A administração intravenosa de 60-120 mg de metilprednisolona (ou equivalente), a cada 6 h, é utilizada inicialmente, seguida de doses orais diárias de prednisona (30-60 mg), até obter a resolução da crise aguda. Em seguida, a dose é reduzida de modo gradual, com suspensão planejada para 10 dias a 2 semanas após o início da esteroidoterapia. Em geral, os pacientes podem ser tratados subsequentemente com seu esquema clínico anterior.

As exacerbações agudas menos graves da asma (bem como as exacerbações agudas da DPOC) são frequentemente tratadas com ciclos de glicocorticoides orais de curta duração. Nos pacientes adultos, são administrados 30-60 mg de prednisona ao dia, durante 5 dias; além disso, pode ser necessária uma semana adicional de terapia com doses mais baixas. Com a resolução da exacerbação aguda, os glicocorticoides podem ser, em geral, reduzidos rapidamente, sem quaisquer efeitos deletérios significativos. Em geral, qualquer supressão da função renal se dissipa em 1-2 semanas. No tratamento da asma brônquica crônica grave (ou, com menos fre-

quência, da DPOC), que não é controlada por outras medidas, pode ser necessária a administração a longo prazo de glicocorticoides. À semelhança de outros usos de longo prazo desses agentes, administra-se a menor dose efetiva, devendo-se ter cuidado quando se tenta a suspensão do fármaco. Tendo em vista os riscos do tratamento a longo prazo com glicocorticoides, é particularmente importante documentar evidências objetivas de uma resposta (p. ex., melhora nas provas de função pulmonar). Além disso, esses riscos estabelecem que a terapia a longo prazo com glicocorticoides seja reservada para pacientes que não conseguiram responder a esquemas adequados de outras medicações (Capítulo 36).

Em muitos pacientes, os esteroides inalados (ver Quadro 42-4) podem reduzir a necessidade de corticosteroides orais ou substituí-los por completo. Muitos médicos preferem os glicocorticoides inalados à teofilina oral previamente recomendada no tratamento de crianças com asma de gravidade moderada, em parte devido à toxicidade comportamental associada à administração crônica de teofilina. A biodisponibilidade oral dos corticosteroides inalados varia consideravelmente; entretanto, quando utilizados de acordo com as recomendações, os glicocorticoides inalados mostram-se efetivos na redução da hiper-reatividade brônquica, com menos tendência a suprimir a função suprarrenal em comparação com os glicocorticoides orais. Pode-se verificar o desenvolvimento de dissonia ou candidíase orofaríngea, porém a incidência desses efeitos colaterais pode ser consideravelmente reduzida por meio de manobras que diminuam o depósito do fármaco na cavidade oral, como, por exemplo, o uso de espaçadores ou limpeza da boca ou administração de corticosteroides com baixa biodisponibilidade oral. Por exemplo, a ciclesonida e o dipropionato de beclometasona são compostos inativos, que são ativados no local por esterases pulmonares; em consequência, têm menos tendência a afetar adversamente a cavidade oral (Derendorf e cols., 2006). O estado de uso dos glicocorticoides na terapia da asma é discutido no Capítulo 36.

Os glicocorticoides no período pré-natal são frequentemente utilizados em caso de trabalho de parto prematuro, diminuindo a incidência da síndrome da distrição respiratória, hemorragia intraventricular e morte de recém-nascidos com parto prematuro. A betametasona (12 mg IM, a cada 24 h, para um total de duas doses) ou a dexametasona (6 mg IM, a cada 12 h, para quatro doses) são administradas a mulheres com sinais definitivos de trabalho de parto prematuro entre 26 e 34 semanas de gestação (Roberts e Dalziel, 2006). Devido às evidências de diminuição do peso ao nascer e ocorrência de supressão suprarrenal em lactentes cujas mães receberam ciclos repetidos de glicocorticoides, deve-se administrar apenas um único ciclo de glicocorticoides.

Doenças infecciosas. Embora o uso dos glicocorticoides imunossuppressores nas doenças infecciosas possa parecer paradoxal, existe um número limitado de condições para as quais estão indicados na terapia de patógenos infecciosos específicos. Um exemplo notável desses efeitos benéficos é observado em pacientes com Aids que apresentam pneumonia por *Pneumocystis carinii* e hipoxia moderada a grave; a adição de glicocorticoides ao esquema antibiótico aumenta a oxigenação e diminui a incidência de insuficiência respiratória e mortalidade. De forma semelhante, os glicocorticoides diminuem claramente a incidência de comprometimento neurológico de longo prazo associado à meningite por *Haemophilus influenzae* tipo B em lactentes e crianças com ≥ 2 meses de idade.

O uso de glicocorticoides no choque séptico é objeto de controvérsia de longa duração em medicina (Sprung e cols., 2008). Doses suprafisiológicas de glicocorticoides têm sido utilizadas de modo rotineiro como terapia adjuvante em indivíduos com choque séptico associado à bacteriemia por microrganismos gram-negativos, até o reconhecimento de que a terapia com glicocorticoides

em doses suprafisiológicas aumenta, na realidade, a taxa de mortalidade. Estudos subsequentes examinaram então o benefício de doses ligeiramente mais baixas de glicocorticoides (p. ex., 100 mg de hidrocortisona, a cada 8 h) administradas a pacientes no início da evolução de sua doença. Em um estudo clínico multicêntrico, randomizado e controlado por placebo, foram observados efeitos benéficos da hidrocortisona associada a fludrocortisona apenas nos indivíduos com insuficiência suprarrenal, determinada pelo teste de estimulação rápida com cosintropina. Embora um segundo estudo de grande porte utilizando apenas hidrocortisona não tenha demonstrado qualquer efeito benéfico, independentemente do estado da suprarrenal, as diretrizes atuais sugerem que a hidrocortisona seja usada em pacientes adultos com choque séptico, cuja pressão arterial não responde adequadamente a líquidos e vasopressores (Dellinger e cols., 2008).

Doenças oculares. A farmacologia ocular, incluindo alguma consideração sobre o uso dos glicocorticoides, é discutida no Capítulo 64. Com frequência, os glicocorticoides são utilizados para suprimir a inflamação do olho, podendo preservar a visão, quando utilizados apropriadamente. São administrados topicamente para as doenças do olho externo e do segmento anterior, atingindo concentrações terapêuticas no humor aquoso após instilação no saco conjuntival. Para as doenças do segmento posterior, é necessária a sua administração sistêmica ou por injeção intraocular. Em geral, o uso ocular de glicocorticoides deve ser supervisionado por um oftalmologista.

A prescrição típica consiste em solução de fosfato sódico de dexametasona a 0,1% (oftálmica), 2 gotas no saco conjuntival, a cada 4 h, enquanto o indivíduo está acordado, e pomada de fosfato sódico de dexametasona a 0,05% (oftálmica) ao deitar. Para a inflamação do segmento posterior, são administradas doses típicas de 30 mg de prednisona ou equivalente por via oral, diariamente, em doses fracionadas.

Com frequência, a terapia tópica com glicocorticoides aumenta a pressão intraocular nos olhos normais e exacerba a hipertensão intraocular em pacientes com glaucoma antecedente. O glaucoma nem sempre é reversível com a interrupção da terapia com glicocorticoides. Deve-se monitorar a pressão intraocular quando se aplicam glicocorticoides ao olho por um período > 2 semanas.

A administração tópica de glicocorticoides a pacientes com conjuntivite bacteriana, viral ou fúngica pode mascarar as evidências de progressão da infecção até perda irreversível da visão. Os glicocorticoides estão contraindicados para a ceratite do herpes simples, visto que a progressão da doença pode levar à turvação irreversível da córnea. Os esteroides tópicos não devem ser utilizados no tratamento de lacerações mecânicas e escoriações do olho, visto que eles retardam a cicatrização e promovem o desenvolvimento e a disseminação da infecção.

Doenças cutâneas. Os glicocorticoides mostram-se notavelmente eficazes no tratamento de uma ampla variedade de dermatoses inflamatórias. Em consequência, dispõe-se de um grande número de preparações e concentrações diferentes de glicocorticoides tópicos com potências variadas. Um esquema típico para uma erupção eczematosa consiste em pomada de hidrocortisona a 1%, aplicada localmente, 2 vezes/dia. A eficiência aumenta com a aplicação do esteroide tópico sob uma película oclusiva, como curativo de plástico; infelizmente, o risco de absorção sistêmica também é aumentado pelos curativos oclusivos, podendo representar um problema significativo quando são aplicados glicocorticoides mais potentes à pele inflamada. Os glicocorticoides são administrados por via sistêmica para episódios graves de distúrbios dermatológicos agudos, bem como para exacerbações de distúrbios crônicos. Nessas situações, a dose habitual é de 40 mg/dia de prednisona. A administração

sistêmica de esteroides pode salvar a vida do paciente com pênfigo, podendo ser necessário o uso de doses diárias de até 120 mg de prednisona. O Capítulo 65 fornece uma discussão mais pormenorizada do tratamento das doenças cutâneas.

Doenças gastrintestinais. A terapia com glicocorticoides está indicada para pacientes selecionados com doença intestinal inflamatória (colite ulcerativa crônica e doença de Crohn; Capítulo 47). Os pacientes que não conseguem responder a uma abordagem mais conservadora (*i.e.* repouso, dieta e sulfassalazina) podem beneficiar-se dos glicocorticoides; os esteroides são mais úteis para as exacerbações agudas. Na colite ulcerativa leve, pode-se administrar hidrocortisona (100 mg) na forma de enema de retenção, com efeitos benéficos. Nas exacerbações agudas mais graves, administra-se frequentemente prednisona por via oral (10-30 mg/dia). Para pacientes gravemente doentes — com febre, anorexia, anemia e comprometimento do estado nutricional —, devem-se utilizar doses mais altas (40-60 mg de prednisona ao dia). Podem ocorrer complicações importantes da colite ulcerativa ou doença de Crohn, apesar da terapia com glicocorticoides, e estes fármacos podem mascarar os sinais e sintomas de determinadas complicações, como perfuração intestinal e peritonite.

A budesonida, um glicocorticoide sintético altamente potente, que é inativado pelo metabolismo hepático de primeira passagem, exibe efeitos colaterais sistêmicos diminuídos que estão comumente associados ao uso de glicocorticoides. A administração oral de budesonida em cápsulas de liberação prolongada 9 mg/dia) facilita a liberação do fármaco no íleo e no cólon ascendente; o fármaco também tem sido utilizado como enema de retenção no tratamento da colite ulcerativa.

Doenças hepáticas. O uso de corticosteroides na doença hepática tem sido altamente controvertido. Os glicocorticoides são claramente benéficos na hepatite autoimune, em que até 80% dos pacientes exibem remissão histológica quando tratados com prednisona (dose inicial de 40-60 mg/dia, com redução gradual para uma dose de manutenção de 7,5-10 mg/dia após queda dos níveis séricos de transaminases). O papel dos corticosteroides na hepatopatia alcoólica não está totalmente definido; a metanálise mais recente dos relatos anteriormente publicados não conseguiu estabelecer um papel benéfico dos corticosteroides, mesmo em pacientes com doença grave (Rambaldi e cols., 2008). São necessários estudos adicionais para confirmar ou refutar o papel dos esteroides nesse contexto. Na presença de doença hepática grave, deve-se utilizar a prednisolona, ao invés da prednisona, visto que esta última exige a sua conversão hepática para se tornar ativa.

Neoplasias malignas. Os glicocorticoides são utilizados na quimioterapia da leucemia linfocítica aguda e dos linfomas, em virtude de seus efeitos antilinfocíticos. Com mais frequência, os glicocorticoides constituem um dos componentes da quimioterapia de combinação administrada em protocolos programados. Antes, os glicocorticoides eram utilizados com frequência no contexto da hipercalemia dos processos malignos; todavia, hoje, a terapia preferida inclui agentes mais efetivos, como os bifosfonatos.

Edema cerebral. Os corticosteroides são valiosos na redução ou na prevenção do edema cerebral associado a parasitos e neoplasias, particularmente as que são metastáticas. Embora sejam frequentemente utilizados no tratamento do edema cerebral causado por traumatismo ou acidentes vasculares encefálicos, os estudos clínicos controlados não apoiam o seu uso nessas situações.

Outras doenças e condições. Sarcoidose. Os corticosteroides constituem a terapia indicada para pacientes com sintomas debilitantes ou formas de sarcoidose que comportam risco de vida. Os pacientes

com comprometimento pulmonar grave são tratados com 10-20 mg de prednisona ao dia ou com uma dose equivalente de esteroides alternativos para induzir remissão. Podem ser necessárias doses mais altas para o tratamento de outras formas dessa doença. As doses de manutenção, que frequentemente são necessárias por longos períodos de tempo, podem ser baixas, de apenas 5 mg/dia de prednisona. Esses pacientes, como todos aqueles que necessitam de terapia crônica com glicocorticoides em doses que ultrapassam a taxa de produção diária normal, correm risco aumentado de tuberculose secundária; por isso, os pacientes com reação tuberculínica positiva ou com outras evidências de tuberculose devem receber terapia antituberculosa profilática.

Trombocitopenia. Na trombocitopenia, a prednisona (0,5 mg/kg) é utilizada para diminuir a tendência ao sangramento. Nos casos mais graves, bem como para o início do tratamento da trombocitopenia idiopática, são administradas doses diárias de prednisona (1-1,5 mg/kg). Os pacientes com trombocitopenia idiopática refratária podem responder à terapia com glicocorticoides em pulsos, em altas doses.

Destruição autoimune dos eritrócitos. Os pacientes com destruição autoimune dos eritrócitos (*i.e.* anemia hemolítica com teste de Coombs positivo) são tratados com prednisona (1 mg/kg/dia). Na presença de hemólise grave, podem ser administradas doses mais altas, com redução gradual à medida que a anemia for melhorando. Podem ser necessárias pequenas doses de manutenção durante vários meses nos pacientes que respondem ao tratamento.

Transplante de órgãos. No transplante de órgãos, são administradas altas doses de prednisona (50-100 mg) por ocasião da cirurgia de transplante, em associação com outros agentes imunossupressores, e a maioria dos pacientes é mantida com um esquema de manutenção que inclui doses mais baixas de glicocorticoides (Capítulo 35). Para alguns transplantes de órgãos sólidos (*p. ex.*, pâncreas), os protocolos que suspendem precocemente os corticosteroides depois do transplante ou aqueles que os evitam por completo estão se tornando cada vez mais comuns (Meier-Kriesche e cols., 2006).

Lesão da medula espinal. Uma metanálise de vários estudos clínicos controlados e randomizados (Bracken, 2002) demonstrou uma redução significativa dos defeitos neurológicos em pacientes com lesão aguda da medula espinal, tratados 8 h após a lesão com grandes doses de succinato sódico de metilprednisolona (30 mg/kg no início, sendo esta dose seguida de infusão de 5,4 mg/kg por hora durante 23 h). Em um estudo clínico, foi constatada uma melhora superior com um esquema de 24 h adicionais de tratamento. A capacidade dos corticosteroides nessas altas doses de diminuir a lesão neurológica pode refletir a inibição da lesão celular mediada por radicais livres, como a que ocorre após isquemia e reperfusão. Os efeitos colaterais potenciais consistem em aumento da suscetibilidade à infecção e outras complicações afins.

Aplicações diagnósticas dos esteroides adrenocorticais

Além de seus usos terapêuticos, a dexametasona é utilizada como agente de primeira linha para o diagnóstico de hipercortisolismo e sua diferenciação das causas diferentes de síndrome de Cushing (Arnaldi e cols., 2003).

Para estabelecer se um paciente com manifestações clínicas sugestivas de hipercortisolismo apresenta evidências bioquímicas de aumento da biossíntese de cortisol, foi planejado um teste de supressão com dexametasona durante a noite. Os pacientes recebem 1 mg de dexametasona por via oral às 23 h, e determina-se o nível de cortisol na manhã seguinte, às 8 h. A supressão do cortisol plasmático para $< 1,8 \mu\text{g/dL}$ sugere fortemente a ausência de síndrome de Cushing. Determinados fármacos, como os barbitúricos, que aumentam o metabolismo da dexametasona, ou fármacos (estrogênios) ou

condições (gravidez) que aumentam as concentrações da globulina de ligação dos corticosteroides podem interferir na supressão e comprometer o teste. O teste de supressão formal com dexametasona é utilizado no diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing bioquimicamente documentada. Após a determinação dos níveis basais de cortisol durante 48 h, administra-se dexametasona (0,5 mg, a cada 6 h) por via oral, durante 48 h. Essa dose suprime acentuadamente os níveis de cortisol nos indivíduos normais, inclusive naqueles que apresentam elevações inespecíficas do cortisol, devido à obesidade ou estresse, porém não suprime os níveis em pacientes portadores de síndrome de Cushing. Na fase do teste com dose alta, são administrados 2 mg de dexametasona por via oral, a cada 6 h, durante 48 h. Os pacientes com síndrome de Cushing dependente da hipófise (*i.e.* doença de Cushing) geralmente respondem com diminuição dos níveis de cortisol. Por outro lado, os pacientes com produção ectópica de ACTH ou com tumores adrenocorticais geralmente não exibem uma redução dos níveis de cortisol. Apesar dessas generalidades, a dexametasona pode suprimir os níveis de cortisol em alguns pacientes com produção ectópica de ACTH, particularmente naqueles com tumores, como carcinoides brônquicos, e muitos especialistas preferem utilizar o cateterismo do seio petroso inferior após a administração de CRH para efetuar essa distinção.

INIBIDORES DA BIOSÍNTESE E DA AÇÃO DOS ESTERÓIDES ADRENOCORTICAIS

O hipercortisolismo com sua consequente morbidade e mortalidade é mais frequentemente causado por adenomas de corticotropos que produzem ACTH em excesso (doença de Cushing) ou por tumores adrenocorticais ou hiperplasia bilateral que produzem cortisol em excesso (síndrome de Cushing). Com menos frequência, o hipercortisolismo pode resultar de carcinomas adrenocorticais ou de tumores com produção ectópica de ACTH ou de RH. Embora a cirurgia seja o tratamento de escolha, ela nem sempre é efetiva, tornando-se necessária uma terapia adjuvante com inibidores da esteroidogênese (Biller e cols., 2008). Nesses contextos, o cetoconazol, a metirapona, o etomidato e o mitotano são clinicamente úteis. O cetoconazol, o etomidato e o mitotano são discutidos mais detalhadamente em outros capítulos. Todos esses agentes estão associados ao risco comum de precipitar insuficiência suprarrenal aguda; por isso, devem ser utilizados nas doses apropriadas, devendo-se monitorar cuidadosamente o estado do eixo HHSR do paciente. Os agentes que atuam como antagonistas dos receptores de glicocorticoides (antiglicocorticoides) são discutidos mais adiante, neste capítulo, e os antagonistas dos mineralocorticoides são considerados no Capítulo 25.

Cetoconazol. O cetoconazol é um agente antifúngico, e esta ação continua sendo o seu papel clínico mais importante (Capítulo 57). Em doses superiores àquelas empregadas na terapia antifúngica, o cetoconazol atua como inibidor efetivo da esteroidogênese suprarrenal e gonadal, principalmente em virtude da inibição da atividade da CYP17 (17 α -hidroxilase). Em doses ainda mais altas, o cetoconazol também inibe a CYP11A1, bloqueando efetivamente a esteroidogênese em todos os tecidos esteroidogênicos primários.

O cetoconazol constitui o inibidor mais bem tolerado e mais efetivo da biossíntese dos hormônios esteroides em pacientes com hiper-cortisolismo. Na maioria dos casos, é necessário um esquema posológico de 600-800 mg/dia (em duas doses fracionadas), e alguns pacientes podem necessitar de até 1.200 mg/dia, em duas a três doses. Os efeitos colaterais consistem em disfunção hepática, que inclui desde elevações assintomáticas dos níveis de transaminases até lesão hepática grave. O potencial de interação do cetoconazol com isoformas da CYP pode levar a interações medicamentosas de consequências graves (Capítulo 6). São necessários estudos adicionais para definir o papel preciso do cetoconazol no tratamento clínico de pacientes com produção excessiva de hormônios esteroides, e o FDA não aprovou o uso do cetoconazol para essa indicação.

Metirapona. A metirapona é um inibidor relativamente seletivo da CYP11B1 (11 β -hidroxilase), que converte o 11-desoxicortisol em cortisol na reação terminal da via de biossíntese dos glicocorticoides. Em virtude dessa inibição, a biossíntese do cortisol encontra-se acentuadamente afetada, e ocorre um grande aumento dos níveis de precursores esteroides (por exemplo, 11-desoxicortisol). Embora a biossíntese da aldosterona também esteja comprometida, os níveis elevados de 11-desoxicortisol mantém as funções dependentes dos mineralocorticoides. Em um teste diagnóstico de todo o eixo HHSR, administra-se metirapona (30 mg/kg, com dose máxima de 3 g) por via oral à meia-noite, com um lanche, e determinam-se os níveis plasmáticos de cortisol e de 11-desoxicortisol na manhã seguinte, às 8 h. A obtenção de um nível plasmático de cortisol de < 8 μ g/dL confirma a inibição adequada da CYP11B1; nesse contexto, um nível de 11-desoxicortisol de < 7 μ g/dL é altamente sugestivo de comprometimento da função hipotalâmico-hipofisária-suprarrenal. A obtenção de uma resposta anormal não identifica o local do defeito; pode haver comprometimento da liberação hipotalâmica de CRH, da produção de ACTH ou da capacidade de biossíntese da suprarrenal. Algumas autoridades evitam o teste noturno da metirapona em pacientes ambulatoriais que, se acredita, tenham uma probabilidade razoável de comprometimento da função do eixo HHSR, visto que existe algum risco de precipitar uma insuficiência suprarrenal aguda. Outros acreditam que a capacidade de avaliar todo o eixo HHSR com um teste relativamente fácil justifica a realização do teste da metirapona em pacientes ambulatoriais.

A metirapona também é utilizada para diagnosticar pacientes com síndrome de Cushing que respondem equivocadamente ao teste de supressão formal com dexametasona. Os pacientes que apresentam síndrome de Cushing dependente da hipófise exibem uma resposta normal, ao passo que aqueles com secreção ectópica de ACTH não apresentam alterações nos níveis de ACTH ou de 11-desoxicortisol.

Terapeuticamente, a metirapona tem sido utilizada no tratamento do hiper-cortisolismo resultante de neoplasias suprarrenais ou de tumores com produção ectópica de ACTH. A supressão máxima da esteroidogênese exige doses de 4 g/dia. Com mais frequência, a metirapona é utilizada como terapia adjuvante em pacientes submetidos à irradiação da hipófise, ou em combinação com outros agentes que inibem a esteroidogênese. Nesse contexto, administra-se uma dose de 500-750 mg, 3 ou 4 vezes/dia. O uso da metirapona no tratamento da síndrome de Cushing secundária à hipersecreção hipofisária de ACTH é mais controverso. A administração crônica de metirapona pode causar hirsutismo, em decorrência da síntese aumentada de androgênios suprarrenais proximalmente ao bloqueio enzimático, bem como hipertensão, que resulta dos níveis elevados de 11-desoxicortisol. Outros efeitos colaterais incluem náuseas, cefaleia, sedação e exantema.

Etomidato. O etomidato, um imidazol substituído utilizado principalmente como agente anestésico e sedativo, inibe a secreção de cortisol em doses sub-hipnóticas, principalmente através da inibição da atividade da CYP11B1. É administrado por via intravenosa e tem sido utilizado sem indicação na bula para o tratamento do hiper-cortisolismo, quando há necessidade de um rápido controle em um paciente que não pode tomar medicação por via oral. Um grupo de consenso internacional recomenda a administração do etomidato em injeção intravenosa direta de 0,03 mg/kg, seguida de infusão de 0,1 mg/kg por hora, até um máximo de 0,3 mg/kg por hora (Biller e cols., 2008).

Mitotano. O mitotano (o,p'-DDD) é um agente adrenocorticolítico utilizado no tratamento do carcinoma adrenocortical inoperável. Sua ação citolítica deve-se à sua conversão metabólica em cloreto de acila reativo pelas CYP mitocondriais suprarrenais e reatividade subsequente com proteínas celulares. Em alguns centros, tem sido utilizado para o controle a longo prazo do hiper-cortisolismo. As doses administradas variam de 0,5-3, 3 vezes/dia. O início de sua ação leva várias semanas a meses, e os principais efeitos tóxicos consistem em distúrbios GI e ataxia.

Aminoglutetimida. A aminoglutetimida (α -etil-p-aminofenilglutarimida) inibe principalmente a CYP11A1, que catalisa a etapa inicial e limitadora de velocidade na biossíntese de todos os esteroides fisiológicos e também inibe a CYP11B1 e a CYP19 (aromatase). Em consequência, ocorre comprometimento na produção de todas as classes de hormônios esteroides. Embora tenha sido usada outrora no tratamento do hiper-cortisolismo e câncer avançado de mama e de próstata, a aminoglutetimida foi recentemente retirada do mercado pelo seu fabricante e não está mais disponível.

Trilostano. O trilostano (4 α ,5 α ,17 β)-4-5-epoxi-3,17-diidroxiandro-2-eno-2-carbonitrila, um inibidor competitivo da 3 β -hidroxiesteroide desidrogenase tipo II (Figura 42-3), também interfere na síntese dos hormônios, tanto suprarrenais quanto gonadais, porém é mais efetivo em cães do que nos seres humanos. Por esse motivo, o trilostano não é utilizado em seres humanos, porém ainda tem aplicação em medicina veterinária.

ANTIGLICOCORTICOIDES

Os antagonistas do receptor de progesterona, a *mifepristona* (RU-486; 11 β -[p-dimetilamino]fenil]-17 β -hidroxi-17-(1-propinil)estra-4,9-dien-3-ona) recebeu considerável atenção, em virtude de seu uso como antiprogestogênio capaz de interromper precocemente a gravidez (Capítulo 66). Em doses mais altas, a mifepristona também inibe o GR, bloqueando a regulação do eixo HHSR por retroalimentação e aumentando secundariamente os níveis de ACTH endógeno e de cortisol. Em virtude de sua capacidade de inibir a ação dos glicocorticoides, a mifepristona também tem sido estudada como agente terapêutico potencial em um pequeno número de pacientes com hiper-cortisolismo (Johanssen e Allolio, 2007). Na atualidade, o seu uso para essa finalidade é considerado como pesquisa e limita-se a pacientes com causas inoperáveis de excesso de cortisol que não responderam a outros fármacos.

Os glicocorticoides são administrados em múltiplas formulações (p. ex., oral, parenteral e tópica) para distúrbios que compartilham uma base inflamatória ou imune. Com exceção dos pacientes que recebem terapia de reposição para a insuficiência suprarrenal, os glicocorticoides não são específicos nem curativos, porém paliativos, em virtude de suas ações anti-inflamatórias e imunossupressoras. Tendo em vista o número e a gravidade dos efeitos colaterais potenciais, a decisão quanto à instituição de terapia com glicocorticoides sempre exige uma cuidadosa análise dos riscos e benefícios relativos para cada paciente. Uma vez iniciada a terapia, deve-se estabelecer a dose mínima necessária para obter determinado efeito terapêutico por ensaio e erro, sendo necessário efetuar uma reavaliação periódica à medida que a atividade da doença subjacente se modifica, ou quando surgem complicações da terapia. A administração de uma dose única de glicocorticoides, mesmo quando grande, é praticamente desprovida de efeitos prejudiciais, e um ciclo de terapia de curta duração (até 1 semana) tem pouca probabilidade de causar qualquer prejuízo na ausência de contraindicações específicas. À medida que a duração da terapia com glicocorticoides aumenta e se estende por mais de 1 semana, os efeitos adversos aumentam, estando relacionados com o tempo e a dose. A interrupção abrupta dos glicocorticoides após terapia prolongada está associada ao risco de insuficiência suprarrenal, devido à supressão do eixo HHSR, podendo ser fatal.

BIBLIOGRAFIA

Allolio B, Arlt W. DHEA treatment: Myth or reality? *Trends Endocrinol Metab*, **2002**, 341:288–294.

Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, *et al.* Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: A consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*, **2003**, 88:5593–5602.

Axelrod L. Perioperative management of patients treated with glucocorticoids. *Endocrinol Metab Clin North Am*, **2003**, 32:367–383.

Bale TL, Vale W. CRF and CRF receptors: role in stress responsiveness and other behaviors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, **2004**, 44:525–557.

Bray PJ, Cotton RG. Variations of the human glucocorticoid receptor gene (NR3C1): pathological and in vitro mutations and polymorphisms. *Hum Mutat*, **2003**, 21:557–568.

Billir BM, Grossman AB, Stewart PM, *et al.* Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: A consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*, **2008**, 93:2454–2462.

Bracken MB. Steroids for acute spinal cord injury. *Cochrane Database Syst Rev*, **2002**, CD001046.DOI: 10.1002/14651858.CD001046.

Carey RM. The changing clinical spectrum of adrenal insufficiency. *Ann Intern Med*, **1997**, 127:1103–1105.

Chang AY, Ghayee HK, Auchus RJ. Dehydroepiandrosterone replacement therapy—panacea, snake oil, or a bit of both? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, **2008**, 4:442–443.

Charmandari E, Kino T, Ichijo T, Chrousos GP. Generalized glucocorticoid resistance: Clinical aspects, molecular mechanisms,

and implications of a rare genetic disorder. *J Clin Endocrinol Metab*, **2008**, 93:1563–1572.

Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med*, **1995**, 332: 1351–1362.

Clark AJ, Metherell LA, Cheetham ME, Huebner A. Inherited ACTH insensitivity illuminates the mechanisms of ACTH action. *Trends Endocrinol Metab*, **2005**, 16:451–457.

Coursin DB, Wood KE. Corticosteroid supplementation for adrenal insufficiency. *JAMA*, **2002**, 287:236–240.

De Bosscher K, Vanden Berghe W, Haegeman G. The interplay between the glucocorticoid receptor and nuclear factor- κ B or activator protein-1: Molecular mechanisms for gene repression. *Endocr Rev*, **2003**, 24:488–522.

Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*, **2008**, 36: 296–327.

Derendorf H, Nave R, Drollmann A, *et al.* Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma. *Eur Respir J*, **2006**, 28:1042–1050.

Derijk RH, van Leeuwen N, Klok MD, Zitman FG. Corticosteroid receptor-gene variants: Modulators of the stress-response and implications for mental health. *Eur J Pharmacol*, **2008**, 585:492–501.

Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress system—organization, physiology and immunoregulation. *Neuroimmunomodulation*, **2006**, 13:257–267.

Farooki IS, Keogh JM, Yeo GSH, *et al.* Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med*, **2003**, 348:1085–1095.

Farooqi IS, Volders K, Stanhope R, *et al.* Hyperphagia and early-onset obesity due to a novel homozygous missense mutation in prohormone convertase 1/3. *J Clin Endocrinol Metab*, **2007**, 92:3369–3373.

Gross KL, Cidlowski JA. Tissue-specific glucocorticoid action: A family affair. *Trends Endocrinol Metab*, **2008**, 19:331–339.

Hammer F, Stewart PM. Cortisol metabolism in hypertension. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, **2006**, 20:337–353.

Hochberg Z, Pacak K, Chrousos GP. Endocrine withdrawal syndromes. *Endocr Rev*, **2003**, 24:523–538.

Holsboer F, Ising M. Central CRH system in depression and anxiety—evidence from clinical studies with CRH1 receptor antagonists. *Eur J Pharmacol*, **2008**, 583:350–357.

Johanssen S, Allolio B. Mifepristone (RU 486) in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*, **2007**, 157:561–569.

Kraemer FB. Adrenal cholesterol utilization. *Mol Cell Endocrinol*, **2007**, 265–266:42–45.

Lavery KG, Walker EA, Tiganescu A, *et al.* Steroid biomarkers and genetic studies reveal inactivating mutations in hexose-6-phosphate dehydrogenase in patients with cortisone reductase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, **2008**, 93:3827–3832.

Lee YS, Challis BG, Thompson DA, *et al.* A POMC variant implicates [beta]-melanocyte-stimulating hormone in the control of human energy balance. *Cell Metabolism*, **2006**, 3:135–140.

Magiakou MA, Smyrniaki P, Chrousos GP. Hypertension in Cushing's syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, **2006**, 20:467–482.

McMaster A, Ray DW. Drug insight: Selective agonists and antagonists of the glucocorticoid receptor. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, **2008**, 4:91–101.

Meier-Kriesche HU, Li S, Gruessner RW, *et al.* Immunosuppression: Evolution in practice and trends, 1994–2004. *Am J Transplant*, **2006**, 6:1111–1131.

Mencarrelli M, Walker GE, Maestrini S, *et al.* Sporadic mutations in melanocortin receptor 3 in morbid obese individuals. *Eur J Hum Genet*, **2008**, 16:581–586.

- Morgan C, Cone RD. Melanocortin-5 receptor deficiency in mice blocks a novel pathway influencing pheromone-induced aggression. *Behav Genet*, **2006**, 36:291–300.
- Norman AW, Mizwicki MT, Norman DP. Steroid-hormone rapid actions, membrane receptors, and a conformational ensemble model. *Nat Rev Drug Discov*, **2004**, 3:27–41.
- Parker KL, Rice DA, Lala DS, *et al.* Steroidogenic factor 1: An essential mediator of endocrine development. *Rec Prog Hormone Res*, **2002**, 57:19–36.
- Rambaldi A, Saconato HH, Christensen E, *et al.* Systematic review: Glucocorticosteroids for alcoholic hepatitis—a Cochrane Hepato-Biliary Group systematic review with metaanalyses and trial sequential analyses of randomized clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther*, **2008**, 27:1167–1178.
- Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*, **2006**, 3:CD004454.
- Sprung CL, Annane D, Keh D, *et al.* Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med*, **2008**, 358: 111–124.
- Stahn C, Buttgereit F. Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids. *Nat Clin Pract Rheumatol*, **2008**, 4:525–533.
- Stocco DM. Clinical disorders associated with abnormal cholesterol transport: Mutations in the steroidogenic acute regulatory protein. *Mol Cell Endocrinol*, **2002**, 191:19–25.
- Surget A, Belzung C. Involvement of vasopressin in affective disorders. *Eur J Pharmacol*, **2008**, 583:340–349.
- Woolf AD. An update on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol*, **2007**, 19:370–375.

Pâncreas endócrino e farmacoterapia do diabetes melito e da hipoglicemia

Alvin C. Powers e David D'Alessio

O diabetes melito é um espectro de distúrbios metabólicos comuns, que se originam de uma variedade de mecanismos patogênicos, resultando, todos eles, em hiperglicemia. O número de indivíduos com diabetes aumenta rapidamente no mundo inteiro. Tanto fatores genéticos quanto ambientais contribuem para a sua patogenia, que envolve a secreção insuficiente de insulina, uma redução da responsividade à insulina endógena ou exógena, aumento na produção de glicose e/ou anormalidades no metabolismo dos lipídeos e das proteínas. O consequente desenvolvimento de hiperglicemia pode levar a sintomas agudos e a anormalidades metabólicas. Entretanto, as principais causas de morbidade do diabetes consistem nas complicações crônicas que surgem em decorrência da hiperglicemia prolongada, incluindo retinopatia, neuropatia, nefropatia e doença cardiovascular. Felizmente, em muitos pacientes, essas complicações crônicas podem ser aliviadas através de um controle contínuo do nível de glicemia. Na atualidade, dispõe-se de uma ampla variedade de opções de tratamento para a hiperglicemia, que têm como alvo diferentes processos envolvidos na regulação ou desregulação da glicose.

Após uma breve revisão da homeostasia da glicose e da patogenia do diabetes, este capítulo discutirá as abordagens gerais e os agentes específicos empregados na terapia do diabetes. A última seção descreve os agentes utilizados para o tratamento da hipoglicemia.

FISIOLOGIA DA HOMEOSTASIA DA GLICOSE

Regulação da glicemia. Nos seres humanos sadios, o nível de glicemia é rigorosamente mantido, apesar das amplas flutuações observadas no consumo, na utilização e na produção de glicose. A manutenção da homeostasia da glicose, geralmente designada como tolerância à glicose, é um processo sistêmico altamente desenvolvido, que envolve a integração de vários órgãos importantes através de uma comunicação em múltiplos níveis (Figura 43-1). Embora o controle endócrino do nível de glicemia, que ocorre principalmente através das ações da

insulina, seja de importância central, inúmeros níveis de comunicação entre órgãos, através de outros hormônios, nervos, fatores locais e substratos, também desempenham um papel vital. A célula β pancreática é de suma importância nesse processo homeostático, uma vez que ajusta de modo muito preciso a quantidade de insulina secretada para promover a captação da glicose após as refeições e regular o débito de glicose do fígado durante o jejum.

No estado de jejum (Figura 43-1A), a maior parte das demandas energéticas do organismo é suprida pela oxidação dos ácidos graxos. É importante ressaltar que o encéfalo não utiliza efetivamente os ácidos graxos para atender suas necessidades energéticas e, no estado de jejum, necessita de glicose para a sua função normal. As necessidades de glicose são de ~ 2 mg/kg por minuto nos adultos humanos, o suficiente para suprir abundantemente o sistema nervoso central (SNC) de uma fonte de energia. As necessidades de glicose em jejum são supridas principalmente pelo fígado, com contribuição mínima dos rins. As reservas hepáticas de glicose fornecem parte dessa glicose, enquanto a conversão de precursores gliconeogênicos, principalmente lactato, alanina e glicerol, em glicose é responsável pelo restante. A regulação dominante da glicogenólise e da gliconeogênese hepáticas é realizada pelos hormônios das ilhotas pancreáticas, a insulina e o glucagon. A insulina inibe a produção hepática de glicose em vários níveis, e o declínio das concentrações circulantes de insulina no estado pós-absortivo (jejum) é permissivo para taxas mais elevadas de débito de glicose. O glucagon mantém as concentrações sanguíneas de glicose em níveis fisiológicos na ausência de carboidrato exógeno (durante a noite ou entre as refeições) ao estimular a gliconeogênese e a glicogenólise pelo fígado.

A ingestão de uma refeição representa um desafio significativo para a homeostasia da glicose (Figura 43-1B). Tipicamente, os adultos consomem 30-90 g de carboidratos em uma única refeição, ou seja, uma quantidade consideravelmente maior do que o reservatório de glicose extracelular, que contém tipicamente 15-20 g de glicose. Por conseguinte, a captação e a disposição da glicose proveniente de uma refeição exigem

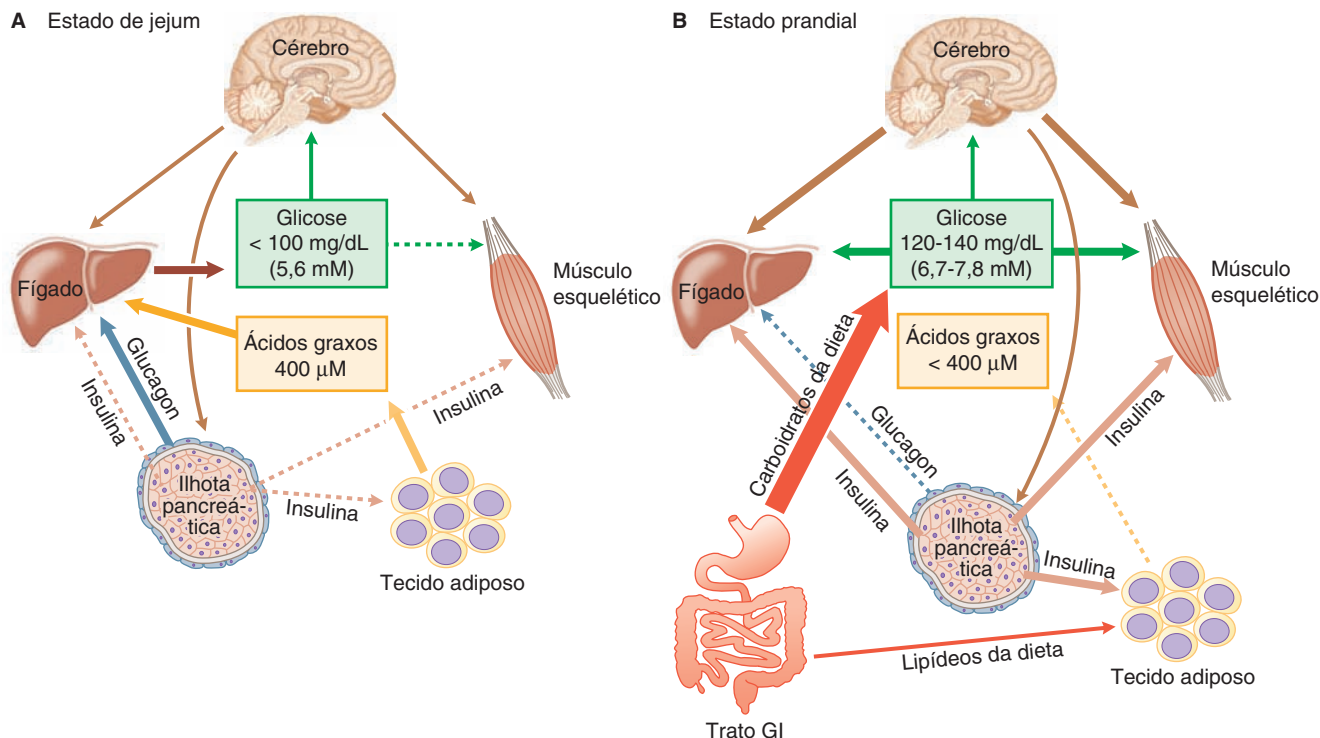


Figura 43-1 *Insulina, glucagon e homeostasia da glicose.* **A.** Estado de Jejum — Nos seres humanos saudáveis, o nível plasmático de glicose é mantido em uma faixa de 4,4-5 mM, enquanto os ácidos graxos são mantidos em níveis próximos de 400 µM. Na ausência de absorção de nutrientes pelo trato GI, a glicose é suprida principalmente pelo fígado, e os ácidos graxos, pelo tecido adiposo. Durante o jejum, os níveis plasmáticos de insulina estão baixos, enquanto os níveis plasmáticos de glucagon estão elevados, contribuindo para o aumento da glicogenólise e da gliconeogênese hepáticas; a insulina em baixos níveis também libera os adipócitos de sua inibição, permitindo um aumento da lipogênese. A maioria dos tecidos oxida principalmente ácidos graxos durante o jejum, preservando a glicose para uso pelo SNC. **B.** Estado Prandial — Durante a alimentação, a absorção de nutrientes produz uma elevação da glicose plasmática, resultando na liberação intestinal de incretinas e em estímulos neurais que promovem a secreção de insulina. Sob o controle da insulina, o fígado, o músculo esquelético e o tecido adiposo captam ativamente a glicose. Tanto a produção de glicose hepática quanto a lipólise são inibidas, e a oxidação corporal total da glicose. O encéfalo detecta as concentrações plasmáticas de glicose e fornece impulsos aferentes reguladores que contribuem para a homeostasia energética. A espessura das setas reflete a intensidade relativa de ação, enquanto as linhas tracejadas indicam pouca ou nenhuma atividade.

uma coordenação efetiva de uma variedade de processos, desde a digestão e absorção até a glicólise intracelular e a síntese de glicogênio, a fim de evitar importantes desvios das concentrações plasmáticas de glicose. A regulação da distribuição dos nutrientes após as refeições encontra-se sob o controle primário da insulina. A secreção de insulina é estimulada pela ingestão de alimento, absorção de nutrientes e aumentos da glicemia, e a insulina promove o anabolismo da glicose, dos lipídeos e das proteínas. A posição central da insulina no metabolismo da glicose é ressaltada pelo fato de que todas as formas de diabetes humano apresentam como causa básica, alguma anormalidade na secreção ou na ação da insulina.

Nos seres humanos saudáveis, a função das células β é controlada principalmente pelas concentrações plasmáticas de glicose. São necessárias elevações do nível de glicemia acima dos valores basais para a liberação de insulina, e outros estímulos são relativamente ineficazes quando o nível plasmático de glicose encontra-se na faixa de jejum (4,4-5,5 mM ou 80-100 mg %). Esses outros estímulos incluem substratos de nutrientes, hormônios insulíntrópicos liberados pelo trato gastrointestinal (GI) e vias neurais autônomas. Em

consequência, a célula β pancreática é estimulada desde o momento de apresentação do alimento, durante todo o processo de absorção de nutrientes, até que o nível de glicemia retorne a seu valor de jejum. Os estímulos neurais produzem algum aumento da secreção de insulina antes do consumo de alimento. Além dessas respostas cefálicas, a estimulação neural da secreção de insulina ocorre durante a refeição e contribui significativamente para a tolerância à glicose. A chegada do quimo nutritivo ao intestino leva à liberação de peptídeos insulíntrópicos por células endócrinas especializadas na mucosa intestinal. O polipeptídeo insulíntrópico dependente de glicose (GIP) e o peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1), denominados, em conjunto, *incretinas*, constituem os hormônios intestinais essenciais que contribuem para a tolerância à glicose. São secretados de modo proporcional à carga de nutrientes ingerida e transmitem essa informação às ilhotas como parte de um mecanismo de anteroalimentação, que permite uma resposta da insulina apropriada ao tamanho da refeição. As taxas de secreção de insulina em seres humanos saudáveis são maiores na fase digestiva inicial das refeições, precedendo e limitando o pico da glicemia. Esse padrão de secreção premonitória de insulina constitui uma característica essencial da tolerância normal à glicose. Um dos principais desafios da insulínoterapia bem sucedida em pacientes diabéticos consiste em determinar como imitar esse padrão.

As concentrações circulantes elevadas de insulina reduzem o nível de glicemia ao inibir a produção hepática de glicose e ao estimular a captação e o metabolismo da glicose pelo músculo e pelo tecido adiposo. Esses dois efeitos importantes são observados em concentrações diferentes de insulina. A produção de glicose é inibida em metade de seu nível máximo por uma concentração de insulina de ~ 120 pmol/L, enquanto a utilização da glicose é estimulada em metade de seu nível máximo por uma concentração de insulina de ~ 300 pmol/L. Alguns dos efeitos da insulina sobre o fígado ocorrem rapidamente, nos primeiros 20 min após a ingestão de uma refeição, enquanto a estimulação da captação de glicose periférica pode exigir até 1 hora para atingir uma taxa significativa. Isso se deve provavelmente ao rápido acesso da insulina aos hepatócitos, através da circulação porta hepática e dos sinusoides hepáticos, e da passagem mais lenta da insulina para seus receptores nas células musculares e adiposas. A insulina possui efeitos potentes para reduzir a lipólise dos adipócitos, principalmente através da inibição da lipase sensível a hormônio, e também aumenta o armazenamento de lipídeos ao promover a síntese de lipoproteína lipase e a captação de glicose pelos adipócitos. Por fim, a insulina estimula a captação de aminoácidos e a síntese de proteínas e inibe a degradação proteica no músculo e em outros tecidos; por conseguinte, provoca uma diminuição nas concentrações circulantes da maioria dos aminoácidos.

A demanda de glicose como fonte de energia para o músculo esquelético aumenta acentuadamente durante o exercício. O glicogênio armazenado no músculo esquelético é mobilizado para parte dessas necessidades, porém existem suprimentos limitados que são utilizados, em sua maior parte, no início da atividade. A maior parte do suporte do exercício pela glicose provém da gliconeogênese hepática. A regulação dominante da produção hepática de glicose durante o exercício é realizada pela epinefrina e norepinefrina. As catecolaminas estimulam a gliconeólise e a gliconeogênese, inibem a secreção de insulina e aumentam a liberação de glucagon, contribuindo para um aumento do débito hepático de glicose. Além disso, as catecolaminas promovem a lipólise, liberando ácidos graxos para oxidação no músculo em exercício e glicerol para a gliconeogênese hepática.

Fisiologia das ilhotas pancreáticas e secreção de insulina. As ilhotas pancreáticas representam 1-2% do volume pancreático e estão espalhadas por todo o pâncreas exócrino. A ilhota pancreática é um mini órgão altamente vascularizado e innervado, que contém cinco tipos de células endócrinas: as células α , que secretam glucagon, as células β , que secretam glicose, as células δ , que secretam somatostatina, as células que secretam o polipeptídeo pancreático, e as células ϵ , que secretam a grelina. As células endócrinas, exócrinas e dos ductos do pâncreas compartilham uma herança embriológica comum, porém são funcionalmente distintas no adulto. A insulina e o glucagon são agentes farmacológicos importantes no tratamento do diabetes, e a compreensão de sua síntese, secreção e ação são importantes nos esforços terapêuticos relacionados ao diabetes.

A insulina é inicialmente sintetizada na forma de uma cadeia polipeptídica simples, a pré-pró-insulina (110 aminoácidos), que é processada em pró-insulina e, a seguir, em insulina e peptídeo C (Figura 43-2). Esse processo complexo e altamente regulado envolve o complexo de Golgi, o retículo endoplasmático e, sobretudo, os

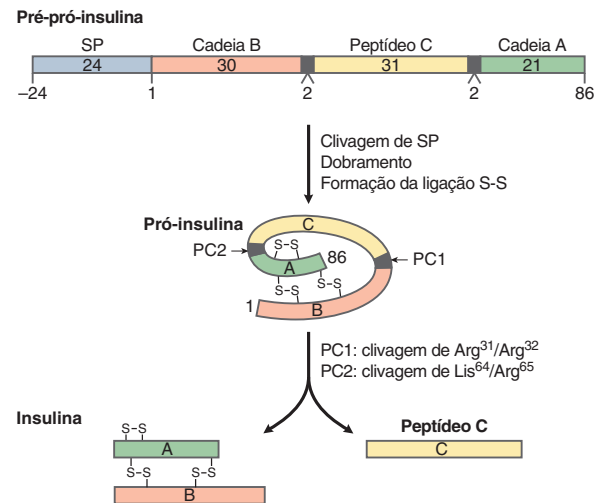


Figura 43-2 Síntese e processamento da insulina. O peptídeo inicial, a pré-pró-insulina (110 aminoácidos) consiste em um peptídeo de sinal (SP), uma cadeia B, o peptídeo C e uma cadeia A. O SP é clivado, e formam-se ligações S-S com o dobramento da pré-insulina. A pró-insulina é clivada por dois pró-hormônios convertases, a PC1 e a PC2, em insulina, peptídeo C e dois dipeptídeos. A insulina e o peptídeo C são armazenados em grânulos e cossecretados em quantidades equimolares.

grânulos secretores característicos das células β . Os grânulos secretores são críticos não apenas pelo transporte da insulina até a superfície celular para exocitose, mas também para a clivagem e o processamento do pró-hormônio nos produtos finais de secreção, a insulina e o peptídeo C. A estrutura da insulina é discutida na seção que descreve seu uso terapêutico. Ocorre cossecreção de quantidades equimolares de insulina e de peptídeo C (31 aminoácidos). A insulina apresenta uma meia-vida de 5-6 min, devido à extensa depuração hepática. Por outro lado, o peptídeo C, que não possui nenhuma função fisiológica conhecida nem receptor, tem uma meia-vida de aproximadamente 30 min. Como quase todo o peptídeo C liberado na veia porta alcança a circulação periférica, onde pode ser dosado, esse peptídeo mostra-se útil na avaliação da secreção das células β , bem como para diferenciar a hiperinsulinemia endógena da exógena (p. ex., na avaliação da hipoglicemia induzida por insulina). É importante assinalar que a célula β também sintetiza e secreta o polipeptídeo amiloide das ilhotas (IAPP) ou amilina, um peptídeo de 37 aminoácidos. O IAPP não é essencial para a vida, porém influencia a motilidade GI e a velocidade de absorção da glicose. A pramlintida é um agente utilizado no tratamento do diabetes, que imita a ação do IAPP. Como o próprio nome sugere, o IAPP forma fibrilas amiloides nas ilhotas de indivíduos com diabetes tipo 2, porém ainda não foi esclarecido se isso representa uma causa ou uma consequência da disfunção das ilhotas no diabetes tipo 2.

A secreção de insulina é um processo rigorosamente regulado, destinado a proporcionar concentrações estáveis de glicose no sangue tanto em jejum quanto no estado prandial. Essa regulação é efetuada por uma interação coordenada de vários nutrientes, hormônios GI, hormônios pancreáticos e neurotransmissores autônomos. A glicose, os aminoácidos (arginina etc.), os ácidos graxos e os corpos cetônicos promovem a secreção de insulina. A glicose constitui o principal secretagogo da insulina, e a secreção de insulina está estreitamente acoplada à concentração extracelular de glicose. A secreção de insulina é muito maior quando a mesma quantidade de glicose é fornecida por via oral em comparação com

a via intravenosa (efeito das incretinas). As ilhotas são ricamente innervadas por nervos tanto adrenérgicos quanto colinérgicos. A estimulação dos receptores α_2 -adrenérgicos inibe a secreção de insulina, enquanto os agonistas dos receptores β_2 -adrenérgicos e a estimulação do nervo vagal intensificam a sua liberação. Em geral, qualquer condição capaz de ativar a divisão simpática do sistema nervoso autônomo (como hipoxia, hipoglicemia, exercício, hipotermia, cirurgia ou queimaduras graves) suprime a secreção de insulina através da estimulação dos receptores α_2 -adrenérgicos. De modo previsível, os antagonistas dos receptores α_2 -adrenérgicos aumentam as concentrações basais de insulina no plasma, enquanto os antagonistas dos receptores β_2 -adrenérgicos as diminuem. O glucagon e a somatostatina inibem a secreção de insulina.

A célula β -pancreática é uma célula altamente especializada, que exibe semelhanças estruturais e funcionais consideráveis com o neurônio sensorial: ambos os tipos de células percebem rapidamente estímulos externos e respondem a eles. Os eventos moleculares que controlam a secreção de insulina estimulada pela glicose começam com o transporte da glicose no interior da célula β através de transportador facilitador de glicose (Figura 43-3). Nos roedores, este transportador é o GLUT2, que possui uma baixa afinidade característica pela glicose e também constitui o principal transportador de glicose nos hepatócitos. As células β humanas expressam principalmente o GLUT1, porém com pouca expressão do GLUT2. Com sua entrada na célula β , a glicose é rapidamente fosforilada pela glicocinase (GK; hexocinase IV); essa fosforilação constitui a etapa limitadora de velocidade no metabolismo da glicose na célula β . A afinidade distinta da GK pela glicose leva a um aumento acentuado do metabolismo da glicose dentro de uma faixa de glicose de

5-10 mM, quando a secreção de insulina estimulada pela glicose é mais pronunciada. Glicose-6-fosfato produzida pela atividade da GK entra na via glicolítica, produzindo alterações do NADPH e da razão ADP/ATP. Os níveis elevados de ATP inibem um canal de K^+ sensível ao ATP (canal de K_{ATP}), levando à despolarização da membrana celular. Esse canal de K_{ATP} é uma proteína heteromérica, que consiste em um canal de K^+ retificador de influxo (Kir6.2) e em uma proteína estreitamente associada, conhecida como receptor de sulfonilureia (SUR), que foi originalmente identificada em virtude de sua interação com essa classe de fármacos. As mutações no canal de K_{ATP} são responsáveis por alguns tipos de diabetes neonatal ou hipoglicemia. A despolarização da membrana leva então à abertura de um canal de Ca^{2+} dependente de voltagem e a um aumento na concentração celular de Ca^{2+} , resultando na liberação de insulina das vesículas de armazenamento por exocitose. Esses eventos intracelulares são modulados por diversos processos, como alterações na produção de AMPc, no metabolismo de aminoácidos e no nível de fatores de transcrição. Os GPCR para o glucagon, o GIP e o GLP-1 acoplam-se à G_s para estimular a adenililciclase e a secreção de insulina; os receptores de somatostatina e os agonistas α_2 -adrenérgicos acoplam-se à G_i para reduzir a produção celular e a secreção de AMPc.

A célula α pancreática, que possui considerável semelhança com a célula β , secreta glucagon, principalmente em resposta à hipoglicemia. A biossíntese do glucagon começa com o pré-pró-glucagon, que é processado por um mecanismo celular específico em vários peptídeos biologicamente ativos, como glucagon, GLP-1 e peptídeo semelhante ao glucagon-2 (GLP-2) (Figura 43-9). Os mecanismos moleculares que controlam a secreção de glucagon não

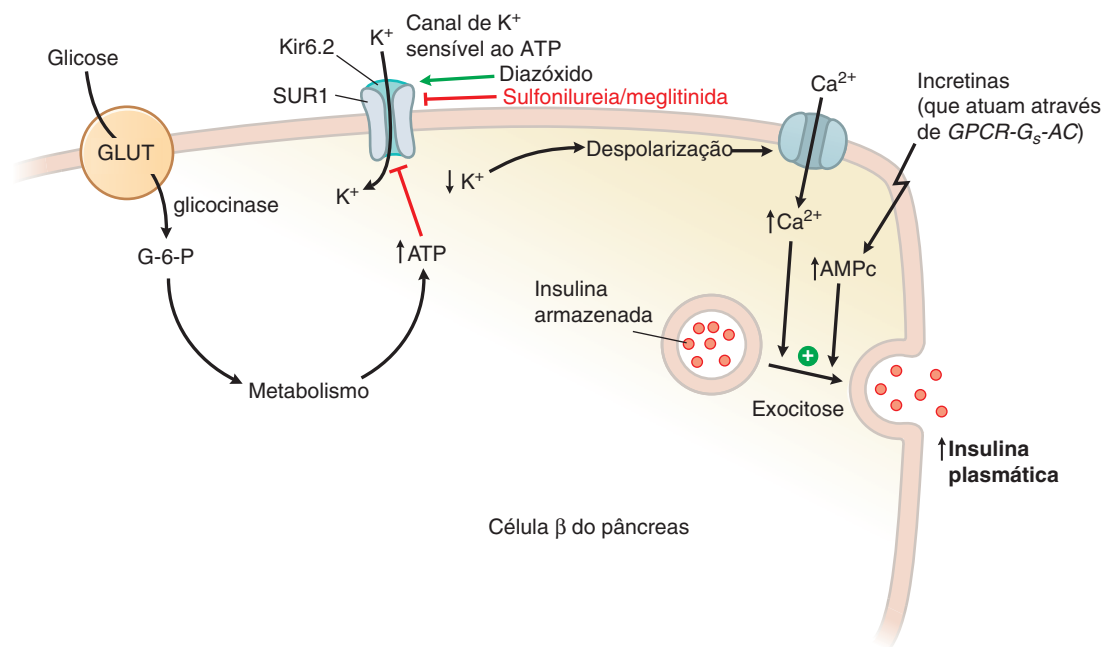


Figura 43-3 Regulação da secreção de insulina pela célula β pancreática. A célula β do pâncreas no estado de repouso (nível de glicemia em jejum) encontra-se hiperpolarizada. A glicose, que entra por intermédio dos transportadores GLUT (principalmente o GLUT1 nos seres humanos e o GLUT2 em roedores), é metabolizada e eleva o nível de ATP, que inibe a entrada do K^+ através do canal de K_{ATP} ; a condutância diminuída do K^+ resulta em despolarização, levando à exocitose da insulina armazenada dependente de Ca^{2+} . O canal de K_{ATP} , que na realidade é um hetero-octâmero composto das subunidades SUR1 e Kir 6.2, constitui o local de ação de várias classes de fármacos: O ATP liga-se ao Kir 6.2 e o inibe; a sulfonilureias e meglitinidas ligam-se ao SUR1 e o inibem; por conseguinte, todos os três agentes promovem a secreção de insulina. O diazóxido e o ADP- Mg^{2+} (baixo nível de ATP) ligam-se ao SUR1 e o ativam, inibindo consequentemente a secreção de insulina. As incretinas intensificam a secreção de insulina.

estão bem esclarecidos, mas podem envolver uma regulação parácrina pela célula β e impulsos aferentes neurais. *Em geral, a secreção de glucagon e a da insulina são reguladas de modo recíproco, isto é, os agentes ou os processos que estimulam a secreção de insulina inibem a do glucagon. As exceções notáveis são a arginina e a somatostatina: a arginina estimula a secreção de ambos os hormônios, enquanto a somatostatina a inibe.*

Ação da insulina. Ocorre expressão do receptor de insulina em praticamente todos os tipos de células de mamíferos, explicando a ampla diversidade de respostas biológicas à insulina. Os tecidos considerados críticos para a regulação do nível de glicemia são o fígado, o músculo esquelético e o tecido adiposo (Figura 43-1). Entretanto, evidências recentes sugerem que regiões específicas do encéfalo e as ilhotas pancreáticas também constituem alvos importantes da insulina. Em nível sistêmico, as ações da insulina são anabólicas, e a sinalização da insulina é fundamental para promover a captação, o uso e o armazenamento dos principais nutrientes: glicose, lipídeos e aminoácidos. Um aspecto importante é o fato que, enquanto a ação da insulina estimula a glicogênese, a lipogênese e a síntese de proteínas, ela também inibe o catabolismo desses compostos. Em nível celular, a insulina estimula o transporte de substratos e íons dentro das células, promove a translocação de proteínas entre os compartimentos celulares, regula a ação de enzimas específicas e controla a transcrição gênica e a tradução do mRNA. Alguns efeitos da insulina são observados em segundos ou minutos, como a ativação dos sistemas de transporte da glicose e de íons e a fosforilação ou desfosforilação de enzimas específicas. Outros efeitos manifestam-se em vários minutos a horas, como os que promovem a síntese de proteínas e regulam a transcrição gênica. Os efeitos da insulina sobre a proliferação e a diferenciação celulares são observados no decorrer de vários dias. Os efeitos metabólicos, como a inibição da lipólise ou a produção hepática de glicose, ocorrem rapidamente, em poucos minutos após o aumento das concentrações plasmáticas de insulina; aumentos detectáveis da depuração da glicose do sangue podem levar quase uma hora. A variabilidade da cinética da ação da insulina provavelmente está relacionada com seu acesso variável aos receptores de insulina em diferentes tecidos, a vias intracelulares de sinalização distintas e à cinética inerente dos vários processos controlados pela insulina.

O receptor de insulina. A ação da insulina é transmitida através de um receptor de tirosinocinase, que exibe uma semelhança funcional com o receptor do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) (Taniguchi e cols., 2006). O receptor de insulina é composto de dímeros de subunidades α/β ligados, que são produtos de um único gene; os dímeros ligados por pontes de dissulfeto formam uma glicoproteína heterotetrâmera transmembrana, constituída por duas subunidades α -extracelulares e duas subunidades β que atravessam a membrana (Figura 43-4).

O número de receptores varia desde apenas 40 por célula nos eritrócitos relativamente insensíveis à insulina até 300.000 por célula nos adipócitos e nos hepatócitos, que são altamente responsivos à insulina.

As subunidades α inibem a atividade inerente da tirosinocinase das subunidades β . A ligação da insulina às subunidades α libera essa inibição e possibilita a transfosforilação de uma subunidade β pela outra, bem como a autofosforilação em sítios específicos, desde a região justamembrana até a cauda intracelular do receptor. Existem duas variantes de junção (*splice*) das subunidades α , que resultam em receptores de insulina com expressão e ligação de ligantes diferenciais. Além disso, os dímeros de receptores de insulina podem formar complexos com os dímeros IGF-1 do receptor de α/β , criando outra isoforma distinta do receptor. A ativação do receptor de insulina inicia a sinalização pela fosforilação de proteínas intracelulares, tais como os substratos dos receptores de insulina (IRS) e proteínas contendo o domínio SH2 ("Src Homology 2") (Sch). Esses substratos do receptor de insulina interagem com efetores, que amplificam e estendem a cascata de sinalização. Por exemplo, a ligação da Sch ao IRS1 leva à ativação da GTPase Ras e a iniciação da cascata de proteinocinases, envolvendo MAPK e ERK que atuam na transcrição gênica e no crescimento celular mediados pela insulina.

A ação da insulina, pelo menos no que concerne ao transporte de glicose, depende criticamente da ativação da fosfatidilinositol-3-cinase (PI3K). A PI3K é ativada por interação com proteínas IRS e gera o fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato (PIP3), que regula a localização e a atividade de várias cinases distais, incluindo Akt, isoformas atípicas de proteinocinase C (PKC ζ e λ/τ), e o alvo da rapamicina dos mamíferos (mTOR) (Huang e Czech, 2007). A isoforma Akt 2 parece controlar as etapas distais que são importantes para a captação de glicose no músculo esquelético e no tecido adiposo e regular a produção de glicose no fígado. Os substratos da Akt2 coordenam a translocação do transportador de glicose 4 (GLUT4) para a membrana plasmática, através de processos que envolvem remodelagem da actina e outros sistemas de trânsito pela membrana (Zaid e cols., 2008). Apesar da posição central da PI3K/Akt2 na mediação da sinalização da insulina nos tecidos alvo essenciais, é provável que existam efeitos adicionais mediados pelo receptor de insulina, que não envolvam diretamente essas enzimas. As ações das proteínas G pequenas, como Rac e TC10, foram implicadas na remodelagem da actina necessária para a translocação do GLUT4.

O GLUT4 é expresso em tecidos que respondem à insulina, como o músculo esquelético e o tecido adiposo, que constituem importantes locais de disposição da glicose após a ingestão de uma refeição. O GLUT4 pertence a uma família de 13 transportadores de glicose nos seres humanos, que compartilham 12 domínios que atravessam a membrana. O GLUT4 é notável entre esses transportadores por ser o mais dependente de estímulos distintos pela insulina ou outros efetores; no estado basal, a maior parte dos GLUT4 reside no espaço intracelular; após ativação dos receptores de insulina, o GLUT4 é deslocado rapidamente e em abundância para a membrana plasmática, onde facilita o transporte interno da glicose a partir da circulação. A sinalização da insulina também reduz a endocitose do GLUT4, aumentando o tempo de permanência da proteína na membrana plasmática.

Após sua difusão facilitada para dentro das células, ao longo de um gradiente de concentração, a glicose é fosforilada a glicose-6-fosfato (G-6-P) por uma família de hexocinases. A hexocinase II é encontrada em associação com o GLUT4 no músculo esquelético, no músculo cardíaco e no tecido adiposo. À semelhança do GLUT4,

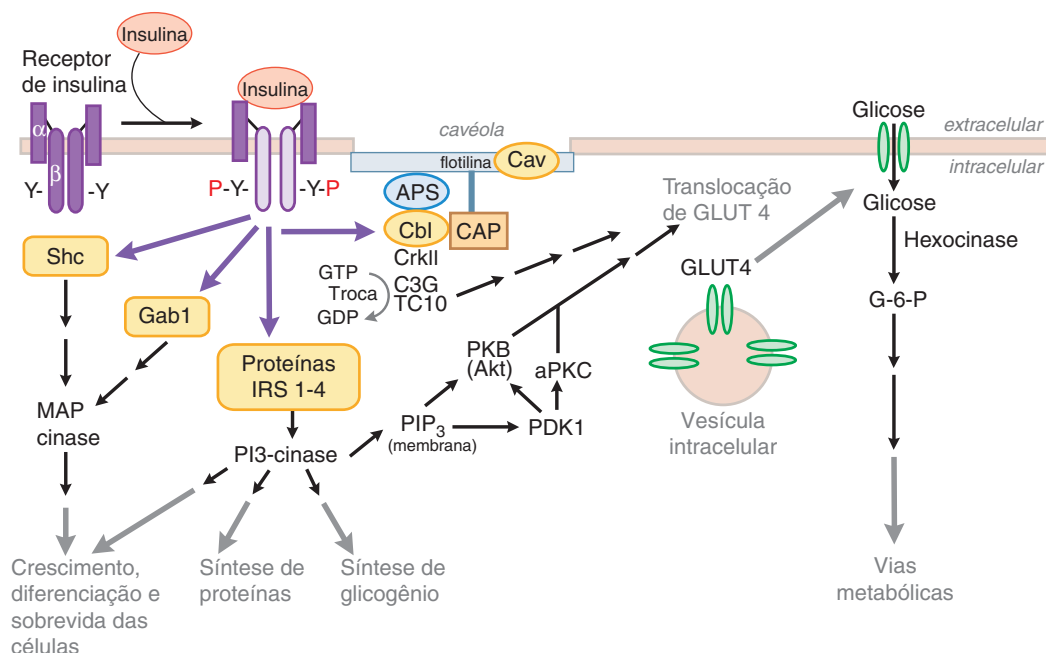


Figura 43-4 Vias de sinalização da insulina. A ligação da insulina a seu receptor na membrana plasmática ativa uma cascata de eventos de sinalização distais. A ligação da insulina ativa a atividade intrínseca de tirosinocinase do dîmero do receptor, resultando em fosforilação da tirosina (Y-P) das subunidades β do receptor e de um pequeno número de substratos específicos (em amarelo): as proteínas do Substrato do Receptor de Insulina (IRS), Gab-1 e SHC; no interior da membrana, um reservatório caveolar de receptor de insulina fosforila a caveolina (Cav), a APS e Cbl. Essas proteínas com tirosina fosforilada interagem com cascatas de sinalização através dos domínios SH2 e SH3 para mediar os efeitos da insulina, em que cada via resulta em efeitos específicos. Nos tecidos alvo, como o músculo esquelético e os adipócitos, um evento chave é a translocação do transportador de glicose GLUT4 das vesículas intracelulares para a membrana plasmática; essa translocação é estimulada pelas vias tanto caveolar quanto não caveolar. Na via não caveolar, a ativação da PI3K é crucial, e a PKB/Akt (ancorada na membrana por PIP3) e/ou uma forma atípica de PKC estão envolvidas. Na via caveolar, a proteína adaptadora CrkII, a proteína de troca de nucleotídeo de guanina C3G e uma pequena proteína de ligação do GTP, a TC10. As vias são inativadas por fosfoproteína fosfatases específicas (p. ex., PTB1B). Além das ações indicadas, a insulina também estimula a Na^+ , K^+ -ATPase da membrana plasmática por um mecanismo que ainda está sendo elucidado; o resultado consiste em aumento da atividade da bomba e acúmulo efetivo de K^+ no interior das células. Abreviações: APS, proteína adaptadora com domínios PH e SH2; CAP, proteína associada a Cbl; CrkII, vírus do tumor de galinhas regulador da cinase II; GLUT4, transportador da glicose 4; Gab-1, ligador associado a Grb-2; MAP cinase, proteína cinase ativada por mitógeno; PDK, cinase dependente de fosfoinositídeo; PI3 cinase, fosfatidilinositol-3-cinase; PIP3, trifosfato de fosfatidilinositol; PKB, proteinocinase B (também denominada Akt); aPKC, isomorfa atípica da proteinocinase C; Y, resíduo de tirosina; Y-P, resíduo de tirosina fosforilado.

a hexocinase II é regulada no nível de transcrição pela insulina. a G-6-P é um substrato de ponto de ramificação, que pode entrar em diversas vias. A G-6-P pode ser isomerizada a G-1-P pela fosfoglicomutase, e, em seguida, a G-1-P pode ser armazenada como glicogênio (a insulina intensifica a atividade da glicogênio sintase); a G-6-P pode entrar na via glicolítica (levando à produção de ATP); a G-6-P também pode entrar na via de pentose fosfato.

- Homeostasia normal da glicose: Glicose plasmática em jejum $< 5,6 \text{ mmol/L}$ (100 mg/dL)
- Comprometimento da glicose em jejum (CGJ): $5,6\text{-}6,9 \text{ mmol/L}$ ($100\text{-}125 \text{ mg/dL}$)
- Comprometimento da tolerância à glicose (CTG): Nível de glicose entre $7,8\text{-}11,1 \text{ mmol/L}$ ($140\text{-}199 \text{ mg/dL}$) em 12 min após a ingestão de 75 g de solução de glicose
- Diabetes melito (ver Quadro 43-1)

FISIOPATOLOGIA E DIAGNÓSTICO DO DIABETES MELITO

Homeostasia da glicose e diagnóstico do diabetes

Existem amplas categorias de homeostasia da glicose, definidas pelo nível de glicemia em jejum ou pelo nível de glicose após uma carga de glicose oral:

Na atualidade, o diagnóstico de diabetes melito baseia-se na correlação de uma complicação específica do diabetes com determinado nível de glicemia, isto é, o nível de glicemia em que começa a surgir uma complicação específica do diabetes, como a retinopatia. Os limites entre a homeostasia normal da glicose, a homeostasia anormal e o diabetes são descritos como transições

abruptas, porém os dados são mais bem visualizados como um espectro.

As organizações, como a *American Diabetes Association* (ADA) e a Organização Mundial de Saúde (OMS) adotam critérios para o diagnóstico de diabetes, com base no nível de glicemia em jejum, no valor da glicose depois de uma carga oral de glicose ou no nível de hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}; a exposição de proteínas a uma [glicose] elevada produz glicação não enzimática dessas proteínas, incluindo a Hb. Por conseguinte, o nível de HbA_{1c} representa uma medida da concentração média de glicose à qual foi exposta a Hb (Quadro 43-1). A glicose plasmática em jejum é mais amplamente utilizada, devido à sua conveniência e baixo custo. Recentemente, os critérios diagnósticos mudaram (2009) para incluir também um valor da hemoglobina A_{1c} (A1C) de $\geq 6,5\%$. O comprometimento da glicose em jejum (CGJ) e o comprometimento da tolerância à glicose (CTG), anteriormente designados como pré-diabetes, ou hemoglobina A1C de 5,7-6,4% comportam um risco acentuadamente aumentado de progressão para o diabetes tipo 2. A hemoglobina A1C de 5,7-6,4%, o CGJ e o CTG não identificam o mesmo grupo de indivíduos, porém todos estão associados a um risco aumentado de doença cardiovascular.

As quatro grandes categorias de diabetes incluem: o diabetes tipo 1, o diabetes tipo 2, outras formas de diabetes e o diabetes gestacional (Quadro 43-2). Apesar de a hiperglicemia ser comum a todas as formas de diabetes, os mecanismos patogênicos que levam ao diabetes são bastante distintos. À medida que nossa compreensão atual da patogenia molecular da hiperglicemia, essas categorias provavelmente serão subdivididas em vários outros tipos de diabetes.

Quadro 43-1

Crítérios para o diagnóstico de diabetes

- Sintomas de diabetes e nível de glicemia aleatório de $\geq 11,1$ mM (200 mg/dL)^a ou
- Glicose plasmática em jejum de $\geq 7,0$ mM (126 mg/dL)^b ou
- Glicose plasmática de 2 h $\geq 11,1$ mM (200 mg/dL) durante um teste de tolerância à glicose oral^c
- HbA_{1c} $\geq 6,5\%$

^aO termo aleatório é definido como qualquer momento desde a última refeição.

^bO jejum é definido pela ausência de aporte calórico durante pelo menos 8 h.

^cO teste deve ser realizado utilizando uma carga de glicose contendo o equivalente de 75 g de glicose anidra dissolvidos em água; esse teste não é recomendado para uso clínico de rotina.

Nota: Na ausência de hiperglicemia inequívoca e descompensação metabólica aguda, esses critérios devem ser confirmados mediante repetição do teste em dia diferente.

Adaptado de Diabetes Care, 2010; 33:S62-S69.

Triagem para diabetes e categorias de risco aumentado de diabetes. Muitos indivíduos com diabetes tipo 2 são assintomáticos por ocasião do diagnóstico, e o diabetes é frequentemente descoberto em um exame de sangue de rotina ambulatorial ou realizado por ocasião de uma internação por motivos não relacionados à glicose. Uma longa fase assintomática observada no diabetes tipo 2 (que se estende por até uma década) é provavelmente responsável pelo fato de que até 50% dos indivíduos com diabetes podem apresentar alguma complicação específica por ocasião do diagnóstico. Por esses motivos, a ADA recomenda a triagem disseminada para diabetes tipo 2 nos indivíduos que apresentam as seguintes características:

- > 45 anos de idade ou
- Índice de massa corporal > 25 kg/m² com um desses fatores de risco adicionais: hipertensão, baixos níveis de lipoproteína de alta densidade, história familiar de diabetes tipo 2, grupo étnico de alto risco (negros americanos, latinos, índios americanos, americanos de origem asiática e das ilhas do Pacífico), teste de glicose anormal (CGJ, CTG, A1C de 5,7-6,4%), doença cardiovascular e mulheres com síndrome de ovário policístico ou que anteriormente deram à luz um lactente de alto peso ao nascer.

O diagnóstico e o tratamento do diabetes tipo 2, quando estabelecidos mais precocemente, devem retardar as complicações relacionadas ao diabetes e reduzir a carga da doença. Muitos também acreditam que a instituição mais precoce do tratamento pode modificar a história natural da doença, porém faltam provas conclusivas para essa hipótese. Semelhantemente, a informação dos indivíduos que correm risco aumentado de desenvolver diabetes fornece um estímulo para tomar medidas destinadas a retardar a progressão para o diabetes. Diversas intervenções mostram-se efetivas, incluindo o uso de agentes farmacológicos e a modificação do estilo de vida. Na atualidade, não se recomenda a triagem para o diabetes tipo 1.

Patogenia do diabetes tipo 1. O diabetes tipo 1 responde por 5-10% dos casos de diabetes e resulta da destruição das células β das ilhotas mediada por processos autoimunes, levando a uma deficiência total ou quase total de insulina (von Herrath e cols., 2007). A terminologia antiga incluía o diabetes melito de início juvenil ou diabetes melito dependente de insulina. Embora tradicionalmente considerado como uma doença que acomete crianças e adolescentes, o diabetes tipo 1 causado pela destruição autoimune das células β pode ocorrer em qualquer idade. Com efeito, em alguns relatos, mais de um terço dos indivíduos desenvolveu diabetes tipo 1 após a adolescência. Os indivíduos portadores de diabetes tipo 1 e suas famílias exibem uma prevalência aumentada de doenças autoimunes, como insuficiência suprarrenal autoimune (doença de Addison), doença autoimune da tireoide (doença de Graves e doença de Hashimoto), anemia perniciosa, vitiligo e espru celiaco.

A concordância do diabetes tipo 1 em gêmeos geneticamente idênticos é de 40-60%, indicando um componente genético significativo. O principal risco genético (40-50%) é conferido por genes HLA da classe II, que codificam HLA-DR e HLA-DQ (e, possivelmente, outros genes com o *locus* HLA). Estudos de

Quadro 43-2

Diferentes formas de diabetes melito

- I. Diabetes tipo 1 (destruição das células β , resultando habitualmente em deficiência absoluta de insulina)
 - A. Imunologicamente mediado
 - B. Idiopático
- II. Diabetes tipo 2 (pode incluir desde predominantemente uma resistência à insulina com deficiência relativa de insulina até predominantemente um defeito secretor da insulina com resistência à insulina)
- III. Outros tipos específicos de diabetes
 - A. Defeitos genéticos da função das células β , caracterizados por mutações em:
 1. Fator de transcrição nuclear dos hepatócitos (HNF) 4 α (MODY 1)
 2. Glicocinase (MODY 2)
 3. HNF-1 α (MODY 3)
 4. Fator promotor da insulina 1 (IPF-1; MODY 4)
 5. HNF-1 β (MODY 5)
 6. NeuroD1 (MODY 6)
 7. DNA mitocondrial
 8. Subunidades do canal de K⁺ sensível ao ATP
 9. Conversão da sequência de pró-insulina ou insulina
 - B. Defeitos genéticos na ação da insulina
 1. Resistência à insulina tipo A
 2. Leprechaunismo
 3. Síndrome de Rabson-Mendenhall
 4. Síndromes de lipodistrofia
 - C. Doenças do pâncreas exócrino — pancreatite, pancreatectomia, neoplasia, fibrose cística, hemocromatose, pancreatopatia fibrocalculosa, mutações da carboxil éster lipase
 - D. Endocrinopatias — acromegalia, síndrome de Cushing, glucagonoma, feocromocitoma, hipertireoidismo, somatostatina, aldosteronoma
 - E. Induzido por fármacos ou substâncias químicas — Vacor (um rodenticida); ver Quadro 43-3
 - F. Infecções — rubéola congênita, citomegalovírus
 - G. Formas incomuns de diabetes imunologicamente mediado — síndrome do “homem rígido”, anticorpos antirreceptor de insulina
 - H. Outras síndromes genéticas algumas vezes associadas ao diabetes — síndrome de Wolfram, síndrome de Down, síndrome de Klinefelter, síndrome de Turner, ataxia de Friedreich, coreia de Huntington, síndrome de Laurence-Moon-Biedl, distrofia miotônica, porfiria, síndrome de Prader-Willi
- IV. Diabetes melito gestacional (DMG)

MODY — diabetes juvenil de início na maturidade. Copyright 2010 *American Diabetes Association*. De *Diabetes Care*, Vol. 33 (Suppl 1), 2010; S62. Reimpresso, com permissão, da *American Diabetes Association*.

associação de genes candidatos e, recentemente, estudos de associação de genoma identificaram > 20 *loci* adicionais que conferem uma suscetibilidade genética ao diabetes tipo 1 (INS, PTPN22, CTLA4 e IL2RA, entre outros) (Concannon e cols., 2009). Todavia, existe claramente uma interação crítica da genética com um agente ambiental ou infeccioso. Na maioria dos casos, os indivíduos com diabetes tipo 1 (~ 75%) não possuem nenhum familiar com diabetes tipo 1, e os genes que conferem suscetibilidade genética são encontrados em uma fração significativa da população não diabética.

Acredita-se que os indivíduos geneticamente suscetíveis tenham um número ou uma massa de células β normais até o desenvolvimento de autoimunidade dirigida contra a célula β e o início da perda das células β . A primeira anormalidade fisiológica detectável nos indivíduos acometidos consiste na perda da primeira fase de secreção de insulina estimulada pela glicose. Antes disso, podem ser detectados autoanticorpos contra células das ilhotas no soro (os autoantígenos conhecidos incluem insulina, glutamato descarboxilase, proteína tirosino-fosfatase IA-2[ICA-512] e transportador de zinco 8 [SLC30A8]). O estímulo iniciador ou deflagrador do processo autoimune não é conhecido, porém a maioria das

autoridades aponta para uma exposição a vírus (enterovírus, etc.) ou outros agentes ambientais onipresentes. Os exames histológicos de pâncreas humanos durante o período pré-diabético e por ocasião da apresentação da doença são bastante limitados; entretanto, os modelos animais de diabetes tipo 1 mostram um infiltrado de células T com predomínio de células CD8⁺ (insulite). A destruição das células β é mediada por células, e há também evidências da produção de agentes inflamatórios locais por células infiltrantes, como TNF- α , IFN- γ e IL-1, os quais podem levar à morte das células β . A destruição das células β ocorre durante um período de vários meses a anos, e, quando mais de 80% das células β são destruídas, verifica-se o desenvolvimento de hiperglicemia, e o diagnóstico clínico de diabetes tipo 1 é estabelecido. Algumas vezes, a apresentação clínica do diabetes tipo 1 caracteriza-se por uma doença concomitante (síndrome viral), podendo resultar em cetoacidose diabética; em outros casos, os sintomas típicos do diabetes levam ao estabelecimento do diagnóstico. A maioria dos pacientes relata várias semanas de poliúria e polidipsia, fadiga e perda de peso frequentemente abrupta e significativa. Alguns adultos com a aparência fenotípica do diabetes tipo 2 (obesos, sem necessidade

de insulina inicialmente) apresentam autoanticorpos dirigidos contra as células das ilhotas, sugerindo uma destruição autoimune das células β ; nesses casos, o diagnóstico estabelecido é de diabetes autoimune latente do adulto (LADA).

Patogenia do diabetes tipo 2. A patogenia do diabetes melito tipo 2 é complexa, e a condição é mais bem considerada como uma síndrome heterogênea de desregulação da homeostasia da glicose associada a um comprometimento na secreção e na ação da insulina (Das e Elbein, 2006; Doria e cols., 2008; Taylor, 2008). O sobrepeso ou a obesidade constituem um achado associado ao diabetes tipo 2, ocorrendo em ~ 80% dos indivíduos acometidos. O aumento do acúmulo de lipídeos em depósitos no abdome, nas células musculares esqueléticas e nos hepatócitos tem sido associado a alguns dos comprometimentos comuns. Na maioria dos indivíduos que desenvolvem diabetes tipo 2, não existe nenhum incidente desencadeador claro, e acredita-se que a doença se desenvolva de modo gradual no decorrer dos anos, com progressão através de estágios pré-diabéticos identificáveis.

Em termos essenciais, ocorre diabetes tipo 2 quando a ação da insulina torna-se insuficiente para manter os níveis plasmáticos de glicose dentro da faixa normal. A ação da insulina é o efeito conjunto das concentrações plasmáticas de insulina (determinadas pela função das células β das ilhotas) e da sensibilidade dos tecidos-alvo essenciais à insulina (fígado, músculo esquelético e tecido adiposo). Todos esses locais de regulação estão comprometidos em graus variáveis em pacientes com diabetes tipo 2 (Figura 43-5).

A etiologia do diabetes tipo 2 exibe um forte componente genético (Das e Elbein, 2006; Grant e cols., 2009). Trata-se de um distúrbio passível de ser herdado, com um aumento de quatro vezes no risco relativo da doença em indivíduos que têm um dos pais ou um irmão

diabético, aumentando para seis vezes se ambos os pais forem portadores de diabetes tipo 2. Em consonância com esses dados, as taxas de concordância para o diabetes em gêmeos monozigóticos são 2 a 3 vezes aquelas de gêmeos dizigóticos. Com base em análises de ligação, pesquisas de genes candidatos e estudos de associação de genoma, o diabetes tipo 2 parece ser uma doença multigênica complexa, na qual muitos *loci* de suscetibilidade contribuem para o fenótipo final. Embora mais de 20 *loci* genéticos com associações bem definidas com o diabetes tipo 2 tenham sido identificados através de estudos recentes de associação de genoma, a contribuição de cada um deles é relativamente pequena. O *locus* genético com maior risco relativo é o fator de transcrição TCF7L2. Convém assinalar que a maioria dos genes atualmente associados ao diabetes tipo 2 exibe uma conexão relevante com a função das células β , enquanto um menor número está ligado à ação da insulina nas células alvo.

Comprometimento da função das células β . Nos indivíduos com diabetes tipo 2, ocorre redução da sensibilidade das células β à glicose, e observa-se também uma perda de responsividade a outros estímulos, como hormônios GI insulíntrópicos e sinalização neural. Isso resulta em secreção tardia de quantidades insuficientes de insulina, permitindo uma elevação pronunciada do nível de glicemia depois das refeições e levando à incapacidade de limitar a liberação hepática de glicose durante o jejum. Além do defeito nas propriedades funcionais das células β , a massa absoluta dessas células encontra-se reduzida em pacientes portadores de diabetes tipo 2. Foi estimado que os indivíduos com diabetes tipo 2 no estágio inicial apresentam aproximadamente 50% do complemento normal de células β (Butler e cols., 2003). Esse déficit é agravado por uma perda gradual da massa de células β com o passar do tempo, relacionada potencialmente aos efeitos tóxicos da hiperglicemia. A redução progressiva da massa e da função das células β explica a história natural do diabetes tipo 2 na maioria dos pacientes que necessitam de um aumento constante da terapia para manter o controle da glicose.

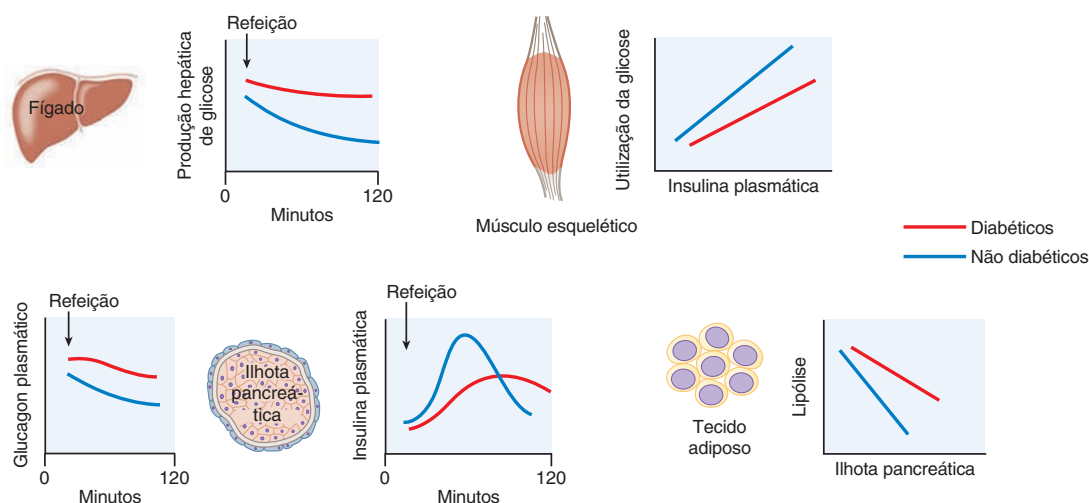


Figura 43-5 Fisiopatologia do diabetes melito tipo 2. Os gráficos mostram dados de pacientes diabéticos (—) e não diabéticos (—), comparando a secreção pós-prandial de insulina e de glucagon e a produção hepática de glicose e a sensibilidade do uso da glicose pelo músculo e lipólise dos adipócitos à insulina.

Com frequência, os pacientes com diabetes tipo 2 apresentam níveis elevados de insulina em jejum. Isso não reflete uma função acentuada das células β , porém o resultado dos níveis mais elevados de glicose em jejum e da resistência à insulina. Outro fator que contribui para os níveis aparentemente elevados de insulina no início da evolução da doença é a presença de quantidades aumentadas de pró-insulina. A pró-insulina, o precursor da insulina, não é processada de modo eficiente nas ilhotas de indivíduos diabéticos. Enquanto indivíduos saudáveis apresentam apenas 2-4% da insulina circulante total na forma de pró-insulina, os pacientes portadores de diabetes tipo 2 podem apresentar 10-20% da insulina plasmática mensurável nesta forma. A pró-insulina possui um efeito consideravelmente atenuado na redução dos níveis de glicemia em comparação com a insulina.

Resistência à insulina. A sensibilidade à insulina é um parâmetro quantificável, medido como a quantidade de glicose depurada do sangue em resposta a uma dose de insulina. A incapacidade da insulina em quantidades normais de produzir a resposta esperada é descrita como *resistência à insulina*. Trata-se de um termo relativo, visto que existe uma variabilidade inerente da sensibilidade à insulina entre células, tecidos e indivíduos. A sensibilidade à insulina é afetada por muitos fatores, incluindo idade, peso corporal, níveis de atividade física, doença e medicamentos. Além disso, a sensibilidade à insulina varia nos indivíduos com o passar do tempo e entre grupos ou populações de indivíduos, até mesmo entre adultos saudáveis. Por conseguinte, a resistência à insulina é uma designação relativa; todavia, possui considerável significado patológico, uma vez que os indivíduos com diabetes tipo 2 ou com intolerância à glicose apresentam uma redução da resposta à insulina e podem ser facilmente diferenciados dos grupos com tolerância normal à glicose.

Os principais tecidos que respondem à insulina são o músculo esquelético, o tecido adiposo e o fígado. A resistência à insulina no músculo e no tecido adiposo caracteriza-se, em geral, por uma diminuição no transporte da glicose a partir da circulação. A resistência hepática à insulina refere-se geralmente a uma redução da capacidade da insulina de suprimir a produção de glicose. A resistência à insulina nos adipócitos provoca taxas aumentadas de lipólise e liberação de ácidos graxos na circulação, o que pode contribuir para a resistência à insulina no fígado e nos músculos, esteatose hepática e dislipidemia. De modo mais geral, o papel da obesidade na etiologia do diabetes tipo 2 está relacionado com a resistência à insulina no músculo esquelético e no fígado, com quantidades aumentadas de armazenamento de lipídeos, particularmente em depósitos específicos de gordura. A sensibilidade dos seres humanos aos efeitos da administração da insulina está inversamente relacionada com a quantidade de gordura acumulada na cavidade abdominal; a adiposidade mais visceral leva a uma maior resistência à insulina (Kahn, 2003). De modo semelhante, a presença de gordura entre os hepatócitos ou intramuscular, que mais comumente está associada à obesidade, está fortemente ligada à resistência à insulina. Os lipídeos intracelulares ou seus subprodutos podem exercer efeitos diretos, impedindo a sinalização da insulina (Savage e cols., 2007). Os acúmulos aumentados de tecido adiposo, sejam eles viscerais ou em outros locais, estão frequentemente infiltrados com macrófagos e podem constituir um local de inflamação crônica. As adipocitocinas, secretadas pelos adipócitos e células imunes, incluindo o TNF- α , a IL-6, a resistina e a proteína de ligação do retinol 4, também podem causar resistência sistêmica à insulina. A resistência à insulina é ainda mais grave em indivíduos obesos portadores de diabetes tipo 2 que também apresentam redução da captação de glicose estimulada pela insulina no músculo esquelético e taxas relativamente baixas de metabolismo não oxidativo da glicose (síntese de glicogênio), bem como comprometimento da supressão da produção

hepática de glicose e lipólise nos adipócitos, embora as concentrações de insulina estejam frequentemente elevadas.

Outra variável importante na determinação da sensibilidade à insulina é o nível de atividade. Os indivíduos sedentários são mais resistentes à insulina do que os indivíduos ativos, e o treinamento físico pode melhorar a sensibilidade à insulina. A atividade física pode diminuir o risco de desenvolver diabetes e melhorar o controle glicêmico a indivíduos portadores de diabetes (Crandall e cols., 2008). A resistência à insulina é mais comum no idoso; dentro das populações, a sensibilidade à insulina diminui de modo linear com a idade. Os indivíduos com idade mais avançada tendem a ser menos ativos fisicamente, o que pode contribuir para a resistência à insulina. Além disso, durante o processo normal de envelhecimento, há uma diminuição da massa muscular e aumento da massa de gordura, com aumento da porcentagem de gordura armazenada na cavidade abdominal.

Em nível celular, a resistência à insulina envolve comprometimento em etapas da cascata, desde o receptor tirosinocinase da insulina até a translocação dos transportadores GLUT4, porém os mecanismos moleculares envolvidos não estão totalmente definidos. Foram descobertas mais de 75 mutações diferentes no receptor de insulina, cuja maior parte provoca comprometimento significativo na ação da insulina. Essas mutações afetam o número de receptores de insulina, o seu movimento de ida e volta para a membrana plasmática, ligação e fosforilação. As mutações que envolvem os domínios de ligação da insulina na cadeia α extracelular são as que causam as síndromes mais graves; no entanto, variantes específicas nas porções intracelulares do receptor também causam grave resistência à insulina. Entretanto, a maior parte da resistência à insulina associada à obesidade e o diabetes tipo 2 não é decorrente de anormalidades no receptor de insulina. Uma característica central das formas mais comuns de resistência à insulina consiste no aumento da fosforilação da serina, em lugar da tirosina, no receptor de insulina e nas proteínas IRS, inibindo sua ativação e sinalização. Esse processo é mediado por proteínas serina/treonina cinases, que respondem a um aumento do fluxo intracelular de ácidos graxos, produtos lipídicos específicos, particularmente diacilglicerol e ceramida, mediadores inflamatórios, como o TNF α , e estresse do retículo endoplasmático. Além disso, a hiperinsulinemia crônica, o achado correlacionado típico da resistência à insulina, parece aumentar o catabolismo das proteínas IRS. Sabe-se que a sensibilidade à insulina encontra-se sob controle genético, mas não se sabe ao certo se os indivíduos com resistência à insulina apresentam mutações em componentes específicos da cascata de sinalização da insulina, ou se eles apresentam um complemento de efetores de sinalização que operam em uma faixa abaixo do normal. Qualquer que seja a situação, é evidente que a resistência à insulina ocorre em famílias e constitui um importante fator de risco para o desenvolvimento do diabetes.

Desregulação do metabolismo hepático da glicose. No diabetes tipo 2, o débito hepático de glicose apresenta-se excessivo em jejum e é inadequadamente suprimido após as refeições. Estes são componentes essenciais do perfil anormal de glicemia em pacientes diabéticos, que apresentam níveis elevados de glicose no estado pós-absortivo e acentuada elevação pós-prandial da glicose. A secreção anormal dos hormônios das ilhotas pancreáticas, tanto a secreção insuficiente de insulina quanto a secreção excessiva de glucagon, é responsável por uma parte significativa do metabolismo hepático alterado da glicose no diabetes tipo 2. As concentrações elevadas de glucagon, particularmente em associação com resistência hepática à insulina, podem levar a uma gliconeogênese e glicogenólise hepáticas excessivas e a concentrações anormalmente altas de glicose em jejum.

O fígado também é resistente à ação da insulina no diabetes tipo 2. Isso contribui para a redução da capacidade da insulina de

suprimir a produção hepática de glicose e promover a captação de glicose e a síntese de glicogênio pelo fígado após as refeições. Apesar dos efeitos ineficientes da insulina sobre o metabolismo hepático da glicose, os efeitos lipogênicos da insulina no fígado são mantidos e até mesmo acentuados pela hiperinsulinemia de jejum. Isso contribui para a esteatose hepática e para maior agravamento da resistência à insulina.

Patogenia de outras formas de diabetes. As mutações em genes essenciais envolvidos na homeostasia da glicose causam diabetes monogênico, que é herdado como caráter autossômico dominante. Essas mutações resultam em duas grandes categorias: diabetes de início no período neonatal imediato (menos de 6 meses de idade) e diabetes em crianças ou adultos (Murphy e cols., 2008; Vaxillaire e Froguel, 2008). Algumas formas de diabetes neonatal são causadas por mutações no receptor de sulfonilureia e seu canal de K^+ retificador de influxo associado e por mutações no gene da insulina. O diabetes monogênico depois do primeiro ano de vida pode ser clinicamente semelhante ao diabetes tipo 1 ou tipo 2. Em outros casos, indivíduos jovens (adolescentes até adultos jovens) podem exibir formas monogênicas de diabetes, conhecidas como diabetes juvenil de início na maturidade (MODY). Fenotipicamente, esses indivíduos não são obesos e não se mostram resistentes a insulina, mas podem inicialmente apresentar hiperglicemia modesta. As causas mais comuns consistem em mutações em fatores-chave de transcrição enriquecidos das ilhotas ou na glicocinase (ver discussão sobre os mecanismos moleculares da secreção de insulina; Quadro 43-2 e Figura 43-3). Os indivíduos com MODY são, em sua maioria, tratados de modo semelhante àqueles com diabetes tipo 2. É importante observar que as sulfonilureias podem constituir um tratamento particularmente efetivo para indivíduos com MODY-3 ou com diabetes neonatal causado por uma mutação no complexo do canal de K_{ATP} .

O diabetes também pode resultar de outros processos patológicos, como acromegalia e doença de Cushing (Quadro 43-2). Diversos medicamentos promovem o desenvolvimento de hiperglicemia ou levam ao diabetes ao comprometer a secreção ou a ação da insulina (Quadro 43-3). Entre esses medicamentos, os mais notáveis são a asparaginase, os glicocorticoides, a pentamidina, o ácido nicotínico, a α -interferona, os inibidores da protease e, em particular, antipsicóticos atípicos (Capítulo 16).

Epidemiologia do diabetes. O número de indivíduos portadores de diabetes está aumentando no mundo inteiro. Embora a taxa anual do diabetes tipo 1 tenha aumentado modestamente durante essa última década, o aumento da frequência do diabetes tipo 2 foi acentuado. Nos EUA, 7-10% dos adultos são acometidos, e uma porcentagem até três vezes maior corre risco de desenvolver a doença. Existe uma variabilidade étnica bem definida na prevalência do diabetes tipo 2. Entre os adultos que vivem nos EUA, observa-se um espectro de prevalência, com taxas maiores em índios norte-americanos (15%), latinos (12%) e negros americanos (12%), em comparação com indivíduos de origem europeia (8%). Embora a tendência a um aumento nos países industrializados tenha sido similar em muitos países, são observados, atualmente, aumentos alarmantes nas taxas de diabetes tipo 2 no mundo inteiro. Os aumentos mais notáveis são encontrados na China, na Índia e em outros países do Extremo Oriente, onde a doença era antigamente rara (Chan e cols., 2009). A previsão é de que o maior aumento no número de indivíduos portadores de diabetes ocorra nas regiões ou países com economias em desenvolvimento. Aumentos paralelos na incidência de obesidade e alterações na dieta e atividade parecem constituir os principais fatores envolvidos nesse acentuado aumento do diabetes.

Quadro 43-3

Alguns fármacos que podem causar hiperglicemia ou hipoglicemia

HIPERGLICEMIA	HIPOGLICEMIA
Glicocorticoides	Antagonistas β -adrenérgicos
Antipsicóticos (atípicos, outros)	Etanol
Inibidores da protease	Salicilatos
Agonistas β -adrenérgicos	Anti-inflamatórios não esteroides
Diuréticos (tiazídicos, de alça)	Pentamidina
Hidantoínas (fenitoína, outros)	Inibidores da ECA
Opioides (fentanila, morfina, outros)	Cloreto de lítio
Diazóxido	Teofilina
Ácido nicotínico	Bromocriptina
Pentamidina	Mebendazol
Epinefrina	
Interferonas	
Anfotericina B	
Asparaginase	
Acamprosato	
Basiliximabe	
Hormônios tireoidianos	

Para mais detalhes, ver Murad e cols., 2009.

Complicações relacionadas ao diabetes. O diabetes pode causar alterações metabólicas ou complicações agudas, como distúrbios metabólicos potencialmente fatais da cetoacidose diabética e estado hiperosmolar hiperglicêmico. Essas complicações exigem a hospitalização do paciente para administração de insulina, reidratação com líquidos intravenosos e monitoração cuidadosa dos eletrólitos e dos parâmetros metabólicos. As complicações crônicas do diabetes foram descritas em todas as formas da doença e costumam ser divididas em complicações microvasculares e macrovasculares ocorrem somente em indivíduos com diabetes, enquanto que as complicações macrovasculares ocorrem mais frequentemente em indivíduos com diabetes mas não são específicas do diabetes. As complicações microvasculares comuns consistem em retinopatia, nefropatia e neuropatia. As complicações macrovasculares referem-se a um aumento dos eventos relacionados à aterosclerose, como infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico. O tratamento farmacológico das complicações relacionadas ao diabetes é discutido em outros capítulos (p. ex., Capítulos 25, 28, 31, 64).

Nos EUA, o diabetes constitui a principal causa de cegueira em adultos, o principal motivo de insuficiência renal exigindo diálise ou transplante renal e a principal causa de amputações não traumáticas dos membros inferiores. Felizmente, essas complicações relacionadas ao diabetes podem, em sua maioria, ser evitadas, retardadas ou reduzidas através de uma quase normalização do nível de glicemia em uma base consistente. Não se sabe ao certo como a hiperglicemia crônica provoca essas complicações. No caso das complicações microvasculares, a hipótese atual formulada é a de que a hiperglicemia resulta em produtos finais de glicosilação avançada (AGE), metabolismo aumentado da glicose através da via do sorbitol, aumento da formação de diacilglicerol, resultando em ativação

da PKC, e aumento do fluxo através da via da hexosamina. Os fatores de crescimento, como o fator de crescimento endotelial vascular α , podem estar envolvidos na retinopatia diabética, enquanto o TGF- β pode estar envolvido na nefropatia diabética.

Terapia do diabetes

Objetivos da terapia. O tratamento para o diabetes tem por objetivo aliviar os sintomas relacionados à hiperglicemia (fadiga, poliúria etc) e evitar ou reduzir as complicações agudas e crônicas do diabetes. Para que essas metas sejam alcançadas, é preciso dispor de uma equipe multiprofissional (médicos, educadores em diabetes, enfermeiros, farmacêuticos) com experiência em farmacologia, nutrição e educação do paciente. O aspecto essencial no plano de tratamento é a necessidade de participação ativa do paciente nos cuidados do diabetes.

O controle da glicemia é realizado utilizando dosagens a curto prazo (automonitoração da glicemia) e a longo prazo (A1C, frutossamina). Com a medição da glicose do sangue capilar, o paciente avalia a glicose do sangue capilar de modo regular (em jejum, antes das refeições ou no período pós-prandial) e relata esses valores à equipe de tratamento do diabetes. A A1C reflete o controle glicêmico durante os três meses precedentes; a albumina glicosilada (frutossamina) é uma medida do controle glicêmico durante as duas semanas precedentes.

As abordagens para o tratamento do diabetes são algumas vezes denominadas insulino terapia intensiva, controle glicêmico intensivo e controle estrito. Este capítulo utilizará o termo *assistência integral ao diabetes* para descrever o tratamento ótimo, que envolve mais do que o controle da glicose e abrange o tratamento agressivo das anormalidades da pressão arterial e lipídeos e detecção e tratamento das complicações relacionadas ao diabetes (Figura 43-6). O Quadro 43-4 mostra as metas do tratamento recomendadas pela ADA para a assistência integral ao diabetes, o nível de glicose, a pressão arterial e os lipídeos (Brunzell e cols., 2008). O melhor controle da glicemia reduz as complicações quando iniciado em um estágio relativamente inicial da evolução do diabetes tanto do tipo 1 quanto do tipo 2; todavia, a redução muito intensiva da glicose (com A_{1c} próximo a 6,0) não tem nenhum benefício demonstrado em indivíduos com diabetes tipo 2 e doença aterosclerótica (Duckworth

e cols., 2009; Holman e cols., 2008; Skyler e cols., 2009). No final deste capítulo, encontra-se um resumo dos agentes farmacológicos disponíveis para o tratamento do diabetes (Quadro 43-9).

Aspectos não farmacológicos da terapia do diabetes. O paciente portador de diabetes deve receber educação nutricional, praticar exercícios e receber instruções sobre os medicamentos destinados a reduzir o nível plasmático de glicose. O papel do educador em diabetes, um profissional de saúde (enfermeiro, nutricionista ou farmacêutico) com habilidades especializadas na educação do paciente, é de suma importância. Quanto à dieta, a ADA utiliza o termo *terapia nutricional em diabetes* para descrever a dieta que coordena o aporte de calorias e outros aspectos do tratamento do diabetes, como agentes farmacológicos e exercício. No diabetes tipo 1, a correspondência entre o aporte de calorias e a dose de insulina é muito importante. No diabetes tipo 2, a dieta é direcionada para a perda de peso, a redução da pressão arterial e o risco de aterosclerose. O exercício proporciona múltiplos benefícios a pacientes portadores de diabetes, porém pode ser necessário um ajuste da dose dos medicamentos hipoglicemiantes para evitar a hipoglicemia relacionada ao exercício.

Além das modificações no estilo de vida, a cirurgia bariátrica constitui outra abordagem não farmacológica importante para reduzir a progressão do metabolismo anormal da glicose (Sjostrom e cols., 2004). Diversos procedimentos, incluindo banda gástrica ajustável, derivação gástrica e desvio biliopancreático, melhoram a tolerância à glicose e impedem o desenvolvimento do diabetes tipo 2 ou o reverterem.

Insulinoterapia

A insulina constitui a base do tratamento de praticamente todos os pacientes portadores de diabetes tipo 1 e de muitos portadores de diabetes tipo 2. A insulina pode ser administrada por via intravenosa, intramuscular ou subcutânea. O tratamento a longo prazo baseia-se, predominantemente, na injeção subcutânea do hormônio. A administração subcutânea de insulina difere da secreção fisiológica do hormônio em dois aspectos importantes:

- A cinética de absorção não reproduz a rápida elevação e declínio da insulina endógena em resposta à glicose após administração intravenosa ou oral.
- A insulina injetada é transportada na circulação periférica, em lugar de ser liberada na circulação porta. Por conseguinte, a concentração porta/periférica de insulina não é fisiológica, o que pode alterar sua influência sobre os processos metabólicos hepáticos.

Todavia, a insulina administrada na circulação periférica pode resultar em glicemia normal ou quase normal.

História. A descoberta da insulina foi um acontecimento notável. É atribuída a Frederick Banting, Charles Best, J.J.R. Macleod e J.B. Collip, na Universidade de Toronto; entretanto, outros pesquisadores contribuíram com observações e técnicas importantes para torná-la possível (Bliss, 2005). Em 1869, um estudante de medicina alemão, Paul Langerhans, observou que o pâncreas contém dois grupos distintos de células — as células acinares, que secretam enzimas digestivas, e as células agrupadas em ilhas ou ilhotas, às quais atribuiu uma segunda função. A evidência direta dessa função veio em 1889, quando Minkowski e von Mering mostraram que cães

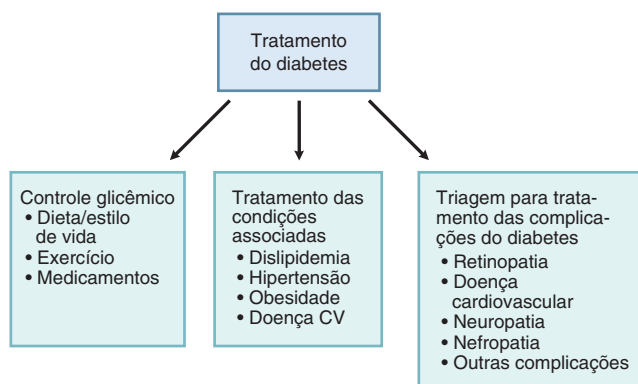


Figura 43-6 Componentes da assistência integral ao diabetes.

Quadro 43-4

Metas da terapia para o diabetes

ÍNDICE	META ^a
Controle glicêmico ^b	
A1C	< 7,0% ^c
Glicose plasmática capilar pré-prandial	3,9-7,2 mmol/L (70-130 mg/dL)
Pico pós-prandial da glicose plasmática capilar	10,0 mmol/L (< 180 mg/dL) ^d
Pressão arterial	< 130/80
Lipídeos ^e	
Lipoproteínas de baixa densidade	< 2,6 mmol/L (< 100 mg/dL) ^f
Lipoproteínas de alta densidade	> 1,1 mmol/L (> 40 mg/dL) ^g
Triglicerídeos	< 1,7 mmol/L (< 150 mg/dL)

^aDe acordo com as recomendações da ADA, as metas devem ser individualizadas para cada paciente. As metas podem ser diferentes para determinadas populações de pacientes.

^bA A1C constitui a principal meta.

^cEnquanto a ADA, em geral, recomenda um valor de A1C menor que 7,0%, a recomendação para cada paciente é uma meta apropriada para o paciente individual, com base na idade, duração do diabetes, expectativa de vida, outras condições clínicas e doença cardiovascular.

^d1 a 2 h após o início de uma refeição.

^ePor ordem decrescente de prioridade.

^fEm indivíduos com doença arterial coronária, a meta é LDL < 1,8 mmol (70 mg/dL).

^gPara as mulheres, alguns sugerem que a meta seja um valor 0,25 mmol/L (10 mg/dL) mais alto.

Adaptado de *Diabetes Care* 33:S11, 2010.

pancreatectomizados exibiam uma síndrome semelhante ao diabetes melito nos seres humanos. Posteriormente, foram feitas inúmeras tentativas para extrair a substância pancreática responsável pela regulação da glicemia. Entre 1903 e 1909, o fisiologista romeno Nicolas Paulesco verificou que as injeções de extratos pancreáticos reduziam o açúcar e as cetonas urinárias em cães diabéticos e publicou os resultados de sua pesquisa, indicando claramente o isolamento de um composto que reduzia a glicose. A importância desses achados só foi reconhecida vários anos mais tarde.

Sem ter conhecimento de grande parte desse trabalho, Frederick Banting, um jovem cirurgião canadense, convenceu J.J.R. Macleod, um professor de fisiologia em Toronto, a permitir-lhe o acesso a um laboratório para pesquisar o princípio antidiabético do pâncreas. Banting começou a trabalhar com a pressuposição de que as ilhotas secretavam um hormônio com a propriedade de reduzir a glicose, mas que era destruído por digestão proteolítica antes ou no decorrer de sua extração. Juntamente com Charles Best, um estudante do quarto ano de medicina, procurou superar o problema ao ligar os ductos pancreáticos, de tal modo que o tecido acinar sofresse degeneração, deixando as ilhotas intactas. Utilizando um procedimento de extração com etanol e ácido, Banting e Best isolaram um extrato pancreático que diminuía a concentração de glicose sanguínea em cães diabéticos. Sob a orientação de Macleod, Banting e Best tiveram ajuda de J.B. Collip, um químico com experiência na extração e purificação da epinefrina. O primeiro paciente a receber o extrato ativo foi Leonard Thompson de 14 anos de idade. O paciente chegou ao Hospital Geral de Toronto com um nível de glicemia de 500 mg/dL (28 mM). Apesar do rígido controle de sua dieta (450 kcal/dia), o paciente continuava excretando grandes quantidades de glicose, e, sem insulina, ele provavelmente morreria em poucos meses. A administração do extrato pancreático reduziu a concentração plasmática e a excreção urinária de glicose, e o paciente demonstrou uma acentuada melhora clínica. A terapia de reposição com o hormônio recentemente descoberto, a insulina, interrompeu o que era claramente um distúrbio metabólico fatal. Por fim, foram obtidos extratos estáveis, e pacientes em muitas partes da América do Norte logo estavam sendo tratados com insulina

de origens suína e bovina. O primeiro dos vários Prêmios Nobel associados à insulina foi conferido a Banting e Macleod, em 1923. Imediatamente, surgiu uma discussão quanto a seu mérito, e Banting anunciou que dividiria o seu prêmio com Best; Macleod fez o mesmo com Collip (Bliss, 2005). Frederick Sanger estabeleceu a sequência de aminoácidos da insulina e recebeu o Prêmio Nobel em 1958. Dorothy Hodgkin (Prêmio Nobel de Química, 1964) e colaboradores elucidaram a estrutura tridimensional da insulina. A insulina foi o primeiro hormônio para o qual Yalow e Berson desenvolveram um radioimunoensaio, e esse trabalho foi reconhecido com o Prêmio Nobel, em 1977.

Preparação e química da insulina. A insulina humana, produzida pela tecnologia do DNA recombinante, é solúvel em solução aquosa. As preparações são fornecidas, em sua maioria, em pH neutro, o que melhora a estabilidade e possibilita sua conservação a curto prazo em temperatura ambiente. Pouco depois de sua descoberta, em 1921, os pacientes passaram a ser tratados com preparações de insulina obtidas de extratos pancreáticos suínos e bovinos durante mais de 70 anos. Com o advento da insulina humana, as insulinas bovina e suína deixaram de ser produzidas. Várias outras preparações de insulina que outrora eram amplamente utilizadas, como as insulinas lenta, ultralenta e zíncica com protamina, não estão mais disponíveis.

As doses e a concentração das preparações de insulina para fins clínicos são expressas em unidades internacionais. Essa tradição data do tempo em que as preparações do hormônio eram impuras, e havia necessidade de padronizar a concentração do hormônio por ensaio biológico. Uma unidade de insulina é igual à quantidade necessária para reduzir o nível de glicemia de um coelho em jejum para 45 mg/dL (2,5 mM). As preparações comerciais de insulina são fornecidas em solução ou suspensão, em uma concentração de 100 unidades/mL, o que corresponde a ~ 3,6 mg de insulina por mililitro (0,6 mM), designada como U-100. A insulina também está disponível em uma solução mais concentrada ~ 500 unidades/mL ou U-500 para pacientes resistentes ao hormônio. No passado, havia outras concentrações de insulina disponíveis, como U-40. Outras

formulações de insulina, como a insulina inalada e a injeção de pró-insulina humana, foram testadas, porém não se mostraram clinicamente úteis ou só foram utilizadas por um breve período de tempo. Há pesquisas em andamento para desenvolver formas de administração que não utilizem injeção.

Formulações de insulina. As preparações de insulina são classificadas, de acordo com sua duração de ação, em preparações de ação curta e longa (Quadro 43-5). Na categoria de ação curta, alguns distinguem as insulinas de ação muito rápida (asparto, glulisina, lispro) da insulina regular. De forma semelhante, alguns distinguem as formulações com duração mais longa de ação (detemir, glargina) da insulina NPH. São utilizadas duas abordagens para modificar a absorção e o perfil farmacocinético da insulina. A primeira abordagem, que vem sendo utilizada por mais de 70 anos para alterar o perfil de absorção da insulina nativa, baseia-se em formulações que retardam a absorção após a injeção subcutânea. Outra abordagem consiste em modificar a sequência de aminoácidos ou a estrutura proteica da insulina humana, de modo que ela retenha a sua capacidade de ligar-se ao receptor de insulina; entretanto, seu comportamento em solução ou após injeção é acelerado ou prolongado, em comparação com a insulina nativa ou regular (Figura 43-7).

É preciso ressaltar a ampla variabilidade observada na cinética de ação da insulina entre indivíduos e até mesmo no próprio indivíduo. O tempo levado para obter o pico de efeito hipoglicêmico e os níveis máximos de insulina pode variar em 50%. Essa

variabilidade é causada, pelo menos em parte, por amplas variações na velocidade de absorção subcutânea.

Insulina regular de ação curta. As moléculas de insulina nativa ou regular estão associadas na forma de hexâmeros em solução aquosa, em pH neutro, e essa agregação retarda a absorção após a injeção subcutânea do hormônio. A insulina regular deve ser injetada 30-45 min antes de uma refeição. A insulina regular também pode ser administrada por via intravenosa ou intramuscular.

Análogos da insulina de ação curta. O desenvolvimento de análogos da insulina de ação curta que mantém uma configuração monomérica ou dimérica representa um grande avanço na insulino terapia (Figuras 43-7 e 43-8; Quadro 43-5). Esses análogos são absorvidos mais rapidamente do que a insulina regular a partir dos locais subcutâneos. Em consequência, obtém-se uma elevação mais rápida da concentração plasmática de insulina, bem como uma resposta mais precoce. Os análogos da insulina devem ser injetados ≤ 15 min antes de uma refeição.

A *insulina lispro* é idêntica à insulina humana, exceto nas posições B28 e B29, onde a sequência dos dois resíduos foi invertida para corresponder à sequência do IGF-1 (que não se autoassocia). A exemplo da insulina regular, a insulina lispro existe na forma de hexâmero em formulações disponíveis no comércio. Ao contrário da insulina regular, a insulina lispro dissocia-se quase instantaneamente em monômeros após sua injeção. Essa propriedade resulta em sua absorção rápida característica e duração de ação mais curta em comparação com a insulina regular. Foram obtidas duas vantagens terapêuticas com a insulina lispro, em comparação com a insulina regular. Em primeiro lugar, a prevalência da hipoglicemia é reduzida com a insulina lispro; em segundo lugar, o controle da glicose, avaliado pela A1C, melhora moderadamente, porém de modo significativo (0,3-0,5%).

Quadro 43-5

Propriedades das preparações de insulina

PREPARAÇÃO		TEMPO DE AÇÃO		
		INÍCIO, h	PICO, h	DURAÇÃO EFETIVA, h
De ação curta	Asparte	< 0,25	0,5-1,5	3-4
	Glulisina	< 0,25	0,5-1,5	3-4
	Lispro	< 0,25	0,5-1,5	3-4
	Regular	0,5-1,0	2-3	4-6
De ação longa	Detemir	1-4	— ^a	20-24
	Glargina	1-4	— ^a	20-24
	NPH	1-4	6-10	10-16
Combinações de insulina	75/25-75% de lispro protamina, 25% de lispro	< 0,25	1,5 h	Até 10-16
	70/30-70% de asparte protamina, 30% de asparte	< 0,25	1,5 h	Até 10-16
	50/50-50% de lispro protamina, 50% de lispro	< 0,25	1,5 h	Até 10-16
	70/30-70% de NPH, 30% de regular	0,5-1	Duplo ^b	10-16

^aA insulina glargina e a insulina detemir apresentam um pico de atividade mínimo.

^bDuplo: dois picos — o primeiro em 2-3 h; o segundo, várias horas mais tarde.

Copyright 2004 American Diabetes Association. Adaptado, com permissão, de Skyler JS. Insulin treatment. In HE Lebovitz. *Therapy for Diabetes mellito*. American Diabetes Association, Alexandria, VA, 2004.

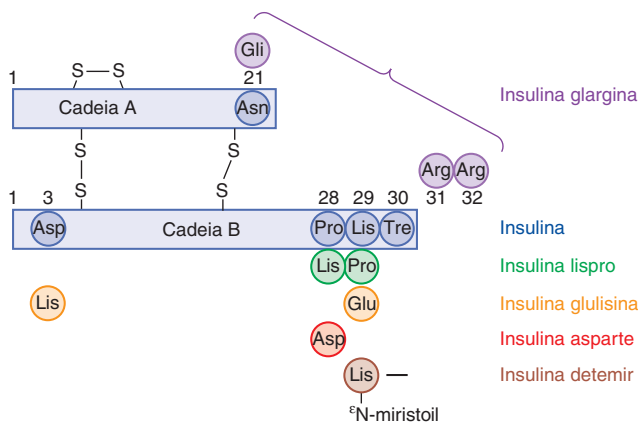


Figura 43-7 Análogos da insulina. A realização de modificações da insulina nativa pode alterar o seu perfil farmacocinético. A inversão dos aminoácidos 28 e 29 na cadeia B (lispro) ou a substituição da Pro^{28B} por Asp (asparte) produz análogos com tendência reduzida a autoassociação molecular, que possuem ação mais rápida. A substituição da Asp^{3B} por Lis e da Lis^{29B} por Glu produz uma insulina (glulisina) com início mais rápido e duração de ação mais curta. A substituição da Asn^{21A} e o alongamento da cadeia B pela adição Arg³¹ e Arg³² produzem um derivado (insulina glargina) com solubilidade reduzida em pH de 7,4, que, consequentemente, é absorvido de modo mais lento e atua por um período mais longo de tempo. A supressão de Tre^{30B} e a adição de um grupo miristoil ao grupo ε-amino a Lis^{29B} (detemir) aumenta a ligação reversível à albumina, lentificando, assim, o transporte através do endotélio vascular para os tecidos e proporcionando uma ação prolongada.

A *insulina asparte* é formada pela substituição da prolina pelo ácido aspártico em B28. Essa substituição diminui a autoassociação em grau semelhante à insulina lispro. A exemplo desta última, a insulina asparte sofre rápida dissociação em monômeros após a sua injeção. A comparação de uma dose subcutânea única de insulina asparte com a da insulina lispro em um grupo

de pacientes portadores de diabetes tipo 1 revelou um perfil semelhante da insulina plasmática. Nos estudos clínicos conduzidos, a insulina asparte e a insulina lispro exerceram efeitos semelhantes sobre o controle da glicose e a frequência da hipoglicemia, com taxas mais baixas de hipoglicemia noturna, em comparação com a insulina regular.

A insulina glulisina é obtida pela substituição da lisina por ácido glutâmico em B29 e substituição da asparagina pela lisina em B23. Essas substituições levam a uma redução da autoassociação e rápida dissociação em monômeros ativos. O perfil de tempo ação da insulina glulisina assemelha-se ao da insulina asparte e insulina lispro. À semelhança da insulina asparte, a insulina glulisina foi aprovada nos EUA para uso em bomba de infusão de insulina subcutânea contínua (IISC).

Insulinas de ação longa. A insulina com protamina neutra de hagedorn (NPH; insulina isófana) é uma suspensão de insulina nativa complexada com zinco e protamina em tampão de fosfato. Isso produz uma solução turva ou esbranquiçada, em comparação com a aparência transparente de outras soluções de insulina. Devido a essa formulação, a insulina dissolve-se de modo mais gradual quando injetada por via subcutânea e, por conseguinte, sua duração de ação é prolongada. A insulina NPH é habitualmente administrada 1 vez/dia (ao deitar) ou 2 vezes/dia, em combinação com uma insulina de ação curta. Em pacientes portadores de diabetes tipo 2, a insulina de ação longa é frequentemente administrada ao deitar para ajudar a normalizar a glicemia em jejum. É preciso ressaltar que o uso de insulina basal de ação longa isoladamente não irá controlar a elevação pós-prandial da glicose que ocorre no diabetes tipo 1 ou tipo 2 com deficiência de insulina.

A *insulina glargina* é um análogo da insulina humana de ação longa, produzida após duas alterações da insulina humana. São adicionados dois resíduos de arginina à extremidade C-terminal da cadeia B, e uma molécula de asparagina na posição 21 da cadeia A é substituída por glicina. A insulina glargina é uma solução transparente com pH de 4,0, o que estabiliza o hexâmero de insulina. Quando injetada no pH neutro do espaço subcutâneo, ocorre agregação, resultando em absorção prolongada, porém previsível, a partir

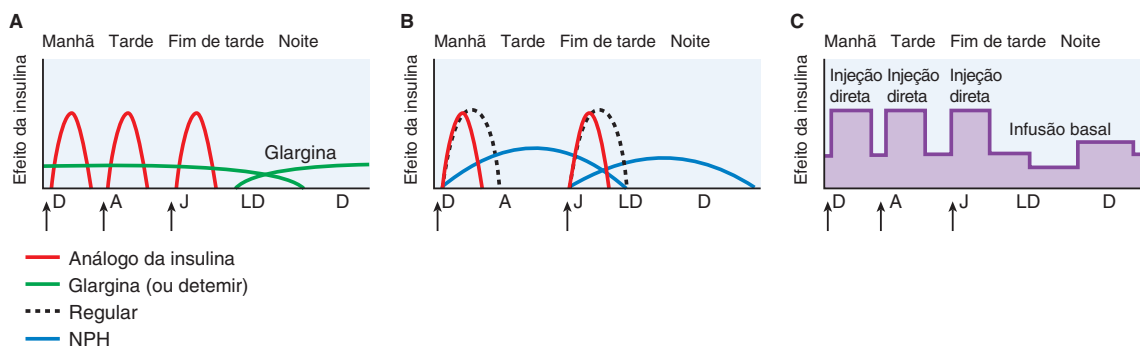


Figura 43-8 Esquemas de insulina comumente utilizados. O painel A mostra a administração de uma insulina de ação longa, como a glargina (a insulina detemir também pode ser utilizada, porém frequentemente exige uma administração 2 vezes/dia) para fornecer uma insulina basal e um análogo da insulina de ação curta antes das refeições (Quadro 43-5). O painel B mostra um esquema de insulina menos intensivo com injeção de NPH 2 vezes/dia para fornecer uma insulina basal e insulina regular ou um análogo da insulina para proporcionar uma cobertura de insulina nas refeições. Deve-se utilizar apenas um tipo de insulina de ação curta. O painel C mostra o nível de insulina alcançado após administração subcutânea de insulina (análogo da insulina de ação curta) por uma bomba de insulina programada para liberar diferentes taxas basais. Em cada refeição, administra-se uma injeção direta de insulina. D = desjejum; A = almoço; J = jantar; LD = lanche ao deitar. As setas voltadas para cima mostram a administração de insulina nas refeições. (Copyright 2008 American Diabetes Association. From Kaufman FR (ed), *Medical Management of Type 1 Diabetes*, Fifth Edition. Modificada, com permissão, da American Diabetes Association.)

do local de injeção. Devido ao pH ácido da insulina glargina, ela não pode ser misturada com preparações de insulina de ação curta (*i.e.* insulina regular, asparte ou lispro), que são formuladas em pH neutro.

Nos estudos clínicos realizados, a insulina glargina exibe um perfil de absorção sustentado sem pico e proporciona uma melhor cobertura de insulina durante 24 h do que a insulina NPH. Evidências obtidas de estudos clínicos também sugerem que a insulina glargina apresenta menor risco de causar hipoglicemia, particularmente à noite, em comparação com a insulina NPH. A insulina glargina pode ser administrada em qualquer momento durante o dia com eficácia equivalente e não se acumula depois de várias injeções. Nos estudos clínicos realizados, foi constatado que a glargina normaliza os níveis de glicemia em jejum (pós-absortivos) após sua administração 1 vez/dia a pacientes portadores de diabetes tipo 2. Algumas vezes, pode ser necessário fracionar a dose de glargina em pacientes com diabetes tipo 1 muito sensíveis à insulina, a fim de obter níveis de glicose em jejum (condições basais) dentro da faixa alvo e evitar o desenvolvimento de hipoglicemia. Ao contrário das preparações de insulina tradicionais, que são absorvidas mais rapidamente no abdome do que no braço ou na perna, o local de administração não influencia o perfil de tempo-ação da glargina. De modo semelhante, o exercício não influencia a cinética de absorção peculiar da glargina, mesmo quando a insulina é injetada em um membro ativo.

A glargina liga-se com afinidade ligeiramente maior aos receptores de IGF-1, em comparação com a insulina humana. Entretanto, essa ligação ligeiramente aumentada ainda está cerca de duas escalas log abaixo daquela do IGF-1. Na atualidade, há controvérsias quanto ao fato de a insulina glargina estar associada a uma probabilidade aumentada de neoplasia maligna ou a uma aceleração de neoplasia maligna subjacente; entretanto, a maioria acredita que as evidências disponíveis são circunstanciais e não convincentes o suficiente para modificar os padrões de prescrição (Pocock e Smeeth, 2009; Smith e Gale, 2009; Weinstein e cols., 2009).

A insulina detemir é um análogo da insulina modificado pela adição de um ácido graxo saturado ao grupo amino e da LisB29, produzindo uma insulina miristoilada. Quando a insulina detemir é injetada por via subcutânea, liga-se à albumina através de sua cadeia de ácido graxo. Os estudos clínicos realizados em pacientes com diabetes tipo 1 demonstraram que, quando administrada 2 vezes/dia, a insulina detemir apresenta um perfil de tempo-ação mais uniforme e redução da prevalência da hipoglicemia, em comparação com a insulina NPH. Os perfis de absorção das insulinas glargina e detemir são semelhantes, porém a insulina detemir frequentemente exige ser administrada 2 vezes/dia.

Outras formulações de insulina. Dispõe-se de combinações misturadas e estáveis (Quadro 43-5) de insulina NPH e regular em proporções de 70:30. Nos EUA, dispõe-se também de combinações de protamina lispro/lispro (50/50 e 75/25) e protamina asparte/asparte (70/30).

Formas de administração da insulina. A maioria das insulinas é injetada por via subcutânea. Os injetores do tipo caneta contendo insulina regular, lispro, NPH, glargina, protamina lispro-lispro pré-misturadas ou protamina asparte-asparte pré-misturadas demonstraram ser populares entre muitos pacientes diabéticos. Dispõe-se de sistemas de injetor a jato, que permitem ao paciente receber injeções subcutâneas de insulina sem agulha. As infusões intravenosas de insulina mostraram-se úteis para pacientes com cetoacidose ou quando as necessidades de insulina podem mudar rapidamente, como, por exemplo, durante

o período perioperatório, trabalho de parto ou em situações de cuidados intensivos.

Infusão subcutânea contínua de insulina. Insulinas de ação curta constituem a única forma do hormônio utilizada em bombas de infusão subcutânea. Dispõe-se de diversas bombas para terapia com infusão de insulina subcutânea contínua (IISC). A terapia com IISC ou bomba não é apropriada para todos os pacientes, visto que exige considerável atenção. Entretanto, para os pacientes interessados na insulino terapia intensiva, o uso de uma bomba pode representar uma alternativa atraente em relação às várias injeções diárias. As bombas de infusão permitem uma infusão basal constante de insulina e fornecem a opção de diferentes taxas de infusão durante o dia e a noite, ajudando a evitar o fenômeno do amanhecer (elevação do nível de glicemia que ocorre exatamente antes do despertar) e as injeções intravenosas diretas programadas de acordo com o volume e a natureza das refeições.

Na atualidade, dispõe-se de sensores de glicose que medem a glicose intersticial e que podem ser úteis para pacientes com nível de glicemia lábil e hipoglicemia frequente (*Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group*, 2008). Embora o paciente possa utilizar tanto a bomba quanto o sensor, esses aparelhos ainda não estão integrados em um sistema de alça fechada. À semelhança das evidências reunidas para a IISC, os benefícios da monitoração contínua da glicose ainda não foram demonstrados de modo conclusivo, e, tampouco, foram desenvolvidos critérios bem definidos de seleção para grupos de pacientes apropriados. Entretanto, os resultados de estudos recentes sugerem que a monitoração da glicose em tempo real pode levar a uma melhora modesta do controle glicêmico e melhorar qualidade de vida do paciente e de sua família.

A terapia com o uso de bomba apresenta alguns problemas singulares. Como toda a insulina utilizada é de ação curta, e existe uma quantidade mínima de insulina no reservatório subcutâneo em qualquer momento determinado, pode haver rápido desenvolvimento de deficiência de insulina e cetoacidose, se a terapia for interrompida acidentalmente. Embora as bombas modernas tenham dispositivos de alarme que detectam a ocorrência de alterações na pressão da linha, podem surgir problemas mecânicos, como falha da bomba, deslocamento da agulha, agregação da insulina na via de infusão ou torção acidental do cateter de infusão. Existe também a possibilidade de formação de abscessos subcutâneos e celulite. A seleção dos pacientes mais apropriados é de suma importância para o sucesso da terapia com o uso de bomba. Para compensar esses problemas potenciais, a terapia com o uso de bomba é capaz de produzir um perfil mais fisiológico de reposição de insulina durante o exercício (quando a produção do hormônio está diminuída) e, portanto, menos hipoglicemia do que as injeções subcutâneas tradicionais de insulina.

Fatores que afetam a absorção de insulina. Os fatores que determinam a taxa de absorção da insulina após sua administração subcutânea incluem o local de injeção, o tipo de insulina, o fluxo sanguíneo cutâneo, o tabagismo, a atividade muscular regional no local da injeção, o volume e a concentração da insulina injetada e a profundidade da injeção (a insulina tem um início de ação mais rápido quando administrada por via intramuscular do que por via subcutânea). O aumento do fluxo sanguíneo subcutâneo (produzido por massagem, banho quente ou exercício) aumenta a taxa de absorção. A insulina é habitualmente injetada nos tecidos subcutâneos do abdome, das nádegas, da parte anterior da coxa ou parte dorsal do braço. Em geral, a absorção é mais rápida a partir da parede abdominal, seguida do braço, nádegas e coxa. Se o paciente deseja injetar a insulina no abdome, o local das injeções pode ser mudado em toda essa área, eliminando, assim, o local de injeção como causa

de variabilidade na taxa de absorção. Hoje, o abdome constitui o local preferido de injeção pela manhã, visto que a insulina é absorvida 20-30% mais rapidamente a partir desse local do que no braço. Quando o paciente se recusa a injetar a insulina na área abdominal, é preferível escolher um local de injeção consistente para cada componente do tratamento com insulina (p. ex., a dose antes do desjejum é administrada na coxa, a dose no final da tarde, no braço). Tradicionalmente, o revezamento dos locais de injeção da insulina tem sido recomendado para evitar a ocorrência de lipo-hipertrofia ou lipoatrofia, embora essas condições sejam raras com as preparações atuais de insulina. Em um pequeno grupo de pacientes, foi observada a ocorrência de degradação subcutânea de insulina, exigindo a injeção de grandes quantidades do hormônio para obter um controle metabólico adequado.

Posologia e esquemas de insulina. Na maioria dos pacientes, a terapia de reposição com insulina inclui uma insulina de ação longa (basal) e uma insulina de ação curta para suprir as necessidades pós-prandiais. Em uma população mista de pacientes com diabetes tipo 1, a dose média de insulina é habitualmente de 0,6-0,7 unidade/kg de peso corporal ao dia, com faixa de 0,2-1 unidade/kg/dia. Em geral, os pacientes obesos e os adolescentes na puberdade necessitam de uma dose maior (~ 1-2 unidades/kg/dia) em virtude da resistência dos tecidos periféricos à insulina. Os pacientes que necessitam de menos de 0,5 unidade/kg de insulina ao dia podem apresentar alguma produção endógena de insulina, ou podem ser mais sensíveis ao hormônio, devido a um bom condicionamento físico. A dose basal suprime a lipólise, a proteólise e a produção hepática de glicose; em geral, corresponde a 40-50% da dose diária total, sendo o restante administrado como insulina prandial ou antes das refeições. A dose de insulina na hora da refeição deve refletir o consumo antecipado de carboidratos (muitos pacientes portadores de diabetes tipo 1 calculam a razão entre a dose de insulina e o número de gramas de carboidratos). Uma escala suplementar de insulina de ação curta é acrescentada à dose de insulina prandial para efetuar a correção da glicemia. Com todas as doses de insulina, é preciso considerar a sensibilidade do paciente à insulina e ajustar a dose de insulina de acordo com esse resultado. *A insulina administrada na forma de dose diária única de insulina de ação longa, isoladamente ou em combinação com insulina de ação curta, é raramente suficiente para obter um estado de euglicemia. Para alcançar essa meta, são necessários esquemas mais complexos que incluam múltiplas injeções de insulina de ação longa ou de insulina de ação curta. Em todos os pacientes, a monitoração cuidadosa dos parâmetros terapêuticos finais direciona a dose de insulina administrada. Essa abordagem é facilitada pela automonitoração da glicose e determinações da A1C.*

A Figura 43-8 mostra vários esquemas posológicos comumente utilizados, que incluem misturas de insulina administrada em duas ou mais injeções ao dia. Um esquema efetivo envolvendo múltiplas injeções diárias consiste na administração basal de insulina de ação longa (p. ex., insulina glargina ou detemir), antes do desjejum ou ao deitar, e em injeções pré-prandiais de insulina de ação curta (Weng e cols., 2008). O método, denominado *basal/injeção direta*, assemelha-se muito ao padrão de administração de insulina obtido com bomba de infusão subcutânea. Outro esquema empregado é o *esquema misto fracionado* de insulina, envolvendo uma injeção de uma mistura de insulinas de ação curta e de ação longa antes do desjejum e antes do jantar. Quando a insulina NPH antes do jantar não é suficiente para controlar a hiperglicemia durante a noite, a dose no final da tarde pode ser fracionada em uma dose de insulina regular antes do jantar, seguida de insulina NPH ao deitar.

Os indivíduos com diabetes podem algumas vezes consumir quantidades menores de alimento do que aquelas originalmente

planejadas. Isso pode resultar em hipoglicemia pós-prandial em caso de uma dose de insulina previamente injetada, baseada na previsão de uma refeição mais volumosa. Por conseguinte, nos pacientes com gastroparesia ou perda do apetite, a injeção pós-prandial de um análogo de ação curta, com base na quantidade real de alimento consumido, pode proporcionar um controle glicêmico mais uniforme.

Reações adversas. A hipoglicemia constitui a reação adversa mais comum durante a insulino-terapia. A hipoglicemia constitui o principal risco que deve ser considerado em relação aos benefícios dos esforços para normalizar o controle da glicose. Informações adicionais sobre a hipoglicemia e o seu tratamento são fornecidas posteriormente neste capítulo. A insulina é um hormônio anabólico, e o tratamento do diabetes tipos 1 e 2 com insulina está associado a um ganho modesto de peso. Paradoxalmente, a melhora do controle glicêmico pode levar inicialmente à deterioração da retinopatia em raros casos, porém isso é seguido de redução a longo prazo das complicações relacionadas ao diabetes. Houve uma notável redução na incidência de reações alérgicas à insulina com a transição para a insulina humana recombinante; todavia, ainda podem ocorrer em consequência de uma reação às pequenas quantidades de insulina agregada ou desnaturada nas preparações, a quantidades mínimas de contaminantes, ou em virtude da sensibilidade do indivíduo a um dos componentes adicionados à insulina na sua formulação (protamina, Zn^{2+} etc.). A insulina humana, quando administrada a pacientes portadores de diabetes, é imunogênica, com base na observação de que muitos pacientes apresentam anticorpos anti-insulina circulantes, embora não alterem a farmacocinética nem a ação da insulina. A atrofia da gordura subcutânea no local de injeção da insulina (lipoatrofia) era um efeito colateral raro das preparações mais antigas de insulina. A lipo-hipertrofia (aumento dos depósitos de gordura subcutânea) tem sido atribuída à ação lipo-gênica das altas concentrações locais de insulina.

Tratamento da cetoacidose e de outras situações especiais com insulina. Os pacientes diabéticos cronicamente doentes podem apresentar distúrbios metabólicos graves ou lábeis o suficiente para justificar a administração intravenosa de insulina (Kitabchi e cols., 2009). Esse tratamento é mais apropriado para pacientes com cetoacidose ou hiperglicemia grave com estado hiperosmolar. A infusão de insulina inibe a lipólise e a gliconeogênese por completo e produz estimulação quase máxima da captação de glicose. Na maioria dos pacientes com cetoacidose diabética, os níveis de glicemia caem ~ 10% por hora, enquanto a acidose é corrigida mais lentamente. À medida que o tratamento prossegue, é frequentemente necessário administrar glicose em conjunto com insulina para evitar o desenvolvimento de hipoglicemia e permitir a depuração de todas as cetonas. Alguns médicos preferem iniciar a terapia com uma dose de ataque de insulina; todavia, essa tática parece ser desnecessária, visto que as concentrações do hormônio em estado de equilíbrio dinâmico são alcançadas em 30 min com uma infusão constante. Os pacientes com estado hiperosmolar hiperglicêmico não cetótico podem ser mais sensíveis à insulina do que aqueles com cetoacidose. A reposição apropriada de líquidos e eletrólitos constitui uma parte integrante da terapia em ambas as situações, visto que existe sempre um grande déficit. *Independentemente do esquema de insulina empregado, a chave para terapia efetiva consiste na monitoração cuidadosa e frequente do estado clínico do paciente, da glicose e dos eletrólitos.* Um erro frequente no tratamento desses pacientes consiste em não administrar insulina de ação longa por via subcutânea antes de interromper a infusão de insulina.

Tratamento do diabetes em crianças ou adolescentes. O diabetes constitui uma das doenças crônicas mais comuns da infância, e as taxas de diabetes tipo 1 em jovens norte-americanos são estimadas em

1 em 300, com incidência crescente nesses últimos 20 anos. Uma das consequências lamentáveis das taxas crescentes de obesidade nessas últimas três décadas é o aumento do número de crianças e adolescentes com diabetes não autoimune ou tipo 2. Segundo estimativas atuais, 15-20% dos novos casos de diabetes pediátrico podem consistir, de fato, em diabetes tipo 2; as taxas variam de acordo com a etnicidade, com taxas desproporcionalmente elevadas em índios e negros americanos e latinos. Devido à escassez de estudos clínicos realizados em crianças, dispõe-se apenas de uma informação limitada passível de servir de base para as decisões quanto à terapia apropriada. Por esse motivo, os resultados do *Diabetes Control and Complications Trial* com adultos jovens e de meia-idade foram extrapolados para a população pediátrica, de modo que a prática atual consiste em uma reposição de insulina mais intensiva e fisiologicamente baseada, tendo como meta um controle estrito da glicose (*Diabetes Control Complications Trial Research Group*, 1993). Essa meta é alcançada com combinações de reposição de insulina basal e prandial. O principal fator que limita a insulinoterapia mais agressiva é a hipoglicemia, um problema que causa preocupações especiais em crianças pequenas. Os pacientes diabéticos com menos de cinco anos de idade correm maior risco de hipoglicemia, apresentam taxas aumentadas de hipoglicemia grave com convulsões e coma e podem sofrer disfunção cognitiva permanente em consequência de episódios repetidos de baixos níveis de glicemia. As crianças com mais idade e os adolescentes não parecem apresentar comprometimento cognitivo demonstrável associado à hipoglicemia, e um bom controle da glicemia está associado a uma melhora na função mental (Kodl e Seaquist, 2008).

O tratamento do diabetes tipo 1 em crianças e adolescentes mudou com a disponibilidade de novas tecnologias. Na atualidade, o tratamento-padrão com insulina inclui múltiplos esquemas posológicos, com 3-5 injeções por dia ou IISC. Os esquemas mistos/fracionados que utilizam NPH e insulina regular foram cada vez mais suplantados por esquemas que empregam análogos da insulina, uma vez que oferecem maior flexibilidade na posologia e nos padrões de refeições. De forma semelhante, a IISC está sendo utilizada com frequência crescente na população diabética pediátrica. Além disso, estudos recentes mostram que essa abordagem pode ser aplicada a crianças pequenas, bem como a crianças de mais idade e adolescentes.

Devido à associação quase uniforme do diabetes tipo 2 com a obesidade no grupo etário pediátrico, recomenda-se uma mudança do estilo de vida como primeira etapa do tratamento. As metas de redução do peso corporal enquanto se mantém o crescimento linear normal e de aumento da atividade física são amplamente recomendadas e podem ser efetivas quando os pacientes aderem ao tratamento. Foram conduzidos poucos estudos clínicos de terapia de redução da glicose no diabetes tipo 2 pediátrico. O único medicamento atualmente aprovado pelo FDA especificamente para o tratamento clínico do diabetes tipo 2 é a *metformina*. A metformina foi aprovada para crianças a partir de 10 anos de idade e está disponível em formulação líquida (100 mg/mL). Os resultados de estudos clínicos mostraram que tanto a metformina quanto a glimepirida reduzem efetivamente o nível de glicemia nos pacientes afetados. A insulina constitui a terapia de segunda linha típica depois da metformina; a insulina basal pode ser acrescentada à terapia com agentes orais, ou podem ser utilizadas múltiplas injeções diárias quando os esquemas mais simples não são bem-sucedidos. O ganho de peso representa um problema mais significativo do que a hipoglicemia no tratamento do diabetes tipo 2 pediátrico com insulina. Em adolescentes portadores de diabetes tipo 2, outros medicamentos para tratamento do diabetes foram tentados empiricamente em adolescentes portadores de diabetes tipo 2, como tiazolidinedionas, inibidores da α -glicosidase, inibidores da DDP-4 e exenatida, porém não se dispõe de dados sistematicamente coletados sobre a eficácia ou a segurança desses agentes na população pediátrica.

Tratamento do diabetes em pacientes hospitalizados. A hiperglicemia é comum em pacientes hospitalizados. Dependendo da definição de hiperglicemia, as estimativas de prevalência de elevação dos níveis de glicemia entre pacientes internados com e sem diagnóstico prévio de diabetes variam de 20-100% para pacientes tratados em unidades de terapia intensiva (UTI) e de 30-83% fora da UTI. Enquanto a maioria desses indivíduos terá diabetes reconhecido, aproximadamente 30% dos pacientes hospitalizados apresentarão níveis elevados de glicemia sem diagnóstico prévio de diabetes (Falciglia, 2007). Os pacientes hospitalizados frequentemente apresentam vários desafios para a regulação da glicose além daqueles enfrentados por pacientes ambulatoriais diabéticos (Donner e Flammer, 2008). O estresse da doença tem sido associado a uma resistência à insulina, possivelmente como resultado da secreção de hormônios contrarreguladores, citocinas e outros mediadores inflamatórios. O consumo de alimento frequentemente mostra-se variável, devido à doença concomitante ou preparação do paciente para exames complementares. Os medicamentos administrados no hospital, como glicocorticoides ou soluções intravenosas glicosadas, podem exacerbar a tendência à hiperglicemia. Por fim, o balanço hídrico e a perfusão tecidual podem afetar a absorção da insulina subcutânea e a depuração da glicose. O tratamento da hiperglicemia no paciente hospitalizado precisa ser ajustado para essas variáveis.

Existe um conjunto emergente de informações indicando que a hiperglicemia prenuncia um desfecho precário em pacientes hospitalizados, mais notavelmente pacientes em estado crítico, e que esse efeito é independente da gravidade da doença (Finfer e cols., 2009; van den Berghe e cols., 2001). Os mecanismos responsáveis por essa associação não foram totalmente explicados, e há controvérsia persistente sobre o nível ideal de glicemia em pacientes hospitalizados. Na atualidade, a ADA sugere os seguintes níveis alvo de glicemia: 140-180 mg/dL (7,8-10,0 mM) para pacientes em estado crítico e glicose aleatória de 180 mg/dL (10 mM) ou glicose pré-prandial de 140 mg/dL (7,8 mM) para pacientes não criticamente enfermos. É preciso dar muita ênfase nas etapas a serem tomadas para minimizar a hipoglicemia em ambas as situações.

A insulina constitui a base do tratamento da hiperglicemia em pacientes hospitalizados (Moghissi e cols., 2009). Para pacientes em estado crítico e para aqueles com pressão arterial, edema e perfusão tecidual variáveis, a insulina por via intravenosa constitui o tratamento de escolha. Esse método de administração de insulina foi firmemente estabelecido na assistência de pacientes em estado crítico com nível de glicemia elevado e constitui o tipo de tratamento mais flexível e preciso. Diversos algoritmos foram adaptados para permitir uma rápida titulação com ajustes para manter o nível de glicemia dentro de uma faixa alvo. Para os pacientes que estão mais estáveis, o método-padrão consiste em esquemas de insulina por via subcutânea utilizando combinações de insulina basal e prandial. Existem evidências consideráveis de que o tratamento reativo, utilizando esquemas em escalas móveis, é inferior e está associado a flutuações mais amplas da glicemia e a maiores taxas de hiperglicemia e hipoglicemia. Os agentes orais desempenham um papel limitado no tratamento de pacientes hiperglicêmicos hospitalizados, devido ao início de ação lento, potência insuficiente, necessidade de integridade da função GI e efeitos colaterais. Em geral, os agentes hipoglicemiantes orais devem ser suspensos por ocasião da internação, podendo ser reiniciados com a alta do paciente.

A administração intravenosa de insulina também é muito apropriada para o tratamento de pacientes diabéticos durante o período perioperatório e durante o parto. Todavia, existem controvérsias quanto à via de administração ideal da insulina durante a cirurgia. Embora alguns médicos defendam a administração subcutânea de insulina, a maioria recomenda a infusão intravenosa de insulina. Alguns médicos administram metade da dose diária normal de insulina

na forma de insulina de ação longa por via subcutânea, na manhã da cirurgia, e, em seguida, administram infusões glicosadas a 5% durante a cirurgia para manter as concentrações de glicose. Essa abordagem permite um menor controle constante do que aquele possível com os esquemas intravenosos e também pode aumentar a probabilidade de hipoglicemia. Para pacientes com diabetes tipo 1, a falta de administração de alguma insulina basal pode precipitar cetoacidose diabética.

SECRETAGOGOS DA INSULINA E AGENTES HIPOGLICEMIANTE ORAIS

Diversas sulfonilureias, meglitinidas, agonistas do GLP-1 e inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) são utilizados como secretagogos para estimular a liberação de insulina (Quadro 43-6).

Moduladores dos canais de K_{ATP} : sulfonilureias

Química. Todos os membros dessa classe de fármacos são arilsulfonilureias substituídas. Diferem por substituições na posição para do anel de benzeno e em um resíduo de nitrogênio do componente ureia. As sulfonilureias são divididas em dois grupos ou gerações de agentes. As sulfonilureias de primeira geração (tolbutamida, tolazamida e clorpropamida) são raramente utilizadas, hoje, no tratamento do diabetes tipo 2, razão pela qual não são discutidas (dispõe-se de informações em edições anteriores deste livro). A segunda geração mais potente de

sulfonilureias hipoglicemiantes inclui a glibenclamida (gliburida), a glipizida e a glimepirida (Quadro 43-7). Algumas estão disponíveis em uma formulação de liberação prolongada (glipizida) ou micronizada (glibenclamida).

Mecanismo de ação. As sulfonilureias estimulam a liberação de insulina através de sua ligação a um sítio específico no complexo do canal de K_{ATP} da célula β (o receptor de sulfonilureia, SUR), inibindo sua atividade. A inibição dos canais de K_{ATP} causa despolarização da membrana celular e deflagra a cascata de eventos que levam à secreção de insulina (Figura 43-3). A administração aguda de sulfonilureias a pacientes portadores de diabetes tipo 2 aumenta a liberação de insulina do pâncreas. As sulfonilureias também podem reduzir a depuração hepática de insulina, aumentando ainda mais os níveis plasmáticos de insulina. Nos primeiros meses de tratamento com sulfonilureias, os níveis plasmáticos de insulina em jejum e as respostas da insulina a cargas orais de glicose ficam aumentados. Com sua administração crônica, os níveis circulantes de insulina declinam para aqueles existentes antes do tratamento; todavia, apesar dessa redução nos níveis de insulina, os níveis plasmáticos diminuídos de glicose são mantidos. A explicação para isso não está clara, mas pode estar relacionada ao fato de que a hiperglicemia crônica em si compromete a secreção de insulina (toxicidade da glicose), e, com a correção inicial da glicose plasmática, a insulina circulante passa a exercer efeitos mais pronunciados sobre seus tecidos-alvo. A ausência de efeitos estimuladores agudos das

Quadro 43-6

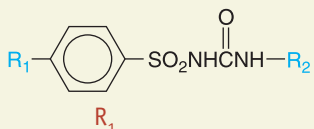
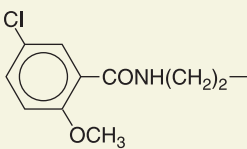
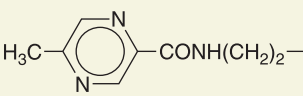
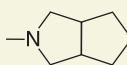
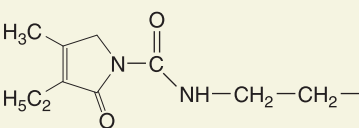
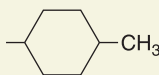
Propriedades dos secretagogos da insulina

CLASSE/NOME GENÉRICO	DOSE DIÁRIA ^a , mg	DURAÇÃO DE AÇÃO, h
Sulfonilureias — primeira geração		
Clorpropamida	100-500	> 48
Tolazamida	100-1.000	12-24
Tolbutamida	1.000-3.000	6-12
Sulfonilureias — segunda geração		
Glimepirida	1-8	24
Glipizida	5-40	12-18
Glipizida (liberação prolongada)	5-20	24
Glibenclamida	1,25-20	12-24
Glibenclamida (micronizada)	0,75-12	12-24
Não sulfonilureias (meglitinidas)		
Repaglinida	0,5-16	2-6
Nateglinida	180-360	2-4
Agonista do GLP-1		
Exenatida	0,01-0,02	4-6
Inibidores da dipeptidil peptidase-4		
Saxagliptina	2,5-5	
Sitagliptina	100	12-16
Vildagliptina	50-100	12-24

^aA dose pode ser menor em alguns pacientes.

Quadro 43-7

Fórmulas estruturais das sulfonilureias

		
AGENTES DE SEGUNDA GERAÇÃO	R ₁	R ₂
Glibenclamida (Gliburida)		
Glipizida		
Gliclazida		
Glimepirida		

sulfonilureias sobre a secreção de insulina durante o tratamento crônico é atribuída a uma infrarregulação dos receptores de superfície celular das sulfonilureias na célula β do pâncreas. Se a terapia crônica com sulfonilureias for interrompida, a resposta das células β do pâncreas à administração aguda do fármaco é restaurada.

Absorção, distribuição e excreção. Apesar das variações observadas nas taxas de absorção das diferentes sulfonilureias, todas são absorvidas efetivamente pelo trato GI. Entretanto, a presença de alimento e a hiperglicemia podem reduzir a absorção das sulfonilureias. As sulfonilureias no plasma estão ligadas, em grande parte (90-99%) às proteínas, particularmente à albumina; a ligação às proteínas plasmáticas é maior para a glibenclamida. Os volumes de distribuição da maioria das sulfonilureias são de ~ 0,2 L/kg. Embora suas meias-vidas sejam curtas (3-5 h), os efeitos hipoglicêmicos são evidentes durante 12-24 h, e esses fármacos frequentemente podem ser administrados 1 vez/dia. A razão para a discrepância entre a meia-vida e a duração de ação ainda não está bem esclarecida. Todas as sulfonilureias são metabolizadas pelo fígado, e os metabólitos são excretados na urina. Por conseguinte, as sulfonilureias devem ser administradas com cautela a pacientes com insuficiência renal ou hepática.

Efeitos adversos e interações medicamentosas. Não inesperadamente, as sulfonilureias podem causar reações hipoglicêmicas, incluindo o coma. Trata-se de um problema particular em pacientes idosos com comprometimento da função hepática ou renal, que estão sendo tratados com sulfonilureias de ação mais longa (um importante motivo pelo qual os agentes de primeira geração raramente são utilizados). Devido à meia-vida longa de algumas sulfonilureias,

pode ser necessário monitorar ou tratar pacientes hipoglicêmicos idosos durante 24-48 h com uma infusão intravenosa de glicose com o paciente internado. Um ganho de peso de 1-3 kg constitui um efeito colateral comum do melhor controle glicêmico obtido através do tratamento com sulfonilureias.

Os efeitos colaterais menos frequentes das sulfonilureias incluem náuseas, vômitos, icterícia colestática, agranulocitose, anemias aplásica e hemolítica, reações de hipersensibilidade generalizadas e reações dermatológicas. Raramente, os pacientes tratados com esses fármacos desenvolvem rubor induzido por álcool, semelhante àquele produzido pelo dissulfiram ou pela hiponatremia. Uma polêmica de longa data tem sido estabelecer se o tratamento com sulfonilureias está ou não associado a uma taxa aumentada de mortalidade cardiovascular (Bell, 2006). Isso provavelmente reflete a expressão do receptor de sulfonilureias nas células musculares lisas vasculares e nos miócitos cardíacos, onde a ativação da sulfonilureia impede os efeitos benéficos do pré-condicionamento isquêmico. A glibenclamida, mas não a glimepirida, interage com o receptor de sulfonilureia nesses locais distintos das ilhotas e pode estar associada a um aumento do risco cardiovascular. Entretanto, um estudo clínico randomizado recente com a glibenclamida, a metformina e a rosiglitazona constatou uma taxa de mortalidade cardiovascular ligeiramente mais baixa em indivíduos tratados com glibenclamida (Kahn e cols., 2006).

O efeito hipoglicêmico das sulfonilureias pode ser intensificado por diversos mecanismos (diminuição do metabolismo hepático ou da excreção renal, deslocamento dos sítios de ligação às proteínas). Por exemplo, alguns fármacos (sulfonamidas, clofibrato e salicilatos) deslocam as sulfonilureias das proteínas de ligação, com consequente aumento transitório na concentração do fármaco livre. O etanol pode aumentar a ação das sulfonilureias e causar hipoglicemia. Além disso, a hipoglicemia pode ser mais

frequente em pacientes em uso de uma sulfonilureia e um desses seguintes agentes: androgênicos, anticoagulantes, antifúngicos azólicos, cloranfenicol, fenfluramina, fluconazol, genfibrozila, antagonistas H_2 da histamina, sais de magnésio, metildopa, inibidores da monoaminoxidase (IMAO), probenecida, sulfimpirazona, sulfonamidas, antidepressivos tricíclicos e acidificantes urinários. Outros fármacos podem diminuir o efeito hipoglicemiante das sulfonilureias através de aumento do metabolismo hepático, excreção renal aumentada ou inibição da secreção de insulina (β -bloqueadores, bloqueadores dos canais de Ca^{2+} , colestiramina, diazóxido, estrogênicos, hidantoínas, isoniazida, ácido nicotínico, fenotiazinas, rifampicina, simpaticomiméticos, diuréticos tiazídicos e alcalinizantes urinários).

Formas posológicas disponíveis. O tratamento é iniciado com uma dose na extremidade inferior da faixa posológica e titulado para cima, com base na resposta glicêmica do paciente. Algumas sulfonilureias apresentam maior duração de ação e podem ser prescritas em uma dose diária única (gliceripida), enquanto outras são formuladas como liberação prolongada ou formulações micronizadas para estender sua duração de ação (Quadro 43-7). A dose de glipizida de liberação prolongada ou de glibenclamida micronizada é mais baixa. A glibenclamida não é recomendada quando a depuração de creatinina é menor que 50 mL/minuto ou em indivíduos idosos, visto que a depuração reduzida do fármaco e seu metabólito aumenta acen-tuadamente o risco de hipoglicemia. Outras sulfonilureias, como a glipizida ou a glimepirida, parecem ser mais seguras em indivíduos idosos com diabetes tipo 2.

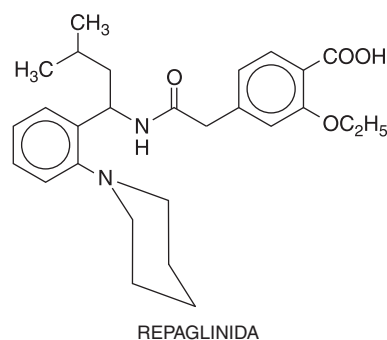
Usos terapêuticos. As sulfonilureias são utilizadas para tratar a hiperglicemia no diabetes tipo 2. Entre 50 e 80% dos pacientes adequadamente selecionados respondem a essa classe de agentes. Todos os membros da classe parecem ser igualmente eficazes. Um número significativo de pacientes que respondem inicialmente a uma sulfonilureia cessa posteriormente de responder e desenvolvem níveis inaceitáveis de hiperglicemia (falha secundária). Isso pode ocorrer em consequência de uma alteração no metabolismo do fármaco ou, mais provavelmente, da progressão da insuficiência das células β . Um estudo clínico randomizado recente constatou que a melhora inicial do controle glicêmico foi menos durável no caso da monoterapia com glibenclamida (em comparação com a monoterapia com metformina ou rosiglitazona), sugerindo que a taxa de falha secundária é maior com essa classe de fármacos (Kahn e cols., 2006). Alguns indivíduos com diabetes neonatal ou MODY-3 respondem a esses fármacos (uso não indicado na bula). As combinações de insulina e sulfonilureias e outros agentes orais são discutidas posteriormente. As contraindicações para o uso desses fármacos incluem diabetes tipo 1, gravidez, lactação e, para as preparações mais antigas, insuficiência hepática ou renal significativa.

Moduladores dos canais de K_{ATP} : não sulfonilureias

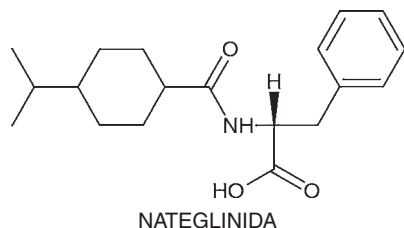
Repaglinida. A repaglinida é um secretagogo da insulina oral pertencente à classe da meglitinida (Quadro 43-6).

Trata-se de um derivado do ácido benzoico estruturalmente não relacionado com as sulfonilureias; entretanto, a exemplo destas últimas, a repaglinida estimula a liberação de insulina através do fechamento dos canais de K_{ATP} nas células β do pâncreas. O fármaco é rapidamente absorvido pelo trato GI, e são obtidos níveis sanguíneos máximos em 1 hora. A meia-vida é de aproximadamente 1 hora. Essas características do fármaco permitem o seu uso pré-prandial em múltiplas doses, em comparação com o esquema clássico de uma ou duas doses ao dia para as sulfonilureias.

A repaglinida é metabolizada principalmente pelo fígado (CYP3A4) a derivados inativos. O fármaco deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência hepática. Como uma pequena proporção (~ 10%) é metabolizada pelos rins, a determinação da dose também deve ser efetuada com cautela em pacientes com insuficiência renal. A exemplo das sulfonilureias, o principal efeito colateral da repaglinida consiste em hipoglicemia. À semelhança das sulfonilureias, a repaglinida está associada a um declínio de sua eficácia (falha secundária) após produzir uma melhora inicial no controle da glicemia. Determinados fármacos podem potencializar a ação da repaglinida ao deslocá-la dos sítios de ligação das proteínas plasmáticas (β -bloqueadores, cloranfenicol, cumarínicos, IMAO, anti-inflamatórios não esteroides [AINEs], probenecida, salicilatos e sulfonamida) ou ao alterar o seu metabolismo (genfibrozila, itraconazol, trimetoprima, ciclosporina, sinvastatina, claritromicina).



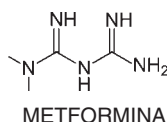
Nateglinida. A nateglinida é um secretagogo da insulina efetivo por via oral, derivado da d-fenilalanina. À semelhança das sulfonilureias e da repaglinida, a nateglinida estimula a secreção de insulina através do bloqueio dos canais de K_{ATP} nas células β do pâncreas (Rosenstock e cols., 2004). A nateglinida promove uma secreção de insulina mais rápida, porém menos duradoura do que outros agentes antidiabéticos orais disponíveis. O principal efeito terapêutico do fármaco consiste em reduzir as elevações pós-prandiais da glicemia em pacientes portadores de diabetes tipo 2. A nateglinida foi aprovada pelo FDA para uso no diabetes tipo 2. É mais efetiva quando administrada em uma dose de 120 mg, 1-10 min antes de uma refeição.



A nateglinida é metabolizada principalmente por CYP hepática [2C9, 70%; 3A4, 30%] e, portanto, deve ser utilizada com cautela em pacientes com insuficiência hepática. Em torno de 16% de uma dose administrada são excretados pelos rins na forma inalterada. Não há necessidade de ajuste posológico na insuficiência renal. Alguns fármacos reduzem o efeito hipoglicemiante da nateglinida (corticosteroides, rifamicinas, simpaticomiméticos, diuréticos tiazídicos, produtos da tireoide), enquanto outros (álcool, AINE, salicilatos, IMAO e β -bloqueadores não seletivos) podem aumentar o risco de hipoglicemia com a nateglinida. A terapia com nateglinida pode produzir menos episódios de hipoglicemia do que outros secretagogos da insulina orais atualmente disponíveis, incluindo a repaglinida. Como no caso das sulfonilureias e da repaglinida, ocorre falha secundária.

Ativadores da A_{MPK} e do $PPAR_{\gamma}$

Metformina



Mecanismo de ação. A metformina é o único membro da classe das biguanidas de agentes hipoglicemiantes orais disponíveis para uso na atualidade (Bailey e Turner, 1996). A metformina aumenta a atividade da proteinocinase dependente de AMP (AMPK) (Zhou e cols., 2001). A AMPK é ativada por fosforilação quando as reservas energéticas celulares encontram-se reduzidas

(i.e., concentrações mais baixas de ATP e de fosfocreatina). A AMPK ativada estimula a oxidação dos ácidos graxos, a captação de glicose e o metabolismo não oxidativo e reduz tanto a lipogênese quanto a gliconeogênese. O resultado final dessas ações consiste em aumento do armazenamento de glicogênio no músculo esquelético, taxas mais baixas de produção hepática de glicose, aumento da sensibilidade à insulina e níveis mais baixos de glicemia.

A metformina produz um perfil de efeitos semelhante e dependente da ativação da AMPK (Shaw e cols., 2005). Embora o mecanismo molecular pelo qual a metformina ativa a AMPK não seja conhecido, acredita-se que seja indireto, possivelmente através da redução das reservas energéticas intracelulares. Em concordância com esse ponto de vista, foi constatado que a metformina inibe a respiração celular através de ações específicas sobre o complexo mitocondrial I. A metformina exerce pouco efeito sobre o nível de glicemia nos estados normoglicêmicos e não afeta a liberação de insulina ou de outros hormônios das ilhotas e raramente provoca hipoglicemia. Todavia, mesmo em indivíduos com hiperglicemia apenas leve, a metformina reduz o nível de glicemia através de uma diminuição da produção hepática de glicose e aumento da captação periférica de glicose. Esse efeito é, pelo menos parcialmente, mediado por uma diminuição da resistência à insulina nos tecidos-alvo essenciais. O efeito hepático constitui, provavelmente, a forma dominante de ação, envolvendo primariamente a supressão da gliconeogênese. O Quadro 43-8 fornece uma comparação da metformina e das tiazolidinedionas (glitazonas).

Absorção, distribuição e eliminação. A metformina é absorvida principalmente pelo intestino delgado. O fármaco é estável, não se liga às proteínas plasmáticas e é excretado de modo inalterado na urina. Possui uma meia-vida na circulação de ~ 2 h. O transporte da metformina nas células é mediado, em parte, por transportadores catiónicos orgânicos (ver o Capítulo 5). Acredita-se que o

Quadro 43-8

Comparação da metformina e das tiazolidinedionas

PARÂMETRO	METFORMINA	TIAZOLIDINEDIONAS
Alvo molecular	AMPK	$PPAR_{\gamma}$
Ação farmacológica	Supressão da PHG	Aumento da sensibilidade à insulina
Redução da HbA_{1c}^a	1,0-1,25	0,5-1,4
Redução dos AGL	Mínima	Moderada
Estimulação da adiponectina	Mínima	Significativa
Efeito sobre o peso corporal	Mínimo	Aumentado
Edema periférico	Mínimo	Moderado
Risco de fratura	Nenhum	Aumentado
Acidose láctica	Rara ^b	Nenhuma

^aA magnitude da redução absoluta depende do valor inicial de A1C.

^bNa insuficiência renal.

PHG, produção hepática de glicose.

transportador catiônico orgânico 1 (OCT 1) transporta o fármaco para dentro das células, como os hepatócitos e os miócitos, onde é farmacologicamente ativo. Acredita-se que o transportador de cátions orgânicos 2 (OCT 2) transporta a metformina nos túbulos renais para excreção. Há evidências recentes sugerindo que a variação genética da OCT 1 entre os seres humanos pode afetar a resposta à metformina.

Usos terapêuticos e posologia. Na atualidade, a metformina é o agente oral mais comumente utilizado para tratamento do diabetes tipo 2 e, em geral, é aceita como tratamento de primeira linha para essa doença. A metformina é efetiva como monoterapia e em combinação com praticamente qualquer outra terapia para o diabetes tipo 2, e sua utilidade é corroborada por dados obtidos de um grande número de estudos clínicos. Dispõe-se de combinações em doses fixas de metformina em associação com glipizida, glibenclamida, pioglitazona, repaglinida, rosiglitazona e sitagliptina. A metformina está disponível em uma forma de liberação imediata, e o tratamento é melhor iniciado com doses baixas e titulado no decorrer de vários dias a semanas para minimizar os efeitos colaterais. A dose atualmente recomendada é de 0,5-1,0 g, 2 vezes/dia, com dose máxima de 2.550 mg; a administração do fármaco 3 vezes/dia não tem nenhuma vantagem. Dispõe-se de uma preparação de liberação prolongada que é efetiva para dose única ao dia; a dose máxima dessa preparação é de 2 g.

A metformina possui uma eficácia superior ou equivalente na redução do nível de glicose em comparação com outros agentes orais empregados no tratamento do diabetes; além disso, diminui as complicações relacionadas ao diabetes em pacientes portadores de diabetes tipo 2. Ao contrário de muitos dos outros agentes orais, a metformina tipicamente não causa ganho de peso e, em alguns casos, produz uma redução de peso corporal. A metformina não é efetiva no tratamento do diabetes tipo 1. Vários estudos observacionais sugerem que os pacientes diabéticos tratados com metformina podem apresentar taxas mais baixas de mortalidade e doenças cardiovasculares, em comparação com indivíduos tratados com terapias alternativas (Evans e cols., 2006; Johnson e cols., 2005). Os resultados do *Diabetes Prevention Program* indicam que, nos indivíduos com comprometimento da tolerância à glicose, o tratamento com metformina retarda a progressão para o diabetes. A metformina tem sido utilizada como tratamento para infertilidade em mulheres com síndrome de ovário policístico. Embora ainda não esteja formalmente aprovada para essa finalidade, a metformina possui efeitos demonstráveis, melhorando a ovulação e o ciclo menstrual e reduzindo os androgênios circulantes e o hirsutismo.

Efeitos adversos e interações medicamentosas. Os efeitos colaterais mais comuns da metformina são gastrointestinais. Cerca de 10-25% dos pacientes que iniciam essa medicação queixam-se de náuseas, indigestão, cólicas ou distensão abdominais, diarreia ou alguma associação desses efeitos. A metformina exerce efeitos diretos sobre a função GI, incluindo absorção de glicose e sais biliares. O uso da metformina está associado a uma redução de 20-30% nos níveis sanguíneos de vitamina B₁₂ (DeFronzo e cols., 1995), provavelmente devido à má absorção; entretanto, não foram relatadas quaisquer consequências neurológicas ou hematológicas. Os efeitos

GI adversos da metformina desaparecem, em sua maioria, com o passar do tempo, com o uso continuado do fármaco, e podem ser minimizados iniciando com doses baixas e titulando gradualmente para uma dose alvo no decorrer de várias semanas, sendo o fármaco tomado com as refeições.

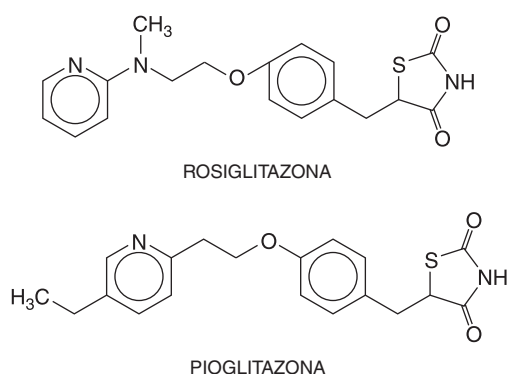
À semelhança da fenformina, a metformina tem sido associada à acidose láctica. A evidência mais concreta provém de casos de *overdose* de metformina, em que os níveis circulantes muito elevados do fármaco foram associados a níveis plasmáticos elevados de lactato e acidemia. Entretanto, a incidência estimada de acidose láctica atribuível ao uso da metformina é de 3-6 por 100.000 pacientes-anos de tratamento (Lalau e Race, 2001; Scarpello e Howlett, 2008), o que é comparável com as taxas em pacientes portadores de diabetes tipo 2 que não fazem uso de metformina. Além disso, várias análises recentes dessa associação levantaram dúvidas quanto ao fato de a associação da acidose láctica com a metformina ser causal (Kamber e cols., 2008). Muitos casos de acidose láctica associada ao uso de metformina foram relatados em pacientes com distúrbios concomitantes passíveis de causar perfusão tecidual deficiente, como sepse, infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca congestiva. A insuficiência renal constitui outra comorbidade comum relatada em pacientes que apresentam acidose láctica associada ao uso de metformina, e acredita-se que a diminuição da taxa de filtração glomerular possa aumentar os níveis plasmáticos de metformina ao reduzir a depuração do fármaco da circulação. Não existem diretrizes de consenso para contra-indicações renais da metformina; como a depuração do fármaco não é alterada significativamente até haver uma queda da depuração da creatinina abaixo de 50 mL/min., a metformina é provavelmente segura em pacientes com esse nível de função renal (Herrington e Levy, 2008). É importante avaliar a função renal antes de iniciar a metformina e monitorar a função pelo menos uma vez por ano. A metformina deve ser interrompida antecipadamente em situações nas quais pode ocorrer declínio precipitado da função renal, como antes de procedimentos radiográficos que utilizam meios de contraste e durante uma internação para doença grave. A metformina não deve ser utilizada na presença de doença pulmonar grave, insuficiência cardíaca descompensada, doença hepática grave ou abuso crônico de álcool.

Os fármacos catiônicos que são eliminados por secreção tubular renal têm o potencial de interagir com a metformina, competindo por sistemas de transporte tubular renal comuns. Recomenda-se uma cuidadosa monitoração do paciente, bem como um ajuste da dose de metformina em pacientes em uso de medicamentos catiônicos, como cimetidina, furosemida e nifedipino, que são excretados pelo sistema secretor tubular renal proximal.

Tiazolidinedionas

Química e mecanismo de ação. As tiazolidinedionas são ligantes do receptor γ ativado por proliferação peroxissomal (PPAR γ), que pertence a um grupo de receptores hormonais nucleares envolvidos na regulação de genes relacionados com o metabolismo da glicose e dos lipídeos (Yki-Jarvinen, 2004). Duas tiazolidinedionas estão atualmente disponíveis para o tratamento de pacientes portadores de diabetes tipo 2: a rosiglitazona e a pioglitazona. Esses compostos são geralmente similares, porém exibem várias diferenças importantes. Embora grande parte dos mecanismos moleculares de ação das tiazolidinedionas já estejam bem elucidados, esses fármacos exercem efeitos complexos em uma ampla variedade de tecidos, e muitos aspectos ainda precisam ser aprendidos

sobre o seu impacto clínico global e função específica na terapia. O Quadro 43-8 compara a metformina e as tiazolidinedionas.



O PPAR γ é expresso principalmente no tecido adiposo, com menor expressão nas células musculares cardíacas, esqueléticas e lisas, células β das ilhotas, macrófagos e células endoteliais vasculares. Os ligantes endógenos do PPAR γ incluem pequenas moléculas lipofílicas, como ácido linoleico oxidado, ácido araquidônico e o metabólito da prostaglandina 15d-PGJ₂; a rosiglitazona e a pioglitazona são ligantes sintéticos do PPAR γ . A ligação do ligante ao PPAR γ determina a formação de heterodímero com o receptor X retinoide e interação com elementos de resposta ao PPAR em genes específicos—uma interação modulada por interações complexas com correpressores e coativadores. A principal resposta à ativação do PPAR γ consiste na diferenciação dos adipócitos. Modelos de perda de função pré-clínicos mostram um aumento no número dos adipócitos e expansão da massa de gordura. Os modelos de perda de função demonstram lipodistrofia. Além da diferenciação dos adipócitos, a atividade do PPAR γ promove a captação dos ácidos graxos circulantes nas células adiposas e desloca as reservas de lipídeos de tecidos extra-adiposos para o tecido adiposo. Uma das consequências das respostas celulares combinadas à ativação do PPAR γ consiste em aumento da sensibilidade tecidual à insulina, que constitui a base da aplicação farmacológica das tiazolidinedionas na medicina clínica.

A pioglitazona e a rosiglitazona são agentes sensibilizantes da insulina, e, em pacientes portadores de diabetes tipo 2, ambos aumentam a captação de glicose mediada pela insulina em 30-50%. Embora o tecido adiposo pareça constituir o principal alvo dos agonistas do PPAR γ , modelos tanto pré-clínicos quanto clínicos sustentam um papel para o músculo esquelético — o principal local de disposição da glicose mediada pela insulina — na resposta às tiazolidinedionas. Ainda não foi esclarecido se a melhora da resistência à insulina, induzida pelas tiazolidinedionas, é decorrente dos efeitos diretos sobre tecidos-alvo essenciais (músculo esquelético e fígado), a efeitos indiretos mediados por produtos secretados dos adipócitos (p. ex., adiponectina) ou a alguma combinação desses efeitos. Além de promover a captação de glicose no músculo e no tecido adiposo, as tiazolidinedionas reduzem a produção hepática de glicose e aumentam sua captação hepática.

Além dos efeitos sobre a sensibilidade à insulina e o nível de glicemia, as tiazolidinedionas também afetam o metabolismo dos lipídeos. O tratamento com rosiglitazona ou pioglitazona diminui os níveis plasmáticos de ácidos graxos através de aumento de sua depuração e redução da lipólise. Esses fármacos também produzem um deslocamento das reservas de triglicerídeos dos tecidos não adiposos para o tecido adiposo e dos depósitos de gordura viscerais para os subcutâneos. Nos estudos clínicos conduzidos, a pioglitazona diminui os níveis plasmáticos de triglicerídeos em 10-15%,

enquanto eleva os níveis de HDL-colesterol. Isso foi atribuído a um duplo efeito sobre o PPAR α e o PPAR γ ; a rosiglitazona não interage com o PPAR α e possui efeitos mínimos sobre os triglicerídeos e o colesterol plasmáticos. Em virtude dessas ações sobre os lipídeos plasmáticos e dos efeitos benéficos sobre marcadores inflamatórios, coagulação e função endotelial, foi antecipado que as tiazolidinedionas devem reduzir as complicações macrovasculares do diabetes e a resistência à insulina. Entretanto, estudos clínicos randomizados recentemente concluídos demonstraram um benefício questionável da pioglitazona (Dormandy e cols., 2005), e não foi constatado nenhum efeito da rosiglitazona sobre eventos importantes relacionados com a aterosclerose (Home e cols., 2009). Devido à sua capacidade de reduzir os triglicerídeos hepáticos, as tiazolidinedionas foram aplicadas no tratamento da esteatose hepática não alcoólica. Embora o resultado desses estudos sejam estimuladores (Kashi e cols., 2008), as tiazolidinedionas ainda não foram aprovadas para esse uso.

Absorção, distribuição e eliminação. Ambos os agentes são absorvidos em 2-3 h, e a biodisponibilidade não parece ser afetada pela presença de alimento. As tiazolidinedionas são metabolizadas pelo fígado e podem ser administradas a pacientes com insuficiência renal; entretanto, não devem ser utilizadas se houver hepatopatia ativa ou elevações significativas dos níveis séricos de transaminases hepáticas. As tiazolidinedionas são metabolizadas pelas CYP hepáticas. A pioglitazona é metabolizada pelas CYP 2C8 e 3A4, enquanto a rosiglitazona é metabolizada pelas CYP 2C9 e 2C8. Essas enzimas são induzidas pela rifampicina, que provoca uma diminuição significativa nas concentrações plasmáticas de rosiglitazona e pioglitazona; a genfibrozila impede o metabolismo das tiazolidinedionas e pode aumentar seus níveis plasmáticos em ~ 2 vezes. Pode ser prudente reduzir as doses de tiazolidinedionas quando são administradas juntamente com genfibrozila. A rosiglitazona e a pioglitazona não parecem afetar significativamente a farmacocinética de outros fármacos.

Usos terapêuticos e posologia. A rosiglitazona e a pioglitazona são administradas 1 vez/dia. A dose inicial de rosiglitazona é de 4 mg e não deve ultrapassar 8 mg/dia. A dose inicial de pioglitazona é de 15-30 mg, até um valor máximo de 45 mg/dia. As tiazolidinedionas possuem efeitos comprovados do aumento da ação da insulina sobre o fígado, o tecido adiposo e o músculo esquelético. Esses efeitos combinados sobre o metabolismo da glicose proporcionam uma melhora do controle glicêmico em indivíduos portadores de diabetes tipo 2 e produzem reduções médias de 0,5-1,4% na A1C. As tiazolidinedionas necessitam da presença de insulina para a sua atividade farmacológica, e seu uso não está indicado para o tratamento do diabetes tipo 2. Tanto a pioglitazona quanto a rosiglitazona mostram-se efetivas como monoterapia e como terapia aditiva com metformina, sulfonilureias ou insulina. O início de ação das tiazolidinedionas é relativamente lento, e os efeitos máximos sobre a homeostasia da glicose surgem gradualmente no decorrer de um período de 1-3 meses.

Há evidências em pacientes diabéticos que não receberam fármacos de que o efeito hipoglicemiante do tratamento primário com rosiglitazona é mais durável que o da metformina ou glibenclâmida (Kahn e cols., 2006). O tratamento com rosiglitazona também reduziu a progressão do pré-diabetes para o diabetes tipo 2 (Gerstein e cols., 2006).

Efeitos adversos e interações medicamentosas. O ganho de peso e o edema constituem os efeitos adversos mais comuns das tiazolidinedionas. O edema atribuível ao tratamento com tiazolidinedionas foi observado em até 10% dos pacientes nos estudos clínicos conduzidos e foi relatado igualmente com a pioglitazona e a rosiglitazona. Além do edema, o tratamento com tiazolidinedionas provoca aumento da adiposidade corporal e ganho de peso médio de 2-4 kg durante o primeiro ano de tratamento. Tanto em modelos pré-clínicos quanto em estudos com seres humanos, é importante ressaltar que o ganho de peso corporal é observado periféricamente, no tecido adiposo subcutâneo, enquanto há pouca alteração ou redução da gordura visceral. O uso de insulina com tiazolidinedionas duplica aproximadamente a incidência de edema e a quantidade de ganho de peso, em comparação com o fármaco isoladamente.

O edema da mácula foi relatado em pacientes em uso de rosiglitazona e pioglitazona (Ryan e cols., 2006), habitualmente em associação com retenção hídrica mais generalizada. Além de exames anuais regulares da retina, os pacientes diabéticos em uso de tiazolidinedionas também devem ser observados quanto à ocorrência de alterações visuais.

Entre os efeitos adversos das tiazolidinedionas, o que causa maior preocupação é a incidência aumentada de insuficiência cardíaca congestiva. Em geral, a insuficiência cardíaca congestiva tem sido atribuída ao efeito dos fármacos que provocam expansão do volume plasmático em pacientes portadores de diabetes tipo 2 que exibem um risco significativamente aumentado de insuficiência cardíaca. A pioglitazona e a rosiglitazona não parecem ter um efeito agudo na redução da contratilidade miocárdica ou fração de ejeção. Contudo, a exposição a esses fármacos em estudos clínicos durante vários anos tem sido associada a um aumento de até duas vezes na incidência de insuficiência cardíaca (Home e cols., 2009). O tratamento com tiazolidinedionas pode ser iniciado em pacientes diabéticos sem história de insuficiência cardíaca ou com insuficiência cardíaca compensada; entretanto, é importante que haja uma monitoração dos sinais e sintomas de insuficiência cardíaca congestiva, particularmente quando se administra também insulina. As tiazolidinedionas não devem ser utilizadas em pacientes com insuficiência cardíaca moderada a grave e devem ser interrompidas naqueles que desenvolvem insuficiência cardíaca clinicamente aparente enquanto estão sendo tratados (Nesto e cols., 2003).

Evidências recentes sugerem que a rosiglitazona, mas não a pioglitazona, aumenta o risco de eventos cardiovasculares (infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico). Enquanto o grau de risco permanece controverso, um grupo de especialistas, que analisou essa questão para o FDA, aconselhou a ter cautela no uso da rosiglitazona, porém não recomenda sua retirada do mercado (Rosen, 2010). Mais exatamente, a partir de setembro de 2010, o FDA exige que as novas prescrições para a rosiglitazona sejam feitas com uma avaliação dos riscos e estratégia de moderação, devendo ser restritas a pacientes cujo diabetes não pôde ser adequadamente controlado com outros medicamentos (incluindo pioglitazona). A European Medicines Agency suspendeu a comercialização de formulações contendo rosiglitazona e recomendou a retirada da rosiglitazona e das formulações contendo rosiglitazona do mercado europeu.

As evidências obtidas de estudos clínicos indicam que o tratamento com tiazolidinedionas pode aumentar o risco de fraturas ósseas em mulheres (Home e cols., 2009; Kahn e cols., 2006; Meier e cols., 2008). Foi sugerido que esse efeito resulta do desvio aumentado de células-tronco mesenquimatosas do processo de osteogênese para a linhagem de adipócitos, em consequência do aumento de atividade do PPAR γ . O tratamento com tiazolidinedionas também foi associado a uma pequena redução, porém consistente, do hematócrito. Essa redução tem sido geralmente atribuída a uma hemodiluição devido à expansão do volume plasmático; entretanto,

é concebível que as tiazolidinedionas possam desviar os precursores eritroides para o desenvolvimento do tecido adiposo.

A primeira tiazolidinediona aprovada para o tratamento de pacientes diabéticos, a troglitazona, foi retirada do mercado, devido a casos raros, porém graves, de insuficiência hepática algumas vezes fatal. Houve poucos casos de lesão hepatocelular grave atribuível às tiazolidinedionas mais recentes, e essa complicação não causou morte nem exigiu transplante. De modo geral, a pioglitazona e a rosiglitazona têm sido associadas a uma redução das transaminases, refletindo, provavelmente, reduções da esteatose hepática. Recomenda-se que as tiazolidinedionas sejam interrompidas em pacientes com doença hepática clinicamente aparente, e que a função hepática seja monitorada de modo intermitente durante o tratamento.

Agentes baseados no GLP-1

As incretinas são hormônios GI liberados após as refeições, que estimulam a secreção de insulina. As duas incretinas mais conhecidas são o GLP-1 e o GIP. Embora esses peptídeos compartilhem muitas semelhanças, eles diferem, uma vez que o GIP não é efetivo na estimulação da liberação de insulina e redução do nível de glicemia em indivíduos portadores de diabetes tipo 2, enquanto o GLP-1 mostra-se efetivo. Em consequência, o sistema de sinalização do GLP-1 tornou-se um alvo bem-sucedido para fármacos.

Tanto o GLP-1 quanto o glucagon são produtos derivados do pró-pró-glucagon, um precursor de 180 aminoácidos com cinco domínios processados separadamente (Figura 43-9) (Drucker, 2006). Um peptídeo de sinal amino-terminal é seguido de um peptídeo pancreático relacionado à glicentina, glucagon, GLP-1 e peptídeo semelhante ao glucagon 2 (GLP-2). O processamento da proteína é sequencial e ocorre em tecidos específicos. As células α do pâncreas clivam o pró-glucagon em glucagon e em um grande peptídeo C-terminal, que inclui ambos os GLP. As células L-intestinais e neurônios específicos do rombencéfalo processam o pró-glucagon em um grande peptídeo N-terminal, que inclui o glucagon ou o GLP-1 e GLP-2. O GLP-2 afeta a proliferação das células epiteliais que revestem o trato GI. A teduglutida, um análogo do GLP-2, está sendo desenvolvida como tratamento para a síndrome do intestino curto e recebeu a designação de fármaco órfão para o tratamento da síndrome do intestino curto pelo FDA e pela *European Medicines Agency*.

O GLP-1, quando administrado por via intravenosa a indivíduos diabéticos em quantidades suprafisiológicas, estimula a secreção de insulina, inibe a liberação de glucagon, retarda o esvaziamento gástrico, diminui a ingestão de alimento e normaliza a secreção de insulina em jejum e pós-prandial. O efeito insulínico do GLP-1 depende da glicose, visto que a secreção de insulina, nas concentrações de glicose em jejum, mesmo com altos níveis circulantes de GLP-1, é mínima. Os efeitos do GLP-1 no sentido de promover a homeostasia da glicose e a dependência da glicose em relação a esses efeitos constituem aspectos benéficos desse sistema de sinalização para o tratamento do diabetes tipo 2. O GLP-1 é rapidamente inativado pela enzima dipeptidil peptidase IV (DPP-4), com meia-vida plasmática de 1-2 min; por conseguinte, o peptídeo natural em si não constitui um agente terapêutico útil.

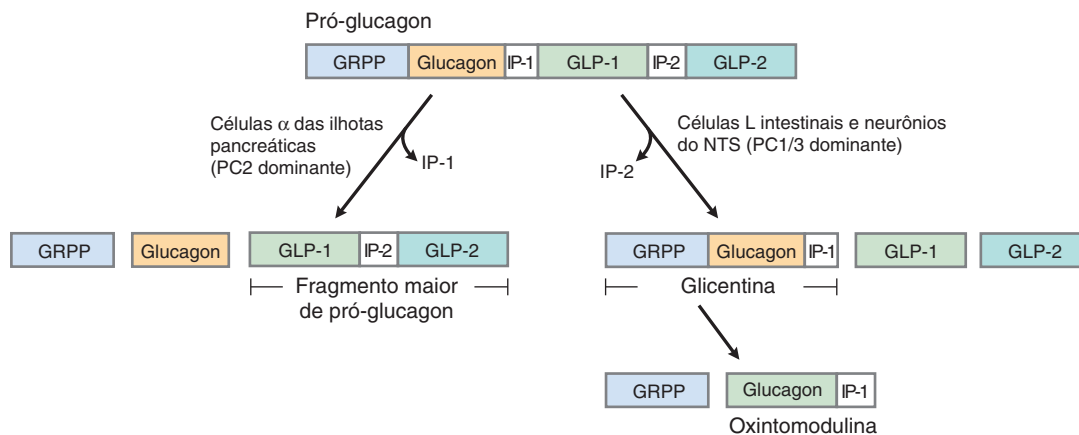


Figura 43-9 Processamento do pró-glucagon em glucagon, GLP-1, GLP-2 e GRPP. O pró-glucagon é sintetizado nas células α das ilhotas, nas células enteroendócrinas intestinais (células L) e em um subgrupo de neurônios no rombencéfalo. Nas células α , o processamento do pró-hormônio ocorre principalmente pela ação da proconvertase 2, com liberação de glucagon, polipeptídeo pancreático relacionado à glicentina (GRPP) e um fragmento importante do pró-glucagon, contendo os dois peptídeos semelhantes ao glucagon (GLP). Nas células L e nos neurônios, a clivagem do pró-glucagon é realizada principalmente pela proconvertase 1/3, dando origem aos peptídeos C-terminais maiores, a glicentina e a oxintomodulina, e aos GLP-1 e GLP-2 menores. NTS, núcleo do trato solitário.

Foram utilizadas duas amplas estratégias para a aplicação do GLP-1 à terapia: O desenvolvimento de agonistas peptídicos injetáveis do receptor de GLP-1, resistentes à DPP-4, e a criação de pequenas moléculas inibidoras da DPP-4 (Figura 43-10; Quadro 43-6).

Agonistas do receptor de GLP-1. Na atualidade, dois agonistas do receptor de GLP-1 foram aprovados para

o tratamento de pacientes diabéticos nos EUA, e vários outros encontram-se em fases avançadas de desenvolvimento. A exendina-4 é um peptídeo de ocorrência natural em répteis, de 39 aminoácidos, com considerável homologia com o GLP-1. Trata-se de um potente agonista do receptor de GLP-1, que compartilha muitos dos efeitos fisiológicos e farmacológicos do GLP-1. Não é metabolizado pela DPP-4 e, portanto, apresenta uma meia-vida

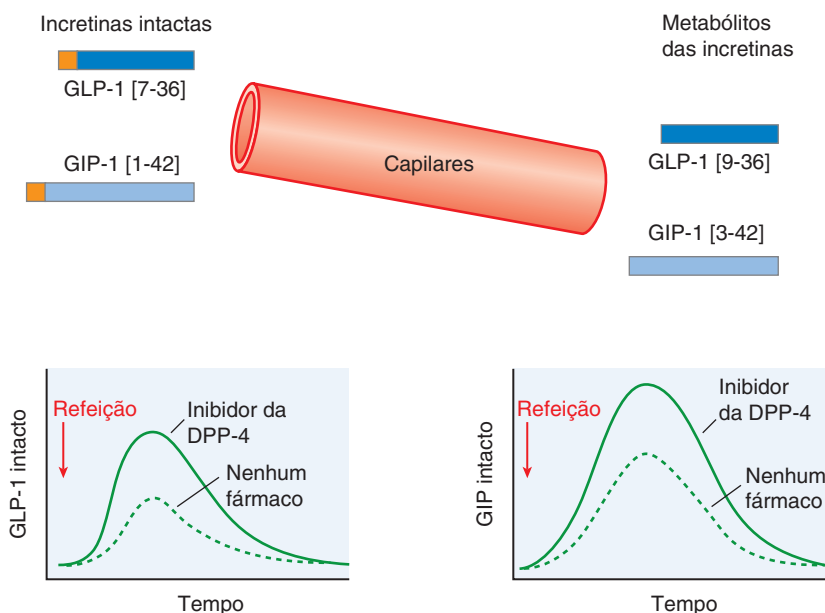


Figura 43-10 Efeitos farmacológicos da inibição da DPP-4. A DPP-4, uma ectoenzima localizada no lado luminal das células endoteliais capilares, metaboliza as incretinas, o peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) e o polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP), por meio da remoção dos dois aminoácidos N-terminais. O alvo de clivagem da DPP-4 é um resíduo de prolina ou alanina na segunda posição da sequência peptídica primária. Os metabólitos truncados GLP-1[9-36] e GIP[3-42] constituem as principais formas das incretinas no plasma e são inativos como secretagogos da insulina. O tratamento com um inibidor da DPP-4 aumenta as concentrações de GLP-1 e GIP intactos.

plasmática de 2-3 h após injeção subcutânea. É importante ressaltar que a exendina-4 provoca secreção de insulina dependente de glicose, esvaziamento gástrico tardio, níveis mais baixos de glucagon e redução do consumo de alimentos.

A **exenatida**, uma exendina-4 sintética, foi aprovada para uso como monoterapia e terapia adjuvante para pacientes portadores de diabetes tipo 2 que não alcançam os alvos glicêmicos com metformina, sulfonilureia, combinação de metformina e sulfonilureia ou tiazolidinedionas. Nos estudos clínicos conduzidos, a exenatida, isoladamente ou em combinação com metformina, sulfonilureia ou tiazolidinedionas, foi associada a uma melhora do controle glicêmico, refletindo-se por uma redução de ~ 1% na HbA1C e perda de peso de 2,5-4 kg, em média (Amori e cols., 2007).

A **liraglutida** é um segundo agonista do receptor de GLP-1. Do ponto de vista estrutural, a liraglutida é quase idêntica ao GLP-1 nativo, com substituição de Arg por Lis³⁴ e adição de um espaçador de ácido α -glutâmico acoplado a um grupo de ácido graxo C16. A cadeia lateral de ácido graxo permite a ligação à albumina e a outras proteínas plasmáticas e é responsável por um aumento da meia-vida, possibilitando a administração do fármaco 1 vez/dia. O perfil farmacodinâmico da liraglutida simula o do GLP-1 e da exenatida, e, nos estudos clínicos realizados, a liraglutida produziu uma melhora tanto no controle glicêmico quanto na perda de peso. Em um único estudo clínico comparativo, a liraglutida reduziu a A1C ~ 30% mais do que a exenatida (Buse e cols., 2009). A liraglutida está indicada para terapia adjuvante em pacientes que não conseguiram um controle da glicemia com metformina, sulfonilureia ou a combinação de metformina/sulfonilureia ou metformia/tiazolidinediona.

Existem vários outros agonistas do receptor de GLP-1 em desenvolvimento. Uma forma de exenatida de liberação prolongada, a exenatida LAR, está sendo avaliada como injeção uma vez por semana. Esse composto é constituído de exenatida em microesferas com o polímero biodegradável, ácido D,L láctico glicólico. Em estudos de fase 3, a exenatida LAR compartilha as propriedades farmacodinâmicas da exenatida, porém pode ser mais potente (Kim e cols., 2007). Outros agonistas do receptor de GLP-1 de ação longa que estão em fases avançadas de desenvolvimento incluem a albiglutida, uma proteína recombinante de fusão de GLP-1 e albumina; a tasoglutida, um GLP-1 modificado; a lixisenatida, uma molécula baseada na exendina-4 modificada; e CJC-1134, um conjugado de exendina-4/albumina. Todos esses agonistas apresentam meias-vidas aumentadas em relação à exenatida e liraglutida e podem ser apropriados para injeção uma vez por semana. As características diferenciais dos fármacos atualmente disponíveis ou em fase de investigação são a sua farmacocinética e o tempo de exposição ao receptor de GLP-1.

Mecanismo de ação. Todos os agonistas do receptor de GLP-1 compartilham um mecanismo comum: a ativação do receptor de GLP-1. Os receptores de GLP-1 estão expressos nas células β , células do sistema nervoso periférico e central, coração e sistema vascular, rins, pulmões

e mucosa GI. A ligação de agonistas ao receptor de GLP-1 ativa a via AMPc-PKA e vários GEF (fatores de troca de nucleotídeos de guanina) (Drucker, 2006). A ativação dos receptores de GLP-1 também inicia sinais através da PKC e PI3K e altera a atividade de vários canais iônicos. Nas células β , o resultado final dessas ações consiste em aumento da biossíntese e exocitose da insulina por um processo dependente de glicose (Figura 43-3).

Absorção, distribuição, metabolismo, excreção e posologia. A exenatida é administrada como injeção subcutânea, 2 vezes/dia, tipicamente antes das refeições. A exenatida é rapidamente absorvida, alcança concentrações máximas em ~ 2 h, sofre pouco metabolismo na circulação e apresenta um volume de distribuição de quase 30L. A depuração do fármaco ocorre principalmente por filtração glomerular, com proteólise tubular e reabsorção mínima. A exenatida é comercializada na forma de injetor do tipo caneta, que libera 5 ou 10 μ g; tipicamente, a dose é iniciada na quantidade mais baixa e aumentada conforme a necessidade de resposta à terapia.

Aliraglutida é administrada como injeção subcutânea, 1 vez/dia. Os níveis máximos do fármaco são alcançados em 8-12 h, e a meia-vida de eliminação é de 12-14 h. Ocorre pouca excreção renal ou intestinal da liraglutida, e sua depuração é efetuada principalmente através das vias metabólicas das grandes proteínas plasmáticas. A liraglutida é apresentada em injetor do tipo caneta, que libera 0,6, 1,2 ou 1,8 mg do fármaco; a dose baixa é administrada para iniciar o tratamento, passando geralmente para as duas doses mais altas com base na resposta clínica.

Efeitos adversos e interações medicamentosas. Os efeitos colaterais dos agonistas do receptor de GLP-1 simulam a farmacologia do GLP-1 nativo. A administração intravenosa ou subcutânea de GLP-1 provoca náuseas e vômitos, sendo esses efeitos dependentes da dose. As doses acima das quais o GLP-1 provoca efeitos colaterais GI são maiores do que aquelas necessárias para regular o nível de glicemia. Apesar dessa janela terapêutica que minimiza os efeitos adversos, é comum a ocorrência de náuseas, vômitos e outros problemas relacionados com a função GI com o uso desses fármacos. Com base em dados obtidos de estudos clínicos, até 40-50% dos indivíduos tratados com agonista do receptor de GLP-1 queixam-se de náuseas no início do tratamento. Como os efeitos colaterais GI desses fármacos desaparecem com o tempo, a maioria dos pacientes afetados consegue continuar o ciclo de terapia. A ativação do receptor de GLP-1 pode retardar o esvaziamento gástrico; por conseguinte, a exenatida e outros fármacos dessa classe devem ser utilizados com cautela quando administrados com outros compostos que afetam o esvaziamento gástrico. Além disso, os agonistas do GLP-1 podem alterar a farmacocinética dos fármacos que necessitam de rápida absorção GI, como os contraceptivos orais e os antibióticos.

Na ausência de outros fármacos antidiabéticos que produzem baixos níveis de glicemia, a hipoglicemia associada ao tratamento com agonistas do GLP-1 é rara. A combinação da exenatida ou da liraglutida com sulfonilureias provoca um aumento na taxa de hipoglicemia, em comparação com o tratamento apenas com sulfonilureias. Devido ao elevado grau de depuração renal, a exenatida não deve ser administrada a indivíduos com insuficiência renal moderada a grave (depuração de creatinina menor que 30 mL/minuto). No momento atual, não existe nenhuma recomendação para o ajuste da dose de outros agonistas do receptor de GLP-1 na presença de diminuição da função renal. A exenatida também tem sido raramente associada a insuficiência renal aguda. Com base em dados de vigilância, existe uma possível associação da administração de

exenatida com pancreatite, incluindo pancreatite hemorrágica ou necrosante não fatal e fatal. Na atualidade, não existe nenhum mecanismo para explicar essa associação, e os casos que associam a exenatida à pancreatite são raros.

Inibidores da DPP-4

Mecanismo de ação. A DPP-4 é uma serina protease de ampla distribuição em todo o corpo, expressa como ectoenzima sobre as células endoteliais, a superfície dos linfócitos T e em uma forma circulante. A DPP-4 cliva os dois aminoácidos N-terminais de peptídeos com prolina ou alanina na segunda posição. Embora essa enzima possua inúmeros substratos potenciais, ela parece ser particularmente crítica para a inativação do GLP-1 e do GIP (*polipeptídeo insulínico dependente de glicose; peptídeo inibitório gástrico*) (Drucker, 2007). Os inibidores da DPP-4 aumentam a ASC do GLP-1 e do GIP quando sua secreção ocorre devido a uma refeição (Figura 43-10).

Formas posológicas. Vários agentes produzem inibição quase completa e duradoura da DPP-4, aumentando, assim, a proporção do GLP-1 ativo de 10-20% da imunoreatividade do GLP-1 circulante total para quase 100%. Na atualidade, dispõe-se de dois desses agentes, a sitagliptina e a saxagliptina nos EUA; um terceiro fármaco, a vildagliptina, está disponível na União Europeia; um quarto composto, a alogliptina, encontra-se em fases avançadas de estudo clínico. A sitagliptina e a alogliptina são inibidores competitivos da DPP-4, enquanto a vildagliptina e a saxagliptina ligam-se de modo covalente à enzima. Apesar dessas diferenças, todos os quatro fármacos podem ser administrados em doses que reduzem a atividade mensurável da DPP-4 em mais de 95% durante 12 h. Isso provoca uma elevação de mais de duas vezes nas concentrações plasmáticas de GIP e GLP-1 ativos e está associado a um aumento da secreção de insulina, redução dos níveis de glucagon e melhora da hiperglicemia tanto em jejum quanto pós-prandial. A inibição da DPP-4 não parece ter efeitos diretos sobre a sensibilidade à insulina, a motilidade gástrica ou a saciedade, e tampouco o tratamento crônico com inibidores da DPP-4 afeta o peso corporal. Os inibidores da DPP-4, utilizados como monoterapia em pacientes portadores de diabetes tipo 2, reduziram os níveis de HbA_{1c} em aproximadamente 80%, em média. Esses compostos também são efetivos para o controle crônico da glicose, quando acrescentados ao tratamento de pacientes diabéticos em uso de metformina, tiazolidinedionas, sulfonilureias e insulina. Os efeitos dos inibidores da DPP-4 em esquemas de combinação parecem ser aditivos. A dose recomendada de sitagliptina é de 100 mg, 1 vez/dia, e a dose recomendada de saxagliptina é de 5 mg, 1 vez/dia.

Absorção, distribuição, metabolismo e excreção. Os inibidores da DPP-4 são absorvidos efetivamente pelo intestino delgado. Circulam principalmente na forma não ligada e são excretados, em sua maior parte, de modo inalterado na urina. Os inibidores da DPP-4 não se ligam à albumina, nem afetam o sistema hepático da citocromo oxidase. Tanto a sitagliptina quanto a saxagliptina são excretadas pelos rins, e são administradas doses mais baixas a pacientes com redução da função renal. A sitagliptina sofre metabolismo mínimo pelas enzimas microssomais hepáticas. A saxagliptina é metabolizada pela CYP 3A4/5 a um metabólito ativo. A dose de saxagliptina deve ser reduzida para 2,5 mg/dia quando coadministrada com inibidores potentes da CYP 3A4 (p. ex., cetoconazol, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir e telitromicina).

Efeitos adversos e interações medicamentosas. Nos estudos clínicos realizados, não foram observados quaisquer efeitos adversos

consistentes com os inibidores da DPP-4. Com poucas exceções, a incidência de efeitos adversos foi semelhante em pacientes tratados com esses fármacos e com placebo. A DPP-4 é expressa nos linfócitos; na literatura da imunologia, a enzima é designada como CD26. Embora haja algumas evidências de efeitos mínimos dos inibidores da DPP-4 sobre a função dos linfócitos *in vitro*, não foi obtida nenhuma evidência de estudos clínicos sobre efeitos adversos importantes em seres humanos. Essa área necessita de vigilância à medida que mais pacientes estão sendo tratados com esses compostos.

OUTROS AGENTES HIPOGLICEMIANTES

Inibidores da alfa glicosidase

Mecanismo de ação. Os inibidores da α -glicosidase reduzem a absorção intestinal do amido, da dextrina e dos dissacarídeos através da inibição da ação da α -glicosidase da borda em escova do intestino. A inibição dessa enzima retarda a absorção dos carboidratos pelo trato GI e atenua a taxa de elevação pós-prandial da glicose plasmática. Esses fármacos também aumentam a liberação do hormônio regulador da glicose, o GLP-1, na circulação, o que pode contribuir para seus efeitos hipoglicemiantes.

Formas posológicas. Os fármacos dessa classe são a acarbose, o miglitol e a voglibose; apenas a acarbose e o miglitol estão disponíveis nos EUA. A posologia da acarbose e a do miglitol são semelhantes. Ambos os fármacos são apresentados em comprimidos de 25, 50 ou 100 mg, que são tomados antes das refeições. Recomenda-se que o tratamento seja iniciado com doses mais baixas e titulado, com base no controle da glicose pós-prandial, A1C e sintomas GI. A acarbose e o miglitol são mais efetivos quando administrados com uma dieta contendo amido e rica em fibras, com quantidades restritas de glicose e sacarose.

Absorção, distribuição, metabolismo, excreção e posologia. A acarbose sofre absorção mínima, e a pequena quantidade do fármaco que alcança a circulação sistêmica é depurada pelos rins. A absorção do miglitol é saturável, e 50-100% de qualquer dose passam para a circulação. O miglitol é depurado quase totalmente pelos rins, e recomenda-se uma redução da dose para pacientes com depuração de creatinina menor que 30 mL/minuto.

Efeitos adversos e interações medicamentosas. Os efeitos adversos mais proeminentes relacionados aos inibidores da α -glicosidase consistem em má absorção, flatulência, diarreia e distensão abdominal. Esses efeitos colaterais dependem da dose e estão relacionados com o mecanismo de ação dos fármacos, com maiores quantidades de carboidratos disponíveis no trato intestinal inferior para metabolismo bacteriano. Foram relatadas elevações discretas a moderadas das transaminases hepáticas com o uso da acarbose, porém a ocorrência de doença hepática sintomática é muito rara. Foi descrita a ocorrência de hipersensibilidade cutânea, que também é rara. Os inibidores da α -glicosidase não estimulam a liberação de insulina e, portanto, não resultam em hipoglicemia quando administrados isoladamente. Foi descrito o desenvolvimento de hipoglicemia quando os inibidores da α -glicosidase são acrescentados à insulina ou a um secretagogo da insulina. Para os casos de hipoglicemia no contexto do uso de inibidores da α -glicosidase, o tratamento deve consistir em glicose, mais do que em sacarose ou carboidratos mais complexos. A acarbose pode diminuir a absorção de digoxina, enquanto o miglitol pode reduzir a absorção de propranolol e ranitidina. Os

inibidores da α -glicosidase estão contraindicados para pacientes com insuficiência renal de estágio 4.

Usos terapêuticos. Os inibidores da α -glicosidase estão indicados como adjuvantes da dieta e do exercício em pacientes portadores de diabetes tipo 2 que não alcançam os alvos glicêmicos. Além disso, podem ser utilizados em combinação com outros agentes antidiabéticos orais e/ou insulina. Nos estudos clínicos realizados, os inibidores da α -glicosidase reduzem a A1C em 0,5-0,8%, o nível de glicose em jejum em ~ 1 mM, e a glicose pós-prandial, em 2,0-2,5 mM. Esses agentes não provocam ganho de peso nem apresentam efeitos significativos sobre os lipídeos plasmáticos. Foi demonstrado que os inibidores da α -glicosidase reduzem a progressão do comprometimento da tolerância à glicose para o diabetes tipo 2.

Pranlintida

Mecanismo de ação. O polipeptídeo amiloide das ilhotas (amilina) é um peptídeo de 37 aminoácidos, produzido nas células β do pâncreas e secretado com a insulina. Uma forma sintética de amilina com várias modificações de seus aminoácidos para melhorar a biodisponibilidade, a pranlintida, foi desenvolvida como fármaco para o tratamento do diabetes (Hoogwerf e cols., 2008). Acredita-se que a pranlintida possa mediar suas ações através de sua ligação específica ao receptor de amilina em regiões particulares do rombencéfalo. A ativação do receptor de amilina produz redução da liberação de glucagon, esvaziamento gástrico tardio e saciedade.

Absorção, distribuição, metabolismo, excreção e posologia. A pranlintida é administrada como injeção subcutânea antes das refeições. A pranlintida não se liga extensamente às proteínas plasmáticas e apresenta uma meia-vida de 50 min. O metabolismo e a depuração ocorrem primariamente no rim. As doses para pacientes portadores de diabetes tipo 1 começam com 15 μ g e são tituladas até uma dose máxima de 60 μ g; no diabetes tipo 2, a dose inicial é de 60 μ g, e a dose máxima, de 120 μ g. Devido a diferenças no pH da solução, a pranlintida não deve ser administrada na mesma seringa da insulina.

Efeitos adversos e interações medicamentosas. Os efeitos adversos mais comuns associados à terapia com pranlintida consistem em náuseas e hipoglicemia. Embora a pranlintida isoladamente não reduza o nível de glicemia, foi constatado que sua adição à insulina nas horas das refeições produz uma taxa aumentada de hipoglicemia ocasionalmente grave. Na atualidade, recomenda-se que a dose de insulina prandial seja reduzida em 30-50% quando se inicia a pranlintida, com titulação posterior. Em virtude de seus efeitos sobre a motilidade GI, a pranlintida está contraindicada para pacientes com gastroparesia ou outros distúrbios de motilidade. Como a pranlintida pode retardar o esvaziamento gástrico, ela deve ser usada com cautela quando associada a outros compostos que afetam a motilidade GI. Além disso, a farmacocinética dos fármacos que exigem rápida absorção GI pode ser alterada. A pranlintida é um fármaco incluído na categoria C para gravidez. A pranlintida pode ser utilizada em indivíduos com doença renal moderada (depuração da creatinina > 20 mL/minuto).

Usos terapêuticos. A pranlintida foi aprovada para o tratamento do diabetes tipos 1 e 2, como adjuvante em

pacientes que fazem uso de insulina nas refeições. Em estudos clínicos de indivíduos portadores de diabetes tipo 2, a pranlintida reduziu a A1C em 0,5%, diminuiu a necessidade de insulina e causou uma perda de peso de 1,0-2,5 kg no decorrer de 3-6 meses. Os resultados de estudos em indivíduos portadores de diabetes tipo 1 foram similares, com reduções de 0,3-0,5% na A1C, perda de peso de 1-2 kg e preservação da insulina. Na atualidade, a pranlintida está sendo avaliada como fármaco para a perda de peso em indivíduos não diabéticos.

Resinas de ligação de ácidos biliares

Mecanismo de ação. O metabolismo dos ácidos biliares apresenta-se anormal em pacientes portadores de diabetes tipo 2, e existem relatos intermitentes de que as resinas de ligação de ácidos biliares reduzem o nível plasmático de glicose em pacientes diabéticos. Ainda não foi estabelecido o mecanismo pelo qual a ligação dos ácidos biliares e sua remoção da circulação entero-hepática reduz o nível de glicemia. Os sequestradores de ácidos biliares podem reduzir a absorção intestinal de glicose, embora não haja nenhuma evidência direta disso. Os ácidos biliares também atuam como moléculas de sinalização através de receptores nucleares, alguns dos quais podem atuar como sensores de glicose. O único sequestrador de ácidos biliares especificamente aprovado para o tratamento do diabetes tipo 2 é o colesevelam; é provável que outros sequestradores de ácidos biliares também sejam efetivos.

Absorção, distribuição, metabolismo e excreção. O colesevelam é fornecido em pó para solução oral e em comprimidos de 625 mg; a posologia típica é de três comprimidos, 2 vezes/dia, antes do almoço e do jantar, ou seis comprimidos antes da maior refeição do paciente. O fármaco é absorvido pelo trato intestinal apenas em mínimas quantidades, de modo que sua distribuição limita-se ao trato GI.

Efeitos adversos e interações medicamentosas. Os efeitos colaterais mais comuns do colesevelam são gastrintestinais, e constipação, dispepsia, dor abdominal e náuseas acometem até 10% dos pacientes tratados. Foi relatada a ocorrência de obstrução intestinal em indivíduos com cirurgia ou obstrução intestinais anteriores. A exemplo de outras resinas de ligação de ácidos biliares, o colesevelam pode aumentar os níveis plasmáticos de triglicerídeos em indivíduos com tendência inerente à hipertrigliceridemia. Em ~ 400 exposições de pacientes/ano em estudos clínicos, os níveis plasmáticos de triglicerídeos em pacientes tratados não ultrapassaram 1.000 mg/dL, e não foi documentada nenhuma pancreatite associada; entretanto, o colesevelam deve ser utilizado com cautela em pacientes com níveis plasmáticos de triglicerídeos > 200 mg/dL. O colesevelam não tem nenhum efeito sobre o metabolismo sistêmico dos fármacos, mas pode interferir na absorção de fármacos comumente utilizados, como fenitoína, varfarina, verapamil, glibenclamida, L-tiroxina e etinilestradiol; esses medicamentos devem ser administrados 4 h antes do colesevelam. O fármaco também pode interferir na absorção das vitaminas lipossolúveis. O colesevelam é um fármaco de categoria B para gravidez, que não tem nenhuma contraindicação para pacientes com doença renal ou hepática.

Usos terapêuticos. O colesevelam, uma resina de ligação de ácidos biliares, que foi aprovado para o tratamento da hipercolesterolemia, pode ser utilizado no tratamento do diabetes tipo 2, como adjuvante da dieta e do exercício (Sonnett e cols., 2009). Em ensaios clínicos realizados, o colesevelam reduziu a A1C em 0,5% quando adicionados à metformina, sulfonilureia ou tratamento com insulina em pacientes com diabetes tipo 2. Uma nova resina de ligação de ácidos biliares, colistilan (não disponível nos EUA), também reduziu a glicemia em pacientes diabéticos. Isso sustenta a ideia de que os efeitos benéficos sobre o metabolismo da glicose constituem um efeito compartilhado entre as resinas de ligação de ácidos biliares.

Miscelânea

Bromocriptina. Uma formulação de bromocriptina, um agonista do receptor de dopamina, foi aprovada pelo FDA, em 2009, para o tratamento do diabetes tipo 2, porém ainda não está disponível nos EUA. A bromocriptina constitui um tratamento estabelecido para a doença de Parkinson e a hiperprolactinemia (ver Capítulos 22 e 38). Os estudos para elucidar o mecanismo da bromocriptina na melhora do nível de glicemia não foram definitivos. Nos seres humanos, os agonistas da DA não melhoram a sensibilidade à insulina e, em cultura de células das ilhotas, não intensificam a secreção de insulina. Os efeitos da bromocriptina sobre o nível de glicemia podem refletir uma ação no SNC. A eficiência da bromocriptina na melhora do controle glicêmico é modesta (redução da A1C de 0,1-0,4%). A faixa posológica para a bromocriptina é de 1,6 mg a 4,8 mg, sendo a dose tomada com alimento pela manhã, 2 h após o despertar. Os efeitos colaterais consistem em náuseas, fadiga, tontura, hipotensão ortostática, vômitos e cefaleia. O papel desse agente no tratamento do diabetes tipo 2 é incerto.

ABORDAGENS FARMACOLÓGICAS COMBINADAS PARA O DIABETES TIPO 2

Tratamento progressivo do diabetes tipo 2

Existem vários algoritmos ou fluxogramas úteis para o tratamento do diabetes tipo 2 (Figura 43-11; Nathan e cols., 2009). Existem diversas vias ou combinações de fármacos utilizadas para o tratamento do diabetes tipo 2 quando o controle da glicose não alcança o alvo terapêutico (Inzucchi, 2002; Monami e cols., 2008). Por exemplo, a adição de um segundo agente oral, como um fármaco sensibilizante da insulina, isoladamente ou em combinação com um secretagogo oral da insulina, também pode fornecer resultados terapêuticos satisfatórios. Outra abordagem consiste em introduzir a insulina basal (frequentemente ao deitar) em combinação com agentes hipoglicemiantes orais. Essa combinação permite aos agentes orais proporcionar um controle glicêmico pós-prandial, enquanto a insulina basal fornece a base para normalizar os níveis de glicose basais ou em jejum. A insulina pode ser combinada com vários agentes anti-hiperglicêmicos orais. A combinação de insulina glargina com sulfonilureias e/ou metformina pode reduzir os níveis de glicose tanto em jejum (basal) quanto pós-prandiais. A combinação exata de tratamentos pode ser

orientada por uma estimativa da reserva secretora das células β em cada paciente (*i.e.*, determinação do nível circulante de peptídeo C). Com frequência, a deficiência de insulina progressiva no diabetes tipo 2 dificulta cada vez mais a obtenção de um controle glicêmico estrito apenas com agentes anti-hiperglicêmicos orais (Bretzel e cols., 2008; Lasserson e cols., 2009). O Quadro 43-9 fornece um resumo dos agentes farmacológicos disponíveis para o tratamento do diabetes.

Terapias emergentes para o diabetes

Diversas abordagens imunomoduladoras estão sendo investigadas para evitar ou bloquear o processo autoimune central no diabetes tipo 1. Na atualidade, estão sendo realizadas intervenções com agentes modificadores do sistema imune, como anticorpos monoclonais dirigidos contra os receptores de linfócitos CD3, CD20 e CD25, e com o imunossupressor micofenolato (Capítulo 35). O uso de agentes imunossupressores, como a ciclosporina, os glucocorticoides e a azatioprina, foi testado em um pequeno número de pacientes com diabetes tipo 1 de início recente. Embora alguns desses estudos tenham demonstrado que a imunossupressão pode alentar a perda das células β , essa abordagem não foi amplamente aceita, devido aos efeitos tóxicos agudos e de longo prazo desses fármacos.

Fármacos em desenvolvimento para o diabetes tipo 2. Inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2) destinam-se a reduzir a hiperglicemia ao aumentar a depuração urinária da glicose. O SGLT2 é expresso no túbulo renal proximal e atua para reabsorver a glicose filtrada do lúmen tubular para as células epiteliais; posteriormente, a glicose retorna à circulação através das ações dos transportadores de glicose 1 e 2. O SGLT2 é um cotransportador de alta capacidade e baixa afinidade, que transporta o sódio e a glicose em uma razão de 1:1 e responde pela maior parte da recuperação da glicose filtrada no néfron; o SGLT1, que está localizado no túbulo distal, desempenha um papel menor. As mutações do SGLT2 com perda-de-função causam glicosúria. Existem vários inibidores do SGLT2 altamente específicos e disponíveis por via oral em desenvolvimento clínico. Esses compostos causam perdas urinárias de 50-100 g de glicose por dia na urina, reduzem a glicose em jejum em 0,5-2,0 mM, diminuem a A1C em 0,5-1,0% e provocam perda de peso modesta. Nos estudos clínicos conduzidos, os inibidores do SGLT2 foram, em geral, bem tolerados. São observados leve efeito diurético, raros casos de hipoglicemia e aumento discreto das infecções do trato urinário, incluindo infecções genitais. Embora ainda não haja nenhuma indicação específica para essa classe de fármacos, o novo mecanismo, a ação geral para reduzir a glicemia proporcionalmente aos níveis plasmáticos, e o bloqueio da recaptção do soluto filtrado pelos rins aumentam a possibilidade de que os inibidores do SGLT2 possam ter alguma aplicação como adjuvantes de uma ampla variedade de outras terapias para o diabetes.

Uma segunda área de desenvolvimento de novos fármacos consiste em ativadores da glicocinase (GK), a principal hexocinase encontrada em células β das ilhotas e nos hepatócitos. A atividade máxima de 50% da GK é de quase 8 mM, de modo que a enzima é altamente funcional à medida que a glicemia aumenta em seus níveis de jejum de 5 mM para níveis pós-prandiais de 7-9 mM. Em modelos murinos submetidos a engenharia para a supressão específica

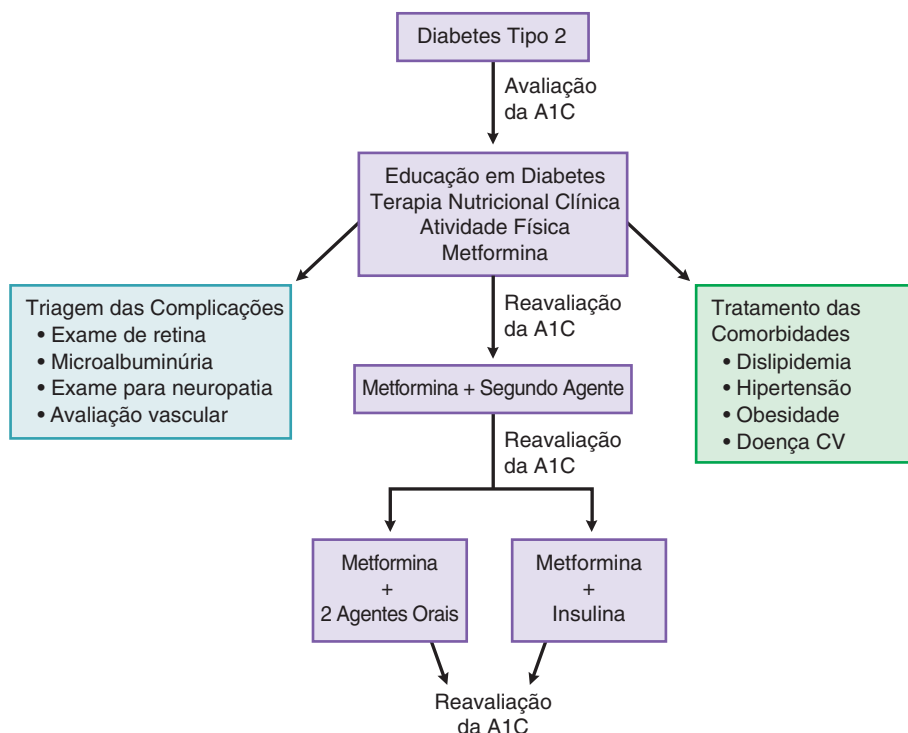


Figura 43-11 Algoritmo para tratamento do diabetes melito tipo 2. Os pacientes com diagnóstico de diabetes tipo 2, seja através do nível de glicose em jejum, do teste de tolerância à glicose oral ou da A1C, devem receber uma educação em diabetes, incluindo instrução sobre a terapia nutricional clínica e a atividade física. Os pacientes com diagnóstico recente de diabetes tipo 2 tiveram, em sua maioria, diabetes subclínico ou não diagnosticado durante muitos anos e devem ser avaliados à procura de complicações diabéticas (exame de retina, teste para excreção excessiva de proteína ou de albumina na urina e avaliação clínica de neuropatia periférica e insuficiência vascular); as comorbidades comuns (hipertensão e dislipidemia) devem ser tratadas. A metformina constitui o tratamento de primeira linha de consenso e deve ser iniciada por ocasião do diagnóstico. A incapacidade de atingir o alvo glicêmico, geralmente $A1C \leq 7\%$ em 3 a 4 meses, deve levar à adição de um segundo agente oral. É preciso reforçar as intervenções no estilo de vida a cada visita e verificar o nível de A1C a cada três meses. O tratamento pode ser escalonado para a metformina, mas dois agentes orais, ou metformina mais insulina, se necessário.

da GK das ilhotas ou do fígado, verifica-se o desenvolvimento de hiperglicemia; a hiperexpressão da GK leva a uma melhora da tolerância à glicose. As mutações da GK com perda de função produzem a forma autossômica dominante do diabetes, o MODY-2. Na atualidade, dispõe-se de pequenas moléculas administradas por via oral, que são ativadores alostéricos da GK e que reduzem os níveis de glicemia em animais hiperglicêmicos. Como a GK possui uma afinidade relativamente baixa pela glicose, os ativadores da GK apresentam ação silenciosa na glicemia em jejum e baixo risco de induzir hipoglicemia. Em estudos clínicos de fase inicial, os ativadores da GK parecem reduzir os níveis de glicemia em seres humanos diabéticos.

A enzima 11β -hidroxiesteroide desidrogenase 1 (11β -HSD1) é expressa no fígado, no tecido adiposo e no músculo esquelético. A 11β -HSD1 converte a cortisona inativa em cortisol, o glicocorticoide ativo (Figura 42-6). O cortisol desempenha um importante papel na contrarregulação normal da ação da insulina, porém a sua atividade em excesso está associada a ganho de peso, adiposidade visceral, resistência à insulina, processamento ineficiente da pró-insulina e hipoglicemia. Isso levou à estratégia de inibir a 11β -HSD1 para reduzir os níveis de cortisol nos leitos viscerais e esplâncnicos, aumentando, potencialmente a sensibilidade à insulina e o metabolismo da glicose. Os inibidores seletivos e potentes da 11β -HSD1 disponíveis por via oral, que podem inibir a enzima no fígado e no tecido adiposo, estão em fase de investigação. A

inibição da 11β -HSD1 melhora o controle glicêmico, a sensibilidade à insulina e o nível de colesterol total em pacientes portadores de diabetes tipo 2.

Várias enzimas intracelulares atuam como sensores de nutrientes, incluindo SIRT1, AMPK, DGAT1 e ACC2. Os compostos que estimulam as atividades dessas enzimas têm o potencial de aumentar a utilização da glicose, alterar o metabolismo dos ácidos graxos e aumentar o gasto energético, resultando potencialmente em melhora do metabolismo da glicose e dos lipídeos, bem como em diminuição do peso corporal. Foi relatado que um ativador da SIRT1, o resveratrol, diminui os níveis de glicose e de insulina e melhora a tolerância à glicose em indivíduos com diabetes tipo 2. Os ativadores de outros sensores de nutrientes periféricos estão em fase de desenvolvimento.

HIPOGLICEMIA

Durante o jejum prolongado, os níveis de glicemia podem cair para 3-4 mM em indivíduos saudáveis sem sintomas de hipoglicemia, devido a um desvio gradual do metabolismo energético para aumentar a porcentagem de energia derivada dos lipídeos armazenados. Na ausência de jejum prolongado, os indivíduos saudáveis quase nunca

Quadro 43-9

Comparação dos agentes utilizados no tratamento do diabetes

	MECANISMO DE AÇÃO	EXEMPLOS	REDUÇÃO DA HbA _{1c} (%) ^a	VANTAGENS ESPECÍFICAS DOS AGENTES	DESVANTAGENS ESPECÍFICAS DOS AGENTES	CONTRAINDICAÇÕES
Oral						
Bíguasidas ^c	↓ Produção hepática de glicose	Metformina	1-2	Efeito neutro sobre o peso, Não causam hipoglicemia, custo baixo	Diarreia, náuseas, acidez láctica	TFG < 50 mL/min, ICC, exames com meios radiográficos, pacientes gravemente enfermos, acidose
Inibidores da α-glicosidase ^c	↓ Absorção GI de glicose	Acarbose, miglitol	0,5-0,8	Reduzem a glicemia pós-prandial	Flatulência GI, provas de função hepática	Doença renal/hepática
Inibidores da dipeptidil peptidase-4 ^c	Prolongamento da ação do GLP-1 endógeno	Saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina	0,5-1,0	Não causam hipoglicemia		Reduzir a dose na doença renal
Secretagogos da insulina — Sulfonilureias ^c	↑ Secreção de insulina	Ver texto e Quadro 43-8	1-2	De baixo custo	Hipoglicemia, ganho de peso	Doença renal/hepática
Secretagogos da insulina — Não sulfonilureias ^c	↑ Secreção de insulina	Ver texto e Quadro 43-8	1-2	Início de ação curto, reduzem a glicose pós-prandial	Hipoglicemia	Doença renal/hepática
Tiazolidinedionas ^c	↓ Resistência a insulina, ↑ utilização da glicose	Rosiglitazona, pioglitazona	0,5-1,4	Reduzem as necessidades de insulina	Edema periférico, ICC, ganho de peso, fraturas, edema da mácula. A rosiglitazona pode aumentar o risco de doença CV	ICC, doença hepática
Sequestradores de ácidos biliares ^c	Ligação aos ácidos biliares; mecanismo de redução da glicose desconhecido	Colesevelam	0,5		Constipação, dispepsia, dor abdominal, náuseas, ↑ triglicerídeos, interferem na absorção de outros fármacos, obstrução intestinal	

Parenteral					
Insulina	↑ Utilização da glicose, ↓ Produção hepática de glicose e outras ações anabólicas	Ver texto e Quadro 43-5	Não limitada	Perfil de segurança conhecido	Injeção, ganho de peso, hipoglicemia
Agonistas do GLP-1 ^c	↑ Insulina, ↓ Glucagon, esvaziamento gástrico lento, saciedade	Exenatida, liraglutida	0,5-1,0	Perda de peso	Injeção, náuseas, ↑ risco de hipoglicemia com secretagogos da insulina, pancreatite
Agonistas da amilina ^{b,c}	Esvaziamento gástrico lento, ↓ Glucagon	Pranlintida	0,25-0,5	Reduzem a glicemia pós-prandial; perda de peso	Injeção, náuseas, ↑ risco de hipoglicemia com insulina
Terapia nutricional clínica e atividade física ^c	↓ Resistência à insulina, ↑ secreção de insulina	Dieta de baixa caloria e pobre em gordura, exercício	1-3	Outros benefícios para a saúde	Dificuldade de adesão, sucesso a longo prazo baixo
^a A redução da A1C (absoluta) depende, em parte, de seu valor inicial. ^b Usados em conjunção com insulina para tratamento do diabetes tipo 1. ^c Usados para o tratamento do diabetes tipo 2. Adaptado, com permissão, de <i>Harrison's Principles of Internal Medicine</i> , 17ed (Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, eds.) New York: McGraw-Hill, 2008. Copyright © 2008 by The McGraw-Hill Companies, Inc. Todos os direitos reservados.					

apresentam níveis de glicemia menores que 3,5 mM (Cryer, 2008; Cryer e cols., 2009). Isso se deve a um sistema contrarregulador neuroendócrino altamente adaptado, que impede a hipoglicemia aguda, uma situação perigosa e potencialmente letal. As duas principais situações clínicas nas quais ocorre hipoglicemia são:

- tratamento do diabetes
- produção inapropriada de insulina endógena ou de uma substância semelhante à insulina por tumor das ilhotas pancreáticas (insulinoma) ou por tumor não das ilhotas

A hipoglicemia no primeiro cenário pode ocorrer em jejum ou com o paciente já farto, enquanto que no segundo cenário, a hipoglicemia ocorre quase exclusivamente no estado de jejum ou pós-absortivo. Alguns fármacos que não são usados no tratamento do diabetes promovem hipoglicemia (Quadro 43-3; Murad e cols., 2009). Depois de uma breve descrição das respostas fisiológicas à hipoglicemia, são discutidos os agentes usados no seu tratamento.

A hipoglicemia constitui o evento adverso mais comum e mais grave relacionado ao diabetes. Embora seja uma reação adversa a diversas terapias orais, a hipoglicemia é mais pronunciada e grave com a insulinoterapia. A hipoglicemia pode resultar de uma dose inapropriadamente grande, da falta de correspondência entre o momento da administração máxima de insulina e a ingestão de alimento, ou da superposição de fatores adicionais que aumentam a sensibilidade à insulina (p. ex., insuficiência suprarrenal ou hipofisária) ou que aumentam a captação de glicose independente da insulina (p. ex., exercício). Quanto mais vigorosa for a tentativa de atingir o estado de euglicemia, mais frequentes são os episódios de hipoglicemia (Cryer, 2008; Heller, 2008). No *Diabetes Control and Complications Trial*, a incidência de reações hipoglicêmicas graves foi três vezes maior no grupo de insulinoterapia intensiva do que no grupo que recebem terapia convencional. Episódios de hipoglicemia mais leve, porém significativa, foram muito mais frequentes do que as reações graves, porém a sua frequência também aumentou com a terapia intensiva. A hipoglicemia constitui o principal risco que deve ser sempre considerado em relação aos benefícios dos esforços para normalizar o controle da glicose.

Existe uma hierarquia de respostas fisiológicas à hipoglicemia. A primeira resposta consiste em uma redução da secreção de insulina endógena, que é observada com níveis plasmáticos de glicose de ~ 70 mg/dL (3,9 mM); posteriormente, ocorre liberação dos hormônios contrarreguladores — epinefrina, glucagon, hormônio do crescimento, cortisol e norepinefrina. Os sintomas de hipoglicemia são detectados pela primeira vez com níveis plasmáticos de glicose de 60-80 mg/dL (3,3-4,4 mM). Em primeiro lugar, observa-se habitualmente a ocorrência de sudorese, fome, parestesias, palpitações, tremor e ansiedade, principalmente de origem autônoma. A dificuldade de concentração, a confusão, a fraqueza, a sonolência, uma sensação de calor, tontura, visão embaçada e a perda da consciência (i.e., sintomas neuroglicopênicos mais importantes) ocorrem habitualmente com níveis plasmáticos de glicose mais baixos do que os sintomas autônomos.

O glucagon e a epinefrina constituem os hormônios contrarreguladores mais importantes no tratamento da hipoglicemia aguda em pacientes com diabetes recentemente diagnosticado e em indivíduos normais. Nos pacientes portadores de diabetes tipos 1 e 2 de maior duração, a resposta secretora do glucagon à hipoglicemia torna-se deficiente, porém ainda ocorre uma contrarregulação

efetiva da glicose, visto que a epinefrina desempenha um papel compensatório. Por conseguinte, os pacientes diabéticos ficam dependentes da epinefrina para a contrarregulação, e, se esse mecanismo tornar-se deficiente, a incidência de hipoglicemia grave aumenta. Essa situação é observada em pacientes com diabetes de longa duração, que também podem apresentar neuropatia autônoma. A ausência de glucagon e de epinefrina pode levar à hipoglicemia prolongada, particularmente durante a noite, quando alguns indivíduos podem apresentar níveis plasmáticos de glicose extremamente baixos durante várias horas. A hipoglicemia grave pode resultar em convulsões e coma. Além da neuropatia autônoma, várias síndromes relacionadas de contrarregulação deficiente contribuem para o aumento da incidência de hipoglicemia grave em pacientes com diabetes tipo 1 intensivamente tratados. Incluem perda da percepção de hipoglicemia, alteração dos limiares para a liberação dos hormônios contrarreguladores e secreção deficiente de hormônios contrarreguladores. Com a pronta disponibilidade da monitoração domiciliar da glicose, a hipoglicemia pode ser documentada na maioria dos pacientes que apresenta sintomas sugestivos. Pode ser difícil detectar a hipoglicemia que ocorre durante o sono, que deve ser suspeita com base em uma história de cefaleia matinal, sudorese noturna ou sintomas de hipotermia.

Todos os pacientes diabéticos tratados com insulina ou agentes orais passíveis de causar hipoglicemia devem estar atentos para os sintomas de hipoglicemia, devem dispor de alguma forma de glicose facilmente ingerida e transportar um cartão ou pulseira de identificação contendo informações clínicas pertinentes. Quando possível, os pacientes que suspeitam que estejam apresentando hipoglicemia devem documentar a concentração de glicose através de sua determinação. A hipoglicemia leve a moderada pode ser tratada simplesmente com a ingestão de glicose (15 g de carboidrato). Quando grave, a hipoglicemia deve ser tratada com glicose intravenosa ou com uma injeção de glucagon (Figura 43-10).

Agentes utilizados no tratamento da hipoglicemia

O **glucagon** é um polipeptídeo de cadeia simples de 29 aminoácidos, que é produzido pela tecnologia do DNA-recombinante. O glucagon interage com um GPCR na membrana plasmática das células alvo, que transmite sua sinalização através de uma proteína G_s . Os principais efeitos do glucagon sobre o fígado são mediados pelo AMPc. O glucagon é utilizado no tratamento da hipoglicemia grave, particularmente em pacientes diabéticos, quando estes não podem consumir glicose oral com segurança e quando não há disponibilidade de glicose intravenosa (Figura 43-12). Para as reações hipoglicêmicas, administra-se 1 mg de glucagon por via intravenosa, intramuscular ou subcutânea, habitualmente por um familiar do paciente, que precisa ser treinado para isso.

A via intramuscular é preferida para esse tipo de emergência. A ação hiperglicêmica do glucagon é transitória e pode ser inadequada se houver depleção das reservas hepáticas de glicogênio. Após a resposta inicial ao glucagon, o paciente deve receber glicose ou ser aconselhado com insistência a comer para evitar a hipoglicemia recorrente. O glucagon também é utilizado algumas vezes para relaxar o trato intestinal, a fim de facilitar o exame radiográfico do

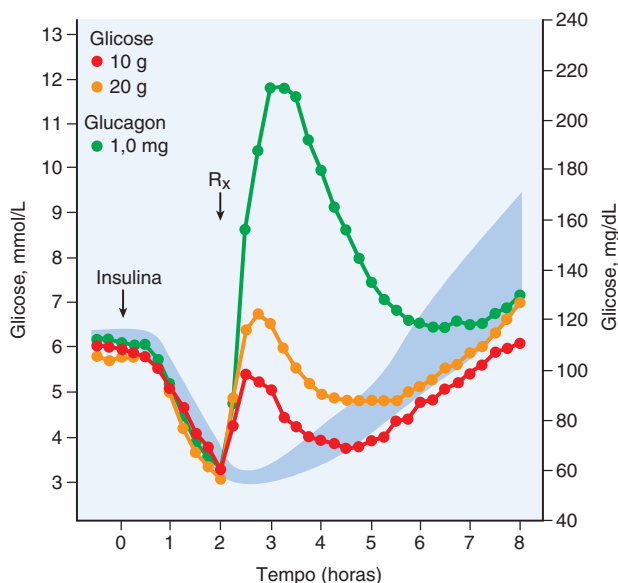


Figura 43-12 Tratamento da hipoglicemia com glicose ou glucagon. O nível de glicemia cai após a administração de insulina (no tempo = 0). Após a administração de glicose oral (10 ou 20 g) ou de glucagon por via subcutânea (na seta marcada com “Rx”), ocorre elevação do nível de glicemia. A banda azul mostra a recuperação quando não houve administração de glicose ou de glucagon. (Copyright 1993 De American Diabetes Association. Wiethop and Cryer. *Diabetes Care*, Vol. 16, 1993; 1131-1136. Reimpresso, com permissão da *The American Diabetes Association*.)

trato gastrointestinal superior e inferior com bário, bem como a ileografia retrógrada e ressonância magnética do trato gastrointestinal. Os efeitos adversos mais frequentes consistem em náuseas e vômitos.

O **diazóxido** é um derivado benzotiadiazínico anti-hipertensivo e antidiurético, com potentes ações hiperglicêmicas quando administrado por via oral. A hiperglicemia resulta primariamente da inibição da secreção de insulina. O diazóxido interage com o canal de K_{ATP} na membrana da célula β e impede seu fechamento ou prolonga o tempo de abertura; esse efeito é oposto ao das sulfonilureias (Figura 43-3). O diazóxido tem sido utilizado no tratamento de pacientes com várias formas de hipoglicemia crônica ou recorrente.

A dose oral habitual é de 3-8 mg/kg/dia em adultos e crianças e de 8-15 mg/kg em lactentes e recém-nascidos. O fármaco pode causar náuseas e vômitos e, por esse motivo, é habitualmente administrado em doses fracionadas nas refeições. O diazóxido circula, em grande parte, ligado às proteínas plasmáticas e apresenta uma meia-vida de ~ 48 h. Por conseguinte, o paciente deve ser mantido na dose escolhida por vários dias antes de avaliar o resultado terapêutico. O diazóxido possui vários efeitos adversos, incluindo retenção de Na^+ e de líquido, hiperuricemia, hipertricoses (particularmente em crianças), trombocitopenia e leucopenia, o que algumas vezes limita seu uso. Apesar desses efeitos colaterais, o diazóxido pode ser útil em pacientes com insulinomas inoperáveis, bem como em crianças com hiperinsulinismo neonatal (sensibilidade à leucina, hiperplasia de células das ilhotas, nesioblastose, neoplasia maligna extrapancreática ou adenoma de células das ilhotas).

OUTROS HORMÔNIOS DAS ILHOTAS DO PÂNCREAS

A **somatostatina** foi identificada como inibidor da secreção de GH pela hipófise. A somatostatina (SST) é produzida pelas células δ das ilhotas pancreáticas, por células do trato GI e no SNC. A somatostatina, produzida como molécula peptídica de 14 ou de 28 aminoácidos, atua através de uma família de cinco GPCR, $SSTR_{1-5}$. A SST inibe uma ampla variedade de secreções endócrinas e exócrinas, incluindo a secreção de TSH e GH pela hipófise, gastrina, motilina, VIP, glicentina e insulina, glucagon e polipeptídeo pancreático das ilhotas do pâncreas. O papel fisiológico da somatostatina ainda não foi estabelecido com precisão; entretanto, sua meia-vida curta (3-6 min) impede o seu uso terapêutico. Os análogos de ação mais longa, como a octreotida e a lanreotida mostram-se úteis para o tratamento de tumores carcinóides, glucagonomas, VIPomas e acromegalia (Capítulo 38).

Pode-se administrar uma forma de depósito da octreotida ou da lanreotida por via intramuscular, a cada quatro semanas. A octreotida ou a lanreotida controlam com sucesso a secreção excessiva de hormônio do crescimento na maioria dos pacientes, e foi relatado que ambos os fármacos reduzem o tamanho dos tumores hipofisários em cerca de um terço dos casos. A octreotida tem sido utilizada no tratamento da hipoglicemia grave relacionada com a ingestão de sulfonilureias (Cryer e cols., 2009). Como a octreotida também pode diminuir o fluxo sanguíneo para o trato GI, o fármaco tem sido utilizado no tratamento das varizes esofágicas hemorrágicas, úlceras pépticas e hipotensão ortostática pós-prandial. Com frequência, ocorrem anormalidades da vesícula biliar (cálculos e lama biliar) com o uso crônico dos análogos da somatostatina, assim como sintomas gastrointestinais. Foi relatada a ocorrência de hipoglicemia, hiperglicemia, hipotireoidismo e bócio em pacientes tratados com análogos da somatostatina para a acromegalia.

BIBLIOGRAFIA

- Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA*, **2007**, 298:194-206.
- Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med*, **1996**, 334: 574-579.
- Bell DSH. Do sulfonylurea drugs increase the risk of cardiac events? *CMAJ*, **2006**, 174:185-186.
- Bliss M. Resurrections in Toronto: the emergence of insulin. *Horm Res*, **2005**, 64(suppl 2):98-102.
- Bretzel RG, Nuber U, Landgraf W, et al. Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial. *Lancet*, **2008**, 371: 1073-1084.
- Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, et al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk. *Diabetes Care*, **2008**, 31:811-822.
- Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: A 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet*, **2009**, 374:39-47.

- Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, *et al.* Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes*, **2003**, 52:102–110.
- Chan JC, Malik V, Jia W, *et al.* Diabetes in Asia: Epidemiology, risk factors, and pathophysiology. *JAMA*, **2009**, 301: 2129–2140.
- Concannon P, Rich SS, Nepom GT. Genetics of type 1A diabetes. *N Engl J Med*, **2009**, 360:1646–1654.
- Crandall JP, Knowler WC, Kahn SE, *et al.* The prevention of type 2 diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, **2008**, 4:382–393.
- Cryer PE. Glucose homeostasis and hypoglycemia. In: *Williams Textbook of Endocrinology* (Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, eds.), Philadelphia, Saunders Elsevier, **2008**.
- Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, *et al.* Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, **2009**, 94:709–728.
- Das SK, Elbein SC. The genetic basis of type 2 diabetes. *Cellscience*, **2006**, 2:100–131.
- DeFronzo RA, Goodman AM. The Multicenter Metformin Study Group. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, **1995**, 333:541–549.
- Diabetes Control Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, **1993**, 329:977–986.
- Donner TW, Flammer KM. Diabetes management in the hospital. *Med Clin North Am*, **2008**, 92:407–425, ix–x.
- Doria A, Patti ME, Kahn CR. The emerging genetic architecture of type 2 diabetes. *Cell Metab*, **2008**, 8:186–200.
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, *et al.* Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the Proactive Study (Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events): A randomised controlled trial. *Lancet*, **2005**, 366:1279–1289.
- Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab*, **2006**, 3:153–165.
- Drucker DJ. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition and the treatment of type 2 diabetes: Preclinical biology and mechanisms of action. *Diabetes Care*, **2007**, 30:1335–1343.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, *et al.* Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, **2009**, 360:129–139.
- Evans JM, Ogston SA, Emslie-Smith A, Morris AD. Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: A comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin. *Diabetologia*, **2006**, 49:930–936.
- Falciglia M. Causes and consequences of hyperglycemia in critical illness. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, **2007**, 10:498–503.
- Finfer S, Chittock DR, Su SY, *et al.* Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*, **2009**, 360:1283–1297.
- Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, *et al.* Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: A randomised controlled trial. *Lancet*, **2006**, 368:1096–10105.
- Grant RW, Moore AF, Florez JC. Genetic architecture of type 2 diabetes: Recent progress and clinical implications. *Diabetes Care*, **2009**, 32:1107–1114.
- Heller SR. Minimizing hypoglycemia while maintaining glycemic control in diabetes. *Diabetes*, **2008**, 57: 3177–3183.
- Herrington WG, Levy JB. Metformin: Effective and safe in renal disease? *Int Urol Nephrol*, **2008**, 40:411–417.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, *et al.* 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, **2008**, 359:1577–1589.
- Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, *et al.* Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): A multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet*, **2009**, 373: 2125–2135.
- Huang S, Czech MP. The GLUT4 glucose transporter. *Cell Metab*, **2007**, 5:237–252.
- Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: Scientific review. *JAMA*, **2002**, 287:360–372.
- Johnson JA, Simpson SH, Toth EL, Majumdar SR. Reduced cardiovascular morbidity and mortality associated with metformin use in subjects with type 2 diabetes. *Diabet Med*, **2005**, 22:497–502.
- Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med*, **2008**, 359:1464–1476.
- Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes. *Diabetologia*, **2003**, 46:3–19.
- Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, *et al.* Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*, **2006**, 355:2427–2443.
- Kamber N, Davis WA, Bruce DG, Davis TM. Metformin and lactic acidosis in an Australian community setting: The Fremantle Diabetes Study. *Med J Aust*, **2008**, 188:446–449.
- Kashi MR, Torres DM, Harrison SA. Current and emerging therapies in nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis*, **2008**, 28:396–406.
- Kim D, MacConell L, Zhuang D, *et al.* Effects of once-weekly dosing of a long-acting release formulation of exenatide on glucose control and body weight in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, **2007**, 30:1487–1493.
- Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*, **2009**, 32:1335–1343.
- Kodl CT, Seaquist ER. Cognitive dysfunction and diabetes mellitus. *Endocr Rev*, **2008**, 29:494–511.
- Lalau JD, Race JM. Lactic acidosis in metformin therapy: Searching for a link with metformin in reports of ‘metformin-associated lactic acidosis.’ *Diabetes Obes Metab*, **2001**, 3:195–201.
- Lasserson DS, Glasziou P, Perera R, *et al.* Optimal insulin regimens in type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analyses. *Diabetologia*, **2009**, 52:1990–2000.
- Meier C, Kraenzlin ME, Bodmer M, *et al.* Use of thiazolidinediones and fracture risk. *Arch Intern Med*, **2008**, 168: 820–825.
- Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, *et al.* American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association Consensus Statement on Inpatient Glycemic Control. *Diabetes Care*, **2009**, 32:1119–1131.
- Monami M, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E. Comparison of different drugs as add-on treatments to metformin in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*, **2008**, 79:196–203.
- Murad MH, Coto-Yglesias F, Wang AT, *et al.* Clinical review: Drug-induced hypoglycemia; a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab*, **2009**, 94:741–745.
- Murphy R, Ellard S, Hattersley AT. Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic beta-cell diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, **2008**, 4:200–213.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, *et al.* Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy; a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, **2009**, 32:193–203.
- Nesto RW, Bell D, Bonow RO, *et al.* Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: A consensus statement

- from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation*, **2003**, *108*: 2941–2948.
- Pocock SJ, Smeeth L. Insulin glargine and malignancy: an unwarranted alarm. *Lancet*, **2009**, *374*:511–513.
- Rosen CJ, Revisiting the Rosiglitazone story—Lessons Learned. *N Engl J Med*, **2010**, *363*:803–806.
- Rosenstock J, Hassman DR, Madder RD, *et al.* Repaglinide versus nateglinide monotherapy. *Diabetes Care*, **2004**, *27*:1265–1270.
- Ryan EH Jr, Han DP, Ramsay RC, *et al.* Diabetic macular edema associated with glitazone use. *Retina*, **2006**, *26*:562–570.
- Savage DB, Petersen KF, Shulman GI. Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance. *Physiol Rev*, **2007**, *87*:507–520.
- Scarpello JH, Howlett HC. Metformin therapy and clinical uses. *Diab Vasc Dis Res*, **2008**, *5*:157–167.
- Shaw RJ, Lamia KA, Vasquez D, *et al.* The kinase LKB1 mediates glucose homeostasis in liver and therapeutic effects of metformin. *Science*, **2005**, *310*:1642–1646.
- Sjostrom L, Lindroos A-K, Peltonen M, *et al.* Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med*, **2004**, *351*:2683–2693.
- JS Skyler, Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders, Alexandria, VA: American Diabetes Association, **2004**.
- Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, *et al.* Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials; a position statement of the American Diabetes Association and a Scientific Statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol*, **2009**, *53*:298–304.
- Smith U, Gale EA. Does diabetes therapy influence the risk of cancer? *Diabetologia*, **2009**, *52*:1699–1708.
- Sonnett TE, Levien TL, Neumiller, JJ, *et al.* Colesevelam hydrochloride for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther*, **2009**, *31*:245–259.
- Taniguchi CM, Emanuelli B, Kahn CR. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. *Nat Rev Mol Cell Biol*, **2006**, *7*:85–96.
- Taylor R. Pathogenesis of type 2 diabetes: Tracing the reverse route from cure to cause. *Diabetologia*, **2008**, *51*:1781–1789.
- van den Bergh G, Wouters P, Weekers F, *et al.* Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*, **2001**, *345*:1359–1367.
- Vaxillaire M, Froguel P. Monogenic diabetes in the young, pharmacogenetics and relevance to multifactorial forms of type 2 diabetes. *Endocr Rev*, **2008**, *29*:254–264.
- von Herrath M, Sanda S, Herold K. Type 1 diabetes as a relapsing-remitting disease? *Nat Rev Immunol*, **2007**, *7*:988–994.
- Weinstein D, Simon M, Yehezkel E, *et al.* Insulin analogues display IGF-I-like mitogenic and anti-apoptotic activities in cultured cancer cells. *Diabetes Metab Res Rev*, **2009**, *25*:41–49.
- Weithop BV, Cryer PE. Glycemic actions of alanine and terbutaline in IDDM. *Diabetes Care*, **1993**, *16*:1124–1130.
- Weng J, Li Y, Xu W, *et al.* Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: A multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet*, **2008**, *371*:1753–1760.
- Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med*, **2004**, *351*:1106–1118.
- Zaid H, Antonescu CN, Randhawa VK, Klip A. Insulin action on glucose transporters through molecular switches, tracks and tethers. *Biochem J*, **2008**, *413*:201–215.
- Zhou G, Myers R, Li Y, *et al.* Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest*, **2001**, *108*:1167–1174.

44

Capítulo

Fármacos que afetam a homeostasia dos íons minerais e a renovação óssea

Peter A. Friedman

Para compreender por que, quando e como empregar agentes farmacológicos que afetam a homeostasia dos íons minerais, é preciso inicialmente adquirir algum conhecimento sobre a fisiologia básica e a fisiopatologia desse assunto. Este capítulo fornece uma introdução sobre a homeostasia dos íons minerais e da endocrinologia do metabolismo do Ca^{2+} e do fosfato; em seguida, trata de alguns aspectos relevantes da fisiopatologia e, por fim, apresenta opções farmacoterapêuticas para o tratamento de distúrbios da homeostasia dos íons minerais.

FISIOLOGIA DA HOMEOSTASIA DOS ÍONS MINERAIS

Cálcio

O cálcio elementar é essencial para uma variedade de funções biológicas micromoleculares e macroscópicas. A sua forma ionizada, Ca^{2+} , é um importante componente do fluxo de corrente através das membranas excitáveis. O Ca^{2+} é de importância vital para a contração muscular, a fusão e a liberação das vesículas de armazenamento. Na faixa submicromolar, o Ca^{2+} intracelular atua como segundo mensageiro crítico (Capítulo 3). No líquido extracelular, o cálcio em concentrações milimolares promove a coagulação sanguínea e sustenta a formação e a contínua remodelagem do esqueleto.

O Ca^{2+} possui uma esfera de coordenação adaptável, que facilita sua ligação à geometria irregular das proteínas. A capacidade de um íon de efetuar a ligação cruzada de duas proteínas exige um número de coordenação elevado, que determina o número de pares de elétrons que podem ser formados, sendo geralmente de 6-8 para o Ca^{2+} . Ao contrário das ligações cruzadas dissulfeto ou açúcar-peptídeo, a ligação do Ca^{2+} é prontamente reversível. A ligação cruzada das proteínas estruturais na matriz óssea é aumentada pela concentração extracelular relativamente alta de cálcio.

Na presença de Ca^{2+} extracelular milimolar, o Ca^{2+} livre intracelular é mantido em níveis baixos, de ~ 100 nM nas células em estado basal, através de sua

eliminação ativa por Ca^{2+} -ATPases e pela troca de $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$. Em consequência, as alterações no Ca^{2+} citosólico (seja através da liberação das reservas intracelulares, seja por meio da entrada através dos canais de Ca^{2+} da membrana) podem modular alvos efetores, frequentemente ao interagir com a proteína de ligação do Ca^{2+} , a calmodulina. A rápida cinética de associação-dissociação do Ca^{2+} , bem como a afinidade e seletividade relativamente altas dos domínios de ligação do Ca^{2+} , permitem a regulação efetiva do Ca^{2+} ao longo de uma faixa de 100 nM a 1 μM .

O conteúdo corporal de cálcio em homens e mulheres adultos e sadios é de ~ 1.300 e 1.000 g, respectivamente, dos quais $> 99\%$ encontram-se nos ossos e nos dentes. O Ca^{2+} é o principal cátion divalente extracelular. Embora a quantidade de cálcio nos líquidos extracelulares seja pequena, essa fração é rigorosamente regulada dentro de limites estreitos. Nos adultos, as concentrações séricas normais de cálcio variam de 8,5-10,4 mg/dL (4,25-5,2 mEq/L, 2,1-2,6 mM) e incluem três formas químicas distintas do Ca^{2+} : ionizado (50%), ligado às proteínas (40%) e complexado (10%). Por conseguinte, enquanto a concentração plasmática de cálcio é de $\sim 2,54$ mM, a do Ca^{2+} ionizado no plasma humano é de $\sim 1,2$ mM.

Os vários reservatórios de cálcio estão ilustrados de modo esquemático na Figura 44-1. Apenas o cálcio difusível (*i.e.*, o cálcio ionizado mais o complexado) pode atravessar as membranas celulares. A albumina é responsável por $\sim 90\%$ do cálcio sérico ligado às proteínas plasmáticas. Ocorre ligação de porcentagens menores do cálcio, ainda que com maior afinidade, à β -globulina, α_2 -globulina, α_1 -globulina e γ -globulina. Os 10% restantes do cálcio sérico estão complexados em pares iônicos com pequenos ânions polivalentes, primariamente fosfato e citrato. O grau de formação desses complexos depende do pH do ambiente bem como das concentrações de cálcio ionizado e ânions. O Ca^{2+} ionizado é o componente fisiologicamente importante, que medeia os efeitos biológicos do cálcio e quando comprometido, produz os sinais e sintomas característicos de hipocalcemia ou hipercalcemia.

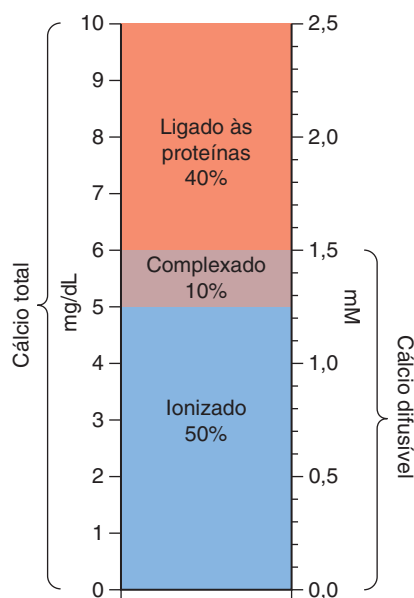


Figura 44-1 Reservatórios do cálcio no soro. As concentrações são expressas em mg/dL no eixo à esquerda e em mM à direita. A concentração sérica total de cálcio é de 10 mg/dL ou 2,5 mM, dividida em três reservatórios: cálcio ligado às proteínas (40%), cálcio complexado com pequenos ânions (10%) e cálcio ionizado (50%). Os reservatórios de cálcio complexado e ionizado representam as formas difusíveis de cálcio.

A concentração plasmática total de cálcio só pode ser interpretada ao efetuar uma correção para a concentração de proteínas plasmáticas. Assim, pode-se esperar que uma alteração de 1,0 g/dL na concentração plasmática de albumina a partir do valor normal de 4,0 g/dL produza uma alteração de ~0,8 mg/dL na concentração total de cálcio.

A concentração extracelular de Ca^{2+} é rigorosamente controlada por hormônios que afetam a sua entrada no intestino e a sua saída dos rins; quando necessário, estes mesmos hormônios regulam a retirada do grande reservatório esquelético.

Reservas de cálcio. O esqueleto contém 99% do cálcio corporal total em uma forma cristalina que se assemelha ao mineral hidroxiapatita $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$; verifica-se também a presença de outros íons, incluindo Na^+ , K^+ , Mg^{2+} e F^- , nessa rede cristalina. O conteúdo de cálcio do osso em estado de equilíbrio dinâmico reflete o efeito final da reabsorção e da formação ósseas, acopladas a aspectos da remodelagem do osso. Além disso, existe um reservatório lábil de Ca^{2+} ósseo prontamente intercambiável com líquido intersticial. Essa troca é modulada por hormônios, vitaminas, fármacos e outros fatores que alteram diretamente a renovação óssea ou que influenciam o nível de Ca^{2+} no líquido intersticial.

Absorção e excreção de cálcio. Nos EUA, cerca de 75% do cálcio da dieta provém do leite e de seus derivados. A ingestão adequada de cálcio é de 1.300 mg/dia nos adolescentes e de 1.000 mg/dia nos adultos. Depois dos 50 anos de idade, a ingestão adequada é de 1.200 mg/dia, o que se diferencia da ingestão mediana de cálcio em meninos e meninas de ≥ 9 anos de idade, que é de 865 e 625 mg, respectivamente, e com uma ingestão diária mediana de cálcio de 517 mg em mulheres com > 50 anos de idade.

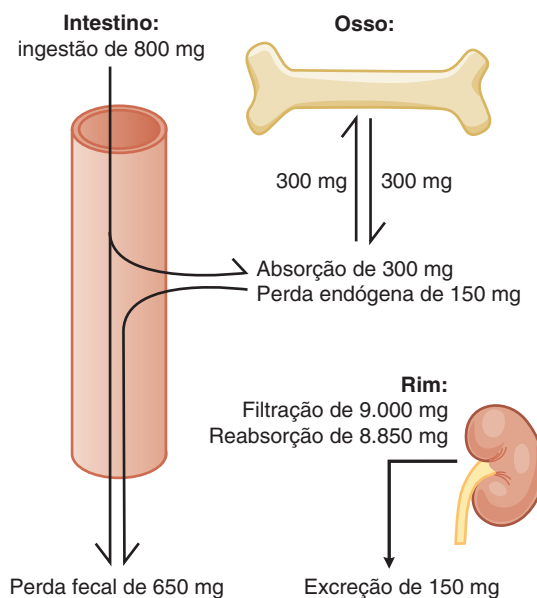


Figura 44-2 Representação esquemática da renovação corporal total diária do cálcio. (Adaptada, com permissão, de Yanagawa N, Lee DBN. Renal handling of calcium and phosphorus. Em: *Disorders of Bone and Mineral Metabolism* (Coe FL, Favus MJ, Eds.), Raven Press, Nova York, 1992, pp3-40.)

A Figura 44-2 ilustra os componentes da renovação corporal total diária de cálcio. O Ca^{2+} só penetra no organismo através do intestino. Ocorre *transporte ativo dependente de vitamina D* na parte proximal do duodeno, enquanto a *difusão facilitada* em todo o intestino delgado é responsável pela maior parte da captação total do Ca^{2+} , contrabalançada por uma perda intestinal diária obrigatória de cálcio de ~150 mg/dia, que reflete o cálcio contido nas secreções da mucosa e da bile, bem como nas células intestinais descamadas.

A eficiência da absorção intestinal de Ca^{2+} está inversamente relacionada com a ingestão de cálcio. Por conseguinte, uma dieta com baixo teor de cálcio resulta em aumento compensatório na absorção fracionária devido, em parte, à ativação da vitamina D. Em indivíduos de mais idade, essa resposta é consideravelmente menos intensa. Os estados mórbidos associados à esteatorreia, diarreia ou má absorção crônica promovem a perda fecal de cálcio, enquanto certos fármacos, como os *glicocorticoides* e a *fenitoína*, deprimem o transporte intestinal de Ca^{2+} .

A excreção urinária de Ca^{2+} representa a diferença final entre a quantidade filtrada no glomérulo e a quantidade reabsorvida. São filtrados ~9 g de Ca^{2+} por dia. A reabsorção tubular é muito eficiente, e $> 98\%$ do Ca^{2+} filtrado retornam à circulação. A eficiência da reabsorção é altamente regulada pelo paratormônio (PTH), mas também influenciada pelo Na^+ filtrado, pela presença de ânions não absorvidos e por agentes diuréticos (Capítulo 25). A ingestão de sódio e, portanto, sua excreção estão diretamente relacionadas com a excreção urinária de cálcio. Os diuréticos que atuam no ramo ascendente da alça de Henle (p. ex., furosemida) aumentam a excreção de cálcio. Em contrapartida, os diuréticos tiazídicos desacoplam a relação entre a excreção de Na^+ e Ca^{2+} , aumentando a excreção de sódio, porém diminuindo a de cálcio (Friedman e Bushinsky, 1999). A excreção urinária de Ca^{2+} constitui uma função direta do aporte nutricional de proteína, presumivelmente em

virtude do efeito dos aminoácidos que contêm enxofre sobre a função tubular renal.

Fosfato

O fosfato é um componente essencial de todos os tecidos corporais, presente no plasma, no líquido extracelular, nos fosfolípidos das membranas celulares, no líquido intracelular, no colágeno e no tecido ósseo. Mais de 80% do fósforo corporal total são encontrados nos ossos, e ~ 15% nos tecidos moles. Além disso, o fosfato desempenha um papel como constituinte dinâmico dos metabolismos intermediário e energético e como regulador chave da atividade enzimática quando transferido por proteinocinasas do ATP para resíduos de serina, treonina e tirosina.

Biologicamente, o fósforo (P) encontra-se nas formas tanto orgânica quanto inorgânica (P_i). As formas orgânicas incluem os fosfolípidos e vários ésteres orgânicos. No líquido extracelular, a maior parte do fósforo é encontrada como fosfato inorgânico, na forma de NaH_2PO_4 e Na_2HPO_4 ; em pH de 7,4 a relação entre fosfato dissódico e monossódico é de 4:1, de modo que o fosfato plasmático apresenta uma valência intermediária de 1,8. Em virtude de sua concentração relativamente baixa no líquido extracelular, o fosfato contribui pouco para a capacidade de tamponamento. O nível agregado de fosfato inorgânico (P_i) modifica as concentrações teciduais de Ca^{2+} e desempenha um importante papel na excreção renal de H^+ . No osso, o fosfato é conjugado ao cálcio na forma de hidroxiapatitas, com a fórmula geral $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$, e de fosfato de cálcio.

Absorção, distribuição e excreção. O fosfato é absorvido pelo trato GI, onde também é secretado em grau limitado. O fosfato é um componente onipresente dos alimentos; por conseguinte, mesmo o consumo de uma dieta inadequada raramente provoca a depleção de fosfato. O transporte do fosfato a partir do lúmen intestinal é um processo, dependente de energia, regulado por diversos fatores, principalmente a vitamina D, que estimula a sua absorção. Nos adultos, ~ 66% do fosfato ingerido são absorvidos e quase totalmente excretados na urina. Nas crianças em crescimento, o equilíbrio do fosfato é positivo, e as concentrações plasmáticas de fosfato são maiores do que nos adultos.

A excreção do fosfato na urina representa a diferença entre a quantidade filtrada e a reabsorvida. Mais de 90% do fosfato plasmático são livremente filtrados no glomérulo, e 80% sofrem reabsorção ativa, predominantemente no segmento inicial do túbulo contornado proximal, mas também no túbulo reto proximal (parte reta). A absorção do fosfato renal é regulada por uma variedade de hormônios e outros fatores, entre os quais os mais importantes são o PTH e fosfato da dieta, enquanto o volume extracelular e o estado de equilíbrio acidobásico desempenham funções de menor importância. A deficiência de fosfato na dieta suprarregula os transportadores renais de fosfato e diminui a excreção, enquanto uma dieta com muito fosfato aumenta a sua excreção; essas alterações são independentes de qualquer efeito sobre os níveis plasmáticos de P_i , Ca^{2+} ou PTH. Este último aumenta a excreção urinária de fosfato ao bloquear a sua absorção. A expansão do volume plasmático aumenta a excreção urinária de fosfato. Os efeitos da vitamina D e seus metabólitos sobre o fosfato tubular proximal são, quando muito, modestos.

Papel do fosfato na acidificação da urina. Embora a concentração de fosfato e a sua capacidade de tamponamento no líquido extracelular sejam baixas, o fosfato concentra-se progressivamente no túbulo renal e passa a constituir o sistema tampão mais abundante no túbulo distal e néfron terminal. A troca de H^+ e Na^+ na urina tubular converte o fosfato de hidrogênio dissódico (Na_2HPO_4) em fosfato de dihidrogênio sódico (NaH_2PO_4), permitindo a excreção de grandes quantidades de ácido, sem reduzir o pH da urina a ponto de bloquear o transporte de H^+ .

Ações do fosfato. Se o fosfato for introduzido em grandes quantidades no trato GI por administração oral ou enema, observa-se uma ação catártica. Por conseguinte, os sais de fosfato são utilizados como laxantes suaves (Capítulo 46). Se forem introduzidos sais de fosfato em quantidades excessivas por vias intravenosa ou oral, eles poderão reduzir a concentração de Ca^{2+} na circulação e induzir à precipitação de fosfato de cálcio nos tecidos moles.

REGULAÇÃO HORMONAL DO CÁLCIO E HOMEOSTASIA DO FOSFATO

Diversos hormônios interagem para regular o balanço extracelular de cálcio e fosfato. Os mais importantes são o paratormônio (PTH) e a 1,25-diidroxivitamina

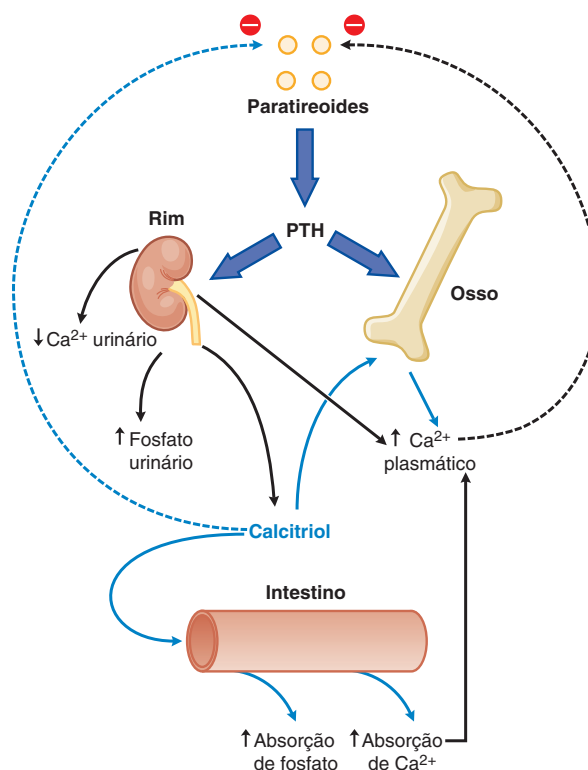


Figura 44-3 Homeostasia do cálcio e sua regulação pelo paratormônio (PTH) e pela 1,25-diidroxivitamina D. O PTH exerce efeitos estimulantes sobre o osso e os rins, incluindo a estimulação da atividade da 1α -hidroxilase nas mitocôndrias renais, levando à produção aumentada de 1,25-diidroxivitamina D (calcitriol) a partir do 25-hidroxicoalciferol, o metabólito monoidroxilado da vitamina D (ver Figura 44-6). O calcitriol é o metabólito biologicamente ativo da vitamina D.

D (calcitriol), que regulam a homeostasia do mineral através dos seus efeitos sobre o rim, intestino e osso (Figura 44-3).

Paratormônio (PTH)

O paratormônio (PTH) é um hormônio polipeptídeo que ajuda a regular o Ca^{2+} plasmático ao afetar a reabsorção/formação ósseas, a excreção/reabsorção do Ca^{2+} renal e a síntese do calcitriol (portanto a absorção GI de Ca^{2+}).

História. Sir Richard Owen, o diretor do Museu Britânico de História Natural, descobriu as glândulas paratireoides em 1852, enquanto procedia à dissecação de um rinoceronte que havia morrido no Jardim Zoológico de Londres. A descoberta das glândulas paratireoides humanas é habitualmente atribuída a Sandstrom, um estudante de medicina sueco que publicou um relato anatômico em 1890. Em 1891, von Recklinghausen descreveu uma nova doença óssea, que denominou “osteíte fibrosa cística”. Subsequentemente, Askanazy descreveu essa doença em um paciente com tumor das paratireoides em 1904. As glândulas foram redescobertas uma década depois por Gley, que identificou os efeitos de sua extirpação com a tireoide. A seguir, Vassale e Generali removeram com sucesso apenas as paratireoides e assinalaram a rápida ocorrência de tetania, convulsões e morte, a não ser que fosse administrado cálcio no pós-operatório.

MacCallum e Voegtlin foram os primeiros a observar o efeito da paratireoidectomia sobre os níveis plasmáticos de Ca^{2+} . A relação existente entre as baixas concentrações plasmáticas de Ca^{2+} e os sintomas foi rapidamente reconhecida, e começou a delinear-se um quadro abrangente da função das glândulas paratireoides. Os extratos glandulares ativos aliviaram a tetania hipocalcêmica em animais submetidos à paratireoidectomia e aumentaram os níveis plasmáticos de Ca^{2+} em animais normais. Pela primeira vez, foi reconhecida a relação das anormalidades clínicas com a hiperfunção das paratireoides.

Enquanto pesquisadores norte-americanos e ingleses utilizavam abordagens fisiológicas para explorar a função das glândulas paratireoides, os patologistas alemães e austríacos relacionaram as alterações esqueléticas da osteíte fibrosa cística com a presença de tumores das paratireoides. Essas duas abordagens de investigação finalmente chegaram às mesmas conclusões, como foi recontado por Carney (1997).

Química. As moléculas de PTH de todas as espécies consistem, todas elas, em cadeias polipeptídicas simples de 84 aminoácidos com massas moleculares de ~ 9.500 Da. A atividade biológica está associada à porção N-terminal do peptídeo; são necessários os resíduos 1-27 para a ligação ótima ao receptor de PTH e para a atividade hormonal. Os derivados que carecem do primeiro e do segundo resíduo ligam-se aos receptores de PTH, mas não ativam o AMP cíclico nem as vias de sinalização IP_3 - Ca^{2+} . O fragmento de PTH que carece dos primeiros seis aminoácidos inibe a ação do PTH.

Síntese, secreção e imunoensaio. O PTH é sintetizado na forma de um produto de tradução de 115 aminoácidos, denominado *pré-pró-paratormônio*. Esse peptídeo de cadeia simples é convertido em *pró-paratormônio* através da clivagem de 25 resíduos aminoterminais, quando o peptídeo é transferido para o espaço intracis-ternal do retículo endoplasmático. A seguir, o *pró-paratormônio* migra para o complexo de Golgi, onde é convertido em PTH através da clivagem de seis aminoácidos. O PTH(1-84) permanece no interior de grânulos secretores até ser liberado na circulação.

Nem o *pré-pró-paratormônio* nem o *pró-paratormônio* aparecem no plasma. A síntese e o processamento do PTH foram revistos (Jüppner e cols., 2001).

Um importante produto proteolítico do PTH é o PTH(7-84). O PTH(7-84) e outros fragmentos de PTH amino-truncados acumulam-se significativamente na insuficiência renal, em parte por serem normalmente depurados da circulação predominantemente pelos rins, enquanto o PTH intacto é também removido por mecanismos extrarrenais. Em lugar de competir com o PTH(1-84) pela sua ligação ao receptor, o PTH(7-84) pode induzir a internalização do receptor de PTH a partir da membrana plasmática através de um processo específico da célula (Sneddon e cols., 2003).

Durante períodos de hipocalcemia, maior quantidade de PTH é secretada, enquanto menor quantidade é hidrolisada. Nesse contexto, verifica-se um aumento da liberação de PTH(7-84). Na presença de hipocalcemia prolongada, a síntese de PTH também aumenta, e a glândula sofre hipertrofia.

O PTH(7-84) possui uma meia-vida no plasma de ~ 4 min; a sua remoção pelo fígado e pelos rins é responsável por ~ 90% de sua depuração. A proteólise do PTH (nos grânulos de armazenamento e no plasma) gera fragmentos menores (p. ex., um fragmento N-terminal de 33-36 aminoácidos que é totalmente ativo, um grande peptídeo C-terminal e o PTH[7-84]). Grande parte do que circula no sangue, que é medida por RIA mais antigos, consiste no fragmento C-terminal inativo, cuja meia-vida é mais longa que a do fragmento N-terminal ativo ou a do PTH(1-84) integral. Por outro lado, os ensaios imuno-absorventes ligados a enzimas de segunda geração para o PTH são capazes de diferenciar essas formas, porém o valor clínico dessa informação obtida é controverso, assim como se ela deve ou não afetar a intervenção terapêutica (D'Amour, 2008; Herberth e cols., 2009).

Funções fisiológicas. A principal função do PTH consiste em manter uma concentração constante de Ca^{2+} no líquido extracelular. Os principais processos regulados incluem a absorção renal de Ca^{2+} e de P_i e a mobilização do Ca^{2+} do osso (Figura 44-3). O PTH também afeta uma variedade de tecidos não envolvidos na homeostasia dos íons minerais, que incluem a cartilagem, o músculo liso vascular, a placenta, o fígado, as ilhotas pancreáticas, o cérebro, os fibroblastos da derme e os linfócitos. As ações do PTH sobre os tecidos alvo são mediadas por pelo menos dois receptores. O receptor de PTH-1 (receptor PTH1R ou PTH/PTHrP) liga-se também à proteína relacionada ao PTH (PTHrP); o receptor de PTH-2, encontrado no tecido vascular, no cérebro, no pâncreas e na placenta, liga-se apenas ao PTH. Ambos são G_q , que podem acoplar-se a G_s e G_q de modo específico de acordo com o tipo celular. Assim, as células podem exibir um ou ambos os tipos de respostas. Há também evidências de que o PTH pode ativar a fosfolipase D através de uma via $\text{G}_{12/13}$ — RhoA (Singh e cols., 2005). Um terceiro receptor, designado como receptor CPTH, interage com formas de PTH que são truncadas na região aminoterminais, que contêm a maior parte da extremidade carboxiterminal e que são inativas no receptor de PTH₁; foi relatada a expressão desses receptores de CPTH nos osteócitos (Selim e cols., 2006).

Regulação da secreção. A concentração plasmática de Ca^{2+} constitui o principal fator que regula a secreção de PTH. Quando a concentração de Ca^{2+} diminui, a secreção de PTH aumenta. A hipocalcemia duradoura induz a hipertrofia e a hiperplasia das glândulas paratireoides. Por outro lado, se a concentração de Ca^{2+} estiver elevada, a secreção de PTH diminuirá. Os estudos de células das paratireoides em cultura mostram que o transporte de aminoácidos, a síntese dos ácidos nucleicos e das proteínas, o crescimento do citoplasma e a secreção de PTH são estimulados por baixas concentrações de Ca^{2+} e suprimidos por concentrações elevadas. Por conseguinte, o próprio Ca^{2+} parece regular o crescimento das glândulas paratireoides, bem como a síntese e secreção do hormônio.

As alterações na concentração plasmática de Ca^{2+} regulam a secreção de PTH através de um receptor sensor de cálcio (CaSR) associado à membrana plasmática das células paratireóideas. O CaSR é um GPCR que se acopla à G_q e à G_i . Por conseguinte, a ocupação do CaSR pelo Ca^{2+} estimula a via G_q -PLC-IP₃- Ca^{2+} , levando à ativação da PKC; isso resulta em inibição da secreção de PTH, um caso incomum em que a elevação da concentração celular de Ca^{2+} inibe a secreção (sendo outro caso representado pelas células granulosas do complexo justaglomerular do rim, onde a elevação da concentração celular de Ca^{2+} inibe a secreção de renina). A ativação simultânea da via da G_i pelo Ca^{2+} reduz a síntese de AMPc e diminui a atividade da PKA, constituindo também um sinal negativo para a secreção de PTH. Por outro lado, a redução da ocupação do CaSR pelo Ca^{2+} reduz a sinalização através de G_i e G_q , diminuindo a inibição da adenililciclase e reduzindo a ativação da via da G_q , promovendo, assim, a secreção de PTH. Por conseguinte, a concentração extracelular de Ca^{2+} é controlada por um sistema clássico de retroalimentação negativa, em que o membro aferente é sensível à atividade ambiental do Ca^{2+} , enquanto o membro eferente libera PTH. Ao atuar através do CaSR, a hipercalcemia reduz o conteúdo intracelular de AMP cíclico e a PKC, enquanto a hipocalcemia tem o efeito inverso. Todavia, os elos precisos entre essas alterações e as mudanças na secreção de PTH ainda não foram definidos. Outros agentes que aumentam os níveis de AMP cíclico das células paratireóideas, como os agonistas dos receptores beta-adrenérgicos e a dopamina, também aumentam a secreção de PTH; entretanto, a magnitude da resposta é bem menor do que a observada na hipocalcemia. O metabólito ativo da vitamina D, a 1,25-diidroxivitamina D (*calcitriol*), suprime diretamente a expressão do gene do PTH. Parece não haver nenhuma relação entre as concentrações fisiológicas de fosfato extracelular e a secreção de PTH, exceto quando alterações na concentração de fosfato modificam os níveis circulantes de Ca^{2+} . A hipermagnesemia ou a hipomagnesemia graves podem inibir a secreção de PTH.

Efeitos sobre o osso. O PTH exerce efeitos tanto catabólicos quanto anabólicos sobre o osso. Em condições normais, esses processos são estreitamente acoplados. A elevação crônica do PTH aumenta a reabsorção óssea e, portanto, aumenta a liberação de Ca^{2+} no líquido extracelular, enquanto a exposição intermitente ao PTH promove ações anabólicas. A principal célula alvo do PTH no osso é o osteoblasto, embora as evidências indiquem a presença de receptores funcionais de PTH nos osteócitos (O'Brien e cols., 2008). O PTH também recruta células precursoras dos osteoclastos para formar novas unidades de remodelagem do osso. Os aumentos duradouros do PTH circulante resultam em alterações histológicas características no osso, incluindo o aumento na prevalência dos locais de reabsorção osteoclástica e na proporção da superfície óssea recoberta por matriz desmineralizada (Martin e Ng, 1994).

Os efeitos diretos do PTH sobre os osteoblastos *in vitro* são geralmente inibitórios e consistem em redução da formação do colágeno tipo I, da fosfatase alcalina e osteocalcina. Entretanto, a resposta ao PTH *in vivo* reflete não apenas a ação do hormônio sobre cada célula como também o aumento no número total de osteoblastos ativos devido à iniciação de novas unidades de remodelagem. Por conseguinte, os níveis plasmáticos de osteocalcina e a atividade da fosfatase alcalina podem estar realmente aumentados. Não existe modelo simples capaz de explicar por completo a base molecular dos efeitos do PTH sobre o osso. O PTH estimula a produção de AMP cíclico nos osteoblastos, porém existem também evidências da participação do Ca^{2+} intracelular em algumas das ações do PTH.

Efeitos sobre os rins. Nos rins, o PTH aumenta a eficiência de reabsorção do Ca^{2+} , inibe a reabsorção tubular de fosfato e estimula a conversão da vitamina D em sua forma biologicamente ativa, o calcitriol

(Figura 44-3). Em consequência, o Ca^{2+} filtrado é avidamente retido, e a sua concentração aumenta no plasma, enquanto o fosfato é excretado, e a sua concentração plasmática cai. O calcitriol recém-sintetizado interage com receptores específicos de alta afinidade no intestino, com a finalidade de aumentar a eficiência da absorção intestinal de Ca^{2+} , contribuindo, assim para o aumento da $[\text{Ca}^{2+}]$ plasmática.

Cálcio. O PTH aumenta a reabsorção tubular de Ca^{2+} com diminuição concomitante na excreção urinária de Ca^{2+} . Esse efeito é observado em locais distais do néfron. Tal ação, juntamente com a mobilização do cálcio do osso e o aumento de sua absorção do intestino, aumenta as concentrações plasmáticas de Ca^{2+} . Por fim, a filtração glomerular aumentada de Ca^{2+} supera o efeito estimulador do PTH sobre a reabsorção tubular com o consequente desenvolvimento de hipercalcúria. Por outro lado, a redução dos níveis séricos de PTH diminui a reabsorção tubular de Ca^{2+} e, portanto, aumenta a sua excreção urinária. Quando a concentração plasmática de Ca^{2+} cai abaixo de 7 mg/dL (1,75 mM), a excreção de Ca^{2+} diminui à medida que a carga filtrada de Ca^{2+} atinge o ponto em que o cátion é quase totalmente reabsorvido a despeito da capacidade tubular reduzida.

Fosfato. O PTH aumenta a excreção renal de fosfato inorgânico ao diminuir sua reabsorção pelos túbulos proximais. Essa ação é mediada pela restauração da proteína de cotransporte de Na-P_i da membrana luminal, a NPT2a, mais do que por um efeito sobre a sua atividade. Por conseguinte, os pacientes com hiperparatireoidismo primário apresentam tipicamente baixa reabsorção tubular de fosfato.

O AMP cíclico aparentemente medeia os efeitos renais do PTH sobre a reabsorção tubular proximal de fosfato. A adenililciclase sensível ao PTH localiza-se no córtex renal, e o AMP cíclico sintetizado em resposta ao hormônio afeta os mecanismos de transporte tubular. Uma parte do AMP cíclico sintetizado nesse local, denominado AMP cíclico nefrogênico, escapa na urina. A determinação do AMP cíclico urinário é utilizada como substituto para a atividade das paratireóides e a responsividade renal.

Outros íons. O PTH diminui a excreção renal de Mg^{2+} . Esse efeito reflete o resultado final do aumento da reabsorção renal de Mg^{2+} e a mobilização aumentada desse íon do osso (Quamme, 2010). O PTH aumenta a excreção de água, aminoácidos, citrato, K^+ , bicarbonato, Na^+ , Cl^- e SO_4^{2-} , enquanto diminui a excreção de H^+ . Esses efeitos são insignificantes e, em geral, podem ser observados apenas em circunstâncias rigorosamente controladas.

Síntese do calcitriol. A etapa final na ativação da vitamina D a calcitriol ocorre nas células tubulares proximais do rim. A atividade enzimática da 25-hidroxivitamina D_3 -1 α -hidroxilase, que catalisa essa etapa, é governada por três reguladores primários: o P_i , PTH e Ca^{2+} (ver adiante para uma discussão mais detalhada). A redução do conteúdo de fosfato na circulação ou nos tecidos aumenta rapidamente a produção de calcitriol, enquanto a hiperfosfatemia ou hipercalcemia a suprimem. O PTH estimula poderosamente a síntese do calcitriol. Por conseguinte, quando a hipocalcemia provoca um aumento na concentração de PTH, tanto a redução do P_i circulante dependente de PTH quanto um efeito mais direto do hormônio sobre a 1 α -hidroxilase, levam a um aumento das concentrações circulantes de calcitriol.

Regulação integrada da concentração extracelular de Ca^{2+} pelo PTH.

A secreção de PTH é estimulada até mesmo por reduções modestas dos níveis séricos de Ca^{2+} . Para a regulação do Ca^{2+} de minuto a minuto, os ajustes no processamento renal do Ca^{2+} são mais do que suficientes para manter a homeostasia do cálcio plasmático. Na presença de hipocalcemia mais prolongada, ocorre a indução da 1 α -hidroxilase renal, aumentando a síntese e a liberação de calcitriol, que estimula diretamente a absorção intestinal de cálcio (Figura 44-3). Além disso, ocorre aumento da liberação de cálcio

do osso para o líquido extracelular. Na presença de hipocalcemia prolongada e grave, a ativação de novas unidades de remodelagem óssea leva a uma restauração das concentrações circulantes de Ca^{2+} , embora à custa da integridade do esqueleto.

Quando a atividade plasmática do Ca^{2+} aumenta, a secreção de PTH é suprimida, e a reabsorção tubular de Ca^{2+} diminui. A redução do PTH circulante promove a conservação renal de fósforo, e tanto o PTH diminuído quanto o aumento do fósforo deprimem a produção de calcitriol, diminuindo, dessa maneira, a absorção intestinal de Ca^{2+} . Por fim, a remodelagem do osso, é suprimida. Esses eventos fisiológicos integrados asseguram uma resposta coerente às excursões positivas ou negativas da concentração plasmática de Ca^{2+} . Nos seres humanos, a importância de outros hormônios, como o FGF23 e a calcitonina, para esse esquema ainda não foi estabelecida. Eles podem modular o eixo Ca^{2+} -paratireoide-vitamina D ou, no caso do FGF23, atuar como reguladores primários (Razzaque, 2009).

Vitamina D

Tradicionalmente, a vitamina D era considerada um fator permissivo no metabolismo do cálcio, visto que se acreditava que sua presença permitia a absorção eficiente do cálcio da dieta e a expressão total das ações do PTH. Hoje, sabe-se que a vitamina D desempenha um papel mais ativo na homeostasia do cálcio. Na realidade, a vitamina D constitui mais um hormônio do que uma vitamina. É sintetizada nos mamíferos e, em condições ideais, é provável que não seja necessária na dieta. Os receptores para a forma ativada da vitamina D são expressos em muitas células não envolvidas na homeostasia do cálcio, incluindo as células hematopoéticas, linfócitos, células da epiderme, folículos pilosos, tecido adiposo, ilhotas pancreáticas, músculo e neurônios.

História. A vitamina D é o termo aplicado para referir-se a duas substâncias lipossolúveis relacionadas, o *colecalfiferol* (vitamina D_3) e *ergocalciferol* (vitamina D_2) (Figura 44-4), que compartilham a capacidade de evitar ou de curar o raquitismo. Antes da descoberta da vitamina D, uma elevada porcentagem de crianças dos centros urbanos, que viviam em zonas temperadas, desenvolvia raquitismo. Alguns pesquisadores acreditavam que a doença era causada pela falta de ar fresco e sol; outros alegavam que a doença era causada por um fator dietético. Mellanby e Hulschinsky mostraram que ambos os pontos de vista estavam corretos; a adição de óleo de fígado de bacalhau à dieta ou a exposição à luz solar eram capazes de evitar ou curar a doença. Em 1924, foi constatado que a irradiação ultravioleta de rações animais era tão eficaz quanto a irradiação do próprio animal na cura do raquitismo. Essas observações levaram à elucidação das estruturas do colecalfiferol e ergocalciferol, bem como, por fim, à descoberta de que esses compostos necessitam de processamento adicional no organismo para se tornarem ativos. A descoberta da ativação metabólica é atribuída primariamente a estudos laboratoriais de DeLuca e Kodicek (DeLuca, 1988). As ações biológicas da vitamina D são mediadas pelo receptor da vitamina D (VDR), um receptor nuclear, que foi clonado em 1987 (McDonnell e cols., 1987).

Química e ocorrência. A irradiação ultravioleta de vários esteróis animais e vegetais resulta em sua conversão em compostos que possuem atividade de vitamina D. A principal pró-vitamina encontrada nos tecidos animais é o 7-desidrocolesterol, sintetizado na pele. A exposição da pele à luz solar converte o 7-desidrocolesterol em colecalfiferol (vitamina D_3) (Figura 44-4). O ergosterol, que

só é encontrado em plantas e fungos, é a pró-vitamina da vitamina D_2 (ergocalciferol). O ergosterol e a vitamina D_2 diferem do 7-desidrocolesterol e da vitamina D_3 , respectivamente, pela presença de uma dupla ligação entre C22 e C23, bem como um grupo metila em C24. A vitamina D_2 é o constituinte ativo de diversas preparações vitamínicas comerciais, bem como do pão e leite irradiados. Nos seres humanos, não existe diferença prática entre as potências antirraquíticas da vitamina D_2 e as da vitamina D_3 . Por conseguinte, o termo “vitamina D” é utilizado aqui como termo coletivo para as vitaminas, D_2 e D_3 .

Necessidades humanas e unidades. Embora a luz solar proporcione suprimentos adequados de vitamina D na zona equatorial, a radiação solar cutânea insuficiente especialmente durante o inverno, nos climas temperados, pode exigir uma suplementação dietética de vitamina D. Declarou-se que a deficiência de vitamina D foi eliminada como problema clínico significativo nos EUA. Entretanto, os ajustes acima das estimativas dos níveis normais de vitamina D, os progressos na metodologia analítica e a obtenção de dados mais abrangentes levaram ao reconhecimento do achado mais comum de baixos níveis circulantes de vitamina D e a um reaparecimento de raquitismo dependente de vitamina D. Os fatores potenciais que contribuem para o aumento da deficiência de vitamina D incluem o consumo reduzido de alimentos enriquecidos com vitamina D devido a preocupações relativas à ingestão de gordura; redução da ingestão de alimentos ricos em cálcio, incluindo leite, em adolescentes e mulheres jovens em idade fértil; uso aumentado de filtros solares e diminuição da exposição à luz solar para reduzir o risco de câncer de pele e evitar o envelhecimento prematuro em consequência da exposição à radiação ultravioleta; e aumento da prevalência e da duração do aleitamento exclusivo (a combinação de leite humano, uma fonte pobre em vitamina D, com a alta prevalência de baixos níveis circulantes de vitamina D em mulheres nos EUA, particularmente mães negras) (Bodnar e cols., 2007).

Não existe consenso sobre o consumo ideal de vitamina D, e a determinação das necessidades da vitamina não é corroborada por medidas clínicas. A cota dietética recomendada de vitamina D para os lactentes e para as crianças em geral é de 400 UI ou 10 μg ao dia. A base dessa dose é a de que sua quantidade se aproxima daquela de uma colher de chá (5 mL) de óleo de fígado de bacalhau, durante muito tempo considerado seguro e efetivo na prevenção do raquitismo (Vieth, 1999). Como os adultos necessitam de menos vitamina D do que os lactentes, a dose para adultos foi arbitrariamente estabelecida em 200 UI.

O *Food and Nutrition Board do Institute of Medicine* desenvolveu *Dietary Reference Intakes* (DRI) para as vitaminas (*Institute of Medicine*, 2003). Tanto nos prematuros quanto nos lactentes normais, o aporte de 200 unidades de vitamina D por dia proveniente de qualquer fonte é considerado adequado para um crescimento ótimo. Recentemente, a *American Academy of Pediatrics* recomendou um consumo de 400 UI de vitamina D por dia desde a infância até a adolescência (Wagner e Greer, 2008). Depois da adolescência, essa quantidade provavelmente pode ser também suficiente, embora os nutricionistas recomendem, hoje, um aporte de até 4.000 UI/dia (Bischoff-Ferrari e cols., 2009). Há algumas evidências de que as necessidades de vitamina D aumentam durante a gravidez e lactação (Hollis e Wagner, 2004), quando doses de vitamina D < 1.000 UI/dia podem ser inadequadas para manter concentrações circulantes normais de 25-hidroxivitamina D. As doses ≤ 10.000 UI/dia ou menos de vitamina D, por um período de até cinco meses, não produzem elevação da 25-hidroxivitamina D circulante para concentrações > 90 ng/mL.

Absorção, destino e excreção. Tanto a vitamina D_2 quanto a vitamina D_3 são absorvidas pelo intestino delgado, embora a vitamina D_3 possa ser absorvida com mais eficiência. A maior parte da

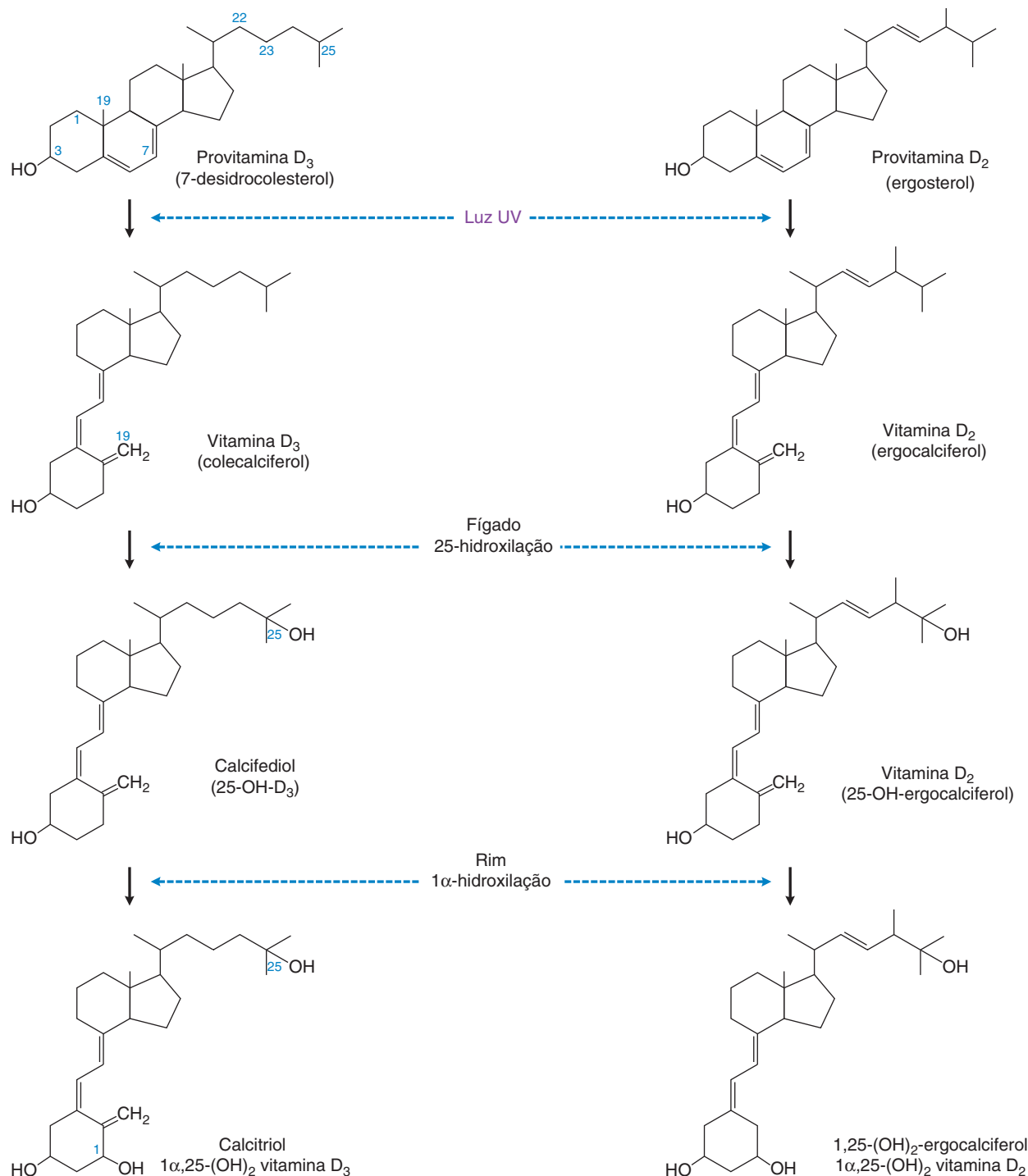


Figura 44-4 Fotobiologia e vias metabólicas da produção e metabolismo da vitamina D.

vitamina aparece inicialmente no interior dos quilomícrons na linfa. A bile é essencial à absorção adequada da vitamina D; o ácido desoxicólico é o principal constituinte na bile nesse aspecto (Capítulo 46). A principal via de excreção da vitamina D é a bile, com menor porcentagem encontrada na urina. Os pacientes submetidos à cirurgia de derivação intestinal ou que apresentam acentuado encurtamento ou inflamação do intestino delgado podem não absorver a vitamina D o suficiente para manter níveis normais; as disfunções hepática ou biliar também podem comprometer seriamente a absorção de vitamina D.

A vitamina D absorvida circula no sangue em associação à proteína de ligação da vitamina D, uma α -globulina específica. A vitamina desaparece do plasma com meia-vida de 20-30 h, porém é armazenada em depósitos de gordura por períodos prolongados.

Ativação metabólica. A vitamina D, seja proveniente da dieta ou sintetizada endogenamente, exige a sua modificação para se tornar biologicamente ativa. O principal metabólito ativo da vitamina é o calcitriol [1 α ,25-diidroxit vitamina D, 1,25(OH)₂D], o produto de duas hidroilações sucessivas da vitamina D (Figura 44-4).

25-Hidroilação da vitamina D. A etapa inicial na ativação da vitamina D ocorre no fígado, onde o colecalciferol e ergocalciferol são hidroxilados na posição 25, produzindo 25-OH colecalciferol (25-OHD ou calcifediol) e 25-OH-ergocalciferol, respectivamente. O 25-OHD constitui a principal forma circulante da vitamina D₃; possui meia-vida biológica de 19 dias, e as concentrações normais no estado de equilíbrio dinâmico são de 10-50 ng/mL. A redução dos níveis extracelulares de Ca²⁺ estimula a 1 α -hidroxilação do 25-OHD, aumentando a formação da 1,25(OH)₂D₃ biologicamente ativa. Diferentemente, quando as concentrações de Ca²⁺ estão elevadas, o 25-OHD é inativado por 24-hidroilação. São observadas reações semelhantes com o 25-OH-ergocalciferol. Nos seres humanos, as concentrações normais de 25-OHD no estado de equilíbrio dinâmico são de 15-50 ng/mL, embora as concentrações < 25 ng/mL possam estar associadas a aumento do nível circulante de PTH e maior renovação óssea.

1 α -Hidroilação do 25-OHD. Após ser produzido no fígado, o 25-OHD penetra na circulação, onde é transportado pela globulina de ligação da vitamina D. A ativação final em calcitriol ocorre primariamente nos rins, mas também pode ser observada em outros locais, incluindo os ceratinócitos e macrófagos (Hewison e cols., 2004). O sistema enzimático responsável pela 1 α -hidroxilação do 25-OHD (CYP1 α , 25-hidroxivitamina D₃-1 α -hidroxilase e 1 α -hidroxilase) está associado às mitocôndrias nos túbulos proximais.

A vitamina D 1 α -hidroxilase é submetida a estrito controle regulador que resulta em alterações da formação do calcitriol apropriadas à homeostasia ótima do cálcio. A deficiência dietética de vitamina D, cálcio ou fósforo aumenta a atividade da enzima. A 1 α -hidroxilase é poderosamente estimulada pelo PTH e, provavelmente também, pela prolactina e pelo estrogênio. Por outro lado, a sua atividade é suprimida por ingestão elevada de cálcio, fósforo e vitamina D. A regulação (Figura 44-5) é tanto aguda quanto crônica, sendo esta última devido a alterações na síntese das proteínas. O PTH aumenta rapidamente a produção de calcitriol através de uma via dependente de AMP cíclico. A hipocalcemia pode ativar diretamente a hidroxilase, além de afetá-la indiretamente ao induzir à secreção de PTH (Bland e cols., 1999). A hipofosfatemia aumenta acentuadamente a atividade da 1 α -hidroxilase. O calcitriol controla a atividade da 1 α -hidroxilase por um mecanismo de retroalimentação negativa que envolve ação direta sobre os rins bem como inibição da secreção de PTH. A meia-vida plasmática do calcitriol é estimada em 3-5 dias nos seres humanos.

24-Hidroilação. O calcitriol e o 25-OHD são hidroxilados a 1,24,25(OH)₂D e 24,25(OH)₂D, respectivamente, por outra enzima renal, a 24-hidroilação, cuja expressão é induzida pelo calcitriol, enquanto é suprimida por fatores que estimulam a 25-OHD-1 α -hidroxilase. Ambos os compostos 24-hidroxilados são menos ativos do que o calcitriol e representam, presumivelmente, metabólitos destinados a excreção.

Funções fisiológicas e mecanismo de ação. O calcitriol aumenta a absorção e a retenção do Ca²⁺ e fósforo. Embora a homeostasia regular do Ca²⁺ seja considerada a sua função primária, existem evidências cada vez maiores que ressaltam a importância do calcitriol em vários outros processos.

O calcitriol atua para manter concentrações normais de Ca²⁺ e fósforo no plasma ao facilitar a sua absorção pelo intestino delgado, interagir com o PTH para aumentar a sua mobilização do osso e diminuir a sua excreção renal. Além disso, exerce efeitos fisiológicos

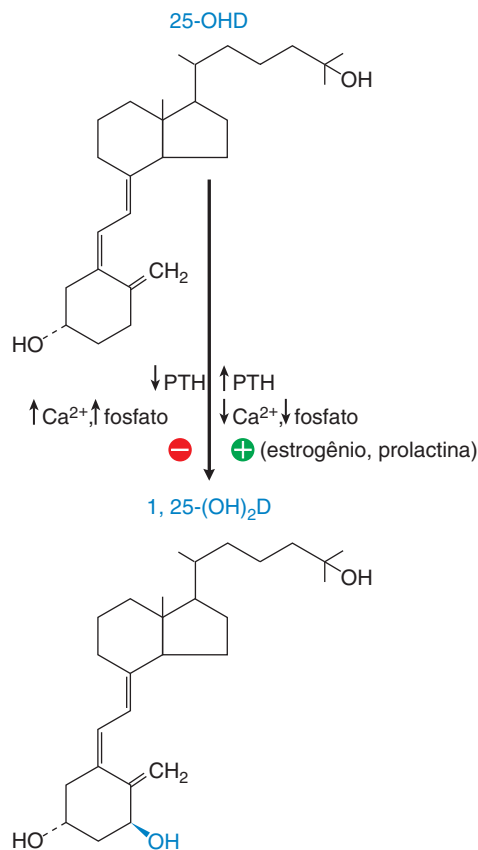


Figura 44-5 Regulação da atividade da 1 α -hidroxilase. As alterações nos níveis plasmáticos de PTH, Ca²⁺ e fósforo modulam a hidroxilação da 25-OH vitamina D à forma ativa, a 1,25-diidroxivitamina D. 25-OHD, 25-hidroxicoalciferol; 1,25-(OH)₂D, calcitriol; PTH, paratormônio.

e farmacológicos diretos sobre a mineralização óssea (Suda e cols., 2003).

O mecanismo de ação do calcitriol é mediado pela sua interação com o VDR. O calcitriol liga-se aos VDR citosólicos nas células alvo, e o complexo receptor-hormônio migra para o núcleo, onde interage com o DNA para modificar a transcrição gênica. O VDR pertence à superfamília do receptor de esteroides e de hormônio tireoidiano. O calcitriol também exerce efeitos não genômicos. Há controvérsias quanto à necessidade da presença de um VDR funcional para essa ação (Zanello e Norman, 2004).

Absorção intestinal do cálcio. O cálcio é absorvido predominantemente no duodeno, com absorção de quantidades progressivamente menores no jejuno e íleo. Os estudos de captação de Ca²⁺ por células isoladas refletem essas diferenças e sugerem que as quantidades elevadas de Ca²⁺ transportadas resultam, provavelmente, de um maior transporte por cada célula duodenal. O cólon também contribui para a absorção do cálcio, visto que a ileostomia a reduz.

Na ausência de calcitriol, a absorção de cálcio não é eficiente e prossegue de modo termodinamicamente passivo através dos espaços intercelulares laterais (via paracelular). O calcitriol aumenta o movimento transcelular do Ca²⁺ da superfície da mucosa para a serosa no duodeno. O movimento transcelular do Ca²⁺ envolve

três processos: a entrada de Ca^{2+} através da superfície da mucosa, a difusão pela célula e a extrusão dependente de energia através da membrana celular da serosa. O cálcio também é secretado do compartimento seroso para o mucoso. Por conseguinte, a absorção efetiva de cálcio consiste na diferença entre os dois processos vetoriais de direção oposta. Os complexos mecanismos envolvidos e as proteínas mediadoras da absorção de cálcio ainda não estão totalmente elucidados (Perez e cols., 2008). As evidências indicam a atuação de canais de Ca^{2+} TRVP6 na entrada do cálcio pela mucosa intestinal (Bianco e cols., 2007). Nos seres humanos, o TRVP6 é expresso no duodeno e na parte proximal do jejuno. Em camundongos, a expressão intestinal do TRVP6 é suprarregulada por uma dieta deficiente em cálcio (Van Cromphaut e cols., 2001). Esse efeito mostra-se acentuadamente reduzido em camundongos com defeito de VDR, sugerindo que o TRVP6 medeia a entrada de cálcio e depende da vitamina D.

A absorção de Ca^{2+} é acentuadamente aumentada pelo calcitriol. É provável que o calcitriol aumente as três etapas envolvidas na absorção intestinal do Ca^{2+} : a entrada através da membrana mucosa da borda em escova, a difusão através dos enterócitos e a extrusão ativa pelas membranas plasmáticas da serosa. O calcitriol suprarregula a síntese da calbindina $\text{D}_{9\text{K}}$ e calbindina $\text{D}_{28\text{K}}$, bem como a Ca-ATPase da membrana plasmática serosa. A calbindina $\text{D}_{9\text{K}}$ intensifica a extrusão do Ca^{2+} pela Ca-ATPase, porém a função precisa da calbindina $\text{D}_{28\text{K}}$ ainda não foi estabelecida.

Mobilização do mineral do osso. Embora os animais com deficiência de vitamina D exibam déficits óbvios no mineral ósseo, existem poucas evidências de que o calcitriol possa promover diretamente a mineralização. Por conseguinte, embora camundongos nocaute com deficiência de VDR exibam grave comprometimento da formação e mineralização do osso, essas deficiências podem ser totalmente corrigidas por uma dieta rica em cálcio. Tais resultados sustentam o ponto de vista de que o principal papel do calcitriol consiste em estimular a absorção intestinal de cálcio que promove indiretamente a mineralização do osso. Com efeito, crianças com raquitismo causado por mutações do VDR foram tratadas com sucesso através de infusões intravenosas de Ca^{2+} e fosfato. Diferentemente, a vitamina D em doses fisiológicas promove a mobilização do Ca^{2+} do osso, e a administração de grandes doses provoca renovação óssea excessiva. Embora a reabsorção óssea induzida pelo calcitriol possa estar reduzida em animais submetidos a paratireoidectomia, a resposta é restaurada quando se corrige a hiperfosfatemia. Por conseguinte, o PTH e o calcitriol atuam de modo independente para aumentar a reabsorção óssea.

O calcitriol aumenta a renovação óssea por meio de múltiplos mecanismos (Suda e cols., 2003). Os osteoclastos maduros aparentemente carecem de VDR. Ao atuar por meio de um mecanismo desprovido de VDR, o calcitriol promove o recrutamento das células precursoras dos osteoclastos para locais de reabsorção bem como o desenvolvimento de funções diferenciadas que caracterizam os osteoclastos maduros.

Os osteoblastos, as células responsáveis pela formação óssea, expressam VDR, e o calcitriol induz à produção de várias proteínas pelos osteoblastos, incluindo a osteocalcina, uma proteína dependente de vitamina K que contém resíduos do ácido γ -carboxiglutâmico, e interleucina 1 (IL-1), uma linfocina que promove a reabsorção óssea (Spear e cols., 1988). Por conseguinte, de acordo com a opinião atual, o calcitriol é um hormônio mobilizador do osso, mas não um hormônio de formação óssea. A osteoporose é uma doença caracterizada por grave comprometimento da capacidade de resposta dos osteoclastos ao calcitriol ou a outros agentes de reabsorção óssea, resultando em reabsorção óssea deficiente.

Retenção renal de cálcio e fosfato. Os efeitos do calcitriol sobre o processamento renal do Ca^{2+} e fosfato têm importância incerta. O calcitriol aumenta a retenção de Ca^{2+} independentemente do fosfato. Acredita-se que o efeito sobre o Ca^{2+} prossiga nos túbulos distais, enquanto o aumento da absorção de fosfato ocorre nos túbulos proximais.

Outros efeitos do calcitriol. Atualmente, ficou evidente que os efeitos do calcitriol estendem-se bem além da homeostasia do cálcio. Os receptores de calcitriol encontram-se amplamente distribuídos por todo o organismo (Pike e Shevde, 2005). O calcitriol afeta a maturação e a diferenciação das células mononucleares, bem como influencia a produção de citocinas e a função imunológica (Nagpal e cols., 2005). Um dos alvos da pesquisa consiste no uso potencial do calcitriol para inibir a proliferação e induzir à diferenciação das células malignas (van den Bemd e cols., 2000). A possibilidade de dissociar o efeito hipercalcêmico do calcitriol de suas ações sobre a diferenciação celular incentivou a pesquisa de análogos passíveis de aplicação na terapia do câncer. O calcitriol inibe a proliferação epidérmica e promove a diferenciação da epiderme, constituindo, dessa maneira, um tratamento potencial para a psoríase vulgar (Kragballe e Iversen, 1993) (Capítulo 65). Ele também afeta a função do músculo esquelético, do cérebro (Carswell, 1997) e da pressão arterial (Nagpal e cols., 2005).

Calcitonina

A calcitonina é um hormônio hipocalcêmico cujas ações geralmente são opostas às do PTH.

História e fonte. Em 1962, Copp observou que a perfusão das glândulas paratireoides e tireoides caninas com sangue hipercalcêmico causava hipercalcemia transitória de ocorrência significativamente mais precoce do que a produzida por paratireoidectomia total. Copp concluiu que as glândulas paratireoides secretavam um hormônio que reduz o cálcio (calcitonina) em resposta à hipercalcemia, normalizando, dessa maneira, as concentrações plasmáticas de Ca^{2+} . A importância fisiológica da calcitonina foi vigorosamente questionada: em condições normais, a calcitonina circula em concentrações notavelmente baixas; a remoção cirúrgica da glândula tireoide não exerce efeito apreciável sobre o metabolismo do cálcio, e as condições associadas a elevações significativas da concentração sérica de calcitonina não são acompanhadas de hipocalcemia (Hirsch e Baruch, 2003). O principal interesse pela calcitonina decorre de seu uso farmacológico no tratamento da doença de Paget e hipercalcemia, bem como de seu uso para fins diagnósticos como marcador tumoral do carcinoma medular da tireoide.

As células C parafoliculares da tireoide constituem o local de produção e secreção de calcitonina. As células C humanas, que derivam do ectoderma da crista neural, encontram-se amplamente distribuídas na tireoide, nas glândulas paratireoides e no timo. Nos vertebrados não mamíferos, a calcitonina é encontrada nos corpos ultimobrânquiais, órgãos distintos da glândula tireoide.

O gene da calcitonina localiza-se no cromossomo humano 11p e contém seis éxons (Figura 44-6). A transcrição primária sofre junção alternativa de maneira específica do tecido. Nas células C da tireoide, o pré-mRNA do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina/calcitonina (CGRP) é primariamente processado com os éxons 2 e 3 comuns para incluir o éxon 4, o que leva à produção da calcitonina, um peptídeo de 32 aminoácidos, juntamente com um peptídeo de 21 aminoácidos flanqueador, denominado *catacalcina*, cuja importância fisiológica não é conhecida. Em contrapartida, nas células neuronais, a maior parte do pré-mRNA da calcitonina/CGRP

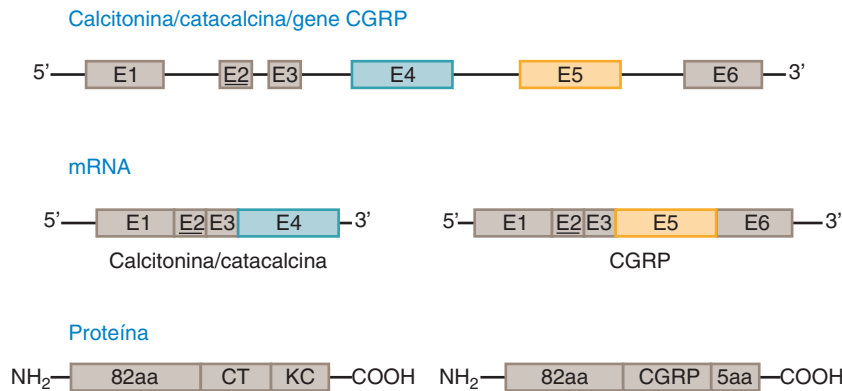


Figura 44-6 Junção (splicing) alternativa do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina/calcitonina (CGRP).

é processada para excluir o éxon 4, resultando na inclusão dos éxons 5 e 6 com os éxons 2 e 3 comuns, dando origem finalmente ao CGRP, o que resulta na produção do CGRP de 37 aminoácidos. A calcitonina é o inibidor peptídico mais potente da reabsorção óssea mediada por osteoclastos e ajuda a proteger o esqueleto durante os períodos de “estresse do cálcio”, como crescimento, gravidez e lactação. O CGRP e peptídeo estreitamente relacionado, a adrenomedulina, são potentes vasodilatadores endógenos.

Química e imunorreatividade. A calcitonina é um peptídeo de cadeia simples de 32 aminoácidos, com uma ponte dissulfeto ligando os resíduos de cisteína nas posições 1 e 7 (Figura 44-7). Em todas as espécies, 8 dos 32 resíduos são invariáveis, incluindo a ponte de dissulfeto e uma prolina amida carboxiterminal; ambas as características estruturais são essenciais à atividade biológica. Os resíduos na porção média da molécula (posições 10 a 27) são mais variáveis e influenciam, aparentemente, a potência e/ou a duração de ação. As calcitoninas derivadas do salmão e da enguia diferem do hormônio humano nos resíduos 13 e 16 de aminoácidos, respectivamente, e são mais potentes do que a calcitonina do mamífero. A calcitonina do salmão é utilizada terapêuticamente, em parte pela sua depuração mais lenta da circulação.

Regulação da secreção. A biossíntese e a secreção da calcitonina são reguladas pela concentração plasmática de Ca²⁺. A secreção de calcitonina aumenta quando os níveis plasmáticos de Ca²⁺ estão elevados, enquanto diminui quando a concentração plasmática de Ca²⁺ se encontra baixa. São encontradas múltiplas formas de calcitonina no plasma, incluindo agregados de alto peso molecular ou produtos com ligação cruzada. Na atualidade, dispõe-se de ensaios para o peptídeo monomérico intacto. As concentrações circulantes de calcitonina são baixas, normalmente < 15 e 10 pg/mL nos homens e nas mulheres, respectivamente. A meia-vida circulante da calcitonina é

de ~ 10 min. A hiperplasia das células C da tireoide e o carcinoma medular da tireoide caracterizam-se por níveis anormalmente elevados de calcitonina.

A secreção de calcitonina é estimulada por diversos agentes, incluindo as catecolaminas, glucagon, gastrina e colecistocinina; entretanto, há poucas evidências de um papel fisiológico de secreção em resposta a esses estímulos.

Mecanismo de ação. As ações da calcitonina são mediadas pelo receptor de calcitonina (CTR), um membro da subfamília de PTH/secrentina dos GPCR (Lin e cols., 1991). Seis subtipos de CTR humanos ocorrem através de junção (*splicing*) alternativa de éxons codificadores e não codificadores (Purdue e cols., 2002). Essas isoformas exibem especificidade de ligação de ligantes e/ou vias de transdução de sinais distintas, distribuem-se de acordo com um padrão tecidual específico. Entre as isoformas mais abundantes, hCTR11⁻, que carece de uma inserção de 16 aminoácidos na primeira alça intracelular, acopla-se preferencialmente à via da G_s-adenililciclase (Gorn e cols., 1995). A isoforma hCTR11⁺, que inclui esse conjunto, não se acopla à PLC (Naro e cols., 1998) e, portanto, não ativa a PKC nem desencadeia um aumento do Ca²⁺. Os receptores de calcitonina podem sofrer dimerização com RAMP (proteínas modificadoras da atividade do receptor), criando receptores com alta afinidade pela amilina (Hay e cols., 2005) (Capítulo 43).

Os efeitos hipocalcêmicos e hipofosfatêmicos da calcitonina são produzidos predominantemente pela inibição direta da reabsorção óssea osteoclástica. Apesar de inibir os efeitos do PTH sobre a osteólise, a calcitonina não inibe a ativação da adenililciclase da célula óssea pelo PTH nem a captação de Ca²⁺ induzida pelo PTH no osso. A calcitonina interage diretamente com receptores presentes nos osteoclastos, produzindo redução rápida e pronunciada da área de superfície da membrana pregueada, diminuindo, assim, a atividade de reabsorção.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
	S				S																											
Humana	cis	gli	asn	leu	ser	tre	cis	met	leu	gli	tre	tir	tre	gln	asp	fen	asn	lis	fen	his	tre	fen	pro	gln	tre	ala	ile	gli	val	gli	ala	pro
Murina																																
Suína																																
De salmão																																
De enguia																																

Figura 44-7 Comparação das calcitoninas de várias espécies. A calcitonina é um polipeptídeo de 32 aminoácidos com uma ponte dissulfeto entre os resíduos 1 e 7, bem como uma prolina amida na extremidade C-terminal. A figura resalta as diferenças, na sequência de aminoácidos, entre a calcitonina humana e as calcitoninas de outras espécies; a falta de uma entrada indica uma identidade com a calcitonina humana. A calcitonina do salmão é ~ 20 vezes mais potente nos seres humanos do que a calcitonina humana.

A diminuição da reabsorção óssea leva a uma redução na excreção urinária de Ca^{2+} , Mg^{2+} e hidroxiprolina. As concentrações plasmáticas de fosfato ficam diminuídas, devido, também, a um aumento na excreção urinária de fosfato. Os efeitos renais diretos da calcitonina variam de acordo com a espécie. A administração aguda de doses farmacológicas de calcitonina aumenta a excreção urinária de cálcio, enquanto a calcitonina inibe a excreção renal de cálcio em concentrações fisiológicas. Nos seres humanos, a calcitonina aumenta a excreção urinária fracionária de cálcio dependente da dose em indivíduos aos quais se administra uma carga modesta de cálcio (Carney, 1997).

Fator de crescimento dos fibroblastos 23 e Klotho

O fator de crescimento dos fibroblastos 23 (FGF23) é um hormônio hipofosfatêmico, cujas ações geralmente acompanham as do PTH, porém com efeitos restritos à regulação da absorção renal de P_i e à biossíntese de vitamina D. O Klotho é uma proteína de membrana, que atua como cofator essencial na transdução da sinalização do FGF23.

O FGF23 foi descoberto por clonagem posicional como gene responsável pelo raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante (RHAD). Foi simultaneamente clonado como fator causador de osteomalacia induzida por tumor humano (OIT). O FGF23, uma proteína de 251 aminoácidos, é produzido principalmente por várias células ósseas, incluindo osteoblastos, osteócitos e células de revestimento.

O FGF23 é secretado em resposta a uma carga nutricional de fósforo, e a sua principal função consiste na promoção da excreção urinária de fosfato e na produção ativa de vitamina D pelos rins. Estão surgindo evidências sugerindo que o FGF23 é o principal regulador da reabsorção tubular renal proximal de fosfato e da síntese de 1,25-diidroxivitamina D. Os níveis séricos de FGF23 aumentam precipitadamente em pacientes portadores de doença renal crônica e estão inversamente correlacionados com o grau de hiperfosfatemia. A elevação dos níveis de FGF23 pode contribuir para o comprometimento na produção da 1,25-diidroxivitamina D.

O Klotho foi originalmente identificado como gene que sofreu mutação em camundongos que desenvolveram envelhecimento acelerado. Análises subsequentes revelaram um padrão de alteração do metabolismo dos íons minerais e diminuição da densidade óssea, semelhante àquele observado em camundongos nocaute de FGF23 ou em pacientes com RHAD. Os fenótipos semelhantes dos camundongos com deficiência de Klotho e com ausência de FGF23 sugeriram que o Klotho e o FGF23 atuam em uma via de sinalização comum. O Klotho atua como cofator na sinalização do FGF, facilita as interações do FGF23 com o seu receptor e determina a sua especificidade tecidual (Razzaque, 2009). A administração de FGF23 exógeno reduz os níveis séricos de P_i e a síntese de calcitriol. Os análogos da vitamina D são comumente utilizados no tratamento da doença renal crônica. Embora ainda não tenha sido desenvolvido nenhum agente baseado no FGF23, os fragmentos bioativos ou os inibidores do FGF23 poderiam demonstrar alguma utilidade para contrabalançar as ações hiperfosfatêmicas da terapia com vitamina D.

FISIOLOGIA DO OSSO

O esqueleto é o suporte estrutural primário do corpo, que também proporciona um ambiente protegido para a

hematopoiese. Contém uma grande matriz mineralizada e um compartimento celular altamente ativo.

Organização do esqueleto. É conveniente considerar o esqueleto *apendicular* ou *periférico* distinto do esqueleto *axial* ou *central*, uma vez que as suas taxas de renovação são diferentes. Os ossos apendiculares respondem por 80% da massa óssea e são compostos predominantemente de osso cortical compacto. Os ossos axiais, como a coluna vertebral e a pelve, contêm quantidades consideráveis de osso trabecular dentro de um córtex fino. O osso trabecular consiste em placas ósseas altamente conectadas que lembram um favo de mel. Os interstícios intertrabeculares contêm medula óssea e gordura. *As alterações na renovação óssea são observadas em primeiro lugar no osso axial, visto que as superfícies ósseas, onde ocorrem a remodelagem do osso, encontram-se mais densamente distribuídas no osso trabecular, e que as células precursoras da medula óssea, que participam na renovação óssea, localizam-se em estreita proximidade com as superfícies trabeculares.*

Massa óssea. A densidade mineral óssea (DMO) e o risco de fratura nos anos mais avançados refletem o conteúdo de mineral ósseo máximo por ocasião da maturidade do esqueleto (massa óssea máxima) e a taxa subsequente de perda óssea. O principal aumento da massa óssea, responsável por ~ 60% dos níveis finais do adulto, ocorre durante a adolescência, principalmente durante os anos de maior velocidade de crescimento. A aquisição de osso está, em grande parte, completa por volta dos 17 anos no sexo feminino e 20 anos no sexo masculino. A herança é responsável por grande parte da variação na aquisição óssea; os outros fatores são os estrogênios e androgênios circulantes, a atividade física e o cálcio dietético.

A massa óssea atinge o seu pico durante a terceira década, permanece estável até os 50 anos de idade e, a seguir, declina de modo progressivo. Observam-se trajetórias semelhantes em ambos os sexos de todos os grupos étnicos. A acurácia fundamental desse modelo foi amplamente confirmada para o osso cortical, enquanto a perda de osso trabecular, em alguns locais, começa provavelmente antes dos 50 anos. Nas mulheres, a perda do estrogênio por ocasião da menopausa acelera a velocidade da perda óssea. Os reguladores primários da massa óssea do adulto incluem a atividade física, o estado endócrino reprodutivo e a ingestão de cálcio. A manutenção ótima da DMO exige um estado de suficiência dessas três áreas, e a deficiência em uma delas não é compensada por uma atenção excessiva em outra.

Remodelagem do osso. O crescimento e desenvolvimento do osso endocondral são impulsionados por um processo denominado modelagem. Uma vez depositado, o osso novo é submetido a um processo contínuo de degradação e renovação, denominado remodelagem, através do qual a massa óssea é ajustada durante toda a vida adulta (Ballock e O'Keefe, 2003). A remodelagem é efetuada por inúmeras "unidades de remodelagem óssea" independentes, distribuídas por todo o esqueleto (Figura 44-8). A remodelagem ocorre nas superfícies do osso, das quais ~ 90% são normalmente inativos, recobertos por uma fina camada de células de revestimento. Em resposta a sinais físicos ou bioquímicos, o recrutamento das células precursoras da medula óssea para a superfície do osso resulta em sua fusão nos osteoclastos multinucleados característicos, que reabsorvem ou produzem uma cavidade no osso.

A produção de osteoclastos é regulada por citocinas derivadas dos osteoblastos, como a IL-1 e IL-6. Os estudos realizados começaram a esclarecer os mecanismos pelos quais a produção de osteoclastos é regulada (Suda e cols., 1999). O receptor para a ativação de NFκB (RANK) é uma proteína do osteoclasto cuja expressão é

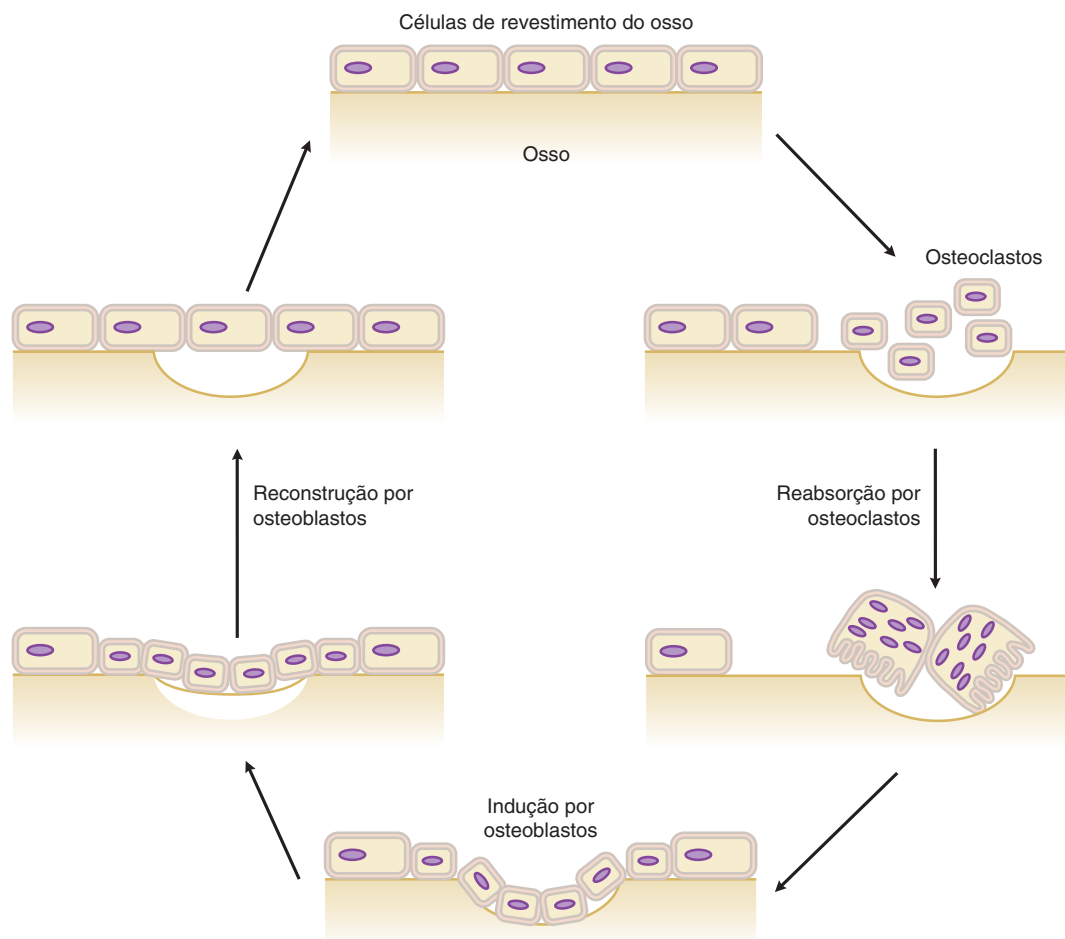


Figura 44-8 O ciclo de remodelagem do osso. Os precursores dos osteoclastos fundem-se e são ativados a reabsorver uma lacuna em uma superfície previamente quiescente. Essas células são substituídas por osteoblastos que depositam novo osso para restaurar a integridade do tecido. (Adaptada, com permissão, de Skerry TM, Gowen M. Bone cells and bone in remodelling in rheumatoid arthritis. Em *Mechanisms and Models in Rheumatoid Arthritis* [Henderson B, Edwards JCW, Pettipher ER, eds.], Academic Press, Londres, 1995, pp 205-220.)

necessária à reabsorção óssea osteoclástica. Seu ligante natural, o ligante de RANK (RANKL; anteriormente denominado *fator de diferenciação dos osteoclastos*), é uma proteína dos osteoblastos que atravessa a membrana. Com a sua ligação ao RANK, o RANKL induz à formação de osteoclastos (Khosla, 2001) (Figura 44-9). O RANKL inicia a ativação dos osteoclastos maduros bem como a diferenciação dos precursores dos osteoclastos. Osteoblastos produzem a osteoprotegerina (OPG), que atua como ligante “chamariz” do RANKL. Em condições que favorecem um aumento da reabsorção óssea, como a privação de estrogênio, a OPG é suprimida, o RANKL liga-se ao RANK, e a produção de osteoclastos aumenta. Quando a suficiência de estrogênio é restabelecida, a OPG aumenta e compete efetivamente com o RANKL pela sua ligação ao RANK. Em certos sistemas de modelos, a OPG é superior aos bifosfonatos na supressão da reabsorção óssea e da hipercalemia (Morony e cols., 2005).

O término da fase de reabsorção é seguido de invasão dos pré-osteoblastos derivados do estroma da medula óssea na base da cavidade de reabsorção. Essas células desenvolvem o fenótipo osteoblástico característico e começam a repor o osso reabsorvido através da elaboração de novos constituintes da matriz óssea, como o colágeno e a osteocalcina. Quando o osteoide recém-formado atinge uma espessura de ~ 20 µm, começa o processo de mineralização. A conclusão de um ciclo de remodelagem leva normalmente ~ 6 meses.

Se a reposição do osso reabsorvido fosse precisamente igual à quantidade removida, a remodelagem não levaria a uma alteração efetiva da massa óssea. Entretanto, verifica-se a persistência de pequenos déficits de osso no final de cada ciclo, refletindo uma ineficiência da dinâmica da remodelagem. Em consequência, o acúmulo de déficits de remodelagem durante toda a vida é responsável pelo fenômeno bem documentado da perda óssea relacionada com a idade, um processo que começa pouco depois da parada do crescimento. *As alterações na atividade de remodelagem representam a via final através da qual diversos estímulos, como suficiência dietética, exercício, hormônios e fármacos, afetam o equilíbrio do osso.* A ocorrência de alterações no ambiente hormonal leva, com frequência, a um aumento na ativação ou na taxa de nascimento das unidades de remodelagem. Entre os exemplos, destacam-se o hipotireoidismo, o hiperparatireoidismo e a hipervitaminose D. Outros fatores que podem comprometer a função dos osteoblastos incluem altas doses de *corticosteroides* ou *etanol*. Por fim, a deficiência de estrogênio aumenta a capacidade de reabsorção dos osteoclastos por uma ação pró-apoptótica (Manolagas e cols., 2002).

Em qualquer momento determinado, existe um déficit transitório de osso, denominado espaço de remodelagem, que representa os locais de reabsorção óssea que ainda não foram preenchidos. Os estímulos que alteram a taxa de aparecimento de novas unidades de remodelagem aumentam ou diminuem o espaço de remodelagem, até que seja estabelecido um novo estado de equilíbrio dinâmico numa massa óssea aumentada ou diminuída.

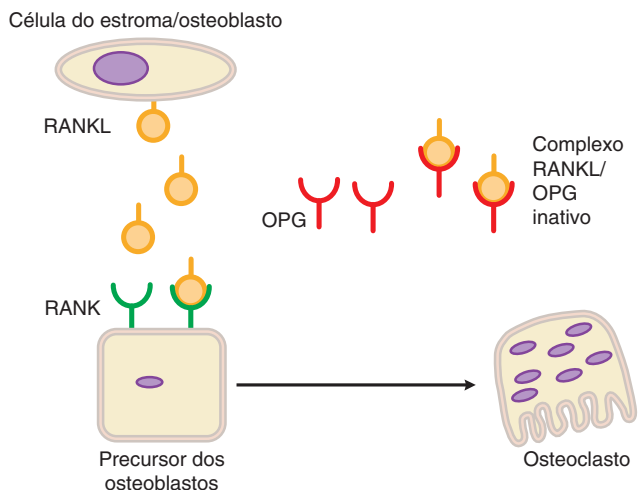


Figura 44-9 Receptor para a ativação do ligante de NF- κ B (RANKL) e formação dos osteoclastos. O RANKL, ao atuar sobre o RANK, promove a formação dos osteoclastos e a reabsorção subsequente da matriz óssea. A osteoprotegerina (OPG) liga-se ao RANKL, reduzindo a sua ligação ao RANK e inibindo, consequentemente, a diferenciação dos osteoclastos.

DISTÚRBIOS DA HOMEOSTASIA MINERAL E DO OSSO

Anormalidades do metabolismo do cálcio

Hipercalcemia. A ocorrência de elevações moderadas na concentração de Ca^{2+} do líquido extracelular pode não ter nenhum defeito clinicamente detectável. A extensão dos sintomas é determinada, em grande parte, pelo grau de hipercalcemia e pela taxa de início de elevação da concentração sérica de cálcio.

Em geral, a elevação *crônica* dos níveis séricos de Ca^{2+} para 12-14 mg/dL (3-3,5 mmol/L) produz poucas manifestações, enquanto uma elevação *aguda* para os mesmos níveis pode causar manifestações neuromusculares pronunciadas devido a um aumento do limiar para a excitação dos nervos e músculos. Os sintomas consistem em fadiga, fraqueza muscular, anorexia, depressão, dor abdominal difusa e constipação.

A hipercalcemia pode resultar de diversas condições. Em geral, a ingestão de grandes quantidades de cálcio por si só não provoca hipercalcemia; a exceção é representada pelos indivíduos com hipertireoidismo, que absorvem Ca^{2+} com maior eficiência, e indivíduos com a *síndrome do leite-álcali* incomum, um distúrbio causado pela ingestão concomitante de grandes quantidades do leite e álcalis absorvíveis (p. ex., certos antiácidos; Capítulo 45), resultando em comprometimento da excreção renal de Ca^{2+} e hipercalcemia concomitante.

No paciente ambulatorial, a causa mais comum de hipercalcemia consiste em hiperparatireoidismo primário, que resulta da hipersecreção de PTH por uma ou mais glândulas paratireoides. Diferentemente, o

hiperparatireoidismo secundário surge como compensação para reduções do Ca^{2+} circulante e não está associado a hipercalcemia.

Os sinais e sintomas do hiperparatireoidismo primário consistem em fadiga, exaustão, fraqueza, polidipsia, poliúria, dor articular, dor óssea, constipação, depressão, anorexia, náuseas, pirose, nefrolitíase e hematuria. Com frequência, esse distúrbio é acompanhado de hipofosfatemia significativa devido aos efeitos do PTH na redução da reabsorção tubular renal de fósforo. Alguns pacientes apresentam cálculos renais e ulceração péptica, e alguns ainda exibem doença esquelética paratireoideia clássica. Entretanto, a maioria dos pacientes exibe poucos ou nenhum sintoma, e os observados são, com frequência, vagos e inespecíficos. Os ensaios clínicos atuais que diferenciam o PTH(1-84) de comprimento total do PTH “intacto” [PTH(1-84) + PTH(7-84)] eliminaram muitas das dificuldades encontradas nos ensaios anteriores e, em associação com níveis séricos elevados de cálcio, apresentam uma acurácia diagnóstica > 90% (Jüppner e Potts, 2002; Silverberg e cols., 2002).

A *hipercalcemia benigna familiar* (ou *hipercalcemia hipocalciúrica familiar*) é um distúrbio genético, geralmente acompanhado da excreção urinária de cálcio extremamente baixa. Resulta de mutações heterozigotas no receptor sensor de Ca^{2+} (Pollak e cols., 1996). Em geral, a hipercalcemia é leve, e os níveis circulantes de PTH mostram-se, com frequência, normais a discretamente elevados. A importância do estabelecimento desse diagnóstico reside no fato de que os pacientes nos quais se estabelece um diagnóstico incorreto de hiperparatireoidismo primário podem ser submetidos a exploração cirúrgica sem descoberta de adenoma e sem qualquer benefício terapêutico. Os pacientes não apresentam consequências clínicas a longo prazo à exceção dos lactentes homozigotos, que podem exibir hipercalcemia grave e mesmo letal. O diagnóstico é estabelecido pela demonstração de hipercalcemia em parentes de primeiro grau e por redução da excreção fracionada de cálcio.

A hipercalcemia recém-diagnosticada em pacientes hospitalizados é causada mais frequentemente por neoplasia sistêmica com ou sem metástases ósseas. A proteína relacionada com o PTH (PTHrP) é uma proteína primitiva e altamente conservada que pode exibir expressão anormal no tecido maligno, particularmente no câncer das células escamosas e em outros cânceres epiteliais. A considerável homologia de sequência da porção aminoterminal da PTHrP com a do PTH nativo permite a interação dessa molécula com o receptor de PTH-1 nos tecidos alvo, produzindo, assim, a hipercalcemia e hipofosfatemia observadas na hipercalcemia humoral dos processos malignos. Outros tumores liberam citocinas ou prostaglandinas, que estimulam a reabsorção óssea. Em alguns pacientes com linfomas, a hipercalcemia resulta da produção excessiva de 1,25-diidroxivitamina D pelas células tumorais devido à expressão da 1 α -hidroxilase. Observa-se um mecanismo semelhante subjacente na hipercalcemia observada ocasionalmente na sarcoidose e em outros distúrbios granulomatosos.

Em geral, a hipercalcemia associada a neoplasias malignas é mais grave que no hiperparatireoidismo primário (frequentemente com níveis de cálcio superiores a 13 mg/dL) e pode estar associada a letargia, fraqueza, náuseas, vômitos, polidipsia e poliúria. Os ensaios para a PTHrP podem ajudar a estabelecer o diagnóstico.

O *excesso de vitamina D* pode causar hipercalcemia na presença de níveis suficientes de 25-hidroxivitamina D para estimular a hiperabsorção intestinal de Ca^{2+} , resultando em hipercalcemia e supressão dos níveis de PTH, bem como de 1,25-diidroxivitamina D. A determinação dos níveis de 25-hidroxivitamina D é diagnóstica. Alguns pacientes com *hipertireoidismo* exibem hipercalcemia

leve, presumivelmente devido a um aumento da renovação óssea. A *imobilização* pode resultar em hipercalcemia nas crianças em fase de crescimento e adultos jovens; todavia, constitui raramente uma causa de hipercalcemia nos indivíduos de idade mais avançada, a não ser que a renovação óssea já esteja aumentada, como na doença de Paget ou no hipertireoidismo. Algumas vezes, observa-se a presença de hipercalcemia na deficiência adrenocortical, como na doença de Addison, ou após a remoção de um tumor adrenocortical hiperfuncionante. Ocorre hipercalcemia após transplante renal, devido ao tecido paratireóideo hiperfuncionante persistente, que resulta da insuficiência renal prévia.

O diagnóstico diferencial da hipercalcemia pode ser difícil; entretanto, os progressos nos ensaios séricos para PTH, PTHrP bem como 25-hidroxi e 1,25-diidroxivitamina D permitem o estabelecimento de um diagnóstico acurado na grande maioria dos casos.

Hipocalcemia. A hipocalcemia leve (*i.e.*, redução da $[Ca^{2+}]$ sérica *ionizada* da faixa normal para concentrações acima de 3,2 mg/dL (0,8 mM), aproximadamente igual a uma concentração $[Ca^{2+}]$ sérica *total* de de 8-8,5 mg/dL (2-2,1 mM) é habitualmente assintomática. Nesse caso também, a velocidade com que tal alteração ocorre afeta o quadro clínico, visto que os pacientes apresentam mais sinais e sintomas quando a hipocalcemia se desenvolve de forma aguda. Os sinais e sintomas de hipocalcemia consistem em tetania e fenômenos relacionados, como parestesias, aumento da excitabilidade neuromuscular, laringospasmo, câibras musculares e convulsões tônico-clônicas. No hipoparatiroidismo crônico, são observadas alterações ectodérmicas, que consistem em queda dos cabelos, unhas das mãos com sulcos e quebradiças, defeitos do esmalte dentário e cataratas. Nas radiografias de crânio de rotina, pode-se observar a calcificação dos gânglios basais. Com frequência, verifica-se a presença de sintomas psiquiátricos, como labilidade emocional, ansiedade, depressão e delusões.

A privação combinada de Ca^{2+} e vitamina D, como a observada em estados de má absorção ou deficiência dietética, promove o rápido desenvolvimento de hipocalcemia. Quando causada por má absorção, a hipocalcemia é acompanhada de baixas concentrações de fósforo, proteínas plasmáticas totais e magnésio. A deficiência de Mg^{2+} pode acentuar a hipocalcemia ao diminuir a secreção e a ação do PTH. Em lactentes com má absorção ou ingestão inadequada de cálcio, as concentrações de Ca^{2+} estão habitualmente diminuídas, com hipofosfatemia concomitante resultando em raquitismo.

O *hipoparatiroidismo* constitui, com mais frequência, uma consequência da cirurgia de tireoide ou de pescoço, mas também pode resultar de distúrbios genéticos ou autoimunes. No hipoparatiroidismo, a hipocalcemia é acompanhada de hiperfosfatemia, refletindo a redução da ação do PTH sobre o transporte renal de fósforo.

O *pseudo-hipoparatiroidismo* representa uma família diversificada de distúrbios hipocalcêmicos e/ou hiperfosfatêmicos. O pseudo-hipoparatiroidismo resulta mais de uma resistência ao PTH do que de uma deficiência do hormônio. Essa resistência não é causada por mutações do receptor de PTH, mas por mutações da $G_s\alpha$ (*GNAS1*), que normalmente medeiam a ativação da adenililciclase induzida por hormônio (Yu e cols., 1999). Os fenótipos variáveis que surgem em decorrência de defeitos da *GNAS1* são aparentemente devidos à impressão genômica diferencial dos alelos maternos e

paternos (Levine e cols., 2003). A mutação de *GNAS1* foi associada a múltiplas anormalidades hormonais, porém nenhuma delas é tão grave quanto a resposta deficiente ao PTH.

A hipocalcemia não é rara nos primeiros dias após a remoção de adenoma da paratireoide. Na presença de hiperfosfatemia, o distúrbio consiste em hipotireoidismo funcional devido à incapacidade temporária das glândulas paratireóides remanescentes de compensarem a perda do tecido adenomatoso. Nos pacientes com doença óssea paratireóidea, a hipocalcemia pós-operatória associada à hipofosfatemia pode refletir a rápida captação de cálcio no osso, a denominada síndrome do “osso faminto”. Nesse contexto, a hipocalcemia grave persistente pode exigir a administração de vitamina D e cálcio suplementar durante vários meses.

Algumas vezes, ocorre tetania neonatal em consequência de hipocalcemia em lactentes de mães com hiperparatiroidismo; com efeito, a própria tetania pode chamar a atenção para o distúrbio materno. Esse problema desaparece quando as próprias glândulas paratireóides do lactente desenvolvem-se o suficiente para responder de forma apropriada.

A hipocalcemia está associada a insuficiência renal avançada, acompanhada de hiperfosfatemia. Muitos pacientes com essa afecção não desenvolvem tetania, a não ser que a acidose concomitante seja tratada, diminuindo o cálcio ionizado. As concentrações plasmáticas elevadas de fósforo inibem a conversão do 25-hidroxicoalciferol em 1,25-diidroxicoalciferol. Além disso, pode ocorrer hipocalcemia após transfusões maciças com sangue citratado, que se fixa ao cálcio.

Distúrbios do metabolismo do fósforo

A insuficiência dietética raramente provoca depleção de fósforo. Entretanto, o uso prolongado de antiácidos pode limitar seriamente a absorção de fósforo e resultar em depleção clínica, manifestando-se na forma de mal-estar, fraqueza muscular e osteomalacia (Capítulo 45). A *osteomalacia*, descrita mais adiante, caracteriza-se por desmineralização da matriz óssea. Pode ocorrer quando a depleção contínua de fósforo é causada pela inibição de sua absorção no trato GI (como a que ocorre com antiácidos contendo alumínio) ou por excreção renal excessiva devido à ação do PTH.

A hiperfosfatemia constitui um importante componente da doença óssea observada na insuficiência renal crônica. Nesta afecção, a retenção do fósforo é primária e reflete o grau de comprometimento renal. O aumento dos níveis de fósforo diminui a concentração sérica de Ca^{2+} que ativa o receptor sensor de cálcio das glândulas paratireóides, estimula a secreção de PTH e exacerba a hiperfosfatemia. A hiperfosfatemia persistente pode ser modificada pela administração vigorosa de gel de hidróxido de alumínio ou suplementos de carbonato de cálcio. Conforme discutido adiante, o FDA aprovou recentemente o uso terapêutico do agonista do receptor sensor de cálcio, o *cinacalcete*, para suprimir a secreção de PTH.

Distúrbios da vitamina D

Hipervitaminose D. A administração aguda ou a longo prazo de quantidades excessivas de vitamina D ou o aumento da capacidade de resposta a quantidades normais da vitamina levam a distúrbios no metabolismo do cálcio. As respostas à vitamina D refletem a sua produção

endógena, a reatividade dos tecidos e o aporte da vitamina. Alguns lactentes podem produzir hiper-reatividade a pequenas doses de vitamina D. Nos adultos, a hipervitaminose D resulta do tratamento excessivo do *hipoparatiroidismo* ou do *hiperparatiroidismo secundário* da osteodistrofia renal e do uso de doses excessivas por modismo. Pode ocorrer também toxicidade em crianças após a ingestão acidental de doses para adultos e, em lactentes prematuros, após alimentação com fórmulas contendo vitamina D suplementar.

A quantidade de vitamina D necessária para causar hipervitaminose varia amplamente. Como aproximação grosseira, a ingestão diária contínua de ≥ 50.000 unidades ou mais por uma pessoa com função paratireoidiana normal e sensibilidade à vitamina D também normal pode resultar em intoxicação. A hipervitaminose D mostra-se particularmente perigosa em pacientes em uso de digoxina, visto que os efeitos tóxicos dos glicosídeos cardíacos são intensificados pela hipercalcemia (Capítulo 28).

Os sinais e sintomas iniciais da toxicidade da vitamina D são os associados à hipercalcemia. Como a hipercalcemia na intoxicação por vitamina D é produzida, em geral, por níveis circulantes muito elevados de 25-OHD, as concentrações plasmáticas de PTH e calcitriol ficam tipicamente (mas não de modo uniforme) suprimidas. Nas crianças, um único episódio de hipercalcemia de gravidade moderada pode interromper o crescimento por completo durante ≥ 6 meses, e o déficit na altura pode nunca ser totalmente corrigido. A toxicidade da vitamina D no feto está associada à ingestão excessiva de vitamina D pela mãe ou a uma extrema sensibilidade à vitamina, podendo resultar em estenose aórtica supraavicular congênita. Nos lactentes, essa anomalia está frequentemente associada a outros estigmas de hipercalcemia.

Deficiência de vitamina D. Tal deficiência resulta em absorção inadequada de Ca^{2+} e fosfato. A consequente redução da concentração plasmática de Ca^{2+} estimula a secreção de PTH, que atua para restaurar os níveis plasmáticos de Ca^{2+} à custa do osso. As concentrações plasmáticas de fosfato permanecem subnormais devido ao efeito fosfatúrico do aumento dos níveis circulantes de PTH. Nas crianças, o resultado consiste na ausência de mineralização do osso recém-formado e da matriz cartilaginosa, causando o defeito de crescimento conhecido como *raquitismo*. Em consequência da calcificação inadequada, os ossos de indivíduos com raquitismo são moles, e o estresse da sustentação do peso provoca o arqueamento dos ossos longos.

Nos adultos, a deficiência de vitamina D resulta em osteomalacia, uma doença caracterizada pelo acúmulo generalizado de matriz óssea insuficientemente mineralizada. A osteomalacia grave pode estar associada a dor e hipersensibilidade extremas do osso. A fraqueza muscular, particularmente observada nos grandes músculos proximais, é típica e pode refletir tanto a hipofosfatemia quanto a ação inadequada da vitamina D no músculo. Só ocorre deformidade grosseira no osso nos estágios avançados da doença. As concentrações circulantes de 25-OHD abaixo de 8 ng/mL são altamente indicadoras de osteomalacia.

Raquitismo metabólico e osteomalacia. Esses distúrbios caracterizam-se por anormalidades na síntese do calcitriol ou na resposta a esse agente.

O *raquitismo hipofosfatêmico resistente à vitamina D*, em sua forma mais comum, é um distúrbio ligado ao X (XLH) do metabolismo do cálcio e do fosfato. Os níveis de calcitriol mostram-se inapropriadamente normais para o grau observado de hipofosfatemia. Os pacientes apresentam melhora clínica quando tratados com

grandes doses de vitamina D, geralmente em associação com fosfato inorgânico. Até mesmo no tratamento com vitamina D, as concentrações de calcitriol podem permanecer abaixo do esperado. A base genética do XLH foi estabelecida. A proteína afetada, um gene de regulação do fosfato com homologias com as endopeptidases no cromossomo X (PHEX), é uma endoprotease neutra. O substrato dessa enzima provavelmente está envolvido no transporte renal de fosfato. As síndromes estreitamente relacionadas com XLH, em que os níveis de fosfato ficam alterados, sem alteração efetiva significativa nas concentrações séricas de cálcio, PTH ou $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, incluem o *raquitismo hipofosfatêmico hereditário com hipercaliúria* (RHHH) e *raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante*. Este último distúrbio foi mapeado no cromossomo 12p13,3 e está associado a mutações no gene que codifica o fator de crescimento dos fibroblastos 23 (White e cols., 2001; Bergwitz e Jüppner, 2010).

O *raquitismo dependente de vitamina D* (também denominado *raquitismo dependente de vitamina tipo I*, *VDDR-1* ou *pseudorraquitismo por deficiência de vitamina D [PDDR]*) é uma doença autossômica recessiva causada por um erro inato do metabolismo da vitamina D, envolvendo a conversão defeituosa do 25-OHD em calcitriol, devido a mutações na CYP1 α (1 α -hidroxilase). A afecção responde a doses fisiológicas de calcitriol. Utiliza-se uma dose inicial de 1-3 $\mu\text{g}/\text{dia}$ para tratamento do raquitismo; em seguida, pode-se administrar uma dose de manutenção de 0,25-1 $\mu\text{g}/\text{dia}$. A 1 α OHD também é efetiva em doses ligeiramente maiores (2-5 $\mu\text{g}/\text{dia}$ e 1-2 $\mu\text{g}/\text{dia}$, respectivamente). Outros análogos da vitamina D que atuam proximalmente à 1 α -hidroxilase têm pouca atividade.

A *resistência hereditária à 1,25-dihidroxitamina D* (HVDDR, também denominada *raquitismo dependente de vitamina D tipo II*) é uma doença autossômica recessiva, caracterizada por hipocalcemia, osteomalacia, raquitismo e alopecia completa. A ocorrência de múltiplas mutações heterogêneas no receptor de vitamina D provoca raquitismo dependente de vitamina D tipo II (Malloy e cols., 2005). A resistência absoluta ao hormônio resulta de mutações de interrupção prematura, de mutações de sentido incorreto no domínio de ligação do DNA em dedo de zinco, de mutações no domínio de ligação do ligante do receptor ou de mutações que afetam a heterodimerização do VDR com o receptor de retinoide X (RXR).

As anormalidades séricas incluem baixas concentrações séricas de cálcio e fosfato e atividade elevada da fosfatase alcalina do soro. A hipocalcemia resulta em hiperparatiroidismo secundário com níveis elevados de PTH e hipofosfatemia. Os valores da 25(OH)-vitamina D são normais, enquanto os níveis de $1,25(\text{OH})_2$ -vitamina D ficam elevados no raquitismo dependente de vitamina D tipo II. Essa característica clínica diferencia o raquitismo dependente de vitamina D hereditário tipo II da deficiência de CYP1 α (raquitismo dependente de vitamina D tipo I), em que os níveis séricos de $1,25(\text{OH})_2$ -vitamina D ficam deprimidos. As crianças afetadas por raquitismo dependente de vitamina D tipo II são refratárias mesmo a doses maciças de vitamina D e calcitriol, podendo exigir tratamento prolongado com Ca^{2+} por via parenteral. Foi observada certa remissão dos sintomas durante a adolescência; todavia, a base dessa remissão não é conhecida. Notavelmente, foram descritas mutações de sentido incorreto no domínio de ligação do ligante que só resultam em resistência parcial ao hormônio. Por conseguinte, o uso de análogos do calcitriol que se ligam ao VDR em diferentes aminoácidos pode proporcionar oportunidades terapêuticas que de outro modo não seriam disponíveis. Isso representa uma excelente aplicação da farmacogenética, em que se pode considerar a possibilidade de um tratamento “personalizado” baseado nas mutações específicas do VDR.

A *osteodistrofia renal* (*raquitismo renal*) refere-se ao distúrbio da morfologia óssea que acompanha a doença renal crônica. Caracteriza-se por anormalidades da renovação, mineralização, volume,

crescimento linear ou força do osso, bem como por defeitos subjacentes dos íons minerais, PTH ou metabolismo da vitamina D. Na fase inicial da insuficiência renal crônica, as concentrações fisiológicas de 1,25(OH)2D na circulação podem tornar-se insuficientes para regular normalmente a função das células das paratireoides. Em consequência, o ponto de ajuste da secreção de PTH para a concentração plasmática de Ca^{2+} desloca-se para a direita, ocorre aumento na síntese de PTH no nível da transcrição, e as células das paratireoides começam a proliferar. Essa resistência das células das paratireoides à concentração fisiológica de 1,25(OH)2D pode ser parcialmente decorrente da conversão diminuída de 25-OHD em calcitriol. A retenção de fosfato e a concentração sérica diminuída de cálcio também aumentam os níveis de mRNA do PTH, porém em nível de pós-transcrição. Além disso, a deficiência de calcitriol compromete a absorção intestinal de Ca^{2+} e a mobilização do osso. Em consequência, é comum a ocorrência de hipocalcemia (embora, em alguns pacientes, o hiperparatireoidismo prolongado e grave possa finalmente levar à hipercalcemia). A deposição de alumínio no osso, que outrora era uma causa de osteodistrofia renal, não representa mais um problema desde que o alumínio foi removido das soluções de diálise.

Osteoporose

A osteoporose é uma condição caracterizada por redução da massa óssea e desorganização da microarquitetura, resultando em fraturas após traumatismo mínimo. Constitui um problema de saúde pública importante e crescente nos países desenvolvidos. Muitas mulheres (30-50%) e homens (15-30%) sofrem fraturas em consequência da osteoporose. Os locais característicos das fraturas são os corpos vertebrais, a parte distal do rádio e a parte proximal do fêmur; todavia, os indivíduos com osteoporose apresentam fragilidade generalizada do esqueleto, sendo também comum a ocorrência de fraturas em outros locais, como as costelas e ossos longos. O risco de fratura aumenta de modo exponencial com a idade, e as fraturas da coluna e do quadril estão associadas a uma redução da sobrevida. As fraturas da parte distal do antebraço, do pé ou do tornozelo não estão associadas a um aumento da mortalidade (Teng e cols., 2008).

A osteoporose pode ser classificada em *primária* ou *secundária*. Em 1948, Albright e Reifstein concluíram que a osteoporose primária era constituída de duas entidades distintas: uma relacionada com a perda de estrogênio na menopausa e a outra, com o processo do envelhecimento. Esse conceito foi ampliado pelo reconhecimento de que a osteoporose primária representa duas condições fundamentalmente diferentes: a *osteoporose tipo I*, caracterizada por perda de osso trabecular devido à falta de estrogênio na menopausa, e a *osteoporose tipo II*, caracterizada por perda de osso cortical e trabecular em homens e mulheres, devido à ineficiência prolongada da remodelagem, deficiência dietética e ativação do eixo da paratireoide com a idade. Entretanto, não se sabe ao certo se estas duas entidades são, na realidade, distintas. Embora muitas mulheres com osteoporose tenham sofrido, sem dúvida alguma, perda óssea excessiva na menopausa, pode ser mais apropriado considerar a osteoporose como o resultado de múltiplos fatores físicos, hormonais e nutricionais, que atuam isoladamente ou em conjunto.

A osteoporose secundária é causada por doença sistêmica ou por determinados medicamentos, como glicocorticoides ou fenitoína. A abordagem mais bem sucedida para a osteoporose

secundária consiste em rápida resolução da causa subjacente ou interrupção do fármaco. A osteoporose, primária ou secundária, está associada a um distúrbio característico da remodelagem óssea, de modo que as mesmas formas de terapia podem ser utilizadas.

Doença de Paget. Caracteriza-se por locais isolados ou múltiplos de remodelagem desordenada do osso. A etiologia desta doença é incerta; todavia, acredita-se que possa resultar de infecção pelo vírus do sarampo da família dos paramixovírus (Roodman e Windle, 2005). Acomete até 2-3% da população com > 60 anos de idade. A anormalidade patológica primária consiste em aumento da reabsorção óssea, seguida de formação óssea exuberante. Entretanto, o osso recém-formado é desorganizado e de qualidade precária, resultando em arqueamento característico, fraturas por estresse e artrite das articulações adjacentes ao osso acometido. As lesões pagéticas contêm inúmeros osteoclastos multinucleados anormais em associação a um padrão em mosaico desordenado de formação óssea. O osso pagético é espesso e apresenta microarquitetura anormal. A alteração da estrutura do osso pode provocar problemas secundários, como surdez, compressão da medula espinal, insuficiência cardíaca de alto débito e dor. A degeneração maligna em sarcoma osteogênico constitui uma complicação rara, porém letal, da doença de Paget.

Osteodistrofia renal. A doença óssea constitui uma consequência frequente de insuficiência renal crônica e diálise. Do ponto de vista patológico, as lesões são típicas do hiperparatireoidismo (osteíte fibrosa), da deficiência de vitamina D (osteomalacia) ou de uma mistura de ambos. A fisiopatologia de base reflete o aumento do fosfato e a diminuição do cálcio, resultando em eventos secundários que visam preservar os níveis circulantes de íons minerais à custa do osso.

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DOS DISTÚRBIOS DA HOMEOSTASIA DOS ÍONS MINERAIS E DO METABOLISMO DO OSSO

Hipercalcemia

A hipercalcemia pode ser potencialmente fatal. Com frequência, esses pacientes apresentam grave desidratação devido ao comprometimento dos mecanismos de concentração renal pela hipercalcemia. Por conseguinte, a reidratação com grandes volumes de solução fisiológica isotônica deve ser imediata e agressiva (6-8 L/dia). Os agentes que aumentam a excreção de Ca^{2+} , como os diuréticos de alça (Capítulo 25), podem ajudar a contrabalançar o efeito da expansão do volume plasmático pelo soro fisiológico; todavia, estão contraindicados até obter uma repleção do volume, visto que, de outro modo, agravarão a depleção de volume e a hipercalcemia.

Os corticosteroides administrados em altas doses (p. ex., 40-80 mg/dia de prednisona) podem ser úteis quando a hipercalcemia resulta de sarcoidose, linfoma ou hipervitaminose D (Capítulo 59). A resposta à esteroidoterapia é lenta; podem ser necessárias 1-2 semanas para haver uma queda dos níveis plasmáticos de Ca^{2+} .

A calcitonina pode ser útil no controle da hipercalcemia. A redução do Ca^{2+} pode ser rápida, embora seja comum a ocorrência de um “escape” do hormônio em vários dias. A dose inicial recomendada é de 4 unidades/kg do peso corporal por via subcutânea a cada 12 h; se não for obtida uma resposta em 1-2 dias, pode-se aumentar a

dose até um máximo de 8 unidades/kg a cada 12 h. Se a resposta em 2 dias ainda for insatisfatória, pode-se aumentar a dose até no máximo 8 unidades/kg a cada 6 h. A calcitonina pode reduzir o nível sérico de cálcio em 1-2 mg/dL.

Os *bifosfonatos* (*pamidronato*, *zoledronato*) intravenosos comprovaram ser muito efetivos no tratamento da hipercalcemia (ver a discussão mais detalhada desses fármacos mais adiante neste capítulo). Atuam como potentes inibidores da reabsorção óssea pelos osteoclastos. Os bifosfonatos orais são menos efetivos no tratamento da hipercalcemia. Por conseguinte, administra-se pamidronato na forma de infusão intravenosa de 60-90 mg durante 4-24 h; a infusão mais prolongada (> 4 h) é reservada principalmente para pacientes com disfunção renal. Com o uso do pamidronato, observa-se uma resolução da hipercalcemia em vários dias, e o efeito persiste habitualmente por várias semanas. O zoledronato suplantou o pamidronato, devido à normalização mais rápida dos níveis séricos de cálcio e à sua duração de ação mais longa.

A plicamicina (mitramicina) é um antibiótico citotóxico que também diminui as concentrações plasmáticas de Ca^{2+} ao inibir a reabsorção óssea. Ocorre redução das concentrações plasmáticas de Ca^{2+} em 24-48 h quando se administra uma dose relativamente baixa desse agente (15-25 µg/kg do peso corporal) para minimizar a elevada toxicidade sistêmica do fármaco; com efeito, a sua toxicidade geralmente impede seu uso.

O fosfato de sódio por via oral reduz as concentrações plasmáticas de Ca^{2+} e pode proporcionar um controle a curto prazo da calcemia em alguns pacientes com hiperparatireoidismo primário que estão aguardando a cirurgia. Entretanto, existe preocupação quanto ao risco de precipitação dos sais de fosfato de cálcio nos tecidos moles de todo o corpo. Com a obtenção de respostas satisfatórias a outros fármacos, não se recomenda a administração de fosfato de sódio por via intravenosa como tratamento da hipercalcemia.

Uma vez controlada a crise hipercalcêmica, ou em pacientes com elevações mais discretas do cálcio, a terapia leva a uma resolução mais durável do estado hipercalcêmico. A paratireoidectomia continua sendo o único tratamento definitivo para o hiperparatireoidismo primário. Foram propostas indicações específicas para a cirurgia (Bilezikian e cols., 2002). Nas mãos de um cirurgião experiente em glândulas paratireoides, a ressecção de um único adenoma (~ 80% dos casos) ou das glândulas hiperplásicas (~ 15% dos casos) leva à cura do hiperparatireoidismo. As complicações consistem em hipocalcemia pós-operatória transitória, que pode refletir a interrupção temporária do suprimento sanguíneo para o tecido paratireoidiano remanescente ou a avidez do esqueleto pelo cálcio, e em hipoparatiroidismo permanente. Conforme descrito posteriormente, um composto mimético do cálcio, capaz de estimular o receptor sensor de cálcio, representa uma nova terapia promissora para o hiperparatireoidismo, podendo esse tipo de agente ser cada vez mais utilizado no futuro.

A terapia da hipercalcemia dos processos malignos é orientada idealmente para o câncer subjacente. Quando isso não é possível, os bifosfonatos parenterais frequentemente irão manter os níveis de cálcio dentro de uma faixa aceitável.

Hipocalcemia e outros usos terapêuticos do cálcio. O hiperparatireoidismo é tratado primariamente com vitamina D. Além disso, pode haver necessidade de suplementação dietética com Ca^{2+} .

O cálcio é utilizado no tratamento dos estados de deficiência de cálcio e como suplemento dietético. Os sais de Ca^{2+} são específicos no tratamento imediato da tetania hipocalcêmica independentemente da etiologia. Na tetania grave, os sintomas são mais

bem controlados através de medicação intravenosa. O *cloreto de cálcio* ($\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) contém 27% de Ca^{2+} ; mostra-se valioso no tratamento da tetania e do laringospasmo hipocalcêmicos. O sal deve ser administrado por via intravenosa e *nunca ser injetado nos tecidos*. As injeções de cloreto de cálcio são acompanhadas de vasodilatação periférica e sensação de queimação da pele. Em geral, o sal é administrado por via intravenosa em uma concentração de 10% (equivalente a 1,36 mEq de Ca^{2+} /mL). A velocidade da injeção deve ser lenta (não > 1 mL/minuto) para impedir a ocorrência de arritmias cardíacas devido a uma concentração elevada de Ca^{2+} . A injeção pode induzir uma queda moderada da pressão arterial devido à vasodilatação. Como o cloreto de cálcio é um sal acidificante, costuma ser indesejável no tratamento da hipocalcemia causada por insuficiência renal. A injeção de *gluceptato de cálcio* (solução a 22%; 18 mg ou 0,9 mEq de Ca^{2+} /mL) é administrada por via intravenosa em uma dose de 5-20 mL; para o tratamento da tetania hipocalcêmica grave, a injeção produz uma sensação transitória de formigamento quando administrada com demasiada rapidez. Quando a via intravenosa não é possível, as injeções podem ser administradas por via intramuscular na região glútea, em uma dose de até 5 mL. Pode ocorrer leve reação local. A injeção de *gliconato de cálcio* (solução a 10%; 9,3 mg de Ca^{2+} /mL) administrada por via intravenosa constitui o tratamento de escolha para a tetania hipocalcêmica grave. Os pacientes com hipocalcemia moderada a grave podem ser tratados com infusão intravenosa de gliconato de cálcio em uma dose de 10-15 mg de Ca^{2+} /kg do peso corporal durante 4-6 h. Como o frasco habitual de 10 mL de uma solução a 10% contém apenas 93 mg de Ca^{2+} , são necessários muitos frascos. Não se deve utilizar a via intramuscular devido à possível formação de abscesso no local de injeção.

Para o controle dos sintomas hipocalcêmicos mais leves, a medicação oral é suficiente, frequentemente em combinação com vitamina D ou com um dos seus metabólitos ativos. Os sais de cálcio são acidificantes, e diferentes formas podem ser intercambiadas para evitar a ocorrência de irritação gástrica. Os sais de Ca^{2+} disponíveis incluem o carbonato, lactato, gliconato, fosfato, citrato de cálcio e hidroxapatita. O carbonato de cálcio é prescrito com mais frequência, enquanto o citrato de cálcio pode ser absorvido com mais eficiência do que os outros sais. Todavia, a eficiência da absorção dos produtos de cálcio mais comumente prescritos é razoável, e, para muitos pacientes, o custo e o sabor superam as diferenças modestas na sua eficácia. As doses médias para os pacientes hipocalcêmicos são as seguintes: gliconato de cálcio, 15 g/dia em doses fracionadas; lactato de cálcio, 7,7 g mais 8 g de lactose a cada refeição; e carbonato de cálcio ou fosfato de cálcio, 1-2 g nas refeições.

O carbonato de cálcio e o acetato de cálcio são utilizados para restringir a absorção de fosfato em pacientes com insuficiência renal crônica e a absorção de oxalato em pacientes com doença inflamatória intestinal. A administração aguda de cálcio pode salvar a vida dos pacientes com hiperpotassemia extrema (nível sérico de $\text{K}^+ > 7$ mEq/L). O gliconato do cálcio (10-30 mL de uma solução a 10%) pode reverter alguns dos efeitos cardiotoxicos da hiperpotassemia, proporcionando tempo suficiente para que outras medidas sejam tomadas para reduzir a concentração plasmática de K^+ .

Outros usos do cálcio aprovados pelo FDA incluem o tratamento intravenoso do envenenamento pela aranha viúva-negra e o tratamento da toxicidade do magnésio. O uso do cálcio suplementar na prevenção e no tratamento da osteoporose é discutido adiante.

USOS TERAPÊUTICOS DA VITAMINA D

Formas clínicas da vitamina D. O calcitriol (1,25-diidroxicolecalciferol) está disponível para administração oral ou

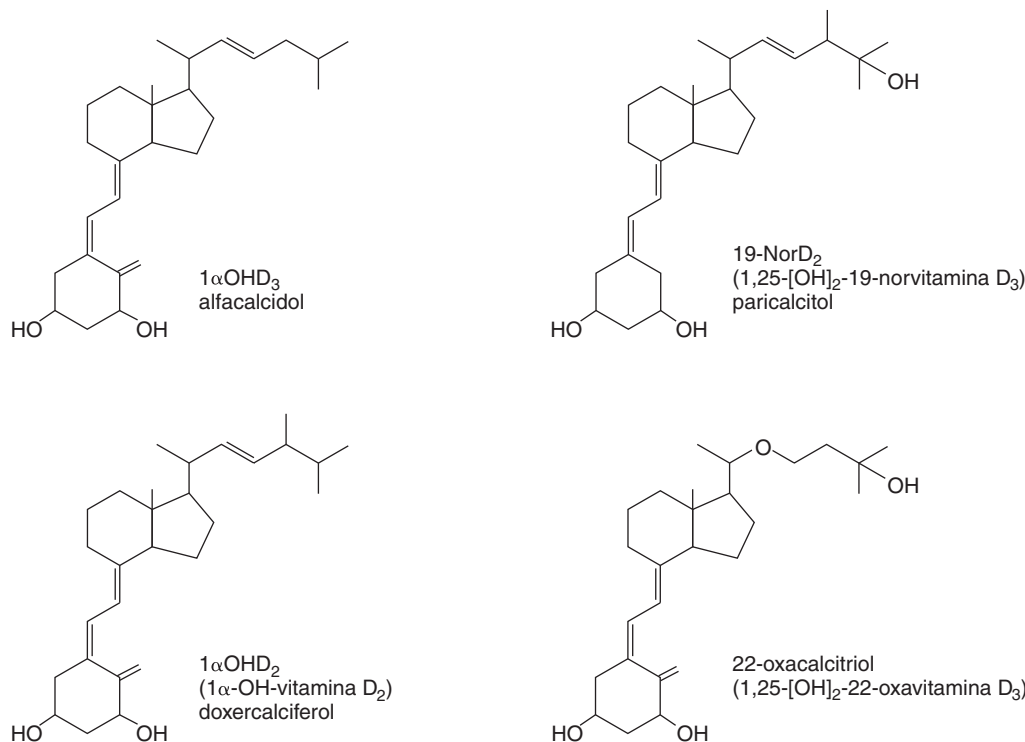


Figura 44-10 Análogos da vitamina D.

injeção. Os esquemas de tratamento intavenoso com altas doses de calcitriol ou um de seus derivados tornaram-se de uso predominante para o tratamento de pacientes com doença renal crônica e doença renal terminal. Seus usos terapêuticos específicos são discutidos mais adiante. Vários derivados da vitamina D (Figura 44-10) são de considerável interesse terapêutico e experimental.

O doxercalciferol (1 α -hidroxivitamina D₂) é um pró-fármaco que deve ser inicialmente ativado por 25-hidroxilação hepática para produzir o composto biologicamente ativo, 1 α ,25-(OH)₂D₂ (Figura 44-10). O FDA aprovou as preparações orais e intravenosas de 1 α -hidroxivitamina D₂ para uso no tratamento do hiperparatireoidismo secundário, em doses iniciais de 10 mg 3 vezes/semana.

O diidrotaquisterol (DHT) é uma forma reduzida da vitamina D₂. No fígado, o DHT é convertido em sua forma ativa, o 25-hidroxiidrotaquisterol. A atividade do DHT é de < 1% daquela do calcitriol em ensaios antirraquíticos; todavia, o fármaco é muito mais efetivo na mobilização do mineral ósseo em altas doses. Por conseguinte, pode ser utilizado para manter os níveis plasmáticos de Ca²⁺ no hiperparatireoidismo. O DHT é bem absorvido pelo trato GI e produz o aumento máximo das concentrações séricas de cálcio depois de duas semanas de administração diária. Tipicamente, os efeitos hipercalcêmicos persistem por 2 semanas, mas podem estender-se por até um mês. O DHT está disponível para administração oral em doses que variam de 0,2-1 mg/dia (média de 0,6 mg/dia).

O 1 α -hidroxicalciferol (1-OHD₃, alfacalcidol) foi introduzido como substituto da 1,25(OH)₂D₃; o alfacalcidol é um derivado sintético da vitamina D₃, já hidroxilado na posição 1 α e que sofre rápida hidroxilação pela 25-hidroxilase, formando 1,25-(OH)₂D₃. É igual ao calcitriol nos ensaios de estimulação da absorção intestinal de Ca²⁺ e mineralização óssea, e não exige ativação

renal. Por conseguinte, tem sido utilizado no tratamento da osteodistrofia renal e está disponível nos EUA para fins experimentais.

O ergocalciferol (calciferol) é a vitamina D₂ pura. Está disponível para administração oral, intramuscular ou intravenosa. O ergocalciferol é indicado para a prevenção da deficiência de vitamina D e o tratamento da hipofosfatemia familiar, hipoparatiroidismo e raquitismo resistente à vitamina D tipo II, tipicamente em doses de 50.000-200.000 unidades/dia em associação a suplementos de cálcio.

Análogos do calcitriol. Vários análogos da vitamina D (Figura 44-10) suprimem a secreção de PTH pelas glândulas paratireoides, porém apresentam atividade hipercalcêmica menor ou insignificante. Por conseguinte, oferecem um meio mais seguro e mais efetivo de controlar o hiperparatireoidismo secundário.

O calcipotriol (calcipotrieno) é um derivado sintético do calcitriol com cadeia lateral modificada que contém uma ligação dupla 22-23, um grupo funcional 24(S)-hidroxi e carbonos 25-27 incorporados num anel de ciclopropano. O calcipotriol possui afinidade comparável à do calcitriol pelo receptor de vitamina D, porém apresenta < 1% da atividade do calcitriol na regulação do metabolismo do cálcio. Essa atividade calcêmica reduzida reflete, em grande parte, a farmacocinética do calcipotriol (Kissmeyer e Binderup, 1991). Foi extensamente estudado para o tratamento da psoríase (Capítulo 65), embora o seu modo de ação não seja conhecido; dispõe-se de uma preparação tópica para essa finalidade. Nos estudos clínicos realizados, foi constatado que o calcipotriol tópico é ligeiramente mais efetivo do que os glicocorticoides, com perfil de segurança satisfatório.

O paricalcitol (1,25-diidroxi-19-norvitamina D₂) é um derivado sintético do calcitriol que carece do C19 exocíclico e apresenta uma cadeia lateral de vitamina D₂ em lugar de vitamina D₃ (Figura 44-10). Diminui os níveis séricos de PTH sem produzir

hipercalcemia nem alterar o nível sérico de fósforo (Marin e cols., 1998). Em um modelo animal, o paricalcitol impediu ou reverteu a doença óssea por alta renovação induzida por PTH (Slatopolsky e cols., 2003). O paricalcitol por via intravenosa foi aprovado pelo FDA para o tratamento do hiperparatireoidismo secundário em pacientes com insuficiência renal crônica.

O 22-oxacalcitriol (1,25-diidroxi-22-oxavitamina D₃, OCT, maxacalcitol) difere do calcitriol apenas pela substituição de C22 por um átomo de oxigênio. O oxacalcitriol tem baixa afinidade pela proteína de ligação da vitamina D; em consequência, uma maior quantidade do fármaco circula na forma livre (não ligada), permitindo o seu metabolismo mais rápido que o do calcitriol, com consequente meia-vida mais curta. O oxacalcitriol é um potente supressor da expressão do gene do PTH, que exibe atividade muito limitada no intestino e no osso. Trata-se de um composto útil para os pacientes com produção excessiva de PTH na insuficiência renal crônica. É preciso ter em mente que existem evidências persuasivas sustentando o uso do cinacalcete para o tratamento do hiperparatireoidismo secundário (Druke e Ritz, 2009). Com efeito, os achados disponíveis mostram a eficácia clínica do cinacalcete para o tratamento do hiperparatireoidismo primário (Peacock e cols., 2009).

Indicações terapêuticas para a vitamina D

Os principais usos terapêuticos da vitamina D podem ser divididos em quatro categorias:

- profilaxia e cura do raquitismo nutricional
- tratamento do raquitismo e da osteomalacia metabólicos, particularmente na presença de insuficiência renal crônica
- tratamento do hipoparatiroidismo
- prevenção e tratamento da osteoporose (discutidos na seção sobre osteoporose)

A suplementação com vitamina D pode ajudar a prevenir fraturas, porém a relação entre as concentrações sanguíneas de vitamina D e o risco de fraturas não está bem definida (Cauley e cols., 2008).

Raquitismo nutricional. O raquitismo nutricional resulta da exposição inadequada à luz solar ou de deficiência da vitamina D na dieta. A doença, que era extremamente rara nos EUA e em outros países onde se efetua o enriquecimento dos alimentos com a vitamina, está atualmente aumentando na sua incidência. Os lactentes e as crianças em geral que recebem quantidades adequadas de alimento enriquecido com vitamina D não necessitam de quantidades adicionais. Entretanto, os lactentes amamentados ao seio materno ou os que tomam fórmulas lácteas não enriquecidas devem receber 400 unidades de vitamina D diariamente como suplemento (Wagner e Greer, 2008). A prática habitual consiste em administrar vitamina A em associação com a vitamina D. Para esse propósito, dispõe-se de vários preparados balanceados de vitaminas A e D. *Como o feto adquire > de 85% de suas reservas de cálcio durante o terceiro trimestre, os lactentes prematuros são especialmente suscetíveis ao raquitismo, podendo necessitar de vitamina D suplementar.*

O tratamento do raquitismo totalmente desenvolvido requer uma dose de vitamina D maior do que a utilizada profilaticamente. A administração diária de 1.000 unidades normaliza as concentrações plasmáticas de Ca²⁺ e fosfato em ~ 10 dias, com evidências radiográficas de cura em ~ 3 semanas. Todavia, é frequente a prescrição

de uma dose diária maior, de 3.000-4.000 unidades, para obter uma cura mais rápida, particularmente quando a respiração está comprometida por raquitismo torácico grave.

A vitamina D pode ser administrada de modo profilático em afecções que comprometem a sua absorção (p. ex., diarreia, esteatorreia e obstrução biliar). Nesses casos, pode-se utilizar também a administração parenteral.

Tratamento da osteomalacia e osteodistrofia renal. A osteomalacia, caracterizada por mineralização deficiente da matriz óssea, ocorre comumente durante a depleção prolongada de fosfato. Os pacientes com doença renal crônica correm risco de desenvolver osteomalacia, mas também podem apresentar uma doença óssea complexa, denominada *osteodistrofia renal*. Nesse contexto, o metabolismo ósseo é estimulado por um aumento do PTH e atraso da mineralização óssea devido a uma redução da síntese renal do calcitriol. Na osteodistrofia renal, a baixa densidade mineral óssea pode ser acompanhada de lesões ósseas por alta renovação, observadas tipicamente em pacientes com hiperparatireoidismo não controlado, ou por baixa atividade de remodelagem do osso, observada em pacientes com doença óssea adinâmica. A abordagem terapêutica para o paciente com osteodistrofia renal depende do tipo específico. Na doença com alta renovação elevada (hiperparatireoidiana) ou alta renovação mista com mineralização deficiente, recomenda-se a restrição dietética de fosfato geralmente em associação a um agente de ligação do fosfato, visto que a restrição de fosfato é limitada pela necessidade de fornecer um aporte adequado de proteína para manter o balanço nitrogenado. Apesar de ser altamente efetivo, o *alumínio* não é mais utilizado como agente de ligação do fosfato, visto que promove o desenvolvimento de doença óssea adinâmica, anemia, miopatia e, em certas ocasiões, demência. Os agentes de ligação do fosfato que contêm cálcio, juntamente com a administração de calcitriol, podem contribuir para a supressão excessiva da secreção de PTH e resultar em doença óssea adinâmica e incidência aumentada de calcificação vascular. Foram desenvolvidos agentes de ligação do fosfato altamente efetivos que não contêm cálcio. O cloridrato de sevelâmer, um polímero de ligação do fosfato não absorvível, reduz efetivamente a concentração sérica de fosfato em pacientes submetidos a hemodiálise com redução correspondente no produto cálcio *versus* fosfato. O cloridrato de sevelâmer consiste em [cloridrato de] poli[alilamina] de ligação cruzada, resistente à degradação digestiva. As aminas parcialmente protonadas distantes de um carbono do arcabouço do polímero ligam-se a íons fosfato. O sevelâmer é moderadamente hidrossolúvel, e apenas quantidades mínimas são absorvidas pelo trato GI. Entretanto, com uso contínuo, foi relatado o seu acúmulo progressivo em animais de laboratório. Os efeitos colaterais do sevelâmer consistem em vômitos, náuseas, diarreia e dispepsia. O sevelâmer não afeta a biodisponibilidade da digoxina, da varfarina, do enalapril ou do metoprolol. O carbonato de lantânio é um cátion trivalente pouco permeável que possui utilidade no tratamento da hiperfosfatemia associada à osteodistrofia renal.

A osteodistrofia renal associada a baixa renovação óssea (doença óssea adinâmica) está sendo cada vez mais frequente, podendo ser causada pela supressão excessiva do PTH com o uso agressivo de calcitriol ou outros análogos da vitamina D. Embora os níveis de PTH estejam geralmente baixos (< 100 pg/mL), a presença de níveis elevados do hormônio não exclui a presença de doença óssea adinâmica, particularmente com ensaios para o PTH que não diferenciam os fragmentos de PTH biologicamente ativos dos inativos (Monier-Faugere e cols., 2001). As diretrizes atuais sugerem um tratamento com uma preparação de vitamina D ativa se os níveis séricos de 25-OHD forem < 30 ng/mL, e o nível sérico de cálcio

for < 9,5 mg/dL (2,37 mM). Entretanto, se os níveis de 25-OHD e cálcio sérico estiverem elevados, a suplementação com vitamina D deverá ser interrompida. Se o nível sérico de cálcio for < 9,5 mg/dL, justifica-se o tratamento com um análogo da vitamina D independentemente dos níveis de 25-OHD (Eknoyan e cols., 2003).

Hipoparatiroidismo. A vitamina D e seus análogos constituem a base da terapia para o hipoparatiroidismo. O diidrotaquisterol (DHT) apresenta início de ação mais rápido, duração de ação mais curta e maior efeito sobre a mobilização do osso do que a vitamina D e, tradicionalmente, tem sido o agente preferido. O calcitriol também é efetivo no tratamento do hipoparatiroidismo e de algumas formas de pseudo-hipoparatiroidismo, em que os níveis endógenos de calcitriol mostram-se anormalmente baixos. Entretanto, a maioria dos pacientes com hipoparatiroidismo responde a qualquer forma de vitamina D. O calcitriol pode ser preferido para o tratamento temporário da hipocalcemia, enquanto se aguardam os efeitos de uma forma de vitamina D de ação mais lenta.

Usos diversos da vitamina D. Esta vitamina é utilizada no tratamento da hipofosfatemia associada à síndrome de Fanconi. O uso de grandes doses de vitamina D (> 10.000 unidades/dia) não é útil em pacientes com osteoporose e pode ser até mesmo perigoso. Entretanto, foi constatado que a administração de 400-800 unidades/dia de vitamina D a homens e a mulheres idosos debilitados suprime a remodelagem do osso, protege a massa óssea e diminui a incidência de fraturas (ver seção sobre Osteoporose, adiante). Os estudos clínicos realizados sugerem que o calcitriol pode tornar-se um importante agente no tratamento da psoríase (Kowalzik, 2001). À medida que forem descobertos usos não tradicionais da vitamina D, será importante desenvolver análogos não calcêmicos do calcitriol que exerçam efeitos sobre a diferenciação celular sem o risco de hipercalcemia.

Efeitos adversos da terapia com vitamina D

A principal toxicidade associada ao calcitriol reflete a sua potente capacidade de aumentar a absorção intestinal de cálcio e fósforo, juntamente com o potencial de mobilizar o cálcio e fósforo do osso. A terapia com calcitriol costuma ser complicada por hipocalcemia com ou sem hipofosfatemia, podendo limitar o seu uso em doses necessárias para suprimir efetivamente a secreção de PTH. Conforme descrito anteriormente, os análogos da vitamina D não calcêmicos fornecem intervenções alternativas, apesar de não eliminarem a necessidade de monitorar as concentrações séricas de cálcio e fósforo.

A hipervitaminose D é tratada com a interrupção imediata da vitamina, dieta com baixo teor de cálcio, administração de glicocorticoides e hidratação vigorosa. Conforme assinalado anteriormente na hipercalcemia, a diurese salina forçada com diuréticos de alça também é útil. Com esse esquema, as concentrações plasmáticas de Ca^{2+} caem para valores normais, e o Ca^{2+} dos tecidos moles tende a ser mobilizado. Ocorre melhora evidente da função renal, a não ser que a lesão renal tenha sido grave.

CALCITONINA

Usos diagnósticos da calcitonina. A calcitonina constitui um marcador sensível e específico para a presença de

carcinoma medular da tireoide (CMT), uma neoplasia maligna neuroendócrina que se origina nas células C parafoliculares da tireoide. O CMT, que pode ser hereditário (25%) ou esporádico (75%), é encontrado em todos os pacientes com a síndrome de neoplasia endócrina múltipla tipo II (NEM2). Como uma forma de NEM2 é herdada como caráter dominante, é necessário efetuar exames repetidos dos parentes de pacientes através da determinação da calcitonina desde o início da infância. Dado que os níveis de calcitonina podem ser baixos nos estágios iniciais do tumor ou na hiperplasia das células C pré-maligna, a calcitonina induzida por pentagastrina possui maior sensibilidade com o aumento da detecção de CMT. A identificação de mutações distintas no proto-oncogene *RET* de indivíduos com NEM2 fornece uma esperança de que a triagem genética irá suplantará o teste da calcitonina sérica, que pode produzir resultados espúrios.

Usos terapêuticos. A calcitonina diminui as concentrações plasmáticas de Ca^{2+} e fósforo em pacientes com hipercalcemia; esse efeito resulta de diminuição da reabsorção óssea e é maior nos pacientes com altas taxas de renovação óssea. Embora a calcitonina seja efetiva por um período de até 6 h no tratamento inicial da hipercalcemia, os pacientes tornam-se refratários em poucos dias, o que se deve provavelmente a uma infrarregulação dos receptores (Takahashi e cols., 1995). O uso da calcitonina não substitui a reidratação agressiva, e os bifosfonatos constituem os agentes preferidos.

A calcitonina mostra-se efetiva nos distúrbios de remodelagem aumentada do esqueleto, como na doença de Paget, bem como em alguns pacientes com osteoporose. Na doença de Paget, o uso crônico de calcitonina produz redução prolongada dos sintomas e da atividade da fosfatase alcalina do soro. Ocorre o desenvolvimento de anticorpos anticalcitonina com a terapia prolongada; entretanto, esses anticorpos não estão necessariamente associados a resistência clínica. Os efeitos colaterais da calcitonina consistem em náuseas, edema nas mãos, urticária e, raramente, cólica intestinal. Tais efeitos parecem ocorrer, com igual frequência, com a calcitonina humana e a de salmão. A *calcitonina de salmão* foi aprovada para uso clínico. Este último produto também está disponível na forma de *spray* nasal, introduzido para o tratamento da osteoporose pós-menopausa 1 vez/dia. Para a doença de Paget, a calcitonina é geralmente administrada por injeção subcutânea, visto que a administração intranasal é relativamente ineficaz devido à biodisponibilidade limitada. Após terapia inicial com 100 unidades/dia, a dose é tipicamente reduzida para 50 unidades 3 vezes/semana.

BIFOSFONATOS

Os bifosfonatos são análogos do pirofosfato (Figura 44-11) que contêm dois grupos de fosfonato fixados a um carbono geminal (central), o qual substitui o oxigênio no pirofosfato. Como formam uma estrutura tridimensional capaz de fixar cátions divalentes, como o Ca^{2+} , os bifosfonatos possuem acentuada afinidade pelo

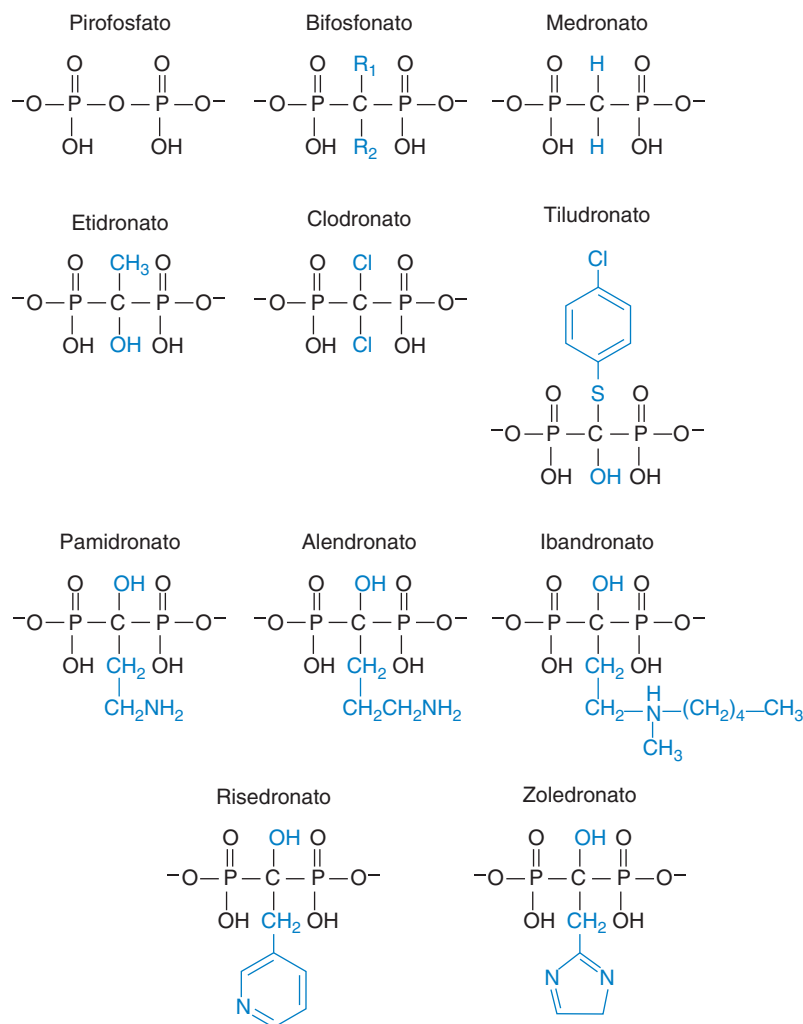


Figura 44-11 Estrutura do pirofosfato e dos bifosfonatos. Os substituintes (R_1 e R_2) no carbono central da estrutura original do bifosfonato são mostrados em azul.

osso, especialmente pelas superfícies ósseas em processo de remodelagem. Por conseguinte, esses agentes são extensamente utilizados em afecções caracterizadas por reabsorção óssea mediada por osteoclastos, como a osteoporose, a osteoporose induzida por esteroides, a doença de Paget, a osteólise associada a tumores, os cânceres de mama e próstata, bem como a hipercalcemia. Os suplementos de cálcio, os antiácidos, os alimentos e os medicamentos contendo cátions divalentes, como o ferro, podem interferir na absorção intestinal dos bifosfonatos. Evidências recentes sugerem que os bifosfonatos de segunda e terceira gerações também podem efetivos como agentes anticâncer. Para uma revisão da farmacologia básica e clínica dos bifosfonatos, ver Rusell, 2007.

A utilidade clínica dos bifosfonatos reside na sua capacidade de inibir diretamente a reabsorção óssea. Os bifosfonatos de primeira geração contêm cadeias laterais (R_1 e R_2 na Figura 44-11) com modificações mínimas (medronato, clodronato e etidronato) ou possuem um grupo clorofenol (tiludronato) (Figura 44-11). São os menos potentes e, em alguns casos, causam desmineralização óssea. Os aminobifosfonatos de segunda geração (p. ex., alendronato e pamidronato) possuem um grupo nitrogênio na cadeia lateral.

São 10-100 vezes mais potentes do que os compostos de primeira geração. Os bifosfonatos de terceira geração (p. ex., risedronato e zoledronato) contêm um átomo de hidrogênio dentro de um anel heterocíclico e são até 10.000 vezes mais potentes do que os agentes de primeira geração.

Os bifosfonatos concentram-se nos locais de remodelagem ativa. Em virtude de sua carga altamente negativa, a membrana é impermeável aos bifosfonatos, incorporados na matriz óssea por endocitose de fase líquida (Stenbeck e Horton, 2000). Permanecem na matriz até que o osso seja remodelado; a seguir, são liberados no ambiente ácido das lacunas de reabsorção, abaixo do osteoclasto, quando a matriz mineral é dissolvida. A importância deste processo para o efeito antirreabsortivo dos bifosfonatos é evidenciada pelo fato de que a calcitonina bloqueia a ação antirreabsortiva.

Apesar de os bifosfonatos impedirem a dissolução da hidroxiapatita, sua ação antirreabsortiva é decorrente de efeitos inibitórios diretos sobre os osteoclastos mais do que a efeitos estritamente físico-químicos. A atividade antirreabsortiva envolve aparentemente dois mecanismos primários: apoptose dos osteoclastos e inibição dos componentes da via de biossíntese do colesterol.

O modelo atual sustenta que a apoptose é responsável pelo efeito antirreabsortivo dos bifosfonatos de primeira geração, enquanto a ação inibitória dos aminobifosfonatos ocorre através deste último mecanismo. Em concordância com esse ponto de vista, o efeito antirreabsortivo dos aminobifosfonatos, como o alendronato

e risedronato, mas não o clodronato ou etidronato, persiste quando a apoptose é suprimida (Halasy-Nagy e cols., 2001). Os bifosfonatos de primeira geração são metabolizados em um análogo de ATP (AppCCl₂p) não hidrolisável que se acumula no interior dos osteoclastos e induz à apoptose (Rogers, 2003). Diferentemente, os aminobifosfonatos, como o alendronato e *ibandronato*, inibem diretamente múltiplas etapas da via do mevalonato ao colesterol e lipídeos isoprenoides, como o geranyl-geranyl difosfato, necessários na prenilação de proteínas importantes na função dos osteoclastos. A potência dos aminobifosfonatos na inibição da farnesil sintase correlaciona-se diretamente com a sua atividade antirreabsortiva (Dunford e cols., 2001).

Bifosfonatos disponíveis

Nos EUA, dispõe-se de vários bifosfonatos (Figura 44-11). O etidronato sódico é utilizado no tratamento da doença de Paget e pode ser administrado por via parenteral no tratamento da hipercalemia. Como o etidronato é o único bifosfonato que inibe a mineralização, foi substituído, em grande parte, pelo pamidronato e zoledronato no tratamento da hipercalemia. O pamidronato foi aprovado para o tratamento da hipercalemia e para a prevenção da perda óssea no câncer de mama e no mieloma múltiplo; todavia, mostra-se também efetivo em outros distúrbios do esqueleto. O pamidronato encontra-se disponível nos EUA apenas para administração parenteral. Para o tratamento da hipercalemia, ele pode ser administrado na forma de infusão intravenosa de 60-90 mg durante 4-24 h.

Vários bifosfonatos mais recentes foram aprovados para o tratamento da doença de Paget, incluindo o tiludronato, o alendronato e o risedronato. O tiludronato foi aprovado para o tratamento da doença de Paget do osso. A dose-padrão é de 400 mg/dia por via oral, durante três meses. O tiludronato nas doses recomendadas não interfere na mineralização óssea, ao contrário do que ocorre com o etidronato. O zoledronato foi aprovado para o tratamento da doença de Paget e, quando administrado em uma única infusão de 5 mg, diminuiu os marcadores de renovação óssea por um período de seis meses, sem perda do efeito terapêutico (Reid e cols., 2005). O zoledronato é amplamente empregado para a prevenção da osteoporose em pacientes portadores de câncer de próstata e em mulheres com câncer de mama submetidos a terapia hormonal. Foi também aprovado para o tratamento da hipercalemia dos processos malignos e para a prevenção de fraturas e complicações ósseas em pacientes portadores de câncer com metástases ósseas. É amplamente utilizado na prevenção da osteoporose e em pacientes portadoras de câncer de mama e pacientes com câncer de próstata que recebem tratamento com antagonistas hormonais.

O ibandronato, um potente bifosfonato, teve seu uso aprovado para prevenção e tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa. A dose oral recomendada é de 2,5 mg/dia ou 150 mg 1 vez/mês, e este último esquema parece ser tão efetivo quanto o tratamento diário, além de ser bem tolerado.

Absorção, destino e excreção. Todos os bifosfonatos orais são muito pouco absorvidos pelo intestino e apresentam biodisponibilidade notavelmente limitada (< 1% [alendronato, risedronato] a 6% [etidronato, tiludronato]). Por conseguinte, esses fármacos devem ser tomados com um copo cheio de água após uma noite de jejum e pelo menos 30 min antes do desjejum. Os bifosfonatos orais não têm sido utilizados amplamente em crianças e adolescentes devido a seus efeitos a longo prazo incertos sobre o esqueleto em crescimento.

Os bifosfonatos são excretados primariamente pelos rins. O ajuste da dose para pacientes com diminuição da função renal ainda não foi determinado; na atualidade, os bifosfonatos não são recomendados para os pacientes com depuração de creatinina < 30 mL/min.

Efeitos adversos. Os bifosfonatos orais, incluindo o alendronato, o ibandronato e o risedronato, podem causar pirose, irritação esofágica ou esofagite. Outros efeitos colaterais GI incluem dor abdominal e diarreia.

Com frequência, os sintomas desaparecem quando os pacientes tomam o medicamento depois de uma noite de jejum, com água da torneira ou filtrada (mas não com água mineral) e permanecem em posição ereta. As complicações esofágicas são raras quando o fármaco é tomado conforme descrito. Se os sintomas persistirem apesar dessas precauções, o uso de um agente anti-inflamatório não esteroide ou de paracetamol pode diminuir esses sintomas; um inibidor da bomba de prótons ao deitar pode ser útil (Capítulo 45). Ambos os fármacos podem ser mais bem tolerados em um esquema de uma dose uma vez por semana sem redução de sua eficácia. Os pacientes com doença ativa do trato GI superior não devem tomar bifosfonatos orais.

A osteonecrose grave da mandíbula está associada ao uso dos bifosfonatos (Edwards e cols., 2008). Em 2008, o FDA divulgou uma advertência sobre o uso dos bifosfonatos (http://www.fda.gov/Drugs/Drug_Safety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatients-Providers/ucm124165.htm), e o rótulo do produto foi modificado para ressaltar a intensa dor músculo esquelética que pode surgir e sua relação com a osteonecrose da mandíbula.

Devido à liberação de citocinas, a infusão parenteral inicial de pamidronato pode causar rubor cutâneo, sintomas semelhantes aos da gripe, dores musculares e articulares, náuseas, vômitos, desconforto abdominal e diarreia (ou constipação), porém principalmente quando administrado em concentrações mais altas ou em uma velocidade maior que a recomendada. Estes sintomas são de curta duração e, em geral, não sofrem recidiva com a sua administração subsequente.

O zoledronato possui efeitos mais potentes sobre o cálcio do que alguns dos outros bifosfonatos, sendo capaz de causar hipocalcemia grave. Tem sido associado a toxicidade renal, deterioração da função renal e insuficiência renal potencial. Por conseguinte, a infusão deve ser administrada durante pelo menos 15 min, e a dose deve ser de 4 mg. Nos pacientes em uso de zoledronato, é necessário avaliar os parâmetros clínicos e laboratoriais padrões da função renal antes do tratamento e periodicamente após o tratamento, a fim de monitorar qualquer deterioração da função renal.

Outros usos terapêuticos

Hipercalemia. O uso do pamidronato no tratamento da hipercalemia associada a processos malignos já foi descrito. O zoledronato parece ser mais efetivo do que o pamidronato e pelo menos tão seguro quanto ele, podendo ser infundido durante 15 min em vez de 2-4 h. Por conseguinte, foi aprovado pelo FDA para essa indicação.

Osteoporose pós-menopausa. Existe muito interesse no papel dos bifosfonatos no tratamento da osteoporose. Os estudos clínicos realizados mostraram que o tratamento está associado a um aumento da densidade mineral óssea e proteção contra fraturas.

Câncer. Os bifosfonatos também podem exercer uma ação antitumoral direta ao inibir a ativação de oncogenes e através de seus efeitos antiangiogênicos. Estudos clínicos randomizados dos bifosfonatos em pacientes com câncer de mama sugerem que eles podem retardar ou evitar o desenvolvimento de metástases como componente da terapia adjuvante endócrina (Gnant e cols., 2009).

PARATORMÔNIO

A administração contínua de paratormônio (PTH) ou a presença de níveis circulantes elevados do hormônio no

hiperparatireoidismo primário provocam desmineralização óssea e osteopenia. Entretanto, a administração *intermitente* de PTH promove o crescimento ósseo. Selye foi o primeiro a descrever a ação anabólica do PTH há ~ 80 anos; entretanto, sua observação foi, em grande parte, ignorada e, de modo geral, esquecida. No início da década de 1970, foram conduzidos estudos sobre a ação anabólica do PTH, culminando com a aprovação do fragmento de PTH humano sintético de 34 aminoácidos aminoterminal [hPTH(1-34), *teriparatida*] pelo FDA para uso no tratamento da osteoporose grave (Hodsman e cols., 2005).

O PTH(1-84) recombinante humano de comprimento integral encontra-se em estudos clínicos de fase III para o hipoparatiroidismo, para o qual a teriparatida não foi aprovada. O PTH(1-84) intermitente poderá em breve ser aprovado para uso na osteoporose, porém seus benefícios em relação ao PTH(1-34) ainda não foram estabelecidos.

Absorção, destino e excreção. A farmacocinética e as ações sistêmicas da teriparatida sobre o metabolismo mineral são iguais às do PTH. A teriparatida é administrada em injeção subcutânea de 20 µg 1 vez/dia na coxa ou no abdome. Com esse esquema, as concentrações séricas de PTH tornam-se máximas 30 min após a injeção e declinam para níveis indetectáveis em 3 h, enquanto a concentração sérica de cálcio atinge um valor máximo em 4-6 h após a administração. Com base em dados reunidos de diferentes esquemas posológicos, a biodisponibilidade da teriparatida é, em média, de 95%. A depuração da teriparatida é, em média, de 62 L/h nas mulheres e de 94 L/h nos homens; esse valor ultrapassa o fluxo plasmático hepático normal em concordância com a remoção hepática e extra-hepática do PTH. A meia-vida sérica da teriparatida é de ~ 1 hora quando administrada por via subcutânea *versus* 5 min quando administrada por via intravenosa. A meia-vida mais longa observada após administração subcutânea reflete o tempo necessário para a absorção da teriparatida do local de injeção. A eliminação do PTH(1-34) e PTH de comprimento integral ocorre através de mecanismos enzimáticos inespecíficos no fígado, seguida de excreção renal.

Efeitos clínicos. Em mulheres na pós-menopausa com osteoporose, a teriparatida aumenta a DMO e reduz o risco de fraturas vertebrais e não vertebrais. Vários laboratórios examinaram os efeitos do PTH intermitente sobre a DMO em pacientes com osteoporose. Nesses estudos, a teriparatida aumentou o mineral do osso axial, embora os relatos iniciais dos efeitos sobre o osso cortical tenham sido decepcionantes. A coadministração do hPTH(1-34) com estrogênio ou androgênio sintético resultou em um ganho impressionante da massa óssea vertebral ou do osso trabecular. Todavia, em alguns estudos preliminares, houve apenas manutenção ou mesmo perda do osso cortical. A insuficiência de vitamina D em pacientes em condições basais ou as diferenças farmacocinéticas envolvendo a biodisponibilidade ou a meia-vida circulante podem ter contribuído para as diferenças observadas no osso cortical. Os estudos mais abrangentes até o momento estabeleceram o valor da administração diária de hPTH(1-34) para a DMO total com elevação significativa da DMO na coluna lombar e colo do fêmur, bem como reduções significativas do risco de fraturas vertebrais e não vertebrais em mulheres (Neer e cols., 2001) e homens (Finkelstein e cols., 2003) com osteoporose.

Os candidatos à terapia com teriparatida incluem mulheres com história de fratura osteoporótica, que apresentam múltiplos

fatores de risco para fraturas, ou que não responderam ou são intolerantes à terapia anterior para a osteoporose. Os homens com osteoporose primária ou hipogonadal também são candidatos ao tratamento com teriparatida. Entretanto, o efeito sobre a incidência de fraturas nesse grupo de pacientes ainda não foi estabelecido.

Efeitos adversos. Em ratos, a teriparatida aumentou a incidência de osteossarcoma (Vahle e cols., 2004). Devido a esses achados, uma tarja preta de advertência (*black for warning*) aparece na embalagem comercial da teriparatida. A relevância clínica desse achado não está bem definida, visto que os pacientes com hiperparatiroidismo primário apresentam elevações pronunciadas dos níveis séricos de PTH sem maior incidência de osteossarcoma. Todavia, a teriparatida não deve ser administrada a pacientes com risco basal aumentado de osteossarcoma (incluindo aqueles com doença de Paget do osso, elevações inexplicadas da fosfatase alcalina, epífises abertas ou radioterapia anterior envolvendo o esqueleto). A segurança e a eficácia da teriparatida não foram avaliadas para o seu uso extenso por mais de dois anos de tratamento, e a terapia não deve ter uma duração de mais de dois anos. Uma análise baseada em registro de tumores sobre a ocorrência de osteossarcoma em pacientes tratados com teriparatida está em andamento; os casos de osteossarcoma associados ao fármaco devem ser relatados ao FDA. Os aumentos da densidade óssea adquiridos durante a terapia com teriparatida podem ser mantidos ou até estendidos com o uso subsequente de bifosfonatos (Black e cols., 2005).

O PTH(1-84) de comprimento integral tem sido associado ao desenvolvimento de osteossarcomas em ratos (Jolette e cols., 2006), mas não em seres humanos. O significado e a interpretação dos achados toxicológicos têm sido questionados (Tashjian e Goltzman, 2008). Entretanto, os efeitos adversos observados consistem em exacerbação da nefrolitíase e elevação dos níveis séricos de ácido úrico.

CENSOR MIMÉTICO DO CÁLCIO: CINACALCETE

Os *calcimiméticos* são fármacos que simulam o efeito estimulador do cálcio sobre o receptor sensor de cálcio (CaSR), inibindo a secreção de PTH pelas glândulas paratireoides. Ao aumentar a sensibilidade do CaSR ao Ca^{2+} extracelular, os calcimiméticos reduzem a secreção de Ca^{2+} , em que a secreção de PTH é suprimida. Os cátions di e trivalentes inorgânicos, juntamente com policátions, como a espermina, os aminoglicosídeos (p. ex., estreptomicina, gentamicina e neomicina), e os aminoácidos polibásicos (p. ex., polilisina) são agonistas integrais e são designados como calcimiméticos tipo I. Os derivados da fenilalquilamina, que são moduladores alostéricos do CaSR que exigem a presença de Ca^{2+} ou outros agonistas

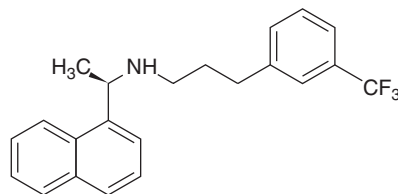


Figura 44-12 Estrutura do cinacalcete. O cinacalcete existe na forma de isômeros ópticos. A figura mostra o enantiômero R, mais ativo.

integrais para aumentar a sensibilidade da ativação, sem alterar a resposta máxima, são designados como calcimiméticos tipo II. O cinacalcete (Figura 44-12) foi aprovado para o tratamento do hipertireoidismo secundário devido a doença renal crônica, bem como para os pacientes com hipercalcemia associada a carcinoma das paratireoides. Reduz os níveis séricos de PTH em pacientes com função renal normal ou diminuída (Padhi e Harris, 2009).

Nos estudos clínicos realizados, o cinacalcete, em doses de 20-100 mg, reduziu os níveis de PTH em 15-50% de uma maneira dependente da concentração, bem como o produto cálcio $\times$ fosfato séricos em 7%, em comparação com o placebo (Franceschini e cols., 2003). O cinacalcete também reduziu efetivamente os níveis de PTH em pacientes com hiperparatireoidismo primário e produziu normalização duradoura dos níveis séricos de cálcio sem alterar a densidade mineral óssea (Shoback e cols., 2003).

Foi obtido um controle a longo prazo dos níveis de PTH do cinacalcete durante um estudo de dois anos de duração, sugerindo que não há desenvolvimento de resistência ao fármaco. No momento atual, dispõe-se de informações insuficientes para saber se a redução dos níveis séricos de PTH com o cinacalcete irá melhorar certos desfechos, como risco de eventos cardiovasculares, doença óssea ou mortalidade (Evenepoel, 2008).

Absorção, destino e excreção. O cinacalcete (cloridrato de (αR) -(-)- α -metil-N-[3-[3-(trifluorometilfenil)propil]-1-naftalenometanamina hidro-clorido]) exibe absorção de primeira ordem, atingindo concentrações séricas máximas em 2-6 h após sua administração oral. Os efeitos máximos, definidos pelo nível sérico mínimo de PTH, são observados em 2-4 h depois da administração. Após a absorção, as concentrações plasmáticas de cinacalcete diminuem, com meia-vida de 30-40 h. O cinacalcete é eliminado primariamente por excreção renal, e ~ 85% são recuperados na urina após administração oral. O fármaco também é metabolizado por múltiplos citocromos hepáticos, como as CYP 3A4, 2D6 e 1A2.

O cinacalcete está disponível em comprimidos de 30, 60 e 90 mg. As doses ótimas ainda não foram definidas. Para o tratamento do hiperparatireoidismo secundário em pacientes com doença renal crônica submetidos a diálise, a dose inicial recomendada é de 30 mg 1 vez/dia, com dose máxima de 180 mg/dia. Para o tratamento do carcinoma das paratireoides, recomenda-se uma dose inicial de 30 mg 2 vezes/dia, com dose máxima de 90 mg, 4 vezes/dia. A dose inicial é titulada para cima a cada 2-4 semanas, para manter os níveis de PTH entre 150 e 300 pg/mL (hiperparatireoidismo secundário) ou para normalizar os níveis séricos de cálcio (carcinoma das paratireoides).

Reações adversas. A hipocalcemia constitui o principal evento adverso do cinacalcete. Por conseguinte, o fármaco não deverá ser utilizado se a $[Ca^{2+}]$ sérica inicial for $< 8,4$ mg/dL. As concentrações séricas de cálcio e fósforo devem ser determinadas em uma semana, devendo-se determinar o PTH dentro de quatro semanas após o início da terapia ou após uma mudança da dose.

A hipocalcemia pode ser reduzida ao iniciar a terapia com uma baixa dose e titulá-la gradualmente, quando necessário, ou ajustar a dose quando forem administrados concomitantemente vitamina D ou agentes de ligação do fosfato. Os pacientes submetidos a hemodiálise com dialisado com baixo teor de cálcio devem ser monitorados estreitamente à procura de hipocalcemia. O limiar convulsivo é reduzido por diminuições significativas dos níveis séricos de Ca^{2+} , razão pela qual faz-se necessário proceder a monitoração par-

ticularmente rigorosa nos pacientes com história de distúrbios convulsivos. Por fim, pode-se verificar o desenvolvimento de doença óssea adinâmica se os níveis de PTH forem < 100 pg/mL, devendo o fármaco ser interrompido, ou sua dose diminuída, se for constatada uma queda dos níveis de PTH abaixo de 150 pg/mL.

Interações medicamentosas. É possível antecipar interações medicamentosas potenciais com fármacos que interferem na homeostasia do cálcio ou que dificultam a absorção do cinacalcete. Com base nessas considerações, os fármacos que potencialmente interferem podem incluir análogos da vitamina D, agentes de ligação do fosfato, bifosfonatos, calcitonina, glicocorticoides, gálio e cisplatina. A outra categoria de interações medicamentosas envolve compostos metabolizados pelas CYP. Recomenda-se ter cautela quando o cinacalcete é coadministrado com inibidores da CYP3A4 (p. ex., cetoconazol, eritromicina ou itraconazol), CYP2D6 (muitos bloqueadores dos receptores beta-adrenérgicos, flecainida, vimblastina e a maioria dos antidepressivos tricíclicos) e com muitos outros fármacos.

ABORDAGEM INTEGRADA PARA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE

A osteoporose é um problema de saúde pública importante e crescente nos países desenvolvidos. Dez milhões de norte-americanos sofrem de osteoporose e, segundo estimativas, 44 milhões de indivíduos com > 50 anos de idade apresentam massa óssea baixa, colocando-os em risco de desenvolver osteoporose. A osteoporose está associada a um risco significativo de fraturas ósseas, especialmente do quadril, coluna e punho. Em torno de 50% das mulheres e 25% dos homens com > 50 anos de idade deverão sofrer fratura em decorrência da osteoporose. Entretanto, é possível obter uma importante redução do risco de fraturas com atenção apropriada para a prevenção durante toda a vida do indivíduo. O levantamento de peso e os exercícios de fortalecimento dos músculos de intensidade razoável e praticados de modo regular são recomendados em todas as idades. Para as crianças e os adolescentes, é importante uma ingestão adequada de cálcio e vitamina D na dieta para que a massa óssea máxima alcance o nível apropriado de acordo com a constituição genética. Além disso, pode ser necessária uma atenção para o estado nutricional (*i.e.*, aumento dos suplementos dietéticos de cálcio ou de cálcio e/ou vitamina D), particularmente em pacientes idosos e naqueles que correm risco de desenvolver deficiência de vitamina D. O tabagismo e o consumo excessivo de álcool constituem fatores de risco significativos e devem ser evitados. Embora a administração de estrogênio a mulheres na menopausa constitua poderosa intervenção para preservar o osso e protegê-lo contra fraturas, os efeitos prejudiciais da terapia de reposição hormonal (TRH) levaram a um re-exame minucioso das opções de tratamento (ver adiante, bem como o Capítulo 40).

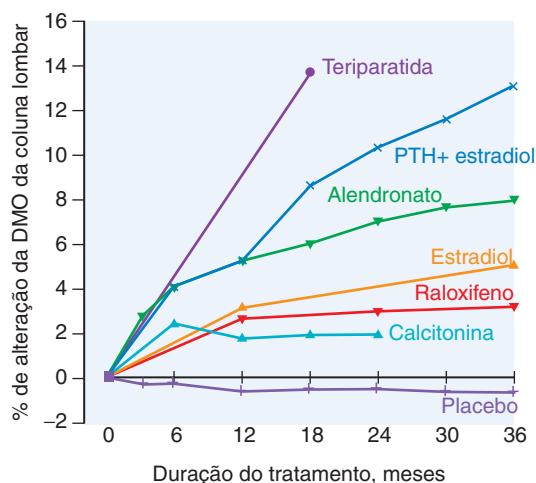


Figura 44-13 Eficácia relativa de diferentes intervenções terapêuticas sobre a densidade mineral óssea da coluna lombar. Teriparatida (40 µg), (Neer e cols., 2001), PTH (25 µg) + estradiol, alendronato (10 mg), estradiol (0,625 mg/dia), raloxifeno (120 mg) e calcitonina (200 UI). Os resultados típicos com tratamento utilizando placebo ressaltam a ocorrência de perda óssea inexorável sem intervenção. Algumas das intervenções indicadas envolveram uma terapia de combinação, porém não devem ser feitas comparações absolutas. Para referências adicionais, ver a legenda da Figura 44-13 na 11ª edição.

Os agentes farmacológicos utilizados no tratamento da osteoporose atuam diminuindo a taxa de reabsorção óssea e, portanto, retardando a taxa de perda óssea (terapia antirreabsortiva) ou promovendo a formação óssea (terapia anabólica). Como a remodelagem do osso é um processo acoplado, os fármacos antirreabsortivos diminuem a taxa de formação óssea e, por isso, não promovem ganhos apreciáveis na DMO.

Todavia, reduzem o risco de fraturas, particularmente na coluna vertebral, mas também no quadril (no caso do alendronato e risedronato). Os aumentos na DMO observados durante os primeiros anos de terapia antirreabsortiva representam uma constrição do espaço de remodelagem para um novo nível em estado de equilíbrio dinâmico, quando então a DMO atinge um patamar (Figura 44-13). Uma consequência desse fenômeno é que os estudos clínicos terapêuticos na osteoporose devem ser de duração suficiente (*i.e.*, pelo menos dois anos) para determinar se o aumento da DMO representa algo mais do que uma simples redução do espaço de remodelagem.

O tratamento farmacológico da osteoporose tem por objetivo restaurar a força do osso e evitar fraturas. A peça central dessa abordagem vem sendo o uso de agentes antirreabsortivos, como os bifosfonatos, estrogênio ou modulador seletivo do receptor de estrogênio (MSRE), *raloxifeno* e, em menor grau, calcitonina. Esses fármacos inibem a perda do osso mediada por osteoclastos, reduzindo, assim, a renovação óssea.

Até recentemente, os fármacos antirreabsortivos eram os únicos agentes aprovados nos EUA para o tratamento da osteoporose.

O aumento que produzem na densidade óssea é variável e depende do local e do fármaco específico; em geral, o aumento é de < 10% depois de três anos (Figura 44-12). Esta situação mudou em 2002, quando o FDA aprovou o fragmento de PTH biologicamente ativo, PTH(1-34) (teriparatida), para uso no tratamento de mulheres na pós-menopausa com osteoporose, bem como para aumentar a massa óssea em homens com osteoporose primária ou hipogonadal. Para uma revisão e para as diretrizes propostas para o uso da teriparatida/PTH, ver Hodsmen e colaboradores (2005). Esse agente só deve ser utilizado após uma consideração dos riscos (causa potencial de osteossarcoma) e benefícios em pacientes refratários aos bifosfonatos ou com acentuado risco de fratura. As abordagens terapêuticas provavelmente irão evoluir de modo considerável com o desenvolvimento de novos paradigmas de tratamento, introdução de combinações de agentes antirreabsortivos e PTH, bem como com a elucidação da fisiologia molecular da função dos osteoblastos e osteoclastos (Grey e cols., 2005).

Agentes antirreabsortivos. Bifosfonatos. Os bifosfonatos são os fármacos mais frequentemente utilizados para a prevenção e tratamento da osteoporose. Os bifosfonatos orais de segunda e de terceira gerações, o alendronato e o risedronato, possuem potência suficiente para suprimir a reabsorção óssea em doses que não inibem a mineralização.

O alendronato, o risedronato e o ibandronato foram aprovados para a prevenção e o tratamento da osteoporose, bem como para o tratamento da osteoporose associada a glicocorticoides. Dispõe-se de múltiplas formulações apropriadas. Estudos de tratamento diário com alendronato estabeleceram a sua eficácia para aumentar a densidade mineral óssea, diminuir a renovação óssea e reduzir o risco de fraturas vertebrais em mulheres com osteoporose (Bone e cols., 2004; Liberman e cols., 1995; Tonino e cols., 2000; Tucci e cols., 1996). Foram obtidos resultados semelhantes com o risedronato (Delmas e cols., 2008). Os resultados de um tratamento diário de 10 anos de duração com 10 mg de alendronato (com 500 mg de cálcio suplementar) relataram um aumento de 14% na DMO da coluna lombar com incrementos menores no trocanter, quadril e colo do fêmur (Bone e cols., 2004). Com a redução e interrupção do tratamento, a DMO da coluna lombar foi mantida. Embora tenha ocorrido uma redução significativa da DMO no quadril, colo do fêmur e antebraço, a DMO na coluna lombar, trocanter, quadril e de todo o corpo permaneceu significativamente acima dos valores basais depois de 10 anos.

Para os pacientes com desconforto esofágico grave causado pelos bifosfonatos orais apesar das medidas utilizadas para o seu alívio, o zoledronato ou o ibandronato por via intravenosa proporcionam proteção ao esqueleto sem causar efeitos GI adversos. Para o tratamento da osteoporose, o ibandronato (3 mg) é administrado por via intravenosa, a cada três meses; o zoledronato é administrado em uma dose de 5 mg uma vez por ano; o zoledronato é o primeiro bifosfonato a ser aprovado para tratamento intravenoso da osteoporose uma vez por ano. O ibandronato por via intravenosa aumentou significativamente a DMO da coluna lombar. Não se dispõe de nenhum dado sobre o ibandronato por via intravenosa para prevenção de fraturas. O zoledronato reduz as fraturas tanto de vértebras quanto não vertebrais (Black e cols., 2007). A duração ideal do tratamento e a segurança de longo prazo ainda não foram estabelecidas. Dispõe-se de uma formulação de 4 mg para o tratamento intravenoso da hipercalcemia dos processos malignos, do mieloma múltiplo ou das metástases ósseas como resultado de tumores sólidos.

Denosumabe. Conforme descrito anteriormente, o RANKL liga-se a seu receptor cognato RANK sobre a superfície dos osteoclastos precursores e maduros e estimula essas células a amadurecer e a reabsorver o osso. A OPG, que compete com o RANK pela sua ligação ao RANKL, é o inibidor fisiológico do RANKL. O denosumabe é um

anticorpo monoclonal humano em fase de pesquisa, que se liga com alta afinidade ao RANKL, simulando o efeito da OPG e reduzindo, portanto, a ligação do RANKL ao RANK. O denosumabe bloqueia a formação e a ativação dos osteoclastos. Aumenta a DMO e diminui os marcadores de renovação óssea quando administrado por via subcutânea, a cada seis meses. Em um estudo clínico de fase III, o denosumabe, quando administrado por via subcutânea em doses de 60 mg, a cada seis meses, resultou em reduções de 68, 41 e 20% nas fraturas de vértebras, do quadril e não vertebrais, respectivamente (Cummings e cols., 2008). No estudo clínico de três anos *Fracture Reduction Evaluation with Denosumabe and Osteoporosis Every Six Months* (FREEDOM) Trial, o denosumabe reduziu significativamente as fraturas vertebrais morfológicas e diminuiu as fraturas de quadril e não vertebrais, bem como as alterações da DMO e dos marcadores de renovação óssea (Cummings e cols., 2008). Esta nova forma de terapia em breve poderá ser aprovada pelo FDA.

Moduladores seletivos dos receptores de estradiol (MSRE). Foi realizado considerável trabalho para o desenvolvimento de compostos estrogênicos com atividades teciduais seletivas. Um deles, o raloxifeno, atua como agonista estrogênico sobre o osso e o fígado, é inativo no útero e atua como antiestrogênio nas mamas (Capítulo 40). Nas mulheres na pós-menopausa, o raloxifeno estabiliza e aumenta moderadamente a DMO, e foi também constatado que o fármaco diminui o risco de fraturas por compressão vertebral (Ettinger e cols., 1999). O raloxifeno foi aprovado tanto para a prevenção quanto para o tratamento da osteoporose. Com o uso diminuído dos estrogênios para o tratamento da osteoporose, o raloxifeno, como MSRE, parece constituir uma alternativa ideal para a TRH, visto que o fármaco diminui o risco de fraturas vertebrais (embora sem efeito positivo sobre as fraturas não vertebrais), do câncer de mama e de eventos coronarianos (morte por eventos coronarianos, infarto do miocárdio não fatal e síndromes coronarianas agudas exigindo hospitalização, diferentes do infarto do miocárdio) (Clemett e Spencer, 2000). A principal desvantagem do raloxifeno reside no fato de que ele pode agravar os sintomas vasomotores.

Estrogênio. Existe uma relação bem definida entre a deficiência de estrogênio e a osteoporose. O estado de pós-menopausa ou a deficiência de estrogênio em qualquer idade aumentam significativamente o risco de osteoporose e de fraturas. De forma semelhante, inúmeras evidências confirmam o impacto positivo da reposição de estrogênio sobre a conservação do osso e a proteção contra fraturas osteoporóticas depois da menopausa (Capítulo 40). Entretanto, o resultado dos estudos do *Women's Health Initiative* (WHI) modificou notavelmente a conduta quanto ao uso terapêutico da TRH para a prevenção a longo prazo da osteoporose ou o seu tratamento. Foi constatado um aumento significativo no risco de cardiopatia e câncer de mama (Anderson e cols., 2004; Cauley e cols., 2003). Na atualidade, o consenso entre especialistas é reservar a TRH apenas para o alívio a curto prazo dos sintomas vasomotores associados à menopausa. A TRH deve limitar-se à prevenção da osteoporose em mulheres com sintomas vasomotores contínuos e significativos que não correm risco aumentado de doença cardiovascular. Nessas pacientes, deve-se efetuar uma reavaliação anual e individualizada para constatar os riscos e benefícios.

Cálcio. As funções fisiológicas do Ca^{2+} e seu uso no tratamento dos distúrbios hipocalcêmicos foram discutidos anteriormente. A base racional para a administração de cálcio suplementar para proteger os ossos varia de acordo com o período de vida do indivíduo.

Nos pré-adolescentes e adolescentes, é necessária uma quantidade adequada de cálcio para a acreção do osso. Os estudos clínicos controlados indicam que o cálcio suplementar promove a aquisição de osso na adolescência (Johnston e cols., 1992); entretanto, seu

impacto sobre a massa óssea máxima permanece desconhecido. O consumo de quantidades maiores de cálcio durante a terceira década de vida está positivamente relacionado com a fase final de aquisição do osso (Recker e cols., 1992). Há controvérsias quanto ao papel desempenhado pelo cálcio nos primeiros anos após a menopausa, quando a base primária da perda óssea consiste na ausência de estrogênio. Embora se tenha relatado pouco efeito do cálcio sobre o osso trabecular, foi constatada redução da perda de osso cortical com a suplementação de cálcio (Elders e cols., 1994), mesmo em populações com alta ingestão de cálcio na dieta. Nos indivíduos idosos, o cálcio suplementar suprime a renovação óssea, melhora a DMO. Embora alguns estudos tenham constatado uma redução concomitante na incidência de fraturas (Dawson-Hughes e cols., 1997), três estudos clínicos randomizados verificaram que ele não diminui a taxa de fraturas em mulheres idosas (Jackson e cols., 2006).

Os pacientes que não são capazes ou que não desejam aumentar o cálcio apenas por meios dietéticos podem escolher muitos preparados de cálcio de baixo custo e sabor agradável. Conforme assinalado anteriormente, dispõe-se de vários preparados de cálcio oral. O mais frequentemente prescrito é o carbonato, que deve ser tomado com as refeições para facilitar a sua dissolução e absorção. A dose tradicional de cálcio é de ~ 1.000 mg/dia, isto é, quase a quantidade presente em 250 mL de leite. Os adultos com > 50 anos de idade necessitam de 1.200 mg de cálcio por dia. Pode ser necessária maior quantidade do que esta para superar as perdas endógenas de cálcio pelo intestino; entretanto, foi relatado que a ingestão diária de > 2.000 mg frequentemente causa constipação.

Vitamina D e seus análogos. A suplementação modesta com vitamina D (400-800 UI/dia) pode melhorar a absorção intestinal de Ca^{2+} , suprimir a remodelagem do osso e melhorar a DMO em indivíduos com quantidade de vitamina D marginal ou deficiente. Um estudo prospectivo constatou que nem o cálcio dietético nem a ingestão de vitamina D foram de grande importância na prevenção primária das fraturas osteoporóticas em mulheres (Michaelsson e cols., 2003). Entretanto, a vitamina D suplementar em combinação com cálcio reduziu a incidência de fraturas em múltiplos estudos clínicos (Jackson e cols., 2006). Várias metanálises relataram uma redução da taxa de fraturas quando a vitamina D e o cálcio foram administrados concomitantemente. Como as mulheres costumam consumir menos do que a ingestão recomendada de vitamina D, o uso de vitamina D suplementar ou o aumento no consumo de alimentos ricos em vitamina D, como peixe escuro, podem ser prudentes.

O uso do calcitriol no tratamento da osteoporose é diferente de garantir uma suficiência nutricional de vitamina D. Aqui, a base racional consiste em suprimir diretamente a função das paratireóides e reduzir a renovação óssea. O calcitriol e o metabólito polar da vitamina D, o 1α -hidroxicolecalciferol, são utilizados frequentemente no Japão e em outros países; entretanto, a experiência nos EUA tem sido mista. O calcitriol em doses mais altas parece ter maior tendência a melhorar a DMO, porém com o risco de hipercalcúria e hipercalcemia; por conseguinte, são necessárias estreita observação dos pacientes bem como modificação da dose. A restrição do cálcio dietético pode diminuir a toxicidade durante a terapia com calcitriol (Gallagher e Goldgar, 1990). No Japão, a baixa incidência de complicações hipercalcêmicas da terapia pode refletir uma ingestão relativamente precária de cálcio no país.

Calcitonina. Inibe a reabsorção óssea pelos osteoclastos e aumenta moderadamente a massa óssea em pacientes com osteoporose; os maiores aumentos foram observados em pacientes com taxas intrínsecas elevadas de renovação óssea. Em um estudo, foi constatado que o *spray* nasal de calcitonina (200 unidades/dia) diminuiu a incidência de fraturas por compressão vertebral em ~ 40% das mulheres com osteoporose (Chesnut e cols., 2000).

Diuréticos tiazídicos. Embora não sejam estritamente antirreabsorptivos, as *tiazidas* diminuem a excreção urinária de Ca^{2+} e limitam a perda óssea em pacientes com hipercalcúria. Não se sabe ao certo se esses diuréticos serão úteis para os pacientes que não apresentam hipercalcúria; todavia, os dados disponíveis sugerem que eles reduzem o risco de fratura de quadril. Não foi observado nenhum efeito duradouro (Schoofs e cols., 2003). A hidroclorotiazida, 25 mg 1 ou 2 vezes/dia, pode produzir redução considerável da excreção urinária de Ca^{2+} . Em geral, as doses efetivas de tiazidas para diminuir a excreção urinária de Ca^{2+} são menores do que as necessárias para o controle da pressão arterial. Para uma discussão mais detalhada dos diuréticos tiazídicos, ver Capítulo 25.

Agentes anabolizantes. Teriparatida. A teriparatida é o único agente atualmente disponível que aumenta a nova formação óssea. Foi aprovada pelo FDA para o tratamento da osteoporose por até dois anos tanto em homens quanto em mulheres na pós-menopausa com alto risco de sofrer fraturas. A teriparatida diminuiu significativamente a incidência de fraturas vertebrais (4-5% versus 14%) e não vertebrais (3% versus 6%) em comparação com placebo em um estudo clínico controlado, randomizado e prospectivo (FPT) (Neer e cols., 2001). A teriparatida aumenta predominantemente o osso trabecular na coluna lombar e no colo do fêmur; possui efeitos menos significativos nos locais corticais. Embora os estudos iniciais tenham demonstrado ações e efeitos colaterais dependentes da dose, devido a preocupações (tarja preta de advertência) a teriparatida foi aprovada na dose de 20 µg, administrada 1 vez/dia por injeção subcutânea na coxa ou na parede abdominal. Os efeitos adversos mais comuns associados ao uso da teriparatida incluem dor no local de injeção, náusea, cefaleias, câibras nas pernas e tontura.

Terapias de combinação

Osteoporose. Como a teriparatida estimula a formação óssea, enquanto os bifosfonatos reduzem a reabsorção óssea, era de prever que uma terapia combinando esses dois fármacos aumentasse os efeitos sobre a DMO mais do que qualquer um dos dois isoladamente. Entretanto, a adição de alendronato ao tratamento com PTH não produziu benefício adicional sobre a DMO e reduziu o efeito anabólico do PTH tanto em mulheres quanto em homens (Cosman, 2008). O tratamento sequencial com PTH (1-84), seguido de alendronato, aumentou a DMO vertebral em maior grau do que o alendronato ou o estrogênio isoladamente (Rittmaster e cols., 2000). Estudos recentes ressaltam a ação benéfica do alendronato na consolidação dos ganhos na DMO da coluna lombar obtidos através do tratamento anterior com teriparatida em homens.

Os desfechos das fraturas 30 meses após a interrupção da terapia com teriparatida foram estudados em uma coorte de pacientes incluídos no estudo FPT. Em torno de 50% de cada grupo (teriparatida ou controle) foram tratados com bifosfonato por algum período de tempo durante o período de 30 meses. Os pacientes tratados com bifosfonatos após interrupção da teriparatida mostraram aumentos continuados da DMO, enquanto os que não receberam tratamento tiveram declínios (Prince e cols., 2005).

Doença de Paget. Embora a maioria dos pacientes com doença de Paget não necessite de tratamento, certos fatores, como dor intensa, compressão neural, deformidade progressiva, hipercalcemia, insuficiência cardíaca congestiva de alto débito e risco de fraturas repetidas, são considerados indicações para tratamento. Os bifosfonatos e a calcitonina diminuem os marcadores bioquímicos elevados da renovação óssea, como a atividade da fosfatase alcalina do plasma e a excreção urinária de hidroxiprolina. Tipicamente, administra-se um curso inicial de bifosfonato uma vez ao dia ou uma vez por semana durante seis meses. Com o tratamento, a maioria dos pacientes

apresenta redução da dor óssea no decorrer de várias semanas. Esse tratamento pode induzir à remissão de longa duração. Se houver recidiva dos sintomas, a administração de cursos adicionais de terapia poderá ser efetiva. Quando se administra etidronato em doses mais altas (10-20 mg/kg/dia) ou de modo contínuo por > 6 meses, verifica-se um risco considerável de osteomalacia. Em certas ocasiões, foi observado o desenvolvimento de osteomalacia focal com doses mais baixas (5-7,5 mg/kg/dia). Não foi observada a ocorrência de mineralização defeituosa com outros bifosfonatos ou com a calcitonina.

A escolha da terapia ótima para a doença de Paget varia de um paciente para outro. Os bifosfonatos constituem a terapia-padrão. O pamidronato por via intravenosa induz à remissão a longo prazo após uma única infusão. O zoledronato parece estar associado a maior taxa de resposta e duração mediana mais longa de resposta completa (Major e cols., 2001). Em comparação com a calcitonina, os bifosfonatos têm as vantagens de administração oral, menor custo, ausência de antigenicidade e, em geral, menos efeitos colaterais. Na maioria dos pacientes, verifica-se o desenvolvimento de resistência à calcitonina. Entretanto, a calcitonina é altamente confiável e pode ter uma propriedade analgésica distinta no esqueleto. A mitramicina (plicamicina) tem sido utilizada nos casos difíceis de doença de Paget que não respondem aos bifosfonatos ou à calcitonina. A utilidade terapêutica desse agente é limitada devido ao elevado potencial de toxicidade hemorrágica e outras toxicidades, por isso seu uso geralmente não é recomendado.

FLUORETO

O *fluoreto* é considerado aqui em virtude de suas propriedades tóxicas e de seu efeito sobre a dentição e o osso.

Absorção, distribuição e excreção. Os seres humanos obtêm o fluoreto predominantemente da ingestão de vegetais e água, e a maior parte de sua absorção ocorre no intestino. O grau de absorção do fluoreto está correlacionado com a sua hidrossolubilidade. Os compostos relativamente solúveis, como o fluoreto de sódio, sofrem absorção quase completa, enquanto os compostos relativamente insolúveis, como a criolita (Na_3AlF_6) e o fluoreto encontrado na farinha de ossos (fluoroapatita), são pouco absorvidos. Acredita-se que os pulmões constituem uma segunda via de absorção, e a inalação de fluoreto presente em poeiras e gases representa a principal via de exposição industrial.

O fluoreto distribui-se amplamente pelos órgãos e tecidos, porém se concentra nos ossos e dentes, estando a sua carga no esqueleto relacionada com o aporte e a idade. O depósito de fluoreto nos ossos reflete a renovação do esqueleto; os ossos em crescimento exibem maior deposição do que o osso maduro.

Os rins constituem a principal via de excreção do fluoreto. Pequenas quantidades de fluoreto também aparecem no suor, no leite e nas secreções intestinais. Em um ambiente muito quente, o suor pode responder por quase 50% da excreção total de fluoreto.

Ações farmacológicas e usos. Devido à sua concentração no osso, o radionuclídeo F^{18} tem sido utilizado na obtenção de imagens do esqueleto. O fluoreto de sódio aumenta a atividade dos osteoblastos e o volume ósseo. Esses efeitos podem ser bimodais, isto é, estimulação dos osteoblastos com baixas doses e supressão dessas células com doses mais altas; se isto realmente ocorre, pode explicar a pouca mineralização e a deficiência mecânica do osso observadas em alguns estudos. Em doses de 30-60 mg/dia, o fluoreto aumenta a densidade mineral óssea do osso trabecular em muitos pacientes.

Em um estudo clínico controlado, o fluoreto aumentou a densidade da coluna lombar (osso esponjoso), porém diminuiu a densidade mineral do osso cortical; estas alterações foram associadas a um aumento significativo de fraturas periféricas e fraturas por estresse (Riggs e cols., 1990). Em um estudo, o fluoreto de liberação prolongada, que produziu níveis sanguíneos mais baixos de fluoreto, aumentou a densidade mineral óssea e diminuiu as fraturas (Pak e cols., 1994). A administração de cursos intermitentes de fluoreto de liberação lenta também está sendo avaliada. Quando a dose total de fluoreto foi mantida constante (Balena e cols., 1998), não foi observada diferença no desfecho entre o tratamento contínuo e o intermitente; é interessante assinalar que ambos os esquemas aumentaram a espessura do osso esponjoso e do osso trabecular em mesmo grau. *Infelizmente, o aumento da massa óssea não é sinônimo de aumento da resistência do osso* (Riggs e cols., 1990). Por conseguinte, os efeitos aparentes do fluoreto na osteoporose são discretos em comparação com os obtidos com o PTH ou outros fármacos.

Outras ações farmacológicas do fluoreto podem ser consideradas tóxicas. O fluoreto inibe vários sistemas enzimáticos e diminui a respiração tecidual e a glicólise anaeróbica.

Envenenamento agudo. O envenenamento agudo por fluoreto resulta, em geral, da ingestão acidental de inseticidas ou rodenticidas que contêm fluoreto. Os sintomas iniciais (salivação, náuseas, dor abdominal, vômitos e diarreia) são secundários à ação local do fluoreto sobre a mucosa intestinal. Os sintomas sistêmicos variam e são graves: aumento da irritabilidade do sistema nervoso central, compatível com o efeito do fluoreto de ligação do Ca^{2+} , com consequente hipocalcemia; hipotensão, presumivelmente devido à depressão vasomotora central, bem como cardiotoxicidade direta; e estimulação bem como, a seguir, depressão da respiração. Pode ocorrer morte por paralisia respiratória ou insuficiência cardíaca. A dose letal de fluoreto de sódio nos seres humanos é de ~ 5 g, embora haja considerável variação. O tratamento consiste na administração intravenosa de soro glicosado e lavagem gástrica com água de cal (solução de hidróxido de cálcio a 0,15%) ou outros sais de Ca^{2+} para precipitar o fluoreto. Administra-se gliconato de cálcio por via intravenosa para a tetania; o volume de urina é mantido alto com reidratação vigorosa.

Envenenamento crônico. Nos seres humanos, as principais manifestações da ingestão crônica de fluoreto em excesso consistem em osteosclerose e esmalte mosqueado. A osteosclerose caracteriza-se por aumento da densidade óssea secundariamente à atividade elevada dos osteoblastos e à substituição da hidroxiapatita pela fluoroapatita mais densa. O grau de comprometimento do esqueleto varia desde alterações dificilmente detectáveis em radiografias até um acentuado espessamento cortical dos ossos longos, inúmeras exostoses distribuídas por todo o esqueleto e calcificação de ligamentos, tendões e inserções musculares. Em sua forma mais grave, trata-se de doença incapacitante que provoca invalidez.

O esmalte mosqueado, ou fluorose dentária, foi descrito pela primeira vez há > 60 anos. No mosqueamento muito leve, observa-se a presença de pequenas áreas opacas de cor branca irregularmente espalhadas pela superfície dos dentes. Nos casos graves, ocorrem depressões isoladas ou confluentes, de coloração marrom a negra, conferindo ao dente um aspecto corroído. A fluorose dentária resulta de incapacidade parcial dos ameloblastos formadores do esmalte de elaborar e depositar o esmalte. Como a fluorose dentária é uma lesão de desenvolvimento, a ingestão de fluoreto após a irrupção dos dentes não tem qualquer efeito. O mosqueamento constitui um dos primeiros sinais visíveis de aporte excessivo de fluoreto durante a infância. O uso contínuo de água contendo ~ 1 ppm de fluoreto pode resultar em mosqueamento muito leve em 10% das crianças;

com 4-6 ppm, a incidência aproxima-se de 100% com acentuado aumento da gravidade.

Antigamente, a fluorose dentária grave ocorria em regiões onde o abastecimento de água local continha um teor de fluoreto muito elevado (p. ex., Pompeia, na Itália, e *Pike's Peak*, no Colorado). Nos EUA, as leis atuais exigem uma redução do conteúdo de fluoreto do abastecimento de água ou uma fonte alternativa de água potável aceitável para as comunidades atingidas. O consumo contínuo de água com teor de fluoreto de 4 mg/L (4 ppm) está associado a déficits na massa óssea cortical e taxa aumentada de perda óssea com o decorrer do tempo (Sowers e cols., 1991).

Fluoreto e cáries dentárias. Após o estabelecimento de um novo abastecimento de água, as crianças em Bauxite, Arkansas, EUA, apresentaram uma incidência muito maior de cáries do que as expostas à água usada antes contendo fluoreto. Estudos subsequentes estabeleceram definitivamente que a suplementação do conteúdo de fluoreto da água para 1 ppm constitui uma intervenção segura e prática que diminui consideravelmente a incidência de cáries nos dentes permanentes.

Existem benefícios parciais para as crianças que começam a beber água fluoretada em qualquer idade; entretanto, são obtidos benefícios ótimos nas idades anteriores à irrupção dos dentes permanentes. A aplicação tópica de soluções de fluoreto por dentistas parece ser particularmente efetiva nos dentes recém-irrompidos, podendo diminuir a incidência de cáries em 30-40%. Deve-se considerar o uso de suplementos dietéticos de fluoreto para as crianças com < 12 anos de idade que bebem água potável contendo < 0,7 ppm de fluoreto. Foram relatados resultados divergentes de estudos de pastas de dente contendo fluoreto.

A incorporação adequada de fluoreto nos dentes endurece as camadas externas do esmalte e aumenta a resistência à desmineralização. A deposição de fluoreto aparentemente envolve uma troca com ânions hidroxila ou citrato na superfície de cristal de apatita do esmalte. O mecanismo de prevenção das cáries pelo fluoreto não está totalmente elucidado. Não há evidências convincentes de que o fluoreto de qualquer origem possa reduzir o desenvolvimento de cáries após a formação completa dos dentes permanentes (em geral, ~ 14 anos de idade).

Os sais de fluoreto habitualmente empregados nos dentífricos são o *fluoreto de sódio* e o *fluoreto de estanho*. O fluoreto de sódio também está disponível em uma variedade de preparações para usos oral e tópico, incluindo comprimidos, gotas, colutórios e géis.

Desde o seu início, a fiscalização periódica da concentração de fluoreto nos abastecimentos de água das comunidades vem enfrentando uma oposição verbal, incluindo alegações de supostas consequências adversas da água fluoretada para a saúde. O exame cuidadoso dessas questões indica que as taxas de mortalidade por câncer e por todas as outras causas não diferem significativamente entre comunidades que consomem água fluoretada e não fluoretada (Richmond, 1985).

RESUMO CLÍNICO

Evidências cada vez maiores apóiam o conceito de que a atividade física regular, ingestão adequada de cálcio e realização de mudanças no estilo de vida possuem impacto positivo sobre a remodelagem do osso, limitam a perda óssea e diminuem o risco de fraturas. Os agentes antirreabsortivos, como os bifosfonatos, o estrogênio, os moduladores seletivos dos receptores de estrogênio (MSRE), e o cálcio diminuem a reabsorção óssea. O PTH

humano recombinante está disponível para o tratamento da osteoporose e proporciona uma intervenção significativa para a restauração da massa óssea normal.

O cinacalcete, um fármaco que atua diretamente sobre o receptor sensor de cálcio das paratireoides, fornece uma nova abordagem para diminuir a secreção de PTH no hiperparatireoidismo secundário e carcinoma das paratireoides. O aprimoramento dos ensaios para a medida das formas biologicamente ativas e inativas do PTH poderá facilitar o diagnóstico e o tratamento das doenças associadas à resistência ao PTH.

A terapia de reposição de estrogênio, que outrora constituía a base do tratamento da osteoporose em mulheres, foi restringida pelos achados da *Women's Health Initiative*. Apesar dos efeitos benéficos do estrogênio sobre o osso e o risco de fraturas, isoladamente ou em combinação com a *progestina*, o estrogênio é responsável por uma série de consequências cardiovasculares adversas graves. Hoje, o FDA recomenda que o estrogênio seja reservado para as mulheres com risco significativo de osteoporose que não podem tomar outros medicamentos.

BIBLIOGRAFIA

- Alon US, Levy-Olomucki R, Moore WV, *et al.* Calcimimetics as an adjuvant treatment for familial hypophosphatemic rickets. *Clin J Am Soc Nephrol*, **2008**, 3:658–664.
- Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, *et al.* Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, **2004**, 291:1701–1712.
- Anonymous. Drugs for postmenopausal osteoporosis. *Treat Guidel Med Lett*, **2008**, 6:67–74.
- Anonymous. Drugs for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Treat Guidel Med Lett*, **2005**, 3:69–74.
- Balena R, Kleerekoper M, Foldes JA, *et al.* Effects of different regimens of sodium fluoride treatment for osteoporosis on the structure, remodeling and mineralization of bone. *Osteoporos Int*, **1998**, 8:428–435.
- Ballock RT, O'Keefe RJ. The biology of the growth plate. *J Bone Joint Surg*, **2003**, 85-A:715–726.
- Bergwitz C, Jüppner H. Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D, and FGF 23. *Annu Rev Med*, **2010**, 61:91–104.
- Bianco SD, Peng JB, Takanaga H, *et al.* Marked disturbance of calcium homeostasis in mice with targeted disruption of the Trpv6 calcium channel gene. *J Bone Miner Res*, **2007**, 22:274–285.
- Bilezikian JP, Potts JT Jr, Fuleihan GH, *et al.* Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: A perspective for the 21st century. *J Bone Miner Res*, **2002**, 17 suppl 2:N2–N11.
- Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B, *et al.* Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int*, **2009** December 3 (Epub ahead of print).
- Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE, *et al.* One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. *N Engl J Med*, **2005**, 353:555–565.
- Black DM, Delmas PD, Eastell R, *et al.* Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*, **2007**, 356:1809–1822.
- Bland R, Walker EA, Hughes SV, *et al.* Constitutive expression of 25-hydroxyvitamin D₃-1 α -hydroxylase in a transformed human proximal tubule cell line: Evidence for direct regulation of vitamin D metabolism by calcium. *Endocrinology*, **1999**, 140:2027–2034.
- Bodnar LM, Simhan HN, Powers RW, *et al.* High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates. *J Nutr*, **2007**, 137:447–452.
- Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, *et al.* Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med*, **2004**, 350:1189–1199.
- Carney SL. Calcitonin and human renal calcium and electrolyte transport. *Miner Electrolyte Metab*, **1997**, 23:43–47.
- Carswell S. Vitamin D in the nervous system: Action and therapeutic potential. In: *Vitamin D*. (Feldman D, Glorieux FH, Pike JW, eds.), Academic Press, San Diego, **1997**, pp. 1197–1212.
- Cauley JA, Lacroix AZ, Wu L, *et al.* Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk for hip fractures. *Ann Intern Med*, **2008**, 149:242–250.
- Cauley JA, Robbins J, Chen Z, *et al.* Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: The Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*, **2003**, 290:1729–1738.
- Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, *et al.* A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: The prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med*, **2000**, 109:267–276.
- Clemett D, Spencer CM. Raloxifene: A review of its use in postmenopausal osteoporosis. *Drugs*, **2000**, 60:379–411.
- Cosman F. Parathyroid hormone treatment for osteoporosis. *Curr Opin Endocrinol, Diabetes Obes*, **2008**, 15:495–501.
- Costante G, Meringolo D, Durante C, *et al.* Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*, **2007**, 92:450–455.
- Cummings SR, McClung MR, Christiansen C, *et al.* A phase III study of the effects of denosumab on vertebral, nonvertebral, and hip fracture in women with osteoporosis: results from the FREEDOM trial. *J Bone Miner Res*, **2008**, 12:S80.
- D'Amour P. Lessons from a second- and third-generation parathyroid hormone assays in renal failure patients. *J Endocrinol Invest*, **2008**, 31:459–462.
- Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, *et al.* Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med*, **1997**, 337:670–676.
- Delmas PD, Benhamou CL, Man Z, *et al.* Monthly dosing of 75 mg risedronate on 2 consecutive days a month: Efficacy and safety results. *Osteoporos Int*, **2008**, 19:1039–1045.
- DeLuca HF. The vitamin D story: A collaborative effort of basic science and clinical medicine. *FASEB J*, **1988**, 2:224–236.
- Druke TB, Ritz E. Treatment of secondary hyperparathyroidism in CKD patients with cinacalcet and/or vitamin D derivatives. *Clin J Am Soc Nephrol*, **2009**, 4:234–241.
- Dunford JE, Thompson K, Coxon FP, *et al.* Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. *J Pharmacol Exp Ther*, **2001**, 296:235–242.
- Edwards BJ, Gounder M, McKoy JM, *et al.* Pharmacovigilance and reporting oversight in US FDA fast-track process: Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Lancet Oncol*, **2008**, 9:1166–1172.
- Eknoyan G, Levin A, Levin NW. Bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*, **2003**, 42:1–201.

- Elders PJ, Lips P, Netelenbos JC, *et al.* Long-term effect of calcium supplementation on bone loss in perimenopausal women. *J Bone Miner Res*, **1994**, 9:963–970.
- Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, *et al.* Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA*, **1999**, 282:637–645.
- Evenepoel P. Calcimimetics in chronic kidney disease: Evidence, opportunities and challenges. *Kidney Int*, **2008**, 74:265–275.
- Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, *et al.* The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med*, **2003**, 349:1216–1226.
- Franceschini N, Joy MS, Kshirsagar A. Cinacalcet HCl: A calcimimetic agent for the management of primary and secondary hyperparathyroidism. *Expert Opin Investig Drugs*, **2003**, 12:1413–1421.
- Friedman PA, Bushinsky DA. Diuretic effects on calcium metabolism. *Semin Nephrol*, **1999**, 19:551–556.
- Gallagher JC, Goldgar D. Treatment of postmenopausal osteoporosis with high doses of synthetic calcitriol. A randomized controlled study. *Ann Intern Med*, **1990**, 113:649–655.
- Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, *et al.* Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*, **2009**, 360:679–691.
- Gorn AH, Rudolph SM, Flannery MR, *et al.* Expression of two human skeletal calcitonin receptor isoforms cloned from a giant cell tumor of bone. The first intracellular domain modulates ligand binding and signal transduction. *J Clin Invest*, **1995**, 95:2680–2691.
- Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, *et al.* Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: A randomized trial. *Ann Intern Med*, **2007**, 146: 326–339.
- Grey A, Lucas J, Horne A, *et al.* Vitamin D repletion in patients with primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, **2005**, 90:2122–2126.
- Grill V, Rankin W, Martin TJ. Parathyroid hormone related protein (PTHrP) and hypercalcaemia. *Eur J Cancer [A]*, **1998**, 34:222–229.
- Halasy-Nagy JM, Rodan GA, Reszka AA. Inhibition of bone resorption by alendronate and risedronate does not require osteoclast apoptosis. *Bone*, **2001**, 29:553–559.
- Hay DL, Christopoulos G, Christopoulos A, *et al.* Pharmacological discrimination of calcitonin receptor: receptor activity-modifying protein complexes. *Mol Pharmacol*, **2005**, 67: 1655–1665.
- Herberth J, Monier-Faugere MC, Mawad HW, *et al.* The five most commonly used intact parathyroid hormone assays are useful for screening but not for diagnosing bone turnover abnormalities in CKD-5 patients. *Clin Nephrol*, **2009**, 72: 5–14.
- JHewison M, Zehnder D, Chakraverty R, *et al.* Vitamin D and barrier function: A novel role for extra-renal 1 α -hydroxylase. *Mol Cell Endocrinol*, **2004**, 215:31–38.
- Hirsch PF, Baruch H. Is calcitonin an important physiological substance? *Endocrine*, **2003**, 21:201–208.
- Hodsman AB, Bauer DC, Dempster DW, *et al.* Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: A review of the evidence and suggested guidelines for its use. *Endocrine Rev*, **2005**, 26:688–703.
- Hollis BW, Wagner CL. Assessment of dietary vitamin D requirements during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr*, **2004**, 79:717–726. Institute of Medicine (U.S.). *Dietary Reference Intakes: Applications in Dietary Planning*. National Academy Press, Washington, **2003**, pp 969–998.
- Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, *et al.* Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med*, **2006**, 354:669–683.
- Johnston CC Jr, Miller JZ, Slemenda CW, *et al.* Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *N Engl J Med*, **1992**, 327:82–87.
- Jolette J, Wilker CE, Smith SY, *et al.* Defining a noncarcinogenic dose of recombinant human parathyroid hormone 1-84 in a 2year study in Fischer 344 rats. *Toxicol Pathol*, **2006**, 34: 929–940.
- Jüppner H, Potts JT Jr. Immunoassays for the detection of parathyroid hormone. *J Bone Miner Res*, **2002**, 17 suppl 2:N81–N86.
- Jüppner HW, Gardella TJ, Brown EM, *et al.* Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide in the regulation of calcium homeostasis and bone development. In: *Endocrinology*. (DeGroot LJ, Jameson JL, eds.), W.B. Saunders Company, Philadelphia, **2001**, pp. 969–998.
- Khosla S. Minireview: The OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology*, **2001**, 142:5050–5055.
- Kissmeyer AM, Binderup L. Calcipotriol (MC 903): Pharmacokinetics in rats and biological activities of metabolites. A comparative study with 1,25(OH)₂D₃. *Biochem Pharmacol*, **1991**, 41:1601–1606.
- Kowalzik L. Clinical experience with topical calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D₃) in psoriasis. *Br J Dermatol*, **2001**, 144 Suppl 58:21–25.
- Kragballe K, Iversen L. Calcipotriol. A new topical antipsoriatic. *Dermatol Clin*, **1993**, 11:137–141.
- Levine MA, Germain-Lee E, Jan de Beur S. Genetic basis for resistance to parathyroid hormone. *Horm Res*, **2003**, 60 suppl 3:87–95.
- Lieberman UA, Weiss SR, Broll J, *et al.* Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N Engl J Med*, **1995**, 333:1437–1443.
- Lin HY, Harris TL, Flannery MS, *et al.* Expression cloning of an adenylate cyclase-coupled calcitonin receptor. *Science*, **1991**, 254:1022–1024.
- Major P, Lortholary A, Hon J, *et al.* Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: A pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol*, **2001**, 19:558–567.
- Malloy PJ, Pike JW, Feldman D. Hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D-resistant rickets. In: *Vitamin D* (Feldman D, Pike JW, Glorieux FH, eds.), Elsevier, Burlington, MA, **2005**, pp. 1207–1237.
- Manolagas SC, Kousteni S, Jilka RL. Sex steroids and bone. *Recent Prog Horm Res*, **2002**, 57:385–409.
- Martin KJ, Gonzalez EA, Gellens M, *et al.* 19-Nor-1- α -25-dihydroxyvitamin D₂ (Paricalcitol) safely and effectively reduces the levels of intact parathyroid hormone in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*, **1998**, 9:1427–1432.
- Martin TJ, Ng KW. Mechanisms by which cells of the osteoblast lineage control osteoclast formation and activity. *J Cell Biochem*, **1994**, 56:357–366.
- McDonnell DP, Mangelsdorf DJ, Pike JW, *et al.* Molecular cloning of complementary DNA encoding the avian receptor for vitamin D. *Science*, **1987**, 235:1214–1217.
- Michaelsson K, Melhus H, Bellocco R, *et al.* Dietary calcium and vitamin D intake in relation to osteoporotic fracture risk. *Bone*, **2003**, 32:694–703.
- Monier-Faugere MC, Geng Z, Mawad H, *et al.* Improved assessment of bone turnover by the PTH-(1-84)/large C-PTH fragments ratio in ESRD patients. *Kidney Int*, **2001**, 60:1460–1468.
- Morony S, Warmington K, Adamu S, *et al.* The inhibition of RANKL causes greater suppression of bone resorption and hypercalcemia compared with bisphosphonates in two models of humoral hypercalcemia of malignancy. *Endocrinology*, **2005**, 146:3235–3243.

- Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocrine Rev*, **2005**, 26:662–687.
- Naro F, Perez M, Migliaccio S, *et al*. Phospholipase D- and PKC isoenzyme-dependent signal transduction pathways activated by the calcitonin receptor. *Endocrinology*, **1998**, 139: 3241–3248.
- Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, *et al*. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*, **2001**, 344:1434–1441.
- O'Brien CA, Plotkin LI, Galli C, *et al*. Control of bone mass and remodeling by PTH receptor signaling in osteocytes. *PLoS ONE*, **2008**, 3:e2942.
- Okazaki M, Ferrandon S, Vilardaga JP, *et al*. Prolonged signaling at the parathyroid hormone receptor by peptide ligands targeted to a specific receptor conformation. *Proc Natl Acad Sci USA*, **2008**, 105:16525–16530.
- Padhi D, Harris R. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of cinacalcet hydrochloride. *Clin Pharmacokinet*, **2009**, 48:303–311.
- Pak CY, Sakhaee K, Piziak V, *et al*. Slow-release sodium fluoride in the management of postmenopausal osteoporosis. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med*, **1994**, 120: 625–632.
- Peacock M, Bolognese MA, Borofsky M, *et al*. Cinacalcet treatment of primary hyperparathyroidism: Biochemical and bone densitometric outcomes in a five-year study. *J Clin Endocrinol Metab*, **2009**, 94:4860–4867.
- Perez AV, Picotto G, Carpentieri AR, *et al*. Minireview on regulation of intestinal calcium absorption. Emphasis on molecular mechanisms of transcellular pathway. *Digestion*, **2008**, 77:22–34.
- Pike JW, Shevde NK. The vitamin D receptor. In: *Vitamin D*. (Feldman D, Pike JW, Glorieux FH, eds.), Elsevier, Burlington, MA, **2005**, pp. 167–191.
- Plotkin H, Gundberg C, Mitnick M, *et al*. Dissociation of bone formation from resorption during 2-week treatment with human parathyroid hormone-related peptide-(1-36) in humans: Potential as an anabolic therapy for osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*, **1998**, 83:2786–2791.
- Pollak MR, Seidman CE, Brown EM. Three inherited disorders of calcium sensing. *Medicine*, **1996**, 75:115–123.
- Prince R, Sipos A, Hossain A, *et al*. Sustained nonvertebral fragility fracture risk reduction after discontinuation of teriparatide treatment. *J Bone Miner Res*, **2005**, 20:1507–1513.
- Purdue BW, Tilakaratne N, Sexton PM. Molecular pharmacology of the calcitonin receptor. *Receptors Channels*, **2002**, 8: 243–255.
- Quamme GA. Molecular identification of ancient and modern mammalian magnesium transporters. *Am J Physiol Cell Physiol*, **2010**, 298:C407–429.
- Razzaque MS. FGF23-mediated regulation of systemic phosphate homeostasis: Is Klotho an essential player? *Am J Physiol*, **2009**, 296:F470–476.
- Recker RR, Davies KM, Hinders SM, *et al*. Bone gain in young adult women. *JAMA*, **1992**, 268:2403–2408.
- Reid IR, Miller P, Lyles K, *et al*. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease. *N Engl J Med*, **2005**, 353:898–908.
- Richmond VL. Thirty years of fluoridation: A review. *Am J Clin Nutr*, **1985**, 41:129–138.
- Riggs BL, Hodgson SF, O'Fallon WM, *et al*. Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*, **1990**, 322:802–809.
- Rittmaster RS, Bolognese M, Ettinger MP, *et al*. Enhancement of bone mass in osteoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronate. *J Clin Endocrinol Metab*, **2000**, 85:2129–2134.
- Rogers MJ. New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Curr Pharm Des*, **2003**, 9:2643–2658.
- Roodman GD, Windle JJ. Paget disease of bone. *J Clin Invest*, **2005**, 115:200–208.
- Russell RG. Bisphosphonates: Mode of action and pharmacology. *Pediatrics*, **2007**, 119 Suppl 2:S150–162.
- Schoofs MW, van der Klift M, Hofman A, *et al*. Thiazide diuretics and the risk for hip fracture. *Ann Intern Med*, **2003**, 139: 476–482.
- Shoback DM, Bilezikian JP, Turner SA, *et al*. The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in subjects with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, **2003**, 88: 5644–5649.
- Selim AA, Mahon M, Juppner H, Bringhurst FR, Divieti P. Role of calcium channels in carboxyl-terminal parathyroid hormone receptor signaling. *Am J Physiol Cell Physiol*, **2006**, 291: C114–C121.
- Singh AT, Gilchrist A, Voyno-Yasenetskaya T, *et al*. $G\alpha_{12}/G\alpha_{13}$ subunits of heterotrimeric G proteins mediate parathyroid hormone activation of phospholipase D in UMR-106 osteoblastic cells. *Endocrinology*, **2005**, 146:2171–2175.
- Slatopolsky E, Cozzolino M, Lu Y, *et al*. Efficacy of 19-nor1,25-(OH)₂D₂ in the prevention and treatment of hyperparathyroid bone disease in experimental uremia. *Kidney Int*, **2003**, 63:2020–2027.
- Sneddon WB, Syme CA, Bisello A, *et al*. Activation-independent parathyroid hormone receptor internalization is regulated by NHERF1 (EBP50). *J Biol Chem*, **2003**, 278:43787–43796.
- Sowers MF, Clark MK, Jannausch ML, *et al*. A prospective study of bone mineral content and fracture in communities with differential fluoride exposure. *Am J Epidemiol*, **1991**, 133: 649–660.
- Spear GT, Paulnock DM, Helgeson DO, *et al*. Requirement of differentiative signals of both interferon-gamma and 1,25-dihydroxyvitamin D₃ for induction and secretion of interleukin-1 by HL-60 cells. *Cancer Res*, **1988**, 48:1740–1744.
- Stenbeck G, Horton MA. A new specialized cell-matrix interaction in actively resorbing osteoclasts. *J Cell Sci*, **2000**, 113: 1577–1587.
- Suda T, Takahashi N, Udagawa N, *et al*. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocrine Rev*, **1999**, 20:345–357.
- Suda T, Ueno Y, Fujii K, *et al*. Vitamin D and bone. *J Cell Biochem*, **2003**, 88:259–266.
- Takahashi S, Goldring S, Katz M, *et al*. Downregulation of calcitonin receptor mRNA expression by calcitonin during human osteoclast-like cell differentiation. *J Clin Invest*, **1995**, 95:167–171.
- Tashjian AH Jr, Goltzman D. On the interpretation of rat carcinogenicity studies for human PTH(1-34) and human PTH(184). *J Bone Miner Res*, **2008**, 23:803–811.
- Teng GG, Curtis JR, Saag KG. Mortality and osteoporotic fractures: Is the link causal, and is it modifiable? *Clin Exp Rheumatol*, **2008**, 26:S125–S137.
- Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, *et al*. Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*, **2000**, 85:3109–3115.
- Tucci JR, Tonino RP, Emkey RD, *et al*. Effect of three years of oral alendronate treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *Am J Med*, **1996**, 101:488–501.
- Vahle JL, Long GG, Sandusky G, *et al*. Bone neoplasms in F344 rats given teriparatide [rhPTH(1-34)] are dependent on duration of treatment and dose. *Toxicol Pathol*, **2004**, 32: 426–438.
- Van Cromphaut SJ, Dewerchin M, Hoenderop JG, *et al*. Duodenal calcium absorption in vitamin D receptor-knockout mice: Functional and molecular aspects. *Proc Natl Acad Sci USA*, **2001**, 98:13324–13329.

- van den Bermd GJ, Pols HA, van Leeuwen JP. Anti-tumor effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and vitamin D analogs. *Curr Pharm Des*, **2000**, 6:717–732.
- Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr*, **1999**, 69:842–856.
- Wagner CL, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*, **2008**, 122:1142–1152.
- White KE, Jonsson KB, Carn G, *et al*. The autosomal dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) gene is a secreted polypeptide

overexpressed by tumors that cause phosphate wasting. *J Clin Endocrinol Metab*, **2001**, 86:497–500.

- Yu DW, Yu SH, Schuster V, *et al*. Identification of two novel deletion mutations within the G_s α gene (*GNAS1*) in Albright hereditary osteodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*, **1999**, 84:3254–3259.
- Zanello LP, Norman AW. Rapid modulation of osteoblast ion channel responses by 1 α ,25(OH)₂-vitamin D₃ requires the presence of a functional vitamin D nuclear receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*, **2004**, 101:1589–1594.

Seção VI

Fármacos que afetam a função gastrointestinal

- | | |
|---------------------|---|
| Capítulo 45. | Farmacoterapia da acidez gástrica, úlceras pépticas e doença do refluxo gastresofágico / 1309 |
| Capítulo 46. | Tratamento dos distúrbios da motilidade intestinal e do fluxo da água; antieméticos; fármacos usados nas doenças biliares e pancreáticas / 1323 |
| Capítulo 47. | Tratamento farmacológico da doença inflamatória intestinal / 1351 |

Farmacoterapia da acidez gástrica, úlceras pépticas e doença do refluxo gastresofágico

John L. Wallace e Keith A. Sharkey

As doenças ácido-pépticas são distúrbios nos quais o ácido gástrico e a pepsina constituem fatores patogênicos necessários, porém habitualmente não suficientes. Apesar de serem inerentemente cáusticos, o ácido e a pepsina no estômago em geral não provocam lesões nem sintomas, devido à existência de mecanismos de defesa intrínsecos. As barreiras ao refluxo do conteúdo gástrico para o esôfago constituem a principal defesa esofágica. Se essas barreiras protetoras falharem e houver refluxo, pode ocorrer dispepsia e/ou esofagite erosiva. O tratamento nessa situação é orientado para diminuir a acidez gástrica, fortalecer o esfíncter esofágico inferior ou estimular a motilidade esofágica (ver Capítulo 46). O estômago é protegido por inúmeros fatores referidos coletivamente como “defesa mucosa”, sendo vários deles estimulados pela geração local de prostaglandinas e NO (Wallace, 2008). Se houver ruptura dessas defesas, pode-se verificar a formação de úlcera gástrica ou duodenal. O tratamento e a prevenção desses distúrbios relacionados com a acidez são feitos diminuindo a acidez gástrica e aumentando a defesa da mucosa. O reconhecimento de que um agente infeccioso, o *Helicobacter pylori*, desempenha um papel chave na patogênese das doenças ácido-pépticas, tem estimulado novas abordagens para a prevenção e para a terapia.

FISIOLOGIA DA SECREÇÃO GÁSTRICA

A secreção de ácido gástrico é um processo contínuo e complexo, em que múltiplos fatores centrais e periféricos contribuem para uma meta comum: a secreção de H^+ pelas células parietais. Os fatores neuroniais (acetilcolina, ACh), parácrinos (histamina) e endócrinos (gastrina), todos eles regulam a secreção ácida (Figura 45-1). Seus receptores específicos (M_3 , H_2 e CCK_2 , respectivamente) localizam-se na membrana basolateral das células parietais no corpo e no fundo gástrico. Alguns destes receptores também estão presentes nas células tipo-enterocromafins (ECL) onde regulam a liberação de histamina. O receptor H_2 é um GPCR (Capítulos 3

e 32) que ativa a via da G_s -adenililciclase-AMPC-PKA. A ACh e a gastrina sinalizam através dos GPCR, que se acoplam à via G_q -PLC- IP_3 - Ca^{2+} nas células parietais. Nas células parietais, o AMPC e as vias dependentes de Ca^{2+} ativam a H^+ , K^+ -ATPase (a bomba de prótons), que efetua a troca de íons hidrogênio e potássio através da membrana da célula parietal. Essa bomba gera o maior gradiente iônico conhecido nos vertebrados, com um pH intracelular de $\sim 7,3$ e um pH intracanalicular de $\sim 0,8$.

As estruturas mais importantes para a estimulação da secreção de ácido gástrico no SNC incluem o núcleo motor dorsal do nervo vago, o hipotálamo e o núcleo do trato solitário. As fibras eferentes que se originam nos núcleos motores dorsais descem até o estômago pelo nervo vago e fazem sinapse com células ganglionares do sistema nervoso entérico. A liberação de ACh das fibras vagais pós-ganglionares estimula diretamente a secreção de ácido gástrico através dos receptores M_3 muscarínicos na membrana basolateral das células parietais. O SNC modula predominantemente a atividade do sistema nervoso entérico através da ACh, estimulando a secreção de ácido gástrico em resposta à visão, olfato, paladar ou antecipação do alimento (a fase “cefálica” da secreção ácida). A ACh também afeta indiretamente as células parietais ao aumentar a liberação de histamina das células TE no fundo gástrico e de gastrina pelas células G do antro gástrico.

As células ECL, fonte de secreção gástrica de histamina, são encontradas habitualmente em estreita proximidade com as células parietais. A histamina atua como mediador parácrino, difundindo-se de seu local de liberação para as células parietais vizinhas, onde ativa os receptores H_2 . O papel decisivo da histamina na secreção de ácido gástrico é notavelmente demonstrado pela eficácia dos antagonistas dos receptores H_2 na redução dessa secreção.

A gastrina, que é produzida pelas células G do antro, é o indutor mais potente da secreção de ácido. A liberação de gastrina é estimulada por múltiplas vias, incluindo ativação do SNC, distensão local e componentes químicos do conteúdo gástrico. A gastrina estimula a secreção ácida indiretamente ao induzir a liberação de histamina pelas células TE; um efeito direto sobre as células parietais desempenha um papel menos importante.

A somatostatina (SST), que é produzida pelas células D do antro, inibe a secreção de ácido gástrico. A acidificação do pH luminal gástrico para < 3 estimula a liberação de SST que, por sua vez, suprime a liberação de gastrina em uma alça de retroalimentação negativa. As células produtoras de SST estão diminuídas em

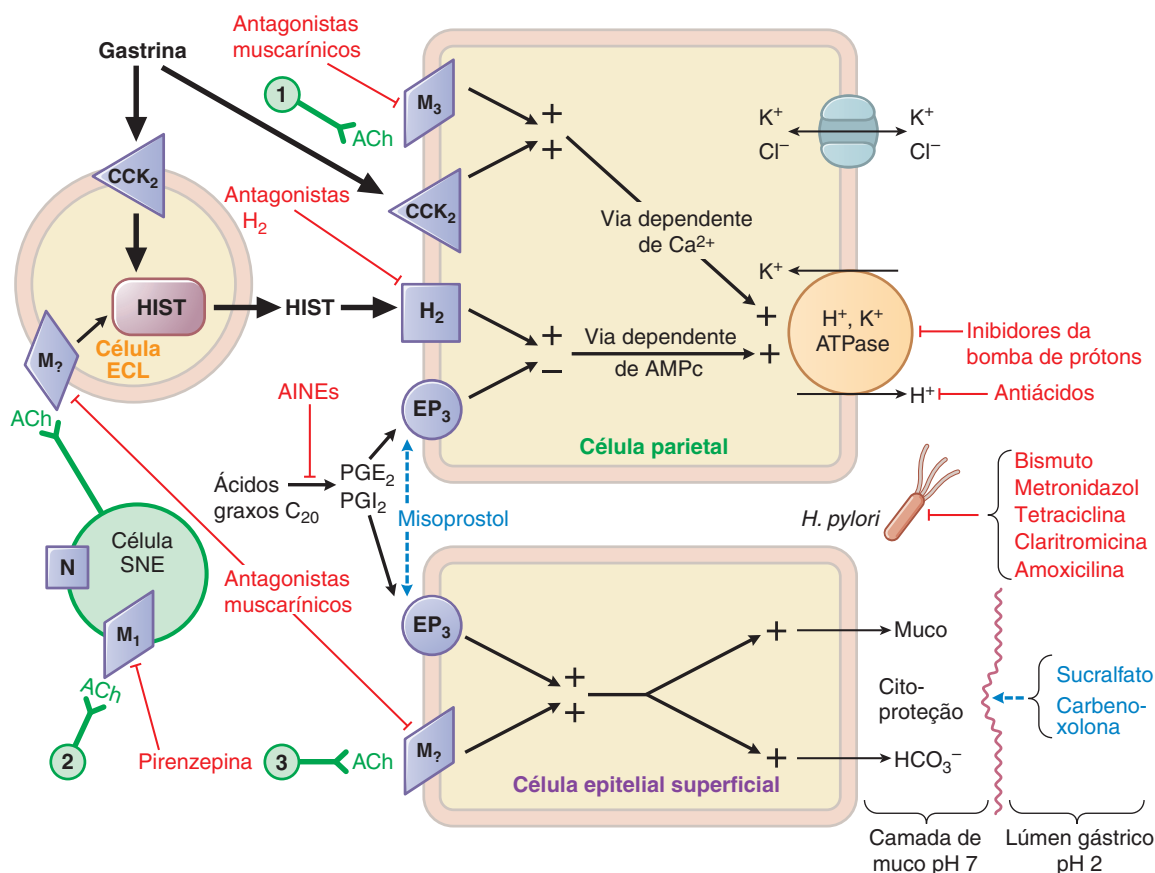


Figura 45-1 Regulação fisiológica e farmacológica da secreção gástrica: a base para a terapia das doenças ácido-pépticas. A figura mostra as interações entre uma célula semelhante às células enterocromafins (ECL) que secreta histamina, uma célula ganglionar do sistema nervoso entérico (SNE), uma célula parietal que secreta ácido e uma célula epitelial superficial, que secreta muco citoprotetor e bicarbonato. As vias fisiológicas, mostradas em negrito, podem ser estimuladoras (+) ou inibidoras (-). 1 e 3 indicam possíveis influxos de fibras colinérgicas pós-ganglionares, enquanto 2 mostra o influxo neural do nervo vago. Os agonistas fisiológicos e seus respectivos receptores de membrana incluem receptores de acetilcolina (ACh), muscarínicos (M) e nicotínicos (N); gastrina, receptor de colecistocinina 2 (CCK₂); histamina (HIST), receptor H₂; e prostaglandina E₂ (PGE₂), receptor EP₃. O —| vermelho indica os alvos de antagonismo farmacológico. A seta tracejada em azul claro indica uma ação farmacológica que imita ou potencializa uma via fisiológica. Os fármacos utilizados no tratamento das doenças ácido-pépticas são mostrados em vermelho. Os AINEs podem induzir úlceras por inibição da ciclo-oxigenase.

pacientes com infecção por *H. pylori* e a consequente redução do efeito inibitório da SST podem contribuir para a produção excessiva de gastrina.

Defesas gástricas contra o ácido. A concentração extremamente elevada de H⁺ no lúmen gástrico requer mecanismos vigorosos de defesa para proteger o esôfago e o estômago. A principal defesa do esôfago é proporcionada pelo esfíncter esofágico inferior, que impede o refluxo do conteúdo gástrico ácido para dentro do esôfago. O estômago protege a si próprio da lesão ácida por diversos mecanismos que exigem um fluxo sanguíneo adequado pela mucosa, talvez devido à elevada atividade metabólica e necessidade de oxigênio da mucosa gástrica. Constitui defesa importante a secreção de uma camada de muco que auxilia a proteção das células epiteliais gástricas retendo na superfície celular o bicarbonato secretado. O muco gástrico é solúvel quando secretado, porém forma rapidamente um gel insolúvel que reveste a superfície mucosa do estômago, retarda a difusão de íons e impede a lesão da mucosa por macromoléculas, como a pepsina. A produção de muco é estimulada pelas prostaglandinas E₂ e I₂, que também inibem diretamente a secreção de

ácido gástrico pelas células parietais. Assim, fármacos que inibem a formação de prostaglandinas (p. ex., AINE e etanol) diminuem a secreção de muco e predisõem ao desenvolvimento de doença ácido-péptica.

A Figura 45-1 fornece a base racional e farmacológica para o tratamento das doenças ácido-pépticas. Os inibidores da bomba de prótons são utilizados mais comumente, seguidos dos antagonistas dos receptores H₂ de histamina.

INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS

Química, mecanismo de ação e farmacologia. Os supressores mais potentes da secreção de ácido gástrico são os inibidores da H⁺, K⁺-ATPase gástrica (bomba de prótons) (Figura 45-2). Nas doses típicas, esses fármacos diminuem a produção diária de ácido (basal e estimulada) em 80-95%. Dispõe-se de seis inibidores da bomba de prótons para uso clínico: o omeprazol e seu S-isômero,

o esomeprazol, o lansoprazol e seu enantiômero-R, o dexlansoprazol, o rabeprazol e o pantoprazol. Esses fármacos apresentam diferentes substituições nos grupos piridina e/ou benzimidazol, porém são notavelmente semelhantes nas suas propriedades farmacológicas (ver Apêndice II). O omeprazol é uma mistura racêmica de isômeros R e S; o isômero S, o esomeprazol (S-omeprazol) é eliminado mais lentamente que o R-omeprazol, o que teoricamente apresenta uma vantagem terapêutica, em virtude de sua meia-vida maior. Apesar das declarações contrárias, todos os inibidores da bomba de prótons possuem eficácia equivalente em doses comparáveis.

Os inibidores da bomba de prótons (iBP) são pró-fármacos que exigem ativação em ambiente ácido. Após a sua absorção na circulação sistêmica, o pró-fármaco difunde-se nas células parietais do estômago e acumula-se nos canaliculos secretores ácidos, onde é ativado pela formação de uma sulfenamida tetracíclica catalisada por prótons (Figura 45-2), retendo o fármaco de modo que ele não pode difundir-se novamente através da membrana canalicular. A seguir, a forma ativada liga-se de modo covalente a grupos sulfidríla de cisteínas na H^+ , K^+ -ATPase, inativando irreversivelmente a molécula da bomba. A secreção de ácido só retorna após a síntese de novas moléculas da bomba e sua inserção na membrana luminal, proporcionando, assim, uma supressão

prolongada da secreção ácida (de até 24-48 h), apesar das meias-vidas plasmáticas muito mais curtas do composto original (0,5-2 h). Como bloqueiam a etapa final na produção de ácido, os inibidores da bomba de prótons são eficazes na supressão ácida, independentemente de outros fatores estimuladores.

Para impedir a degradação dos inibidores da bomba de prótons pelo ácido no lúmen gástrico, as formas posológicas orais são preparadas em diferentes formulações:

- fármacos de revestimento entérico contidos em cápsulas de gelatina (omeprazol, esomeprazol e lansoprazol)
- grânulos de revestimento entérico fornecidos na forma de pó para suspensão (lansoprazol)
- comprimidos de revestimento entérico (pantoprazol, rabeprazol e omeprazol)
- omeprazol em pó combinado com bicarbonato de sódio embalado em cápsulas e formulado para suspensão oral

Os comprimidos de liberação tardia e de revestimento entérico só se dissolvem em pH alcalino, enquanto a mistura de omeprazol com bicarbonato de sódio neutraliza simplesmente o ácido do estômago; ambas as estratégias melhoram consideravelmente a biodisponibilidade oral desses fármacos ácido-lábeis. Até recentemente, a necessidade de revestimento entérico representava um desafio para a administração de inibidores da bomba de prótons a pacientes nos quais a via de administração oral não estava disponível (Freston e

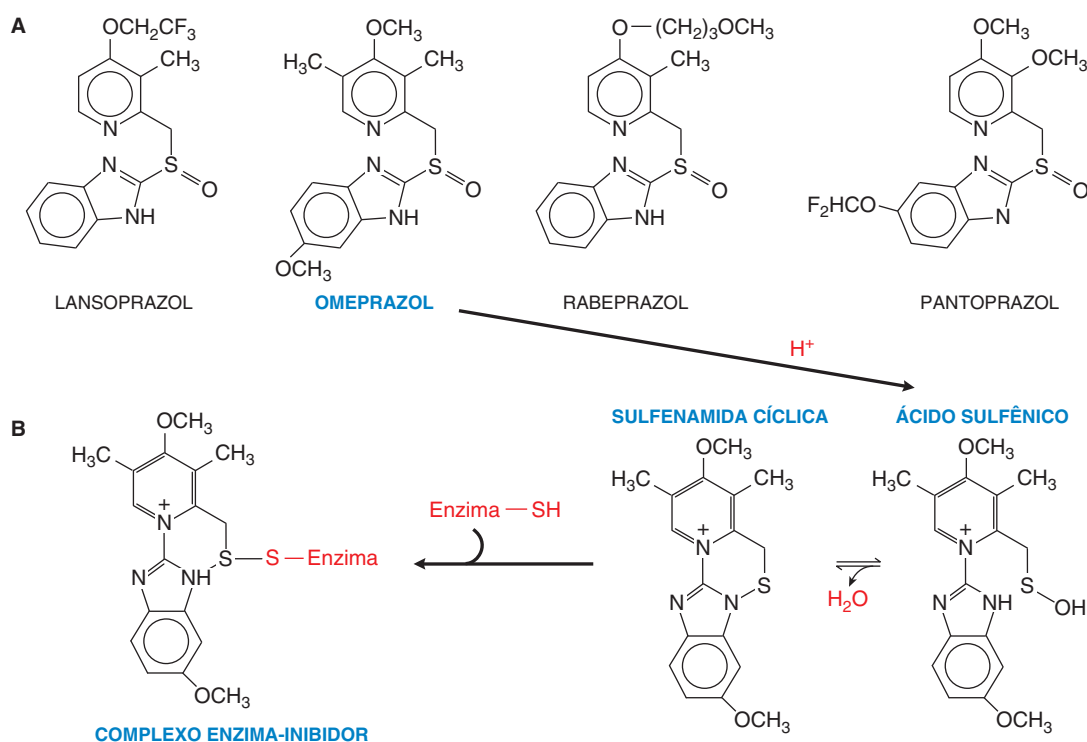


Figura 45-2 Inibidores da bomba de prótons. **A.** Inibidores da H^+ , K^+ -ATPase gástrica (bomba de prótons). **B.** Conversão do omeprazol em uma sulfenamida nos canaliculos secretores de ácido da célula parietal. A sulfenamida interage de modo covalente com grupos sulfidríla na bomba de prótons, inibindo irreversivelmente a sua atividade. Os outros três inibidores da bomba de prótons sofrem conversões análogas.

cols., 2003). Esses pacientes e aqueles que necessitam de supressão ácida imediata podem ser atualmente tratados com esomeprazol, pantoprazol ou lansoprazol por via parenteral, aprovados para administração intravenosa nos EUA. Uma única injeção intravenosa de 80 mg de pantoprazol inibe a produção de ácido em 80-90% em 1 h, e essa inibição persiste por um período de até 21 h, permitindo uma dosificação única ao dia para obter o grau desejado de hipocloridria. A dose de pantoprazol intravenoso aprovada pelo FDA para a doença por refluxo gastroesofágico é de 40 mg/dia, durante até 10 dias. São utilizadas doses mais altas (p. ex., 160-240 mg em doses fracionadas) para o tratamento de distúrbios hipersecretores, como a síndrome de Zollinger-Ellison.

Farmacocinética. Devido à necessidade de um pH ácido nos canaliculos ácidos das células parietais para a ativação dos fármacos, e como o alimento estimula a produção de ácido, a conduta ideal consiste na administração desses fármacos ~ 30 min antes das refeições. A administração concomitante de alimento pode reduzir ligeiramente a taxa de absorção dos inibidores da bomba de prótons, porém não se acredita que esse efeito seja clinicamente significativo. O uso concomitante de outros fármacos que inibem a secreção ácida, como os antagonistas dos receptores H_2 , pode previsivelmente reduzir a eficiência dos inibidores da bomba de prótons, porém a importância clínica dessa interação potencial não é conhecida.

Uma vez no intestino delgado, os inibidores da bomba de prótons sofrem rápida absorção, ligam-se altamente às proteínas e são extensamente biotransformados por CYP hepáticas, particularmente CYP2C19 e CYP3A4. Foram identificadas diversas variantes da CYP2C19. Os asiáticos têm mais tendência do que os brancos ou os negros a apresentar o genótipo CYP2C19, que se correlaciona com um metabolismo lento dos inibidores da bomba de prótons (23% *versus* 3%, respectivamente), podendo contribuir, como foi sugerido, para a maior eficácia e/ou toxicidade desses fármacos nesse grupo étnico (Dickson e Stuart, 2003). Embora o genótipo CYP2C19 esteja correlacionado com a magnitude da supressão de ácido gástrico por inibidores da bomba de prótons em pacientes com doença por refluxo gastroesofágico, não há evidências de que o genótipo CYP2C19 forneça qualquer previsão da eficácia clínica desses fármacos (Chong e Ensom, 2003).

Como nem todas as bombas ou nem todas as células parietais estão simultaneamente ativas, a supressão máxima da secreção ácida requer várias doses dos inibidores da bomba de prótons. Por exemplo, podem ser necessários 2-5 dias de tratamento com uma dose única ao dia para obter a inibição de 70% das bombas de prótons observada no estado de equilíbrio dinâmico (Wang e Hunt, 2008). A dosificação inicial mais frequente (p. ex., 2 vezes/dia) reduzirá o tempo para obtenção de uma inibição completa, porém não foi comprovado se esse esquema pode melhorar o desfecho da doença. Como a inibição da bomba de prótons é irreversível, a secreção ácida permanece suprimida por 24-48 h ou mais, até que ocorra síntese de novas bombas de prótons e sua incorporação na membrana luminal das células parietais.

A presença de insuficiência renal crônica não leva ao acúmulo do fármaco com uma dose única ao dia de inibidores da bomba de prótons. A doença hepática reduz consideravelmente a depuração do omeprazol e do lansoprazol. Por conseguinte, nos pacientes com hepatopatia grave, recomenda-se uma redução da dose de esomeprazol, que deve ser também considerada para o lansoprazol.

Efeitos adversos e interações medicamentosas. Em geral, os inibidores da bomba de prótons causam notavelmente poucos efeitos adversos. Os mais comuns consistem em náuseas, dor abdominal,

constipação, flatulência e diarreia. Foi relatada a ocorrência de miopatia subaguda, artralgias, cefaleias e exantemas cutâneos. Conforme dito anteriormente, os inibidores da bomba de prótons são biotransformados por CYP hepáticas e, portanto, podem interferir na eliminação de outros fármacos depurados por essa via. Foi observada uma interação dos inibidores da bomba de prótons com varfarina (esomeprazol, lansoprazol, omeprazol e rabeprazol), *diazepam* (esomeprazol e omeprazol) e ciclosporina (omeprazol e rabeprazol). Entre os inibidores da bomba de prótons, apenas o omeprazol inibe a CYP2C19 (diminuindo, assim, a depuração do dissulfiram, da fenitoína e de outros fármacos) e induz a expressão da CYP1A2 (com consequente aumento da depuração da imipramina, de vários antipsicóticos, da tacrina e da teofilina). Emergem evidências que o omeprazol pode interagir de modo adverso com o anticoagulante clopidogrel ao nível da CYP2C19, do qual ambos são substratos. Assim, o omeprazol pode inibir a conversão do clopidogrel a sua forma anticoagulante ativa. É menos provável que o pantoprazol apresente essa interação (Ferreiro e Angiolillo, 2009; Norgard e cols., 2009); o uso concomitante de clopidogrel e iBP (principalmente pantoprazol) reduz significativamente o sangramento GI sem aumentar os efeitos adversos no coração (Ray e cols., 2010). Para questões farmacológicas envolvendo o uso concomitante de tratamento antiplaquetário e inibidores da bomba de prótons, ver Capítulo 30, "Regulação da Coagulação do Sangue".

O tratamento crônico com omeprazol diminui a absorção de vitamina B_{12} , todavia, a relevância clínica desse efeito não está esclarecida. A perda da acidez gástrica também pode afetar a biodisponibilidade de fármacos como o cetoconazol, os ésteres de ampicilina e os sais de ferro.

O uso crônico dos iBPs foi associada a um aumento do risco de fraturas ósseas e com maior suscetibilidade a certas infecções (p. ex., pneumonia adquirida no hospital, infecção por *Clostridium difficile* adquirida na comunidade) (Coté e Howden, 2008). A hipergastrinemia é mais frequente e mais grave com os iBPs do que com os antagonistas dos receptores H_2 , e são observados níveis de gastrina > 500 ng/L em 10% dos usuários crônicos de omeprazol. Essa hipergastrinemia pode predispor à hipersecreção de rebote de ácido gástrico com a interrupção do tratamento e também pode promover o crescimento de tumores gastrintestinais. Em ratos, a administração a longo prazo de iBP provoca hiperplasia das células semelhantes às células enterocromafins e desenvolvimento de tumores carcinoides gástricos. Embora os níveis de gastrina observados em ratos sejam ~ 10 vezes maiores do que aqueles que ocorrem em seres humanos, esse achado despertou preocupação quanto à possibilidade de complicações semelhantes dos inibidores da bomba de prótons em seres humanos, para os quais não há nenhuma evidência inequívoca.

Usos terapêuticos. A prescrição dos inibidores da bomba de prótons é para promover a cicatrização de úlceras gástricas e duodenais e para tratar a *doença* do refluxo gastroesofágico (DRGE), incluindo esofagite erosiva, que é complicada ou refratária ao tratamento com antagonistas dos receptores H_2 . Omeprazol de venda livre está aprovado para o autotratamento da azia. Os iBPs também constituem a base para o tratamento dos distúrbios hipersecretores patológicos, incluindo a síndrome de Zollinger-Ellison. O lansoprazol e o esomeprazol foram aprovados pelo FDA para tratamento e prevenção da recidiva de úlceras gástricas associadas ao uso de AINEs em pacientes que fazem uso contínuo desses fármacos. Não está claro se os iBPs afetam a suscetibilidade às lesões e sangramentos causados pelos AINEs nos intestinos delgado e grosso. Além disso, todos os inibidores da bomba de prótons são aprovados para reduzir o risco de recidiva de úlcera duodenal associada a infecções por *H. pylori*.

As aplicações terapêuticas dos iBPs são discutidas de modo mais pormenorizado adiante, neste capítulo, em distúrbios ácido-pépticos específicos e estratégias terapêuticas.

Uso em crianças. Nas crianças, o omeprazol é seguro e efetivo no tratamento da esofagite erosiva e da DRGE. Em geral, os pacientes mais jovens apresentam uma capacidade metabólica aumentada, o que pode explicar a necessidade de doses mais altas de omeprazol por quilograma nas crianças, em comparação com os adultos.

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES H_2

A descrição do bloqueio seletivo dos receptores H_2 de histamina representou um marco fundamental no tratamento da doença ácido-péptica (Black, 1993). Antes da disponibilidade dos antagonistas dos receptores H_2 , o cuidado-padrão consistia simplesmente em neutralizar o ácido no lúmen gástrico, geralmente com resultados inadequados. A longa história de segurança e eficácia dos antagonistas dos receptores H_2 levou finalmente à sua disponibilidade sem a necessidade de prescrição médica. Entretanto, eles estão sendo cada vez mais substituídos pelos inibidores da bomba de prótons na prática clínica.

Química: mecanismo de ação e farmacologia. Os antagonistas dos receptores H_2 inibem a produção de ácido competindo de modo reversível com a histamina pela ligação aos receptores H_2 na membrana basolateral das células parietais. Quatro antagonistas diferentes dos receptores H_2 , que diferem principalmente na sua farmacocinética (ver Apêndice II) e propensão a causar interações medicamentosas, estão disponíveis nos EUA (Figura 45-3): a cimetidina, a ranitidina, a famotidina e a nizatidina. Esses fármacos são menos potentes do que os inibidores da bomba de prótons, porém ainda suprimem a secreção de ácido gástrico em ~ 70% durante 24 h. Os antagonistas dos receptores H_2 inibem predominantemente a secreção de ácido basal, explicando a sua eficácia na supressão da secreção ácida noturna. Como o determinante mais importante da cicatrização de úlceras duodenais consiste no nível de acidez noturna, a administração de antagonistas dos receptores H_2 à noite constitui um tratamento adequado na maioria dos casos. A ranitidina e a nizatidina também podem estimular a motilidade GI, porém a importância clínica desse efeito não é conhecida.

Todos os quatro antagonistas dos receptores H_2 são disponíveis em formulações adquiridas com e sem prescrição médica para administração oral. Dispõem-se também de apresentações para uso intravenoso e intramuscular de cimetidina, ranitidina e famotidina. Quando as vias oral ou nasogástrica não constituem uma opção, esses fármacos podem ser administrados em injeções intravenosas

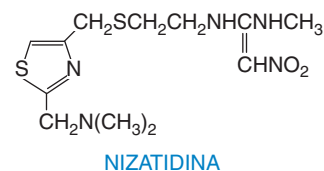
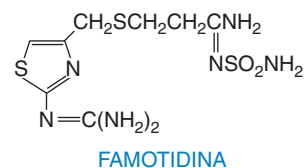
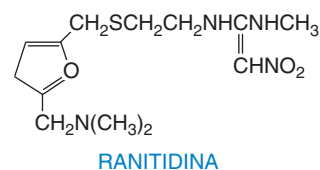
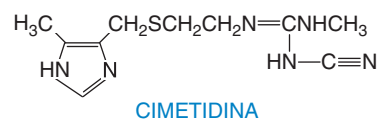
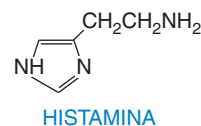


Figura 45-3 Histamina e antagonistas dos receptores H_2 .

intermitentes ou por infusão intravenosa contínua (Tabela 45-1). Esta última proporciona um melhor controle do pH gástrico, porém não se comprovou ser mais eficaz na prevenção de sangramentos significativos em pacientes criticamente enfermos.

Farmacocinética. Os antagonistas dos receptores H_2 são absorvidos rapidamente após administração oral, com concentrações séricas máximas em 1-3 h. A absorção pode ser aumentada pela presença de alimento ou diminuída por antiácidos; entretanto, esses efeitos não são provavelmente importantes no contexto clínico. Os níveis terapêuticos são alcançados rapidamente após uma dose intravenosa e se mantém por 4-5 h (cimetidina), 6-8 h (ranitidina) ou 10-12 h (famotidina). Ao contrário dos inibidores da bomba de prótons, apenas uma pequena porcentagem dos antagonistas dos receptores H_2 liga-se às proteínas. Pequenas quantidades (de < 10% a ~ 35%) desses fármacos sofrem biotransformação hepática; todavia,

Tabela 45-1

Doses intravenosas de antagonistas dos receptores H_2

	CIMETIDINA	RANITIDINA	FAMOTIDINA
Injeção intermitente	300 mg cada 6-8 h	50 mg cada 6-8 h	20 mg cada 12 h
Infusão contínua	37,5-100 mg/h	6,25-12,5 mg/h	1,7-2,1 mg/h

a presença de doença hepática em si não constitui uma indicação para ajuste das doses. Os rins excretam esses fármacos e seus metabólitos por filtração e secreção tubular renal, e é importante reduzir as doses de antagonistas dos receptores H_2 em pacientes com diminuição da depuração de creatinina. Nem a hemodiálise nem a diálise peritoneal removem quantidades significativas desses fármacos.

Reações adversas e interações medicamentosas. A exemplo dos inibidores da bomba de prótons, os antagonistas dos receptores H_2 geralmente são bem tolerados, com baixa incidência (< 3%) de efeitos adversos. Os efeitos adversos são habitualmente mínimos e incluem diarreia, cefaleia, sonolência, fadiga, dor muscular e constipação. Os efeitos menos comuns incluem aqueles que afetam o SNC (confusão, delírio, alucinações, fala arrastada e cefaleias), que ocorrem primariamente com a administração intravenosa dos fármacos ou em indivíduos idosos. O uso da cimetidina em altas doses e por longo tempo — que hoje é raramente utilizada na clínica —, diminui a ligação da testosterona ao receptor de androgênio e inibe a CYP que hidrolisa o estradiol. Clinicamente, esses efeitos podem provocar galactorreia nas mulheres e ginecomastia, redução da contagem de espermatozoides e impotência nos homens. Vários relatos associaram os antagonistas dos receptores H_2 a várias discrasias hematólogicas, incluindo trombocitopenia. Os antagonistas dos receptores H_2 atravessam a placenta e são excretados no leite materno. Embora nenhum risco teratogênico significativo tenha sido associado a esses fármacos, justifica-se, ainda assim, muita cautela quando são utilizados durante a gravidez.

Todos os fármacos que inibem a secreção de ácido gástrico podem alterar a velocidade de absorção e a biodisponibilidade subsequente dos antagonistas dos receptores H_2 (ver seção Antiácidos). As interações medicamentosas com os antagonistas dos receptores H_2 são observadas principalmente com a cimetidina, e o seu uso diminuiu acentuadamente. A cimetidina inibe as CYP (p. ex., CYP1A2, CYP2C9 e CYP2D6) e, dessa maneira, pode aumentar os níveis de uma variedade de fármacos que são substratos dessas enzimas. A ranitidina também interage com as CYP hepáticas, porém com afinidade de apenas 10% daquela observada com a cimetidina; por conseguinte, a ranitidina tem apenas interferência mínima no metabolismo hepático de outros fármacos. A famotidina e a nizatidina são ainda mais seguras nesse aspecto, sem nenhuma interação medicamentosa significativa mediada pela inibição das CYP hepáticas. Pode ocorrer pequeno aumento na concentração sanguínea de etanol com o uso concomitante de antagonistas dos receptores H_2 , porém essa elevação provavelmente não tem importância clínica.

Usos terapêuticos. As principais indicações terapêuticas dos antagonistas são promover a cicatrização de úlceras gástricas e duodenais, tratar a DRGE não complicada e evitar a ocorrência de úlceras de estresse. São fornecidas mais informações sobre as aplicações terapêuticas dos antagonistas dos receptores H_2 na seção “Distúrbios ácido-pépticos específicos e estratégias terapêuticas”.

TOLERÂNCIA E REBOTE COM MEDICAÇÕES SUPRESSORAS DE ÁCIDO

A tolerância aos efeitos supressores dos antagonistas dos receptores H_2 sobre a secreção de ácido já está bem descrita e pode ser responsável por uma redução do efeito terapêutico observado com a administração contínua do fármaco (San-devik e cols., 1997). Pode-se desenvolver tolerância em 3 dias após o início do tratamento e pode-se ser resistente ao aumento da dose da medicação. A

sensibilidade diminuída a esses fármacos pode resultar do efeito da hipergastrinemia secundária para estimular a liberação de histamina das células ECL. Os inibidores da bomba de prótons, apesar de elevações ainda maiores da gastrina endógena, não causam esse fenômeno, provavelmente porque o local de ação é distal à ação da histamina sobre a liberação de ácido. Entretanto, aumentos de rebote na acidez gástrica podem ocorrer quando ambas as classes desses fármacos são interrompidas, refletindo, possivelmente, alterações na função e justificando uma redução gradual do fármaco ou a sua substituição por agentes alternativos (p. ex., antiácidos) nos pacientes de risco.

AGENTES QUE AUMENTAM AS DEFESAS DA MUCOSA

Análogos das prostaglandinas: misoprostol

Química, mecanismo de ação e farmacologia. A prostaglandina E_2 (PGE_2) e a prostaciclina (PGI_2) constituem as principais prostaglandinas sintetizadas pela mucosa gástrica. Ao contrário do efeito elevador do AMP_C em várias células via receptores EP_2 e EP_4 estes prostanoides se ligam ao receptor EP_3 nas células parietais (Capítulos 33 e 34) e estimulam a via G_i , diminuindo, assim, o AMP_C intracelular e a secreção de ácido gástrico. A PGE_2 também pode evitar a lesão gástrica por meio de efeitos citoprotetores, que incluem a estimulação da secreção de mucina e bicarbonato e o aumento do fluxo sanguíneo da mucosa. Embora doses menores do que as necessárias para a supressão ácida possam proteger a mucosa gástrica em animais de laboratório, isso ainda não foi comprovado de modo convincente nos seres humanos; a supressão ácida parece constituir o efeito clinicamente mais importante (Wolfe e Sachs, 2000).

Como os AINEs diminuem a síntese de prostaglandinas através da inibição da ciclo-oxigenase, os análogos sintéticos das prostaglandinas oferecem uma abordagem lógica para reduzir a lesão da mucosa induzida por AINEs. O misoprostol (15-desoxi-16-hidroxi-16-metil- PGE_1) é um análogo sintético da PGE_1 . As modificações estruturais incluem um grupo metil éster adicional em C1, que aumenta a potência e a duração do efeito antissecretor, e a transferência de um grupo hidroxila de C15 para C16 e adição de um grupo metila, que aumenta a bioatividade oral, a duração da ação antissecretora e a segurança do fármaco. O grau de inibição da secreção de ácido gástrico pelo misoprostol está diretamente relacionado com a dose; dose oral de 100-200 μg inibe significativamente a secreção de ácido basal (inibição de até 85-95%) ou a secreção ácida estimulada pelo alimento (inibição de 75-85%). A dose habitual recomendada para profilaxia da úlcera é de 200 μg 4 vezes/dia.

Farmacocinética. O misoprostol é rapidamente absorvido após administração oral e, a seguir, sofre desesterificação rápida e extensa para formar misoprostol ácido, o metabólito principal e ativo. Parte dessa conversão pode ocorrer nas células parietais. A administração de uma dose única inibe a produção de ácido em 30 min;

o efeito terapêutico torna-se máximo em 60-90 min e persiste por até 3 h. O alimento e os antiácidos reduzem a taxa de absorção do misoprostol, resultando em atraso e diminuição das concentrações plasmáticas máximas do metabólito ativo. O ácido livre é excretado principalmente na urina, com meia-vida de eliminação de 20-40 min.

Efeitos adversos. Ocorre diarreia, com ou sem dor e cólicas abdominais em até 30% dos pacientes tratados com misoprostol. A diarreia, que aparentemente está relacionada com a dose, começa tipicamente nas primeiras 2 semanas após o início do tratamento e, com frequência, desaparece espontaneamente em uma semana. Os casos mais graves e prolongados podem exigir a interrupção do fármaco. *O misoprostol pode causar exacerbações clínicas da doença inflamatória intestinal* (ver Capítulo 47), e o seu uso deve ser evitado em pacientes com essa doença. *O misoprostol está contraindicado durante a gravidez*, visto que pode aumentar a contratilidade uterina.

Uso terapêutico. O misoprostol está aprovado pelo FDA para prevenir a lesão da mucosa induzida por AINEs. Entretanto, é raramente utilizado, devido a seus efeitos adversos e à sua administração inconveniente em quatro doses por dia.

SUCRALFATO

Química, mecanismo de ação e farmacologia. Na presença de lesão induzida por ácido, a hidrólise das proteínas da mucosa mediada pela pepsina contribui para a erosão e as ulcerações da mucosa. Esse processo pode ser inibido por polissacarídeos sulfatados. O *sucralfato* consiste no octassulfato de sacarose ao qual foi acrescentado $\text{Al}(\text{OH})_3$. Em ambiente ácido ($\text{pH} < 4$), o sucralfato sofre extensa ligação cruzada, produzindo um polímero viscoso e pegajoso, que adere às células epiteliais e às crateras das úlceras durante até 6 h após uma dose única. Além de inibir a hidrólise das proteínas da mucosa pela pepsina, o sucralfato pode ter outros efeitos citoprotetores, incluindo a estimulação da produção local de prostaglandinas e fator de crescimento epidérmico. O sucralfato liga-se também aos sais biliares; por conseguinte, alguns médicos usam o fármaco no tratamento de pacientes com as síndromes de esofagite ou gastrite biliar (cuja existência é controversa).

Usos terapêuticos. O uso do sucralfato no tratamento da doença ácido-péptica diminuiu nesses últimos anos. Entretanto, como o aumento do pH gástrico pode constituir um fator no desenvolvimento da pneumonia hospitalar em pacientes criticamente enfermos, o sucralfato pode ter vantagem sobre os inibidores da bomba de prótons e os antagonistas dos receptores H_2 para a profilaxia das úlceras de estresse. Em virtude de seu mecanismo de ação singular, o sucralfato também tem sido utilizado em várias outras afecções associadas à inflamação/ulceração da mucosa, que podem não responder à supressão de ácido, incluindo mucosite oral (úlceras por radiação e aftosas) e gastropatia por refluxo de bile. O sucralfato administrado por enema retal também tem sido utilizado na proctite por irradiação e em úlceras retais solitárias.

Como é ativado pelo ácido, o sucralfato deve ser tomado com estômago vazio, 1 h antes das refeições. Deve-se evitar o uso de

antiácidos em até 30 min após uma dose de sucralfato. A dose habitual de sucralfato é de 1 g, 4 vezes/dia (para a úlcera duodenal ativa), ou de 1 g, 2 vezes/dia (no tratamento de manutenção).

Efeitos adversos. O efeito mais comum do sucralfato consiste em constipação (~ 2%). Como pode haver absorção de certa quantidade de alumínio, o sucralfato deve ser evitado em pacientes com insuficiência renal, que correm risco de sobrecarga de alumínio. De forma semelhante, os antiácidos que contêm alumínio não devem ser usados em combinação com o sucralfato nesses pacientes. O sucralfato forma uma camada viscosa no estômago, que pode inibir a absorção de outros fármacos, incluindo fenitoína, digoxina, cimetidina, cetoconazol e antibióticos fluoroquinolonas. Por conseguinte, recomenda-se que o sucralfato seja tomado pelo menos 2 h após a administração de outros fármacos. A natureza “pegajosa” do gel viscoso produzido pelo sucralfato no estômago também pode ser responsável pelo desenvolvimento de bezoares em alguns pacientes, particularmente naqueles com gastroparesia subjacente.

ANTIÁCIDOS

Apesar de consagrados pela tradição, os antiácidos foram substituídos, em grande parte, por fármacos mais eficazes e convenientes. Entretanto, continuam sendo utilizados pelos pacientes para uma variedade de indicações, de modo que é importante que o médico tenha algum conhecimento de sua farmacologia (a Tabela 45-2 compara alguns antiácidos mais comumente utilizados).

Muitos fatores, incluindo a palatabilidade, determinam a eficiência e a escolha do antiácido. Apesar de o bicarbonato de sódio ser eficaz na neutralização do ácido, ele é muito hidrossolúvel, sendo rapidamente absorvido pelo estômago, e as cargas de álcali e de sódio podem representar um risco para pacientes com insuficiência cardíaca ou renal. Dependendo do tamanho da partícula e da estrutura do cristal, o CaCO_3 neutraliza o H^+ gástrico rapidamente e de modo eficaz, porém a liberação de CO_2 dos antiácidos contendo bicarbonato e carbonato pode causar eructação, náuseas, distensão abdominal e flatulência. O cálcio também pode induzir secreção ácida de rebote, exigindo a sua administração mais frequente.

As combinações de hidróxido de Mg^{2+} (de reação rápida) e de Al^{3+} (de reação lenta), que são preferidas pela maioria dos especialistas, proporcionam uma capacidade de neutralização relativamente equilibrada e mantida. O magaldrato é um complexo aluminato de hidroximagnésio, rapidamente convertido no ácido gástrico em $\text{Mg}(\text{OH})_2$ e $\text{Al}(\text{OH})_3$, os quais são pouco absorvidos e, portanto, exercem um efeito antiácido sustentado. Embora as combinações fixas de magnésio e alumínio neutralizem teoricamente os efeitos adversos um do outro sobre o intestino (o Al^{3+} pode relaxar o músculo liso gástrico, produzindo esvaziamento gástrico tardio e constipação, enquanto o Mg^{2+} exerce efeitos opostos), esse equilíbrio nem sempre é obtido na prática.

A dimeticona, um surfactante que pode diminuir a formação de espuma e, portanto, o refluxo esofágico, é incluída em muitas preparações de antiácidos. Entretanto, outras combinações fixas, particularmente aquelas com ácido acetilsalicílico, que são comercializadas para “indigestão ácida” representam escolhas irracionais, são potencialmente inseguras em pacientes com predisposição a úlceras gastroduodenais e não devem ser usadas.

A eficiência relativa das preparações de antiácidos é expressa em miliequivalentes de capacidade de neutralização de ácido

Composição e capacidade de neutralização de ácido das preparações de antiácidos de uso popular*

PRODUTO	AL(OH) ₃ ^a	Mg(OH) ₂ ^a	CaCO ₃ ^a	SIMETICONA ^a	CAPACIDADE DE NEUTRALIZAÇÃO DE ÁCIDO ^b
Comprimidos					
Gelusil	200	200	0	25	10,5
Maalox Quick Dissolve*	0	0	600	0	12
Mylanta Double Strenght*	400	400	0	40	23
Riopan Plus Double Strenght*	Magaldrato, 1.080			20	30
Calcium Rich Roloids*		80	412	0	11
Tums EX*	0	0	750	0	15
Líquidos					
Maalox TC*	600	300	0	0	28
Leite de Magnésia	0	400	0	0	14
Mylanta Maximum Strenght*	400	400	0	40	25
Riopan*	Magaldrato, 540			0	15

^aConteúdo em miligramas por comprimido ou por 5 mL.

^bCapacidade de neutralização de ácido, miliequivalentes por comprimido ou por 5 mL.

O mercado nos EUA para os antiácidos é flexível. A tendência atual de “reutilizar” nomes comerciais bem conhecidos, para introduzir novos produtos contendo um ingrediente ativo diferente daquele esperado, constitui uma fonte de confusão, que pode constituir um perigo aos pacientes. Os especialistas em segurança farmacológica incentivam os médicos a citar o(s) componente(s) ativo(s), além do nome comercial, ao escolher produtos de livre aquisição (adquiridos sem prescrição médica).

*N. de R.T. Trata-se de antiácidos de uso popular nos EUA, vendidos sem receita médica. Os nomes comerciais, essenciais para a compreensão da tabela, tiveram de ser mantidos. Embora alguns nomes comerciais nos sejam familiares, a tabela não tem correspondência com a realidade brasileira.

(definida como a quantidade de HCl 1N, expressa em miliequivalentes, que pode alcançar o pH 3,5 em 15 min); de acordo com as exigências do FDA, os antiácidos devem ter uma capacidade de neutralização de pelo menos 5 mEq por dose. Em virtude de discrepâncias entre as capacidades de neutralização *in vitro* e *in vivo*, as doses de antiácidos são, na prática, tituladas simplesmente para alívio dos sintomas. Para tratamento de úlceras não complicadas, os antiácidos são administrados por via oral, 1 e 3 h após as refeições e ao deitar. Esse esquema, que fornece ~ 120 mEq de uma combinação de Mg-Al por dose, pode ser quase tão eficaz quanto uma dose convencional de um antagonista dos receptores H₂. Para os sintomas graves ou o refluxo não controlado, os antiácidos podem ser administrados a cada 30-60 min. Em geral, os antiácidos devem ser administrados na forma de suspensão, por que provavelmente tem maior capacidade de neutralização do que nas formas em pó ou comprimidos. Se forem utilizados comprimidos, devem ser totalmente mastigados para obter o seu efeito máximo.

Os antiácidos são removidos do estômago vazio em ~ 30 min. Entretanto, a presença de alimento é suficiente para elevar o pH gástrico para ~ 5 durante 1 h e prolongar o efeito de neutralização dos antiácidos durante ~ 2-3 h.

Os antiácidos variam quanto a seu grau de absorção e, portanto, nos seus efeitos sistêmicos. Em geral, a maioria dos ácidos tem a capacidade de elevar o pH urinário em cerca de uma unidade. Os antiácidos que contêm Al³⁺, Ca²⁺ ou Mg²⁺ são menos absorvidos do que aqueles que contêm NaHCO₃. Sob função renal normal, o acúmulo modesto de Al³⁺ e Mg²⁺ não representa um problema; entretanto, na insuficiência renal, o Al³⁺ absorvido pode contribuir para a osteoporose, a encefalopatia e a miopatia proximal. Cerca de 15% do Ca²⁺ administrado por via oral são absorvidos, causando hipercalcemia transitória. Apesar de não representar uma dificuldade em pacientes normais, a hipercalcemia em decorrência de apenas 3-4 g de CaCO₃ ao dia pode ser problemática para pacientes com uremia. No passado, quando era comum administrar grandes doses de NaHCO₃ e CaCO₃ com leite ou creme para o tratamento da úlcera

péptica, verificava-se com frequência o desenvolvimento da *síndrome de leite-álcali* (alcalose, hipercalcemia e insuficiência renal). Hoje, essa síndrome é rara e, em geral, resulta da ingestão crônica de grandes quantidades de Ca²⁺ (5 a 40 comprimidos de 500 mg/dia de carbonato de cálcio) tomadas com leite. Os pacientes podem ser assintomáticos ou apresentar início insidioso de hipercalcemia, secreção reduzida de paratormônio, retenção de fosfato, precipitação de sais de Ca²⁺ nos rins e insuficiência renal.

Ao alterar o pH gástrico e urinário, os antiácidos podem afetar diversos fármacos (p. ex., hormônios tireóideos, alopurinol e antifúngicos imidazóis, alterando as taxas de dissolução e absorção, biodisponibilidade e eliminação renal). Os antiácidos contendo Al³⁺ e Mg²⁺ também são notáveis pela sua propensão a quelar outros fármacos presentes no trato GI, formando complexos insolúveis que passam por ali sem serem absorvidos. Por conseguinte, é geralmente prudente evitar a administração concomitante de antiácidos e fármacos destinados à absorção sistêmica. É possível evitar a maioria das interações se os antiácidos forem tomados 2 h antes ou depois da ingestão de outros fármacos.

Outros supressores de ácidos e citoprotetores

Os antagonistas dos receptores muscarínicos M₁, a pirenzepina e a telenzepina (Capítulo 9), podem reduzir a produção basal de ácido em 40-50% e têm sido utilizados há muito tempo em outros países, exceto nos EUA, no tratamento de pacientes com doença ulcerosa péptica. O próprio receptor de ACh nas células parietais é do subtipo M₃, e acredita-se que esses fármacos suprimem a estimulação neural da produção de ácido através de ações sobre os receptores M₁ dos gânglios intramurais (Figura 45-1). Em virtude de sua eficácia relativamente precária, dos efeitos adversos anticolinérgicos significativos e indesejáveis, e do risco de discrasias sanguíneas (pirenzepina), esses fármacos são raramente utilizados hoje.

Na esperança de obter um início mais rápido de ação e uma supressão duradoura de ácido, estão sendo desenvolvidos inibidores reversíveis da H⁺, K⁺-ATPase gástrica (p. ex., o derivado da

pirrololpiridazina, AKU517) para uso clínico. Os antagonistas do receptor de gastrina CCK2 nas células parietais também estão em fase de estudo. Ainda não foi determinado qual o papel exato que esses agentes poderão desempenhar futuramente no tratamento dos distúrbios ácido-pépticos.

A rebamipida (2-[4-clorobenzoilamino]-3-[2[1H]-quinoxalinona-4-il]-ácido propiônico) é utilizada no tratamento da úlcera em alguns países da Ásia. Parece exercer um efeito citoprotetor ao aumentar a produção de prostaglandinas na mucosa gástrica e ao remover as espécies reativas de oxigênio. O ecabete (ácido 12-sulfodessidoabiético monossódico), que parece aumentar a formação da PGE₂ e da PGI₂, também é utilizado no tratamento da úlcera, principalmente no Japão. A carbenoxolona, um derivado do ácido glicirrízico encontrado na raiz de alcaçuz, tem sido utilizada com sucesso moderado no tratamento das úlceras na Europa. Seu mecanismo exato de ação ainda não foi esclarecido, porém o fármaco pode alterar a composição e a quantidade de mucina. Infelizmente, a carbenoxolona inibe a isozima tipo I da 11β-hidroxiesteroide desidrogenase, que protege o receptor de mineralocorticóides de sua ativação pelo cortisol no néfron distal; por conseguinte, provoca hipotensão e hipertensão, devido à ativação excessiva dos receptores de mineralocorticóides (Capítulo 42). Os compostos de bismuto (Capítulo 46) podem ser tão eficazes quanto a cimetidina em pacientes com úlceras pépticas e, com frequência, são prescritos em combinação com antibióticos para a erradicação do *H. pylori* e para prevenir a recidiva das úlceras. Os compostos do bismuto ligam-se à base da úlcera, promovem a produção de mucina e de bicarbonato e exercem efeitos antibacterianos significativos. Eles constituem um importante componente de muitos esquemas de tratamento contra *Helicobacter*; todavia, em virtude da biodisponibilidade de fármacos mais eficazes, os compostos de bismuto raramente são utilizados como agentes citoprotetores isoladamente.

DISTÚRBIOS ÁCIDO-PÉPTICOS ESPECÍFICOS E ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS

O sucesso dos fármacos supressores da secreção ácida em uma variedade de afecções depende criticamente de sua capacidade de manter o pH intragástrico acima de determinado alvo, geralmente de 3-5; esse alvo varia, em certo grau, com a doença que está sendo tratada (Figura 45-4).

Doença por refluxo gastroesofágico

Nos EUA estima-se que um entre cinco adultos tenha sintomas de pirose ou regurgitação gastroesofágica pelo menos uma vez por semana. Embora a maioria dos casos siga uma evolução relativamente benigna, estes sintomas, frequentemente referidos como doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) podem causar esofagite erosiva grave; formar estenoses e metaplasia de Barrett (substituição do epitélio escamoso por epitélio colunar intestinal), que, por sua vez, estão associados ao risco pequeno, porém significativo de adenocarcinoma. Os sintomas da DRGE refletem, em sua maioria, os efeitos lesivos do refluxo do conteúdo ácido-péptico sobre o epitélio

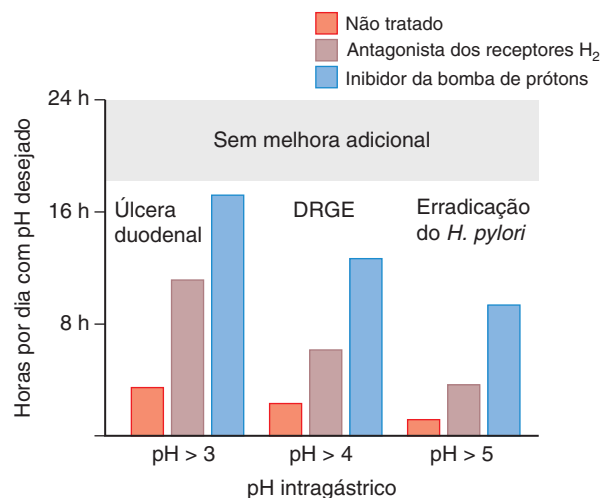


Figura 45-4 Comparação do sucesso do tratamento com inibidores da bomba de prótons e antagonistas dos receptores H₂. Os dados mostram os efeitos de um inibidor da bomba de prótons (administrado 1 vez/dia) e de um antagonista dos receptores H₂ (administrado 2 vezes/dia) na elevação do pH gástrico para a faixa alvo (i.e., pH 3 para a úlcera duodenal, pH 4 para a DRGE e pH 5 para a erradicação do *H. pylori* com antibiótico).

esofágico, proporcionando a base racional para a supressão do ácido gástrico. O tratamento da DRGE tem por objetivo a resolução completa dos sintomas e a cura da esofagite. Os inibidores da bomba de prótons são claramente mais eficazes que os antagonistas dos receptores H₂ na obtenção dessas metas. As taxas de cura depois de 4-8 semanas de tratamento com inibidores da bomba de prótons são de ~80 e 90%, respectivamente, as taxas de cura correspondentes com antagonista dos receptores H₂ são de 50 e 75%, respectivamente. Com efeito, os inibidores da bomba de prótons são tão eficazes que o seu uso empírico é recomendado como prova terapêutica em pacientes nos quais há suspeita de que a DRGE possa ter um papel na patogenia dos sintomas.

Devido ao amplo espectro clínico associado à DRGE, a abordagem terapêutica é delineada de acordo com o nível de gravidade de cada paciente em particular (Figura 45-5). Em geral, a dose ideal para cada um é determinada com base no controle dos sintomas, e não se recomenda a medida rotineira do pH do esôfago para orientar as doses. As estenoses associadas à DRGE também respondem de modo mais satisfatório aos inibidores da bomba de prótons do que aos antagonistas dos receptores H₂; com efeito, o uso de inibidores da bomba de prótons reduz a necessidade de dilatação do esôfago. Infelizmente, uma das outras complicações da DRGE, o esôfago de Barrett, parece ser mais refratário ao tratamento, porque nem a supressão de ácido nem a cirurgia antirrefluxo demonstraram produzir convincentemente a regressão da metaplasia ou diminuir a incidência de tumores.

Os esquemas para o tratamento da DRGE com inibidores da bomba de prótons e antagonistas dos receptores H₂ de histamina são apresentados na Tabela 45-3. Embora alguns pacientes com sintomas leves de DRGE possam ser tratados com doses noturnas de antagonistas dos receptores H₂, é habitualmente necessária a administração do fármaco 2 vezes/dia. Os antiácidos são recomendados

Gravidade da DRGE

Estágio I

Pirose esporádica não complicada, frequentemente na presença de um fator precipitante conhecido. Com frequência, não constitui a queixa principal. Menos de 2-3 episódios por semana. Ausência de sintomas adicionais

Estágio II

Sintomas frequentes, com ou sem esofagite
Mais de 2-3 episódios por semana

Estágio III

Sintomas inexoráveis e crônicos; sem terapia há recidiva imediata
Complicações esofágicas (p. ex., estenose, metaplasia de Barrett)

Tratamento clínico

Modificação do estilo de vida, incluindo dieta, mudanças de posição, diminuição da massa corporal etc.
São necessários antiácidos e/ou antagonistas dos receptores H_2 de histamina

Inibidores da bomba de próton são mais eficazes que os antagonistas dos receptores H_2 da histamina

Inibidor da bomba de próton 1 ou 2 vezes/dia

Figura 45-5 Diretrizes gerais para o tratamento clínico da doença por refluxo gastroesofágico (DRGE). São mostradas somente as medicações que suprimem a produção de ácido ou que o neutralizam. (Adaptada de Wolfe e Sachs, 2000, com autorização de Elsevier. Direitos autorais © Elsevier.)

apenas para o paciente com episódios leves e infrequentes de pirose. Em geral, os fármacos procinéticos (Capítulo 46) não são particularmente úteis para a DRGE, seja isoladamente ou em associação com supressores da secreção ácida.

A DRGE é um distúrbio crônico que necessita de tratamento de longa duração. Alguns especialistas recomendam abordagem de “redução gradual”, que procura manter a remissão dos sintomas diminuindo a dose do inibidor da bomba de prótons ou substituindo-o por um antagonista dos receptores H_2 . Outros recomendam o tratamento intermitente “de demanda” com inibidores da bomba de prótons para alívio sintomático em pacientes que responderam inicialmente, mas que continuam apresentando sintomas. Entretanto, muitos deles continuam necessitando de inibidores da bomba de prótons, e vários estudos sugerem que esses fármacos são superiores aos antagonistas dos receptores H_2 para manter a remissão na DRGE.

Sintomas graves e secreção noturna de ácido. Em pacientes com sintomas graves ou manifestações extraintestinais de DRGE, pode ser necessária a administração de inibidor da bomba de prótons 2 vezes/dia. Entretanto, é difícil, se não impossível, tornar esses pacientes aclorídricos — mesmo com duas doses de inibidores da bomba de prótons ao dia —, e 66% ou mais dos indivíduos continuam produzindo ácido, particularmente à noite. Esse fenômeno, denominado *secreção noturna de ácido*, foi apontado como causa de sintomas refratários em alguns pacientes com DRGE. Entretanto, a redução do pH gástrico à noite durante o tratamento em geral não está associado a um refluxo de ácido no esôfago, e a base racional para a supressão da secreção noturna de ácido (mesmo se possível) ainda não foi estabelecida. Todavia, os pacientes com sintomas persistentes, apesar do uso de inibidores da bomba de prótons 2 vezes/dia, são frequentemente tratados com a adição de um antagonista dos receptores H_2 à noite. Embora essa abordagem possa suprimir ainda mais a produção de ácido, o efeito é de curta duração, provavelmente em virtude do desenvolvimento de tolerância, conforme descrito anteriormente (Fackler e cols., 2002).

Tratamento das manifestações extraintestinais da DRGE. Com base em evidências variáveis, o refluxo de ácido foi implicado em uma variedade de sintomas atípicos, incluindo dor torácica não cardíaca, asma, laringite, tosse crônica e outros distúrbios otorrinolaringológicos. Os inibidores da bomba de prótons têm sido utilizados com algum sucesso em certos pacientes com esses distúrbios, geralmente em doses mais altas e por períodos mais longos, em comparação com os pacientes que apresentam sintomas mais clássicos de DRGE.

DRGE e gravidez. Estima-se que 30-50% das gestantes tenham pirose, com a incidência podendo alcançar quase 80% em algumas populações (Richter, 2003). Na grande maioria dos casos, a DRGE desaparece pouco depois do parto e, portanto, não representa uma exacerbação de alguma afecção pré-existente. Entretanto, em virtude de sua alta prevalência e ao fato de que pode contribuir para náuseas da gravidez, é frequentemente necessário instituir um tratamento. Nesse contexto, a escolha do tratamento é complicada pela escassez de dados sobre os fármacos mais comumente utilizados. Em geral, a

Tabela 45-3

Esquemas de fármacos antissecretores para tratamento e manutenção da remissão da DRGE

FÁRMACO	DOSE
<i>Antagonistas dos receptores H_2</i>	
Cimetidina	400 ^a /800 ^a mg 2 vezes/dia
Famotidina	20/40 mg 2 vezes/dia
Nizatidina	150 ^a /300 ^a mg 2 vezes/dia
Ranitidina	150/300 mg 2 vezes/dia
<i>Inibidores da bomba de prótons</i>	
Esomeprazol	20/40 mg/dia, 40 ^a mg 2 vezes/dia
Lansoprazol	30 ^a /60 ^a mg/dia, 30 ^a mg 2 vezes/dia
Omeprazol	20/40 ^a mg/dia, 20 ^a mg 2 vezes/dia
Pantoprazol	40/80 ^a mg/dia, 40 ^a mg 2 vezes/dia
Rabeprazol	20/40 ^a mg/dia, 20 ^a mg 2 vezes/dia

^aIndica uso não especificado na bula.

maioria dos fármacos contra a DRGE estão incluídos na categoria B do FDA, à exceção do omeprazol (categoria C do FDA).

Os casos leves de DRGE durante a gravidez devem ser tratados de modo conservador; os antiácidos ou o sucralfato são considerados os fármacos de primeira escolha. Se os sintomas persistirem, podem-se utilizar antagonistas dos receptores H_2 , entre os quais a ranitidina tem um registro histórico mais estabelecido nesse contexto. Os inibidores da bomba de prótons são reservados para mulheres com sintomas refratários ou com doença de refluxo complicada. Nessas situações, o lansoprazol é considerado o preferido entre os inibidores da bomba de prótons, com base em dados animais e na experiência disponível em mulheres grávidas.

DOENÇA ÚLCEROSA PÉPTICA

A fisiopatologia da doença ulcerosa péptica é mais bem compreendida em termos de um desequilíbrio entre os fatores de defesa da mucosa (bicarbonato, mucina, prostaglandinas, óxido nítrico e outros peptídeos e fatores de crescimento) e fatores lesivos (ácido e pepsina). Em média, os pacientes com úlceras duodenais produzem mais ácidos que os indivíduos sob controle, particularmente à noite (secreção basal). Embora os pacientes com úlceras gástricas tenham uma produção de ácido normal ou até mesmo diminuída, as úlceras raramente ou nunca ocorrem na ausência completa de ácido. Presumivelmente, o enfraquecimento da defesa da mucosa e a produção reduzida de bicarbonato contribuem para a lesão nesses pacientes, mesmo com níveis relativamente mais baixos de ácido. O *H. pylori* e os fármacos exógenos, como os AINEs, interagem de modo complexo, levando à formação de úlcera. Em torno de 60% das úlceras pépticas estão associadas à infecção do estômago por *H. pylori*. Essa infecção pode resultar em comprometimento na produção de somatostatina pelas células D e, com o

decorrer do tempo, em redução da inibição da produção de gastrina, resultando em aumento da produção de ácido e redução da produção duodenal de bicarbonato.

Os AINEs também estão frequentemente associados a úlceras pépticas e sangramentos. A lesão tóxica causada pela presença do fármaco no lúmen parece ter um papel menos importante na patogenia dessas úlceras, conforme evidenciado pelo fato de que podem ocorrer úlceras com doses muito baixas de ácido acetilsalicílico (10 mg) ou com administração parenteral de AINEs (Wallace, 2008). Os efeitos desses fármacos são, em vez disso, mediados por via sistêmica; o elemento crítico consiste na supressão da síntese de prostaglandinas pela mucosa (particularmente PGE_2 e PGI_2). A maior parte da síntese de PGs ocorre por meio da ciclo-oxigenase 1 (COX-1) expressa constitutivamente, mas a COX-2, que pode ser rapidamente induzida, também contribui de modo significativo na geração de prostaglandinas protetoras da mucosa. Portanto, a supressão da COX-1 e COX-2 pelos AINEs contribui para provocar a lesão da mucosa. As PGs derivadas da COX-2 são particularmente importantes no reparo da lesão da mucosa (Wallace, 2008).

A Tabela 45-4 fornece um resumo das recomendações atuais para o tratamento farmacológico das úlceras gastroduodenais. Os inibidores da bomba de prótons aliviam os sintomas das úlceras duodenais e promovem uma cicatrização mais rápida do que os antagonistas dos receptores H_2 , embora ambas as classes sejam muito eficazes nesse contexto. A úlcera péptica é uma doença crônica, cuja recidiva é esperada em 1 ano na maioria dos pacientes que não recebem supressão profilática da secreção de ácido. Com o reconhecimento de que o *H. pylori* desempenha um papel etiopatogênico na maioria das úlceras pépticas, a prevenção das recidivas focaliza-se na eliminação do microrganismo do estômago. A supressão crônica da produção de ácido, que outrora constituía a base da prevenção das úlceras, é hoje utilizada principalmente em pacientes *H. pylori* negativos ou, em alguns casos, para prevenção máxima da recidiva naqueles que tiveram complicações potencialmente fatais.

O pantoprazol ou o lansoprazol por via intravenosa constituem claramente o tratamento preferido para pacientes com úlceras

Tabela 45-4

Recomendações para o tratamento das úlceras gastroduodenais

FÁRMACO	ÚLCERA ATIVA	TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO
<i>Antagonistas dos receptores H_2</i>		
Cimetidina	800 mg ao deitar, 400 mg 2 vezes/dia	400 mg ao deitar
Famotidina	40 mg ao deitar	20 mg ao deitar
Nizatidina/ranitidina	300 mg após o jantar ou ao deitar, 150 mg 2 vezes/dia	150 mg ao deitar
<i>Inibidores da bomba de prótons</i>		
Lansoprazol	15 mg/dia (UD; redução do risco dos AINEs) 30 mg/dia (UG, incluindo aquela associada aos AINEs)	
Omeprazol	20 mg/dia	
Rabeprazol	20 mg/dia	
<i>Análogos das prostaglandinas</i>		
Misoprostol	200 µg 4 vezes/dia (prevenção da úlcera associada ao uso de AINEs) ^a	

UD, úlcera duodenal; UG, úlcera gástrica.

^aFoi demonstrado que apenas o misoprostol, 800 µg/dia, reduz diretamente o risco de complicações da úlcera, como perfuração, hemorragia ou obstrução (Rostom e cols., 2009).

hemorrágicas agudas. O benefício teórico da supressão máxima da secreção de ácido nesse contexto consiste em apressar a cicatrização da úlcera subjacente. Além disso, um pH gástrico mais elevado aumenta a formação de coágulo e retarda a sua dissolução.

Tratamento da infecção por *Helicobacter pylori*. O *H. pylori*, um bastonete gram-negativo, tem sido associado à gastrite e ao desenvolvimento subsequente de úlceras gástrica e duodenal, adenocarcinoma gástrico e linfoma gástrico de células B (Suerbaum e Michetti, 2002). Devido ao papel decisivo do *H. pylori* na patogenia das úlceras pépticas, a erradicação dessa infecção constitui o padrão em indivíduos com úlceras gástricas ou duodenais. Contudo que os pacientes não estejam fazendo uso de AINEs, essa estratégia elimina quase por completo o risco de recidiva da úlcera. A erradicação do *H. pylori* também está indicada no tratamento dos linfomas gástricos de tecido linfóide associados à mucosa, que podem regredir significativamente após esse tipo de tratamento.

Foram sugeridos muitos esquemas para a eliminação do *H. pylori*. A revisão da literatura baseada em evidências sugere que, nesse contexto, o esquema ideal deve produzir uma taxa de cura de pelo menos 80%. Cinco aspectos importantes influenciam a seleção do esquema de erradicação (Chey e Wong, 2007; Graham, 2000) (Tabela 45-5). Em primeiro lugar, os esquemas com antibiótico único são ineficazes na erradicação da infecção pelo *H. pylori* e levam ao desenvolvimento de resistência microbiana. O tratamento associando dois ou três antibióticos (mais supressão da secreção de ácido) está associado à taxa mais elevada de erradicação do *H. pylori*. Em segundo lugar, a administração de um inibidor da bomba de prótons ou de um antagonista dos receptores H_2 aumenta significativamente a eficácia dos esquemas antibióticos contra *H. pylori* contendo amoxicilina ou claritromicina. Em terceiro lugar, um esquema de tratamento de 10-14 dias parece ser melhor que os esquemas de duração mais curta; nos EUA, prefere-se, em geral, a duração de 14 dias. Em quarto lugar, a pouca aderência do paciente ao tratamento está associada aos efeitos adversos produzidos pela medicação, observados em até 50% dos que usam o esquema triplice, e à inconveniência do uso de três ou quatro fármacos, administrados várias vezes ao dia. Há disponível apresentação que combina as doses diárias em unidades convenientes o que pode, inclusive, melhorar a adesão ao tratamento (Tabela 45-5). Por fim, o aparecimento de resistência à claritromicina e ao metronidazol está sendo cada vez mais reconhecido como importante fator no insucesso da erradicação do *H. pylori*. A resistência à claritromicina está relacionada com mutações que impedem a ligação do antibiótico aos ribossomos do patógeno e é um fenômeno do tipo tudo-ou-nada. Já a resistência ao metronidazol é mais relativa que absoluta e pode envolver várias adaptações das bactérias. Na presença de evidências *in vitro* de resistência ao metronidazol, deve-se utilizar amoxicilina em seu

Tabela 45-5

Tratamento da infecção por *Helicobacter pylori*

Tratamento triplice durante 14 dias: Inibidor da bomba de prótons + claritromicina 500 mg + metronidazol 500 mg ou amoxicilina 1 g 2 vezes/dia. (A amoxicilina ou o metronidazol podem ser substituídos pela tetraciclina 500 mg)

Tratamento quádruplo durante 14 dias: inibidor da bomba de prótons, 2 vezes/dia + metronidazol 500 mg, 3 vezes/dia + (subsalicilato de bismuto 525 mg + tetraciclina 500 mg 4 vezes/dia)

ou

Antagonista do receptor H_2 , 2 vezes/dia mais subsalicilato de bismuto 525 mg + metronidazol 250 mg + tetraciclina 500 mg 4 vezes/dia

Doses:

Inibidores da bomba de prótons:
Omeprazol: 20 mg
Lansoprazol: 30 mg
Rabeprazol: 20 mg
Pantoprazol: 40 mg
Esomeprazol: 40 mg

Antagonistas dos receptores H_2 :
Cimetidina: 400 mg
Famotidina: 20 mg
Nizatidina: 150 mg
Ranitidina: 150 mg

Ver Chey e Wong, 2007.

lugar. Em áreas com alta frequência de resistência à claritromicina e ao metronidazol, um esquema terapêutico quádruplo de 14 dias (três antibióticos combinados com um inibidor da bomba de prótons) é geralmente eficaz.

Úlceras relacionadas com os AINEs. Os usuários crônicos de AINEs apresentam 2-4% de risco de desenvolver úlcera sintomática, sangramento gastrointestinal ou mesmo perfuração. O uso de AINEs deve ser suspenso em pacientes com úlcera, se possível. Se houver necessidade de terapia contínua, deve-se considerar o uso de inibidores da COX-2 seletivos, embora isso não elimine o risco de formação subsequente de úlcera e a possível associação desses fármacos a eventos cardiovasculares adversos exige cautela (Capítulo 34). Além disso, qualquer benefício GI de inibidores seletivos de COX-2 é perdido se o paciente também faz uso de doses baixas de ácido acetilsalicílico. A cicatrização das úlceras apesar do uso contínuo de AINEs é possível com a administração de fármacos supressores da secreção ácida, habitualmente em doses mais elevadas e por um período consideravelmente mais longo do que os esquemas padrões (p. ex., 8 semanas ou mais). Nessa situação, também, os inibidores da bomba de prótons são superiores aos antagonistas dos receptores H_2 e ao misoprostol em promover a cicatrização das úlceras ativas (taxas de cicatrização de 80-90% para os inibidores da bomba de prótons *versus* 60-75% para os antagonistas dos receptores H_2) e na prevenção da recidiva das úlceras gástricas e duodenais em caso de administração contínua de AINEs (Lanas e Hunt, 2006; Rostom e cols., 2009).

Úlceras relacionadas com estresse. As úlceras de estresse são aquelas do estômago ou do duodeno, que surgem no contexto de uma doença profunda ou de traumatismo que exigem tratamento intenso. A etiologia das úlceras relacionadas com estresse difere um pouco daquela de outras úlceras pépticas, envolvendo a presença de ácido e isquemia da mucosa. Devido às limitações da administração oral de fármacos em muitos pacientes com úlcera de estresse, os antagonistas dos receptores H_2 por via intravenosa têm sido extensamente utilizados para reduzir a incidência de hemorragia GI causada pelas úlceras de estresse. Hoje, com a disponibilidade de inibidores da bomba de prótons para uso intravenoso, é provável que esses fármacos se mostrem igualmente benéficos. *Entretanto, existe certa preocupação quanto ao risco de pneumonia secundária à colonização gástrica por bactérias em meio alcalino.* Nesse contexto, o sucralfato parece proporcionar uma profilaxia razoável contra o sangramento, sem aumentar o risco de pneumonia por aspiração. Essa abordagem também parece fornecer uma profilaxia razoável contra o sangramento, embora seja menos conveniente (Cook e cols., 1998).

Síndrome de Zollinger-Ellison. Os pacientes com essa síndrome desenvolvem gastrinomas pancreáticos ou duodenais, que estimulam a secreção de grandes quantidades de ácido, algumas vezes no contexto da neoplasia endócrina múltipla tipo I. Isso pode levar a uma ulceração gastroduodenal grave e a outras consequências de hipercloridria não controlada. Os inibidores da bomba de prótons constituem claramente os fármacos de escolha e, em geral, são administrados em doses duas vezes maiores que aquelas utilizadas rotineiramente para úlceras pépticas, com o objetivo terapêutico de reduzir a secreção de ácido para 1-10 mmol/h.

Dispepsia não ulcerosa. Esse termo refere-se a sintomas semelhantes aos da úlcera em pacientes que não apresentam ulceração gastroduodenal óbvia. Isso pode ocorrer em associação com gastrite (com ou sem *H. pylori*) ou com o uso de AINEs, porém a patogenia dessa síndrome permanece controversa. Embora o tratamento empírico com agentes supressores da secreção ácida seja utilizado rotineiramente em pacientes com dispepsia não ulcerosa, não há evidências convincentes de seu benefício em estudos clínicos controlados.

RESUMO CLÍNICO

O controle da doença ácido-péptica representa uma grande conquista da farmacologia moderna. Os inibidores da bomba de prótons são considerados superiores para a supressão da secreção de ácido na maioria das doenças ácido-pépticas clinicamente significativas, incluindo doença por refluxo gastroesofágico, úlceras pépticas e úlceras induzidas por AINEs. Os inibidores da bomba de

prótons também são empregados em associação com antibióticos para erradicar a infecção por *H. pylori* e, portanto, desempenham um papel na prevenção das úlceras pépticas recorrentes. Esses fármacos substituíram, em grande parte, o uso do misoprostol e do sucralfato, embora este último ainda seja uma alternativa de baixo custo para a profilaxia contra as úlceras de estresse. Devido a demora para obter uma inibição máxima da secreção de ácido com os inibidores da bomba de prótons (3-5 dias), esses fármacos são menos apropriados para uso no alívio dos sintomas, quando necessário. Nesse contexto, os antagonistas dos receptores H_2 , apesar de menos eficazes que os inibidores da bomba de prótons na supressão da secreção de ácido, possuem um início de ação mais rápido, tornando-os úteis no controle pelo próprio paciente dos sintomas leves ou infrequentes.

BIBLIOGRAFIA

- Black J. Reflections on the analytical pharmacology of histamine H_2 -receptor antagonists. *Gastroenterology*, **1993**, 105:963-968.
- Chey WD, Wong BCY. American College of Gastroenterology Guideline on the Management of Helicobacter pylori Infection. *Am J Gastroenterol*, **2007**, 102:1808-1825.
- Chong E, Ensom MH. Pharmacogenetics of the proton pump inhibitors: A systematic review. *Pharmacotherapy*, **2003**, 23:460-471.
- Cook D, Guyatt G, Marshall J, et al. Comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med*, **1998**, 338:791-797.
- Coté GA, Howden CW. Potential adverse effects of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep*, **2008**, 10:208-214.
- Dickson EJ, Stuart RC. Genetics of response to proton pump inhibitor therapy: Clinical implications. *Am J Pharmacogenomics*, **2003**, 3:303-315.
- Fackler WK, Ours TM, Vaezi MF, Richter JE. Long-term effect of H2RA therapy on nocturnal gastric acid breakthrough. *Gastroenterology*, **2002**, 122:625-632.
- Ferreiro JL, Angiolillo DJ. Antiplatelet therapy: Clopidogrel plus PPIs—a dangerous combination? *Nature Rev Cardiol*, **2009**, 6:392-394.
- Freston J, Chiu YL, Pan WJ, Lukasik N, Taubel J. Oral bioavailability of pantoprazole suspended in sodium bicarbonate solution. *Am J Health Syst Pharm*, **2003**, 60:1324-1329.
- Graham DY. Therapy of *Helicobacter pylori*: Current status and issues. *Gastroenterology*, **2000**, 118:S2-S8.
- Lanas A, Hunt RH. Prevention of anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal damage: Benefits and risks of therapeutic strategies. *Ann Med*, **2006**, 38:415-428.
- Norgard NB, Mathews KD, Wall GC. Drug-drug interaction between clopidogrel and the proton pump inhibitors. *Ann Pharmacother*, **2009**, 43:1266-1274.
- Ray WA, Murray KT, Griffin MR, et al. Outcomes with concurrent use of clopidogrel and proton-pump inhibitors: a cohort study. *Ann Intern Med*, **2010**, 152:337-345.
- Richter JE. Gastroesophageal reflux disease during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am*, **2003**, 32:235-261.
- Rostom A, Moayyedi P, Hunt R. Canadian Association of Gastroenterology Consensus Group. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: Benefits versus risks. *Aliment Pharmacol Ther*, **2009**, 29:481-496.

-]Sandevik AK, Brenna E, Waldum HL. Review article: The pharmacological inhibition of gastric acid secretion-tolerance and rebound. *Aliment Pharmacol Ther*, **1997**, *11*:1013–1018.
- Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med*, **2002**, *347*:1175–1186.
- Wallace JL. Prostaglandins, NSAIDs and mucosal defence. Why doesn't the stomach digest itself? *Physiol Rev*, **2008**, *88*: 1547–1565.

- Wang C, Hunt RH. Medical management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am*, **2008**, *37*: 879–899.
- Wolfe MM, Sachs G. Acid suppression: Optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. *Gastroenterology*, **2000**, *118*:S9–S31.

Tratamento dos distúrbios da motilidade intestinal e do fluxo da água; antieméticos; fármacos usados nas doenças biliares e pancreáticas

Keith A. Sharkey e John L. Wallace

Quanto mais vivo, mais me convenço de que a metade da infelicidade do mundo provém de pequenas obstruções, de um ducto obstruído, da compressão alimentar no lugar errado, do duodeno irritado ou do piloro exacerbado.

Sydney Smith (1771-1845)

INTRODUÇÃO À MOTILIDADE GASTRINTESTINAL

O trato gastrointestinal (GI) está em constante atividade contrátil, absorptiva e secretora. O controle desse estado funcional é complexo e tem contribuições dos próprios músculos e epitélio, bem como dos nervos locais do sistema nervoso entérico (SNE), do sistema nervoso autônomo (SNA) e dos hormônios circulantes (De Giorgio e cols., 2007; Furness, 2006; Grundy e cols., 2006; Wood, 2008). Entre esses, talvez o regulador mais importante da função intestinal fisiológica seja o SNE (Figura 46-1). O SNE é um extenso conjunto de nervos que constitui a terceira divisão do SNA e é a única parte do SNA verdadeiramente capaz de funcionar autonomamente se separado do sistema nervoso central (SNC). O SNE situa-se dentro das paredes do trato GI e é organizado em duas redes de neurônios e fibras nervosas interligados: o *plexo mioentérico* (*plexo de Auerbach*), localizado entre as camadas musculares circulares e longitudinais, e o *plexo submucoso* (*plexo de Meissner*) localizado na submucosa. O primeiro é o grande responsável pelo controle motor, enquanto o segundo regula a secreção, o transporte de líquidos e o fluxo sanguíneo. O SNE e o SNA também estão envolvidos nas defesas do hospedeiro e inervam órgãos e células do sistema imune (Rhee e cols., 2009).

Geração e regulação da atividade do trato GI

O SNE é responsável pela natureza largamente autônoma da maior parte das atividades gastrintestinais. Essa atividade está organizada em programas relativamente distintos, que respondem aos estímulos provenientes das estruturas locais do intestino, bem como do SNA-SNC. Cada programa consiste em uma série de padrões

complexos e coordenados de secreção e movimento, que mostram variações regionais e temporais. O programa intestinal do jejum é conhecido como CMM (*complexo mioelétrico migratório* quando se refere à atividade elétrica; e *complexo motor migratório* quando se refere às contrações associadas) e consiste em uma série de quatro atividades fásicas. A fase mais característica (fase III) consiste em grupos de contrações rítmicas que envolvem segmentos curtos do intestino por um período de 6-10 min, antes de avançarem caudalmente (em direção ao ânus). A fase II do CMM está associada à liberação do hormônio peptídico motilina. Os agonistas da motilina estimulam a motilidade no intestino proximal e são usados clinicamente (Sanger, 2008). Um ciclo completo de CMM (ou seja, todas as quatro fases) demora ~ 80-110 min. O complexo motor migratório ocorre no estado de jejum, durante o qual ajuda a deslocar os resíduos para os segmentos distais do intestino e serve para limitar o crescimento excessivo de bactérias luminais. O CMM ocorre em ciclos contínuos nos animais que se alimentam constantemente, mas é interrompido por outro padrão de contrações — o programa alimentar — nos animais que se alimentam de modo intermitente como os humanos. O programa alimentar consiste em contrações de alta frequência (12-15 min), que são propagadas por segmentos curtos (*propulsivas*) ou são irregulares e não se propagam (*misturadoras*).

Circuitos reflexos dentro do SNE estão subjacentes a comportamentos estereotipados do intestino como é o peristaltismo. Fisiologicamente, a peristaltase é uma série de respostas reflexas à presença do bolo alimentar no lúmen de determinado segmento do intestino; o reflexo excitatório ascendente resulta na contração dos músculos circulares no lado oral do bolo alimentar, enquanto o reflexo inibitório descendente resulta no relaxamento da musculatura no lado anal. O gradiente de pressão final move o bolo alimentar em direção distal. Para gerar esses reflexos, são necessários três elementos neurais responsáveis pelas funções sensorial, retrmissora e efetora. Os fatores intraluminares estimulam os elementos sensoriais da mucosa e geram um padrão coordenado de atividade muscular, controlado diretamente pelos neurônios motores do plexo mioentérico com a finalidade de produzir o componente efetor do reflexo peristáltico. Os neurônios motores recebem estímulos de interneurônios ascendentes e descendentes (que constituem os sistemas de retrmissão e programação), que podem ser de dois grandes tipos: excitatórios e inibitórios. O neurotransmissor primário dos neurônios motores excitatórios é a acetilcolina (ACh), embora as taquicinininas liberadas simultaneamente por esses neurônios também tenham sua função. O neurotransmissor principal dos neurônios motores inibitórios parece ser o óxido nítrico (NO), embora contribuições importantes possam ser feitas pelo ATP, o peptídeo intestinal vasoativo e o peptídeo hipofisário

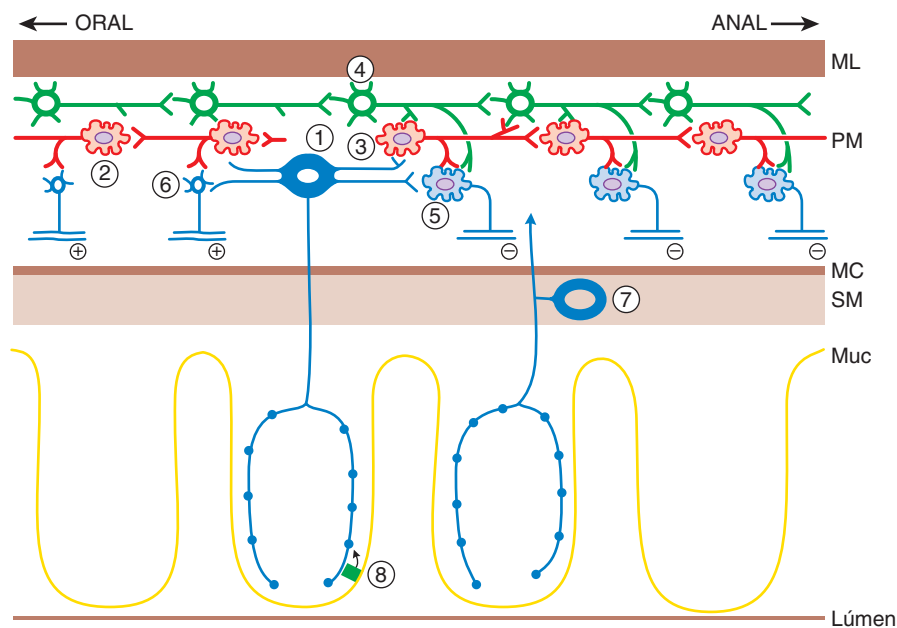


Figura 46-1 Rede neural que desencadeia e gera a resposta peristáltica. A estimulação da mucosa provoca a liberação de serotonina pelas células enterocromafins (8), que excitam os neurônios aferentes primários intrínsecos (1) que, por sua vez, comunicam-se com os interneurônios ascendentes (2) e descendentes (3) das vias reflexas locais. O reflexo resulta na contração do segmento oral *via* neurônio motor excitatório (6) e no relaxamento do segmento aboral *via* neurônio motor inibitório (5). Nessa figura, o complexo mioelétrico migratório (ver texto) está ilustrado como se fosse conduzido por uma cadeia diferente de interneurônios (4). Além disso, a figura ilustra outro neurônio aferente primário intrínseco com seu corpo celular na submucosa (7). PM, plexo mioentérico; MC, músculo circular; ML, músculo longitudinal; SM, submucosa; Muc, mucosa. (Adaptada segundo Kunze e Furness, 1999; com autorização de Annual Reviews. www.annualreviews.org).

ativador da adenililciclase (PHAAC), todos coexpressos em graus variáveis com a NO sintetase. Progresso substancial foi feito na elucidação do sensor da mucosa para iniciar o peristaltismo e outros reflexos. Células enterocromafins dispersas por todo o epitélio do intestino liberam serotonina (5-HT) para iniciar vários reflexos do intestino (Gershon e Tack, 2007) atuando localmente nos neurônios entéricos. A liberação excessiva de 5-HT da parede intestinal (p. ex., por fármacos quimioterápicos) provoca vômitos por ação da 5-HT em terminações vagais no intestino delgado proximal. Compostos que atuam no sistema 5-HT são moduladores importantes da motilidade, secreção e êmese.

Esse modelo de interação neural-muscular dentro do TGI é excessivamente simplificado e outros tipos celulares são importantes. Um deles é a célula intersticial de Cajal, que se encontra dispersa nas paredes do intestino e é responsável por estabelecer o ritmo elétrico e assim a frequência das contrações nas diversas regiões do trato intestinal. Essas células também traduzem ou modulam a comunicação neuronal excitatória e inibitória ao músculo liso (Ward e cols., 2004).

Acoplamento excitação-contração da musculatura lisa do trato GI

O controle da tensão do músculo liso gastrointestinal é determinado em grande parte pela concentração intracelular de Ca^{2+} . Em geral, existem dois tipos de acoplamento excitação-contração. Os receptores ionotrópicos podem mediar alterações do potencial da membrana que, por sua vez, ativam os canais de Ca^{2+} dependentes da voltagem para desencadear a entrada de Ca^{2+} (acoplamento eletromecânico); os receptores metabotrópicos ativam várias vias de transdução de sinais para liberarem Ca^{2+} das reservas intracelulares (acoplamento farmacomecânico). Também existem receptores

inibitórios no músculo liso, que geralmente atuam por meio da PKA e da PKG, cujas atividades como cinases podem causar hiperpolarização, redução do $[\text{Ca}^{2+}]$ citosólico e menor interação entre actina e miosina. Por exemplo, o NO pode causar relaxamento *via* ativação da guanililciclase (via do GMPc) e abrir vários tipos de canais de K^{+} .

REVISÃO DOS DISTÚRBIOS DA FUNÇÃO E DA MOTILIDADE INTESTINAIS

Os distúrbios da motilidade GI constituem um grupo complexo e heterogêneo de síndromes, cuja fisiopatologia não está totalmente esclarecida. Os distúrbios típicos da motilidade são acalasia do esôfago (redução do relaxamento do esfíncter esofágico inferior associado a uma anormalidade da peristalse do esôfago, que resultam em disfagia e regurgitação), gastroparesia (demora do esvaziamento gástrico) e as formas miopática e neuropática de dismotilidade intestinal, entre outros. Esses distúrbios podem ser congênitos, idiopáticos ou secundários a doenças sistêmicas (p. ex., diabetes melito ou esclerodermia). Tradicionalmente, esse termo também tem incluído (talvez inadequadamente) distúrbios —, como a síndrome do cólon irritável (SCI) e a dor torácica não cardíaca nos quais as anormalidades do processamento da dor ou da função sensorial podem ser mais importantes que quaisquer padrões motores associados. Para a maioria desses

distúrbios, o tratamento ainda é empírico e sintomático, o que reflete nossa ignorância quanto às anormalidades fisiopatológicas envolvidas.

AGENTES PROCINÉTICOS E OUTROS ESTIMULANTES DA CONTRATILIDADE GI

A ativação dos receptores muscarínicos, com os fármacos colinérgicos mais antigos (Capítulo 9) ou inibidores de AChE (Capítulo 10), não é uma abordagem muito eficaz ao tratamento dos distúrbios da motilidade GI porque esses fármacos acentuam as contrações de forma relativamente descoordenada que produz pouca ou nenhuma atividade propulsora efetiva. O uso dos fármacos colinérgicos é discutido em edições anteriores deste livro. Em contraste, os agentes *procinéticos* são fármacos que estimulam a motilidade GI coordenada e favorecem o trânsito do bolo alimentar no trato GI. Embora a ACh liberada pelos neurônios motores primários do plexo mioentérico seja o mediador imediato principal da contratilidade muscular, a maioria dos fármacos procinéticos úteis na clínica atua “antes” da ACh, nos locais receptores do próprio neurônio motor, ou ainda mais indiretamente nos neurônios ou células não neuronais situados uma ou duas posições distantes dele. Embora sejam diferentes quanto aos aspectos farmacológicos e químicos, esses fármacos parecem estimular a liberação do neurotransmissor excitatório na junção neuromuscular, sem interferir no padrão e no ritmo fisiológico normal da motilidade. Desse modo, fica mantida a coordenação das atividades dos diversos segmentos intestinais, necessária à propulsão do conteúdo intraluminal.

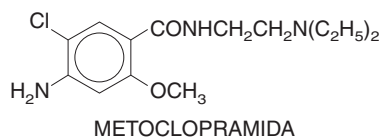
A seguir, analisaremos os fármacos utilizados clinicamente para alterar a motilidade GI.

Antagonistas dos receptores da dopamina

A dopamina (DA) está presente em quantidades significativas no trato GI e produz vários efeitos inibitórios na motilidade, incluindo redução das pressões do esfíncter esofágico inferior e intragástricas, efeitos que resultam aparentemente da supressão da liberação da ACh pelos neurônios motores mioentéricos e são mediados por receptores dopaminérgicos D_2 . Antagonizando o efeito inibidor da DA nos neurônios motores mioentéricos, os antagonistas dos receptores da DA são eficazes fármacos procinéticos; além disso têm a vantagem adicional de aliviar as náuseas e os vômitos por meio do antagonismo aos receptores dopaminérgicos na zona de gatilho dos quimiorreceptores. *Metoclopramida* e *domperidona* são exemplos de fármacos desse grupo.

Metoclopramida. Química, mecanismo de ação e propriedades farmacológicas. A metoclopramida e outras

benzamidas substituídas são derivadas do ácido *para*-aminobenzoico e estão relacionadas estruturalmente com a *procainamida*.



Os mecanismos de ação da metoclopramida são complexos e envolvem o agonismo dos receptores 5-HT₄, o antagonismo vagal e central dos receptores 5-HT₃ e, possivelmente, a sensibilização dos receptores muscarínicos dos músculos lisos, além do antagonismo dos receptores da DA. A metoclopramida é um dos mais antigos fármacos procinéticos verdadeiros e sua administração provoca contrações coordenadas que aceleram o trânsito. Os seus efeitos limitam-se em grande parte ao trato digestivo superior, onde ele aumenta o tônus do esfíncter esofágico inferior e estimula as contrações do antro gástrico e do intestino delgado. Apesar de ter efeitos *in vitro* na contratilidade da musculatura lisa do cólon, a metoclopramida não tem efeitos clinicamente significativos na motilidade do intestino grosso.

Farmacocinética. A metoclopramida é rapidamente absorvida depois da administração oral, submetida à sulfatação e conjugação com glicuronídeos no fígado e excretada principalmente na urina com meia-vida de 4-6 h. As concentrações máximas ocorrem 1 h depois da administração de uma única dose oral e a duração da ação estende-se por 1-2 h.

Uso terapêutico. A metoclopramida tem sido utilizada em pacientes com doença do refluxo gastroesofágico para conseguir alívio sintomático da esofagite associada, embora não seja capaz de curar a última complicação. A metoclopramida é nitidamente menos eficaz que os fármacos supressores ácidos modernos como os inibidores da bomba de prótons ou os antagonistas dos receptores histamínicos H_2 ; hoje raramente é utilizada com essa finalidade. Ela é indicada mais comumente para pacientes sintomáticos com gastroparesia, nos quais pode causar melhora branda a moderada no esvaziamento gástrico (Tonini e cols., 2004). A metoclopramida injetável é usada como medida coadjuvante em procedimentos clínicos ou diagnósticos como intubação intestinal ou radiografia contrastada do trato GI. Embora tenha sido utilizada em pacientes com íleo pós-operatório, sua capacidade de melhorar o trânsito dos pacientes com distúrbios da motilidade do intestino delgado parece ser limitada. *Em geral, a maior utilidade da metoclopramida é sua capacidade de aliviar as náuseas e os vômitos que geralmente acompanham as síndromes de dismotilidade do trato GI.* A metoclopramida também tem sido administrada para o tratamento de soluços persistentes, mas sua eficácia nesses casos é no mínimo questionável.

A metoclopramida está disponível em preparações orais (comprimidos e solução) e injetável para administração intravenosa ou intramuscular. A dose oral inicial habitual é de 10 mg administrados 30 min antes de cada refeição e ao deitar. O início da ação ocorre 30-60 min depois da dose oral. Nos pacientes com náuseas intensas, a dose inicial de 10 mg pode ser administrada por via intramuscular (início de ação em 10-15 min) ou intravenosa (início de ação em 1-3 min). Como profilaxia dos vômitos induzidos pela quimioterapia, a metoclopramida pode ser administrada em infusão de 1-2 mg/kg de massa corporal, lentamente por 15 min pelo menos, começando 30 min antes do início da quimioterapia e repetida a cada 2 h por duas dosificações e, então, cada 3 h, por três dosificações.

Efeitos adversos. Os efeitos adversos principais da metoclopramida são reações extrapiramidais semelhantes às observadas com as fenotiazinas (Capítulo 16). As distonias (que geralmente ocorrem logo depois da injeção intravenosa) e os sintomas parkinsonianos (que podem começar várias semanas depois do início do tratamento) em geral respondem ao tratamento com fármacos anticolinérgicos ou anti-histamínicos e são reversíveis com a interrupção do uso da metoclopramida. Discinesia tardia também pode ocorrer com o tratamento crônico (meses a anos) e pode ser reversível. Os efeitos extrapiramidais parecem ocorrer mais comumente em crianças e adultos jovens e com as doses mais altas. Como ocorre com outros antagonistas da DA, a metoclopramida também pode causar galactorreia decorrente do bloqueio do efeito inibitório da dopamina na secreção da prolactina, mas esse efeito adverso é relativamente incomum na prática clínica. Existem relatos ocasionais de metemoglobinemia em recém-nascidos prematuros e a termo tratados com metoclopramida.

Domperidona; antagonistas dos receptores D₂

Ao contrário da metoclopramida, a domperidona antagoniza principalmente o receptor dopaminérgico D₂, sem afetar significativamente os outros receptores. Esse fármaco não está disponível para uso clínico nos EUA, mas tem sido utilizado em outros países e mostra atividade procinética moderada em doses de 10-20 mg 3 vezes/dia. Embora não atravesse facilmente a barreira hematoencefálica a ponto de causar efeitos adversos extrapiramidais, a domperidona exerce efeitos nas estruturas do SNC que não possuem tal barreira, entre elas os centros que controlam os vômitos, a temperatura e a secreção de prolactina. Como ocorre com a metoclopramida, a domperidona não parece ter quaisquer efeitos significativos na motilidade do trato GI baixo. Outros antagonistas dos receptores D₂ estão sendo estudados como agentes procinéticos, incluindo a levossulpirida, que é o enantiômero levógiro da sulpirida.

Moduladores dos receptores da serotonina

A serotonina (5-HT) desempenha um papel importante nas funções motoras e secretoras normais do intestino (Gershon e Tack, 2007) (Capítulo 13). Na verdade, mais de 90% da quantidade total de 5-HT do corpo estão no trato GI. A célula enterocromafínica, uma célula especializada encontrada no epitélio que reveste a mucosa intestinal, produz a maior parte dessa 5-HT e libera rapidamente esse mediador em resposta aos estímulos químicos e mecânicos (p. ex., bolo alimentar; agentes nocivos como a cisplatina; algumas toxinas microbianas; agonistas dos receptores adrenérgicos, colinérgicos e purinérgicos). A 5-HT desencadeia o reflexo peristáltico (Figura 46-1) por meio da estimulação dos neurônios sensoriais intrínsecos do plexo mioentérico (via receptores 5-HT_{1P} e 5-HT₄), bem como dos neurônios sensoriais vagais e espinais extrínsecos (via receptores 5-HT₃). Além disso,

a estimulação dos neurônios aferentes intrínsecos da submucosa ativa os reflexos secretomotores que resultam na secreção epitelial. Os receptores da 5-HT também estão presentes em outros neurônios do sistema nervoso entérico, onde podem exercer efeitos estimuladores (5-HT₃ e 5-HT₄) ou inibidores (5-HT_{1A}). Além disso, a 5-HT também estimula a liberação de outros neurotransmissores, dependendo do subtipo de receptor. Desse modo, a estimulação dos receptores 5-HT₁ do fundo gástrico leva à liberação de óxido nítrico e reduz o tônus da musculatura lisa. A estimulação dos receptores 5-HT₄ dos neurônios motores excitatórios aumenta a liberação de ACh na junção neuromuscular, enquanto os receptores 5-HT₃ e 5-HT₄ facilitam a sinalização interneuronal. Durante o desenvolvimento embrionário, a 5-HT atua como fator neurotrófico para os neurônios entéricos via receptores 5-HT_{2B} e 5-HT₃.

A recaptação da serotonina pelos neurônios e pelas células epiteliais é mediada pelo mesmo transportador (SERT; Capítulos 5 e 13) de recaptação da 5-HT pelos neurônios serotoninérgicos do SNC. Por essa razão, tal recaptação também é bloqueada pelos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs, Capítulo 15), o que explica o efeito adverso comum de diarreia associada ao uso desses fármacos. A modulação de vários efeitos complexos e algumas vezes antagonísticos da 5-HT na função motora intestinal passou a ser uma estratégia significativa para o desenvolvimento de novos fármacos.

A disponibilidade de fármacos procinéticos serotoninérgicos nos últimos anos foi restringida devido aos graves eventos cardíacos. O maleato de tagaserode foi suspenso em 2007 e a cisaprida só é disponibilizada por meio de um protocolo restrito de investigação de fármacos. Um novo agonista de 5-HT₄, o prucaloprida foi aprovado para uso na Europa para o tratamento sintomático da constipação crônica em mulheres nas quais os laxantes não produziram o alívio adequado.

Cisaprida. A cisaprida é uma benzamida piperidinílica substituída (Figura 46-2), que parece estimular os receptores 5-HT₄ e aumentar a atividade da adenililciclase dentro dos neurônios. Esse fármaco também tem propriedades antagonistas fracas para os receptores 5-HT₃ e pode estimular diretamente os músculos lisos. A cisaprida era um agente procinético utilizado comumente, em especial no tratamento da doença do refluxo gastroesofágico e da gastroparesia. Entretanto, a cisaprida não está mais disponível nos EUA, em virtude do seu potencial de causar arritmias cardíacas graves e ocasionalmente fatais, incluindo taquicardia e fibrilação ventriculares e *torsade de pointes*. Tais arritmias são decorrentes do prolongamento do intervalo QT por meio de uma interação com as subunidades formadoras dos poros do canal de K⁺ HERG. Os canais de K⁺ HERG são responsáveis pela corrente retificadora tardia rápida de K⁺, que é importante para a repolarização normal dos ventrículos (Capítulo 29). As arritmias ventriculares induzidas pela cisaprida são observadas mais comumente quando o fármaco é associado a outros compostos que inibem a CYP3A4 (Capítulo 6); tais associações inibem o metabolismo da cisaprida e resultam em concentrações plasmáticas elevadas do fármaco. Devido a sua associação a

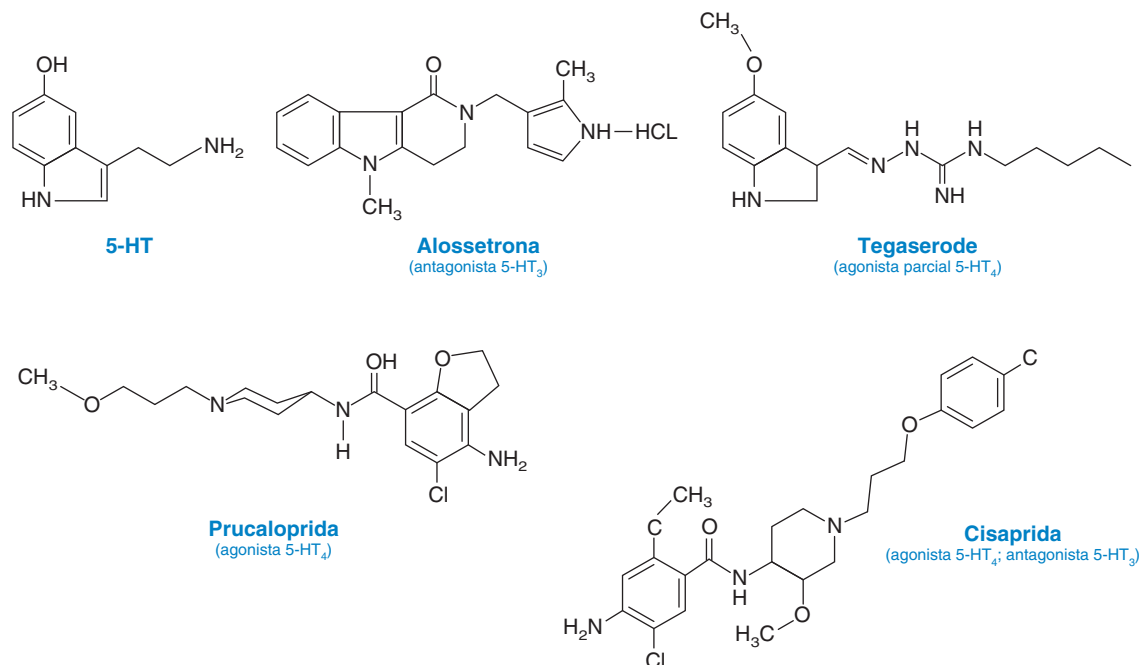


Figura 46-2 Ligandos dos receptores 5-HT₃ e 5-HT₄ que modulam a motilidade gastrointestinal.

arritmias ventriculares, a cisaprida está contraindicada para pacientes com história de intervalo QT prolongado, insuficiência renal, arritmias ventriculares, cardiopatia isquêmica, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência respiratória, distúrbios eletrolíticos não corrigidos (p. ex., hipopotassemia e hipomagnesemia), ou que estiverem usando fármacos que comprovadamente prolongam o intervalo QT. Hoje, a cisaprida pode ser conseguida apenas através de um programa experimental de acesso limitado para pacientes com DRGE, gastroparesia, pseudo-obstrução, constipação crônica grave refratária e intolerância neonatal a alimentação enteral que não responderam a todas as outras modalidades de tratamento e passaram por uma investigação diagnóstica detalhada, incluindo ECG.

A **prucaloprida** (Figura 46-2) é um derivado do benzo-furano e agonista específico dos receptores 5-HT₄, que facilita a neurotransmissão colinérgica. Esse fármaco atua em toda extensão do intestino aumentando o trânsito oral-cecal e o trânsito colônico sem afetar o esvaziamento gástrico em voluntários normais. Em pacientes com constipação idiopática crônica a prucaloprida melhorou o trânsito colônico e a frequência de evacuações. Administrada em doses de 2-4 mg, por via oral, 1 vez/dia ocorreu normalização significativa dos hábitos intestinais incluindo aumento da frequência e da consistência das fezes (Gale, 2009). Este fármaco recentemente foi aprovado na Europa para uso em mulheres com constipação crônica nas quais os laxantes falharam em produzir o devido alívio.

Motilídeos

Macrolídeos e eritromicina. A motilina, um hormônio peptídico de 22 aminoácidos encontrado nas células M do TGI e em algumas células enterocromafínicas do intestino delgado proximal, é um agente contrátil potente do TGI alto. Os níveis desse hormônio variam com a fase do complexo motor migratório e parecem ser responsáveis

pela amplificação, ou mesmo pela indução efetiva da atividade da fase III. Além disso, os receptores da motilina estão presentes nas células musculares lisas e nos neurônios entéricos. Os efeitos da motilina podem ser mimetizados pela eritromicina, uma descoberta motivada pela ocorrência frequente de efeitos adversos GI com o uso desse antibiótico. Essa propriedade é compartilhada em graus variáveis pelos outros antibióticos macrolídeos (Capítulo 55), inclusive oleandomicina, azitromicina e claritromicina. Além dos seus efeitos similares aos da motilina, que são mais pronunciados com doses mais altas (250-500 mg), a eritromicina em doses mais baixas (p. ex., 40-80 mg) também pode atuar por outros mecanismos pouco definidos, possivelmente envolvendo a facilitação colinérgica.

A eritromicina estimula a atividade dos complexos motores migratórios da fase III em cães e aumenta a contratilidade do músculo liso. Esse antibiótico exerce vários efeitos na motilidade GI anterior, aumentando a pressão esofágica distal e estimulando a contratilidade do estômago e do intestino delgado. Em contrapartida, tem pouco ou nenhum efeito na motilidade do intestino grosso. Em doses maiores que 3 mg/kg, pode causar um tipo de contração espástica no intestino delgado que resulta em cólicas, redução do trânsito e vômitos.

Uso terapêutico. O uso mais consagrado da eritromicina como fármaco procinético é em pacientes com gastroparesia diabética, nos quais ela pode melhorar o esvaziamento gástrico em pouco tempo. As contrações gástricas estimuladas pela eritromicina podem ser intensas e provocar o “derramamento” dos alimentos relativamente indigeridos no intestino delgado. Essa desvantagem potencial pode ser explorada clinicamente para eliminar do estômago os resíduos indigeríveis como tubos plásticos ou bezoares. Também existem

relatos informais de que a eritromicina pode ser benéfica para pacientes com dismotilidade do intestino delgado, como se observa na esclerodermia, no íleo paralítico ou na pseudo-obstrução. O desenvolvimento rápido de tolerância à eritromicina, possivelmente por dessensibilização dos receptores da motilina, assim como os efeitos indesejáveis do antibiótico (neste contexto) têm limitado o uso desse fármaco como procinético. Pesquisadores desenvolveram vários análogos sintéticos não antibióticos da eritromicina e análogos peptídicos da motilina; até hoje, os resultados das experiências clínicas têm sido desapontadores.

Para estimulação gástrica, a dosagem convencional de eritromicina é de 3 mg/kg por via intravenosa, ou 200-250 mg VO a cada 8 h. Para induzir estimulação do intestino delgado, doses menores (p. ex., 40 mg IV) podem ser mais úteis, porque as doses elevadas podem de fato retardar a motilidade desse órgão. Os riscos de intoxicação, colite pseudomembranosa e a indução de cepas bacterianas resistentes, entre outros, limita o uso da eritromicina a situações agudas ou para situações onde o paciente é resistente a outras medicações.

Agonistas de receptor da motilina. Vários fármacos foram desenvolvidos para o tratamento da gastroparesia diabética. No presente um macrólido não antibiótico, mitemcinal (GM-611), apresenta características promissoras para o tratamento da gastroparesia (Gale, 2009).

Fármacos diversos para estimular a motilidade

O hormônio do GI colecistocinina (CCK) é liberado pelo intestino em resposta às refeições e retarda o esvaziamento gástrico, causa contração da vesícula biliar, estimula a secreção de enzimas pancreáticas, aumenta a motilidade intestinal, promove saciedade entre outras ações. O octapeptídeo C-terminal da CCK, sincalida, é útil para estimular a vesícula biliar e/ou o pâncreas e também pode ser usado para acelerar o trânsito do bário através do intestino delgado para testes diagnósticos nestes órgãos. Este fármaco é administrado por via IV na dosagem de 0,02-0,04 µg/kg durante 30-60 s ou até 30-45 min dependendo do teste. O uso deste fármaco com frequência é acompanhado de náuseas e dor abdominal e, menos frequente, de tonturas. A preocupação no uso deste fármaco está relacionada com a expulsão de pequenos cálculos no ducto biliar ou cístico. A *dexloxiglumida* é um antagonista do receptor CCK₁ (ou CCK-A) que pode melhorar o esvaziamento gástrico e foi estudado na Europa para o tratamento da gastroparesia e da síndrome do cólon irritável com predomínio de constipação, mas também pode ter uso na intolerância alimentar de pacientes criticamente doentes. Alguns estudos também sugeriram que a clonidina seja eficaz nos pacientes com gastroparesia. O acetato de octreotida é um análogo da somatostatina, que também tem sido usado em alguns pacientes com dismotilidade intestinal.

Em alguns distúrbios da motilidade, o tratamento eficaz não requer necessariamente uma abordagem “neuroentérica”. Um desses exemplos é a doença do refluxo gastroesofágico. O refluxo ácido está associado ao relaxamento transitório do esfíncter esofágico inferior, que ocorre mesmo que o indivíduo não tenha deglutido. Como a secreção ácida acaba por lesar o esôfago, o tratamento mais eficaz para a doença do refluxo gastroesofágico ainda é a supressão da produção ácida do estômago (Capítulo 45). A metoclopramida ou a cisaprida não são particularmente eficazes na doença do refluxo gastroesofágico. Entretanto, uma nova abordagem sob investigação baseia-se na supressão dos relaxamentos transitórios do esfíncter esofágico inferior, como pode ser obtida pelos antagonistas do receptor CCK₁ (como a *dexloxiglumida*), pelos antagonistas do GABA (como o *baclofeno*) e pelos inibidores da síntese do NO.

Outros fármacos que suprimem a motilidade

Os relaxantes da musculatura lisa como os nitratos orgânicos e os antagonistas do canal de Ca²⁺ (Capítulos 27 e 28) geralmente proporcionam alívio temporário e parcial dos sintomas associados aos distúrbios da motilidade como a acalasia, na qual o esfíncter esofágico inferior não relaxa e provoca uma obstrução funcional à passagem dos alimentos e dificuldade grave para deglutir. Uma abordagem mais recente baseia-se no uso da *toxina botulínica* injetada diretamente dentro do esfíncter esofágico inferior por um endoscópio em doses de 80-100 unidades (Zhao e Pasricha, 2003). Esse agente potente inibe a liberação de ACh pelas terminações nervosas (Capítulos 11) e pode causar paralisia parcial da musculatura do esfíncter, com melhoras significativas dos sintomas e do esvaziamento esofágico. Entretanto, os efeitos da toxina botulínica desaparecem em alguns meses, o que requer injeções repetidas; também há o risco de difusão da toxina após a administração com grave risco à vida do paciente. As preparações de toxina botulínica são mais usadas em idosos e naqueles pacientes que apresentam outros riscos para a dilatação pneumática. Outras condições do trato GI nos quais a toxina botulínica A tem sido usada incluem gastroparesia, disfunção do esfíncter de Oddi e em fissuras anais, embora nenhum dado de ensaio clínico mostrem sua eficácia até o momento.

LAXANTES, CATÁRTICOS E TRATAMENTO CONTRA CONSTIPAÇÃO

Revisão dos fluxos de água e eletrólitos no trato GI.

A quantidade de líquidos é o determinante principal do volume e da consistência das fezes, normalmente a água constitui 70-85% da massa fecal total. O teor final de líquidos nas fezes depende de um equilíbrio entre a quantidade que entra no lúmen (ingestão e secreção de água e eletrólitos) e o volume que sai (absorção) ao longo de todo o trato GI. A tarefa diária do intestino é extrair água, minerais e nutrientes do conteúdo intraluminal, deixando passar uma quantidade manuseável de líquidos para a expulsão apropriada dos resíduos por meio do processo da defecação. Normalmente, ~ 8-9 L de líquidos entram diariamente no intestino delgado provenientes de fontes exógenas e endógenas (Figura 46-3). A absorção final da água ocorre no intestino delgado em resposta aos gradientes osmóticos que resultam da captação e da secreção de íons e da absorção dos nutrientes (principalmente açúcares e aminoácidos); apenas ~ 1-1,5 L atravessam a valva ileocecal. Em seguida, o intestino grosso extrai a maior parte dos líquidos restantes e deixa diariamente ~ 100 mL de água fecal.

Em condições normais, essas quantidades encontram-se perfeitamente dentro da faixa da capacidade absorptiva total do intestino delgado (~ 16 L) e do cólon (4-5 L). Mecanismos neuro-humorais, patógenos e fármacos podem alterar esses processos e causar alterações na secreção ou absorção de líquidos pelo epitélio intestinal. Os distúrbios da motilidade também contribuem globalmente para esse processo, tendo em vista que o grau de absorção varia com o tempo de trânsito. Com a redução da motilidade e a remoção excessiva de

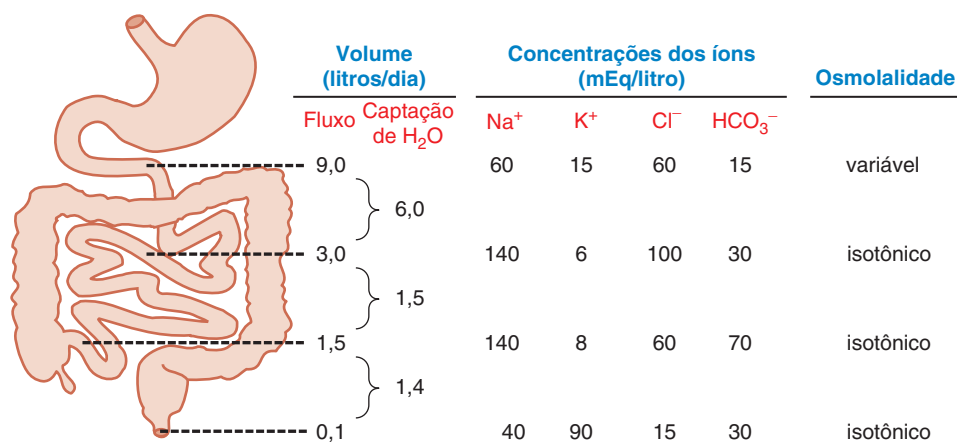


Figura 46-3 Volume aproximado e composição dos líquidos que passam diariamente pelos intestinos delgado e grosso. Dos 9 litros de líquidos ofertados diariamente ao intestino delgado, 2 provêm da dieta e 7 são originados das secreções (salivares, gástricas, pancreáticas e biliares). A capacidade absorptiva do intestino grosso é de 4-5 L/dia.

líquidos, as fezes podem ficar endurecidas e impactadas levando à constipação. Quando a capacidade de absorção de líquidos do cólon é suplantada, o indivíduo apresenta diarreia.

Constipação: princípios gerais da fisiopatologia e do tratamento.

As definições científicas baseiam-se principalmente no número de evacuações e a maioria das pesquisas evidenciou que, com a dieta ocidental, a frequência normal das evacuações é de pelo menos 3 vezes/semana. Entretanto, os pacientes empregam a expressão constipação não apenas para descrever a redução da frequência, como também para a dificuldade de iniciar ou evacuar, a eliminação de fezes duras ou pequenas, ou a sensação de evacuação incompleta. Nas respostas aos formulários de pesquisa, 25% da população dos EUA, principalmente mulheres e indivíduos idosos, relatavam ter constipação. Um estudo dos hábitos intestinais dos adultos nos EUA mostrou que 18% dos entrevistados usavam laxantes pelo menos 1 vez por mês, mas quase um terço dos usuários não tinha constipação. Anualmente, ~ 2,5 milhões de consultas médicas são motivadas por essa queixa.

A constipação tem muitas causas reversíveis ou secundárias, inclusive baixa ingestão de fibras dietéticas, fármacos, problemas hormonais, distúrbios neurogênicos e doenças sistêmicas. Na maioria dos casos de constipação crônica não foi encontrada uma causa específica. Até 60% dos pacientes que se apresentam com constipação têm trânsito colônico normal. Esses indivíduos têm síndrome do cólon irritável (SCI) ou definem constipação por outros parâmetros diferentes da frequência das evacuações (p. ex., alterações da consistência, esforço excessivo ou sensação de evacuação incompleta). Nos demais casos, geralmente são realizadas tentativas de classificar a fisiopatologia subjacente como um distúrbio com trânsito colônico lento em virtude de alguma anormalidade primária da motilidade do cólon ou, menos comumente, como um distúrbio isolado da defecação ou evacuação (anormalidade de saída) causado pela disfunção do aparelho neuromuscular da região anorretal. A motilidade do intestino grosso é responsável pela mistura do conteúdo intraluminal para facilitar a absorção da água e pela transferência desse material dos segmentos proximais aos distais por meio de contrações propulsoras. A mistura no cólon é conseguida por um mecanismo semelhante ao que se observa no intestino delgado: por meio de contrações estacionárias (não

propulsoras) de curta ou longa duração. As contrações propulsoras do intestino grosso incluem contrações migratórias gigantes, também conhecidas como ações ou movimentos em massa do cólon, que se propagam em direção distal por longos períodos e provocam a transferência da massa fecal do cólon direito para o esquerdo, com uma frequência de 1 ou 2 vezes/dia. Desse modo, os distúrbios da motilidade podem ter efeitos complexos na movimentação intestinal. A “motilidade reduzida” do tipo ação em massa e a “motilidade aumentada” do tipo não propulsor podem causar constipação. Em alguns pacientes, geralmente não é possível determinar o fator predominante. Por essa razão, a abordagem farmacológica à constipação ainda é empírica e baseia-se na maioria dos casos em princípios inespecíficos.

Em muitos casos, a constipação pode ser corrigida com uma dieta rica em fibras (20-35 g/dia), pela ingestão adequada de líquidos, pelos hábitos intestinais e treinamentos apropriados e evitando fármacos que a causam. Entretanto, a associação entre constipação e ingestão de líquidos ou exercícios não foi investigada cientificamente. A constipação causada por fármacos pode ser corrigida pelo uso de outras substâncias quando for possível, ou pelos ajustes da dose. Se as medidas não farmacológicas isoladamente não forem suficientes ou praticáveis (p. ex., devido a idade avançada ou fraqueza), elas podem ser suplementadas com fármacos formadores do bolo fecal ou laxantes osmóticos. Quando forem usados laxantes estimulantes, devem ser administrados na menor dose eficaz e pelo menor tempo possível para evitar abuso. Além de perpetuar a dependência dos fármacos, o hábito de usar laxantes pode levar à perda excessiva de água e eletrólitos; se a depleção de volume for grave, o cliente pode ter aldosteronismo secundário. Existem relatos de esteatorreia, enteropatia com perda proteica e hipoalbuminemia e osteomalacia decorrente de perda excessiva de cálcio nas fezes.

Além do tratamento da constipação, os laxantes comumente são administrados antes de procedimentos

cirúrgicos, radiológicos e endoscópicos quando é necessário esvaziar o intestino grosso.

Os termos *laxantes*, *catárticos*, *purgantes*, *laxativos* e *evacuantes* frequentemente são utilizados como sinônimos. Entretanto, há uma diferença entre *laxação* (evacuação do material fecal formado no reto) e *catarse* (evacuação do material fecal não formado, geralmente na forma líquida, de todo o intestino grosso). Os fármacos usados mais comumente produzem laxação, mas alguns são realmente catárticos que funcionam como laxantes em doses baixas.

Em geral, os laxantes podem atuar pelos seguintes mecanismos: (1) aumentar a retenção dos líquidos intraluminais por mecanismos hidrofílicos ou osmóticos; (2) redução da absorção global de líquidos por ações no transporte de líquidos e eletrólitos nos intestinos delgado e grosso; ou (3) alteração da motilidade por inibição das contrações segmentares (não propulsoras) ou estimulação das contrações propulsoras. Com base em suas ações, os laxantes podem ser classificados como se observa na Tabela 46-1; a Tabela 46-2 descreve seus efeitos conhecidos na motilidade e na secreção. Entretanto, estudos indicam que há superposição significativa entre essas categorias tradicionais. Vários laxantes, tanto os agentes osmóticos quanto os estimulantes, aumentam a atividade da NO sintetase e a biossíntese do fator de ativação plaquetária no intestino. O fator de ativação plaquetária é um mediador pró-inflamatório fosfolipídico, que estimula a secreção colônica e a motilidade GI (Izzo e cols., 1998). O óxido nítrico também estimula a secreção intestinal e inibe as contrações segmentares do cólon, causando laxação. Os fármacos que reduzem a expressão da NO sintetase ou sua atividade podem evitar os efeitos laxantes do óleo de ricino, da cáscara-sagrada e do bisacodil, mas não da sena, bem como do sulfato de magnésio.

Tabela 46-1	
Classificação dos laxantes	
1. Fármacos ativos no lúmen intestinal	Coloides hidrofílicos; fármacos formadores do bolo fecal (farelo de cereais, psílio etc.) Fármacos osmóticos (sais inorgânicos ou açúcares não absorvíveis) Fármacos umectantes (surfactantes) e emolientes fecais (docusato, óleo mineral)
2. Estimulantes ou irritantes inespecíficos (com efeitos na secreção de líquidos e na motilidade)	Difenilmetanos (bisacodil) Antraquinonas (sena e cáscara) Óleo de ricino
3. Fármacos procinéticos (atuam principalmente na motilidade)	Agonistas do receptor 5-HT ₄ Antagonistas dos receptores da dopamina Motilídeos (eritromicina)

Outra forma de classificar os laxantes é tomar como base o padrão dos efeitos induzidos com as doses clínicas convencionais (Tabela 46-3).

Fibras da dieta e suplementos

Em condições normais, o volume, a consistência e a hidratação das fezes dependem do teor de fibras da dieta. A definição de fibra é a parte do alimento que resiste à digestão enzimática e chega ao intestino grosso praticamente inalterada. As bactérias do cólon fermentam as fibras em graus variáveis, dependendo de sua composição química e hidrossolubilidade. A fermentação das fibras exerce dois efeitos importantes:

Tabela 46-2					
Resumo dos efeitos de alguns laxantes na função intestinal					
FÁRMACO	INTESTINO DELGADO		CÓLON		
	TEMPO DE TRÂNSITO	CONTRAÇÕES MISTURADORAS	CONTRAÇÕES PROPULSORAS	AÇÕES EM MASSA	ÁGUA FECAL
Fibra dietética	↓	?	↑	?	↑
Magnésio	↓	—	↑	↑	↑↑
Lactulose	↓	?	?	?	↑↑
Metoclopramida	↓	?	↑	?	—
Cisaprida	↓	?	↑	?	↑
Eritromicina	↓	?	?	?	?
Naloxona	↓	↓	—	—	↑
Antraquinonas	↓	↓	↑	↑	↑↑
Difenilmetanos	↓	↓	↑	↑	↑↑
Docusatos	—	?	?	?	—

↑, aumento; ↓, redução; ?, dado indisponível; —, nenhum efeito nessa variável. Modificado de Kreek, 1994; com autorização. <http://lww.com>.

Tabela 46-3

Classificação e comparação dos laxantes mais importantes

EFEITO LAXATIVO E LATÊNCIA NA DOSE CLÍNICA HABITUAL

AMOLECIMENTO DAS FEZES, 1-3 DIAS	FEZES MOLES OU SEMILÍQUIDAS, 6-8 H	EVACUAÇÃO LÍQUIDA, 1-3 H
Laxantes formadores de volume Farelo de cereais Preparações de psílio Metilcelulose Policarbofila cálcica	Laxantes estimulantes Derivados do difenilmetano Bisacodil	Laxantes osmóticos^a Fosfatos de sódio Sulfato de magnésio Leite de magnésia Citrato de magnésio
Laxantes surfactantes Docusatos Poloxâmeros Lactulose	Derivados da antraquinona Sena Cáscara-sagrada	Óleo de rícino

^aUtilizados em doses altas para obter efeito catártico rápido e em doses mais baixas para exercer efeito laxativo.

- forma ácidos graxos de cadeias curtas, que atuam como fatores tróficos no epitélio do intestino grosso; e
- aumenta as contagens de bactérias.

Embora a fermentação das fibras geralmente reduza a quantidade de água das fezes, os ácidos graxos de cadeia curta também exercem um efeito procinético e as contagens aumentadas de bactérias podem contribuir para a ampliação do volume fecal. Já a fibra que não é fermentada pode atrair água e aumentar o volume das fezes. Desse modo, o efeito final nas evacuações varia com as diferentes composições das fibras dietéticas (Tabela 46-4). Em geral, as fibras insolúveis e pouco fermentáveis, como a lignina, são mais eficazes para aumentar o volume fecal e o trânsito intestinal.

O farelo, o resíduo formado quando a farinha é produzida a partir de grãos de cereais, contém mais de 40% de fibras dietéticas. O farelo de trigo com seu alto teor de lignina é mais eficaz para aumentar o peso fecal. As frutas e os vegetais contêm mais *pectinas* e *hemiceluloses*, que são mais facilmente fermentáveis e exercem menos efeitos no trânsito intestinal. A casca do psílio derivada das sementes da erva plantago (*Plantago ovata*; também conhecida como ispagula ou isabgol em muitas partes do mundo) é um dos componentes de vários produtos comerciais contra a constipação. A casca do psílio contém um muciloide hidrofílico que sofre fermentação significativa no intestino grosso e aumenta a massa bacteriana do cólon. A dose habitual é de 2,5-4 g (1-3 colheres de sopa em 250 mL de suco de frutas), que pode ser aumentada até obter o efeito desejado. Também existem várias celuloses semissintéticas —, como, por exemplo, *metilcelulose* e a resina hidrofílica *policarbofila cálcica*, um polímero da resina ácida acrílica. Esses compostos pouco fermentáveis absorvem água e aumentam o volume fecal. O extrato de malte, um extrato obtido de grãos de cevada, contém pequenas quantidades de carboidratos poliméricos, proteínas, eletrólitos e vitaminas e é outro produto formador de volume, administrado por via oral.

A ingestão de fibras está contraindicada para pacientes com sintomas obstrutivos e naqueles com megacólon ou megarreto. A impação fecal deve ser tratada antes de se iniciar a suplementação

com fibras. A distensão abdominal (timpanismo) é o efeito adverso mais comum dos produtos contendo fibras solúveis (talvez devido à fermentação colônica), mas em geral diminui com o tempo. As preparações de policarbofila cálcica liberam Ca^{2+} no trato GI, portanto, devem ser evitadas nos pacientes que precisam limitar a ingestão de cálcio ou que estejam usando tetraciclina. Os laxantes de volume que não contêm açúcares podem ter aspartamo e estão contraindicados aos pacientes com fenilcetonúria. Existem casos relatados de reações alérgicas ao psílio.

Agentes osmoticamente ativos

Laxantes salinos. Os laxantes que contêm cátions magnésio ou ânions fosfato geralmente são conhecidos como *laxantes salinos*: sulfato de magnésio, hidróxido de magnésio, citrato de magnésio ou fosfato de sódio. Aparentemente, a ação catártica desses fármacos resulta da retenção de água mediada osmoticamente, que em seguida estimula a peristalse. Outros mecanismos podem contribuir para seus efeitos, inclusive a produção de mediadores inflamatórios. Os laxantes que contêm magnésio podem estimular a liberação de colecistocinina, que resulta no acúmulo intraluminal de líquidos e eletrólitos e aumenta a motilidade intestinal. Alguns estudos estimaram que para cada mEq adicional de Mg^{2+} no lúmen intestinal, o peso fecal aumenta ~ 7 g. A dose habitual dos sais de magnésio contém 40-120 mEq de Mg^{2+} e forma 300-600 mL de fezes em 6 h. O paladar intensamente amargo de algumas preparações pode provocar náuseas, mas pode ser atenuado pelo acréscimo em sucos de frutas.

Os sais de fosfato são mais bem absorvidos que os compostos à base de magnésio, razão pela qual precisam ser administrados em doses maiores para induzir catarse. A preparação de fosfato de sódio utilizada mais comumente é uma solução oral ou comprimidos orais. Produtos de venda livre para uso oral a base de fosfato de sódio para “limpeza intestinal” foram retirados do mercado em 2008 seguindo a determinação do FDA de que só produtos sujeitos a

Tabela 46-4

Propriedades das fibras dietéticas

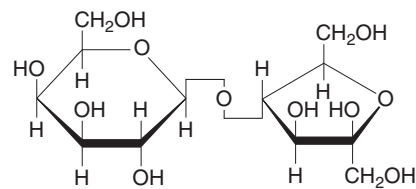
TIPO DE FIBRA	HIDROSSOLU-BILIDADE	% DE FERMENTAÇÃO
Não polissacarídeos		
Lignina	Baixa	0
Celulose	Baixa	15
Polissacarídeos que não a celulose		
Hemicelulose	Boa	56-87
Mucilagens e gomas	Boa	85-95
Pectinas	Boa	90-95

prescrição devem ser disponíveis para este propósito. Para diminuir a possibilidade de nefropatias agudas por fosfato, os fosfatos orais devem ser evitados em pacientes sob risco (idosos, pacientes com patologias intestinais conhecidas ou disfunções renais, pacientes sob tratamento com inibidores de ECA, bloqueadores de receptor de angiotensina ou AINEs) e o regime de duas doses deve ser fracionada uniformemente, sendo a primeira ingerida na noite prévia ao exame e a segunda iniciada 3-5 h antes do exame. A ingestão adequada de líquidos (1-3 L) é essencial a todos os esquemas orais de fosfato de sódio usados na preparação do cólon.

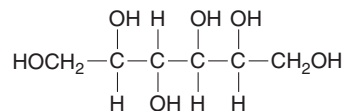
As preparações contendo magnésio e fosfato devem ser administradas com cautela ou evitadas em pacientes com insuficiência renal, doença cardíaca ou distúrbios eletrolíticos pré-existent, assim como nos pacientes sob tratamento com diuréticos. Os pacientes que ingerem mais de 45 mL de fosfato de sódio por via oral, conforme é prescrito para a preparação intestinal, podem ter distúrbios eletrolíticos que os tornam suscetíveis a desenvolver sinais e sintomas de desidratação, insuficiência renal, acidose metabólica e tetania associada à hipocalcemia e podem mesmo evoluir para o óbito naqueles mais vulneráveis.

Açúcares e alcoóis indigeríveis. A *lactulose* é um dissacarídeo sintético formado por galactose e frutose, que resiste à atividade das dissacaridases intestinais. Esse e outros açúcares não absorvíveis como o *sorbitol* e o *manitol* são hidrolisados no intestino grosso em ácidos graxos de cadeia curta, que estimulam a motilidade propulsora do cólon por atraírem osmoticamente a água para o lúmen intestinal. O sorbitol e a lactulose são igualmente eficazes no tratamento da constipação causada pelos opioides e pela vincristina; da constipação dos pacientes idosos e da constipação crônica idiopática.

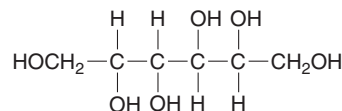
Esses açúcares estão disponíveis em soluções a 70%, que devem ser administradas em doses de 15-30 mL à noite, com aumentos das doses até 60 mL/dia em doses fracionadas, de acordo com a necessidade. O início dos efeitos pode demorar 24-48 h depois da primeira dose. Desconforto ou distensão abdominal e flatulência são relativamente comuns nos primeiros dias de tratamento, mas em geral regredem com a manutenção do uso. Alguns pacientes não apreciam o paladar adocicado das preparações e sua diluição com água ou a administração do fármaco com sucos de frutas pode dissimular o paladar.



LACTULOSE



SORBITOL



MANITOL

A lactulose também é utilizada para tratar encefalopatia hepática. Os pacientes com doença hepática grave têm menos capacidade de decompor a amônia formada no intestino grosso, onde ela é produzida pelo metabolismo bacteriano da ureia fecal. A redução do pH intraluminal que acompanha a hidrólise dos ácidos graxos de cadeia curta no intestino grosso resulta na “retenção” da amônia por sua conversão em íon amônio polar. Somado ao aumento do trânsito colônico, esse tratamento reduz significativamente os níveis de amônia circulante. Nesses casos, o objetivo terapêutico é administrar quantidades suficientes de lactulose (geralmente 20-30 g 3-4 vezes/dia) para produzir 2 ou 3 evacuações moles por dia, com pH entre 5 e 5,5.

Soluções eletrolíticas de polietilenoglicol. Os polietilenoglicóis de cadeia longa (PEG; pesos moleculares de ~ 3.350 Da) não são bem absorvidos e as soluções de PEG ficam retidas no lúmen intestinal em virtude da sua natureza altamente osmótica. Quando são administradas em grande volume, as soluções aquosas dos PEG com eletrólitos provocam catarse eficaz e substituíram o fosfato de sódio oral como a preparação mais utilizada para limpeza do cólon antes de procedimentos radiológicos, cirúrgicos e endoscópicos. Em geral 240 mL dessa solução são ingeridos a cada 10 min até o total de 4 L ou que o efluente retal seja límpido. Para evitar a passagem de íons através da parede intestinal, essas preparações contêm uma mistura isotônica de sulfato de sódio, bicarbonato de sódio, cloreto de sódio e cloreto de potássio. A atividade osmótica das moléculas do PEG retém mais água e a concentração eletrolítica assegura pouca ou nenhuma transferência iônica.

Os PEG (sem eletrólitos) estão sendo utilizados com frequência crescente em doses menores (250-500 mL/dia) como tratamentos da constipação em casos difíceis. Hoje existe uma preparação em pó de polietilenoglicol 3.350 disponível para o tratamento a curto prazo (até 2 semanas) da constipação ocasional, embora esse fármaco tenha sido prescrito sem riscos por períodos mais longos na prática clínica. A dose habitual é de 17 g do pó por dia, diluídos em

250 mL de água. Essa preparação não contém eletrólitos e, por essa razão, volumes maiores podem provocar desvios iônicos. Como ocorre com outros laxantes, o uso prolongado, frequente ou excessivo pode causar dependência ou distúrbios eletrolíticos.

Agentes umectantes e emolientes fecais

Os sais de docusato são surfactantes aniônicos que reduzem a tensão superficial das fezes com o objetivo de facilitar a mistura das substâncias aquosas e gordurosas, amolecer as fezes e permitir a evacuação mais fácil. Entretanto, esses compostos também estimulam a secreção intestinal de líquidos e eletrólitos (possivelmente por aumentarem o nível de AMP cíclico na mucosa) e alteram a permeabilidade da mucosa intestinal. O *docusato sódico* (sulfossuccinato de dioctil sódico) e o *docusato cálcico* (sulfossuccinato de dioctil cálcico) estão disponíveis em várias preparações. Apesar do seu uso generalizado, esses fármacos têm eficácia questionável ou nula na maioria dos casos de constipação.

O óleo mineral é uma mistura de hidrocarbonetos alifáticos retirados da vaselina. O óleo é indigerível e absorvido apenas em pequenas quantidades. Quando o óleo mineral é administrado por via oral durante 2 ou 3 dias, ele penetra e amacia as fezes, podendo interferir na reabsorção da água. Os efeitos adversos do óleo mineral impedem sua utilização prolongada e incluem: interferência na absorção de substâncias lipossolúveis (como as vitaminas); desenvolvimento de reações de corpo estranho na mucosa intestinal e em outros tecidos; e eliminação do óleo pelo esfíncter anal. Complicações raras como pneumonite lipóidica decorrente da aspiração também podem ocorrer, razão pela qual o óleo mineral “pesado” não deve ser ingerido ao deitar e o óleo mineral “leve” (tópico) jamais deve ser administrado por via oral.

Laxantes estimulantes (irritantes)

Os laxantes estimulantes exercem efeitos diretos nos enterócitos, nos neurônios intestinais e na musculatura lisa do TGI. Esses fármacos provavelmente induzem inflamação branda e limitada dos intestinos delgado e grosso, o que promove o acúmulo de água e eletrólitos e estimula a motilidade intestinal. O mecanismo de ação proposto inclui a ativação da via das prostaglandinas-AMP cíclico e do NO-GMP cíclico; a produção do fator de ativação plaquetária (ver parágrafos anteriores); e, talvez, a inibição da Na^+, K^+ -ATPase. Nesse grupo, estão incluídos os derivados do difenilmetano, as antraquinonas e o ácido ricinoleico.

Derivados do difenilmetano. O *bisacodil* é o único derivado do difenilmetano disponível nos EUA, sendo comercializado como comprimido regular e de revestimento entérico e como supositório para aplicação retal.

A dose oral diária habitual do bisacodil é de 10-15 mg para adultos e 5-10 mg para crianças de 6-12 anos. A ativação do fármaco depende da hidrólise por esterases endógenas existentes no

intestino, razão pela qual os efeitos laxantes induzidos depois da administração de uma dose oral geralmente não começam antes de passadas 6 h; administrado ao deitar, exerce seu efeito na manhã seguinte. Os supositórios atuam muito mais rapidamente, ou seja, em 30-60 min. Em virtude da possibilidade de provocar disfunção atônica do cólon, o bisacodil não deve ser utilizado por mais de 10 dias consecutivos.

O bisacodil é excretado principalmente nas fezes, mas ~ 5% são absorvidos e eliminados na urina na forma conjugada a um glicuronídeo. Dosagens excessivas podem causar catarse e distúrbios hidreletrolíticos. Os difenilmetanos podem lesar a mucosa e desencadear uma resposta inflamatória nos intestinos delgado e grosso. Para evitar que o fármaco seja ativado no estômago e provoque irritação gástrica e cólicas, os pacientes devem deglutir os comprimidos sem mastigar ou triturar e devem evitar a ingestão de leite ou antiácidos na primeira hora depois do uso de bisacodil.

A fenoltaleína era um dos laxantes mais populares, mas foi retirada do mercado dos EUA em virtude da sua carcinogenicidade potencial. A oxifenissatina também é um fármaco antigo, que foi retirado porque causava hepatotoxicidade. O picossulfato de sódio é um derivado do difenilmetano amplamente utilizado fora dos EUA. Esse composto é hidrolisado pelas bactérias do intestino grosso em sua forma ativa e, desse modo, atua localmente apenas no cólon. As doses eficazes dos derivados do difenilmetano variam em até 4-8 vezes nos diversos pacientes. Por essa razão, as doses recomendadas podem ser ineficazes em alguns casos, mas podem causar cólicas e secreções líquidas excessivas em outros pacientes.

Laxantes antraquinônicos. Esses derivados das plantas como aloé, cáscara-sagrada e sena compartilham um núcleo antracênico tricíclico modificado por grupos hidroxila, metila ou carboxila para formar monoantronas como frângula e *rhein*. As monoantronas causam irritação da mucosa oral; contudo, o processo de envelhecimento ou desidratação transforma esses compostos em formas diméricas (diantronas) ou glicosídicas mais inócuas. Esse processo é revertido pela ação bacteriana no cólon para gerar as formas ativas.

A sena é obtida das folhas secas das vagens da *Cassia acutifolia* ou *Cassia angustifolia* e contém os glicosídeos diantrônicos do *rhein*, *senosídeos A e B*. A *Cascara sagrada* (“cáscara-sagrada”) é retirada da casca do espinheiro cervical e contém os glicosídeos *barbaloina* e *crisaloína*, o primeiro glicosídeo também está presente no aloé. O ruibarbo também produz compostos de antraquinona e tem sido usado como laxante. As antraquinonas também podem ser sintetizadas; contudo, a monoantrona sintética conhecida como *dantrona* foi retirada do mercado nos EUA suspeita de ser carcinogênica. Além disso, todos os produtos com aloé e cáscara-sagrada vendidos como laxantes foram classificados em “não reconhecidos como seguros e eficazes, para uso livre” pelo FDA, devido a falta de informações científicas sobre o potencial de carcinogenicidade.

Embora estes componentes possam ser comercializados sem prescrição nos EUA, legalmente não podem ser indicados para uso como laxantes. Este posicionamento é prudente sob o aspecto médico, mas pode

provocar saudade dos tempos passados, em Joyceans*, que recordam que a *Cáscara-sagrada, the sacred bar*, funcionou bem para Leopold Bloom, em Dublin, em 16 de junho de 1904:

“Midway, his last resistance yielding, he allowed his bowels to ease themselves quietly as he read, reading still patiently that slight constipation of yesterday quite gone. Hope its not too big to bring on piles again. No, just right. So. Ah! Costive one tabloid of cascara sagrada. Life might be so.” (Joyce, 1922).

Os laxantes de antraquinonas podem causar contrações migratórias gigantes no cólon e induzir a secreção de água e eletrólitos. Esses compostos não são bem absorvidos pelo intestino delgado, mas como dependem da ativação no intestino grosso, o efeito laxante inicia apenas 6-12 h depois da ingestão. Os compostos ativos são absorvidos em quantidades variáveis no intestino grosso e excretados na bile, na saliva, no leite e na urina.

Os efeitos adversos devido ao uso prolongado desses fármacos têm limitado sua utilização. A pigmentação melanótica da mucosa do cólon (*melanose colônica*) foi observada em pacientes que usaram laxantes de antraquinona por períodos longos (no mínimo, 4-9 meses). Histologicamente, essa condição é causada pela presença de macrófagos repletos de pigmentos dentro da lâmina própria. A melanose é benigna e reversível depois da interrupção do tratamento com laxante. Esses fármacos também foram associados ao desenvolvimento do “cólon catártico”, que pode ser detectado em pacientes (geralmente mulheres) com história longa (em geral, vários anos) de abuso dos laxantes. Independentemente da possibilidade de demonstrar uma relação etiológica inequívoca entre o uso desses laxantes e a patologia do cólon, está claro que eles não devem ser recomendados para uso crônico ou prolongado.

Óleo de ricino. A maldição das crianças desde o tempo do Egito antigo, o óleo de ricino é derivado das sementes da mamona (*Ricinus communis*). O óleo de ricino é fonte de uma proteína extremamente tóxica, a *ricina*, assim como o óleo (basicamente triglicerídeo do ácido ricinoleico). Sob ação das lipases do intestino delgado, o triglicerídeo é hidrolisado em glicerol e ácido ricinoleico, composto ativo que atua principalmente no intestino delgado estimulando a secreção de líquidos e eletrólitos e acelerando o trânsito intestinal. Quando é ingerido em jejum, volumes de apenas 4 mL do óleo de ricino podem ter efeito laxante em 1-3 h; contudo, a dose habitual para obter um efeito catártico varia de 15-60 mL para adultos. Em virtude de seu gosto desagradável e seus efeitos tóxicos potenciais no epitélio intestinal e nos neurônios entéricos, o óleo de ricino raramente é recomendado hoje.

Agentes procinéticos e outros fármacos usados no tratamento da constipação

Embora vários fármacos descritos antes estimulem a motilidade, seus mecanismos de ação são indiretos ou

inespecíficos. O termo procinético geralmente é reservado para os fármacos que aumentam o trânsito GI por meio da interação com receptores específicos envolvidos na regulação da motilidade.

Novos fármacos, como o potente agonista dos receptores 5-HT₄ prucaloprida, podem ser úteis no tratamento da constipação crônica. Outro fármaco potencialmente útil é o misoprostol, um análogo sintético das prostaglandinas utilizado principalmente para evitar úlceras gástricas causadas pelo uso de AINEs (Capítulos 34 e 45). As prostaglandinas podem estimular as contrações do intestino grosso, principalmente do cólon descendente, o que pode explicar a diarreia que limita a utilização do misoprostol como gastroprotetor. Mas esse efeito adverso pode ser usado com finalidades terapêuticas em pacientes com constipação intratável. Observou-se que a colchicina, um inibidor da formação dos microtúbulos usado no tratamento da gota (Capítulo 34), também é eficaz contra a constipação (mecanismo desconhecido), mas sua toxicidade tem limitado sua utilização generalizada. Recentemente foi mostrado que um agente biológico novo conhecido como neurotrofina 3 (NT-3) consegue regularizar a frequência, melhorar a consistência das evacuações e diminuir o esforço necessário, também por mecanismos de ação desconhecidos.

Um novo desenvolvimento para tratar a constipação é a introdução de fármacos que aumentam a secreção de líquidos atuando localmente em canais iônicos no epitélio do cólon e promovem a secreção. A lubiprostona é um prostanoide ativador de canais de Cl⁻ que parece ligar-se aos receptores EP₄ ligados a ativação da adenililciclase e aumenta a condutância apical ao Cl⁻; a identidade do(s) canal(ais) de Cl⁻ envolvidos não é certa, sendo possíveis CFTR e CIC-2. A lubiprostona foi introduzida recentemente para o tratamento de constipação crônica em adultos e síndrome do intestino irritável com constipação (SII-C) na mulher adulta. O fármaco aumenta a frequência ativando a motilidade por via reflexa. A dose de 8 µg 2 vezes/dia é eficaz na SII-C, embora doses maiores (24 µg, 2 vezes/dia) sejam usadas na constipação crônica. O fármaco é pouco biodisponível e atua somente no lúmen do intestino. Os efeitos adversos da lubiprostona incluem náuseas, cefaleia, diarreia, reações alérgicas e dispneia.

Outra classe de fármaco secretor é representada pelo linaclotida, um peptídeo de 14 aminoácidos agonista da guanilatociclase C que estimula secreção e motilidade. Este fármaco se mostra promissor no tratamento da SII-C e constipação crônica e parece ter poucos efeitos adversos graves (Gale, 2009). Trabalhos recentes em roedores sugeriram que também pode ser antinociceptivo, reduzindo a dor visceral (Eutamene e cols., 2009), um fator importante na SII-C.

Constipação causada por opioides

Os opioides são a principal classe de analgésicos como paliativos e tratamento do câncer, bem como outros estados algícos crônicos. Os opioides causam constipação grave que limita significativamente sua aceitação e reduz substancialmente a qualidade de vida. Laxantes e estratégias

* N. de R.T. Pedindo desculpas antecipadas pela ousadia de tentar traduzir James Joyce, o texto fica mais ou menos assim: *“A meio caminho, submetido a sua última resistência, ele permitiu a seus intestinos aliviarem-se calmamente enquanto ele lia, lendo ainda resignado de que a leve constipação de ontem se fora. Espero que não seja tão grande para causar hemorroidas de novo. Não, só alívio. Assim está bem. Ah! Constipado em comprimido de cascara sagrada. A vida pode ser assim.” (Joyce, 1922)*

na dieta são, com frequência, ineficazes no controle da constipação pelos opioides. Uma estratégia promissora é a prevenção da constipação causada pelo opioide com antagonistas de receptor opioide- μ que atuam na periferia, origem específica da constipação, sem limitar a analgesia produzida por ação central. A metilnaltrexona foi aprovada pelo FDA em 2008, para o tratamento da constipação causada pelos opioides. A aprovação foi fundamentada em triagens multicêntricas demonstrando boa eficácia na iniciação de movimentos intestinais após injeção do fármaco em pacientes terminais de câncer sob cuidados paliativos. A administração de metilnaltrexona (0,15-0,3 mg/kg) em dias alternados durante duas semanas promoveu movimentos intestinais em 50% dos pacientes, comparado com 8-15% dos pacientes tratados com placebo (Holzer, 2009). Outro antagonista opioide- μ , alvimopan (0,5-1 mg 2 vezes/dia durante 6 semanas) foi testado tendo aumentado os movimentos intestinais espontâneos e amenizado outros sintomas da constipação induzida por opioides sem comprometer a analgesia (Holzer, 2009). A constipação causada por opioide é um uso “extra-bula” do alvimopan.

Íleo pós-cirúrgico

Por íleo pós-cirúrgico entende-se a intolerância a alimentação oral e a obstrução não mecânica do intestino que ocorre depois de cirurgias abdominal e não abdominal. Em geral perdura por 1-3 dias após a cirurgia com algumas variações ao longo do intestino. A patogenia é complexa, sendo a associação da ativação de reflexos inibidores neuronais envolvendo receptores opioides- μ e a ativação de mecanismos inflamatórios locais que diminuem a contratilidade do músculo liso. Esta condição é agravada pelos opioides que são o esteio da analgesia pós-cirúrgica. A extensão do envolvimento de opioides endógenos no íleo pós-cirúrgico permanece por ser determinada. O íleo pós-cirúrgico prolongado é difícil de tratar e, por isso, são feitos esforços consideráveis para prevenir sua ocorrência, incluindo o uso de anestesia epidural, cirurgias minimamente invasivas e administração reduzida de narcóticos. Os fármacos procinéticos têm pouco efeito nesta condição, mas recentemente, dois novos fármacos foram introduzidos visando reduzir o tempo de recuperação GI pós-cirúrgico.

O alvimopan é um antagonista do receptor opioide- μ limitado a periferia, ativo por via oral, aprovado pelo FDA para indicações pós-cirúrgicas limitadas (12 mg antes da cirurgia e então 1 vez/dia durante 7 dias ou até a alta hospitalar, não excedendo a 15 doses no total). A metilnaltrexona é outro antagonista de receptor opioide- μ restrito a periferia e sem ação antianalgésica. A metilnaltrexona aumenta o trânsito GI, mas não reduz o tempo de evacuação comparado com abordagens-padrão (Holzer, 2009). É aprovado pelo FDA para o tratamento da constipação induzida por opioides em pacientes que

recebem cuidados paliativos quando o tratamento com laxantes não é suficiente.

O dexpantenol é o álcool do ácido pantotênico (vitamina B₅). É um congênere do ácido pantotênico, precursor da coenzima A, que serve de cofator na síntese de ACh pela colina acetiltransferase. Foi proposto que atua aumentando a síntese de ACh, que é o principal transmissor excitatório do intestino. O dexpantenol é injetado imediatamente após grandes cirurgias abdominais para minimizar a ocorrência do íleo paralítico. Usado por via intramuscular (200-500 mg) imediatamente e então 2 h após e a cada 6 h até que a situação se resolva. Pode causar leve hipotensão e dispneia, bem como irritação local.

Enemas e supositórios

Os enemas são empregados comumente como medida isolada ou como coadjuvante dos esquemas de preparação intestinal para remover do cólon distal ou do reto o material sólido retido. A distensão intestinal por qualquer meio estimula o reflexo da evacuação na maioria das pessoas e quase todos os tipos de enema, incluindo o soro fisiológico, podem exercer esse efeito. Os enemas especializados contêm substâncias adicionais osmoticamente ativas ou irritantes; entretanto, sua segurança e eficácia não foram avaliadas rigorosamente. Os enemas repetidos com água da torneira ou outras soluções hipotônicas podem causar hiponatremia, enquanto os enemas repetidos com soluções contendo fosfato de sódio podem causar hipocalcemia. Os enemas de fosfato também são conhecidos por alterar o aspecto da mucosa retal e contribuir na nefropatia aguda por fosfato nos pacientes suscetíveis.

A *glicerina* é um álcool triidroxílico absorvido por via oral, mas que atua como fármaco higroscópico e lubrificante quando é aplicada por via retal. A retenção de líquidos resultante estimula a peristalse e geralmente provoca uma evacuação em menos de 1 h. A glicerina deve ser usada apenas por via retal e é administrada em dose única diária, um supositório retal de 2-3 g, ou enema de 5-15 mL da solução a 80%. A glicerina retal pode causar desconforto, ardência ou hiperemia local e sangramento (mínimo). Alguns supositórios de glicerina contêm estearato de sódio, que pode causar irritação local.

Outro medicamento para uso na constipação ocasional atuando por distensão retal para iniciar a defecação, faz uso de bicarbonato de sódio e bitartarato de potássio. Administrado pelo reto, o supositório produz CO₂ o que inicia o movimento intestinal em 5-30 min.

FÁRMACOS ANTIDIARREICOS

Diarreia: princípios gerais e abordagem terapêutica. O termo diarreia (do grego e do latim *dia* [sem parar] e *rheein* [fluir ou escorrer]) não requer qualquer definição para as pessoas que experimentam “evacuação muito rápida de fezes muito líquidas”. Em geral, os cientistas definem diarreia como massa líquida excessiva; nos países ocidentais e em indivíduos saudáveis, o limite superior do líquido normal das fezes é de 200 g por dia. Como a massa das fezes é determinada em grande parte pela água, a maioria dos casos de diarreia resulta de distúrbios do transporte intestinal de água e eletrólitos.

A investigação e o entendimento dos processos etiológicos responsáveis pela diarreia facilitam o tratamento eficaz. Quanto ao mecanismo subjacente, a diarreia pode ser causada pela sobrecarga osmótica presente no intestino (resultante da retenção de água dentro do lúmen intestinal); pela secreção excessiva de eletrólitos e água no lúmen do órgão; pela exsudação de proteínas e líquidos presentes na mucosa; e pela alteração da motilidade intestinal resultando em aceleração do trânsito (e redução da absorção dos líquidos). Na maioria dos casos, vários processos são envolvidos simultaneamente e resultam no aumento global do peso e do volume das fezes com elevação da porcentagem de água fecal.

Muitos pacientes com diarreia de início súbito têm doenças benignas e autolimitadas, que não necessitam de tratamento ou avaliação. Nos casos graves, desidratação e distúrbios eletrolíticos são os riscos mais importantes, principalmente em lactentes, crianças e pacientes idosos debilitados. Por essa razão, a *terapia de reidratação oral* é uma medida essencial para os pacientes com doenças agudas e diarreia significativa. Isso é particularmente importante nos países em desenvolvimento, nos quais o uso dessa abordagem salva milhares de vidas todos os anos. Essa terapia baseia-se no fato de que o cotransporte de água e eletrólitos ligados aos nutrientes permanece intacto no intestino delgado da maioria dos pacientes com diarreia aguda. A absorção de sódio e cloreto está relacionada com a captação de glicose pelos enterócitos; com isso, a água é transportada na mesma direção. Desse modo, as misturas balanceadas de glicose e eletrólitos em volumes proporcionais às perdas podem evitar a desidratação. Esse objetivo pode ser atendido por muitas fórmulas comerciais pré-misturadas com glicose e eletrólitos, ou pelas soluções fisiológicas à base de arroz.

O tratamento farmacológico da diarreia deve ser reservado para os pacientes com sintomas persistentes ou significativos. Em geral, os agentes antidiarreicos inespecíficos não atuam no mecanismo fisiopatológico subjacente responsável pela diarreia; a utilidade principal desses fármacos é oferecer alívio sintomático nos casos brandos de diarreia aguda. Alguns desses antidiarreicos atuam por meio da diminuição da motilidade intestinal e, sempre que possível, devem ser evitados nas doenças diarreicas agudas causadas por microrganismos patogênicos, casos em que esses fármacos podem obscurecer o quadro clínico, retardar a eliminação dos microrganismos e aumentar o risco de invasão sistêmica pelos agentes infecciosos; além disso, os antidiarreicos podem causar complicações locais como megacólon tóxico.

Fármacos higroscópicos e formadores do bolo fecal. Os coloides ou os polímeros hidrofílicos pouco fermentáveis como a *carboximetilcelulose* e a *policarbofila cálcica* absorvem água e aumentam o volume fecal (a policarbofila absorve 60 vezes sua massa em água). Em geral são usados para constipação, mas são úteis às vezes em diarreia episódica aguda e em diarreias crônicas brandas em pacientes com síndrome do intestino irritável.

O mecanismo desse efeito não está claro, mas eles podem atuar como géis e modificar a consistência e a viscosidade das fezes, gerando uma sensação de redução da fluidez das fezes. Alguns desses agentes também podem ligar-se às toxinas bacterianas e aos sais biliares. As argilas como o *caulim* (silicato de alumínio hidratado) e outros silicatos como a *atlapugita* (dissilicato de magnésio e alumínio) ligam-se avidamente à água (a atlapugita absorve oito vezes sua massa em água) e também fixam enterotoxinas. Entretanto, a fixação não é seletiva e pode envolver outros fármacos e nutrientes; por essa razão, esses fármacos devem ser evitados nas primeiras 2-3 h depois da ingestão de outros medicamentos e nutrientes. A mistura de caulim e pectina (um polissacarídeo vegetal) é um remédio popular de venda livre (sem prescrição), que pode proporcionar alívio sintomático aos pacientes com diarreia branda.

Sequestradores dos ácidos biliares. A colestiramina, o colestipol e o colessevalam ligam-se eficazmente aos ácidos biliares e a algumas toxinas bacterianas. A colestiramina é útil no tratamento da diarreia provocada pelos sais biliares, como ocorre nos pacientes que fizeram ressecção do íleo distal. Nesses casos, há interrupção parcial da circulação entero-hepática normal dos sais biliares e isto resulta em concentrações excessivas desses sais no intestino grosso, com estimulação da secreção de água e eletrólitos. Os pacientes que fizeram ressecção ileal ampla (em geral mais de 100 cm) por fim desenvolvem deficiência de sais biliares, que pode causar esteatorreia em virtude da formação inadequada dos micélios necessários à absorção das gorduras. Nesses pacientes, o tratamento com colestiramina agrava a diarreia. No passado, esse fármaco também era utilizado no tratamento da diarreia branda associada ao uso de antibióticos e na colite branda causada pelo *Clostridium difficile*. Entretanto, o uso da colestiramina geralmente está contraindicado nas diarreias infecciosas porque ela pode retardar a eliminação do patógeno do intestino.

Quando houver suspeita de que a diarreia do paciente está sendo provocada pelos sais biliares, pode-se fazer uma tentativa com colestiramina na dose de 4 g da resina desidratada 4 vezes/dia. Se for eficaz, a dose pode ser reduzida com o objetivo de conseguir a frequência de evacuações desejada.

A resina de colestiramina também é útil para atenuar o prurido associado à obstrução biliar parcial e nos distúrbios como a cirrose biliar primária. Nesses casos, o excesso de ácidos biliares parece ser depositado na pele e causar irritação. A colestiramina aumenta a excreção fecal dos ácidos biliares e reduz seus níveis circulantes e, por fim, diminui as concentrações sistêmicas com alívio do prurido dentro de 1-3 semanas.

Bismuto. Os compostos à base de bismuto têm sido utilizados para tratar várias doenças e sintomas GI há séculos, embora seu mecanismo de ação permaneça mal compreendido. O subsalicilato de bismuto é uma preparação de venda livre que, segundo algumas estimativas,

é utilizado em 60% dos lares dos EUA. Esse fármaco é um complexo cristalino formado por bismuto trivalente e salicilato suspensos em uma mistura de dissilicato de magnésio e alumínio. No pH baixo do estômago, o subsalicilato de bismuto reage com o ácido clorídrico e forma oxicloreto de bismuto e ácido salicílico. Embora 99% do bismuto passem inalterados e não são absorvidos das fezes, o salicilato é absorvido pelo estômago e pelo intestino delgado. Por essa razão a bula do produto contém a mesma advertência com relação a síndrome de Reye como os demais salicilatos e os pacientes que usam outras formas de salicilatos por outras indicações devem ser alertados da sobreposição dos efeitos adversos.

O bismuto parece produzir efeitos antissecretores, anti-inflamatórios e antimicrobianos. As náuseas e as cólicas abdominais também são aliviadas pelo bismuto. A argila presente em alguns produtos e formulações genéricas também pode ter alguns efeitos benéficos adicionais na diarreia, mas isso não está comprovado. O subsalicilato de bismuto tem sido amplamente utilizado para a profilaxia e o tratamento da diarreia dos viajantes, mas também é eficaz em outros tipos de diarreia transitória e na gastroenterite aguda. Hoje a indicação antibacteriana mais comum desse fármaco é para o tratamento da infecção por *Helicobacter pylori* (Capítulo 45). A dose recomendada de subsalicilato de bismuto (30 mL da solução em concentração padronizada, ou 2 comprimidos) contém praticamente as mesmas quantidades de bismuto e salicilato (262 mg de cada). Para controlar a indigestão, as náuseas ou a diarreia, a dose deve ser repetida a cada 30-60 min de acordo com a necessidade, até 8 doses por dia. Os produtos à base de bismuto têm ampla margem de segurança nas doses recomendadas, embora os lactentes e os pacientes debilitados possam desenvolver impactação fecal. As fezes escuras (algumas vezes confundidas com melena) e a coloração negra da língua associadas aos compostos de bismuto são causadas pelo sulfeto de bismuto formado por uma reação entre o fármaco e os sulfetos bacterianos presentes no trato GI.

Probióticos. O trato GI contém ampla flora comensal necessária para a saúde. Alterações no equilíbrio ou composição desta flora são responsáveis pelas diarreias associadas ao uso de antibióticos e possivelmente outras doenças. A administração de bactérias não patogênicas para recolonizar o intestino é uma área sob intensa investigação (Sartor, 2005). Preparações probióticas contendo uma variedade de cepas bacterianas mostraram algum grau de benefício nas diarreias agudas, diarreias associadas a antibióticos e diarreias infecciosas, mas a maioria dos estudos clínicos foi pequena e por isso as conclusões são limitadas. Como estes agentes em geral são seguros, seu uso permanece apesar de as evidências de eficácia serem teóricas.

Fármacos antissecretores e supressores da motilidade

Opioides. Os opioides continuam sendo amplamente usados no tratamento da diarreia. Esses fármacos atuam por vários mecanismos diferentes, que são mediados principalmente pelos receptores opioides μ ou δ presentes nos nervos entéricos, nas células epiteliais e nos músculos (Capítulo 18). Esses mecanismos incluem alterações da

motilidade intestinal (receptores μ), da secreção intestinal (receptores δ) ou da absorção (receptores μ e δ). Os antidiarreicos utilizados comumente (p. ex., difenoxilato, difenoxina e loperamida) atuam principalmente *via* receptores opioides μ periféricos e são preferíveis aos opioides que entram no SNC.

Loperamida. A loperamida, um derivado butiramídico da piperidina com atividade nos receptores μ , é um agente antidiarreico ativo por via oral. O fármaco é 40-50 vezes mais potente que a morfina como agente antidiarreico e alcança concentrações baixas no SNC. A loperamida aumenta os tempos de trânsito no intestino delgado e do trajeto da boca ao ceco. A loperamida também aumenta o tônus do esfíncter anal, efeito que pode ter utilidade terapêutica em alguns pacientes com incontinência anal. Além disso, apresenta atividade antissecretora contra a toxina da cólera e alguns tipos de toxina da *Escherichia coli*, possivelmente por atuar nos receptores ligados à proteína G_i e impedir o aumento do AMP cíclico celular gerado em resposta às toxinas.

Em virtude da sua eficácia e segurança, a loperamida é de venda livre e está disponível em cápsulas, solução e comprimidos mastigáveis. O fármaco atua rapidamente depois da administração oral e os níveis plasmáticos máximos são atingidos em 3-5 h. A meia-vida da loperamida é de ~ 11 h e o fármaco é amplamente metabolizado pelo fígado. A dose habitual para os adultos é de 4 mg inicialmente, seguida de 2 mg a cada evacuação diarreica subsequente, até a dose diária total de 16 mg. Se não houver melhora clínica da diarreia aguda em 48 h, o uso da loperamida deve ser suspenso. As doses diárias máximas recomendadas para crianças são as seguintes: 3 mg para crianças de 2-5 anos; 4 mg para pacientes de 6-8 anos; e 6 mg para crianças de 8-12 anos. A loperamida não é recomendada para o tratamento de crianças com menos de 2 anos de idade.

Alguns estudos mostraram que a loperamida é eficaz na diarreia dos viajantes quando utilizada isoladamente ou em combinação com antimicrobianos (trimetoprima, trimetoprima-sulfametoxazol ou fluoroquinolona). A loperamida também tem sido usada como agente coadjuvante no tratamento de quase todos os tipos de doença diarreica crônica, com poucos efeitos adversos. Esse fármaco não tem potencial significativo de abuso e é mais eficaz para o tratamento da diarreia que o difenoxilato. Entretanto, dosagem excessiva pode causar depressão do SNC (principalmente em crianças) e íleo paralítico. Nos pacientes com doença inflamatória intestinal ativa envolvendo o cólon (Capítulo 47), a loperamida deve ser usada com muita cautela ou seu uso deve ser evitado para prevenir o desenvolvimento de megacólon tóxico.

O N-óxido de loperamida, um fármaco experimental, é um pró-fármaco específico do local, desenvolvido quimicamente para conseguir a liberação controlada da loperamida no lúmen intestinal e assim reduzir a absorção sistêmica.

Difenoxilato e difenoxina. O difenoxilato e seu metabólito ativo difenoxina (ácido difenoxílico) são derivados da piperidina e estão relacionados estruturalmente com a meperidina. Como antidiarreicos são um pouco mais potentes que a morfina.

Ambos são amplamente absorvidos depois da administração oral e os níveis máximos são atingidos em 1-2 h. O difenoxilato é rapidamente desesterificado em difenoxina, que é eliminada com meia-vida de ~ 12 h. Ambos podem causar efeitos no SNC quando administrados em doses maiores (40-60 mg), razão pela qual tem potencial de abuso e/ou dependência. Esses fármacos estão disponíveis em preparações contendo doses pequenas (consideradas subterapêuticas) de atropina para desestimular o abuso e a ingestão intencional de doses excessivas: 25 µg de sulfato de atropina por comprimido de 2,5 mg do cloridrato de difenoxilato, ou 1 mg do cloridrato de difenoxina. A dose habitual é de 2 comprimidos iniciais seguidos de 1 comprimido a cada 3-4 h sem exceder oito comprimidos por dia. Com o uso excessivo ou dosagem elevada, o paciente pode desenvolver constipação e, nos distúrbios inflamatórios do cólon, megacólon tóxico. Em doses altas, esses fármacos causam efeitos no SNC e também efeitos anticolinérgicos provocados pela atropina (boca seca, borramento visual, etc.) (ver Capítulo 9).

Outros opioides utilizados no tratamento da diarreia incluem codeína (em doses de 30 mg, 3-4 vezes/dia) e compostos contendo opioides. O elixir paregórico (tintura canforada de ópio) contém o equivalente a 2 mg de morfina por 5 mL (0,4 mg/mL); a tintura desodorizada de ópio, que é 25 vezes mais potente, contém o equivalente a 50 mg de morfina por 5 mL (10 mg/mL). Em alguns casos, essas tinturas são confundidas na prescrição e na dispensação e causam *overdoses* perigosas. A dose antidiarreica da tintura de ópio para os adultos é de 0,6 mL (equivalente a 6 mg de morfina) 4 vezes/dia; a dose do elixir paregórico para os adultos é de 5-10 mL (equivalente a 2 ou 4 mg de morfina), 1-4 vezes/dia. O elixir paregórico é utilizado nas crianças na dose de 0,25-0,5 mL/kg (equivalente a 0,1-0,2 mg de morfina/kg), 1-4 vezes/dia.

As encefalinas são opioides endógenos que atuam como neurotransmissores entéricos importantes. As encefalinas inibem a secreção intestinal sem alterar a motilidade. A racecadotril (acetorfan), um inibidor dipeptídico da encefalinase, reforça os efeitos das encefalinas endógenas no receptor δ -opioide de forma a exercer um efeito antidiarreico.

Agonistas dos receptores α_2 -adrenérgicos. Os agonistas dos receptores α_2 -adrenérgicos como a *clonidina* podem interagir com receptores específicos nos neurônios entéricos e nos enterócitos, estimulando assim a absorção e inibindo a secreção de líquidos e eletrólitos, aumentando o tempo de trânsito intestinal. Esses fármacos são especialmente úteis para pacientes diabéticos com diarreia crônica, nos quais a neuropatia autônoma pode levar à perda da inervação noradrenérgica. Nesses pacientes tem sido utilizada clonidina oral (dose inicial de 0,1 mg 2 vezes/dia), mas a aplicação de uma preparação tópica (p. ex., 2 adesivos por semana) pode resultar em níveis plasmáticos mais estáveis do fármaco. A clonidina também tem sido útil aos pacientes com diarreia causada pela abstinência dos opioides. Efeitos adversos como hipotensão, depressão e sensação de fadiga podem limitar as doses usadas pelos pacientes suscetíveis.

Octreotida e somatostatina. A octreotida (Capítulo 43) é um octapeptídeo análogo à somatostatina, eficaz para inibir a diarreia secretora grave desencadeada pelos tumores secretores de hormônios localizados no pâncreas e no trato GI. O mecanismo de ação desse fármaco parece envolver a inibição da secreção hormonal, incluindo 5-HT e vários outros peptídeos GI (p. ex., gastrina, polipeptídeo intestinal vasoativo [PIV], insulina, secretina etc.). A octreotida tem sido utilizada, fora das indicações

da bula e com sucesso variável, em outros tipos de diarreia secretora como a induzida pela quimioterapia, a associada ao vírus da imunodeficiência humana (HIV) e a associada ao diabetes. Entretanto, a sua maior utilidade pode estar na “síndrome do *dumping*” observada em alguns pacientes submetidos a cirurgia gástrica com piloroplastia. Nesses casos, a octreotida inibe a liberação dos hormônios, (desencadeada pela passagem rápida do alimento para dentro do intestino delgado), responsável pelos efeitos locais e sistêmicos afritivos.

A octreotida tem meia-vida de 1-2 h e é administrada por via subcutânea ou em injeções intravenosas rápidas (na forma de bolo). O tratamento inicial padronizado com octreotida usa doses de 50-100 µg administradas por via subcutânea 1-3 vezes/dia, com titulação até a dose máxima de 500 µg 3/vezes/dia, de acordo com as respostas clínicas e bioquímicas. Também há uma preparação de ação prolongada com acetato de octreotida encerrado em microesferas biodegradáveis para uso no tratamento das diarreias associadas aos tumores carcinoides e aos que secretam PIV, bem como para o tratamento da acromegalia (Capítulo 44). Essa preparação é injetada por via intramuscular 1 vez/mês na dose de 20 ou 30 mg. Os efeitos adversos da octreotida dependem da duração do tratamento. O tratamento a curto prazo causa náuseas transitórias, timpanismo ou dor no local das injeções. O tratamento prolongado pode resultar na formação de cálculos biliares e hipoglicemia ou hiperglicemia. Na Europa, mas não nos EUA, também existe um outro análogo da somatostatina de ação prolongada, conhecido como lanreotida. A vapreotida é outro fármaco desse grupo em desenvolvimento. A somatostatina também está disponível na Europa, mas não nos EUA.

Sangramento varicoso. Fármacos vasoativos têm sido utilizados para controlar os sangramentos varicosos. Tradicionalmente, a vasopressina era utilizada com essa finalidade (Capítulo 26), mas seus efeitos adversos significativos —, como isquemia miocárdica, doença vascular periférica e liberação do ativador do plasminogênio e do fator VIII —, diminuíram sua utilização. A somatostatina e a octreotida são eficazes para reduzir o fluxo sanguíneo hepático, a pressão venosa hepática em cunha e o fluxo sanguíneo do sistema ázigo. Esses fármacos contraem as arteríolas esplâncnicas por ação direta na musculatura lisa vascular e por meio da inibição da liberação dos peptídeos que contribuem para a síndrome circulatória hiperdinâmica da hipertensão portal. A octreotida também pode atuar por meio do sistema nervoso autônomo. Esses fármacos podem controlar os sangramentos agudos e reduzir a mortalidade associada a essas hemorragias com eficácia semelhante à do tratamento endoscópico ou do tamponamento por balão. A vantagem principal da somatostatina e da octreotida sobre a vasopressina é a segurança. Em virtude da meia-vida curta da somatostatina (1-2 min), ela pode ser administrada apenas por infusão intravenosa (infusão rápida de 250 µg, seguida de 250 µg a cada hora durante 5 dias). Dosagens mais altas (até 500 µg/h) são mais eficazes e podem ser usadas em pacientes que continuam sangrando com uso das doses menores (Moitinho e cols., 2001). Para os pacientes com sangramentos varicosos, o tratamento com octreotida geralmente é iniciado enquanto eles esperam pela endoscopia.

Dismotilidade intestinal. A octreotida produz efeitos complexos e aparentemente conflitantes na motilidade GI, incluindo inibição da atividade motora do antro e do tônus do intestino grosso. Entretanto, esse fármaco também pode induzir rapidamente a atividade da fase III do complexo motor migratório do intestino delgado e provoca

contrações mais rápidas e duradouras que as que ocorrem espontaneamente. Estudos mostraram que a octeotida melhora alguns pacientes com esclerodermia e disfunção do intestino delgado.

Pancreatite. Ambos, somatostatina e a octeotida, inibem a secreção pancreática e têm sido utilizadas para a profilaxia e o tratamento da pancreatite aguda. A justificativa para o uso desses fármacos é “deixar o pâncreas repousar” de modo a não agravar a inflamação pela produção continuada das enzimas proteolíticas, reduzir as pressões intraductais e atenuar a dor. A octeotida provavelmente é menos eficaz que a somatostatina para essa indicação, porque ela pode aumentar a pressão do esfíncter de Oddi e talvez também exercer efeitos deletérios no fluxo sanguíneo pancreático. Embora alguns estudos tenham sugerido que esses fármacos reduzem a mortalidade dos pacientes com pancreatite aguda, ainda não existem dados conclusivos.

Outros fármacos

Os bloqueadores do canal de cálcio como o verapamil e o nifedipino (Capítulos 25 e 27) reduzem a motilidade e podem estimular a absorção intestinal de água e eletrólitos. Na verdade, a constipação é um efeito adverso significativo desses fármacos. Entretanto, tendo em vista seus efeitos sistêmicos e a disponibilidade de outros fármacos, os bloqueadores do cálcio raramente ou nunca são utilizados para tratar doenças diarreicas.

A berberina é um alcaloide vegetal que tem sido utilizado há milênios na medicina tradicional da Índia e da China. Esse composto é produzido por vários gêneros das famílias das *Ranunculaceae* e *Berberidaceae* (p. ex., *Berberis*, *Mahonia* e *Coptis*) e tem ações farmacológicas complexas, incluindo efeitos antimicrobianos, estimulação do fluxo biliar, inibição das taquiarritmias ventriculares e, possivelmente, efeitos antineoplásicos. A berberina é utilizada mais comumente na diarreia bacteriana e na cólera, mas também é aparentemente eficaz nas parasitoses intestinais. Em parte, os efeitos antidiarreicos podem estar relacionados com sua atividade antimicrobiana, assim como com sua capacidade de inibir a contração dos músculos lisos e retardar o trânsito intestinal por antagonismo dos efeitos da ACh (por mecanismos competitivos e não competitivos) e bloquear a entrada do Ca^{2+} nas células. Além disso, a berberina inibe a secreção intestinal.

Os bloqueadores do canal de cloreto são agentes antissecretores eficazes *in vitro*, mas são muito tóxicos para uso humano e nenhum estudo demonstrou que eles são eficazes como antidiarreicos *in vivo*. Os inibidores da calmodulina, entre eles a clorpromazina, também têm atividade antissecretora. O maleato de zaldarida, um fármaco desse grupo, sob investigação, pode ser eficaz no tratamento da diarreia dos viajantes por reduzir a secreção sem alterar a motilidade intestinal.

SÍNDROME DO CÔLON IRRITÁVEL (SCI)

A SCI, que afeta até 15% da população dos EUA, talvez seja uma das doenças não fatais mais desafiadoras encontradas pelos gastroenterologistas (Mertz, 2003). Os pacientes podem queixar-se de vários sintomas, entre os quais o mais característico é a dor abdominal recidivante associada à alteração das evacuações. A fisiopatologia desse distúrbio não está clara, mas parece resultar de uma combinação variável de anormalidades das funções sensoriais e motoras viscerais, geralmente associadas a distúrbios significativos da afetividade. As anormalidades da função intestinal, que podem ser evidenciadas por

constipação ou diarreia, ou ambas, nas mais diferentes ocasiões, resultaram na interpretação clássica da SCI como um “distúrbio da motilidade”, embora as alterações motoras não possam explicar inteiramente o quadro clínico observado. Recentemente, os especialistas têm enfatizado mais a patogenia da dor desses pacientes e hoje há evidências significativas sugerindo a acentuação específica da sensibilidade visceral (em vez de somática) aos estímulos fisiológicos e nocivos nessa síndrome. A etiopatogenia dessa hipersensibilidade visceral provavelmente é multifatorial, e uma hipótese popular sustenta que a anormalidade visceral transitória em indivíduos geneticamente predispostos resulte na sensibilização prolongada do circuito neural da dor apesar da regressão completa do evento desencadeante. Cada vez mais, esse conceito está sendo estendido aos outros distúrbios intestinais classificados como funcionais, que se caracterizam por dor inexplicável, incluindo a dor torácica não cardíaca e a dispepsia não ulcerosa. Esses distúrbios, há muitos anos também atribuídos às anormalidades da função motora, podem na verdade representar uma parte do espectro da síndrome de “hiperalgesia visceral” recém-descoberta.

Muitos pacientes podem ser tratados satisfatoriamente por uma forte relação médico-paciente, aconselhamento simples e medidas complementares como restrições dietéticas e suplementação com fibras; as anormalidades psicológicas evidentes devem ser tratadas adequadamente. Apesar dessas medidas, uma porcentagem significativa dos pacientes continua incomodada pelos sintomas da doença e o tratamento farmacológico quase sempre é experimentado. Entretanto, existem poucas opções farmacológicas eficazes para esses casos, o que reflete em parte nossa compreensão limitada da patogenia dessa síndrome.

A abordagem farmacológica à SCI reflete sua natureza multifatorial. O tratamento dos sintomas intestinais (seja diarreia ou constipação) é basicamente sintomático e inespecífico. Em geral, os pacientes com sintomas brandos começam a usar suplementos de fibras e essa abordagem pode ser eficaz para a constipação e a diarreia (em virtude da ligação das fibras à água). Os pacientes com episódios transitórios de dor branda geralmente são tratados com fármacos que reduzem a contratilidade da musculatura lisa do intestino. Os chamados fármacos antiespasmódicos incluem anticolinérgicos, antagonistas do canal de Ca^{2+} e antagonistas dos receptores opioides periféricos. A utilização da maioria desses fármacos está embasada por anos de tradição, mas eles raramente foram submetidos a uma avaliação crítica; contudo, esses fármacos podem ser moderadamente eficazes em um subgrupo de pacientes e são úteis como medida complementar.

Nos últimos anos, tem-se dado ênfase crescente ao tratamento farmacológico da hipersensibilidade visceral. Embora as bases biológicas da hiperalgesia visceral dos pacientes com SCI sejam desconhecidas, alguns estudos sugeriram a participação da serotonina com base na sua participação reconhecida na sensibilização dos neurônios nociceptivos nos distúrbios inflamatórios. Isso levou ao desenvolvimento de moduladores específicos desses receptores, como o antagonista 5-HT₃, alosetrona (Figura 46-2). A buspirona e a sumatriptana são agonistas 5-HT₁ (Capítulo 13), que podem reduzir a hipersensibilidade do estômago e do intestino grosso à distensão e estão sendo avaliadas em experiências clínicas.

O grupo mais eficaz de fármacos para essa indicação tem sido o dos antidepressivos tricíclicos (Capítulo 15), que podem ter propriedades neuromoduladoras e analgésicas independentes do seu efeito antidepressivo. Os antidepressivos tricíclicos têm uma longa história de eficácia comprovada no tratamento da dor visceral “funcional” crônica. As doses analgésicas eficazes desses fármacos (p. ex., 25-75 mg/dia de nortriptilina) são significativamente menores do que as necessárias para tratar a depressão. Embora geralmente não ocorram alterações do humor com essas doses, podem-se observar certa redução da ansiedade e normalização dos padrões do sono, que são considerados efeitos desejáveis nesse grupo de pacientes. Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina têm menos efeitos adversos e têm sido recomendados especialmente para os pacientes com constipação funcional, porque podem aumentar os movimentos intestinais e até mesmo causar diarreia. Entretanto, esses provavelmente não são tão eficazes quanto os antidepressivos tricíclicos no tratamento da dor visceral.

Os agonistas α_2 -adrenérgicos como a clonidina (Capítulo 12) também podem aumentar a distensibilidade visceral e atenuar a dor induzida pela distensão. O análogo da somatostatina octreotida produz efeitos inibitórios seletivos nos nervos aferentes periféricos que se projetam do intestino à medula espinal dos seres humanos saudáveis; além disso, alguns estudos mostraram que esse fármaco atenua a percepção da distensão retal nos pacientes com SCI. A fedotozina, um opioide experimental que parece atuar como antagonista seletivo dos receptores κ ativo periféricamente, causa melhora questionável dos sintomas dos pacientes com SCI e dispepsia funcional. A inexistência de efeitos no SNC é uma vantagem nesses casos, nos quais o uso crônico do fármaco é esperado. Outro fármaco com eficácia ainda não comprovada é a leuprolida, um análogo do hormônio de liberação das gonadotropinas (Capítulo 42).

Alosetrona e outros antagonistas dos receptores 5-HT₃

O receptor 5-HT₃ participa de vários processos importantes no intestino, incluindo a sensibilização dos neurônios sensoriais espinais, a sinalização vagal das náuseas e os reflexos peristálticos. Em modelos experimentais, alguns desses efeitos são potencialmente conflitantes porque há liberação de neurotransmissores excitatórios e inibitórios. Entretanto, os efeitos clínicos dos antagonistas do receptor 5-HT₃ incluem a redução global da contratilidade GI com diminuição do trânsito colônico e aumento da absorção dos líquidos. Por essa razão, esses antagonistas em geral exercem efeitos contrários aos observados com os agonistas do receptor 5-HT₄. Embora também possam atenuar a sensibilidade visceral, estudos ainda não comprovaram um efeito direto nos nervos aferentes espinais. A alosetrona foi o primeiro fármaco desse grupo aprovado especificamente para o tratamento da SCI das mulheres com predomínio de diarreia. A alosetrona é um antagonista muito mais potente dos receptores 5-HT₃ que a ondansetrona e proporciona melhoras significativas (embora modestas) da dor abdominal e também da frequência, da consistência e da urgência das evacuações desses pacientes. Logo depois da sua liberação, a alosetrona foi retirada do mercado norte-americano em virtude da incidência excepcionalmente alta (até 3 casos por 1.000) de colite isquêmica com necessidade de intervenção cirúrgica e até mesmo mortes de um pequeno número de pacientes. O mecanismo desse efeito adverso não está totalmente esclarecido, mas pode ser devido à sua capacidade de suprimir o relaxamento intestinal e assim causar espasmos graves de alguns segmentos do intestino grosso dos indivíduos suscetíveis. Ainda não está claro se esse efeito é inespecífico ou se envolve as vias serotoninérgicas. No entanto, o FDA voltou a liberar o uso desse fármaco para a SCI com predomínio de

diarreia, através de um sistema de distribuição restrita. Contudo, as preocupações quanto às consequências da prescrição desse fármaco são importantes e o fabricante exige um programa de prescrição, que inclui um médico certificado, orientação detalhada dos pacientes e um protocolo de consentimento esclarecido antes da dispensação do fármaco.

A alosetrona é rapidamente absorvida pelo trato GI e a duração da sua ação (~ 10 h) é maior do que seria esperada com base em sua meia-vida de 1,5 h. O fármaco é metabolizado pelas CYP hepáticas e deve ser iniciado na dose de 1 mg/dia durante as primeiras 4 semanas, com aumentos da dose até o máximo de 1 mg 2 vezes/dia, caso não seja observada resposta satisfatória.

Outros antagonistas do receptor 5-HT₃ disponíveis hoje nos EUA foram aprovados para o tratamento das náuseas e dos vômitos (ver adiante neste capítulo e no Capítulo 13).

ANTIESPASMÓDICOS E OUTROS FÁRMACOS

Os fármacos anticolinérgicos (“espasmolíticos” ou “antiespasmódicos”) são usados comumente pelos pacientes com SCI. Nos EUA, os fármacos mais comuns desse grupo são os antagonistas inespecíficos dos receptores muscarínicos (Capítulo 9), que incluem as aminas terciárias dicitolomina e hiosciamina e os compostos de amônio quaternário glicopirrolato e metescopolamina. A vantagem dos dois últimos fármacos é que eles pouco atravessam a barreira hematoencefálica e portanto causam riscos menores de efeitos adversos neurológicos como tontura, sonolência e nervosismo. Em geral, esses fármacos são utilizados de acordo com a necessidade (quando a dor ocorre) ou antes das refeições para evitar a dor e a urgência fecal, que ocorrem previsivelmente em alguns pacientes com SCI (possivelmente devido ao reflexo gastrocólico exagerado).

A dicitolomina é administrada em doses inicial de 20 mg VO, a cada 6 h, aumentando para 40 mg a cada 6 h a menos que impedido pelos efeitos adversos. Doses de menos de 160 mg/dia em geral não são eficazes e devem ser interrompidas após 2 semanas de triagem. Existem preparações da hiosciamina de liberação imediata, incluindo cápsulas orais, comprimidos, elixir e gotas e um *spray* não aerossol (todos são administrados como 0,125-0,25 mg a cada 4 h, de acordo com a necessidade) e uma preparação de liberação prolongada para uso oral (0,25-0,375 mg a cada 12 h, de acordo com a necessidade). Uma forma injetável para administração SC, IV ou IM está disponível. Independente da formulação, a dose de hiosciamina em geral não deve exceder 1,5 mg em 24 h. O glicopirrolato está disponível como comprimido de liberação imediata; a dose é de 1-2 mg 2 ou 3 vezes/dia sem exceder 8 mg/dia. A metescopolamina está disponível em comprimidos de 2,5 mg e 5 mg e a dose é de 5 mg meia hora antes das refeições e 2,5-5 mg ao deitar.

Outros fármacos. O cimetrópio, um fármaco antimuscarínico, propagado como eficaz nos pacientes com SCI, não está disponível nos EUA. O brometo de otilonio é um sal de amônio quaternário com efeitos antimuscarínicos, que também parece bloquear os canais de Ca²⁺ e

os receptores NK_2 da neurocinina; não está disponibilizado nos EUA, mas é largamente usado em pacientes com SCI em outras partes do mundo. O cloridrato de mebeverina é um derivado da hidroxibenzamida, que parece exercer um efeito direto nas células musculares lisas por bloqueio dos canais de K^+ , Na^+ e Ca^{2+} . É muito utilizado fora dos EUA como antiespasmódico para pacientes com SCI.

AGENTES ANTIEMÉTICOS E ANTINAUSEANTES

Náuseas e vômitos

Em geral, a ação de vomitar e a sensação de náusea que a acompanha são consideradas reflexos protetores que ajudam a livrar o estômago e o intestino das substâncias tóxicas e impedir sua ingestão subsequente. O vômito é um processo complexo, que consiste nas fases de pré-ejeção (relaxamento gástrico e retroperistalse), ânsia de vômito (ação rítmica dos músculos respiratórios que precede o vômito e consiste na contração dos músculos abdominais e intercostais e do diafragma contra a glote fechada) e ejeção (contração vigorosa dos músculos abdominais e relaxamento do esfíncter esofágico superior). O vômito acompanha-se de vários fenômenos autônomos, como salivação, tremores e alterações vasomotoras. Durante os episódios prolongados, pode haver alterações comportamentais marcantes, como letargia, depressão e retração. O processo parece ser coordenado por um centro do vômito localizado na formação reticular lateral do mesencéfalo-tronco cerebral, próximo da zona de gatilho dos quimiorreceptores (ZDQ) na região postrema (RP), abaixo do quarto ventrículo e do núcleo do trato solitário (NTS). A inexistência da barreira hematoencefálica permite que a ZDQ monitore constantemente o sangue e o líquido cefalorraquidiano para detectar substâncias tóxicas e retransmitir informações ao centro do vômito, que provoca náuseas e vômitos. O centro do vômito também recebe as informações geradas no intestino, principalmente pelo nervo vago (via NTS), mas também dos nervos aferentes esplâncnicos via medula espinal. Dois outros estímulos importantes para o centro do vômito provêm do córtex cerebral (principalmente nas náuseas ou nos vômitos preventivos) e do aparelho vestibular (na cinetose). Por sua vez, o centro envia eferentes aos núcleos responsáveis pelas atividades respiratórias, salivares e vasomotoras, bem como aos músculos lisos e estriados envolvidos na ação do vômito. A ZDQ apresenta grandes quantidades de receptores para serotonina ($5-HT_3$), dopamina (D_2) e opioides, enquanto o NTS é rico em receptores para encefalina, histamina e ACh e também contém receptores $5-HT_3$. Vários desses neurotransmissores estão envolvidos nas náuseas e nos vômitos (Figura 46-4) e a compreensão da sua

natureza possibilitou uma abordagem racional ao tratamento farmacológico desses fenômenos (Hornby, 2001; Scuderi, 2003).

Em geral, os antieméticos são classificados de acordo com os receptores predominantes nos quais provavelmente atuam (Tabela 46-5). Entretanto, existe superposição considerável desses mecanismos, principalmente no que se refere aos fármacos mais antigos (Tabela 46-6). Para o tratamento e a profilaxia das náuseas e dos vômitos associados à quimioterapia do câncer, vários antieméticos de diferentes classes farmacológicas podem ser usados simultaneamente (Tabela 46-7). A seguir são apresentadas as classes específicas.

Antagonistas do receptor $5-HT_3$

Química, efeitos farmacológicos e mecanismo de ação

A ondansetrona é o protótipo desse grupo. Desde sua introdução no início da década de 1990, os antagonistas do receptor $5-HT_3$ passaram a ser os fármacos utilizados mais amplamente no tratamento dos vômitos causados pela quimioterapia. Outros fármacos desse grupo são a granisetrona, a dolasetrona, a palonosetrona e a tropisetrona (disponível em alguns países, mas não nos EUA). As diferenças entre esses fármacos referem-se principalmente às suas estruturas químicas, às afinidades pelo receptor $5-HT_3$ e aos perfis farmacológicos (Tabela 46-8). A alosetrona foi apresentada separadamente, anteriormente.

Existem evidências de que efeitos periféricos e centrais contribuem para a eficácia desses fármacos. Os receptores $5-HT_3$ estão presentes em várias estruturas críticas envolvidas nos vômitos, incluindo-se aferentes vagais, NTS (que recebem estímulos dos aferentes vagais) e a própria área postrema (Figura 46-4). A $5-HT$ é liberada pelas células enterocromafínicas do intestino delgado em resposta aos quimioterápicos e pode estimular os aferentes vagais (via receptores $5-HT_3$) a ativar o reflexo do vômito. Experimentalmente, estudos mostraram que a vagotomia suprime os vômitos induzidos pela cisplatina. Entretanto, as concentrações mais altas dos receptores $5-HT_3$ no SNC são encontradas no NTS e na ZDQ e os antagonistas desses receptores também podem suprimir as náuseas e os vômitos por sua ação nesses locais.

Farmacocinética. Os efeitos antieméticos desses fármacos persistem por muito mais tempo depois do seu desaparecimento da circulação, sugerindo sua interação persistente com os receptores. De fato, todos esses fármacos podem ser administrados eficazmente em dose única diária.

Esses fármacos são bem absorvidos pelo trato GI. A ondansetrona é amplamente biotransformada no fígado pelas CYP1A2, CYP2D6 e CYP3A4 e, em seguida, conjugada com glicuronídeo ou sulfato. Os pacientes com disfunção hepática têm depuração plasmática mais lenta e é recomendável efetuar algum ajuste da dose. Embora a depuração da ondansetrona também seja mais lenta nos pacientes idosos, não se recomenda qualquer ajuste posológico com base na idade. A granisetrona também é biotransformada principalmente pelo fígado, em um processo que parece envolver a família CYP3A, porque é inibido pelo *cetoconazol*. A dolasetrona

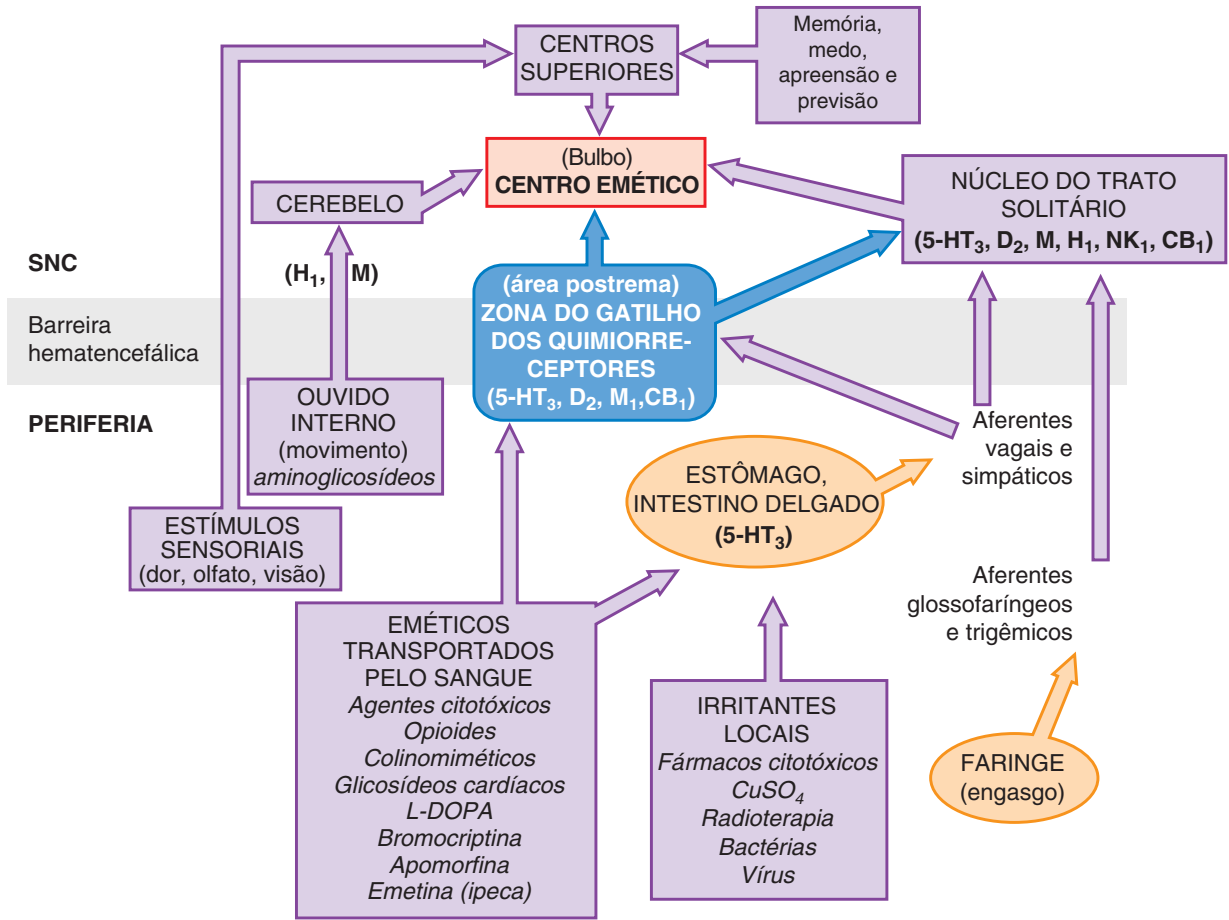


Figura 46-4 Visão dos estímulos eméticos sob a ótica do farmacologista. Inúmeras vias de sinalização transmitem estímulos da periferia ao centro emético. Os estimulantes dessas vias estão em *itálico*. Essas vias envolvem neurotransmissores específicos e seus receptores (**negrito**). Os receptores ilustrados são para dopamina (D₂), acetilcolina (muscarínicos, M), histamina (H₁), canabinoides (CB₁), substância P (NK₁) e 5-hidroxitriptamina (5-HT₃). Alguns desses receptores também podem mediar a sinalização no centro emético.

Tabela 46-5

Classificação geral dos fármacos antieméticos

CLASSE DO ANTIEMÉTICO	EXEMPLOS	TIPO DE VÔMITOS EM QUE É MAIS EFICAZ
Antagonistas do receptor 5-HT ₃ ^a	Ondansetrona	Vômitos induzidos por substâncias citotóxicas
Antagonistas dos receptores dopaminérgicos de ação central	Metoclopramida ^b	Vômitos induzidos por substâncias citotóxicas
	Prometazina ^c	
Antagonistas do receptor H ₁ da histamina	Ciclizina	Vestibular (cinetose)
Antagonistas dos receptores muscarínicos	Hioscina (escopolamina)	Cinetose
Antagonistas do receptor da neurocinina	Aprepitanto	Vômitos induzidos por substâncias citotóxicas (vômitos tardios)
Agonistas dos receptores dos canabinoides	Dronabinol	Vômitos induzidos por substâncias citotóxicas

^aOs fármacos mais eficazes para o tratamento das náuseas e dos vômitos induzidos pela quimioterapia são os antagonistas do receptor 5-HT₃ e a metoclopramida. Além da sua utilização isolada, esses fármacos em geral são associados a outros fármacos para ampliar a eficácia e reduzir a incidência dos efeitos adversos.
^bTambém tem alguma atividade nos receptores 5-HT₃.
^cTambém tem algumas atividades anti-histamínicas e anticolinérgicas.

Tabela 46-6

Especificidade dos antieméticos por seus receptores

FÁRMACOS DESSE GRUPO Classe Farmacológica	DOPAMINA (D ₂)	ACETILCOLINA (muscarínicos)	HISTAMINA	SEROTONINA
Anticolinérgicos				
Escopolamina	+	++++	+	–
Anti-histamínicos				
Ciclizina	+	+++	++++	–
Dimenidrinato, difenidramina, hidroxizina	+	++	++++	–
Prometazina	++	++	++++	–
Antisserotoninérgicos				
Dolasetrona, granisetrona, ondansetrona, palonosetrona, ramosetrona	–	–	–	++++
Benzamidas				
Domperidona	++++	–	–	+
Metoclopramida	+++	–	–	++
Butirofenonas				
Droperidol	++++	–	+	+
Haloperidol	++++	–	+	–
Esteroides				
Betametasona, dexametasona	–	–	–	–
Fenotiazinas				
Clorpromazina	++++	++	++++	+
Flufenazina	++++	+	++	–
Perfenazina	++++	+	++	+
Proclorperazina	++++	++	++	+

Ver detalhes em Scuderi, 2003. Os sinais positivos indicam alguma interação (+) até interação considerável (++++). (–) Indica nenhum efeito.

é convertida rapidamente pela carbonil redutase plasmática em seu metabólito ativo hidrodolasetrona. Em seguida, uma parte desse composto sofre biotransformação adicional pela CYP2D6 e pela CYP3A4 no fígado, embora ~ 33% do fármaco sejam excretados sem alterações na urina. A palonosetrona é biotransformada principalmente pela CYP2D6 e excretada na urina em suas formas metabolizada e inalterada em proporções praticamente iguais.

Uso terapêutico. Esses fármacos são mais eficazes para o tratamento das náuseas induzidas pela quimioterapia e das náuseas secundárias à irradiação do abdome superior, indicações nas quais os três são igualmente eficazes. Também são eficazes no tratamento da hiperêmese gestacional e, em menor grau, no controle das náuseas pós-operatórias, mas são ineficazes na cinetose. Ao contrário dos outros fármacos desse grupo, a palonosetrona também pode ser útil nos vômitos tardios, talvez em virtude da sua meia-vida longa.

Os fármacos desse grupo estão disponíveis em comprimidos, solução oral e preparações intravenosas injetáveis. Para os pacientes em tratamento quimioterápico para câncer, esses fármacos podem ser administrados em dose intravenosa única (Tabela 46-8) infundida durante 15 min, começando 30 min antes da quimioterapia, ou em 2-3 doses fracionadas, das quais a primeira geralmente é administrada 30 min antes e as doses seguintes a intervalos variados depois da quimioterapia. Esses fármacos também podem ser administrados por via intramuscular (somente a ondansetrona) ou via oral. A granisetrona é disponibilizada em uma formulação trans-

dermal que é aplicada 24-48 h antes da quimioterapia e perdura por até 7 dias.

Efeitos adversos. Em geral, esses fármacos são muito bem tolerados e os efeitos adversos mais comuns são constipação e diarreia, cefaleia e tontura. Alguns estudos mostraram experimentalmente que esse grupo de fármacos induz alterações eletrocardiográficas discretas, que aparentemente não têm significado clínico na maioria dos casos.

Antagonistas dos receptores da dopamina

As fenotiazinas como a proclorperazina, a tietilperazina (interrompida nos EUA) e a clorpromazina (Capítulo 16) estão entre os agentes antinauseantes e antieméticos de “indicação geral” utilizados mais comumente. Nesse aspecto, os efeitos desses fármacos são complexos, mas seu mecanismo de ação principal é o antagonismo aos receptores dopaminérgicos D₂ na ZDQ. Em comparação com a metoclopramida ou o ondansetrona, as fenotiazinas não parecem ser consistentemente eficazes nos vômitos induzidos pela quimioterapia do câncer, mas também exercem atividades anti-histamínicas e anticolinérgicas, úteis em outros tipos de náuseas como a da cinetose.

Anti-histamínicos

Os antagonistas dos receptores histamínicos H₁ são úteis principalmente na cinetose e nos vômitos pós-operatórios, atuando nos nervos aferentes vestibulares e no tronco cerebral. Ciclizina, hidroxizina,

Tabela 46-7

A. Alguns esquemas antieméticos usados na quimioterapia do câncer

AGENTE ANTIEMÉTICO	DOSE INICIAL
Para os vômitos graves induzidos pela quimioterapia (vários fármacos antieméticos são usados em combinação)	
Dexametasona	20 mg IV
Metoclopramida	3 mg/kg de massa corporal IV a cada 2 h em 2 doses
Difenidramina	25-50 mg IV a cada 2 h em 2 doses
Lorazepam	1-2 mg IV
Dexametasona	20 mg IV
Ondansetrona	32 mg IV diariamente em doses fracionadas
Para os vômitos moderados induzidos pela quimioterapia (agentes antieméticos utilizados individualmente)	
Proclorperazina	5-10 mg VO ou IV, ou 25 mg por supositório retal
Tietilperazina	10 mg VO, IM ou supositório retal
Dexametasona	10-20 mg IV
Ondansetrona	8 mg VO ou 10 mg IV
Dronabinol	10 mg VO

B. Associações de fármacos antieméticos úteis para acentuar o efeito antiemético

FÁRMACO PRINCIPAL	FÁRMACO COMPLEMENTAR
Antagonista do receptor 5-HT ₃	Corticosteroides, fenotiazina, butirofenona, antagonista NK ₁
Benzamida substituída	Corticosteroide ± agonista dos receptores muscarínicos
Fenotiazina/butirofenona	Corticosteroide
Corticosteroide	Benzodiazepínico
Canabinoide	Corticosteroide

C. Associações de fármacos antieméticos úteis que reduzem a toxicidade do fármaco principal

FÁRMACO PRINCIPAL	FÁRMACO SUPLEMENTAR
Benzamida substituída	Antagonista do receptor H ₁ , corticosteroide, benzodiazepina
Fenotiazina/butirofenona	Antagonista do receptor H ₁
Canabinoide	Fenotiazina

H, histamina; 5-HT, serotonina; VO, via oral; IV, intravenosa; IM, intramuscular.

Fonte: todos os regimes associativos são de Grunberg e Hesketh, 1993; com autorização. Direitos autorais © Massachusetts Medical Society. Todos os direitos reservados.

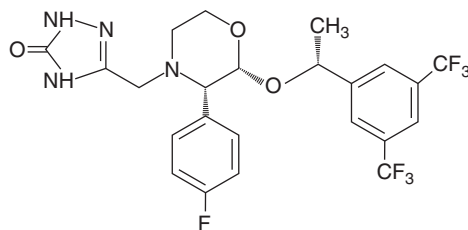
prometazina e difenidramina são alguns exemplos desse grupo de fármacos. A ciclizina exerce outros efeitos anticolinérgicos, que podem ser úteis aos pacientes com câncer no abdome. Para uma discussão detalhada desses fármacos, ver o Capítulo 32.

Agentes anticolinérgicos

O antagonista dos receptores muscarínicos utilizado mais comumente é a escopolamina (hioscina), que pode ser injetada na forma de bromidrato, mas em geral é administrada como base livre na forma de placa transdérmica. As indicações principais desse fármaco são a profilaxia e o tratamento da cinetose, embora alguns estudos tenham demonstrado que a escopolamina também tem alguma atividade nas náuseas e nos vômitos pós-operatórios. Em geral, os anticolinérgicos não são eficazes no tratamento das náuseas induzidas pela quimioterapia. Para uma discussão detalhada desses fármacos, ver o Capítulo 9.

Antagonistas do receptor da substância P

As náuseas e a êmese associada a cisplatina (Capítulo 61) têm dois componentes: uma fase aguda que é experimentada universalmente (em 24 h da quimioterapia) e uma fase tardia que afeta só alguns pacientes (nos dias 2-5). Os antagonistas de receptor 5-HT₃ não são muito eficazes contra a êmese tardia. Os antagonistas dos receptores NK₁ da substância P, como o aprepitanto (e sua preparação precursora, fosaprepitanto), têm efeito antiemético nas náuseas tardias e melhoram a eficácia dos regimes antieméticos-padrão em pacientes que recebem sessões múltiplas de quimioterapia.



APREPITANTO

Após absorção, o aprepitanto se liga extensamente às proteínas plasmáticas (> 95%); é avidamente biotransformado, primariamente pela CYP3A hepática e é excretado nas fezes; a meia-vida é de 9-13 h. O aprepitanto tem o potencial de reagir com outros substratos CYP3A4, sendo necessário reajustar as dosagens dos outros fármacos, incluindo dexametasona, metilprednisolona (cuja dose pode necessitar ser reduzida em 50%) e varfarina. O aprepitanto é contraindicado em pacientes que recebem cisaprida ou pimozida, nos quais se detectou prolongamento do segmento QT com risco à vida.

O aprepitanto é apresentado em cápsulas de 40, 80 e 125 mg e é administrado por três dias em conjunto com a quimioterapia altamente emetogênica, mais o antagonista de 5-HT₃ e um corticosteroide. A dosagem recomendada para adulto é de 125 mg administrado 1 h antes da quimioterapia no primeiro dia, seguido de 80 mg 1 vez/dia, na manhã dos dias 2 e 3 do regime de tratamento.

Canabinoides

O **dronabinol** (Δ -9-tetra-hidrocanabinol) é um canabinoide natural que pode ser sintetizado ou extraído da maconha (*Cannabis sativa*). O mecanismo exato da ação antiemética do dronabinol é

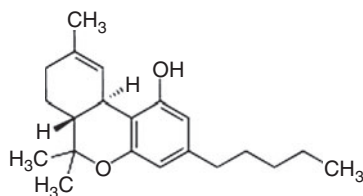
Tabela 46-8

Antagonistas do receptor 5-HT₃ para náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia

FÁRMACO	NATUREZA QUÍMICA	INTERAÇÕES COM OS RECEPTORES	Meia-vida	DOSE (IV)
Ondansetrona	Derivado carbazol	Antagonista do 5-HT ₃ e antagonista fraco do 5-HT ₄	3,9 h	0,15 mg/kg
Granisetrona	Indazol	Antagonista do 5-HT ₃	9-11,6 h	10 µg/kg
Dolasetrona	Molécula indol	Antagonista do 5-HT ₃	7-9 h	1,8 mg/kg
Palonossetrona	Isoquinolina	Antagonista do 5-HT ₃ ; tem a maior afinidade pelo receptor do 5-HT ₃ nesse grupo	40 h	0,25 mg

IV, intravenosa.

desconhecido, mas é provável que esteja relacionado com a estimulação dos receptores canabinoides do subtipo CB₁ nos neurônios e ao redor do centro do vômito no tronco cerebral (van Sickle e cols., 2001).



DRONABINOL

Farmacocinética. O dronabinol é um composto altamente lipossolúvel e absorvido rapidamente depois da administração oral; o início da ação ocorre em 1 h e os níveis máximos são atingidos em 2-4 h. O fármaco é amplamente biotransformado na primeira passagem pelo fígado e tem biodisponibilidade sistêmica limitada depois da administração de uma única dose (apenas 10-20%). Os metabólitos ativos e inativos são formados no fígado e o principal metabólito ativo é o 11-OH- δ -9-tetraidrocanabinol.

Esses metabólitos são excretados principalmente por via biliar-fecal e apenas 10-15% são excretados na urina. O dronabinol e seus metabólitos ligam-se amplamente (> 95%) às proteínas plasmáticas. Em vista desse volume de distribuição amplo, uma única dose do dronabinol pode resultar em níveis detectáveis dos metabólitos por várias semanas.

Uso terapêutico. O dronabinol é um agente profilático útil para os pacientes que estão fazendo quimioterapia contra o câncer, quando os outros antieméticos são ineficazes. Além disso, pode estimular o apetite e tem sido útil para os pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids) e anorexia. Como antiemético, o dronabinol é administrado na dose inicial de 5 mg/m² ingerida 1-3 h antes da quimioterapia e, em seguida, a cada 2-4 h até completar o total de 4-6 doses. Se isso não for suficiente, aumentos progressivos da dose podem ser efetuados até chegar a 15 mg/m² por dose. Para as demais indicações, a dose inicial habitual é de 2,5 mg 2 vezes/dia, que pode ser titulado até o máximo de 20 mg/dia.

Efeitos adversos. O dronabinol exerce efeitos complexos no SNC, incluindo hiperatividade simpaticomimética central, que pode causar palpitações, taquicardia, vasodilatação, hipotensão e congestão conjuntival (olhos injetados). A supervisão do paciente é necessária porque os “baratos” semelhantes aos produzidos pela maconha (p. ex., euforia, sonolência, desinteresse, tontura, ansiedade, nervosismo, pânico etc.) podem ocorrer, assim como efeitos mais perturbadores,

como reações paranoides e distúrbios do raciocínio. Depois da interrupção repentina do tratamento com dronabinol, pode haver uma síndrome de abstinência evidenciada por irritabilidade, insônia e agitação. Em vista da grande afinidade pelas proteínas plasmáticas, o dronabinol pode deslocar outros fármacos ligados às proteínas, razão pela qual pode ser necessário ajustar suas doses. O dronabinol deve ser prescrito com muito cuidado aos pacientes com história de uso abusivo de drogas (álcool ou outras), porque ele também pode ser utilizado abusivamente nesses casos.

A **nabilona** é um canabinoide sintético com modo de ação similar ao do dronabinol.

Farmacocinética. A nabilona, como o dronabinol, é altamente lipossolúvel e rapidamente absorvido após administração oral; o início da ação ocorre em 1 h e a concentração máxima alcançada em 2 h. Sua meia-vida é ~ 2 h e a dos metabólitos 35 h. Os metabólitos são excretados primariamente por via biliar-fecal (60%) e só ~ 25% na urina.

Usos terapêuticos. A nabilona é útil na profilaxia do vômito de pacientes sob quimioterapia anticâncer, quando outros antieméticos não são eficazes. Uma dose (1-2 mg) pode ser administrada na noite, véspera da quimioterapia; a dosagem usual inicia 1-3 h antes do tratamento e então a cada 8-12 h durante o curso da quimioterapia e por mais 2 dias após seu encerramento.

Efeitos adversos. São amplamente similares aos do dronabinol com ação significativa no SNC em mais de 10% dos pacientes. Efeitos cardiovasculares, GI e outros também são comuns e, junto com as ações no SNC, limitam a utilidade deste fármaco.

Glicocorticoides e anti-inflamatórios

Os glicocorticoides como a dexametasona podem ser coadjuvantes úteis (Tabela 46-7) no tratamento das náuseas dos pacientes com câncer generalizado, possivelmente porque suprimem a inflamação peritumoral e a produção das prostaglandinas. Um mecanismo semelhante foi sugerido para explicar os efeitos benéficos dos AINEs nas náuseas e nos vômitos induzidos pela radioterapia sistêmica. Para uma discussão detalhada desses fármacos, ver Capítulos 34 e 42.

Benzodiazepinas

Intrinsecamente, as benzodiazepinas como o lorazepam e o alprazolam não são antieméticos muito eficazes, mas seus efeitos sedativos, amnésicos e ansiolíticos podem ser úteis para reduzir o componente antecipatório das náuseas e dos vômitos desses pacientes. Para uma discussão detalhada desses fármacos, ver Capítulo 17.

Soluções aquosas de glicose, frutose e ácido fosfórico, de venda livre, estão disponíveis para aliviar as náuseas. O mecanismo de ação não está estabelecido. Estas soluções podem ser ingeridas de forma segura por períodos curtos (1 h com dosagem a cada 15 min).

FÁRMACOS USADOS EM DIVERSOS DISTÚRBIOS GASTRINTESTINAIS

Pancreatite crônica e esteatorreia

Enzimas pancreáticas. Pancreatite crônica é uma síndrome debilitante que causa sinais e sintomas decorrentes da perda das funções glandulares (endócrina e exócrina) e da inflamação (dor). Como não há cura para a pancreatite crônica, os objetivos do tratamento farmacológico são evitar a má absorção e aliviar a dor. O componente fundamental do tratamento para má absorção é a administração de enzimas pancreáticas. Embora também sejam utilizados para aliviar a dor, esses fármacos são muito menos eficazes no tratamento desse sintoma.

Preparações enzimáticas. No passado, duas preparações comuns de enzimas pancreáticas estavam disponíveis para o tratamento de reposição: a pancreatina e a pancrelipase. Desde 2009 somente a pancrelipase está licenciada no EUA. Enzimas pancreáticas são prescritas com base no conteúdo de lipase. Os produtos com pancrelipase contêm várias quantidades de lipase, protease e amilase e assim não podem ser intercambiados. A administração de lipase em excesso tem sido implicada no desenvolvimento de colonopatia fibrosante, e a adesão às normas publicadas de dosagem deve minimizar este risco (Borowitz e cols., 2002).

Tratamento de reposição para má absorção. A má absorção de gordura (esteatorreia) e a má digestão das proteínas ocorrem quando o pâncreas perde mais de 90% da sua capacidade de produzir enzimas digestivas. A diarreia e a má absorção resultantes podem ser razoavelmente corrigidas se forem liberadas 30.000 unidades USP de lipase pancreática no duodeno em um período de 4 h, durante e depois das refeições; isso representa ~ 10% da secreção pancreática normal. Como alternativa, pode-se titular a dose pelo teor de gordura da dieta, pois são necessárias ~ 8.000 unidades USP de atividade da lipase para cada 17 g de gordura dietética. As preparações de enzimas pancreáticas disponíveis contêm até 20.000 unidades de lipase e 76.000 unidades de protease e a dose típica da pancrelipase é de 1-3 cápsulas ou comprimidos junto ou logo antes das refeições e dos lanches, com ajustes da dose até se conseguir uma resposta sintomática satisfatória. A perda da amilase pancreática não causa problemas significativos porque existem outras fontes dessa enzima (p. ex., glândulas salivares). Os produtos disponíveis no comércio são formulados em cápsulas de liberação retardada para evitar a necessidade de controlar a acidez gástrica farmacologicamente.

Enzimas para tratamento da dor. Dor é outro sintoma fundamental da pancreatite crônica. As razões para seu tratamento com enzimas pancreáticas baseiam-se no princípio da inibição por retroalimentação negativa do pâncreas, em virtude da presença das proteases duodenais. A liberação de colecistocinina (CCK), principal secretagogo das enzimas pancreáticas, é desencadeada pelo peptídeo monitor da liberação da CCK no duodeno, que normalmente é

desnaturado pela tripsina pancreática. Na pancreatite crônica, a deficiência de tripsina resulta na ativação persistente desse peptídeo e na liberação exagerada de CCK, que parece causar a dor pancreática em virtude da estimulação contínua da secreção das enzimas pancreáticas e da elevação da pressão dentro dos ductos. Por essa razão, a liberação de proteases ativas no duodeno (que pode ser conseguida confiavelmente apenas com as preparações não revestidas) é importante para a interrupção desse ciclo. Embora a reposição enzimática esteja firmemente incorporada ao tratamento da pancreatite dolorosa, as evidências que apoiam essa prática são no mínimo questionáveis.

Em geral, as preparações de enzimas pancreáticas são muito bem toleradas pelos pacientes. Os pacientes com fibrose cística podem desenvolver hiperuricosúria e também existem relatos de má absorção de folato e ferro.

Triglicérides de cadeia média (TCM). TCM podem constituir uma fonte adicional de calorias para os pacientes com perda de massa corpórea e baixa resposta à dieta e ao tratamento com enzimas pancreáticas. Os TCM são facilmente degradados pelas lipases gástricas e pancreáticas e não precisam de bile para sua digestão. Além disso, eles podem ser absorvidos diretamente no intestino. A administração oral de uma fórmula enteral enriquecida com TCM e peptídeos hidrolisados pode ser benéfica.

Octreotida. A octreotida (Capítulo 38) também tem sido utilizada com eficácia questionável para atenuar a dor abdominal refratária dos pacientes com pancreatite crônica.

Deficiências enzimáticas

Deficiências congênitas ou adquiridas das enzimas digestivas podem causar má absorção e diarreia, bem como outros sintomas gastrointestinais. Mais comumente é encontrada intolerância a lactose, que ocorre no ocidente (10-20%), mas em populações asiáticas pode exceder 90%. Clinicamente ocorrem diarreia, dor e flatulência. O tratamento consiste em reduzir a ingestão de lactose, primariamente diminuindo o consumo de leite e derivados. A reposição de enzimas é liberada (não requer prescrição) e pode ser adicionada às refeições. Existem β -galactosidases derivadas de bactérias ou fungos com eficácia variável. Devido a variações individuais consideráveis e ao grau incerto de eficácia destas preparações, os pacientes devem estabelecer o regime de doses empiricamente. Como é essencial manter o aporte de proteínas, cálcio e vitamina D, estes devem ser suplementados ou obtidos de fontes alternativas se os produtos lácteos são limitados.

Deficiência congênita de sucrase-isomaltase é menos comum. Os sintomas incluem diarreia, dor abdominal e perda de massa corpórea. Esta é uma doença congênita e pode ser diagnosticada em crianças que não se desenvolvem e são suscetíveis a infecções sucessivas. O tratamento com enzimas de reposição é eficaz. Na maioria dos casos a administração de sacrosidase com a refeição reduz ou atenua os sintomas. A eliminação dos açúcares e dos carboidratos da dieta é impraticável.

ÁCIDOS BILIARES

Os ácidos biliares e seus conjugados são componentes essenciais da bile, sintetizados a partir do colesterol no fígado. Os ácidos biliares principais dos seres humanos adultos estão relacionados na Tabela 46-5. Esses compostos estimulam o fluxo da bile, inibem por

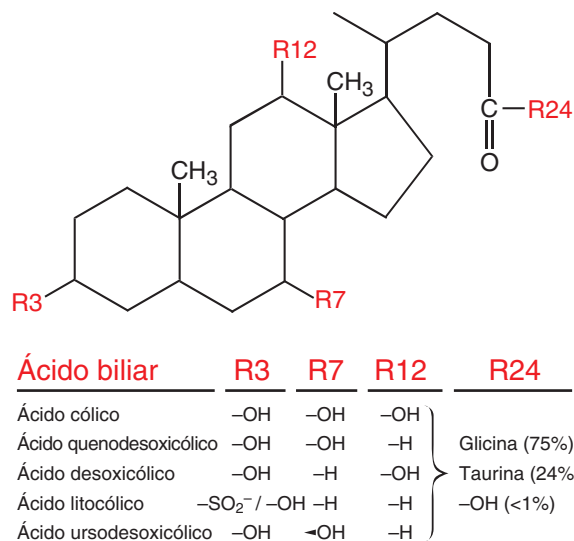


Figura 46-5 Principais ácidos biliares dos adultos.

retroalimentação a síntese do colesterol, promovem a excreção intestinal de colesterol e facilitam a dispersão e a absorção dos lipídeos e das vitaminas lipossolúveis. Depois da secreção nas vias biliares, os ácidos biliares são reabsorvidos em grande parte (95%) no intestino (principalmente no íleo terminal), retornam ao fígado e são secretados novamente na bile (circulação êntero-hepática). Ácido cólico, ácido quenodesoxicólico e ácido desoxicólico constituem 95% dos ácidos biliares, enquanto os ácidos litocólico e ursodesoxicólico são componentes menos significativos. Os ácidos biliares são encontrados principalmente na forma de conjugados com glicina e taurina, cujos sais são conhecidos como sais biliares. As bactérias do intestino grosso convertem os ácidos biliares primários (ácidos cólico e quenodesoxicólico) em ácidos secundários (principalmente ácidos desoxicólico e litocólico) por desconjugação e desidroxilação sequenciais. Esses ácidos biliares secundários também são absorvidos no intestino grosso e reúnem-se aos ácidos biliares primários na circulação êntero-hepática.

Na China, a bile desidratada dos ursos do Himalaia (Yutan) tem sido utilizada há séculos para tratar doenças hepáticas. O ácido ursodesoxicólico (AUDC; ursodiol) (Figura 46-5) é um ácido biliar hidrofílico desidroxilado formado pela epimerização do ácido biliar quenodesoxicólico (AQDC; quenodiol) no intestino pelas bactérias intestinais; ele compreende ~ 1-3% das reservas totais de ácidos biliares dos humanos, mas está presente em concentrações muito mais altas nos ursos. Quando administrados por via oral, os ácidos biliares litolíticos, como o quenodiol e o ursodiol, podem alterar as concentrações relativas dos ácidos biliares, diminuir a secreção lipídica e reduzir o teor de colesterol da bile, de forma que se torne menos litogênica. O ursodiol também pode ter efeitos citoprotetores nos hepatócitos e efeitos no sistema imune, que explicam parte dos seus efeitos benéficos nas doenças hepáticas colestáticas.

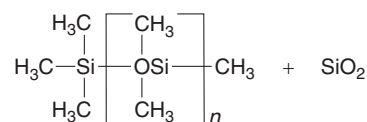
Primeiramente, os ácidos biliares eram usados com fim terapêutico para dissolver cálculos biliares; mas, a utilização com

essa finalidade depende do funcionamento da vesícula biliar, porque a bile modificada precisa entrar na vesícula para interagir com os cálculos biliares. Para que sejam dissolvidos, os cálculos biliares devem ser compostos por cristais de monidrato de colesterol e, em geral, devem ter menos de 15 mm de diâmetro para formar uma relação razoável entre superfície e tamanho. Por essas razões, a eficácia global dos ácidos biliares litolíticos no tratamento dos cálculos biliares tem sido desanimadora (ocorre dissolução parcial em 40-60% dos pacientes que concluem o tratamento e apenas em 33-50% deles a dissolução é completa). Embora a combinação de quenodiol e ursodiol provavelmente seja mais eficaz que qualquer um deles administrado isoladamente, o ursodiol é preferível como fármaco isolado porque é mais eficaz e causa menos efeitos adversos (p. ex., hepatotoxicidade).

Cirrose biliar primária é uma doença hepática colestática progressiva crônica de etiologia desconhecida, que em geral acomete mulheres de meia-idade ou idosas. O ursodiol (administrado na dose de 13-15 mg/kg/dia em 2 tomadas) reduz a concentração dos ácidos biliares primários e melhora as manifestações bioquímicas e histológicas da cirrose biliar primária especialmente no início da doença. Pacientes com cirrose biliar primária avançada e complicações como ascite não se beneficiam com este tratamento. O ursodiol também tem sido utilizado em várias outras doenças hepáticas colestáticas, como a colangite esclerosante primária e a fibrose cística; em geral, esse fármaco é menos eficaz nesses distúrbios que na cirrose biliar primária.

FÁRMACOS ANTIFLATULENTOS

“Gases” são uma queixa GI comum e relativamente vaga, usada para descrever não apenas a flatulência e a eructação, como também o timpanismo (distensão) ou a sensação de plenitude. Embora poucos sintomas possam ser atribuíveis diretamente ao excesso de gases intestinais, as preparações fitoterápicas e outros remédios de venda livre e alardeados como antiflatulentos são muito populares. Um deles é a *simeticona*, que é a mistura de polímeros de siloxano estabilizados com dióxido de silício:



A dimeticona é um líquido inerte, atóxico e insolúvel. Em vista de sua capacidade de colapsar bolhas formando uma fina camada em sua superfície, esse fármaco é um agente antiespumante eficaz. Embora possa reduzir os volumes de gases no trato GI, não está claro se isso produz algum resultado terapêutico. A dimeticona está disponível em comprimidos mastigáveis, pérolas (‘cápsulas’ preenchidas com líquido), suspensões e tiras desintegradoras orais, seja isoladamente ou em combinação com outros fármacos vendidos sem prescrição, incluindo antiácidos e outros digestivos. A dose habitual para os adultos é de 40-25 mg 4 vezes/dia. Carvão ativado pode ser usado só ou em associação com simeticona, mas seu benefício não foi demonstrado conclusivamente.

Uma preparação de α -galactosidase de venda livre está disponível para reduzir gases de feijões cozidos.

Distúrbios da motilidade GI. É um grupo de distúrbios difícil de tratar porque existem poucas opções terapêuticas eficazes. Para os pacientes com gastroparesia, o tratamento de primeira linha consiste em metoclopramida, que acelera o esvaziamento gástrico e também tem efeitos antieméticos. A eritromicina, um agonista da motilina, também tem sido empregada, mas é mais eficaz quando utilizada por pouco tempo. Para os pacientes com distúrbios da motilidade do intestino delgado, as opções são ainda mais restritas: em geral, a metoclopramida e a eritromicina são ineficazes; o tratamento com otreotida pode ser eficaz em um subgrupo de pacientes.

Constipação. Ainda que existam muitas opções para esse distúrbio, a maioria das abordagens é empírica e inespecífica. Em geral, a constipação pode ser controlada por medidas simples como aumentar a ingestão de fibras, evitar fármacos que causam constipação e utilizar criteriosamente laxantes osmóticos de acordo com a necessidade. Para os sintomas mais persistentes, pode-se utilizar com eficácia, em alguns pacientes, um procinético específico, agonista do receptor 5-HT₄ ou um agonista do canal de Cl⁻. Embora sejam eficazes, os laxantes estimulantes devem ser evitados como tratamento prolongado. Os pacientes com constipação crônica que não respondem às medidas simples devem submeter-se a outros exames para detectar distúrbios incomuns e específicos da motilidade do intestino grosso ou do segmento anorretal.

Diarreia. Na maioria dos casos, deve-se fazer uma tentativa de descobrir a causa subjacente e administrar o tratamento específico. Se não for possível encontrar qualquer causa específica, a diarreia crônica pode ser tratada empiricamente e a abordagem mais simples é a administração de formadores de bolo fecal e agentes higroscópicos, seguidos de opioides como a loperamida, para diarreias associadas à doença inflamatória intestinal ou o difenoxilato/difenoxina que pode ser usado para tratar exacerbações agudas de diarreia funcional crônica.

Síndrome do cólon irritável (SCI). A SCI consiste em desconforto e dor abdominal associado a diarreia, constipação ou alternando diarreia e constipação. Essa síndrome comum requer uma combinação de medidas farmacológicas e comportamentais que incluem modificações da dieta e aconselhamento psicológico. Nenhum tratamento é eficaz para todos os pacientes e, atualmente, não há tratamento para a SCI que trata tanto a dor quanto os sintomas GI. Os antiespasmódicos são úteis isoladamente nos casos brandos e como coadjuvantes de um esquema que inclui antidepressivos tricíclicos para os casos de dor mais persistente.

Náuseas e vômitos. O desenvolvimento dos antagonistas 5-HT₃ resultou em um avanço significativo no tratamento das náuseas e dos vômitos, principalmente depois da quimioterapia e no pós-operatório. Os anticolinérgicos são mais eficazes na cinetose. Os anti-histamínicos e os fármacos semelhantes ainda são utilizados empiricamente no tratamento das náuseas de várias etiologias. O dronabinol ou a nabilona podem ser eficazes em alguns casos refratários. A utilidade clínica dos fármacos mais novos como o aprepitanto em outras indicações diferentes das náuseas pós-quimioterapia está sob investigação.

BIBLIOGRAFIA

- Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, **2002**, 35:246–259.
- De Giorgio R, Barbara G, Furness JB, Tonini M. Novel therapeutic targets for enteric nervous system disorders. *Trends Pharmacol Sci*, **2007**, 28:473–481.
- Eutamene H, Bradesi S, Larauche M, et al. Guanylate cyclase C-mediated antinociceptive effects of linacotide in rodent models of visceral pain. *Neurogastroenterol Motil*, **2009** August 25 (Epub ahead of print).
- Furness JB. *The Enteric Nervous System*. Wiley-Blackwell, Oxford, **2006**, pp 286.
- Gale JD. The use of novel promotility and prosecretory agents for the treatment of chronic idiopathic constipation and irritable bowel syndrome with constipation. *Adv Ther*, **2009**, 26: 519–530.
- Gershon MD, Tack J. The serotonin signalling system: From basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology*, **2007**, 132:397–414.
- Grunberg SM, Hesketh PJ. Control of chemotherapy-induced emesis. *N Engl J Med*, **1993**, 329:1790–1796.
- Grundy D, Al-Chaer ED, Aziz Q, et al. Fundamentals of neurogastroenterology: Basic science. *Gastroenterology*, **2006**, 130:1391–1411.
- Hornby PJ. Central neurocircuitry associated with emesis. *Am J Med*, **2001**, 111(suppl 8A):106S–112S.
- Holzer P. Opioid receptors in the gastrointestinal tract. *Reg Peptides*, **2009**, 155:11–17.
- Izzo AA, Gaginella TS, Mascolo N, Capasso F. Recent findings on the mode of action of laxatives: The role of platelet activating factor and nitric oxide. *Trends Pharmacol Sci*, **1998**, 19:403–405.
- Joyce J. *Ulysses* (1922). The Gabler edition, Random House, NY, 1986, p. 56.
- Kreek MJ. Constipation syndromes. In: *A Pharmacological Approach to Gastrointestinal Disorders*. (Lewis JH, ed.), Williams & Wilkins, Baltimore, **1994**, pp. 179–208.
- Kunze WA, Furness JB. The enteric nervous system and regulation of intestinal motility. *Annu Rev Physiol*, **1999**, 61: 117–142.
- Mertz HR. Drug therapy: Irritable bowel syndrome. *N Engl J Med*, **2003**, 349:2136–2146.
- Moitinho E, Planas R, Banares R, et al. Multicenter randomized controlled trial comparing different schedules of somatostatin in the treatment of acute variceal bleeding. *J Hepatol*, **2001**, 35:712–718.
- Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, **2009**, 6:306–314.

- Sanger GJ. Motilin, ghrelin and related neuropeptides as targets for the treatment of GI diseases. *Drug Disc Today*, **2008**, *13*:234–239.
- Sartor RB. Probiotic therapy of intestinal inflammation and infections. *Curr Opin Gastroenterol*, **2005**, *21*:44–50.
- Scuderi PE. Pharmacology of anti-emetics. *Int Anesthesiol Clin*, **2003**, *41*:41–66.
- Tonini M, Cipollina L, Poluzzi E, *et al*. Review article: Clinical implications of enteric and central D2 receptor blockade by anti-dopaminergic gastrointestinal prokinetics. *Aliment Pharmacol Ther*, **2004**, *19*:379–390.
- Van Sickle MD, Oland LD, Ho W, *et al*. Cannabinoids inhibit emesis through CB1 receptors in the brainstem of the ferret. *Gastroenterology*, **2001**, *121*:767–774.
- Ward SM, Sanders KM, Hirst GD. Role of interstitial cells of Cajal in neural control of gastrointestinal smooth muscles. *Neurogastroenterol Motil*, **2004**, *16*(suppl 1):112–117.
- Wood JD. Enteric nervous system: Reflexes, pattern generators and motility. *Curr Opin Gastroenterol*, **2008**, *24*:149–158.
- Zhao X, Pasricha PJ. Botulinum toxin for spastic GI disorders: A systematic review. *Gastrointest Endosc*, **2003**, *57*: 219–235.

Tratamento farmacológico da doença inflamatória intestinal

John L. Wallace e Keith A. Sharkey

Doença inflamatória intestinal (DII) é um espectro de distúrbios inflamatórios intestinais idiopáticos crônicos. A DII causa sintomas gastrintestinais significativos, como diarreia, dor abdominal, sangramento, anemia e emagrecimento. Além disso, a DII está associada a diversas manifestações extraintestinais como artrite, espondilite anquilosante, colangite esclerosante, uveíte, irite, pioderma gangrenoso e eritema nodoso.

Por convenção, a DII é classificada em dois subtipos principais: colite ulcerativa e doença de Crohn. A primeira caracteriza-se por inflamação confluyente da mucosa do intestino grosso, que se estende desde o orifício anal por extensões variáveis em direção aos segmentos proximais (p. ex., proctite, colite do lado esquerdo, ou pancolite). Já a doença de Crohn é caracterizada por inflamação transmural de qualquer segmento do trato GI, mas na maioria dos casos afeta a região adjacente à valva ileocecal. Nessa doença, a inflamação não é necessariamente confluyente e, em geral, deixa “áreas preservadas” de mucosa relativamente normal. A natureza transmural da inflamação pode causar fibrose e estenoses, assim como fistulas.

O tratamento clínico da DII é problemático. Como não há uma única anormalidade detectável, o tratamento moderno da DII busca arrefecer a resposta inflamatória generalizada; entretanto, nenhum fármaco pode assegurar esse efeito a todos os pacientes, e a resposta obtida em determinado caso com um fármaco específico pode ser limitada e imprevisível. Com base nessa resposta variável, as experiências clínicas geralmente fazem avaliações quantitativas padronizadas da eficácia, que levam em consideração parâmetros clínicos e laboratoriais (p. ex., Índice de Atividade da Doença de Crohn). A doença também apresenta alterações marcantes em sua atividade — mesmo sem tratamento —, gerando um “efeito placebo” significativo nas experiências terapêuticas.

Os objetivos específicos do tratamento farmacológico da DII são controlar as exacerbações agudas da doença, manter a remissão e tratar as complicações específicas (p. ex., fistulas). Os fármacos específicos podem ser mais eficazes para se alcançar um ou outro desses objetivos (Tabela 47-1). Por exemplo, os glicocorticoides

ainda são as opções terapêuticas preferidas para as exacerbações moderadas a graves, mas não são apropriados para uso prolongado, pois causam efeitos adversos e não conseguem manter a remissão. Os outros fármacos imunossuppressores como a azatioprina, que demoram várias semanas para produzir efeitos terapêuticos, têm pouca utilidade nos casos agudos, mas são preferíveis para o tratamento de longa duração.

Durante muitos anos, os glicocorticoides, a sulfassalazina e o ácido 5-aminosalicílico foram a base da farmacoterapia da DII. Mais recentemente, fármacos utilizados em outros distúrbios imunológicos ou inflamatórios, entre eles a azatioprina e a ciclosporina, foram adaptados ao tratamento da DII. Os avanços na compreensão da resposta inflamatória e da biotecnologia resultaram no desenvolvimento de fármacos biológicos que podem atingir etapas específicas da cascata imunológica, uma estratégia de sucesso amplamente aceita. A liberação dos fármacos na(s) área(s) apropriada(s) ao longo do trato GI também representa um desafio significativo tendo sido desenvolvidos fármacos de segunda geração que melhoraram a oferta da substância ativa, aumentaram a eficácia e reduziram os efeitos adversos.

PATOGENIA DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

A doença de Crohn e a colite ulcerativa são distúrbios inflamatórios idiopáticos crônicos do trato GI; a Figura 38-1 apresenta um resumo dos fenômenos patogênicos propostos e os locais potenciais de intervenção terapêutica. Embora essas duas doenças tenham algumas manifestações GI e extraintestinais comuns e possam responder a fármacos similares, evidências crescentes sugerem que elas resultem de mecanismos patogênicos fundamentalmente distintos (Xavier e Podolsky, 2007). Histologicamente, as lesões transmurais da doença de Crohn mostram infiltração maciça de linfócitos e macrófagos, formação de granulomas e fibrose da submucosa, enquanto as lesões superficiais da colite ulcerativa apresentam infiltrados linfocíticos e neutrofílicos. Nos

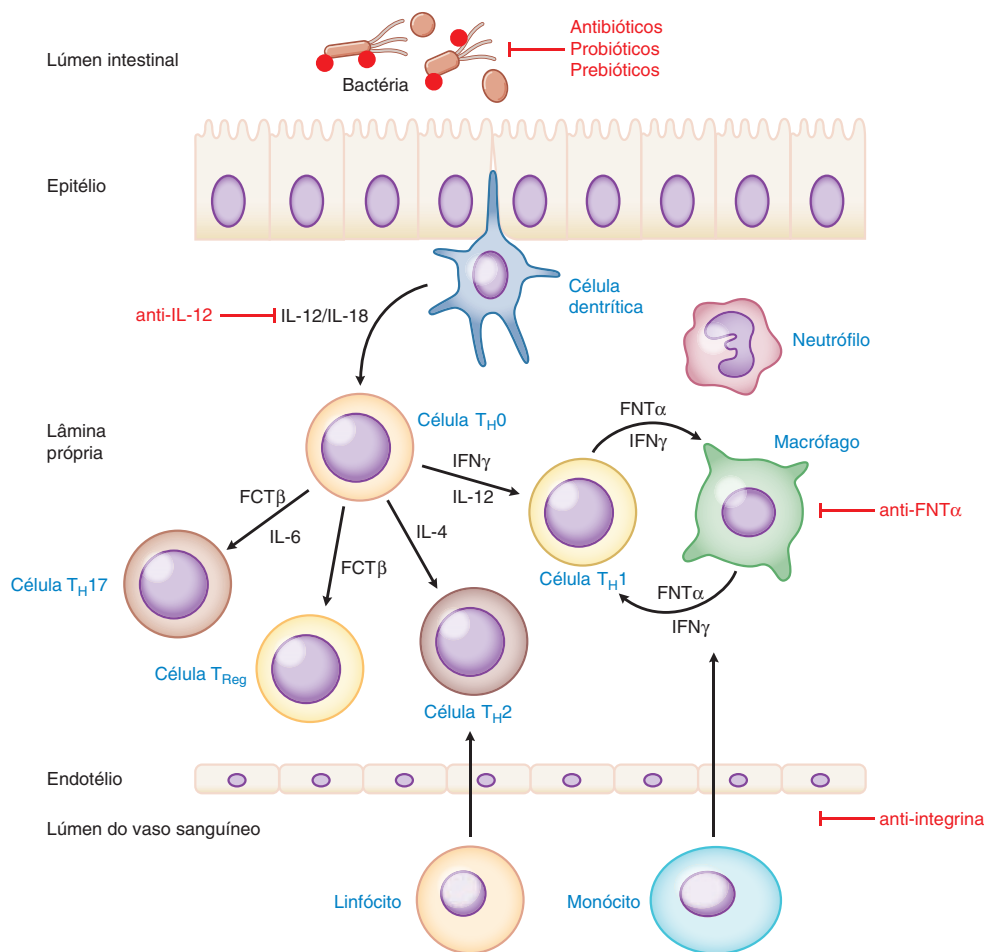


Figura 47-1 Patogenia proposta para explicar a doença inflamatória intestinal e os locais alvos de intervenção farmacológica. São mostradas as interações entre antígenos bacterianos no lúmen intestinal e células imunes na parede intestinal. Se a barreira epitelial está danificada, os antígenos bacterianos podem ganhar acesso às células apresentadoras de antígenos (APC) tais como as células dendríticas na própria lâmina. Estas células apresentam o(s) antígeno(s) aos linfócitos $CD4^+$ e também secretam citocinas tais como interleucina IL-12 e IL-18 induzindo desse modo a diferenciação das células T_H1 na doença de Crohn (ou, sob o controle de IL-4, linfócitos T auxiliares tipo 2 [T_H2] na colite ulcerativa). O equilíbrio entre eventos pró-inflamatórios e anti-inflamatórios é também governado por células regulatórias T_H17 e T_{Reg} , qualquer uma delas serve para limitar as respostas imune e inflamatória no trato GI. O fator de crescimento transformador β (FCT- β) e a IL-6 são importantes citocinas que levam à expansão dos subconjuntos de células T regulatórias. As células T_H1 produzem um conjunto característico de citocinas, incluindo interferona (IFN)- α e FNT- α , que por seu turno ativam os macrófagos. Os macrófagos regulam positivamente as células T_H1 pela secreção de citocinas adicionais, incluindo IFN- α e FNT- α . O recrutamento de uma variedade de leucócitos é mediada pela ativação de células imunes residentes incluindo neutrófilos. As moléculas de adesão celular tais como as integrinas são importantes na infiltração de leucócitos e novas estratégias terapêuticas biológicas visando bloquear o recrutamento de leucócitos são eficazes na redução da inflamação. Os imunossuppressores gerais (p. ex., glicocorticoides, derivados da tioguanina, metotrexato e ciclosporina) afetam múltiplos locais da inflamação. Os locais de intervenção mais específicos envolvem bactérias intestinais (antibióticos, prebióticos e probióticos) e terapia direcionada para FNT- α ou IL-12 (ver texto para detalhes adicionais).

segmentos intestinais afetados pela doença de Crohn, o perfil das citocinas inclui níveis elevados de interleucina (IL)-12, IL-23, interferona γ e fator de necrose tumoral α (FNT- α), ou seja, achados característicos dos processos inflamatórios mediados pelos linfócitos auxiliares T_H1 (T_H1). Em contraste, a resposta inflamatória observada na colite ulcerativa é muito semelhante às reações mediadas pelos linfócitos T_H2 . Recentemente esta classificação, relativamente simplista, foi revisada sob a luz da descrição das células reguladoras T e das células pró-inflamatórias T_H17 , uma nova população de células T que expressa receptores IL-23 como marcador de superfície e produz, entre outros, as citocinas pró-inflamatórias IL-17,

IL-21, IL-22 e IL-26. Vários estudos demonstraram um papel importante das células T_H17 na inflamação intestinal, particularmente na doença de Crohn (Cho, 2008; Strober e cols., 2007).

Esclarecimentos importantes quanto à patogênese resultaram das análises genéticas realizadas em pacientes com doença de Crohn. As mutações no gene NOD2 (domínio 2 de oligomerização da ligação dos nucleotídeos, também denominado de CARD15) são associadas às formas familiar e esporádica da doença de Crohn em pacientes brancos (Hugot e cols., 2001; Ogura e cols., 2001). O NOD2 está expresso nos monócitos, nos granulócitos, nas células dendríticas, nas células Paneth e nas epiteliais. Estudos sugeriram que esse gene funciona como sensor intracelular para infecção bacteriana por meio de

peptidoglicanos de reconhecimento, desempenhando, desse modo, um papel importante na imunidade natural às bactérias patogênicas. Consistente com esse modelo, outros estudos detectaram antígenos bacterianos, incluindo a proteína I2 pseudomônica (Dalwadi e cols., 2001) e uma proteína flagelina (Lodes e cols., 2004), que funcionam como superantígenos dominantes e induzem a resposta dos linfócitos T_H1 na doença de Crohn (mostrados como produtos bacterianos na Figura 47-1). Mais recentemente, estudos amplos do genoma revelaram outros genes associados a DII, cuja identificação pode levar ao desenvolvimento de novos tratamentos (Cho, 2008).

Portanto, essas abordagens experimentais convergentes geraram novas descobertas acerca da patogenia da doença de Crohn, que em breve poderão ser traduzidas em novos caminhos terapêuticos para a DII. A seguir, são descritos os principais fármacos disponíveis para pacientes com DII.

TRATAMENTOS À BASE DE MESALAZINA (5-ASA)

Química, mecanismo de ação e propriedades farmacológicas. O tratamento de primeira linha para a colite ulcerativa moderada geralmente inclui mesalazina (ácido 5-aminossalicílico ou 5-ASA). O arquétipo desse grupo de fármacos é a sulfassalazina, que consiste na 5-ASA ligado à *sulfapiridina* por uma ponte azo (Figura 47-2). Embora esse fármaco tenha sido desenvolvido originalmente para o tratamento da artrite reumatoide, experiências clínicas demonstraram inesperadamente efeitos benéficos nos sintomas GI dos pacientes que também tinham colite ulcerativa. A sulfassalazina é um exemplo de fármaco oral liberado de forma eficaz nos segmentos distais do trato GI. Administrada isoladamente, a 5-ASA, ou a sulfapiridina, é absorvida no início do trato GI; a ponte azo da sulfassalazina impede a absorção no estômago e no intestino delgado e os componentes individuais não ficam disponíveis para absorção, até que as bactérias do intestino grosso quebrem essa ligação. A 5-ASA é considerada hoje como a molécula terapêutica, com pouca ou nenhuma contribuição da sulfapiridina.

A mesalazina é um salicilato, mas seu efeito terapêutico não parece se relacionar com a inibição da ciclo-oxigenase; de fato, os AINEs tradicionais e os inibidores seletivos de ciclo-oxigenase-2 (“coxibs”) podem até agravar a DII. Alguns locais potenciais de ação foram demonstrados *in vitro* para a sulfassalazina ou a mesalazina: inibição da produção da IL-1 e do FNT- α ; inibição da via de lipo-oxigenase; eliminação dos radicais livres e oxidantes; e inibição do NF- κ B, um fator de transcrição fundamental à produção dos mediadores inflamatórios. Os mecanismos de ação específicos desses fármacos não foram identificados.

Embora inativa terapeuticamente, a sulfapiridina causa vários dos efeitos adversos observados nos pacientes tratados com sulfassalazina. Para preservar o efeito terapêutico da 5-ASA sem que ocorram os efeitos adversos da sulfapiridina, vários compostos de 5-ASA

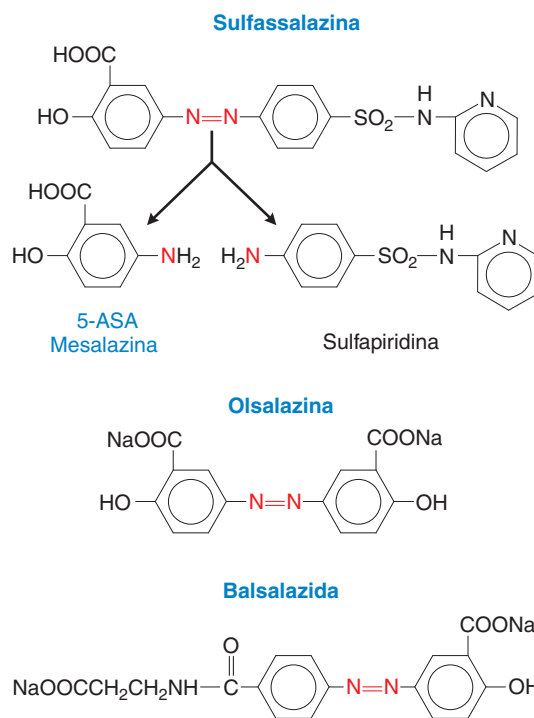


Figura 47-2 Estruturas da sulfassalazina e dos fármacos semelhantes. Os átomos de N vermelhos indicam a ligação diazo, que é clivada para formar a molécula ativa.

de segunda geração foram desenvolvidos (Figuras 47-2, 47-3 e 47-4). Esses fármacos são divididos em dois grupos: pró-fármacos e compostos revestidos. Os pró-fármacos contêm a mesma ponte azo presente na sulfassalazina, mas substituem a sulfapiridina ligada por uma outra molécula da 5-ASA (*olsalazina*) ou um composto inerte (*balsalazida*). Assim, esses compostos atuam em locais similares aos da sulfassalazina ao longo do trato GI. As abordagens alternativas utilizam uma preparação de liberação retardada ou revestimento sensível ao pH. A mesalazina de liberação retardada é liberada ao longo de todo o intestino delgado e cólon, enquanto a mesalazina pH-sensível é liberada no íleo terminal e no intestino grosso. Essas diferenças nas áreas de liberação dos fármacos têm implicações terapêuticas potenciais.

A sulfassalazina oral é eficaz nos pacientes com colite ulcerativa branda a moderada e produz índices de resposta na faixa de 60-80% (Prantera e cols., 1999). A dose habitual é de 4 g/dia ingeridos em quatro doses fracionadas junto com os alimentos; para evitar efeitos adversos, aumento da dose inicial de 500 mg 2 vezes/dia é gradativo. Os pacientes podem ser tratados com doses de até 6 g/dia, mas elas aumentam a incidência dos efeitos adversos. Para pacientes com colite ulcerativa grave, a sulfassalazina tem utilidade menos evidente, mesmo que geralmente seja acrescentada como coadjuvante ao tratamento com glicocorticoides sistêmicos. Independentemente da atividade da doença, a sulfassalazina desempenha uma função útil na profilaxia das recidivas depois que o paciente estiver em remissão. Em geral, as preparações mais modernas da 5-ASA têm eficácia terapêutica semelhante na colite ulcerativa, com menos efeitos adversos. Em virtude da ausência dos efeitos

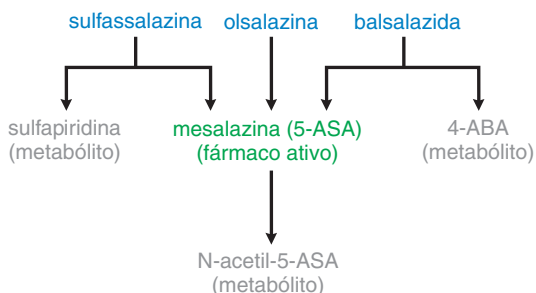


Figura 47-3 Destino metabólico das diferentes preparações orais da mesalazina (5-ASA). As estruturas químicas estão ilustradas na Figura 47-2.

adversos dependentes da dose da sulfapiridina, as formulações mais modernas podem ser utilizadas para administrar doses maiores de mesalazina, com alguma melhora do controle da doença. As doses habituais utilizadas para tratar a doença em atividade são 800 mg 3 vezes/dia da preparação de liberação retardada, e 1 g 4 vezes/dia da preparação de revestimento sensível ao pH. Doses menores são administradas para manutenção (p. ex., 800 mg/dia da preparação de liberação retardada). Embora alguns estudos tenham sugerido que determinada preparação foi mais eficaz no tratamento da doença inflamatória intestinal, não há consenso a esse respeito.

A eficácia das preparações de 5-ASA (p. ex., sulfassalazina) na doença de Crohn é menos contundente, e as experiências controladas demonstraram, no máximo, benefícios moderados. A sulfassalazina não tem se mostrado eficaz para manter a remissão e tem sido substituída pelas preparações mais modernas da 5-ASA. Alguns estudos evidenciaram que a preparação de liberação retardada e a sensível ao pH foram mais eficazes do que o placebo na indução da remissão em pacientes com doença de Crohn (principalmente colite), embora tenham sido necessárias doses maiores do que as utilizadas na colite ulcerativa. A função da mesalazina no tratamento de manutenção para pacientes com doença de Crohn é controversa e não há benefícios inequívocos advindos do uso prolongado de 5-ASA por parte dos indivíduos que entraram em remissão clínica (Camma e cols., 1997). Uma vez que praticamente passam incólumes pelo intestino delgado, os pró-fármacos de segunda geração da 5-ASA (como a olsalazina e a balsalazida) não produzem efeitos significativos na doença de Crohn do intestino delgado.

As preparações tópicas em suspensão de mesalazina em supositórios de matriz de cera ou enema de suspensão são eficazes na proctite e colite ulcerativa distal em atividade, respectivamente. Nesses casos, esses fármacos parecem ser superiores à *hidrocortisona* tópica, com índices de resposta entre 75-90%. Os enemas de

mesalazina (4 g/60 mL) devem ser aplicados ao deitar e retidos por no mínimo 8 h; o supositório (500 mg) deve ser usado 2-3 vezes/dia, com a recomendação de que sejam retidos por no mínimo 3 h. A resposta ao tratamento tópico com mesalazina pode ocorrer no decorrer de 3-21 dias; contudo, a duração habitual do tratamento varia de 3-6 semanas. Quando o paciente tiver entrado em remissão, doses menores são utilizadas para a manutenção.

Farmacocinética. Entre 20-30% da dose administrada de sulfassalazina oral são absorvidos no intestino delgado. Grande parte é captada pelo fígado e excretada sem alterações na bile; o restante (~ 10%) é excretado inalterado na urina. O restante da dose inicial (70%) chega ao cólon onde, se for clivado completamente pelas enzimas bacterianas, forma 400 mg de mesalazina por grama do composto original. A partir daí, cada componente da sulfassalazina segue vias metabólicas diferentes. A sulfapiridina, que é altamente lipossolúvel, é absorvida rapidamente pelo intestino grosso e é amplamente biotransformada no fígado, inclusive por acetilação e hidroxilação, conjugação com ácido glicurônico e excretada na urina. O fenótipo acetilador do paciente determina os níveis plasmáticos da sulfapiridina e a probabilidade de ocorrerem efeitos adversos; os acetiladores rápidos têm níveis sistêmicos menores do fármaco e desenvolvem menos efeitos adversos. Porém apenas 25% da mesalazina são absorvidos pelo intestino grosso e a maior parte é excretada nas fezes. A pequena quantidade absorvida é acetilada na parede da mucosa intestinal e no fígado e, em seguida, excretada na urina. Por essa razão, as concentrações intraluminares da mesalazina podem ser muito altas (~ 1.500 µg/mL, ou 10 mM, nos pacientes tratados com a dose convencional de 3 g/dia).

O revestimento sensível ao pH limita a absorção da 5-ASA no estômago e no intestino delgado, como se pode evidenciar por determinações dos vários metabólitos na urina, na secreção ileostomal e nas fezes. A farmacocinética da preparação de liberação retardada é um pouco diferente. Os microgrânulos revestidos por etilcelulose são liberados no trato gastrointestinal alto sob a forma de pequenas unidades de liberação prolongada de mesalazina. A mesalazina acetilada pode ser detectada na circulação no decorrer de 1 h após a ingestão, indicando que houve alguma absorção rápida, mas os microgrânulos intactos também podem ser encontrados no intestino grosso. Como é liberada no intestino delgado, uma fração maior da preparação de liberação retardada é absorvida para a circulação sistêmica, em comparação com outras preparações à base de 5-ASA.

Efeitos adversos. Os efeitos adversos da sulfassalazina ocorrem em 10-45% dos pacientes com colite ulcerativa e estão relacionados principalmente com a molécula de sulfa. Alguns desses efeitos são

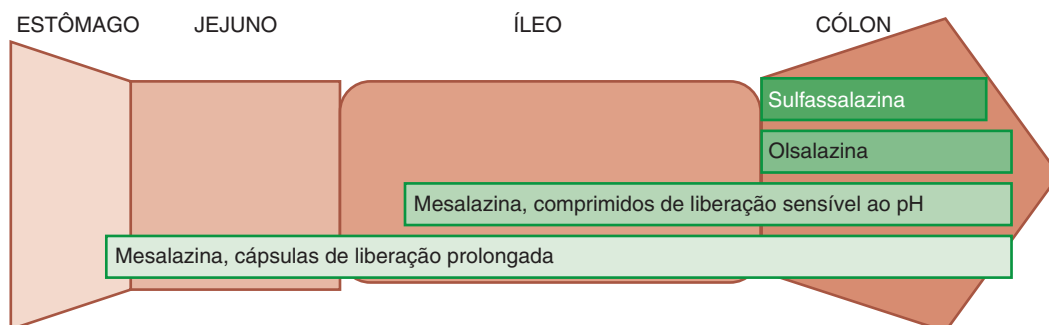


Figura 47-4 Áreas de liberação da mesalazina (5-ASA) no trato GI das diferentes preparações orais.

dependentes da dose, incluindo cefaleia, náuseas e fadiga. Essas reações podem ser atenuadas pela administração às refeições, ou pela redução da dose. As reações alérgicas são erupções, febre, síndrome de Stevens-Johnson, hepatite, pneumonite, anemia hemolítica e supressão da medula óssea. A sulfassalazina reduz reversivelmente o número e a motilidade dos espermatozoides, mas não compromete a fertilidade feminina. A sulfassalazina inibe a absorção intestinal do folato e, por essa razão, ele geralmente é administrado junto com a sulfassalazina.

Em geral, as preparações mais modernas de mesalazina são bem toleradas e os efeitos adversos, relativamente incomuns e brandos. Cefaleia, dispepsia e erupção cutânea são os mais comuns. A diarreia parece ser particularmente comum com a olsalazina (10-20% dos pacientes tratados) e pode estar relacionada com a capacidade de a sulfassalazina estimular a secreção de cloreto e líquidos no intestino delgado. Embora seja rara, a nefrotoxicidade é a principal preocupação. A mesalazina foi associada à nefrite intersticial e, embora seu papel patogênico seja controverso, a função renal deve ser monitorada em todos os pacientes tratados com esse fármaco. A sulfassalazina e seus metabólitos atravessam a placenta, mas nenhum estudo demonstrou efeitos nocivos ao feto. Embora tenham sido menos estudadas, as preparações mais modernas parecem ser seguras na gravidez. Os riscos fetais causados pelas consequências da DII descontrolada nas gestantes parecem superar os associados à utilização terapêutica desses fármacos.

GLICOCORTICÓIDES

Os efeitos dos glicocorticóides na resposta inflamatória são numerosos e bem documentados (Capítulos 38 e 42). Embora os glicocorticóides em geral sejam considerados eficazes nas exacerbações agudas, sua utilização na colite ulcerativa ou na doença de Crohn envolve desafios e armadilhas consideráveis, razão pela qual esses fármacos estão indicados apenas para os casos moderados a graves de DII.

As respostas de determinado paciente com DII aos glicocorticóides podem ser subdivididas em três grupos gerais: sensíveis, dependentes e refratários. Os pacientes sensíveis apresentam melhora clínica, geralmente em 1-2 semanas, e permanecem em remissão à medida que as doses são reduzidas e o tratamento finalmente é suspenso. Os pacientes dependentes de glicocorticóides também respondem aos glicocorticóides, mas ocorre recaída dos sintomas à medida que as doses são reduzidas. Os pacientes refratários aos esteróides não melhoram, mesmo com o tratamento prolongado e doses altas. Em torno de 40% dos pacientes são sensíveis aos glicocorticóides, 30-40% apresentam apenas respostas parciais ou se tornam dependentes dos fármacos e 15-20% não respondem ao tratamento.

Às vezes, os glicocorticóides são usados por longos períodos para controlar os sintomas dos pacientes dependentes de corticóides. Entretanto, se os pacientes não respondem aos esteróides com remissão prolongada (*i.e.*, a doença recidiva), deve-se considerar imediatamente o uso de tratamentos alternativos incluindo imunossuppressores e terapia anti-FNT α . Os glicocorticóides são

ineficazes na manutenção da remissão da colite ulcerativa ou da doença de Crohn (Steinhart e cols., 2003); seus efeitos adversos significativos resultaram no aumento da ênfase à limitação da duração e das doses cumulativas dos corticosteróides na DII.

A abordagem à glicocorticoideterapia para DII é um pouco diferente daquela utilizada em doenças como asma e artrite reumatoide. As doses iniciais são de 40-60 mg/dia de prednisona ou equivalente; em geral, as doses maiores não são mais eficazes. A dose do glicocorticoide usada pelos pacientes com DII é reduzida progressivamente ao longo de algumas semanas ou meses. Entretanto, mesmo com a redução lenta, devem ser envidados esforços no sentido de minimizar a duração do tratamento com esteroide. Os glicocorticóides induzem remissões na maioria dos pacientes com colite ulcerativa ou doença de Crohn (Faubion e cols., 2001). A prednisona oral é o fármaco preferido para a doença moderada a grave e a dose habitual varia entre 40-60 mg/dia. A maioria dos pacientes melhora significativamente 5 dias após o início do tratamento; outros necessitam de tratamento por várias semanas antes de entrarem em remissão. Para os casos mais graves, os glicocorticóides são administrados por via intravenosa. Em geral, a *metilprednisolona* ou a *hidrocortisona* são administradas como tratamento intravenoso, embora alguns especialistas acreditem que a *corticotropina* (ACTH) seja mais eficaz nos pacientes que ainda não utilizaram qualquer tipo de esteroide.

Fármacos de ação tópica (*i.e.*, administrados por enema) tem menos efeitos adversos do que esteróides sistêmicos, mas são menos eficazes em produzir remissão. Os enemas de glicocorticoide são eficazes principalmente nos pacientes cuja doença se limita ao reto e ao cólon esquerdo. A hidrocortisona está disponível para enema de retenção (100 mg/60 mL) e a dose habitual é de um enema de 60 mL à noite durante 2-3 semanas. Quando administrado em condições ideais, o fármaco pode alcançar e mesmo ultrapassar o cólon descendente. Os pacientes com doença distal geralmente melhoram em 3-7 dias. A absorção, embora seja menor do que com as preparações orais, ainda é significativa (até 50-75%). A hidrocortisona também pode ser administrada uma ou duas vezes por dia na forma de suspensão espumosa a 10%, que libera 80 mg de hidrocortisona por aplicação; essa preparação pode ser útil aos pacientes com áreas muito curtas de proctite distal e dificuldade de reter líquidos.

A budesonida é uma preparação de liberação entérica de esteroide sintético, utilizada no tratamento da doença de Crohn ileocecal (Greenberg e cols., 1994; McKeage e Goa, 2002). Sua finalidade é liberar esteroide em quantidades adequadas em uma parte específica do intestino inflamado, ao mesmo tempo em que se minimiza os efeitos adversos sistêmicos devidos a ampla biotransformação hepática da primeira passagem que forma derivados inativos. O tratamento tópico (*p. ex.*, enemas e supositórios) também é eficaz nos pacientes com colite limitada ao lado esquerdo do intestino grosso. Embora a potência tópica da budesonida seja 200 vezes maior que a da hidrocortisona, sua biodisponibilidade oral é de apenas 10%. Em alguns estudos, a budesonida foi associada a uma incidência mais baixa de efeitos adversos sistêmicos do que a prednisona, embora os dados também indiquem que os esteróides sistêmicos são mais eficazes nos pacientes com escores mais altos do Índice de Atividade da Doença de Crohn. A budesonida (9 mg/dia até 8 semanas seguida de 6 mg/dia para manutenção da remissão por até 3 meses) é eficaz para o tratamento imediato das exacerbações brandas a moderadas da doença de Crohn, mas sua função na manutenção da remissão ainda não foi claramente definida (Hofer, 2003).

Uma porcentagem significativa dos pacientes com DII não responde satisfatoriamente aos glicocorticóides e é classificada no

grupo dos resistentes ou dependentes de esteroides. As razões desse insucesso ainda não estão elucidadas, mas podem envolver complicações como fibrose ou estenoses na doença de Crohn, que não melhoram apenas com as medidas anti-inflamatórias; complicações locais como abscessos, nos quais o uso de glicocorticoide pode causar sepse incontrolável; e infecções intercorrentes por microrganismos como citomegalovírus e *Clostridium difficile*. A falha na resposta aos esteroides também pode estar relacionada com fatores farmacogenômicos específicos como a hiper-regulação do gene de resistência a vários fármacos (*mdr*) (Farrell e cols., 2000), com os níveis alterados da globulina de ligação dos corticosteroides.

AGENTES IMUNOSSUPRESSORES

Vários fármacos desenvolvidos inicialmente para a quimioterapia do câncer ou como imunossupressores nos transplantes de órgãos têm sido adaptados ao tratamento da DII. Embora seu uso inicial na DII fosse baseado em seus efeitos imunossupressores, os mecanismos de ação específicos são desconhecidos. A experiência clínica crescente tem possibilitado a definição das indicações específicas de cada fármaco como componentes essenciais do tratamento farmacológico para a DII. Entretanto, seu potencial de efeitos adversos graves exige a avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios em cada paciente.

Derivados da tiopurina

Os derivados citotóxicos da tiopurina conhecidos como *mercaptopurina* (6-MP) e *azatioprina* (Capítulos 51 e 52) são utilizados para tratar pacientes com DII grave, ou resistentes ou dependentes aos esteroides (Prefontaine e cols., 2009). Esses antimetabólitos da tiopurina suprimem a biossíntese das purinas e inibem a proliferação celular. Os dois fármacos são pró-fármacos. A azatioprina é convertida em mercaptopurina, que depois é biotransformada em nucleotídeos de 6-tioguanina, a molécula provavelmente ativa (Figura 47-5).

Em geral, esses fármacos são utilizados de modo intercambiável com ajustes posológicos adequados, geralmente azatioprina (2-2,5 mg/kg) ou mercaptopurina (1,5 mg/kg). Como será discutido adiante, as vias metabólicas desses fármacos são clinicamente relevantes, e ensaios específicos podem ser utilizados para avaliar a eficácia clínica e evitar efeitos adversos. Tendo em vista as preocupações relacionadas com os efeitos adversos, esses fármacos foram utilizados inicialmente apenas em pacientes com doença de Crohn, para os quais falta a opção cirúrgica curativa. Hoje, os derivados da tiopurina são considerados igualmente eficazes na doença de Crohn e na colite ulcerativa. Esses fármacos são eficazes para manter as remissões dessas duas doenças e também impedem (ou, mais comumente, retardam) a recidiva da doença de Crohn depois da ressecção cirúrgica. Por fim, a azatioprina e a mercaptopurina são eficazes no tratamento das fistulas associadas à doença de Crohn. A resposta clínica à azatioprina ou à mercaptopurina pode demorar semanas ou meses e, por essa razão, os fármacos com início de ação mais rápida (p. ex., mesalazina, glicocorticoides ou infliximabe) são preferíveis para os casos agudos.

A decisão de iniciar o tratamento imunossupressor depende da avaliação detalhada da relação risco-benefício. Em geral, os

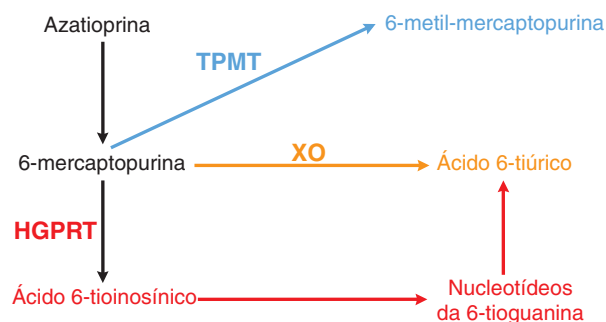


Figura 47-5 Metabolismo da azatioprina e 6-mercaptopurina. TPMT, tiopurina metiltransferase; XO, xantina oxidase; HGPRT, hipoxantina-guanina fosforribosiltransferase. As atividades dessas enzimas variam entre os humanos porque os polimorfismos genéticos têm expressão variável, o que explica as respostas e os efeitos adversos observados durante o tratamento com azatioprina-mercaptopurina. Ver detalhes no texto.

médicos que tratam pacientes com DII acreditam que os riscos a longo prazo associados ao uso da azatioprina-mercaptopurina sejam menores que aqueles causados pelos esteroides. Desse modo, essas purinas são utilizadas em pacientes resistentes aos glicocorticoides ou deles dependentes e nos indivíduos que tiveram recidivas recentes da doença e necessitam de ciclos repetidos de corticoterapia. Além disso, os pacientes que não responderam satisfatoriamente à mesalazina, mas não apresentam doença aguda, podem melhorar com a substituição dos glicocorticoides pelos agentes imunossupressores. Por essa razão, esses últimos fármacos podem ser considerados como agentes poupadores de esteroide.

Os efeitos adversos da azatioprina-mercaptopurina podem ser divididos em três grupos gerais: idiossincrásicos, dependentes da dose e potenciais. Embora os efeitos terapêuticos desses fármacos geralmente sejam tardios, seus efeitos adversos ocorrem a qualquer tempo depois do início do tratamento e podem afetar até 10% dos pacientes. A reação idiossincrásica mais grave é a pancreatite, que ocorre em 5% dos pacientes tratados com esses fármacos. Febre, erupções cutâneas e artralgias são efeitos adversos ocasionais, enquanto náuseas e vômitos são um pouco mais frequentes. O principal efeito adverso dependente da dose é a supressão da medula óssea, e as contagens das células sanguíneas circulantes devem ser monitoradas cuidadosamente quando o tratamento é iniciado e a intervalos menos frequentes durante o período de manutenção (p. ex., a cada 3 meses). As elevações das provas de função hepática também podem ser dependentes da dose. Embora a manutenção dos níveis dos fármacos na variação apropriada diminua a incidência desses efeitos adversos, eles podem ocorrer mesmo quando os níveis séricos dos nucleotídeos da 6-tioguanina estão na faixa terapêutica. O efeito adverso mais grave, a hepatite colestática, é relativamente raro. Embora o aumento do risco de infecção seja uma preocupação significativa com os agentes imunossupressores, principalmente se houver pancitopenia, as infecções estão relacionadas mais diretamente com o tratamento concomitante com glicocorticoides do que com os imunossupressores (Aberra e cols., 2003).

Imunossupressores utilizados na quimioterapia do câncer ou nos transplantes de órgãos foram associados ao aumento da incidência de neoplasias malignas, principalmente do linfoma não Hodgkin. As conclusões definitivas quanto ao papel etiológico da azatioprina-mercaptopurina nos linfomas são dificultadas pelo aumento potencial *intrínseco* da incidência de linfomas na DII e pela raridade relativa desses cânceres. Se houver algum aumento do risco, ele deve ser relativamente pequeno.

Biotransformação e farmacogenética. As respostas favoráveis à azatioprina-mercaptopurina ocorrem em até 66% dos pacientes. Descobertas recentes sobre o metabolismo dos derivados da tiopurina e o reconhecimento dos polimorfismos genéticos dessas vias metabólicas ampliaram os conhecimentos quanto à variabilidade dos índices de resposta e dos efeitos adversos. Como se pode observar na Figura 47-4, a mercaptopurina tem três destinos metabólicos:

- conversão em ácido 6-tioúrico pela xantina oxidase
- metabolismo em 6-metilmercaptopurina (6-MMP) pela tiopurina metiltransferase (TPMT)
- conversão em nucleotídeos 6-tioguanínicos e outros metabólitos pela hipoxantina-guanina fosforribosil-transferase

As atividades relativas dessas três vias metabólicas podem explicar em parte as variações individuais da eficácia e dos efeitos adversos desses imunossupressores.

A meia-vida plasmática da mercaptopurina é limitada por sua captação relativamente rápida (*i.e.*, em 1-2 h) pelos eritrócitos e pelas células de outros tecidos. Depois dessa captação, as diferenças na atividade da TPMT determinam o destino final do fármaco. Em torno de 80% da população dos EUA apresentam o que se considera metabolismo “normal”, enquanto uma em cada 300 pessoas mostra atividade mínima da TPMT. Nesse último grupo, o metabolismo da mercaptopurina é desviado da 6-metil-mercaptopurina e levado no sentido dos nucleotídeos da 6-tioguanina, que podem suprimir profundamente a medula óssea. Cerca de 10% dos indivíduos têm atividade de mediação da TPMT; quando são tratados com a mesma dose, esses pacientes tendem a apresentar níveis mais altos de 6-tioguanina do que os metabolizadores normais. Por fim, ~ 10% da população são classificados como metabolizadores rápidos. Nesses indivíduos, a mercaptopurina é desviada dos nucleotídeos da 6-tioguanina para a 6-MMP, que tem sido associada às anormalidades da função hepática. Além disso, em comparação com os metabolizadores normais, os níveis da 6-tioguanina desses metabolizadores rápidos são menores do que os obtidos com uma dose oral equivalente, possivelmente com redução da resposta terapêutica. Em vista dessa variabilidade, alguns especialistas avaliam a atividade da TPMT de cada paciente antes de iniciar o tratamento com tiopurinas e também determinam os níveis de 6-tioguanina/6-MMP dos indivíduos que não responderam ao tratamento. Para evitar essas complexidades, o tratamento com 6-tioguanina foi investigado, mas infelizmente esse fármaco foi associado à incidência alta de uma anormalidade hepática incomum (regeneração nodular do fígado) e à hipertensão portal; por essa razão, o tratamento da DII com 6-tioguanina foi abandonado.

A xantina oxidase presente no intestino delgado e no fígado converte a mercaptopurina em ácido tioúrico, que é inativo como imunossupressor. A inibição dessa enzima pelo alopurinol desvia a mercaptopurina no sentido dos metabólitos mais ativos como a 6-tioguanina e aumenta os efeitos imunossupressores e tóxicos potenciais. Desse modo, os pacientes tratados com mercaptopurina devem ser alertados quanto à possibilidade de ocorrerem interações potencialmente graves com os fármacos usados para tratar a gota ou a hiperuricemia; além disso, as doses padronizadas devem ser reduzidas em 25% nos pacientes que já utilizam alopurinol.

Metotrexato

O *metotrexato* foi desenvolvido para inibir a diidrofolato redutase e, dessa forma, bloquear a síntese do DNA e causar morte celular. Utilizado inicialmente no tratamento do câncer, mais tarde ficou demonstrado que o metotrexato produzia efeitos benéficos nas doenças autoimunes como artrite reumatoide e psoríase (o Capítulo 62 apresenta o uso desse fármaco nas doenças dermatológicas). Os efeitos anti-inflamatórios do metotrexato podem envolver outros mecanismos, além da inibição da diidrofolato redutase.

Assim como ocorre com a azatioprina-mercaptopurina, o metotrexato geralmente é reservado para os pacientes com DII resistente ou dependente de esteroides. Na doença de Crohn, esse fármaco induz e mantém as remissões, geralmente com respostas mais rápidas do que as observadas com a mercaptopurina ou azatioprina (Feagan e cols., 1995). O uso do metotrexato na colite ulcerativa não foi bem investigado.

O tratamento da DII com metotrexato é um pouco diferente da sua utilização em outras doenças autoimunes. O aspecto mais importante é que doses maiores (p. ex., 15-25 mg/semana) são administradas por via parenteral. A eficácia maior com a administração parenteral pode refletir a absorção intestinal imprevisível das doses mais altas do metotrexato. Por motivos desconhecidos, a incidência da fibrose hepática induzida por esse fármaco nos pacientes com DII é menor do que a observada nos pacientes com psoríase. O uso do metotrexato no tratamento da DII foi largamente suplantado pelos tratamentos biológicos (como os anticorpos anti-FNT α).

Ciclosporina

O inibidor da calcineurina conhecido como ciclosporina é um imunomodulador potente utilizado mais comumente depois de transplantes de órgãos (Capítulo 35). Esse fármaco é eficaz em condições clínicas específicas associadas à DII, mas a alta incidência de efeitos adversos significativos limita sua utilização como primeira opção de tratamento.

A ciclosporina é eficaz nos pacientes com colite ulcerativa grave que não responderam satisfatoriamente ao tratamento com glicocorticoides. Em torno de 50-80% desses pacientes melhoram significativamente (em geral, em 7 dias) com a administração intravenosa da ciclosporina (2-4 mg/kg/dia), em alguns casos evitando a realização da colectomia de emergência. A monitoração cuidadosa dos níveis da ciclosporina é necessária para manter o nível terapêutico no sangue total entre 300-400 ng/mL.

A ciclosporina oral é menos eficaz no tratamento de manutenção dos pacientes com doença de Crohn, talvez porque sua absorção intestinal é limitada. Nesses casos, o tratamento prolongado com preparação de ciclosporina em microemulsão ou com biodisponibilidade oral ampliada pode ser mais eficaz, mas essa abordagem não foi completamente estudada. Os inibidores da calcineurina podem ser utilizados para tratar as complicações fistulares da doença de Crohn. Estudos mostraram respostas rápidas e significativas à ciclosporina intravenosa; contudo, o tratamento com ciclosporina oral está associado às recaídas frequentes e outras abordagens clínicas são necessárias para manter as fistulas fechadas. Desse modo, os

inibidores da calcineurina geralmente são utilizados para tratar problemas específicos por períodos curtos, assegurando um intervalo de remissão até a instituição do tratamento mais prolongado (Sandborn, 1995).

Outros imunomoduladores que estão sendo avaliados na DII incluem o inibidor de calcineurina tacrolimo (FK 506), o micofenolato mofetila e os inibidores da iosina monofosfato desidrogenase à qual os linfócitos são particularmente suscetíveis (Capítulo 35).

TERAPIAS BIOLÓGICAS

O infliximabe (cA2) é uma imunoglobulina quimérica (25% murina e 75% humana) que se liga e neutraliza o FNT α . Embora várias citocinas pró e anti-inflamatórias sejam geradas pelo intestino inflamado em decorrência da DII (Figura 47-1), existem algumas razões para usar o FNT- α como alvo porque ele é uma das principais citocinas encarregadas de mediar a resposta imune T_H1, que é característica da doença de Crohn (Targan e cols., 1997).

Embora o infliximabe tenha sido desenvolvido especificamente para atingir o FNT α , ele pode ter ações mais complexas. O infliximabe liga-se ao FNT α preso a membrana e pode lisar estas células por citotoxicidade dependente de anticorpo ou mediada por células. Assim, o infliximabe pode acabar com populações específicas de células inflamatórias subepiteliais. Estes efeitos juntamente com sua meia-vida plasmática terminal de 8-10 dias podem explicar os seus efeitos clínicos prolongados.

O infliximabe (5 mg/kg infundidos por via intravenosa a intervalos de várias semanas ou meses) reduz a frequência das exacerbações agudas em ~ 66% dos pacientes com doença de Crohn moderada a grave e facilita o fechamento das fistulas enterocutâneas associadas a essa doença (Present e cols., 1999). Seu papel a longo prazo na doença de Crohn está evoluindo, mas evidências crescentes sugerem que ele também seja eficaz para manter a remissão (Rutgeerts e cols., 2004) e evitar recidivas das fistulas (Sands e cols., 2004). A associação de infliximabe e azatioprina é mais eficaz do que o infliximabe isolado, na indução de remissão e cicatrização da mucosa em pacientes resistentes aos corticosteroides (Rutgeerts e cols., 2009). Em contraste, não parece haver sinergismo na associação de metotrexato e infliximabe. O infliximabe também é eficaz no tratamento da colite ulcerativa refratária (Rutgeerts e cols., 2009).

A sua utilização como modificador da resposta biológica suscita várias considerações importantes. As reações agudas (febre, calafrios, urticária ou até mesmo anafilaxia) e subagudas (semelhantes à doença do soro) podem ocorrer após a infusão do infliximabe, mas as manifestações clínicas bem desenvolvidas de uma síndrome semelhante ao lúpus são raras. Os anticorpos contra o infliximabe podem reduzir sua eficácia clínica. A cada ano, no mínimo 10% dos pacientes que usam infliximabe precisam interromper o tratamento por falta de resposta ou intolerância (Rutgeerts e cols., 2009). As estratégias para minimizar o desenvolvimento desses anticorpos (p. ex., tratamento com glicocorticoides ou outros imunossupressores) podem ser críticas na preservação da eficácia do infliximabe durante o tratamento crônico ou repetido (Farrell e cols., 2003). Outras estratégias recomendadas para contornar esse problema de “resistência ao anticorpo” são aumentar a dose do infliximabe ou reduzir o intervalo entre as infusões.

O tratamento com infliximabe está associado à incidência aumentada de infecções respiratórias e uma preocupação especial é a possibilidade de reativação da tuberculose ou de outras infecções granulomatosas seguidas de disseminação da doença. O FDA recomenda que os candidatos ao tratamento com infliximabe devam ser avaliados quanto à existência de tuberculose latente por um teste com derivado proteico purificado (PPD); aqueles com testes positivos devem ser tratados profilaticamente com isoniazida. Entretanto, alguns pacientes com doença de Crohn mostram anergia com testes cutâneos falso-negativos e alguns especialistas solicitam rotineiramente radiografias de tórax para investigar a existência de doença pulmonar latente ou em atividade. O infliximabe também está contraindicado para pacientes com insuficiência cardíaca congestiva grave (classes III e IV da New York Heart Association) e deve ser administrado com cautela aos pacientes das classes I ou II. Assim como ocorre com outros imunossupressores, há preocupação quanto à possibilidade de aumentar a incidência do linfoma não Hodgkin, mas a relação causal ainda não foi estabelecida. Por fim, o elevado custo dos tratamentos biológicos como o infliximabe é uma consideração importante.

Adalimumabe é um anticorpo monoclonal IgG₁ humano recombinante humanizado contra FNT α , eficaz na indução de remissões de doença de Crohn leve a moderada, grave e fistulada (Rutgeerts e cols., 2009). Infelizmente o adalimumabe não pode ser usado para resgatar pacientes que perderam responsividade a outros anticorpos anti-FNT α , como o infliximabe. O certolizumabe pegol é um fragmento humanizado peguado do antígeno (Fab) que liga o FNT α . Está aprovado nos EUA para o tratamento da doença de Crohn, embora estudos comparativos diretos não tenham sido realizados (Rutgeerts e cols., 2009). Com ambos, adalimumabe e certolizumabe pegol, a imunogenicidade parece ser um problema menor do que associado a infliximabe.

Outro fármaco anti-FNT α , etanercepte é a proteína de fusão da porção ligante-ligação do receptor de FNT α e a porção F_C da IgG humana. Esta substância se liga ao FNT α e bloqueia seus efeitos biológicos, mas é ineficaz na doença de Crohn.

O natalizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado contra a integrina α 4 (também conhecida por VLA-4). A ligação do anticorpo a esta molécula de adesão diminui o extravasamento de certos leucócitos (p. ex., linfócitos), prevenindo-os de migrarem aos locais de inflamação onde podem agravar a lesão tecidual. Em 2008 o natalizumabe foi aprovado pelo FDA para indução e manutenção da remissão da doença de Crohn moderada a grave. Anteriormente o natalizumabe foi retirado de comercialização e sua embalagem apresenta a advertência em tarja preta, porque parece interagir com outros fármacos imunomoduladores aumentando o risco de leucoencefalopatia multifocal progressiva (PML na sigla em inglês). Assim, o natalizumabe é contraindicado para uso com outros imunomoduladores. Devido a capacidade dos corticosteroides de produzir imunossupressão, os pacientes que fazem uso de natalizumabe contra a doença de Crohn devem ter suas doses diminuídas antes de começar o tratamento com natalizumabe. O papel dos tratamentos anti-FNT nas colites ulcerativas refratárias ou dependentes de corticosteroides não está claro. Seu uso racional se baseia no níveis elevados de FNT α na mucosa dos pacientes. Grandes triagens clínicas controladas demonstraram que os fármacos anti-FNT reduzem significativamente a gravidade da inflamação. As taxas de remissão clínica variam entre 26-34%, com cura endoscópica em cerca da metade dos pacientes tratados. Diferente da doença de Crohn, a colite ulcerativa pode ser curada com cirurgia; assim os custos e a gravidade dos efeitos adversos associados ao tratamento anti-FNT devem ser avaliados com a eficácia do

fármaco em prevenir a necessidade de colectomia. Atualmente não é conhecido quão eficaz é o tratamento anti-FNT na prevenção em oposição ao retardo da colectomia.

ANTIBIÓTICOS E PROBIÓTICOS

Um conceito emergente é que normalmente existe um equilíbrio entre o epitélio da mucosa, a flora intestinal normal e a resposta imune no trato GI (Preidis e Versalovic, 2009). Além disso, existem evidências experimentais e clínicas de que as bactérias do intestino grosso podem iniciar ou perpetuar a inflamação da DII (Salzmann e Bevins, 2008) e, conforme foi mencionado em “Patogenia da doença inflamatória intestinal”, estudos recentes arrolaram antígenos bacterianos específicos na patogenia da doença de Crohn. Desse modo, algumas cepas bacterianas podem ser pró-inflamatórias (p. ex., *Bacteroides*) ou anti-inflamatórias (p. ex., *Lactobacillus*); suscitando tentativas de manipular a flora do intestino grosso nos pacientes com DII. Tradicionalmente, os antibióticos têm sido utilizados com essa finalidade, principalmente na doença de Crohn. Mais recentemente, os probióticos têm sido utilizados para tratar problemas clínicos específicos da DII.

Os antibióticos podem ser utilizados como:

- tratamento coadjuvante aos outros fármacos usados na DII ativa
- tratamento das complicações específicas da doença de Crohn
- profilaxia das recidivas pós-operatórias da doença de Crohn

O metronidazol (Sutherland e cols., 1991), ciprofloxacino (Arnold e cols., 2002) e claritromicina são os antibióticos utilizados mais frequentemente. Eles são mais benéficos aos pacientes com doença de Crohn envolvendo o intestino grosso, do que na doença limitada ao íleo. As complicações específicas associadas à doença de Crohn que podem melhorar com o tratamento antibiótico são abscessos e tumores inflamatórios intra-abdominais; doença perianal (inclusive fistulas e abscessos perirretais); proliferação bacteriana excessiva no intestino delgado, secundária à obstrução intestinal parcial; infecções secundárias causadas por microrganismos como o *C. difficile*; e complicações pós-operatórias. O metronidazol pode ser particularmente eficaz no tratamento da doença perianal. No período pós-operatório, estudos mostraram que o metronidazol e fármacos semelhantes retardam as recidivas da doença de Crohn. Em um estudo, o tratamento com metronidazol (20 mg/kg/dia) durante 3 meses prolongou o intervalo decorrido até a recidiva endoscópica e clínica (Rutgeerts e cols., 1995). Os efeitos adversos significativos do tratamento antibiótico sistêmico prolongado devem ser comparados com seus benefícios potenciais e não existem dados definitivos a favor do seu uso rotineiro.

Os probióticos são uma mistura de bactérias liofilizadas potencialmente benéficas administrados por via oral. Vários estudos evidenciam efeitos benéficos dos probióticos na colite ulcerativa e na pouchite (Hedin e cols., 2007).

Contudo os estudos envolveram um número relativamente pequeno de pacientes e os vários estudos tinham distintos objetivos. Assim, a utilidade dos probióticos como tratamento primário da DII permanece indefinido.

TRATAMENTO DE APOIO PARA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

Fármacos analgésicos, anticolinérgicos e antidiarreicos constituem tratamento complementar para diminuir os sintomas e melhorar a qualidade de vida. A utilização desses fármacos deve ser individualizada com base nos sintomas do paciente e suplementada com anti-inflamatórios. As preparações orais de *ferro, folato e vitamina B₁₂* devem ser administradas quando indicado. A *loperamida* ou o *difenoxilato* (Capítulo 46) podem ser usados para reduzir a frequência das evacuações e aliviar a sensação de urgência retal dos pacientes com doença branda; esses fármacos estão contraindicados para pacientes com doença grave porque podem predispor ao desenvolvimento do megacolo tóxico. A colestiramina pode ser utilizada para evitar a secreção colônica induzida pelos sais biliares nos pacientes submetidos às ressecções ileocólicas limitadas. Os anticolinérgicos (cloridrato de dicicloramina etc.; Capítulo 9) são usados para reduzir as cólicas abdominais, a dor e a urgência retal. Assim como ocorre com os antidiarreicos, esses fármacos estão contraindicados para pacientes com doença grave, ou quando há suspeita de obstrução intestinal. É importante ter o cuidado de diferenciar entre a exacerbação da DII e os sintomas potencialmente relacionados com a doença intestinal funcional coexistente (Capítulo 46).

TRATAMENTO DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL NA GRAVIDEZ

A DII é um distúrbio crônico que também afeta as mulheres em idade reprodutiva; por essa razão, a gravidez frequentemente causa impacto significativo no tratamento clínico. O objetivo deste capítulo não é analisar os efeitos da DII na gravidez e os efeitos da gestação nessa doença. Em geral, a atenuação da atividade da doença aumenta a fertilidade e melhora os resultados adversos da gestação. Ao mesmo tempo, a limitação dos fármacos utilizados durante a gravidez sempre é desejável, embora algumas vezes entre em conflito com o controle da doença.

De acordo com o FDA, a mesalazina e os glicocorticoides são fármacos do grupo B, utilizados frequentemente na gravidez, e em geral considerados seguros, enquanto o metotrexato está claramente contraindicado para as gestantes. O tratamento com imunossuppressores derivados da tiopurina é mais controverso. Como esses fármacos são administrados por longos períodos, quando iniciar ou interromper o tratamento são decisões

terapêuticas importantes. Embora não existam experiências controladas com esses fármacos na gravidez, há uma considerável experiência acumulada durante os últimos anos. Aparentemente, não há qualquer aumento dos resultados adversos das gestações de pacientes mantidas com imunossupressores do grupo das tiopurinas (Francella e cols., 2003). No entanto, as decisões relativas à utilização desses fármacos pelas pacientes que pretendem engravidar são complexas e envolvem necessariamente a consideração dos riscos e benefícios envolvidos.

RESUMO CLÍNICO

O tratamento da DII de qualquer paciente específico pode ter vários objetivos diferentes, entre eles aliviar os sintomas, induzir remissões nos casos de doença em atividade, evitar recidivas (*i.e.*, manutenção), curar fístulas e evitar cirurgias de emergência. Além disso, o tratamento pode ser adaptado até certo ponto à gravidade e à localização da doença. As exacerbações agudas da colite ulcerativa são tratadas com preparações de liberação colônica do 5-ASA e, na maioria dos pacientes com inflamação significativa, também com glicocorticoides. Para os casos mais brandos envolvendo apenas o reto, esses fármacos podem ser aplicados por via retal (enema). O tratamento de manutenção para os pacientes com colite ulcerativa baseia-se principalmente nos fármacos à base de 5-ASA, que geralmente são eficazes e seguros. Para os pacientes que tiverem recidivas apesar do tratamento com esses fármacos, os metabólitos da purina (*p. ex.*, azatioprina-mercaptopurina) podem ser utilizados. Entre as outras abordagens que estão sendo estudadas para essa doença está a administração de bactérias probióticas.

Os fármacos utilizados para tratar a doença de Crohn branda à moderada em atividade são a sulfassalazina, a budesonida e os corticosteroides orais. Ao contrário da sua utilização na colite ulcerativa, o papel das preparações de 5-ASA no tratamento de manutenção da doença de Crohn é limitado. Os pacientes que apresentam recidivas frequentes podem ser tratados com imunossupressores (azatioprina-mercaptopurina ou metotrexato). Os pacientes dependentes de glicocorticosteroides podem ser tratados com budesonida por longos períodos. O infliximabe é particularmente útil para fechar as fístulas associadas à doença de Crohn; seu uso tem aumentado junto com outros fármacos biológicos, em surtos agudos desta condição. A eficácia dos fármacos biológicos na manutenção dos pacientes em remissão deve ser comparada com o risco de ocorrerem efeitos adversos. Os antibióticos, em particular o metronidazol, podem ser coadjuvantes úteis para o tratamento agudo das complicações associadas à doença de Crohn (inclusive doença perianal), mas não estão estabelecidos como tratamento de rotina para esse distúrbio.

BIBLIOGRAFIA

- Aberra FN, Lewis JD, Hass D, *et al.* Corticosteroids and immuno-modulators: postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, **2003**, *125*:320–327.
- Arnold GL, Beaves MR, Pryjdun VO, Mook WJ. Preliminary study of ciprofloxacin in active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*, **2002**, *8*:10–15.
- Camma C, Giunta M, Rosselli M, Cotton M. Mesalamine in the maintenance treatment of Crohn's disease: A meta-analysis adjusted for confounding variables. *Gastroenterology*, **1997**, *113*:1465–1473.
- Cho JH. The genetics and immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature Rev Immunol*, **2008**, *8*:458–466.
- Dalwadi H, Wei B, Kronenberg M, *et al.* The Crohn's disease-associated bacterial protein I2 is a novel enteric T-cell superantigen. *Immunity*, **2001**, *15*:149–158.
- Farrell RJ, Alsahli M, Jeen YT, *et al.* Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: A randomized, controlled trial. *Gastroenterology*, **2003**, *124*:917–924.
- Farrell RJ, Murphy A, Long A, *et al.* High multidrug resistance (P-glycoprotein 170) expression in inflammatory bowel disease patients who fail medical therapy. *Gastroenterology*, **2000**, *118*:279–288.
- Faubion WA Jr, Loftus EV, Harmsen WS, *et al.* The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: A population-based study. *Gastroenterology*, **2001**, *121*:255–260.
- Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, *et al.* Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med*, **1995**, *332*:292–297.
- Francella A, Dyan A, Bodian C, *et al.* The safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: A retrospective cohort study. *Gastroenterology*, **2003**, *124*:9–17.
- Greenberg GR, Feagan BR, Martin F, *et al.* Oral budesonide for active Crohn's disease. *N Engl J Med*, **1994**, *331*:836–841.
- Hedin C, Whelan K, Lindsay JO. Evidence for the use of probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease: A review of clinical trials. *Proc Nutr Soc*, **2007**, *66*:307–315.
- Hofer KN. Oral budesonide in management of Crohn's disease. *Ann Pharmacother*, **2003**, *37*:1457–1464.
- Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, *et al.* Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*, **2001**, *411*:599–603.
- Lodes MJ, Cong Y, Elson CO, *et al.* Bacterial flagellin is a dominant antigen in Crohn's disease. *J Clin Invest*, **2004**, *113*:1296–1306.
- McKeage K, Goa KL. Budesonide (ENTOCORT EC capsules). *Drugs*, **2002**, *62*:2263–2282.
- Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, *et al.* A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*, **2001**, *411*:603–606.
- Prantera C, Cottone M, Pallone F, *et al.* Mesalamine in the treatment of mild to moderate active Crohn's ileitis: Results of a randomized, multicenter trial. *Gastroenterology*, **1999**, *116*:521–526.
- Prefontaine E, Macdonald JK, Sutherland LR. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, **2009**, CD000545.
- Preidis GA, Versalovic J. Targeting the human microbiome with antibiotics, probiotics, and prebiotics: Gastroenterology enters the metagenomics era. *Gastroenterology*, **2009**, *136*:2015–2031.
- Present DH, Rutgeerts P, Targan S, *et al.* Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med*, **1999**, *340*:1398–1405.
- Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G. Biological therapies for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, **2009**, *136*:1182–1197.

- Rutgeerts P, Feagan BF, Lichtenstein GR, *et al.* Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology*, **2004**, *126*:402–413.
- Rutgeerts P, Hiele M, Geboes K, *et al.* Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. *Gastroenterology*, **1995**, *108*:1617–1621.
- Salzmann NH, Bevins CL. Negative interactions with the microbiota: IBD. *Adv Exp Biol Med*, **2008**, *635*:67–78.
- Sandborn WJ. A critical review of cyclosporine therapy in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*, **1995**, *1*: 48–63.
- Sands BE, Anderson, FH, Bernstein CN, *et al.* Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med*, **2004**, *350*:876–885.
- Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM, *et al.* Corticosteroids for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, **2003**, CD000301.
- Strober W, Fuss I, Mannon P. The fundamental basis of inflammatory bowel disease. *J Clin Invest*, **2007**, *117*:514–521.
- Sutherland L, Singleton J, Sessions J, *et al.* Double blind, placebo-controlled trial of metronidazole in Crohn's disease. *Gut*, **1991**, *32*:1071–1075.
- Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, *et al.* A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. *N Engl J Med*, **1997**, *337*: 1029–1035.
- Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*, **2007**, *448*: 427–434.

Seção VII

Quimioterapia das doenças microbianas

- | | |
|---------------------|--|
| Capítulo 48. | Princípios gerais do tratamento antimicrobiano / 1365 |
| Capítulo 49. | Quimioterapia da malária / 1383 |
| Capítulo 50. | Quimioterapia das infecções por protozoários: amebíase, giardíase, tricomoniase, leishmaniose e infecções por outros protozoários / 1419 |
| Capítulo 51. | Quimioterapia das infecções por helmintos / 1443 |
| Capítulo 52. | Sulfonamidas, trimetoprima-sulfametoxazol, quinolonas e agentes para infecções do trato urinário / 1463 |
| Capítulo 53. | Penicilinas, cefalosporinas e outros antibióticos β -lactâmicos / 1477 |
| Capítulo 54. | Aminoglicosídeos / 1505 |
| Capítulo 55. | Inibidores da síntese de proteínas e agentes antibacterianos diversos / 1521 |
| Capítulo 56. | Quimioterapia da tuberculose, complexo <i>Mycobacterium avium</i> e hanseníase / 1549 |
| Capítulo 57. | Agentes antifúngicos / 1571 |
| Capítulo 58. | Agentes antivirais (não retrovirais) / 1593 |
| Capítulo 59. | Agentes antirretrovirais e tratamento da infecção pelo HIV / 1623 |

BASES CIENTÍFICAS DA QUIMIOTERAPIA ANTIMICROBIANA

Uma revolução importante ao entendimento da natureza pelos seres humanos foi a teoria microbiana das doenças, baseada nos trabalhos de Louis Pasteur e Robert Koch, que correlacionaram microrganismos específicos com doenças bem definidas (Koch, 1876; Pasteur, 1861). A quimioterapia moderna está baseada nessa teoria, considerada radical para a época. A teoria microbiana desenvolveu-se expressivamente ao longo do século XX com a identificação e a caracterização de muitos patógenos microbianos e seus mecanismos patogênicos e a introdução dos agentes antimicrobianos. Com a utilização desses fármacos, surgiram problemas como definição dos esquemas mais apropriados, resistência antimicrobiana, interações farmacológicas e toxicidade.

Embora os antimicrobianos constituam um grupo numeroso de fármacos com estruturas diversas e inúmeros mecanismos de ação contra bactérias, vírus, fungos e parasitos, ainda assim é possível elaborar generalizações quanto aos aspectos mais importantes relativos à utilização destes fármacos. Este capítulo revisa as classes gerais dos agentes antimicrobianos, seus mecanismos de ação, os mecanismos da resistência e os padrões de atividade microbicida das diferentes classes de fármacos. Além disso, o capítulo analisa os princípios da seleção adequada do antibiótico, da dose, do esquema posológico e do tipo de tratamento antimicrobiano. Os Capítulos 49 a 59 descrevem as propriedades farmacológicas e as indicações de cada classe de antimicrobianos.

Classes e ações dos antimicrobianos. Os microrganismos importantes sob a perspectiva médica podem ser classificados em quatro grupos gerais: bactérias, vírus, fungos e parasitos. A primeira classificação geral dos antibióticos corresponde diretamente a essa divisão, de modo que temos fármacos (1) antibacterianos, (2) antivirais, (3) antifúngicos e (4) antiparasitários. Em cada uma desses grupos gerais, os fármacos são subdivididos com base em suas propriedades bioquímicas. As moléculas antimicrobianas devem ser entendidas como ligandos, cujos receptores

são proteínas microbianas. O termo *farmacóforo* introduzido inicialmente por Ehrlich define a molécula química ativa do fármaco, que liga-se ao receptor microbiano. As proteínas microbianas atingidas pelo antibiótico são componentes essenciais das reações bioquímicas dos microrganismos e a interferência com estes processos fisiológicos resulta na sua destruição. Na medida em que um antimicrobiano tenha como alvo uma proteína que não é amplamente expressa por outras bactérias, este fármaco será relativamente seletivo em seus efeitos antimicrobianos. Os processos bioquímicos geralmente inibidos incluem a síntese das paredes celulares das bactérias e dos fungos; as sínteses da membrana celular e das subunidades ribossômicas 30s e 50s; o metabolismo dos ácidos nucleicos; as funções das topoisomerases e das proteases e integrases virais; as proteínas de fusão do envoltório viral; a síntese do folato pelos parasitos; e os processos de desintoxicação química dos parasitos. A classificação de um antibiótico baseia-se nos seguintes fatores:

- a classe e o espectro de microrganismos que ele destrói
- os processos bioquímicos com os quais interfere
- a estrutura química do seu farmacóforo

Como os antimicrobianos são ligandos que ligam-se a seus alvos de modo a produzir seus efeitos, a relação entre a concentração do fármaco e o efeito em uma população de microrganismos ainda é representada pela curva-padrão de Hill para receptores e agonistas (Capítulos 2 e 3), que se caracteriza por três parâmetros: concentração inibitória de 50%, ou CI_{50} (também conhecida como CE_{50}), que reflete a potência do antimicrobiano; o efeito máximo, ou $E_{máx}$; e H, ou fator de Hill, que representa a inclinação da curva. Com relação ao tratamento antimicrobiano, essa relação geralmente é expressa por um modelo sigmoide de $E_{máx}$ inibitório, de modo a levar em consideração o controle da população bacteriana sem tratamento (E_{con}) como quarto parâmetro (Equação 48-1 e Figura 48-1), em que E representa o efeito avaliado com base na contagem bacteriana.

$$E = E_{con} - E_{máx} \times [CI]^H / ([CI]^H + [CI_{50}]^H) \quad (\text{Equação 48-1})$$

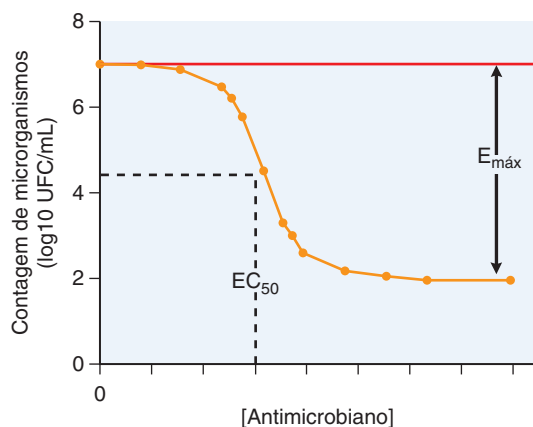


Figura 48-1 Curva sigmoide de $E_{máx}$ inibitório. UFC, unidades formadoras de colônias.

BASES FARMACOCINÉTICAS DO TRATAMENTO ANTIMICROBIANO

Penetração dos antimicrobianos nos compartimentos anatômicos. Em muitas infecções, o patógeno não causa doença em todo o organismo, mas em órgãos específicos. Além disso, apenas alguns compartimentos anatomicopatológicos desses órgãos podem ser infectados. Os antibióticos geralmente são administrados a uma distância considerável desses focos infecciosos. Para que seja eficaz, cada antibiótico precisa chegar onde o patógeno está, ou seja, penetrar no compartimento infectado. Por essa razão, antes de escolher um antimicrobiano para tratar determinado paciente, uma consideração crucial é se o fármaco consegue penetrar no local da infecção.

Por exemplo, o antibiótico levofloxacino alcança as seguintes razões entre as concentrações de pico 1,4 entre a pele e o plasma, 2,8 entre o líquido do revestimento epitelial e o plasma e 67 entre a urina e o plasma (Chow e cols., 2002; Conte e cols., 2006; Wagenlehner e cols., 2006). Em uma experiência com pacientes tratados com levofloxacino, os dois fatores mais importantes para prever os resultados microbiológicos e clínicos favoráveis aos pacientes foram concentração plasmática máxima suficiente ($C_{Pmáx}$) do fármaco, que precisava alcançar um nível 12 vezes maior que a concentração inibitória mínima (CIM) ($C_{Pmáx}/CIM \geq 12$); e o local da infecção. Os índices de falência terapêutica foram de 0% entre os pacientes com infecções urinárias, de 3% nos indivíduos com infecções pulmonares e de 16% entre os pacientes com infecções da pele e dos tecidos moles (Preston e cols., 1998). Evidentemente, quanto pior a penetração em determinado compartimento anatômico, maiores são as chances de falência terapêutica.

A penetração do fármaco em determinado compartimento anatômico depende das barreiras físicas que a molécula precisa atravessar, das propriedades químicas do antimicrobiano e da existência de transportadores

para múltiplos fármacos. Em geral, as barreiras físicas são representadas pelas camadas de células epiteliais e endoteliais e pelos tipos de junções formadas entre estas células. A penetração através dessas barreiras físicas geralmente se correlaciona com o coeficiente de partição do antimicrobiano em octanol-água, que é uma medida da hidrofilicidade ou da hidrofobicidade de uma substância química. As moléculas hidrofóbicas ficam concentradas na bicamada lipídica da membrana celular, enquanto as moléculas hidrofílicas tendem a concentrar-se no sangue, no citosol e nos outros compartimentos aquosos. Desse modo, quanto maior for o coeficiente de partição (P) em octanol-água, maiores as chances de que determinado antimicrobiano atravesse as barreiras físicas formadas pelas camadas de células. Por outro lado, quanto maior a carga elétrica de uma molécula e quanto maior for seu tamanho, menor é sua penetração pelas membranas e por outras barreiras físicas (ver Figura 2-3).

Outro obstáculo é representado pelos transportadores de membrana, que exportam ativamente os fármacos do compartimento celular ou tecidual de volta à corrente sanguínea (Capítulo 5). Um exemplo bem conhecido é a glicoproteína P. Embora o coeficiente de partição em octanol-água favoreça a transferência das moléculas lipofílicas pelas barreiras celulares, a glicoproteína P exporta as moléculas anfífilas e lipofílicas estruturalmente não relacionadas (3-4 kDa), dificultando sua penetração eficaz. Outros exemplos de antimicrobianos que funcionam como substratos para a glicoproteína P incluem os inibidores de protease do HIV, o antiparasitário ivermectina, o antibacteriano telitromicina e o antifúngico itraconazol.

O sistema nervoso central (SNC) está protegido pela barreira hematoencefálica. A transferência dos antibióticos pela barreira hematoencefálica é dificultada pelas junções estreitas que interconectam as células endoteliais da microcirculação cerebral do parênquima cerebral, assim como pelos transportadores de proteínas (Miller e cols., 2008). Os antimicrobianos polares no pH fisiológico geralmente não penetram de modo satisfatório; alguns deles, inclusive a *penicilina G*, são transportados ativamente para fora do líquido cerebrospinal (LCS) e alcançam concentrações líquóricas de apenas 0,5-5,0% em comparação com o nível alcançado no plasma. Entretanto, a integridade da barreira hematoencefálica diminui durante as infecções bacterianas ativas; as junções estreitas dos capilares cerebrais abrem e isto resulta no aumento acentuado da penetração, mesmo dos fármacos polares (Quagliarello e Scheld, 1997). À medida que a infecção é erradicada e a reação inflamatória regride, a penetração volta aos níveis normais. Como isso pode ocorrer enquanto ainda restam microrganismos viáveis no SNC, as doses dos antibióticos não devem ser reduzidas à medida que o paciente melhora.

A penetração dos fármacos nos olhos é especialmente importante para o tratamento da endoftalmite (infecção e inflamação da cavidade ocular e dos tecidos circundantes) e das infecções da retina. Em geral, os fármacos presentes no plasma não penetram satisfatoriamente nesse compartimento e, por esta razão, o tratamento tradicional consiste na instilação de antibióticos dentro da cavidade ocular. Entretanto, com a endoftalmite fúngica, recomenda-se a administração sistêmica da anfotericina B e de um derivado triazólico (Pappas e cols., 2009), porque estes fármacos (principalmente os triazólicos) não conseguem penetrar no espaço vítreo em concentrações suficientes.

Nos pacientes com infecções pulmonares (p. ex., pneumonia), os fármacos precisam penetrar no líquido do revestimento epitelial, onde encontram-se os patógenos. Entre os agentes antibacterianos, muitos antibióticos β -lactâmicos têm razões insatisfatórias (0,1-0,4:1) entre o líquido de revestimento epitelial e o plasma; os macrolídeos têm razões de 2-40:1; as fluoroquinolonas $\geq 1:1$; a pirazinamida de $\sim 20:1$; a isoniazida $> 1:1$; e a linezolida de 2,4-4,2:1 (Kiem e Schentag, 2008).

Outros compartimentos importantes que requerem penetração especial dos fármacos são as vegetações e a biopelícula endocárdicas formadas pelas bactérias e pelos fungos nos dispositivos prostéticos como valvas cardíacas artificiais, cateteres intravasculares de longa permanência, próteses do quadril e dispositivos para fixação interna das fraturas ósseas. As biopelículas bacterianas e fúngicas são formadas por colônias de células de crescimento lento, revestidas por uma matriz de exopolímero. O exopolissacarídeo tem carga negativa e isto impede que os antibióticos com cargas positivas alcancem seus alvos. Essa barreira física dificulta a difusão das moléculas dos antimicrobianos que, em alguns casos, ficam retidas em seu interior (Lewis, 2001). Para que sejam eficazes contra as infecções desses compartimentos, os antibióticos precisam penetrar na biopelícula e atravessar as barreiras endoteliais.

Compartimentos farmacocinéticos. Depois que um antibiótico penetrou no foco infeccioso, ele pode ficar sujeito aos processos de distribuição e eliminação, que são diferentes dos que ocorrem no sangue. Os locais nos quais os perfis de concentração-tempo diferem entre si são considerados como compartimentos farmacocinéticos separados e, por esta razão, o corpo humano é entendido como multicompartmental. A concentração do antibiótico em cada compartimento é supostamente homogênea. Quando dois compartimentos têm perfis de concentração semelhantes, estes dois podem ser considerados como compartimento único. As concentrações dos antibióticos podem ser analisadas com base em qualquer número desses compartimentos, mas o melhor número é escolhido com base na menor quantidade de compartimentos que podem explicar adequadamente os resultados. Esse modelo também é definido como *aberto* ou *fechado*; o modelo aberto é aquele a partir do qual o fármaco é eliminado do organismo (p. ex., rins). A ordem do processo também deve ser especificada (Capítulo 2): um processo de primeira ordem correlaciona-se diretamente com a concentração do fármaco D , ou $[D]^1$, em contraste com a ordem zero, que é independente da $[D]$ e reflete um processo que fica saturado com os níveis ambientes do fármaco (p. ex., eliminação do etanol; Capítulo 23).

Suponhamos que um paciente tenha pneumonia causada por um patógeno presente no líquido de revestimento do epitélio respiratório (LRER). O paciente ingere um antibiótico que é absorvido pelo trato GI (g) para a corrente sanguínea ou para o compartimento central (compartimento 1) por uma cinética de primeira ordem. Nesse processo, a constante de transferência do trato GI para o compartimento central é conhecida como *constante de absorção* e designada pelo termo k_a . Em seguida, o antibiótico presente no compartimento central é liberado para os pulmões, onde penetra no LRER (compartimento 2). Contudo, o fármaco também penetra nos outros tecidos corporais periféricos ao foco infeccioso, que são conhecidos como *compartimento periférico* (compartimento 3). Desse modo, temos quatro compartimentos (incluindo g), cada qual com seu perfil próprio de concentração-tempo, conforme se pode observar na Figura 48-2. A penetração do antibiótico do compartimento 1 para 2 depende dos fatores de penetração descritos antes e é definida pela constante de transferência k_{12} . Entretanto, o fármaco também é redistribuído do compartimento 2 de volta ao 1, um processo definido pela constante de transferência k_{21} . Um processo semelhante entre o sangue e os tecidos periféricos resulta nas constantes de transferência k_{13} e k_{31} . O antibiótico também pode ser eliminado do corpo (*i.e.*, sistema aberto) pelos pulmões e por outros tecidos periféricos (p. ex., rins ou fígado) a uma taxa proporcional à concentração.

As concentrações do antibiótico em cada compartimento alteram-se com o tempo. As alterações das quantidades do antibiótico em cada compartimento ao longo do tempo são descritas por equações diferenciais padronizadas (Gibaldi e Perrier, 1975). Se X for a quantidade do antibiótico num compartimento, SCL for a depuração do fármaco e V_c for o volume do compartimento central, então as equações para o compartimento de absorção (Equação 48-2), o compartimento central (Equação 48-3), o foco infeccioso ou compartimento 2 (Equação 48-4) e o compartimento periférico (Equação 48-5) seriam as seguintes:

$$dX_g/dt = -K_a \cdot X_g \quad (\text{Equação 48-2})$$

$$dX_1/dt = K_a \cdot IX_g - [(SCL/V_c) + K_{12} + K_{13}] \cdot X_1 + K_{21} \cdot X_2 + K_{31} \cdot X_3 \quad (\text{Equação 48-3})$$

$$dX_2/dt = K_{12} \cdot X_1 - K_{21} \cdot X_2 \quad (\text{Equação 48-4})$$

$$dX_3/dt = K_{13} \cdot X_1 - K_{31} \cdot X_3 \quad (\text{Equação 48-5})$$

Esses modelos foram utilizados em combinação com a farmacocinética populacional para descrever e modelar inúmeros antimicrobianos usados para tratar bactérias, fungos, vírus e parasitos (Hope e cols., 2007; Tarning e cols., 2008; Wilkins e cols., 2008; Zhou e cols., 1999).

Nos últimos anos, modelos semimecanicistas relacionaram a resposta do patógeno com as concentrações do fármaco dentro desses compartimentos farmacocinéticos nos modelos patológicos pré-clínicos e na população de pacientes (Gumbo e cols., 2006; Jumbe e cols., 2003; Neumann e cols., 1998; Pukrittayakamee e cols., 2003; Talal e cols., 2006). Os patógenos presentes em um ou mais desses compartimentos ficam expostos às concentrações dinâmicas do fármaco dentro dos compartimentos, conforme está descrito nas Equações 48-2 a 48-5. Uma população de patógenos (N) pode ser descrita como se fosse formada por no mínimo duas subpopulações: microrganismos sensíveis (N_S) e resistentes (N_R) ao fármaco. Os microrganismos são destruídos ou inibidos, ou continuam a proliferar em resposta à concentração do antibiótico. Para alguns patógenos como fungos e bactérias, supõe-se que estejam em uma fase de crescimento logarítmico na ausência do antimicrobiano, ou

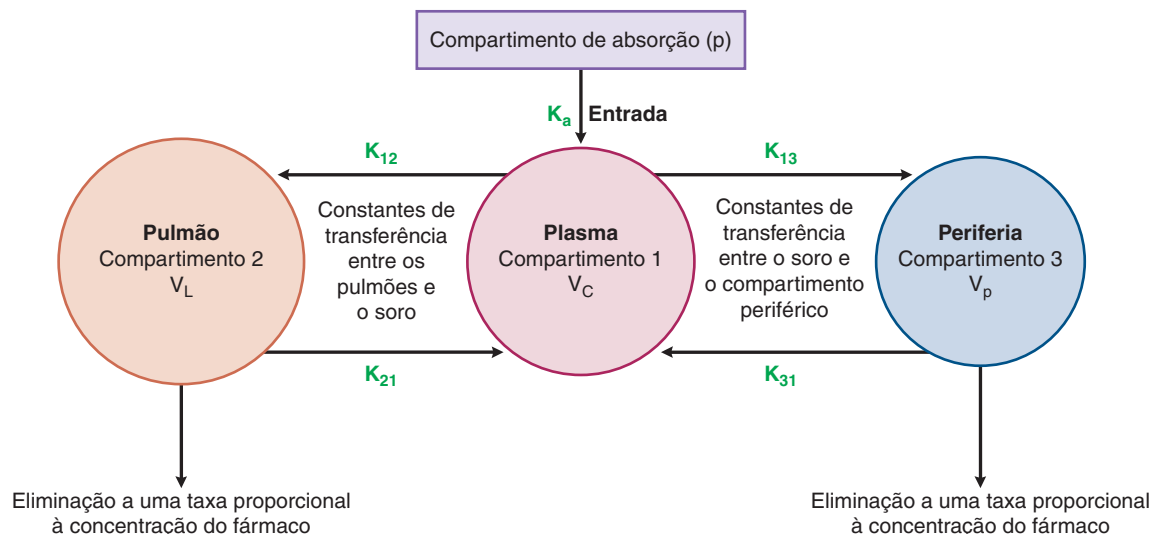


Figura 48-2 Representação esquemática de um modelo multicompartmental.

seja, apresentam uma taxa de crescimento exponencial limitado pela densidade, de modo que alcançam uma fase estacionária quando se atinge a densidade máxima de patógenos, ou POPMAX. O fator E tem função logarítmica, de forma que:

$$E = 1 - (N/POP_{MAX}) \quad (\text{Equação 48-6})$$

em que N representa a contagem de patógenos em determinado compartimento. Com as taxas de replicação dos parasitos e dos vírus, podem ser definidos modelos singulares. O fármaco afeta a taxa de crescimento independente de sua destruição, ou por meio da destruição do microrganismo. O efeito farmacológico independente da destruição parece ser um evento cinético saturável do tipo Michaelis-Menten (L).

$$L = (X_1/V_c)^H / [(X_1/V_c)^H + CI_{50}^H], \text{ em que } H = H_{g-s} \text{ ou } H_{g-r} \quad (\text{Equação 48-7})$$

em que H e CI_{50} são os mesmos descritos na Equação 48-1. A destruição microbiana depende das concentrações dentro do compartimento e é representada por um modelo sigmoide de efeito $E_{m\acute{a}x}$ (M):

$$M = K_{km\acute{a}x} * (X_1/V_c)^H / [(X_1/V_c)^H + CI_{50}^H], \text{ em que } H = H_{k-s} \text{ or } H_{k-r} \quad (\text{Equação 48-8})$$

em que $K_{km\acute{a}x}$ representa a taxa microbicida máxima. Como a densidade microbiana (N) representa, na verdade, um equilíbrio entre proliferação (taxa de crescimento máximo = $K_{gm\acute{a}x}$) e destruição microbianas, a alteração da densidade de patógenos em função do tempo é descrita pela Equação 48-9:

$$dN/dt = K_{gm\acute{a}x} \cdot N \cdot E - K_{km\acute{a}x} \cdot M \cdot N \quad (\text{Equação 48-9})$$

As alterações da subpopulação de patógenos sensíveis ao fármaco com o tempo e da subpopulação resistente ao antimicrobiano são descritas da seguinte forma:

$$dN_S/dt = K_{gm\acute{a}x-S} \cdot (1 - L_S) \cdot N_S \cdot E - K_{km\acute{a}x-S} \cdot M_S \cdot N_S \quad (\text{Equação 48-10})$$

$$dN_R/dt = K_{gm\acute{a}x-R} \cdot (1 - L_R) \cdot N_R \cdot E - K_{km\acute{a}x-R} \cdot M_R \cdot N_R \quad (\text{Equação 48-11})$$

Essa equação pode tornar-se mais complexa e preditiva quando se acrescentam os parâmetros que descrevem o efeito do inóculo, o retardo do efeito microbiano, ou o fracionamento da população resistente ao fármaco em subpopulações menores baseadas no mecanismo molecular da resistência (Bulitta e cols., 2009).

Farmacocinética populacional e variabilidade das respostas aos fármacos. A estrutura básica dos modelos essenciais à farmacocinética populacional evoluiu a partir de uma série de estudos publicados por Lewis Sheiner (Sheiner e cols., 1977). O que é farmacocinética populacional? Vejamos um exemplo simples. Quando vários pacientes são tratados com a mesma dose de um fármaco, cada paciente tem parâmetros farmacocinéticos diferentes dos demais. Isso é conhecido como *variabilidade entre pacientes*. Mesmo quando doses iguais são administradas ao mesmo paciente em duas ocasiões diferentes, ele pode ter perfis diferentes de concentração-tempo nas duas situações. Isso é conhecido como *variabilidade entre ocasiões ou do mesmo paciente*. A variabilidade é refletida nos níveis dos parâmetros farmacocinéticos compartimentais, inclusive k_a , K_{12} , K_{21} , SCL , V_c etc. Mesmo quando se administra a dose recomendada, o fármaco não consegue alcançar uma concentração terapêutica em alguns pacientes. Em outros indivíduos, o fármaco pode alcançar concentrações altas e tóxicas. Essa variabilidade poderia ser atribuída a fatores explicáveis como variabilidade genética. Além disso, as medidas antropométricas como peso, estatura e idade também contribuem para essas variações. Além do mais, alguns pacientes podem ter comorbidades (p. ex., disfunções renal e hepática) que podem causar variabilidade. As interações farmacológicas são causas importantes de variabilidade e suas consequências podem ser perigosas.

Em geral, essas interações ocorrem quando um fármaco inibe ou induz os mecanismos de captação ou depuração e, deste modo, afeta outro fármaco (*i.e.*, modulação das atividades das enzimas metabolizadoras dos xenobióticos, dos transportadores dos fármacos e dos mecanismos de excreção; Capítulos 5 e 6).

Mesmo quando esses fatores são levados em consideração, ainda podem ocorrer variações atribuídas à interferência computacional, à variabilidade dos ensaios e aos fatores inexplicáveis. A prática corrente de utilizar um valor “médio” de dados ou “totalização simples” tem implicações na homogeneização dos dados e explica a incapacidade de detectar subgrupos de pacientes sob risco de falência terapêutica ou toxicidade mais grave dos antibióticos. Desse modo, a própria variabilidade, a extensão dessas variações e quaisquer fatores que possam explicar parte da variabilidade das respostas aos fármacos são mais importantes ao entendimento que as avaliações da tendência geral e da dispersão para determinado paciente “mediano”. Essa variabilidade reflete o fato de que os patógenos presentes nos pacientes tratados com as mesmas doses do antibiótico ficam expostos às diferentes concentrações do fármaco entre os pacientes, resultando na destruição eficaz em alguns casos e no desenvolvimento de resistência em outros. O conhecimento das covariáveis associadas à variabilidade farmacocinética facilita os ajustes das doses, a substituição de um antibiótico por outro, ou ainda as alterações dos fármacos utilizados simultaneamente.

IMPACTO DOS TESTES DE SENSIBILIDADE NA EFICÁCIA DOS ANTIMICROBIANOS

O laboratório de microbiologia desempenha um papel fundamental na decisão de escolher determinado antimicrobiano em detrimento de outros. Primeiramente, a identificação e o isolamento do microrganismo responsável pela doença ocorrem quando as amostras obtidas do paciente são enviadas ao laboratório de microbiologia. Depois da identificação da espécie microbiana causadora da doença, a escolha racional da classe de antibióticos que provavelmente funciona no paciente torna-se possível. Nesses casos, o laboratório de microbiologia desempenha um papel secundário, ou seja, realizar os testes de sensibilidade. Essa etapa é crucial para a redução da lista dos possíveis antimicrobianos que poderiam ser usados.

Milhões de indivíduos em todo o mundo são infectados por diferentes cepas da mesma espécie de patógeno. Os processos evolutivos tornam as cepas ligeiramente diferentes das outras, de modo que cada cepa demonstra sensibilidade singular aos antimicrobianos. À medida que os microrganismos replicam-se no paciente, eles podem evoluir entre o momento da infecção e o diagnóstico da doença. Por exemplo, uma faixa relativamente exígua de variantes é transmitida quando os pacientes

são infectados pelo HIV. Entretanto, a replicação desse vírus é pouco reprodutível e as taxas de replicação resultam em até 10^{10} partículas virais por dia. Além disso, a recombinação viral comumente ocorre. Ao longo de muitos meses e com a pressão do sistema imune, surgem muitas variantes. O surgimento de uma semiespécie portadora de uma mutação associada à resistência farmacológica a no mínimo um fármaco é comum, dependendo dos fatores probabilísticos no contexto das taxas altas de replicação e dos números incontáveis de partículas virais. Por essa razão, espera-se que haja uma distribuição ampla de concentrações dos antimicrobianos capazes de destruir os patógenos. Em geral, essa distribuição é gaussiana e sua “inclinação” depende do local onde o paciente vive. Esses fatores afetam a configuração da curva do modelo sigmoide de $E_{\text{máx}}$ inibitório, que pode ser descrito pela Equação 48-1.

Com as alterações da sensibilidade, a curva sigmoide de $E_{\text{máx}}$ é desviada basicamente em dois sentidos. O primeiro é um desvio à direita, ou seja, um aumento da CI_{50} , como se pode observar na Figura 48-3A. Isso significa que concentrações muito maiores tornam-se agora necessárias para produzir determinado efeito. Os testes de sensibilidade para bactérias, fungos, parasitos e vírus foram desenvolvidos para determinar se esses desvios ocorreram num grau suficiente para justificar o uso de doses mais altas do fármaco para conseguir determinado efeito. A alteração da CI_{50} pode ser tão grande que se torna impossível superar o déficit de concentração aumentando a dose do antimicrobiano sem causar efeitos tóxicos no paciente. Nesse contexto, o microrganismo agora tornou-se “resistente” a determinado antibiótico. A segunda alteração possível da curva é a redução do $E_{\text{máx}}$ (Figura 48-3B), de forma que o aumento da dose do antimicrobiano além de determinado ponto não consegue efeito adicional; isto é, as alterações do microrganismo são de tal magnitude que sua erradicação por determinado fármaco nunca seria possível. Isso ocorre porque as proteínas alvos disponíveis foram reduzidas ou o microrganismo desenvolveu uma via alternativa para superar a inibição bioquímica. Por exemplo, o maraviroque é um antagonista não competitivo alostérico que se liga ao receptor CCR5 das células CD4 do paciente para impedir a entrada do HIV na célula. A resistência viral ocorre por um mecanismo que envolve a adaptação do HIV ao uso do CCR5 ligado ao maraviroque, resultando na redução do $E_{\text{máx}}$ nos ensaios de sensibilidade fenotípica (Hirsch e cols., 2008).

Bactérias. No caso das bactérias, os testes de diluição utilizam os antibióticos em concentrações progressivamente menores em ágar sólido ou meios de cultura que contêm o microrganismo a ser testado. A menor concentração do fármaco que impede o crescimento visível depois de 18-24 h de incubação é conhecida como *concentração inibitória mínima* (CIM).

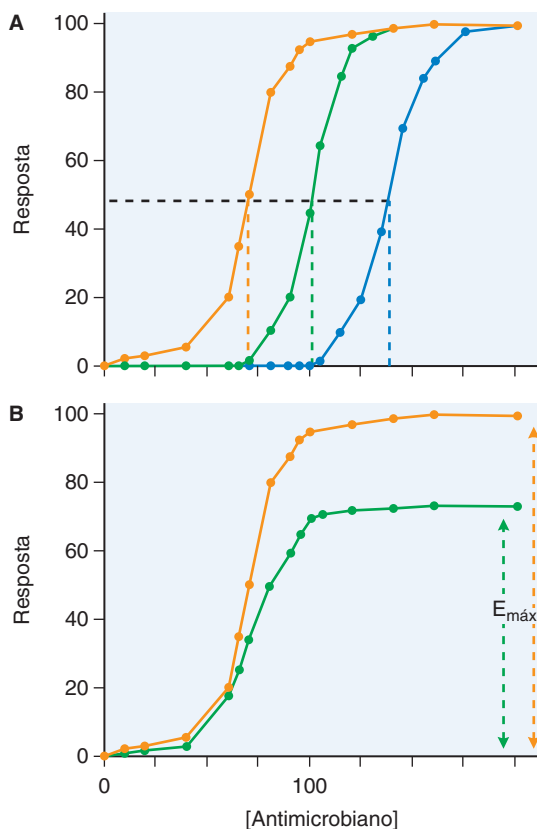


Figura 48-3 Alterações do modelo sigmoide de $E_{\max}$ com os aumentos da resistência aos fármacos. O aumento da resistência pode causar alterações da CI_{50} (**gráfico A**: a CI_{50} aumenta de 70 [linha laranja] para 100 [linha verde] e 140 [linha azul]), ou o $E_{\max}$ diminui (**gráfico B**: a eficácia diminui da resposta plena [linha laranja] para um efeito de 70% [linha verde]).

Os sistemas automatizados também utilizam o método de diluição em meio de cultura. A densidade óptica de um meio de cultura com a cepa isolada incubada em presença do fármaco é determinada. Quando a densidade da cultura ultrapassa uma densidade óptica limítrofe, o crescimento ocorreu com essa concentração do fármaco. A CIM é a concentração na qual a densidade óptica permanece abaixo do limite.

A técnica de difusão em disco fornece apenas informações qualitativas ou semiquantitativas sobre a sensibilidade aos antimicrobianos. Esse teste é realizado aplicando-se discos de papel de filtro (disponíveis no comércio) impregnados com determinada quantidade do fármaco em uma superfície de ágar na qual uma cultura do microrganismo foi semeada. Depois de 18-24 h de incubação, as dimensões da zona clara de inibição ao redor do disco são medidas. O diâmetro da zona depende da atividade do fármaco contra a cepa testada. Valores padronizados para as dimensões das zonas produzidas por cada espécie bacteriana e antibiótico permitem a classificação da cepa isolada clinicamente como resistente ou sensível. O teste do Epsilômetro, ou teste E, é uma variação dos testes de difusão em disco. Uma fita de teste retangular impregnada com concentrações variáveis do antimicrobiano (geralmente 15 diluições) é aplicada na placa de ágar com um inóculo profuso do microrganismo a ser testado. As concentrações do fármaco estão impressas ao longo da fita de teste. Em seguida, as culturas são incubadas em condições favoráveis por 24 h, 48 h ou 5 dias, dependendo do microrganismo testado. Não há crescimento com as concentrações mais altas, mas ocorre crescimento microbiano

acentuado quando as concentrações são menores e, desse modo, forma-se uma zona elíptica bem demarcada, que divide a fita de teste na CIM. Esse teste possui a vantagem de determinar o valor real da CIM, em vez de estabelecer a classificação dicotômica de “sensível” ou “resistente”. Existem fitas de testes para centenas de antimicrobianos e também para alguns fármacos antifúngicos eficazes contra as espécies *Candida*.

Em alguns casos, a sensibilidade pode ser avaliada por uma reação bioquímica ou imunológica que resulta em uma alteração de cor. Por exemplo, a resistência do *Staphylococcus aureus* à meticilina (*S. aureus* resistente à meticilina, ou SARM) ocorre em consequência da aquisição de uma proteína 2' de baixa afinidade pela ligação às penicilinas (2a), ou de uma PBP2' (PBP2a). A PBP2' é extraída das cepas isoladas de SARM e o sobrenadante é misturado com um reagente de látex ligado a um anticorpo monoclonal contra a PBP2'. A formação de grumos visíveis em 3 min indica a presença da PBP2' e, conseqüentemente, do SARM.

Fungos. Para os fungos que formam leveduras (*i.e.*, *Candida*), os testes de sensibilidade são semelhantes aos utilizados com as bactérias. Entretanto, as definições da CIM diferem de acordo com o fármaco e o tipo de levedura, de modo que existem pontos de corte de redução de 50% da turvação em comparação com os controles em 24 h, ou de 80% em 48 h, ou de eliminação total da turvação. Alguns estudos demonstraram exaustivamente que os testes de sensibilidade e as CIMs dos triazólicos correlacionam-se com os resultados clínicos.

Existem testes padronizados para os antifúngicos do grupo da equinocandina e dos compostos derivados da anfotericina B. Entretanto, a correlação desses testes com os resultados clínicos ainda não é satisfatória. Os testes de sensibilidade dos fungos que se evidenciam na forma de bolores também foram desenvolvidos, mas as correlações clínicas ainda estão sendo investigadas. Uma terminologia diferente das CIMs foi adotada para avaliar as ações das equinocandinas contra esses fungos, porque a carga de fungos não pode ser medida contando-se cada célula separadamente, uma vez que as hifas quebram-se em quantidades incontáveis de fungos individuais quando estão sujeitas à ação dos antifúngicos. Além disso, as equinocandinas geralmente não inibem por completo a proliferação dos fungos septados, mas causam danos refletidos pelas alterações morfológicas das hifas. Desse modo, a concentração eficaz mínima (CEM) das equinocandinas representa a menor concentração com a qual são observadas hifas curtas, grossas e profusamente ramificadas ao exame microscópico.

Vírus. Com os ensaios fenotípicos do HIV, o RNA do vírus do paciente é extraído do plasma e os genes usados como alvos dos antivirais (inclusive transcriptase reversa e protease) são amplificados. Em seguida, os genes são introduzidos em um vetor padronizado do HIV, que não possui as sequências gênicas análogas, de modo a produzir um vírus recombinante que é coincubado com o fármaco a ser estudado em um ensaio de viabilidade das células de mamíferos (Hanna e D'Aquila, 2001; Hertogs e cols., 1998; Petropoulos e cols., 2000). A replicação é comparada com um vírus-controle padronizado do tipo natural. Por exemplo, no caso da transcriptase reversa do

HIV, os aumentos < 4 vezes na CI_{50} são definidos como “sensíveis”, os aumentos de 4-10 vezes na CI_{50} são “intermediários” e os aumentos > 10 vezes são classificados como “resistentes” (Hanna e D’Aquila, 2001). Outra aplicação da CI_{50} viral é estabelecer o quociente inibitório (QI). O QI representa a razão entre a concentração plasmática do antiviral e a CI_{50} . O QI fenotípico é a razão entre a concentração plasmática mínima e a CI_{50} .

Atualmente, os testes genotípicos são recursos padronizados para o manuseio do HIV em muitas partes do mundo, embora raramente sejam utilizados na prática clínica em razão da escassez de recursos. Os testes mais simples avaliam a existência de mutações associadas à perda da eficácia de um fármaco. Essa perda de eficácia significa que o microrganismo é “resistente” ao fármaco, que não deve ser usado para tratar o paciente. A inexistência de mutações significa que o fármaco tem probabilidade maior de atuar contra o patógeno. Contudo, existem algumas situações no tratamento antirretroviral, nas quais a existência dessas mutações pode paradoxalmente resultar na escolha do fármaco como parte do tratamento combinado. Um exemplo famoso são os inibidores da transcriptase reversa zidovudina (AZT) e lamivudina (3TC) utilizadas no tratamento do HIV-1, no qual uma mutação M184V que causa resistência à 3TC aumenta em 10 vezes a sensibilidade do vírus à zidovudina (AZT). Desse modo, embora a existência de uma mutação no ensaio genotípico possa sugerir claramente a exclusão de alguns fármacos do esquema de tratamento, a interpretação dos resultados pode ser complexa. Na verdade, essa é uma das limitações desse método, porque o significado real de uma mutação pode ser indefinido e interpretado de forma diferente pelos diversos profissionais de saúde.

Parasitas. Os testes de sensibilidade para parasitos, principalmente malária, têm sido realizados em laboratório. Esses testes são semelhantes aos testes em meio de cultura para bactérias, fungos e vírus. As espécies *Plasmodium* do sangue do paciente são cultivadas *ex vivo* com diferentes diluições do agente antimalárico (Stepniewska e cols., 2007). Uma curva sigmoide de $E_{máx}$ de efeito *versus* concentração do fármaco é usada para calcular a CI_{50} e o $E_{máx}$. Esses testes de sensibilidade geralmente são realizados em áreas sentinelas e são utilizados para determinar se há resistência em determinadas regiões, mas não são usados rotineiramente para orientar as decisões clínicas relativas aos pacientes. Em geral, os testes de sensibilidade para infecções parasitárias não estão padronizados. Esses testes são utilizados principalmente em pesquisas e não para individualizar o tratamento.

BASE PARA A ESCOLHA DA DOSE E DO ESQUEMA POSOLÓGICO

Ainda que os testes de sensibilidade sejam essenciais às decisões que devem ser tomadas, eles não prevêm completamente as respostas dos pacientes. Ao contrário dos testes de sensibilidade realizados no laboratório, nos quais as concentrações do fármaco são invariáveis

por definição, os microrganismos presentes nos pacientes ficam expostos às concentrações variáveis do antimicrobiano. Além disso, os antibióticos são prescritos com um esquema definido (p. ex., 3 vezes/dia), de modo que há periodicidade nas flutuações do fármaco no foco infeccioso. Desse modo, os microrganismos ficam expostos a uma configuração especial de curva de concentração-tempo. Harry Eagle realizou estudos com penicilina e descobriu que a configuração da curva de concentração-tempo era um determinante importante da eficácia do antibiótico (Eagle e cols., 1950). Essa observação importante ficou esquecida, até que William Craig e colaboradores redescobriram-na e realizaram estudos sistemáticos com várias classes de antibióticos (Craig, 1998, 2007; Vogelmann e cols., 1988), iniciando a era da farmacocinética-farmacodinâmica (FC/FD) dos antimicrobianos (Ambrose e cols., 2007; Craig, 1998).

A primeira lição fundamental baseou-se na sensibilidade (CIM ou CE_{90}) do microrganismo ao antimicrobiano. A resposta do microrganismo a uma dose invariável do antibiótico difere de acordo com sua sensibilidade. Por exemplo, a resistência à vancomicina ocorre quando a CIM é $> 2,0$ mg/L. Quando os pacientes com infecção por SARM foram tratados com esse antibiótico, os índices de sucesso foram de 61% dos pacientes infectados com cepas que apresentavam CIM de 0,5 mg/L, de 28% com a CIM de 1,0 mg/L e de apenas 11% com a CIM de 2,0 mg/L (Moise-Broder e cols., 2004). Como seria esperado, os resultados pioravam à medida que a CIM aumentava. Isso não é surpreendente, tendo em vista os desvios da CI_{50} para direita com a redução da sensibilidade (Figura 48-3A). O ponto a ser ressaltado é que, para determinar os resultados terapêuticos, é importante correlacionar a exposição ao fármaco com a CIM .

Em segundo lugar, a dose propriamente dita não é uma medida confiável da exposição ao fármaco, quando se consideram as variabilidades entre os pacientes e do mesmo paciente. Por outro lado, a concentração real do fármaco alcançada no foco infeccioso é o mais importante. A configuração da relação entre a concentração do antibiótico não ligado às proteínas (exposição) *versus* atividade microbicida é a curva sigmoide de $E_{máx}$ inibitório, que está ilustrada na Figura 48-1 (Craig, 2007; Craig e Kunin, 1976). Na verdade, a atividade microbicida máxima está em uma assíntota, de forma que as exposições ao antimicrobiano não ligado às proteínas e associadas ao $E_{máx}$ entre 80 e 90% são conhecidas como concentrações “ideais”. *A dose ideal do antibiótico para determinado paciente é a que consegue exposições entre CI_{80} e C_{90} no foco infeccioso.* Em geral, essas exposições podem ser detectadas facilmente nos modelos pré-clínicos e podem ser aplicadas diretamente nas populações de pacientes, contanto que sejam levadas em considerações as diferenças entre as espécies no que se refere à ligação às proteínas e a variabilidade farmacocinética.

Em terceiro lugar, a atividade microbicida ideal produzida pelo antibiótico pode ser alcançada mais facilmente pela maximização de determinadas configurações da curva de concentração-tempo. Alguns esquemas posológicos maximizam o efeito antimicrobiano. Por exemplo, consideremos um antibiótico com meia-vida sérica de 3 h, que está sendo usado para tratar uma infecção sanguínea por um patógeno com CIM de 0,5 mg/L e é administrado a intervalos de 24 h (*i.e.*, esquema de uma dose diária). A Figura 48-4A ilustra a curva de concentração-tempo do antibiótico, com definições da concentração de pico ($C_{Pmáx}$), da área sob a curva (AUC) e da fração do intervalo posológico durante o qual a concentração do fármaco fica abaixo da CIM ($T > CIM$). A AUC é uma medida da concentração total do fármaco e é calculada traçando-se uma integral entre dois pontos de tempo, neste caso, 0-24 h (AUC_{0-24}). Agora, se alterássemos o esquema posológico do mesmo antibiótico de modo a fracionar as doses em três partes iguais administradas nas horas 0, 8 e 16, a configuração das curvas de concentração-tempo passaria a ser a que está ilustrada na Figura 48-4B. Como seria

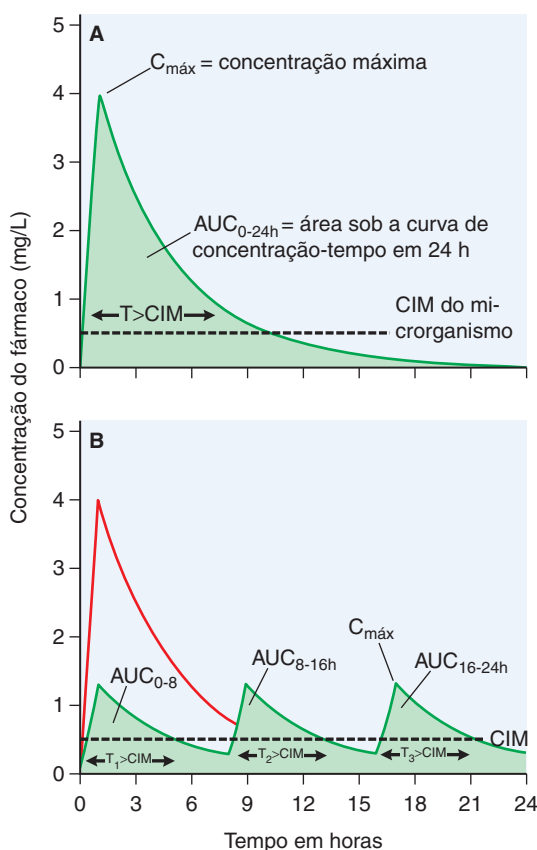


Figura 48-4 Efeito dos diferentes esquemas posológicos na configuração da curva de concentração-tempo. A AUC total para a dose fracionada na **curva B** é determinada somando-se a AUC_{0-8h} , a AUC_{8-16h} e a AUC_{16-24h} , que totaliza a mesma AUC_{0-24} da **curva A**. O intervalo durante o qual a concentração do fármaco fica acima da CIM na **curva B** também é determinado somando-se $T_1 > CIM$, $T_2 > CIM$ e $T_3 > CIM$, resultando em uma fração maior que a da curva A.

administrada a mesma dose cumulativa que a do intervalo posológico de 24 h, a AUC_{0-24} seria semelhante a que seria obtida se fosse administrada 1 ou 3 doses por dia. Desse modo, para o mesmo patógeno, a modificação do esquema posológico não alteraria a razão AUC_{0-24}/CIM (ou AUC_{0-24}/CE_{90}). Entretanto, a $C_{Pmáx}$ diminuiria a um terço quando a dose total fosse dividida em terços administrados a intervalos mais frequentes (Figura 48-4B). Desse modo, quando a dose é fracionada e administrada a intervalos menores, a razão $C_{Pmáx}/CIM$ diminui. Por outro lado, o intervalo durante o qual a concentração do fármaco persiste acima da CIM ($T > CIM$) aumenta com o esquema posológico de doses mais frequentes, apesar da administração da mesma dose cumulativa. Qual dos três índices (AUC/CIM , $C_{Pmáx}/CIM$ ou $T > CIM$) seria mais importante para o resultado avaliado (*i.e.*, atividade microbicida)? Uma abordagem simples e comum para saber a resposta é determinar qual desses padrões mais se aproxima de uma curva sigmoide de $E_{máx}$ inibitório (com base em várias avaliações estatísticas da excelência de aproximação).

Algumas classes de antimicrobianos têm mais atividade microbicida quando a concentração persiste acima da CIM por mais tempo durante o intervalo entre as doses, enquanto a atividade microbicida diminui com a limitação do intervalo acima da CIM. Na verdade, a elevação da concentração do fármaco a mais de 4-6 vezes acima da CIM não aumenta a atividade microbicida. Dois exemplos claros são os antibacterianos β -lactâmicos (p. ex., penicilina) e o antifúngico 5-fluorocitosina (5-FC) (Ambrose e cols., 2007; Andes e van Ogtrop, 2000). Na verdade, geralmente existem boas explicações bioquímicas para esse padrão farmacológico. Contudo, a implicação clínica é que um fármaco otimizado pelo $T > CIM$ deveria ser administrado com mais frequência ou, se possível, deveria ter sua meia-vida prolongada por outros fármacos, de modo que as concentrações farmacológicas persistissem acima da CIM (ou CE_{95}) pelo maior tempo possível. Desse modo, a eficácia da penicilina aumenta quando ela é administrada por infusão contínua. Os inibidores de protease do HIV geralmente são “potencializados” pelo ritonavir. Esse “reforço” inibe o metabolismo dos inibidores de protease pelos CYP3A4 e CYP2D6 e, deste modo, prolonga o intervalo acima da CE_{95} .

Entretanto, a concentração de pico é o que importa para alguns antimicrobianos. A persistência da concentração acima da CIM tem menos importância para esses fármacos, ou seja, suas doses podem ser administradas a intervalos mais longos. Os aminoglicosídeos são exemplos claros dessa classe, porque geralmente são administrados 3 vezes/dia, mas são altamente eficazes quando administrados em dose única diária. Esses fármacos com dependência entre $C_{Pmáx}/CIM$ geralmente podem ser administrados a intervalos mais longos porque seu efeito *pós-antibiótico* (EPA) é mais duradouro. Em outras palavras, o efeito persiste por muito tempo depois que as concentrações do antibiótico declinam abaixo da CIM. A rifampicina é um exemplo desse tipo de fármaco (Gumbo e cols., 2007a). A penetração da rifampicina no *Mycobacterium tuberculosis* aumenta quando a concentração dos bacilos no microambiente é alta, provavelmente em razão de um processo de transporte saturável. Quando está dentro da bactéria, o anel macrocíclico do fármaco liga-se à subunidade β da polimerase do RNA dependente do DNA (*rpoB*) e forma um complexo farmacoenzima

muito estável em 10 min; este processo não é acelerado pela incubação mais longa do fármaco com a enzima (Harshey e Ramkrishnan, 1976; Wehrli e cols., 1968). O EPA da rifampicina é longo e dependente da concentração (Gumbo e cols., 2007a). Isso significa que a administração de doses combinadas em um esquema mais intermitente (*i.e.*, 1 vez/dia) aumenta o efeito desses fármacos. A toxicidade produzida pelas doses intermitentes pode impedir o uso de alguns fármacos como a rifampicina neste esquema, enquanto para outros fármacos (*i.e.*, aminoglicosídeos) o esquema posológico infrequente pode na verdade atenuar os efeitos tóxicos.

Existe um terceiro grupo de fármacos com os quais o esquema posológico não tem qualquer efeito na eficácia, mas o que importa é a dose cumulativa. Desse modo, é mais importante a razão entre concentração total (AUC) e CIM que o intervalo durante o qual a concentração persiste acima de determinado limite. Os antibacterianos como a daptomicina fazem parte desse grupo (Louie e cols., 2001). Esses fármacos também produzem EPAs satisfatórios. A razão AUC/CI₅₀ explica porque os análogos nucleosídicos inibidores da transcriptase reversa, como o tenofovir e a entricitabina, são combinados num único comprimido administrado 1 vez/dia para o tratamento da Aids.

A configuração da curva de concentração-tempo que otimiza a supressão da resistência geralmente é diferente da que aumenta a atividade microbica. Em muitos casos, a exposição ao fármaco associada à supressão da resistência é muito maior que a da atividade microbica ideal. Na verdade, ela deveria ser a maior exposição que poderia ser alcançada a cada dose nos pacientes de forma a assegurar o efeito ideal, em vez de a CE₈₀, conforme foi descrito antes. Entretanto, isso geralmente não é possível em razão do aumento dos efeitos tóxicos do fármaco quando as doses são aumentadas. Em segundo lugar, embora a relação entre atividade microbica e exposição esteja baseada no modelo sigmoide de E_{máx} inibitório, estudos experimentais com modelos pré-clínicos demonstraram que este primeiro modelo não se aplica à supressão da resistência (Gumbo, 2007b; Tam e cols., 2007).

A dose ideal deve ser planejada de forma a assegurar uma probabilidade alta de ultrapassar o índice FC/FD microbica CE₈₀ ou o índice associado à supressão da resistência, levando em consideração a variabilidade farmacocinética populacional e a distribuição da CIM das cepas isoladas clinicamente. A variabilidade farmacocinética populacional possibilita a integração da farmacogenômica, das medidas antropométricas e da variabilidade residual na decisão de escolher a dose ideal (Gumbo, 2008). Quando isso é conseguido, o esquema

posológico é selecionado com base na possibilidade de que a eficácia seja determinada pela AUC/CIM (ou AUC/CE₉₅), pela C_{Pmáx}/CIM ou pelo T > CIM. Em seguida, a duração do tratamento é definida com base nas melhores evidências disponíveis.

TIPOS E OBJETIVOS DO TRATAMENTO ANTIMICROBIANO

Quando há uma infecção, as contagens de microrganismos geralmente são pequenas no início. Por fim, as contagens de patógenos aumentam com a replicação dos microrganismos. Em alguns casos, o sistema imune controla e elimina a infecção antes que cause quaisquer danos adicionais. Em outros casos, o microrganismo não é totalmente eliminado, mas se esconde dentro das células do próprio paciente e torna-se latente, sendo reativado quando a função imune é suprimida em uma ocasião futura. Em alguns pacientes, o microrganismo pode superar as defesas imunes e, nestes casos, causar doença. Em um subgrupo desses pacientes, a doença é autolimitada. Por exemplo, muitas infecções virais das vias respiratórias superiores são autolimitadas e não devem ser tratadas com antimicrobianos. Entretanto, outras doenças devem ser tratadas com esses fármacos. Nesses pacientes, o tratamento deve ser interrompido depois da regressão da doença. Em casos especiais, quando a anormalidade anatômica ou imune que resultou na infecção ainda persiste, pode ser necessário administrar tratamento supressor ou de “manutenção”. Uma abordagem útil para organizar os tipos e os objetivos do tratamento antimicrobiano é considerar quando o tratamento é iniciado ao longo da linha de progressão da doença (Figura 48-5); o tratamento pode ser profilático, antecipatório, empírico, definitivo ou supressor.

Profilaxia. A profilaxia consiste em tratar pacientes que ainda não estão infectados ou não desenvolveram a doença. O objetivo da profilaxia é evitar a infecção de alguns pacientes ou impedir o desenvolvimento de uma doença potencialmente perigosa em indivíduos que já têm evidências de infecção. Em condições ideais, um

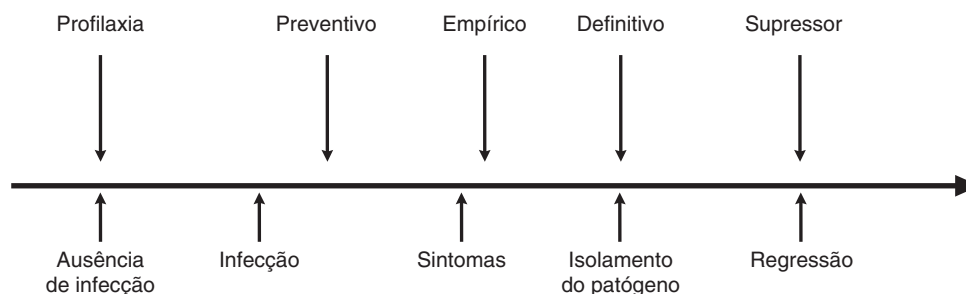


Figura 48-5 Linha de progressão da doença-tratamento antimicrobiano. Os estágios de progressão da doença estão abaixo da seta horizontal; os tipos de tratamento antimicrobiano estão acima desta seta.

único fármaco eficaz e atóxico consegue evitar a infecção por um microrganismo específico ou erradicar a infecção em fase inicial. O princípio fundamental da profilaxia é o tratamento dirigido. Entretanto, a profilaxia para evitar colonização ou infecção por um ou todos os microrganismos presentes no ambiente do paciente geralmente não é bem-sucedida.

A profilaxia é usada em pacientes imunossuprimidos, por exemplo, pacientes com HIV-Aids ou que receberam transplantes e fármacos usados para suprimir a rejeição. A eficácia da profilaxia usada nesses pacientes baseia-se em excelentes evidências (Anonymus, 2000; DHHS Panel on Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents, 2008). Nesses grupos de pacientes, os tratamentos antiparasitários, antibacterianos, antivirais e antifúngicos específicos são administrados tendo como base o padrão bem definido de patógenos que são as causas principais de morbidade durante a imunossupressão. A análise de risco-benefício é usada para determinar a escolha e a duração da profilaxia. A profilaxia das infecções oportunistas dos pacientes com Aids é iniciada quando a contagem de células CD4 diminui a menos de 200 células/mm³. Nos pacientes transplantados, a profilaxia depende do tempo decorrido desde o transplante, que está relacionado com a intensidade do uso e o tipo de tratamento imunossupressor. A profilaxia deve ser interrompida nos pacientes que estiverem evoluindo favoravelmente em determinados intervalos de tempo (p. ex., um ano após o transplante). Nos pacientes com Aids, a profilaxia é interrompida quando a contagem de células CD4 aumenta acima de 200 células/mm³. As infecções para as quais se utiliza profilaxia incluem *Pneumocystis jirovecii*, *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Toxoplasma gondii*, espécies de *Candida* e *Aspergillus*, *citomegalovirus* e outros herpesvírus. Em geral, as doses profiláticas dos fármacos são menores que as utilizadas terapeuticamente.

A quimioprofilaxia também é usada para evitar infecções das feridas depois de vários procedimentos cirúrgicos. A infecção da ferida ocorre quando uma contagem crítica de bactérias está presente na ferida por ocasião do seu fechamento. Os antimicrobianos dirigidos contra os microrganismos invasores podem reduzir as contagens de bactérias viáveis abaixo do nível crítico e, desse modo, evitar infecções. Vários fatores são importantes para o uso criterioso e eficaz dos antibióticos como profilaxia cirúrgica. Primeiramente, a atividade antimicrobiana deve estar presente na ferida por ocasião do seu fechamento. Desse modo, a infusão da primeira dose do antimicrobiano deve ser realizada nos primeiros 60 min antes da incisão cirúrgica e a profilaxia deve ser interrompida dentro de 24 h após o final do procedimento (Bratzler e Houck, 2004). Em segundo lugar, o antibiótico deve ser ativo contra os microrganismos que mais provavelmente contaminam esse tipo de procedimento cirúrgico. Alguns estudos sugeriram que a quimioprofilaxia possa estar justificada nos procedimentos cirúrgicos contaminados ou “sépticos” (p. ex., ressecção do intestino grosso), com os quais a incidência das infecções das feridas é alta. Isso inclui menos de 10% de todos os procedimentos cirúrgicos. Nos procedimentos cirúrgicos “limpos”, que representam ~ 75% do total, a incidência esperada de infecções das feridas é < 5% e os antibióticos não devem ser utilizados rotineiramente. Quando o procedimento inclui a colocação de um implante prostético (p. ex., valva artificial, enxerto vascular, prótese articular), cirurgia cardíaca ou intervenções neurocirúrgicas, as complicações das infecções são tão dramáticas que a maioria dos especialistas concorda em utilizar quimioprofilaxia para estas indicações.

Os pacientes com riscos mais elevados de desenvolver endocardite infecciosa e para os quais a profilaxia é recomendada incluem quatro grupos (Wilson e cols., 2007):

- pacientes nos quais se utiliza um material prostético para reparar ou substituir uma valva cardíaca
- pacientes com endocardite infecciosa pré-existente
- pacientes com cardiopatias congênitas, inclusive as cianóticas não corrigidas, ou nos primeiros seis meses subsequentes ao reparo cirúrgico da cardiopatia com material prostético, ou pacientes com falhas residuais adjacentes ao material prostético
- pacientes de transplante cardíaco com cardiopatia valvar

A quimioprofilaxia é aceitável para esses pacientes quando são submetidos a procedimentos dentários, se houver manipulação dos tecidos gengivais ou da região periapical dos dentes, ou perfuração da mucosa oral, mas não antes de outros procedimentos dentários. A profilaxia recomendada consiste em uma única dose de amoxicilina oral administrada 30 min a 1 hora antes do procedimento, ou ampicilina ou ceftriaxona intravenosa para os pacientes que não conseguem tolerar o tratamento oral. Um macrolídeo ou clindamicina podem ser administrados aos pacientes alérgicos aos antibióticos β-lactâmicos. O tratamento pode ser administrado no máximo 2 h depois do procedimento para os pacientes que não receberam profilaxia antes da intervenção (Wilson e cols., 2007). A profilaxia também é aceitável para os procedimentos que envolvem pele, tecidos moles e vias respiratórias infectados, mas não deve ser usada rotineiramente antes dos procedimentos dos tratos GI e geniturinário (GU). Quando o microrganismo causador da infecção é conhecido, a profilaxia antibiótica para os pacientes submetidos a esses procedimentos deve ser ajustada para este microrganismo específico.

A profilaxia pode ser usada para proteger indivíduos saudáveis contra a aquisição ou a invasão por microrganismos específicos aos quais poderiam ser expostos. Isso é conhecido como *profilaxia pós-exposição*. Exemplos bem-sucedidos dessa prática incluem a administração de rifampicina para evitar meningite meningocócica nos contatos diretos de um paciente com a doença; profilaxia da gonorreia ou da sífilis depois do contato com um paciente infectado; e macrolídeos depois do contato com casos confirmados de pertussis. A profilaxia pós-exposição também é recomendável nos indivíduos que se expuseram acidentalmente à infecção pelo HIV. Hoje, a profilaxia consiste num esquema combinado com uma das classes de antirretrovirais (inibidores da transcriptase reversa, inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa, inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa, inibidores de protease e inibidores da fusão) administrados por 4 semanas (Panlilio e cols., 2005). No caso da influenza, o inibidor de neuraminidase conhecido como oseltamivir tem sido recomendada para a profilaxia das influências tipos A e B para adultos e crianças saudáveis que tiveram contato com casos confirmados laboratorialmente (Hayden e Pavia, 2006).

A transmissão materno-infantil do HIV e da sífilis são problemas importantes de saúde pública para os quais foram elaborados esquemas quimioterápicos específicos, dependendo das características locais. O tratamento antirretroviral é administrado como profilaxia da infecção por HIV durante a gestação e no período perinatal. O tratamento profilático da sífilis durante a gestação consegue reduzir as incidências de morte neonatal e malformações neurológicas, auditivas e ósseas dos lactentes.

Tratamento preventivo. O tratamento preventivo é usado como substituto à profilaxia universal e como tratamento precoce dirigido aos pacientes de alto risco que já tenham indícios laboratoriais ou outro teste indicando que um paciente assintomático se tornou infectado. O princípio desse tratamento é que sua administração antes do desenvolvimento dos sinais e dos sintomas (pré-sintomático) erradica a doença iminente; este tratamento deve ter duração curta e pré-definida (Singh, 2001). Na prática clínica, esse tipo de tratamento

é usado para evitar a doença causada por citomegalovírus (CMV) depois dos transplantes de células-tronco hematopoiéticas e órgãos sólidos. Ainda não está claro se essa abordagem é mais eficaz que manter o tratamento com ganciclovir em todos os pacientes de risco. Evidências recentes obtidas nos receptores de transplantes de fígado sugeriram que essa abordagem possa ser tão eficaz quanto a profilaxia universal, embora utilizando doses muito menores dos agentes antivirais (Gerna e cols., 2008; Singh e cols., 2008).

Tratamento empírico do paciente sintomático. Um paciente sintomático deve ser tratado imediatamente? A primeira consideração ao escolher um antimicrobiano é determinar se ele está realmente indicado. *A ação reflexa de associar febre com infecções tratáveis e prescrever antimicrobianos sem uma avaliação mais cuidadosa é irracional e potencialmente perigosa.*

O diagnóstico pode ser obscurecido quando o tratamento é iniciado antes de obter os materiais para as culturas apropriadas. Os antimicrobianos são potencialmente tóxicos e podem favorecer a seleção dos microrganismos resistentes. Com algumas doenças, o custo de esperar alguns dias é pequeno. Esses pacientes podem esperar por indícios microbiológicos de infecção sem tratamento empírico. Em outro grupo de pacientes, os riscos de esperar são altos, tendo como base o estado imune do indivíduo ou outros fatores de risco que reconhecidamente agravam o prognóstico quando o tratamento é postergado. A iniciação do tratamento antimicrobiano empírico deve basear-se na apresentação clínica, que pode sugerir o microrganismo específico, assim como no conhecimento dos microrganismos que mais provavelmente causam infecções específicas em determinados hospedeiros. Além disso, existem técnicas laboratoriais simples e rápidas para examinar os tecidos infectados.

O método mais valioso e consagrado pelo tempo para a identificação imediata das bactérias é o exame das secreções ou dos líquidos corporais infectados com o corante de Gram. Nas áreas endêmicas de malária, ou nos viajantes que retornaram destas áreas, um simples esfregaço fino e espesso de sangue pode significar a diferença entre o tratamento apropriado de um paciente ou sua morte enquanto utiliza um tratamento inadequado para uma suposta infecção bacteriana. Esses exames ajudam a reduzir a lista dos patógenos possíveis e permitem a escolha mais racional do tratamento antibiótico inicial. Do mesmo modo, os pacientes neutropênicos com febre têm riscos elevados de mortalidade e, quando estão febris, provavelmente apresentam uma infecção bacteriana ou fúngica; por esta razão, deve ser administrada uma combinação de fármacos antibacterianos e antifúngicos de espectro amplo, que cubram as infecções encontradas mais comumente nos pacientes granulocitopênicos. A realização das culturas ainda é obrigatória com o objetivo de modificar o tratamento com base nos seus resultados.

Tratamento definitivo para patógenos conhecidos. Quando um patógeno for isolado e os resultados dos testes de sensibilidade estão disponíveis, o tratamento deve ser individualizado com um antibiótico específico. O tratamento com um único fármaco é preferível para reduzir os riscos de toxicidade antimicrobiana e seleção de patógenos resistentes. As doses e os esquemas posológicos adequados são cruciais para aumentar a eficácia e reduzir os efeitos tóxicos. Além disso, a duração do tratamento deve ser a menor possível. A prática de manter um

paciente indefinidamente em tratamento antimicrobiano sem razão bem definida não é recomendável. Na verdade, evidências experimentais e clínicas demonstraram que os tratamentos desnecessariamente longos favorecem o desenvolvimento de resistência.

O tratamento com mais de um fármaco é exceção, mais que uma regra. Quando o patógeno é isolado, não deve haver razão para utilizar vários antibióticos, exceto quando existem evidências convincentes demonstrando o contrário. A utilização de dois antimicrobianos quando apenas um é necessário aumenta a toxicidade e causa danos desnecessários às floras bacteriana e fúngica que, de outro modo, poderiam conferir proteção. Essa recomendação é válida, mesmo quando a instituição recomenda a utilização de dois fármacos. Por exemplo, Cosgrove e colaboradores demonstraram recentemente o aumento da nefrotoxicidade da gentamicina em doses baixas, quando foi administrada por apenas quatro dias como “tratamento sinérgico” com vancomicina ou uma penicilina antistafilocócica para tratar bacteriemia e endocardite por *S. aureus*, sem aumentar a eficácia (Cosgrove e cols., 2009).

Entretanto, existem situações especiais nas quais há evidências inequívocas a favor do tratamento combinado. Os princípios básicos dessa utilização dos antimicrobianos são:

- evitar resistência a um fármaco utilizado isoladamente
- acelerar a rapidez da atividade microbida
- aumentar a eficácia terapêutica com a utilização de combinações sinérgicas, ou ampliar a atividade microbida de um fármaco com base em uma mutação produzida pela resistência a outro antimicrobiano
- paradoxalmente, reduzir a toxicidade (*i.e.*, quando a eficácia plena de um antibacteriano tradicional pode ser conseguida apenas com doses tóxicas para o paciente e quando a administração de um segundo fármaco produz efeitos aditivos)

As situações clínicas nas quais o tratamento combinado é recomendável estão descritas nos capítulos correspondentes, mas incluem as seguintes: tratamento antirretroviral para Aids; tratamento antiviral para hepatites B e C; tratamento da tuberculose, da infecção por *Mycobacterium avium-intracellulare* e da hanseníase; combinações de doses fixas dos antimaláricos; tratamento do *Cryptococcus neoformans* com flucitosina e anfotericina B; tratamento empírico dos pacientes neutropênicos febris; e tratamento dos pacientes febris com Aids avançada. A combinação de uma sulfonamida com um inibidor da diidrofolatorredutase (p. ex., trimetoprima) produz efeitos sinérgicos porque bloqueia etapas sequenciais da síntese microbiana do folato. Uma combinação em doses fixas de sulfametoxazol e trimetoprima é eficaz contra microrganismos potencialmente resistentes às sulfonamidas utilizadas de forma isolada, é eficaz para tratar muitas infecções e raramente seus componentes são utilizados separadamente.

Tratamento supressor pós-tratamento. Em alguns pacientes, após o controle da doença inicial com o antimicrobiano, o tratamento é mantido com uma dose mais baixa. Isso ocorre porque, nesses casos, a infecção não foi completamente erradicada e a anormalidade anatômica ou imune que causou a infecção original ainda persiste. Isso é comum, por exemplo, nos pacientes com Aids e nos receptores de transplantes. O objetivo é mais propriamente de profilaxia secundária. No entanto, os riscos de toxicidade com os tratamentos mais longos ainda se aplicam. Nesse grupo de pacientes, o tratamento supressor por fim deve ser interrompido quando sua função imune melhora.

MECANISMOS DA RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS

Quando foram introduzidos na prática clínica, os antimicrobianos eram considerados capazes de curas milagrosas. Entretanto, pouco depois da descoberta da penicilina, ficou evidente que as bactérias desenvolviam resistência com rapidez, desaparecendo o “milagre”. Esse fato grave sempre ocorre quando cada antimicrobiano novo é introduzido e ameaça por fim à era antimicrobiana. Hoje, todas as classes de antibióticos estão associadas ao desenvolvimento de resistência significativa. *Os dois fatores principais associados ao desenvolvimento de resistência antimicrobiana são: evolução e práticas clínicas/ambientais.* Uma espécie sujeita à pressão química ou de outra etiologia, que ameaça sua extinção, geralmente desenvolve mecanismos para sobreviver a este estresse. Os patógenos evoluem de forma a desenvolver resistência às armas químicas que utilizamos para destruí-los. Essa evolução é facilitada principalmente pelas práticas terapêuticas inadequadas dos profissionais de saúde, assim como pelo uso indiscriminado dos antibióticos na agricultura e na pecuária. As práticas clínicas inadequadas que não levam em consideração as propriedades farmacológicas dos antimicrobianos aceleram a velocidade com que os patógenos desenvolvem resistência aos fármacos.

A resistência antimicrobiana pode desenvolver-se em qualquer uma das várias etapas dos processos necessários a que um fármaco alcance e combine-se com seus alvos. Desse modo, o desenvolvimento da resistência pode acontecer como consequência dos seguintes fatores:

- acesso reduzido do antibiótico ao patógeno
- aumento da eliminação do antibiótico por bombas de efluxo
- liberação de enzimas microbianas que destroem o antibiótico
- alterações das proteínas microbianas que transformam os pró-fármacos em moléculas ativas
- alterações das proteínas-alvos
- desenvolvimento de vias metabólicas alternativas às que foram suprimidas pelo antibiótico

Os mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento da resistência podem incluir a aquisição de elementos genéticos que codificam o mecanismo resistente, as mutações que ocorrem em consequência da pressão exercida pelos antibióticos, ou a indução constitutiva.

Resistência secundária ao acesso reduzido do fármaco ao patógeno. A membrana externa das bactérias gram-negativas é uma barreira permeável, que impede que moléculas polares grandes entrem na célula. As moléculas polares pequenas, inclusive muitos antibióticos, entram na bactéria por canais proteicos conhecidos como *porinas*. A inexistência, a mutação ou a perda de um canal de porina preferencial pode reduzir a taxa de penetração do fármaco em uma célula ou impedir totalmente seu acesso, reduzindo de modo eficaz

a concentração do fármaco no local de ação. Quando o alvo é intracelular e o fármaco precisa ser transportado ativamente através da membrana celular, uma mutação ou alteração fenotípica que retarde ou impeça este mecanismo de transporte pode conferir resistência. Por exemplo, o *Trypanosoma brucei* é tratado com suramina e pentamidina nos estágios iniciais da doença, mas com melarsoprol e eflornitina quando há acometimento do SNC (doença do sono). O melarsoprol é captado ativamente pela proteína transportadora P2 do tripanossomo. Quando o parasito não possui esse transportador, ou tem uma forma mutante, há resistência ao melarsoprol e resistência cruzada à pentamidina em consequência da captação reduzida (Ouellette, 2001).

Resistência secundária à expulsão do fármaco. Os microrganismos podem expressar quantidades aumentadas das bombas de efluxo e, nestes casos, conseguem expulsar os antibióticos aos quais seriam sensíveis normalmente. Existem cinco sistemas principais de bombas de efluxo relevantes para os antimicrobianos:

- extrusor de compostos tóxicos e múltiplos fármacos (*multidrug and toxic compound extruder*, ou MATE)
- transportadores da superfamília de facilitadores principais (*major facilitator superfamily*, ou MFS)
- sistema de resistência a múltiplos fármacos pequenos (*small multidrug resistance*, ou SMR)
- exportadores de divisão da nodulação de resistência (*resistance nodulation division*, ou RND)
- transportadores do cassete de ligação do ATP (*ATP binding cassette*, ou ABC)

As bombas de efluxo constituem um mecanismo importante de resistência dos parasitos, das bactérias e dos fungos. Uma das consequências trágicas do surgimento de resistência foi o desenvolvimento do *Plasmodium falciparum* resistente aos fármacos. A resistência antimicrobiana à maioria dos antimaláricos (especialmente cloroquina, quinina, mefloquina, halofantrina, lumefantrina e a combinação arteméter-lumefantrina) é mediada por um transportador ABC codificado pelo gene 1 de resistência do *Plasmodium falciparum* a vários fármacos (*Pfmdr1*) (Happi e cols., 2009). Mutações pontuais do gene *Pfmdr1* causam resistência aos fármacos e falência da quimioterapia. Em alguns casos, o efluxo dos fármacos funciona simultaneamente com a resistência cromossômica (p. ex., no *Streptococcus pneumoniae* e, possivelmente, no *Mycobacterium tuberculosis*). Nesses casos, a indução das bombas de efluxo ocorre rapidamente, mas isto aumenta modestamente a CIM. Contudo, a CIM aumenta o suficiente para permitir a replicação microbiana adicional e o aumento da frequência das mutações, que permite o desenvolvimento de resistência por meio de mutações cromossômicas mais robustas (Gumbo e cols., 2007b; Jumbe e cols., 2006).

Resistência secundária à destruição do antibiótico. A inativação dos fármacos é um mecanismo comum de resistência antimicrobiana. A resistência das bactérias aos aminoglicosídeos e aos antibióticos β -lactâmicos geralmente é atribuída à produção de uma enzima modificadora dos aminoglicosídeos ou da β -lactamase, respectivamente.

Resistência secundária à redução da afinidade do fármaco pela estrutura alterada do alvo. Uma consequência comum das mutações pontuais ou multipontuais são as alterações da composição dos aminoácidos e da conformação da proteína alvo. Essas alterações diminuem a afinidade do fármaco por seu alvo, ou de um pró-fármaco pela enzima que o converte no composto ativo. Essas alterações

podem ser atribuídas à mutação do alvo natural (p. ex., resistência às fluoroquinolonas), à modificação do alvo (p. ex., resistência aos macrolídeos e às tetraciclínas por proteção ribossômica), ou à aquisição de uma forma resistente do alvo natural sensível (p. ex., resistência estafilocócica à metilicina em consequência da produção de uma proteína de ligação à penicilina com baixa afinidade) (Hooper, 2002; Lim e Strynadka, 2002; Nakajima, 1999). Do mesmo modo, as mutações de resistência do HIV associadas à perda de afinidade são encontradas com os inibidores de protease, integrase e fusão e com os inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa (Nijhuis e cols., 2009). Outro exemplo são os benzimidazóis utilizados para tratar diversos helmintos e protozoários, que atuam por ligação à tubulina dos microrganismos; mutações pontuais do gene da β -tubulina resultam na modificação da tubulina e em resistência aos fármacos (Ouellette, 2001).

Incorporação do fármaco. Uma situação incomum ocorre quando o microrganismo não apenas se torna resistente a um antimicrobiano, como também começa a depender dele para sua proliferação. O enterococo, que facilmente desenvolve resistência à vancomicina após a exposição prolongada ao fármaco, pode desenvolver cepas que necessitam de vancomicina para sua proliferação.

Resistência secundária à excisão aumentada do fármaco incorporado. Os inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa, inclusive zidovudina, são análogos do 2'-desoxirribonucleosídeo que depois são convertidos em sua forma de 5'-trifosfato e competem com os nucleosídeos naturais. Esses fármacos são incorporados ao DNA viral e causam bloqueio da síntese da cadeia. Quando surge resistência por mutações de vários pontos do gene da transcriptase reversa, aumenta a excisão fosforolítica do análogo nucleosídico bloqueador da cadeia, que foi incorporado pelo vírus.

Heterorresistência e semiespécies virais. A heterorresistência ocorre quando um subgrupo da população microbiana total é resistente, embora a população inteira seja considerada sensível nos testes *in vitro* (Falagas e cols., 2008; Rinder, 2001). De alguma forma, isso não deveria ser surpreendente quando se considera que as mutações cromossômicas são um processo estocástico e há uma taxa de mutação basal para cada gene. Desse modo, espera-se que um subclone com alterações dos genes associados à resistência antimicrobiana reflita as taxas de mutação normais, que ocorrem entre 10^{-6} e 10^{-5} colônias. Com as bactérias, a heterorresistência foi associada principalmente à vancomicina para o *S. aureus* e o *Enterococcus faecium*; à colistina para o *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus*; à rifampicina, à isoniazida e à estreptomicina para o *M. tuberculosis*; e à penicilina para o *S. pneumoniae* (Falagas e cols., 2008; Rinder, 2001). Os aumentos da ineficácia terapêutica e dos coeficientes de mortalidade foram demonstrados nos pacientes com heterorresistência aos estafilococos e ao *M. tuberculosis* (Falagas e cols., 2008; Hofmann-Thiel e cols., 2009). Com os fungos, a heterorresistência com ineficácia clínica foi descrita com o fluconazol para *Cryptococcus neoformans* e *Candida albicans* (Marr e cols., 2001; Mondon e cols., 1999).

A replicação viral é mais suscetível a erros que as replicações dos fungos e das bactérias. A evolução viral sob pressões farmacológicas e imunes ocorre com relativa facilidade e geralmente resulta no desenvolvimento de variantes ou semiespécies que podem conter subpopulações resistentes aos antimicrobianos. Em geral, esse fenômeno não é descrito como heterorresistência, mas o princípio é o mesmo descrito para as bactérias e os fungos: um vírus pode ser considerado sensível a determinado fármaco porque os testes fenotípicos ou genotípicos demonstram “inexistência” de resistência,

quando há uma subpopulação resistente pouco abaixo do limiar de detecção do ensaio. Essas semiespécies minoritárias resistentes aos antirretrovirais foram associadas à falência do tratamento dos retrovírus (Metzner e cols., 2009).

BASE EVOLUTIVA DA EMERGÊNCIA DA RESISTÊNCIA

Desenvolvimento de resistência por seleção mutacional. A mutação e a seleção antibiótica dos mutantes resistentes constituem as bases moleculares das resistências de muitas bactérias, vírus e fungos. As mutações podem ocorrer no gene que codifica (1) a proteína alvo, alterando sua estrutura de forma que não possa mais se ligar ao antimicrobiano; (2) uma proteína envolvida no transporte do fármaco; (3) uma proteína importante para a ativação ou inativação do fármaco; ou (4) um gene regular ou promotor que afeta a expressão do alvo, de uma proteína de transporte ou de uma enzima inativadora. As mutações não são causadas pelo próprio antimicrobiano, mas são eventos aleatórios que conferem a possibilidade de sobreviver quando o fármaco está presente. Qualquer população grande de bactérias sensíveis a um fármaco provavelmente contém mutantes raros, que são apenas ligeiramente menos sensíveis que os microrganismos originais. Entretanto, os esquemas posológicos insatisfatórios resultam na destruição seletiva da população mais sensível, restando as cepas resistentes que proliferam.

Em alguns casos, uma mutação em etapa única confere resistência expressiva. Exemplos incluem as mutações da Ser315 do *katG* do *M. tuberculosis*, que conferem resistência à isoniazida; a mutação M814V do gene da transcriptase reversa do HIV-1, que causa resistência à lamivudina; uma mutação do gene do citocromo-b, que confere resistência ao antimalárico atovaquona; e as mutações da Ser645 do *fks1* da *Candida albicans*, que são responsáveis pela resistência às equinocandinas.

Contudo, em outros casos, a aquisição sequencial de mais de uma mutação é responsável pela resistência clinicamente significativa. Por exemplo, a combinação da pirimetamina com a sulfadoxina inibe a via de biossíntese do folato do *Plasmodium falciparum* por inibição da diidrofolatorredutase (DHFR) pela pirimetamina e por inibição da diidropteroato-sintetase (DHPS) pela sulfadoxina. A resistência clinicamente significativa ocorre quando há uma única mutação pontual do gene *DHPS* combinada com no mínimo uma mutação dupla do gene *DHFR*.

Fenótipos hipermutáveis. As capacidades de proteger a informação genética da desintegração e também de ser suficientemente flexível para aceitar as alterações genéticas que levam à adaptação ao ambiente e são essenciais a todos os seres vivos. Isso é conseguido principalmente pela inserção do par de bases certas pela polimerase III do DNA, pela “revisão dos erros” pela polimerase e pela reparação pós-replicativa. A aquisição de uma falha em um desses mecanismos de reparação resulta em um índice alto de mutações em muitos genes; estas cepas são

conhecidas como *fenótipos mutantes* (*Mut*) e podem incluir mutações dos genes que causam resistência aos antibióticos (Giraud e cols., 2002). Essa seleção de segunda ordem dos alelos hipermutáveis (mutantes) baseados nas alterações dos genes de reparação do DNA foi implicada no desenvolvimento do genótipo de Beijing das cepas de *M. tuberculosis* resistentes a vários fármacos (Rad e cols., 2003).

Resistência pela aquisição exterior de elementos genéticos. A resistência antimicrobiana pode ser adquirida por mutação e seleção com a passagem do traço verticalmente para as células filhas. Para que a mutação e a seleção consigam gerar resistência, a mutação não pode ser letal e não deve alterar consideravelmente a virulência. Para que o traço seja transmitido, o mutante original ou sua progênie também devem disseminar-se e replicar-se; caso contrário, a mutação ficará perdida até que seja “redescoberta” por algum outro mutante originado de uma população de microrganismos selvagens.

A resistência antimicrobiana é adquirida mais comumente por *transferência horizontal* dos determinantes de resistência por uma célula doadora (em geral, de outra espécie bacteriana) por transdução, transformação ou conjugação. A resistência adquirida por transferência horizontal pode ser disseminada rápida e amplamente por disseminação clonal da cepa resistente, ou por transferências subsequentes às outras cepas receptoras sensíveis. A transferência horizontal da resistência oferece várias vantagens em comparação com a seleção por mutação. A mutação letal de um gene essencial pode ser evitada e, em geral, o nível de resistência é maior que o produzido pelas mutações, que tendem a provocar alterações progressivas; o gene, que ainda pode ser transmitido verticalmente, pode ser mobilizado e amplificado rapidamente dentro de uma população por transferência às células sensíveis; e o gene de resistência pode ser eliminado quando não mais oferece uma vantagem seletiva.

Transferência horizontal de genes. A transferência horizontal dos genes de resistência é enormemente facilitada e altamente dependente dos elementos genéticos móveis. Os elementos genéticos móveis incluem os plasmídeos e os fagos transdutores. Outros elementos móveis – elementos transferíveis, integrons e cassetes de genes – também participam do processo. Os *elementos transferíveis* pertencem a três grupos gerais: sequências de inserção, transposons e fagos transferíveis. Apenas as sequências de inserção e os transposons são importantes para a resistência.

As *sequências de inserção* (Mahillon e Chandler, 1998) são sequências curtas de DNA que codificam funções enzimáticas (p. ex., transposase e resolvase) por recombinação sítio específica com sequências de repetição invertida em uma das pontas. Essas sequências podem copiar-se e inserir-se em um cromossomo ou em um plasmídeo. As sequências de inserção não codificam resistência,

mas funcionam como pontos para a integração de outros elementos que conferem resistência (p. ex., plasmídeos ou transposons). Os transposons são sequências de inserção que também codificam outras funções, entre as quais uma pode ser a resistência antimicrobiana. Como os transposons movimentam-se entre o cromossomo e o plasmídeo, o gene de resistência pode “pegar carona” com um elemento transferível fora do hospedeiro e entrar em um receptor. Os transposons são elementos móveis que cortam e integram-se ao DNA do plasmídeo ou do genoma da bactéria (*i.e.*, de um plasmídeo para outro, do plasmídeo para o cromossomo, ou do cromossomo para o plasmídeo). Os *integrons* (Fluit e Schmitz, 2004) não são formalmente móveis e não se copiam, mas codificam uma integrase e oferecem um ponto específico ao qual os cassetes de genes móveis podem ser integrados. Os *cassetes de genes* codificam determinantes de resistência (geralmente sem um promotor) com uma sequência de repetição distal. A integrase reconhece essa sequência de repetição e direciona a inserção do cassete na posição posterior a um promotor forte existente no *íntegron*. Os *integrons* podem estar localizados dentro de transposons ou nos plasmídeos e, deste modo, podem ser mobilizáveis, ou estão situados no cromossomo.

A *transdução* consiste na aquisição de DNA bacteriano de um fago (um vírus que se propaga nas bactérias) que incorporou ao seu revestimento proteico externo o DNA de um hospedeiro bacteriano prévio. Quando o DNA inclui um gene que confere resistência antimicrobiana, a bactéria recém-infectada pode adquirir resistência. A transdução é particularmente importante para a transferência de resistência antimicrobiana entre as cepas de *S. aureus*. A *transformação* evidencia-se pela captação e pela incorporação ao genoma do hospedeiro por recombinação homóloga do DNA livre liberado no ambiente por outras células bacterianas. A transformação é a base molecular da resistência à penicilina dos pneumococos e da *Neisseria* (Spratt, 1994). Como o próprio nome indica, a *conjugação* consiste na transferência de genes por contato direto entre as células por meio de uma ponte ou pelo sexual. Esse mecanismo complexo e fascinante de disseminação da resistência antimicrobiana é extremamente importante porque vários genes de resistência podem ser transferidos em um único evento. O material genético transferível consiste em dois grupos diferentes de genes codificados por plasmídeos, que podem estar no mesmo plasmídeo ou em dois diferentes. Um grupo codifica a resistência propriamente dita; o segundo codifica os genes necessários ao processo de conjugação bacteriana. A conjugação com permuta genética entre microrganismos patogênicos e não patogênicos provavelmente ocorre nos tratos GI dos seres humanos e dos animais. A eficiência de transferência é pequena, mas os antibióticos podem produzir pressão seletiva poderosa de forma a permitir o desenvolvimento da cepa resistente. A transferência genética por conjugação é comum entre os bastonetes gram-negativos e a resistência é conferida às células sensíveis por um evento único. Os enterococos também possuem plasmídeos conjugativos, com uma ampla variedade de hospedeiros, que estão envolvidos na transferência e disseminação dos genes de resistência entre as bactérias gram-positivas.

RESUMO CLÍNICO

Os antimicrobianos têm como alvos as propriedades bioquímicas específicas dos patógenos e, por esta razão, o espectro de microrganismos que conseguem destruir é pequeno. Em geral, a infecção ocorre em um determinado compartimento anatômico. Entre os determinantes importantes do sucesso do tratamento antimicrobiano está

a seleção apropriada do antimicrobiano com base nos resultados microbiológicos e dos testes de sensibilidade; o conhecimento da penetração do fármaco no compartimento infectado; e o conhecimento da farmacocinética compartimental. A dose e o esquema posológico apropriados são escolhidos pela integração das informações farmacocinéticas e farmacodinâmicas microbicidas, da variabilidade farmacocinética esperada e da concentração inibitória mínima do patógeno. Os objetivos do tratamento devem estar claros. Profilaxia, tratamento preventivo, tratamento empírico e tratamento definitivo devem ter metas e durações nitidamente definidas com base em evidências apropriadas antes de iniciar o tratamento. A regra geral é usar apenas um fármaco, a não ser em determinadas situações nas quais estudos demonstraram que o tratamento combinado foi mais eficaz. Os esquemas posológicos inadequados causam resultados catastróficos, inclusive patógenos resistentes aos antimicrobianos e efeitos tóxicos indesejáveis ao paciente.

BIBLIOGRAFIA

- Ambrose PG, Bhavnani SM, Rubino CM, *et al.* Pharmacokinetics-pharmacodynamics of antimicrobial therapy: It's not just for mice anymore. *Clin Infect Dis*, **2007**, 44:79–86.
- Andes D, van Ogtrop M. In vivo characterization of the pharmacodynamics of flucytosine in a neutropenic murine disseminated candidiasis model. *Antimicrob Agents Chemother*, **2000**, 44:938–942.
- Anonymous. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *MMWR Recomm Rep*, **2000**, 49:1–7.
- Arion D, Kaushik N, McCormick S, *et al.* Phenotypic mechanism of HIV-1 resistance to 3'-azido-3'-deoxythymidine (AZT): Increased polymerization processivity and enhanced sensitivity to pyrophosphate of the mutant viral reverse transcriptase. *Biochemistry*, **1998**, 37:15908–15917.
- Bratzler DW, Houck PM. Antimicrobial prophylaxis for surgery: An advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Clin Infect Dis*, **2004**, 38: 1706–1715.
- Bulitta JB, Ly NS, Yang JC, *et al.* Development and qualification of a pharmacodynamic model for the pronounced inoculum effect of ceftazidime against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*, **2009**, 53: 46–56.
- Chow AT, Chen A, Lattime H, *et al.* Penetration of levofloxacin into skin tissue after oral administration of multiple 750 mg once-daily doses. *J Clin Pharm Ther*, **2002**, 27:143–150.
- Conte JE Jr, Golden JA, McIver M, Zurlinden E. Intrapulmonary pharmacokinetics and pharmacodynamics of high-dose levofloxacin in healthy volunteer subjects. *Int J Antimicrob Agents*, **2006**, 28:114–121.
- Cosgrove SE, Vigliani GA, Fowler VG Jr, *et al.* Initial low-dose gentamicin for *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis is nephrotoxic. *Clin Infect Dis*, **2009**, 48:713–721.
- Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: Rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis*, **1998**, 26:1–10.
- Craig WA. Pharmacodynamics of antimicrobials: General concepts and applications. In: *Antimicrobial Pharmacodynamics in Theory and Practice*, 2nd ed. (Nightangle CH, Ambrose PG, Drusano G.L, Murakawa T, eds.), Informa Healthcare USA, New York, **2007**, pp. 1–19.
- Craig WA, Kunin CM. Significance of serum protein and tissue binding of antimicrobial agents. *Annu Rev Med*, **1976**, 27: 287–300.
- DHHS Panel on Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Available at: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/Adult_OI.pdf. Accessed February 15, 2009.
- Eagle H, Fleishman R, Musselman AD. Effect of schedule of administration on the therapeutic efficacy of penicillin; importance of the aggregate time penicillin remains at effectively bactericidal levels. *Am J Med*, **1950**, 9:280–299.
- Falagas ME, Makris GC, Dimopoulos G, Matthaiou DK. Heteroresistance: A concern of increasing clinical significance? *Clin Microbiol Infect*, **2008**, 14:101–104.
- Fluit AC, Schmitz FJ. Resistance integrons and super-integrons. *Clin Microbiol Infect*, **2004**, 10:272–288.
- Gerna G, Lilleri D, Callegaro A, *et al.* Prophylaxis followed by preemptive therapy versus preemptive therapy for prevention of human cytomegalovirus disease in pediatric patients undergoing liver transplantation. *Transplantation*, **2008**, 86:163–166.
- Gibaldi M, Perrier D. *Pharmacokinetics*, Marcel Dekker, New York, **1975**.
- Giraud A, Matic I, Radman M, *et al.* Mutator bacteria as a risk factor in treatment of infectious diseases. *Antimicrob Agents Chemother*, **2002**, 46:863–865.
- Gumbo T. Integrating pharmacokinetics, pharmacodynamics and pharmacogenomics to predict outcomes in antibacterial therapy. *Curr Opin Drug Discov Devel*, **2008**, 11:32–42.
- Gumbo T, Drusano GL, Liu W, *et al.* Anidulafungin pharmacokinetics and microbial response in neutropenic mice with disseminated candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother*, **2006**, 50:3695–3700.
- Gumbo T, Louie A, Deziel MR, *et al.* Concentration-dependent *Mycobacterium tuberculosis* killing and prevention of resistance by rifampin. *Antimicrob Agents Chemother*, **2007a**, 51: 3781–3788.
- Gumbo T, Louie A, Liu W, *et al.* Isoniazid bactericidal activity and resistance emergence: Integrating pharmacodynamics and pharmacogenomics to predict efficacy in different ethnic populations. *Antimicrob Agents Chemother*, **2007b**, 51: 2329–2336.
- Hanna GJ, D'Aquila RT. Clinical use of genotypic and phenotypic drug resistance testing to monitor antiretroviral chemotherapy. *Clin Infect Dis*, **2001**, 32:774–782.
- Happi CT, Gbotosho GO, Folarin OA, *et al.* Selection of *Plasmodium falciparum* multidrug resistance gene 1 alleles in asexual stages and gametocytes by artemether-lumefantrine in Nigerian children with uncomplicated falciparum malaria. *Antimicrob Agents Chemother*, **2009**, 53:888–895.
- Harshey RM, Ramakrishnan T. Purification and properties of DNA-dependent RNA polymerase from *Mycobacterium tuberculosis* H37RV. *Biochim Biophys Acta*, **1976**, 432:49–59.
- Hayden FG, Pavia AT. Antiviral management of seasonal and pandemic influenza. *J Infect Dis*, **2006**, 194 (suppl 2): S119–S126.
- Hertogs K, de Bethune MP, Miller V, *et al.* A rapid method for simultaneous detection of phenotypic resistance to inhibitors of protease and reverse transcriptase in recombinant human immunodeficiency virus type 1 isolates from patients treated with antiretroviral drugs. *Antimicrob Agents Chemother*, **1998**, 42:269–276.
- Hirsch MS, Gunthard HF, Schapiro JM, *et al.* Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: 2008 recommendations of an International AIDS Society-USA panel. *Clin Infect Dis*, **2008**, 47:266–285.

- Hofmann-Thiel S, van Ingen J, Feldmann K, *et al.* Mechanisms of heteroresistance to isoniazid and rifampin of *Mycobacterium tuberculosis* in Tashkent, Uzbekistan. *Eur Respir J*, **2009**, 33:368–374.
- Hooper DC. Fluoroquinolone resistance among Gram-positive cocci. *Lancet Infect Dis*, **2002**, 2:530–538.
- Hope WW, Seibel NL, Schwartz CL, *et al.* Population pharmacokinetics of micafungin in pediatric patients and implications for antifungal dosing. *Antimicrob Agents Chemother*, **2007**, 51:3714–3719.
- Jumbe N, Louie A, Leary R, *et al.* Application of a mathematical model to prevent in vivo amplification of antibiotic-resistant bacterial populations during therapy. *J Clin Invest*, **2003**, 112:275–285.
- Jumbe NL, Louie A, Miller MH, *et al.* Quinolone efflux pumps play a central role in emergence of fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*, **2006**, 50:310–317.
- Kiem S, Schentag JJ. Interpretation of antibiotic concentration ratios measured in epithelial lining fluid. *Antimicrob Agents Chemother*, **2008**, 52:24–36.
- Koch R. Die aetiologie der Milzbrand-Krankheit, begründet auf die Entwicklungsgeschichte des *Bacillus Anthracis*. *Beiträge zur Biologie der Pflanzen*, **1876**, 2:277–310.
- Lewis K. Riddle of biofilm resistance. *Antimicrob Agents Chemother*, **2001**, 45:999–1007.
- Lim D, Strynadka NC. Structural basis for the beta lactam resistance of PBP2a from methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nat Struct Biol*, **2002**, 9:870–876.
- Louie A, Kaw P, Liu W, *et al.* Pharmacodynamics of daptomycin in a murine thigh model of *Staphylococcus aureus* infection. *Antimicrob Agents Chemother*, **2001**, 45:845–851.
- Mahillon J, Chandler M. Insertion sequences. *Microbiol Mol Biol Rev*, **1998**, 62:725–774.
- Marr KA, Lyons CN, Ha K, *et al.* Inducible azole resistance associated with a heterogeneous phenotype in *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother*, **2001**, 45:52–59.
- Metzner KJ, Giulieri SG, Knoepfel SA, *et al.* Minority quasi-species of drug-resistant HIV-1 that lead to early therapy failure in treatment-naïve and-adherent patients. *Clin Infect Dis*, **2009**, 48:239–247.
- Miller DS, Bauer B, Hartz AM. Modulation of P-glycoprotein at the blood-brain barrier: Opportunities to improve central nervous system pharmacotherapy. *Pharmacol Rev*, **2008**, 60:196–209.
- Moise-Broder PA, Sakoulas G, Eliopoulos GM, *et al.* Accessory gene regulator group II polymorphism in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is predictive of failure of vancomycin therapy. *Clin Infect Dis*, **2004**, 38:1700–1705.
- Mondon P, Petter R, Amalfitano G, *et al.* Heteroresistance to fluconazole and voriconazole in *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother*, **1999**, 43:1856–1861.
- Nakajima Y. Mechanisms of bacterial resistance to macrolide antibiotics. *J Infect Chemother*, **1999**, 5:61–74.
- Neumann AU, Lam NP, Dahari H, *et al.* Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy. *Science*, **1998**, 282:103–107.
- Nijhuis M, van Maarseveen NM, Boucher CA. Antiviral resistance and impact on viral replication capacity: Evolution of viruses under antiviral pressure occurs in three phases. *Handb Exp Pharmacol*, **2009**, 189:299–320.
- Ouellette M. Biochemical and molecular mechanisms of drug resistance in parasites. *Trop Med Int Health*, **2001**, 6:874–882.
- Panlilio AL, Cardo DM, Grohskopf LA, *et al.* Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR Recomm Rep*, **2005**, 54:1–17.
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, *et al.* Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, **2009**, 48:503–535.
- Pasteur L. Mémoire sur les corpuscles organisés qui existent dans l'atmosphère. Examen de la doctrine des générations spontanées. *Annales des sciences naturelles*, **1861**, 16:5–98.
- Petropoulos CJ, Parkin NT, Limoli KL, *et al.* A novel phenotypic drug susceptibility assay for human immunodeficiency virus type 1. *Antimicrob Agents Chemother*, **2000**, 44:920–928.
- Preston SL, Drusano GL, Berman AL, *et al.* Pharmacodynamics of levofloxacin: A new paradigm for early clinical trials. *JAMA*, **1998**, 279:125–129.
- Pukrittayakamee S, Wanwimolruk S, Stepniewska K, *et al.* Quinine pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships in uncomplicated falciparum malaria. *Antimicrob Agents Chemother*, **2003**, 47:3458–3463.
- Quagliarello VJ, Scheld WM. Treatment of bacterial meningitis. *N Engl J Med*, **1997**, 336:708–716.
- Rad ME, Bifani P, Martin C, *et al.* Mutations in putative mutator genes of *Mycobacterium tuberculosis* strains of the W-Beijing family. *Emerg Infect Dis*, **2003**, 9:838–845.
- Rinder H. Hetero-resistance: An under-recognised confounder in diagnosis and therapy? *J Med Microbiol*, **2001**, 50:1018–1020.
- Sheiner LB, Rosenberg B, Marathe VV. Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data. *J Pharmacokinet Biopharm*, **1977**, 5:445–479.
- Singh N. Preemptive therapy versus universal prophylaxis with ganciclovir for cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis*, **2001**, 32:742–751.
- Singh N, Wannstedt C, Keyes L, *et al.* Valganciclovir as preemptive therapy for cytomegalovirus in cytomegalovirus-seronegative liver transplant recipients of cytomegalovirus-seropositive donor allografts. *Liver Transpl*, **2008**, 14:240–244.
- Spratt BG. Resistance to antibiotics mediated by target alterations. *Science*, **1994**, 264:388–393.
- Stepniewska K, Chotivanich K, Brockman A, *et al.* Overestimating resistance in field testing of malaria parasites: Simple methods for estimating high EC50 values using a Bayesian approach. *Malar J*, **2007**, 6:4.
- Talal AH, Ribeiro RM, Powers KA, *et al.* Pharmacodynamics of PEG-IFN alpha differentiate HIV/HCV coinfecting sustained virological responders from nonresponders. *Hepatology*, **2006**, 43:943–953.
- Tam VH, Louie A, Deziel MR, *et al.* The relationship between quinolone exposures and resistance amplification is characterized by an inverted U: A new paradigm for optimizing pharmacodynamics to counterselect resistance. *Antimicrob Agents Chemother*, **2007**, 51:744–747.
- Tarning J, Ashley EA, Lindegardh N, *et al.* Population pharmacokinetics of piperazine after two different treatment regimens with dihydroartemisinin-piperazine in patients with *Plasmodium falciparum* malaria in Thailand. *Antimicrob Agents Chemother*, **2008**, 52:1052–1061.
- Vogelman B, Gudmundsson S, Leggett J, *et al.* Correlation of antimicrobial pharmacokinetic parameters with therapeutic efficacy in an animal model. *J Infect Dis*, **1988**, 158:831–847.
- Wagenlehner FM, Kinzig-Schippers M, Sorgel F, *et al.* Concentrations in plasma, urinary excretion and bactericidal activity of levofloxacin (500 mg) versus ciprofloxacin (500 mg) in healthy volunteers receiving a single oral dose. *Int J Antimicrob Agents*, **2006**, 28:551–519.
- Wehrli W, Knusel F, Schmid K, Staehelin M. Interaction of rifampin with bacterial RNA polymerase. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **1968**, 61:667–673.
- Wilkins JJ, Savic RM, Karlsson MO, *et al.* Population pharmacokinetics of rifampin in pulmonary tuberculosis patients,

- including a semimechanistic model to describe variable absorption. *Antimicrob Agents Chemother*, **2008**, 52: 2138–2148.
- Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, *et al*. Prevention of infective endocarditis: Guidelines from the American Heart Association; a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*, **2007**, 116:1736–1754.
- Zhou XJ, Sheiner LB, D'Aquila RT, *et al*. Population pharmacokinetics of nevirapine, zidovudine, and didanosine in human immunodeficiency virus-infected patients. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Clinical Trials Group Protocol 241 Investigators. *Antimicrob Agents Chemother*, **1999**, 43:121–128.

Quimioterapia da malária

Joseph M. Vinetz, Jérôme Clain,
Viengneun Bounkeua, Richard T. Eastman
e David Fidock

A malária afeta aproximadamente um quarto de bilhão de pessoas e é responsável por quase 900.000 mortes por ano (World Health Organization, 2009). Essa doença é causada pela infecção por protozoários parasitos unicelulares do gênero *Plasmodium*. São conhecidas cinco espécies de *Plasmodium* que infectam humanos: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* e *P. knowlesi*. O *P. falciparum* e o *P. vivax* são responsáveis pela maior parte das infecções maláricas em todo o mundo. Destes, o *P. falciparum* causa a maior parte dos surtos de malária no sul e no leste da Ásia e 80% das infecções maláricas da América. A malária causada pelos *P. ovale* e *P. malariae* é relativamente incomum, porém requer identificação para o tratamento (*P. ovale*, assim como *P. vivax* formam hipnozoítos com potencial para a recorrência) e para os objetivos epidemiológicos (a infecção malárica, decorrente principalmente do *P. malariae*, pode-se originar de transfusão sanguínea). O *P. knowlesi*, considerado anteriormente como capaz de infectar apenas primatas não humanos, emergiu como um parasito zoonótico e atualmente é uma causa importante, algumas vezes letal, da malária humana em regiões do sul da Ásia (incluindo Malásia, Indonésia, Tailândia, Singapura e Filipinas; Cox-Singh e cols., 2008). Assim, o *P. knowlesi* deve ser considerado como uma causa potencial da malária entre viajantes que voltam destas regiões. A maioria de casos de malária resulta da infecção a partir de mosquitos *Anopheles* em regiões endêmicas. Sabe-se que infecções são adquiridas de forma congênita ou por transfusões e agulhas contaminadas, porém estas são raras. O *screening* de doadores de sangue reduziu o risco de transmissão da doença por transfusão para 1:4.000.000 nos EUA.

A pesquisa na área da malária entrou na era genômica; diversas espécies de *Plasmodium* estão tendo a sua sequência genômica completa determinada, incluindo *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. knowlesi* e outras espécies que infectam roedores e primatas não humanos. A disponibilidade de um sistema robusto de cultura para os estágios eritrocíticos do *P. falciparum*, combinada aos métodos para a infecção experimental dos mosquitos e

para a geração dos estágios esporozoíta e hepático dos parasitos, gerou plataformas chaves para o descobrimento de fármacos. Estas plataformas incluem modificações genéticas por nocaute, expressão heteróloga e complementação, substituição alélica, ensaio clínico do estágio sanguíneo assexuado patogênico dos parasitos e ensaios contra os outros estágios do ciclo de vida do parasito (Hayton e Su, 2008; Winzeler, 2008). Estratégias laboratoriais semelhantes para o *P. vivax* ainda não obtiveram sucesso, porém estão sendo desenvolvidas para os *P. knowlesi* e *P. cynomolgi*, que apresentam importantes similaridades biológicas com o *P. vivax*.

BIOLOGIA DA INFECÇÃO MALÁRICA

Os esporozoítos do *Plasmodium*, que iniciam a infecção em humanos, são inoculados na derme e entram na corrente sanguínea após a picada de um mosquito anofelino fêmea infectado pelo *Plasmodium*. Em minutos, os esporozoítos viajam até o fígado, onde infectam os hepatócitos *via* eventos mediados por receptores de superfície. Este processo inicia o *período pré-patente assintomático* ou *estágio exoeritrocítico* da infecção, que dura tipicamente uma semana. Durante este período, o parasito sofre replicação assexuada no interior dos hepatócitos, originando os esquizontes do estágio hepático. Na ruptura dos hepatócitos infectados, dezenas de milhares de merozoítos são liberados na corrente sanguínea e infectam os eritrócitos. Após o estágio exoeritrocítico inicial, os *P. falciparum* e *P. malariae* não são mais encontrados no fígado. Os *P. vivax* e *P. ovale*, entretanto, podem sustentar uma infecção quiescente dos hepatócitos como uma forma dormente do parasito, conhecida como hipnozoíto. Consequentemente, os *P. vivax* e *P. ovale* podem reiniciar uma doença sintomática muito depois que os sintomas iniciais são reconhecidos e tratados. As formas eritrocíticas não podem restabelecer a infecção dos hepatócitos.

A transmissão de parasitos maláricos que infectam humanos é mantida nesta população pela persistência

duradoura dos hipnozoítos (de alguns meses a poucos anos para os *P. vivax* e *P. ovale*), pela variação antigênica do *P. falciparum* (provavelmente de meses) e do *P. malariae* (de até algumas décadas) (Vinetz e cols., 1998).

Os *estágios eritrocíticos assexuados* dos parasitos da malária são responsáveis pelas manifestações clínicas da doença. Esta parte do ciclo de vida do *Plasmodium* é iniciada pelo reconhecimento dos eritrócitos pelo merozoíto, mediado pelos receptores da superfície celular, seguido pela invasão das células. Uma vez no interior dos eritrócitos, o merozoíto assume uma forma anelar, tornando-se um trofozoíto que irá sofrer maturação e se transformar em um esquizonte sanguíneo assexuado. Com a ruptura dos eritrócitos infectados, esses esquizontes liberam de 8 a 32 merozoítos, que poderão estabelecer novas infecções nos eritrócitos à sua volta. O ciclo de replicação eritrocítica dura 24 h (para o *P. knowlesi*), 48 h (para os *P. falciparum*, *P. vivax* e *P. ovale*) e 72 h (para o *P. malariae*). Dessa forma, as infecções decorrentes de *P. vivax* e *P. ovale* podem produzir padrões de febre terçã (48 h), ao passo que aquelas decorrentes de *P. malariae* podem resultar em febres quartã (72 h, conforme descrição clássica no *Epidemics* de Hipócrates). Embora a maioria dos merozoítos invasores se transforme em esquizontes, uma pequena proporção se transforma em gametócitos, a forma do parasito que é infectiva para os mosquitos. Os gametócitos são ingeridos e vão para o intestino médio do mosquito durante um repasto sanguíneo infeccioso e, em seguida, se transformam em gametas, que podem sofrer fertilização e se tornarem zigotos. Estes amadurecem no interior de oocinetos, que atravessam a parede do intestino médio do mosquito e se desenvolvem no interior de oocistos. Numerosas séries de replicação assexual ocorrem no oocisto de forma a gerar esporozoítos em 10-14 dias. Os esporozoítos completamente desenvolvidos são liberados dos oocistos e invadem as glândulas salivares do mosquito, de onde poderão dar início a uma nova infecção, durante um repasto sanguíneo subsequente feito pelo mosquito (Figura 49-1). Compreender as sutilezas do ciclo de vida dos parasitos do *Plasmodium* é importante para direcionar as terapias farmacológicas para as várias espécies e contextos geográficos.

Os mecanismos de invasão eritrocítica incluem a ligação inicial dos merozoítos a ligantes específicos na superfície dos eritrócitos. O *P. falciparum* possui uma família de proteínas de ligação que pode reconhecer certo número de moléculas das células hospedeiras e invade todos os estágios de eritrócitos, podendo atingir, portanto, altos níveis de parasitemia. O *P. vivax* se liga seletivamente à proteína receptora de quimiocina Duffy, bem como a proteínas específicas de reticulócitos. Por esse motivo, o *P. vivax* não estabelece infecções em indivíduos Duffy negativos e invade apenas reticulócitos. (Entretanto, já foi observada a mutação do *P. vivax* em Madagascar, permitindo a infecção de indivíduos Duffy negativos [Ménard e cols., 2010].) Como essa subpopulação de eritrócitos

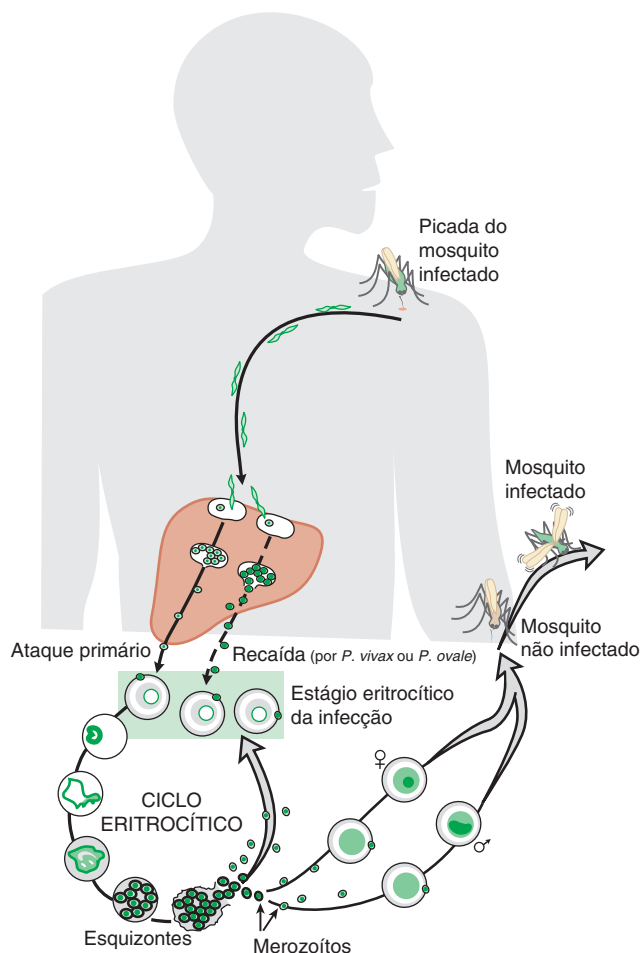


Figura 49-1 Ciclo vital dos parasitos da malária.

adequados é pequena, a parasitemia por *P. vivax* raramente excede 1%. O *P. ovale* é semelhante ao *P. vivax* em sua predileção por hemácias jovens, embora não seja conhecido o mecanismo pelo qual ele reconhece o eritrócito. O *P. malariae* parasita hemácias senescentes, mantém uma parasitemia muito baixa e causa uma infecção indolente típica.

O *P. falciparum* monta proteínas de citoaderência (as PfEMP1s, codificadas por uma família altamente variável de genes *var*) em estruturas chamadas *knobs* (botões, nódulos, nodosidades) na superfície do eritrócito. Os *knobs* permitem ao eritrócito parasitado ligar-se ao endotélio vascular pós-capilar, de modo a evitar a depuração mediado pelo baço e permitir que o parasito cresça em um microambiente com pouco oxigênio e alto teor de dióxido de carbono. Para o paciente, as consequências são o bloqueio microvascular no cérebro e nos leitos vasculares orgânicos e a liberação local de citocinas e de produtos intermediários vasculares de ação direta, como o óxido nítrico. Estas levam a complicações graves, como malária cerebral, edema pulmonar, insuficiência renal aguda e malária placentária. Esta última situação poderá resultar em um baixo peso ao nascimento e na translocação de bactérias do trato GI para o sangue (complicações sépticas, conhecidas como malária fria).

As atenções estão cada vez mais voltadas para as medidas de prevenção da transmissão do parasito do

hospedeiro humano para o mosquito vetor. A colocação de véus no leito e a aplicação residual de inseticidas no interior das casas representam o esteio da prevenção da malária nas áreas endêmicas. Os fármacos estão sendo utilizados para impedir a transmissão, porém esta estratégia apresenta problemas especiais relacionados à toxicidade. Enquanto alguns fármacos antimaláricos, como as 4-aminoquinolinas e a sulfadoxina-pirimetamina, promovem um aumento da gametocitemia, outros, incluindo as 8-aminoquinolinas e as artemisininas, podem reduzir os níveis de gametócitos e, portanto, reduzir a transmissão. Embora a atividade gametocitocida da primaquina e da tafenoquina seja potencialmente importante, estes agentes não podem ser utilizados para um tratamento de mama sem que se avaliem inicialmente os níveis de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), devido ao potencial que os indivíduos deficientes nessa enzima apresentam para a anemia hemolítica.

Manifestações clínicas da malária

Os sinais e sintomas cardinais da malária são febre alta em picos (com ou sem periodicidade), calafrios, dores de cabeça, mialgias, mal-estar e sintomas GI. A dor de cabeça grave, um sintoma inicial característico da malária causada por todos os *Plasmodium* spp., geralmente anuncia o aparecimento da infecção, antes da febre e dos calafrios. O *P. falciparum* é responsável pela doença mais grave e poderá levar à insuficiência de órgãos e ao óbito. A malária placentária, de especial perigo durante a primeira gravidez, é causada pela aderência do *P. falciparum* à condroitina sulfato A (CSA) na placenta. Este fato geralmente leva a complicações graves, incluindo o aborto. Quando tratados precocemente, os sintomas da infecção malárica costumam melhorar em 24-48 h.

A doença aguda causada pela infecção pelo *P. vivax* poderá parecer grave devido à febre alta e à prostração. O limiar pirogênico deste parasito (i.e., o pico parasitário associado à febre) é inferior ao do *P. falciparum*. Entretanto, a malária causada pelo *P. vivax* normalmente apresenta uma baixa taxa de mortalidade e é caracterizada por recorrências causadas pela reativação de formas teciduais latentes. As manifestações clínicas de recorrência são as mesmas observadas na infecção primária. Nos últimos anos, a malária grave causada pelo *P. vivax* na Oceania (Papua-Nova Guiné, Indonésia) e na Índia apresenta similaridades importantes à malária grave causada pelo *P. falciparum*. Estas incluem os sintomas neurológicos (consciência diminuída, convulsões) e edema pulmonar. Poderão ocorrer complicações fatais, apesar de raras, incluindo ruptura esplênica, insuficiência pulmonar aguda e anemia profunda.

O *P. ovale* causa uma síndrome clínica semelhante àquela do *P. vivax*, porém poderá ser mais branda, com níveis inferiores de parasitemia. Ele compartilha com o *P. vivax* a habilidade de formar hipnozoítos (estágio hepático dormente) que poderão levar à recorrência em meses, ou até dois anos mais tarde. O *P. ovale* é mais comum na África Subsaariana e em algumas ilhas da Oceania.

O *P. malariae* causa uma infecção geralmente indolente com níveis muito baixos de parasitemia e, em geral, não produz sintomas clínicos. Este parasito pode ser encontrado em todas as áreas consideradas endêmicas para a malária, mas não é comum na África Subsaariana e no sudoeste do Pacífico. É interessante mencionar que a prevalência do *P. malariae* aumenta durante a estação

seca e pode ser observada em uma coinfeção com o *P. falciparum*. Embora incomum, uma complicação potencialmente fatal do *P. malariae* é uma síndrome de glomerulonefrite que não responde ao tratamento antimalárico.

A infecção pelo *P. knowlesi* em geral é diagnosticada erroneamente, por microscopia ótica, como sendo causada pelo *P. malariae*. A primeira é distinguida por apresentar um ciclo eritrocítico mais curto (24 h comparadas às 72 h do *P. malariae*) e níveis mais altos de parasitemia. Como o *P. malariae*, o *P. knowlesi* é geralmente sensível à cloroquina, porém os pacientes que se apresentam em estágio avançado da doença poderão chegar ao óbito, apesar do uso adequado do fármaco.

As infecções assintomáticas por *P. falciparum* e *P. vivax* são comuns nas áreas endêmicas e representam importantes reservatórios para a transmissão da malária. Embora diferentes estudos não sejam totalmente consistentes a respeito da definição do termo “assintomático”, geralmente este estado implica ausência de febre, dor de cabeça e outras manifestações sistêmicas, em um período de tempo definido como anterior à observação de um teste de parasitemia positivo para a malária. A migração de indivíduos assintomáticos para áreas onde a doença não está presente, mas o mosquito sim (i.e., anofelismo sem malária), é um mecanismo importante para a introdução ou reintrodução da doença, além de facilitar a disseminação de isolados resistentes aos fármacos. O estabelecimento de novas abordagens para prevenir a transmissão a partir de reservatórios assintomáticos — seja por meio de novos fármacos ou vacinas — será essencial para futuras estratégias de controle, eliminação e erradicação da malária.

CLASSIFICAÇÃO DE AGENTES ANTIMALÁRICOS

Os vários estágios do ciclo de vida do parasito da malária, que ocorre em humanos, diferem uns dos outros na sua morfologia, metabolismo e sensibilidade aos fármacos. Portanto, os fármacos antimaláricos podem ser classificados com base em suas atividades durante este ciclo de vida, bem como pelo seu uso pretendido para a quimioprofilaxia ou tratamento.

O espectro de atividade dos fármacos antimaláricos (Quadro 49-1) leva a várias generalizações. A primeira diz respeito à quimioprofilaxia: *como nenhum fármaco antimalárico mata os esporozoítos, não é verdadeiramente possível prevenir a infecção; os fármacos podem apenas evitar o desenvolvimento da malária sintomática, causada pelas formas eritrocíticas assexuadas*. A segunda diz respeito ao tratamento de uma infecção estabelecida: *nenhum único fármaco antimalárico é eficaz contra todos os estágios hepáticos e intraeritrocíticos do ciclo vital, que podem coexistir em um mesmo paciente. Portanto, a completa eliminação da infecção parasitária poderá requerer mais de um fármaco*.

Os padrões de atividade clinicamente útil caem em três categorias gerais (Quadro 49-1). O primeiro grupo de agentes (artemisininas, cloroquina, mefloquina, quinina e quinidina, pirimetamina, sulfadoxina e tetraciclina) não são comprovadamente eficazes contra os estágios

Quadro 49-1

Fármacos antimaláricos dirigidos contra os estágios de desenvolvimento do parasito

GRUPO	FÁRMACOS	EFEITO DO FÁRMACO SOBRE A VIABILIDADE DO PARASITO				
		ESPOROZOÍTO	ESTÁGIOS HEPÁTICOS		ESTÁGIOS SANGÜÍNEOS	
			PRIMÁRIO	HIPNOZOÍTO	ASSEXUADO	GAMETÓCITO
1	Artemisininas	–	–	–	+	+
	Cloroquina	–	–	–	+	+/-
	Mefloquina	–	–	–	+	–
	Quinina/Quinidina	–	–	–	+	+/-
	Pirimetamina	–	–	–	+	–
	Sulfadoxina	–	–	–	+	–
	Tetraciclina	–	–	–	+	–
2	Atovaquona/ Proguanila	–	+	–	+	+/-
3	Primaquina	–	+	+	–	+

–, ausência de atividade; +/-, atividade baixa a moderada; +, atividade importante.

hepáticos primários ou latentes. Alternativamente, a sua ação é dirigida contra os estágios sanguíneos assexuados responsáveis pela doença. Estes fármacos irão tratar, ou impedir, a malária clinicamente sintomática. Quando utilizados como quimioprofilaxia, deverão ter a sua administração mantida por diversas semanas após a exposição, até que os parasitos completem o seu estágio intra-hepático de desenvolvimento e se tornem suscetíveis à terapia.

O espectro é de certa forma mais amplo para uma segunda categoria de fármacos (classificados pela atovaquona e proguanila), que é dirigida não apenas às formas eritrocíticas assexuadas, como também aos estágios hepáticos primários do *P. falciparum*. Esta atividade adicional abrevia em alguns dias o período necessário para a quimioprofilaxia pós-exposição.

A terceira categoria, em geral composta apenas pela primaquina, é eficaz contra os estágios hepáticos primários e latentes, bem como sobre os gametócitos. A primaquina não tem lugar no tratamento da malária sintomática, mas é, alternativamente, utilizada com mais frequência na erradicação dos hipnozoítos intra-hepáticos dos *P. vivax* e *P. ovale*, que são responsáveis pelas infecções recorrentes. A primaquina também apresenta atividade antigametocítica.

A utilidade dos antimaláricos na quimioprofilaxia ou tratamento é determinada não somente pela sua atividade antiparasitária, como também por sua farmacocinética e segurança. Assim, a quinina e a primaquina, que possuem significativa toxicidade e têm meias-vidas relativamente curta, costumam ser reservadas para o

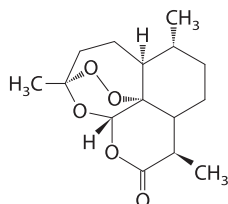
tratamento de infecções estabelecidas, não sendo usadas para quimioprofilaxia em um viajante saudável. Em contrapartida, a cloroquina é relativamente livre de toxicidade e tem meia-vida longa, o que é conveniente para administração quimioprofilática (naquelas poucas áreas onde ainda se descreve malária sensível à cloroquina).

Os esquemas atualmente recomendados para a quimioprofilaxia dos viajantes estão relacionados no Quadro 49-2, e os regimes para o tratamento e autotratamento profilático (com base na apresentação de sintomas) da malária em viajantes são fornecidos nos Quadros 49-3 e 49-4, respectivamente. Cada um dos agentes será discutido em mais detalhes mais adiante neste capítulo, listados em ordem alfabética.

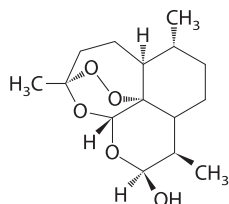
ARTEMISININA E DERIVADOS

História. A artemisinina é um endoperóxido de uma lactona sesquiterpênica derivada da *qing hao* (*Artemisia annua*), também conhecida como *absinto doce* ou *absinto anual*. Os chineses já tinham atribuído valor medicinal a essa planta há > 2.000 anos (White, 2008). Em 340 d.C., Ge Hong prescrevia chás feitos de *qing hao* como remédio para febres e, em 1596, Li Shizhen os recomendava para aliviar sintomas maláricos. Por volta de 1972, cientistas chineses identificaram o principal ingrediente antimalárico, o *qinghaosu*, atualmente conhecido como *artemisinina*.

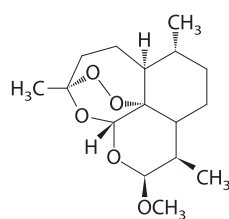
Química. As estruturas da artemisinina e de seus três principais derivados semissintéticos para o uso clínico, diidroxiartemisinina, artemeter e artesunato, são as seguintes:



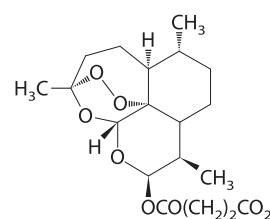
ARTEMISININA



DIIDROARTEMISININA



ARTEMETER



ARTESUNATO

Quadro 49-2
Regimes para a prevenção da malária em indivíduos não imunes

FÁRMACO	USO	DOSE ADULTA	DOSE PEDIÁTRICA	COMENTÁRIOS
Atovaquona/ proguanila	Profilaxia em todas as áreas	Comprimidos de adultos contêm 250 mg de atovaquona e 100 mg de cloridrato de proguanila. Um comprimido diário por via oral	Comprimidos pediátricos (62,5 mg de atovaquona/25 mg de cloridrato de proguanila). 5-8 kg: ½ cápsula/dia > 8-10 kg: ¾ comprimido/dia > 10-20 kg: 1 comprimido/dia > 20-30 kg: 2 comprimidos/dia > 30-40 kg: 3 comprimidos/dia > 40 kg: 1 comprimido de adulto/dia	Iniciar 1-2 dias antes da viagem para áreas endêmicas. Tomar o medicamento na mesma hora a cada dia enquanto estiver na área de malária e durante 7 dias após deixar estas áreas. Contraindicado para indivi- duos com comprometimento renal grave (depuração de cratinina < 30 mL/minuto). Atovaquona/proguanila deverão ser administrados junto com a comida ou leite. Não recomendados para profilaxia em crianças < 5 kg, gestantes e mulheres que estejam amamentando bebês com < 5 kg.
Fosfato de cloroquina	Profilaxia apenas em áreas com malária sensível à cloroquina	300 mg de base (500 mg de sal) por via oral, 1 vez/semana	5 mg/kg de base (8,3 mg/kg de sal) por via oral, 1 vez/semana, até atingir a dose máxima para adultos (300 mg de base)	Iniciar 1-2 dias antes da viagem para áreas endêmicas. Tomar o medicamento uma vez a cada semana, sendo sempre no mesmo dia, enquanto estiver na área de malária e durante 4 semanas após deixar estas áreas. Poderá exacerbar a psoríase.
Doxiciclina	Profilaxia em todas as áreas	100 mg diárias, por via oral	≥ 8 anos de idade: 2 mg/kg até a dose para adultos de 100 mg/dia	Iniciar 1-2 dias antes da viagem para áreas endêmicas. Tomar o medicamento na mesma hora a cada dia enquanto estiver na área de malária e durante 4 semanas após deixar estas áreas. Contraindicada para crianças com < 8 anos de idade e gestantes.
Sulfato de hidro- xicloroquina	Uma alternativa à cloroquina para profilaxia apenas em áreas com malária sensível a este fármaco	310 mg de base (400 mg de sal) por via oral, 1 vez/semana	5 mg/kg de base (6,5 mg/kg de sal) por via oral, 1 vez/semana, até atingir a dose máxima para adultos (310 mg de base)	Iniciar 1-2 dias antes da viagem para áreas endêmicas. Tomar o medicamento uma vez a cada semana, sendo sempre no mesmo dia, enquanto estiver na área de malária e durante 4 semanas após deixar estas áreas.

(continua)

Quadro 49-2

Regimes para a prevenção da malária em indivíduos não imunes (*Continuação*)

FÁRMACO	USO	DOSE ADULTA	DOSE PEDIÁTRICA	COMENTÁRIOS
Mefloquina	Profilaxia nas áreas com malária sensível à mefloquina	228 mg de base (250 mg de sal) por via oral, 1 vez/semana	≤ 9 kg: 4,6 mg/kg de base (5 mg/kg de sal) por via oral, 1 vez/semana; > 9-19 kg: ¼ cápsula 1 vez/semana; > 19-30 kg: ½ cápsula 1 vez/semana; > 31-45 kg: ¾ cápsula 1 vez/semana; ≥ 45 kg: 1 cápsula 1 vez/semana	Iniciar 1-2 dias antes da viagem para áreas endêmicas. Tomar o medicamento uma vez a cada semana, sendo sempre no mesmo dia, enquanto estiver na área de malária e durante 4 semanas após deixar estas áreas. Contraindicada para indivíduos alérgicos à mefloquina ou compostos relacionados (p. ex., quinina, quinidina) e indivíduos com depressão ativa, história recente de depressão transtorno de ansiedade generalizada, psicose, esquizofrenia, outros transtornos psiquiátricos importantes ou ataques. Usar com cautela em indivíduos com transtornos psiquiátricos ou com história prévia de depressão. Não recomendada para indivíduos com anormalidades de condução cardíaca.
Primaquina	Profilaxia para viagens de curta duração para áreas que apresentem principalmente <i>P. vivax</i>	30 mg de base (52,6 mg de sal) por via oral, diariamente	0,5 mg/kg de base (0,8 mg/kg de sal) até atingir a dose adulta por via oral, diariamente	Iniciar 1-2 dias antes da viagem para áreas endêmicas. Tomar o medicamento na mesma hora a cada dia enquanto estiver na área de malária e durante 7 dias após deixar estas áreas. Contraindicada para indivíduos com deficiência de G6PD ^a e durante a gravidez e lactação, a menos que o bebê que está sendo amamentado apresente níveis normais de G6PD documentados
Primaquina	No caso de terapia preventiva antirrecada (profilaxia terminal), para reduzir o risco de recorrências (<i>P. vivax</i> , <i>P. ovale</i>)	30 mg de base (52,6 mg de sal) por via oral, 1 vez ao dia por 14 dias após deixar as áreas de malária	0,5 mg/kg de base (0,8 mg/kg de sal) até atingir a dose adulta por via oral, 1 vez/dia por 14 dias após deixar as áreas de malária	Indicada para indivíduos que apresentem exposição prolongada ao <i>P. vivax</i> e <i>P. ovale</i> ou a ambos. Contraindicada para indivíduos com deficiência em G6PD ^a . Também contraindicada durante a gravidez e lactação, a menos que o bebê que está sendo amamentado apresente níveis normais de G6PD documentados.

^aGlicose-6-fosfato desidrogenase. Todos os indivíduos que recebem primaquina devem apresentar níveis normais de G6PD documentados antes do início da medicação. Estes regimes se baseiam em recomendações publicadas nos CDCs (*United States Centers for Disease Control and Prevention*). Essas recomendações poderão sofrer alterações ao longo do tempo. Informações atualizadas poderão ser obtidas em www.cdc.gov/travel. As recomendações e tratamentos disponíveis diferem entre os países do mundo industrializado, em desenvolvimento e nas regiões endêmicas para malária; nestas últimas, alguns tratamentos antimaláricos poderão estar disponíveis sem prescrição, porém os fármacos mais eficazes geralmente são controlados pelas agências governamentais.

Fonte: Dos CDCs, Informação da Saúde para Viagens Internacionais 2010 — Livro Amarelo (do inglês, *Health Information for International Travel 2010 – Yellow Book*). Disponível em: (<http://wwwnc.cdc.gov/travel/content/yellowbook/home-2010.aspx>). Acesso em 12 de janeiro 2010.

Regimes para o tratamento da malária

FÁRMACO	INDICAÇÃO	DOSAGEM DE ADULTOS	DOSAGEM INFANTIL ^a	EFEITOS POTENCIAIS ADVERSOS	COMENTÁRIOS
Artemeter-lumefantrina	<i>P. falciparum</i> de regiões resistentes à cloroquina ou desconhecidas	Comprimido: 20 mg artemeter, lumefantrina Dose: 4 comprimidos 1 ^o dia: 2 doses separadas por 8 h; em seguida 2 vezes/dia, por 2 dias	Peso (kg) 5-15 1 15-25 2 25-< 35 3 > 35 4 Usar o mesmo esquema de 3 dias utilizado para adultos	Adultos: dor de cabeça, anorexia, tontura, astenia, artralgia, mialgia Crianças: febre, tosse, vômitos, perda de apetite, dor de cabeça	Ingerir junto com a comida ou leite integral. Se o paciente vomitar em 30 min, repetir a dose. Contraindicado na gravidez
Artesunato (IV; disponível nos CDCs dos EUA)	Malária grave (ver normas do CDC)	Indicação de tratamento (CDC): 4 doses iguais de artesunato (2,4 mg/cada kg) por um período de 3 dias seguido por tratamento oral com atovaquona-proguanila, doxiciclina, clindamicina ou mefloquina (para evitar o aparecimento de resistência)		Ver Artemeter	Ver Artemeter e normas do CDC
Atovaquona-proguanila (oral)	<i>Plasmodium falciparum</i> de regiões resistentes à cloroquina; pode ser usado para <i>P. vivax</i>	Comprimido adulto 250 mg atovaquona/100 mg, proguanila. Quatro comprimidos de adulto por dia via oral 3 vezes/dia	Comprimidos pediátricos = 62,5 mg atovaquona/25 mg proguanila 5-8 kg: 2 comprimidos pediátricos por dia via oral × 3 dias > 8-10 kg: 3 comprimidos pediátricos por dia via oral × 3 dias > 10-20 kg: 1 comprimido adulto por dia via oral × 3 dias > 20-30 kg: 2 comprimidos adulto por dia via oral × 3 dias > 30-40 kg: 3 comprimidos adulto por dia via oral × 3 dias > 40 kg: 4 comprimidos adulto por dia via oral × 3 dias	Dor abdominal, náuseas, vômitos, diarreia, dor de cabeça, erupção cutânea, elevações brandas reversíveis nos níveis hepáticos de aminotransferase	Não indicado para o uso em gestantes devido aos dados limitados Contraindicado nos casos de hipersensibilidade à atovaquona ou proguanila; comprometimento renal severo (depuração de creatinina < 30 mL/min) Deve ser ingerido junto com o alimento para aumentar a absorção da atovaquona

(continua)

Quadro 49-3

Regimes para o tratamento da malária (Continuação)

FÁRMACO	INDICAÇÃO	DOSAGEM DE ADULTOS	DOSAGEM INFANTIL ^a	EFEITOS POTENCIAIS ADVERSOS	COMENTÁRIOS
Fosfato de cloroquina	<i>P. falciparum</i> de regiões sensíveis à cloroquina <i>P. vivax</i> de regiões sensíveis à cloroquina Todos os <i>P. ovale</i> Todos os <i>P. malariae</i> Todos os <i>P. knowlesi</i>	600 mg base (1.000 mg de sal) por via oral imediatamente, seguidos de 300 mg base (500 mg de sal) por via oral em 6, 24 e 48 h Dose total: 1.500 mg base (2.500 mg de sal)	10 mg base/kg por via oral imediatamente, seguidas por 5 mg base/kg por via oral em 6, 24 e 48 h Dose total: 25 mg base/kg	Náuseas, vômitos, erupção cutânea, dor de cabeça, tontura, urticária, dor abdominal, prurido	Seguro para crianças e gestantes Fornecido como quinioproflaxia (500 mg de sal por via oral a cada semana) para gestantes com <i>P. vivax</i> de regiões sensíveis à cloroquina Contraindicado nos casos de alteração da retina ou do campo visual; hipersensibilidade às 4-aminquinolinas Usado com cautela naqueles com atividade hepática comprometida, já que o fármaco se concentra no fígado
Clindamicina (oral ou IV)	<i>P. falciparum</i> de regiões resistentes à cloroquina <i>P. vivax</i> de regiões resistentes à cloroquina	Oral: 20 mg base/kg/dia por via oral divididas em 3 doses diárias × 7 dias IV: 10 mg base/kg dose IV seguidas por 5 mg base/kg IV a cada 8 h; trocar para clindamicina oral (como anterior) logo que o paciente puder receber medicamento oral; duração = 7 dias	Oral: 20 mg base/kg/dia via oral divididas em 3 doses diárias × 7 dias IV: 10 mg base/kg dose IV seguidas por 5 mg base/kg IV a cada 8 h; trocar para clindamicina oral (como anterior) logo que o paciente puder receber medicamento oral; duração = 7 dias	Diarreias, náuseas, exantema	Usar sempre em combinação com quinina-quinidina Segura para crianças e gestantes

Doxiciclina (oral ou IV)	<i>P. falciparum</i> de regiões resistentes à cloroquina <i>P. vivax</i> de regiões resistentes à cloroquina	Oral: 100 mg VO 2 vezes/dia $\times$ 7 dias IV: 100 mg IV a cada 12 h e em seguida trocar para doxiciclina oral (como anterior) logo que o paciente puder receber medicamento oral; duração = 7 dias	Oral: 2,2 mg/kg via oral a cada 12 h $\times$ 7 dias IV: IV apenas se o paciente não for capaz de receber medicação oral; para crianças < 45 kg, administrar 2,2 mg/kg IV a cada 12 h e em seguida trocar para doxiciclina oral (como anterior) logo que o paciente puder receber medicamento oral; duração = 7 dias	Náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, tontura, fotossensibilidade, dor de cabeça, esofágite, odinofagia Hepatotoxicidade raramente, pancreatite e hipertensão intracraniana, benigna observada com os fármacos da classe das tetraciclina	Usar sempre em combinação com quinina-quinidina Contraindicada para crianças < 8 anos, gestantes e indivíduos com hipersensibilidade conhecida às tetraciclina Comida e leite diminuem a absorção da doxiciclina e irão reduzir os distúrbios GI Para prevenir esofágite, administrar as tetraciclina com grandes quantidades de líquidos, (os pacientes não deverão se deitar por 1 hora após a administração dos fármacos) Barbituratos, carbamazepina ou fenitoína podem causar redução no C_p da doxiciclina
Hidroxicloroquina (oral)	Alternativa de segunda linha para o tratamento dos <i>P. falciparum</i> e <i>P. vivax</i> de regiões sensíveis à cloroquina Todos os <i>P. ovale</i> Todos os <i>P. malariae</i>	620 mg base (= 800 mg sal) por via oral imediatamente, seguidos por 310 mg base (= 400 mg sal) por via oral em 6, 24 e 48 h Dose total: 1.550 mg base (= 2.000 mg sal)	10 mg base/kg por via oral imediatamente, seguidas por 5 mg base/kg por via oral em 6, 24 e 48 h Dose total: 25 mg base/kg	Náuseas, vômitos, erupção cutânea, dor de cabeça, tontura, urticária, dor abdominal, prurido ^b	Segura para crianças e gestantes Contraindicada nos casos de alteração da retina ou do campo visual; hipersensibilidade às 4-aminoquinolinas Usada com cautela naqueles com atividade hepática comprometida

(continua)

Quadro 49-3

Regimes para o tratamento da malária (Continuação)

FÁRMACO	INDICAÇÃO	DOSAGEM DE ADULTOS	DOSAGEM INFANTIL ^a	EFEITOS POTENCIAIS ADVERSOS	COMENTÁRIOS
Mefloquina ^c	<i>P. falciparum</i> de regiões resistentes à cloroquina, exceto nas fronteiras Tailândia-Birmânia e Tailândia-Cambodja <i>P. vivax</i> de regiões resistentes à cloroquina	684 mg base (= 750 mg sal) por via oral como dose inicial, seguidos por 456 mg base (= 500 mg sal) por via oral dadas 6-12 h após a dose inicial Dose total = 1.250 mg sal	13,7 mg base/kg (= 15 mg sal/kg) por via oral como dose inicial, seguidos por 9,1 mg base/kg (= 10 mg sal/kg) por via oral dadas 6-12 h após a dose inicial Dose total = 25 mg sal/kg	Queixas GI (náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal), queixas brandas relacionadas ao SNC (tontura, dor de cabeça, sonolência, distúrbios do sono), mialgia, erupção cutânea branda e fadiga; reações neuropsiquiátricas moderadas a graves, alterações do ECG, incluindo arritmia sinusal, bradicardia sinusal, bloqueio A-V de primeiro grau, prolongamento QTc e ondas T anormais	Contraindicada em caso de hipersensibilidade ao fármaco ou a compostos relacionados; anormalidades de condução cardíaca; transtornos psiquiátricos e distúrbios convulsivos Não administrar se o paciente estiver recebendo fármacos relacionados (cloroquina, quinina, quinidina) em um intervalo inferior a 12 h
Fosfato de primaquina	Cura radical de <i>P. vivax</i> e <i>P. ovale</i> (para eliminar hipnozoítos)	30 mg base por via oral por dia × 14 dias	0,5 mg base/kg por via oral por dia × 14 dias	Distúrbios GI, metemoglobinemia (autolimitante), hemólise em indivíduos com deficiência de G6PD	A deficiência de G6PD deve ser investigada antes do seu uso Contraindicado para indivíduos com deficiência de G6PD e gestantes Deve ser ingerido com alimentos para minimizar os efeitos adversos GI

Sulfato de quinina (oral)	<i>P. falciparum</i> de regiões resistentes à cloroquina <i>P. vivax</i> de regiões resistentes à cloroquina	542 mg base (650 mg sal) ^d por via oral 3 vezes/dia × 3 dias (infecções adquiridas fora do Sudeste Asiático) a 7 dias (infecções adquiridas no Sudeste Asiático)	8,3 mg base/kg (10 mg sal/kg) por via oral 3 vezes/dia × 3 dias (infecções adquiridas fora do Sudeste Asiático) a 7 dias (infecções adquiridas no Sudeste Asiático)	Cinchonismo ^e , arritmia sinusal, ritmos junctionais, bloqueio atrioventricular, intervalo QT prolongado, taquicardia ventricular, fibrilação ventricular (estes são eventos raros e mais comumente observados com a quinidina), hipoglicemia	Combinado com tetraciclina, doxiciclina ou clindamicina, exceto nas infecções por <i>P. vivax</i> em crianças < 8 anos ou gestantes Contraindicado nos casos de hipersensibilidade, incluindo história de febre hemoglobinúrica*, púrpura trombocitopênica ou trombocitopenia associada ao uso de quinina ou quinidina; diversos distúrbios de condução cardíaca e arritmias ^f ; miastenia gravis; neurite óptica
Gliconato de quinidina (IV)	Malária grave (todas as espécies, independentemente da resistência à cloroquina) Pacientes incapazes de receber medicação oral Parasitemia > 10%	6,25 mg base/kg (= 10 mg sal/kg) dose inicial IV durante 1-2 h, seguidos por 0,0125 mg base/kg/min (0,02 mg sal/kg/min) infusão contínua por pelo menos 24 h Regime alternativo: ^g	Semelhante ao adulto	Cinchonismo, taquicardia, prolongamento de intervalos QRS e QTc, achatamento da onda T (efeitos são em geral transitórios) Arritmias ventriculares, hipotensão, hipoglicemia	Combinar com tetraciclina, doxiciclina ou clindamicina Contraindicado em casos de hipersensibilidade; história de febre hemoglobinúrica, púrpura trombocitopênica ou trombocitopenia associada ao uso de quinina ou quinidina; diversos distúrbios de condução cardíaca e arritmias ^f ; miastenia gravis; neurite óptica

(continua)

Regimes para o tratamento da malária (Continuação)					
FÁRMACO	INDICAÇÃO	DOSAGEM DE ADULTOS	DOSAGEM INFANTIL ^a	EFEITOS POTENCIAIS ADVERSOS	COMENTÁRIOS
Tetraciclina (oral ou IV)	<i>P. falciparum</i> (regiões resistentes à cloroquina) <i>P. vivax</i> de regiões resistentes à cloroquina (com quinina/quinidina)	Oral: 250 mg 4 vezes/dia × 7 dias IV: dosagem semelhante à administração oral	25 mg/kg/dia por via oral divididas em 4 doses/dia × 7 dias IV: dosagem semelhante à administração oral	Ver doxiciclina	Ver doxiciclina
G6PD, glicose-6-fosfato desidrogenase; IV, intravenosa. ^aA dose infantil nunca deverá exceder a dose do adulto. ^bRetirado da literatura sobre cloroquina. ^cA mefloquina não deverá ser usada para tratar infecções pelo <i>P. falciparum</i> adquiridas nas seguintes regiões: fronteiras da Tailândia com a Birmânia (Mianmar) e Camboja, províncias ocidentais do Camboja, Estados orientais da Birmânia (Mianmar), fronteira entre a Birmânia e China, Laos ao longo das fronteiras do Laos e Birmânia (e partes adjacentes da fronteira Tailândia-Camboja) e o sudeste do Vietnã, devido às cepas resistentes. ^dComprimido de sulfato de quinina fabricada nos EUA equivale a uma dose de 324 mg; portanto, dois comprimidos deverão ser suficientes para uma dose de adulto. ^eNáuseas, vômitos, dor de cabeça, tinedo, surdez, tontura e distúrbios visuais. ^fRefere-se ao sulfato de quinina, ver bula (<i>Mutual Pharmaceutical Inc. Philadelphia, PA</i>, Rev 08, novembro 2009). ^gRegime de dosagem alternativa para hipoglicemia e neurite óptica para o gliconato de quinidina (IV): 15 mg base/kg (24 mg sal/kg) dose IV infundida por 4 h, seguida de 7,5 mg base/kg (=12 mg sal/kg) infundidas por 4 h a cada 8 h, iniciando 8 h após a dose inicial (ver bula); uma vez que a parasitemia alcance < 1% e o paciente possa receber medicação oral, completar o tratamento com quinina oral, dose conforme a descrita para um curso de quinidina ou quinina = 7 dias no Sudeste Asiático (3 dias na África ou América do Sul). ^hRefere-se ao gliconato de quinidina, ver bula (<i>Eli Lilly Co, Indianapolis, IN</i>, fevereiro 2002). Estes regimes se baseiam em recomendações publicadas pelos <i>US Centers for Disease Control and Prevention</i> (CDC). Embora fossem atuais no momento deste registro, essas recomendações poderão sofrer alterações ao longo do tempo. Informações atualizadas poderão ser obtidas no site do CDC, www.cdc.gov/travel. As recomendações e tratamentos disponíveis diferem entre os países do mundo industrializado, em desenvolvimento e nas regiões endêmicas para malária; nestas últimas, alguns tratamentos antimaláricos poderão ser disponibilizados sem prescrição, porém os fármacos mais eficazes geralmente são controlados pelas agências governamentais. De http://wwwnc.cdc.gov/travel/content/yellowbook/home-2010.aspx; acesso em 12 janeiro de 2010. *N. de R. T. Uma forma de malária em que a hemoglobina dos eritrócitos é liberada no plasma e escurece a urina.					

Quadro 49-4

Regimes para autotratamento presuntivo da malária

FÁRMACO	DOSE ADULTA	DOSE PEDIÁTRICA	COMENTÁRIOS
Atovaquona/proguanila Fármaco de autotratamento para ser usado em casos de indisponibilidade de acompanhamento médico profissional por 24 h O acompanhamento médico deverá ser procurado imediatamente após o tratamento	4 comprimidos (cada dose contém 1.000 mg de atovaquona e 400 mg de proguanila) por via oral, como uma única dose diária por 3 dias consecutivos	Dose diária para ser tomada por 3 dias consecutivos 5-8 kg: 2 comprimidos pediátricos 9-10 kg: 3 comprimidos pediátricos 11-20 kg: 1 comprimido de adulto 21-30 kg: 2 comprimidos de adulto 31-40 kg: 3 comprimidos de adulto > 41 kg: 4 comprimidos de adulto	Contraindicado para indivíduos com comprometimento renal grave (depuração de creatinina < 30 mL/min) Não recomendado para o autotratamento de indivíduos que receberam profilaxia com atovaquona/ proguanila. Não recomendado atualmente para crianças com < 5 kg, gestantes e mulheres que estejam amamentando bebês com < 5 kg
Estes regimes se baseiam em recomendações publicadas nos CDCs (<i>United States Centers for Disease Control and Prevention</i>). Essas recomendações poderão sofrer alterações ao longo do tempo. Informações atualizadas poderão ser obtidas em www.cdc.gov/travel . As recomendações e tratamentos disponíveis diferem entre os países do mundo industrializado, em desenvolvimento e nas regiões endêmicas para malária; nestas últimas, alguns tratamentos antimaláricos poderão estar disponíveis sem prescrição, porém os fármacos mais eficazes geralmente são controlados pelas agências governamentais. Fonte: Disponível em http://wwwnc.cdc.gov/travel/content/yellowbook/home-2010.aspx . Acesso em 12 de janeiro de 2010.			

Os derivados apresentam melhor potência e disponibilidade e substituíram amplamente o uso da artemisinina. A *diidroartemisinina* é um produto reduzido, o *artesanato* é o hemissucinato éster hidrossolúvel da diidroartemisinina e o *artemeter* é um metil éter lipofílico. Extensos estudos de estrutura e atividade confirmaram a necessidade de uma porção endoperóxido para a manifestação da atividade antimalárica.

Mecanismos de ação e resistência antimalárica. Como classe, as artemisininas são fármacos antimaláricos bastante potentes e de ação rápida, induzindo os mais rápidos processos de depuração parasitária e resolução de febre, quando comparadas a qualquer outro fármaco antimalárico licenciado atualmente. Elas se adaptam particularmente bem ao tratamento da malária grave por *P. falciparum* e também são eficazes contra os estágios eritrocíticos assexuados do *P. vivax*. Cada vez mais, o tratamento-padrão da malária utiliza as terapias de combinação com base na artemisinina (ACTs) para melhorar a eficácia do tratamento e reduzir a pressão da seleção para a emergência de resistência às medicações. As artemisininas levam a uma redução significativa da carga parasitária, com uma redução de quatro escalas logarítmicas na população de parasitos, para cada ciclo de 48 h de invasão intraeritrocítica, replicação e egresso. Dessa forma, são necessários apenas três a quatro ciclos (6-8 dias) de tratamento para remover todos os parasitos da corrente sanguínea (White, 2008). Além disso, as artemisininas possuem certa atividade gametocitocida, levando a uma diminuição na transmissão dos parasitos. As ACTs possuem baixa toxicidade e são consideradas

seguras para o uso em adultos não grávidos e crianças. Entretanto, é preocupante a distribuição ampla de fármacos falsificados ou abaixo dos padrões, que contêm pequenas quantidades do derivado artemisinina, uma prática que ameaça a administração eficiente das ACTs.

O mecanismo pelo qual as ACTs exercem a sua atividade antimalárica permanece controverso (Golenser e cols., 2006). Entretanto, a maioria dos estudos concorda em que a atividade da artemisinina e de seus potentes derivados resulta da cisão redutora da ponte peróxido pelo ferro do heme reduzido, que é produzido no interior do vacúolo digestivo altamente ácido (VD) do parasito, durante a sua digestão da hemoglobina. Além da formação dos adutos heme altamente tóxicos, a própria artemisinina ativada (cujo sítio de ação permanece desconhecido) poderá gerar radicais livres que alquilam e oxidam proteínas e possivelmente lipídeos nos eritrócitos parasitados (Eastman e Fidock, 2009).

As artemisininas não apresentam resistência cruzada clínica significativa com outros fármacos. Na verdade, a sensibilidade às artemisininas pode até ser aumentada em pelo menos algumas cepas de parasitos resistentes à cloroquina. Evidências recentes têm sugerido, entretanto, a emergência de isolados de *P. falciparum* com uma tolerância aumentada às artemisininas, que se manifesta em períodos mais longos de depuração dos parasitos (Dondorp e cols., 2009). Estas deram origem a esforços significativos no sentido de elucidar a base do mecanismo de resistência e implantar meios para limitar a sua disseminação. A OMS e a maioria das autoridades recomendam fortemente o uso das artemisininas apenas em terapia de combinação, tanto para aumentar a eficácia do tratamento quanto para impedir a emergência da resistência aos fármacos.

Absorção, destino e excreção. As artemisininas semissintéticas foram formuladas para administração pelas vias oral (diidroartemisinina, artesunato e artemeter), intramuscular (artesanato e artemeter),

intravenosa (artesanato) e retal (artesanato). A biodisponibilidade após administração oral é tipicamente $\leq 30\%$. Embora as artemisininas atinjam rapidamente os níveis séricos máximos, a administração intramuscular do artemeter lipossolúvel atinge o seu pico em 2 a 6 horas, devido a um efeito de retenção no local da injeção. Tanto o artesunato quanto o artemeter apresentam níveis modestos de ligação à proteína plasmática, oscilando de 43-82%. Estes derivados são intensamente metabolizados e convertidos a diidroartemisinina, que apresenta uma meia-vida plasmática de 1 a 2 horas (German e Aweeka, 2008). A administração retal de artesunato emerge como um importante via, especialmente nos países tropicais, onde pode salvar vidas. Entretanto, a biodisponibilidade do fármaco *via* administração retal é altamente variável entre cada paciente individual.

Com a administração repetida, a artemisinina e o artesunato induzem seu próprio metabolismo mediado por CYP, primariamente via CYPs 2B6 e 3A4. Esta poderá aumentar a depuração em até cinco vezes. Estudos recentes não observaram interações tóxicas ou farmacocinéticas significativas entre as artemisininas e seus fármacos relacionados.

Usos terapêuticos. Devido à sua atividade rápida e potente contra os parasitos, mesmo contra parasitos resistentes a múltiplos fármacos, as artemisininas têm grande valor para o tratamento de malária grave por *P. falciparum*. A administração intravenosa de artesunato é mais do que comparável a um regime-padrão de quinina, provavelmente apresentando maior eficiência e um melhor perfil de segurança em diversas populações de pacientes (Rosenthal, 2008). As artemisininas em geral não são utilizadas isoladamente, devido à sua habilidade limitada em erradicar completamente a infecção. Em diversos estudos na África, América do Sul e Ásia, as artemisininas se mostraram altamente eficientes, quando combinadas a outros fármacos antimaláricos no tratamento de primeira linha da malária (Sinclair e cols., 2009). As artemisininas não devem ser utilizadas como quimioprofilaxia por causa da sua meia-vida curta, que se traduz em altas taxas de recrudescência. Nos EUA, o FDA — Food and Drug Administration — aprovou o uso dos artemeter-lumefantrina para o tratamento oral da malária não complicada por *P. falciparum*. Embora útil no tratamento do *P. vivax* supostamente resistente à cloroquina, a combinação artemeter-lumefantrina não possui uma indicação formal aprovada pelo FDA para essa infecção. Em vias de ser aprovado como um novo fármaco em fase de investigação (IND), o artesunato intravenoso é atualmente indicado para o tratamento da malária grave; este fármaco pode ser obtido normalmente por meio do CDCs ou das Estações de Quarentena dos CDCs.

Toxicidade e contraindicações. O uso crescente de ACTs tem focalizado a atenção no perfil de segurança das artemisininas, especialmente em relação aos efeitos tóxicos potenciais em bebês e durante o primeiro trimestre de gravidez. Em ratas e coelhas grávidas, as artemisininas podem levar a uma elevada taxa de letalidade dos embriões ou a malformações logo após a concepção. Estudos pré-clínicos de toxicidade identificaram o cérebro (e o tronco cerebral), o fígado, a medula óssea e o feto como os principais órgãos alvo. Em pacientes, as muitas alterações neurológicas que acompanham a malária grave confundem a avaliação da neurotoxicidade do

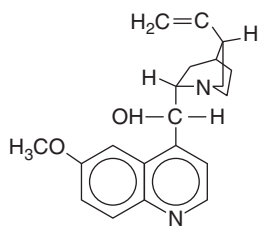
fármaco; entretanto, não se atribuiu alterações neurológicas sistêmicas ao tratamento de pacientes com > 5 anos de idade. Como ocorre em animais de pequeno porte, os pacientes podem apresentar redução nas contagens de reticulócitos e neutrófilos, reversíveis e relacionadas com a dose e elevação dos níveis de transaminases. Aproximadamente um em cada 3.000 pacientes desenvolve uma reação alérgica. Os estudos sobre o tratamento com artemisinina durante o primeiro trimestre de gravidez não encontraram evidências de efeitos adversos sobre o desenvolvimento fetal (Eastman e Fidock, 2009). Entretanto, além do interesse geral, recomenda-se que as ACTs não sejam utilizadas para o tratamento de crianças com ≤ 5 kg ou durante o primeiro trimestre de gravidez.

Parceria de fármacos na ACT. A meia-vida plasmática curta da artemisinina e de seus derivados é traduzida pelas taxas substancialmente insuficientes no tratamento, quando utilizadas como monoterapia. A combinação de um derivado da artemisinina com um fármaco parceiro de maior permanência assegura a manutenção da atividade antimalárica. Os atuais regimes de ACT bem tolerados por adultos e crianças com ≥ 5 kg incluem artemeter-lumefantrina, artesunato-mefloquina, artesunato-amodiaquina, artesunato-sulfadoxina-pirimetamina e diidroartemisinina-piperaquina. A combinação artesunato-pironaridina também completou recentemente os ensaios clínicos de fase III. A combinação com mefloquina ou sulfadoxina-pirimetamina será abordada em uma seção separada. As propriedades de outras parcerias de fármacos serão discutidas mais adiante.

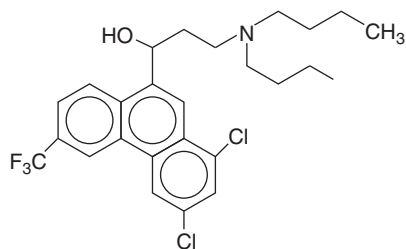
A *lumefantrina* apresenta semelhanças estruturais com os fármacos arilaminoálcoois mefloquina e halofantrina (Figura 49-2) e é formulada com o artemeter.

Esta combinação tem se mostrado altamente eficiente para o tratamento da malária não complicada e é a terapia antimalárica de primeira linha mais amplamente utilizada na África. As propriedades farmacocinéticas da lumefantrina incluem um amplo volume de distribuição aparente e uma meia-vida de eliminação terminal de quatro a cinco dias. A farmacocinética humana e os estudos de farmacodinâmica correlacionam o risco de falha clínica (a probabilidade de recrudescência) com concentrações plasmáticas de lumefantrina inferiores a 280 ng/mL. Estes achados, combinados a um registro de até 15 vezes na variabilidade das concentrações plasmáticas de lumefantrina em voluntários de ensaios clínicos, evidenciam a importância da dosagem apropriada das combinações contendo este fármaco (Checchi e cols., 2006). Recomenda-se a administração acompanhada por uma refeição rica em gorduras, que aumentam significativamente a absorção. Recentemente, foi aprovada uma fórmula dispersível adoçada de artemeter-lumefantrina para o tratamento de crianças. Essa fórmula apresentou farmacocinética comparável a comprimidos amassados e melhorou substancialmente a facilidade de administração.

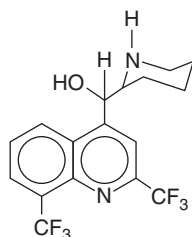
A *amodiaquina* é uma congênere da cloroquina (Figura 49-2) não mais recomendada nos EUA para a quimioprofilaxia da malária por *P. falciparum* devido à sua toxicidade (hepática e agranulocitose). Entretanto, estes eventos adversos foram normalmente associados ao seu uso profilático. Uma metanálise de estudos clínicos



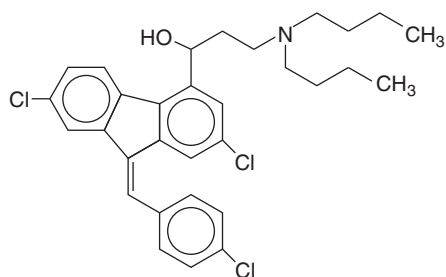
QUININA



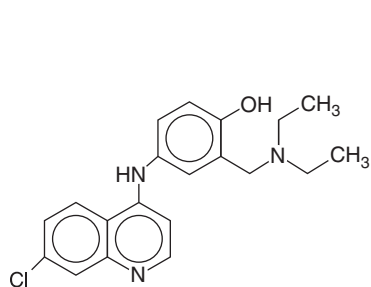
HALOFANTRINA



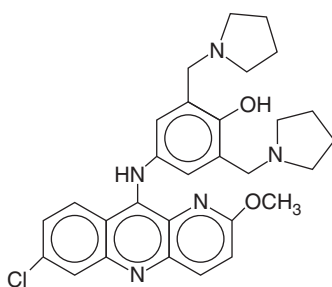
MEFLOQUINA



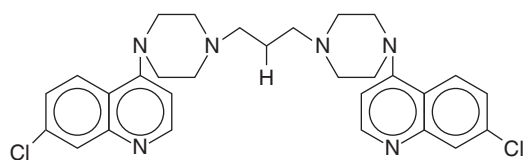
LUMEFANTRINA



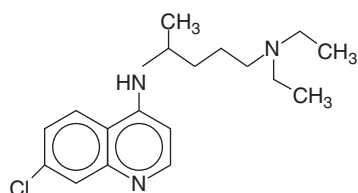
AMODIAQUINA



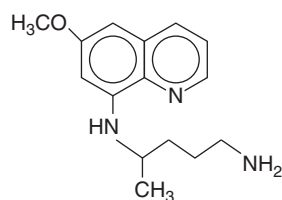
PIRONARIDINA



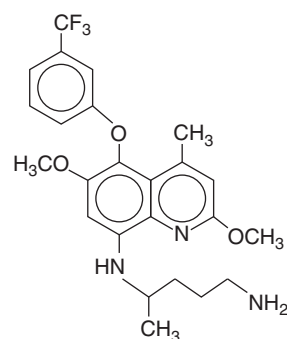
PIPERAQUINA



CLOROQUINA



PRIMAQUINA



TAFENOQUINA

Figura 49-2 Estrutura química de quinolinas antimaláricas e compostos relacionados.

mostrou que regimes terapêuticos de amodiaquina, com uma dose total de até 35 mg/kg de peso corporal administrada por três dias, foram tão bem tolerados quanto a cloroquina para o tratamento da malária não complicada por *P. falciparum* (Olliaro e Mussano, 2003). Um estudo recente registrou um risco aumentado de neutropenia durante a terapia com amodiaquina, em pacientes com HIV recebendo tratamento antirretroviral (Gasasira e cols., 2008).

In vivo, a amodiaquina é rapidamente convertida em monodesetil-amodiaquina pelas CYPs hepáticas. Este metabólito, que conserva atividade antimalárica substancial, possui uma meia-vida plasmática de 9 a 18 dias e atinge um pico de concentração de ~ 500 nM duas horas após a administração oral. Em contraste, a amodiaquina possui uma meia-vida de ~ 3 h, atingindo um pico de concentração de ~ 25 nM em 30 min após a administração oral (Eastman e Fidock, 2009). Entretanto, a depuração *in vivo* das taxas de amodiaquina apresenta uma variação individual que oscila entre 78 e 943 mL/min/kg.

A *piperaquina*, um composto potente e bem tolerado, derivado da bisquinolina (Figura 49-2) e estruturalmente relacionado à cloroquina, tornou-se o fármaco antimalárico primário na China durante as décadas de 1970 e 1980, em resposta às crescentes taxas de resistência à cloroquina.

A piperaquina apresenta um amplo volume de distribuição e taxas reduzidas de excreção após múltiplas doses. Este fármaco lipofílico é rapidamente absorvido, com um $T_{\max}$ (tempo para atingir a concentração mais elevada) de 2 horas após uma única dose. Em ensaios clínicos, a combinação da piperaquina e da diidroartemisinina produziu taxas de cura e eliminou a febre e os parasitos em um período de tempo semelhante aos artesunato-mefloquina (Wells e cols., 2009). A piperaquina possui a mais longa meia-vida plasmática (5 semanas) de todas os fármacos utilizados em parceria nas ACTs, sugerindo que a combinação piperaquina-diidroartemisinina também poderá ser eficiente na redução das taxas de reinfeção após o tratamento.

A *pironaridina*, um fármaco antimalárico estruturalmente relacionado à modiaquina (Figura 49-2), foi desenvolvido pelos chineses na década de 1970.

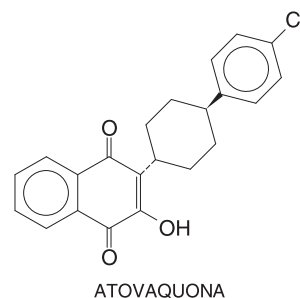
A pironadirina é bem tolerada e altamente potente contra os *P. falciparum* e *P. vivax*, promovendo a eliminação da febre em 1 a 2 dias, e a depuração parasitária, em dois a três dias. Em breve, dados clínicos a partir de ensaios com artesunato-pironaridina estarão disponíveis (Wells e cols., 2009).

ATOVAQUONA

História. Com base na atividade das hidroxinaftoquinonas contra os protozoários, a atovaquona foi desenvolvida como um derivado sintético promissor, dotado de potente atividade contra as espécies de *Plasmodium* e contra os patógenos oportunistas *Pneumocystis jiroveci* (anteriormente chamado de *Pneumocystis carinii*) e *Toxoplasma gondii* (Schlitzer, 2007). O FDA aprovou, em 1992, esse composto para o tratamento de

pneumonia por *P. jiroveci* leve a moderada em pacientes intolerantes a trimetoprima-sulfametoxazol. Estudos clínicos subsequentes em pacientes com malária não complicada por *P. falciparum* revelaram que a atovaquona produzia boas respostas iniciais, mas os parasitos recrudesciam e tornavam-se altamente resistentes à atovaquona. Em contraste, a combinação da atovaquona com proguanil produziu altas taxas de cura com toxicidade mínima. Uma combinação fixa de atovaquona com cloridrato está disponível nos EUA para a quimioprofilaxia da malária e para o tratamento da malária não complicada por *P. falciparum* em adultos e crianças (Boggild e cols., 2007).

Química. A atovaquona é um análogo altamente lipofílico da ubiquinona.



Mecanismos de ação e resistência antimalárica. A atovaquona é altamente ativa contra os parasitos do estágio sanguíneo assexuado do *P. falciparum* *in vitro* (com baixa atividade nanomolar) e *in vivo* em humanos e no modelo primata *Aotus*. Este fármaco é eficiente contra os estágios hepáticos do *P. falciparum*, porém não contra os hipnozoítos de estágio hepático do *P. vivax*. A atovaquona age seletivamente sobre o complexo mitocondrial citocromo bc₁, de modo a inibir o transporte de elétrons e anular o potencial de membrana mitocondrial (Vaidya e Mather, 2009). A função primária do transporte de elétrons mitocondrial no *P. falciparum* é regenerar a ubiquinona, que é um aceptor de elétrons para a diidro-horotato desidrogenase, uma enzima essencial para a biossíntese da pirimidina no parasito (Painter e cols., 2007). O sinergismo entre a proguanil e a atovaquona resulta da habilidade da proguanil não metabolizada em aumentar a toxicidade mitocondrial à atovaquona (Fivelman e cols., 2004; Srivastava e cols., 1999).

A resistência do *P. falciparum* à atovaquona isolada desenvolve-se facilmente *in vitro* e *in vivo* e é conferida por polimorfismos únicos de nucleotídeos não sinônimos no gene que codifica o citocromo b, localizado no genoma mitocondrial (Kessl e cols., 2007). No complexo do citocromo bc₁ do *Saccharomyces cerevisiae*, a ligação da atovaquona é inibida pela introdução de mutações de resistência encontradas no *P. falciparum*. Mutações similares já foram descritas em amostras resistentes de espécies que causam malária em roedores, bem como em *T. gondii* e talvez em *P. jiroveci*. A adição de proguanil reduz marcadamente a frequência de aparição da resistência à atovaquona, com base na taxa de cura do tratamento *in vivo*. Entretanto, uma vez presente a resistência à atovaquona, o

sinergismo com o fármaco parceira proguanila diminui. Na mutação-chave associada à resistência clínica à atovaquona-proguanila, a tirosina é substituída por serina, cisteína ou asparagina no códon 268 (Y268S/C/N) do gene que codifica o citocromo b. Os registros de falha no tratamento com atovaquona-proguanila são raros. Entretanto, quando observado devido à resistência do parasito, o ataque recorrente da malária ocorre comumente em 20-30 dias após o início do tratamento. Nesse caso, deve-se iniciar o tratamento com fármacos diferentes. As falhas precoces no tratamento (durante as primeiras duas semanas após o início do tratamento) estão mais provavelmente relacionadas à falta de adaptação ou níveis inadequados de fármacos (Musset e cols., 2006; Rose e cols., 2008).

Absorção, destino e excreção. A absorção de atovaquona após uma única dose oral é lenta, errática e variável, devido à sua natureza altamente lipofílica e baixa solubilidade em água. A absorção melhora quando o fármaco é administrado durante uma refeição com gordura (Boggild e cols., 2007). Mais de 99% do fármaco se ligam às proteínas plasmáticas, e os níveis no líquido cefalorraquiano são de < 1%, quando comparados aos existentes no plasma. As curvas de concentração dos fármacos *versus* tempo demonstram frequentemente um duplo pico, embora com consideráveis variações. O primeiro pico aparece em 1-8 h, ao passo que o segundo ocorre em 1-4 dias após uma única dose. Este padrão sugere a existência de uma circulação entero-hepática. Na ausência de uma segunda medicação indutora de CYP, os seres humanos não metabolizam significativamente a atovaquona. O fármaco é excretado na bile, e > 94% são recuperados inalterados nas fezes; na urina, aparecem apenas vestígios. A atovaquona apresenta uma meia-vida para eliminação do plasma de 2 a 3 dias em adultos e de 1 a 2 dias em crianças. A depuração não é afetada pela dose ou pela administração conjunta de proguanila (Boggild e cols., 2007).

Usos terapêuticos. A combinação atovaquona-proguanila é utilizada na quimioprevenção da malária em adultos e crianças com ≥ 11 kg e para o tratamento da malária não complicada por *P. falciparum* em adultos e crianças com ≥ 5 kg.

Um comprimido contendo uma dose fixa de 250 mg de atovaquona e 100 mg de cloridrato de proguanila, ingerido por via oral em um esquema de 3 dias, é altamente eficaz e seguro para o tratamento de ataques leves a moderados de malária por *P. falciparum* resistente à cloroquina, ou sulfadoxina-pirimetamina (Looareesuwan e cols., 1999). Embora um mesmo regime, seguido por um curso de primaquina, seja eficaz no tratamento da malária por *P. vivax* (Lacy e cols., 2002), as evidências da eficácia da combinação atovaquona-proguanila como tratamento da malária não *P. falciparum* são limitadas (Boggild e cols., 2007). O CDC não recomenda a combinação para o tratamento da malária não *P. falciparum*, exceto para a malária causada pelo *P. vivax* resistente à cloroquina. A atovaquona-proguanila é um agente-padrão para a quimioprevenção da malária. Ela pode ser descontinuada uma semana após o abandono da área endêmica, pois ambos os componentes têm atividade contra o estágio hepático dos parasitos. A experiência na prevenção da malária não *P. falciparum* também é limitada (Ling e cols., 2002). A infecção por *P. vivax* pode ocorrer após a interrupção do fármaco, indicando uma atividade imperfeita contra os estágios exoeritrocíticos deste parasito.

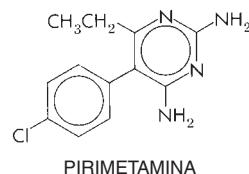
Toxicidade. A atovaquona pode causar efeitos adversos (dor abdominal, náuseas, vômitos, diarreia, dor de cabeça, exantema) que exijam a interrupção da terapia. Os vômitos e a diarreia podem diminuir a absorção do fármaco, resultando em falha terapêutica. Entretanto, uma nova administração desse fármaco em até 1 h após o vômito

pode ser ainda eficaz em pacientes com malária por *P. falciparum*. A atovaquona causa ocasionalmente elevações transitórias dos níveis séricos de transaminase e amilase.

Precauções e contraindicações. Embora a atovaquona seja normalmente considerada segura, ela necessita de avaliação adicional em pacientes pediátricos com < 11 kg, em gestantes e lactantes. Portanto, embora o fármaco não seja formalmente recomendado para estes indivíduos, os riscos e benefícios do seu uso (tanto na quimioprevenção quanto no tratamento) deverão ser considerados com cautela para o caso de cada paciente, levando em consideração as toxicidades conhecidas. As avaliações pré-clínicas para detecção de carcinogênese, mutagênese e teratogênese foram negativas. A atovaquona pode competir com certos fármacos pela ligação às proteínas plasmáticas, e o tratamento com *rifampicina*, um potente indutor do metabolismo de fármacos mediado por CYP, pode reduzir substancialmente os níveis plasmáticos de atovaquona, ao mesmo tempo que a atovaquona pode elevar os níveis plasmáticos de *rifampicina*. A administração conjunta de *tetraciclina* associa-se a uma redução de 40% nas concentrações plasmáticas de atovaquona.

DIAMINOPYRIMIDINAS

História. Com base em sua analogia estrutural com o antimalárico proguanila (ver seção sobre proguanila), em grande número de 2,4-diaminopirimidinas foram testadas quanto à sua atividade inibitória contra os parasitos da malária, levando à identificação do potente agente antimalárico pirimetamina. Outros estudos também observaram forte sinergismo antimalárico entre as sulfonamidas e a proguanila. Consequentemente, a pirimetamina foi formulada e comercializada em combinação fixa com a sulfadoxina, uma sulfonamida cuja farmacocinética é semelhante à da pirimetamina. Por várias décadas, os fármacos sulfadoxina-pirimetamina têm sido usados como tratamento primário para a malária não complicada por *P. falciparum*, especialmente contra as cepas resistentes à cloroquina, porém a resistência generalizada compromete hoje seriamente a sua eficácia e eles não mais são recomendados para o tratamento da malária não complicada.



Mecanismos de ação e resistência antimalárica. A pirimetamina é um esquizontocida sanguíneo de ação lenta, com efeitos antimaláricos *in vivo* similares aos da proguanila, resultante da inibição da biossíntese do folato no *Plasmodium*. Entretanto, a pirimetamina tem maior potência antimalárica, e sua meia-vida é muito mais longa que a da cicloguanila, o metabólito ativo da proguanila. A eficácia da pirimetamina contra as formas hepáticas de *P. falciparum* é menor do que a da proguanila e, em doses terapêuticas, a pirimetamina é incapaz de erradicar os

hipnozoítos do *P. vivax* ou os gametócitos de qualquer espécie de *Plasmodium*. Ela aumenta a quantidade de *P. falciparum* maduros circulantes, infectando os gametócitos, provavelmente levando a um aumento na transmissão para os mosquitos durante o período de tratamento.

As 2,4-diaminopirimidinas inibem, de forma mais potente, a diidrofolato redutase, quando comparadas às enzimas dos mamíferos. Diferentemente da sua congênera em células humanas, a diidrofolato redutase malarica reside na mesma cadeia polipeptídica da timidilato sintetase e, o que é importante, a produção da proteína não é aumentada em resposta à inibição. A última propriedade favorece a toxicidade seletiva antiparasitária da pirimetamina (Zhang e Rathod, 2002).

O sinergismo entre a pirimetamina e as sulfonamidas ou sulfonas resulta da inibição de duas etapas metabólicas fundamentais na biossíntese do folato no parasito:

- a utilização do ácido *p*-aminobenzoico para a síntese de ácido diidropteroico, catalisada pela diidropteroato sintetase e inibida pelas sulfonamidas
- a redução do diidrofolato a tetraidrofolato, catalisada pela diidrofolato redutase e inibida pela pirimetamina (Figura 52-2)

A presença de ácido *p*-aminobenzoico ou folato na dieta pode afetar a resposta terapêutica aos antifolatos. Ambos estes metabólitos podem ser importados pelos parasitos da malária, reduzindo substancialmente a eficácia dos fármacos (Hide, 2007). A resistência à pirimetamina desenvolveu-se em regiões onde houve uso prolongado ou extenso do fármaco e pode ser atribuída a mutações na diidrofolato redutase, que reduzem a afinidade de ligação da pirimetamina (Gregson e Plowe, 2005). É interessante o fato de que o padrão de substituições de aminoácidos é diferente em parasitos resistentes à cicloguanila, mesmo que possa ocorrer resistência cruzada entre esses inibidores da diidrofolato redutase plasmodial, estruturalmente relacionados. A mutação fundamental associada à resistência da pirimetamina é a substituição da asparagina pela serina no códon 108 (S108N). O acúmulo paulatino de alterações adicionais em um único aminoácido nos códonos 51, 59 e 164 está associado ao aumento progressivo da resistência, conforme determinado para os isolados de *P. falciparum* e outras proteínas recombinantes. O triplo mutante N51I/C59R/S108N (predominante na África) e o quádruplo mutante N51I/C59R/S108N/I164L (predominante no Sudeste Asiático) exibem altos níveis de resistência à pirimetamina e contribuem para a falha terapêutica da combinação pirimetamina-sulfadoxina. É importante mencionar que os estudos que exploram as trajetórias mutacionais que levam ao mutante quádruplo mais resistente N51I/C59R/S108N/I164L sugerem uma ordem específica de eventos mutacionais que equilibram a aquisição de resistência com a manutenção da conveniência do patógeno (Lozovsky e cols., 2009). Estes estudos também sugerem que este quádruplo mutante é substancialmente menos estável na ausência dos fármacos, quando comparado ao seu semelhante do tipo selvagem. Os mecanismos compensatórios podem, portanto, ser necessários para aliviar este processo de adaptação. Um aumento no número de cópias do gene da GTP ciclo-hidrolase I, que codifica a primeira enzima na via da biossíntese do folato no *Plasmodium*, está intimamente associado à mutação I164L da diidrofolato redutase, sugerindo uma função compensatória potencial (Nair e cols., 2008).

Absorção, destino e distribuição. Após administração oral, a pirimetamina é lenta, porém completamente absorvida, alcançando níveis plasmáticos máximos em 2 a 6 horas. O composto é significativamente distribuído nos tecidos e se encontra ~ 90% ligado às proteínas plasmáticas (German e Aweeka, 2008). A pirimetamina é lentamente eliminada do plasma com uma meia-vida de 85-100 h. Concentrações supressoras para cepas responsivas do *Plasmodium* persistem no sangue por duas semanas, porém os níveis são inferiores em pacientes com infecção ativa. Vários metabólitos da pirimetamina aparecem na urina; entretanto, suas identidades e propriedades antimaláricas ainda não foram plenamente caracterizadas. A pirimetamina também penetra no leite de mães nutrízes.

Usos terapêuticos. A combinação pirimetamina-sulfadoxina não é mais recomendada para o tratamento da malária não complicada ou para a quimioprevenção, devido à crescente resistência ao fármaco. Entretanto, para aqueles que vivem em áreas endêmicas, alguns ainda a recomendam para o tratamento preventivo intermitente da malária durante a gravidez e está sendo avaliada para o tratamento preventivo intermitente em bebês (Aponte e cols., 2009). A pirimetamina é tipicamente administrada em conjunto com uma sulfonamida ou sulfona, para intensificar a sua atividade antifolato. A maioria das áreas endêmicas para a malária normalmente apresenta uma alta prevalência de parasitos resistentes à pirimetamina.

Toxicidade, precauções e contraindicações. Doses antimaláricas de pirimetamina isolada causam toxicidade mínima, exceto nos casos de exantemas *ocasionais* e hematopoiese reduzida. Doses excessivas podem produzir uma anemia megaloblástica que lembra a provocada pela deficiência de folato, que responde prontamente à retirada do fármaco ou ao tratamento com ácido folínico. Em altas doses, a pirimetamina é teratogênica em animais e, em seres humanos, a combinação relacionada trimetoprima-sulfametoxazol pode causar defeitos no nascimento (Hernandez-Diaz e cols., 2000).

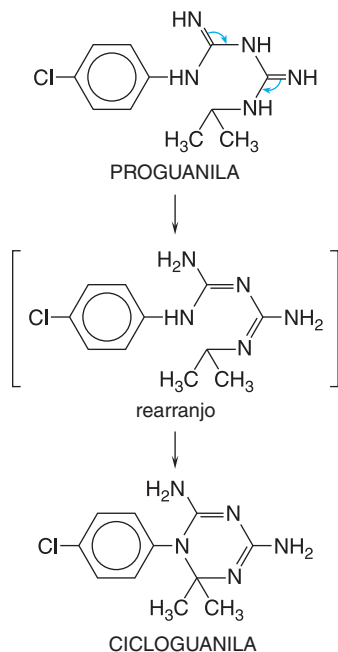
A toxicidade associada à administração conjunta destes antifolatos deve-se, geralmente, às sulfonamidas ou às sulfonas, e não à pirimetamina. A combinação de pirimetamina e sulfadoxina não é mais recomendada para a quimioprevenção antimalárica, pois ela causará reações cutâneas graves e até mesmo fatais em um indivíduo de cada 5.000 a 8.000, como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica. Essa combinação também já foi associada a reações semelhantes à doença do soro, urticária, dermatite esfoliativa e hepatite. A associação pirimetamina-sulfadoxina é contraindicada em indivíduos com reações prévias às sulfonamidas, mães lactentes e para bebês com < 2 meses de idade. A administração de pirimetamina com dapsona, uma combinação de fármacos indisponível nos EUA, tem sido ocasionalmente associada à agranulocitose.

PROGUANILA

História. Proguanil é o nome comum da cloroguanida, um derivado da biguanida surgida em 1945 como um resultado da pesquisa britânica antimalárica. A atividade antimalárica da proguanil foi

eventualmente atribuída à cicloguanila, um metabólito triazínico cíclico e inibidor seletivo da diidrofolato redutase/timidilato sintetase bifuncional plasmodial, que é crucial para a síntese *de novo* de purinas e pirimidinas do parasito. De fato, a investigação de compostos contendo uma semelhança estrutural com a cicloguanila resultou no desenvolvimento de inibidores da diidrofolato redutase com ação antimalárica, como a pirimetamina. Evidências acumuladas indicam também que a proguanila tem uma atividade antimalárica intrínseca, independente do efeito de seu metabólito sobre a diidrofolato redutase/timidilato sintetase parasitária (Fidock e Welles, 1997).

Química. A proguanila e o seu metabólito triazínico cicloguanila têm as seguintes estruturas químicas:



Entre uma grande série de fármacos antimaláricos estudados análogos às biguanidas, a proguanila possui a margem de segurança mais ampla. Substituições dialogênicas nas posições 3 e 4 do anel benzeno dão origem à clorproguanila, um pró-fármaco mais potente que a proguanila. O metabólito cicloguanila é estruturalmente relacionado com a pirimetamina.

Mecanismos de ação e resistência antimalárica. Na malária por *P. falciparum* sensível aos fármacos, a proguanila exerce atividade contra os estágios hepáticos primários e os estágios assexuados nas hemácias, controlando, assim, adequadamente o ataque agudo e, em geral, erradicando a infecção. A proguanila é também ativa contra a malária aguda por *P. vivax*, mas como os estágios teciduais latentes desse plasmódio não são afetados, podem ocorrer recaídas após a suspensão do fármaco. O tratamento com proguanila não destrói os gametócitos, porém os oócitos do intestino do mosquito poderão não se desenvolver normalmente.

A cicloguanila inibe seletivamente a diidrofolato redutase/timidilato sintetase bifuncional dos plasmódios sensíveis, levando à inibição da síntese de DNA e à depleção de cofatores do folato (Kamchonwongpaisan e cols., 2004). Conforme foi dito, foram

identificadas diversas alterações nos aminoácidos próximos ao sítio de ligação da diidrofolato redutase, responsáveis pela resistência à cicloguanila, à pirimetamina ou a ambos (Gregson e Plowe, 2005). Especificamente, a resistência à cicloguanila (e à clorcicloguanila) pode associar-se a mutações que determinam substituições pareadas A16V/S108T na diidrofolato redutase plasmodial. Além disso, uma resistência cruzada entre a cicloguanila e a pirimetamina tem sido observada *in vitro* para ambos os mutantes triplo (N511/C59R/S108N) e quádruplo (N511/C59R/S108N/I164L) da diidrofolato redutase/timidilato sintetase, prevalentes na África e na América do Sul, respectivamente (Peterson e cols., 1990). Os isolados maláricos demonstram graus variáveis de resistência cruzada entre a cicloguanila e a pirimetamina, indicando que a evolução dos padrões de mutação em organismos individuais pode ser bastante complexa durante o tratamento.

A presença da diidrofolato redutase do *Plasmodium* não é necessária para a atividade antimalárica intrínseca da proguanila ou da clorproguanila (Fidock e Welles, 1997); entretanto, a base molecular dessa atividade alternativa permanece desconhecida. A proguanila, assim como a biguanida, acentua a ação aniquilante da atovaquona sobre o potencial de membrana mitocondrial no *P. falciparum*, porém não exibe tal atividade por si só (Vaidya e Mather, 2009) (ver seção sobre atovaquona). Em contraste com a cicloguanila, a resistência ao fármaco parental, proguanila, seja isoladamente ou em combinação com a atovaquona, ainda não está bem documentada.

Absorção, destino e excreção. A proguanila é lenta, porém adequadamente absorvida pelo trato GI. Após uma única dose oral, o pico das concentrações plasmáticas é alcançado em cinco horas. A meia-vida média de eliminação plasmática é de 180-200 h ou mais (German e Aweeka, 2008).

O metabolismo da proguanila em mamíferos é segregado juntamente com os polimorfismos de oxidação da mefenitoína oxidase, controlados por isoformas da subfamília CYP2C. Apenas 3% dos indivíduos de raça branca apresentam deficiência nesse fenótipo de oxidação, em contraste com 20% dos asiáticos e quenianos. A proguanila é oxidada em dois metabólitos principais, a cicloguanila e uma 4-clorofenilbiguanida inativa. Em um esquema de doses diárias de 200 mg, os níveis plasmáticos de cicloguanila em metabolizadores intensos excede o nível terapêutico, ao passo que os maus metabolizadores não chegam a alcançar os níveis terapêuticos de cicloguanila. A própria proguanila não se acumula apreciavelmente nos tecidos durante a administração continuada, exceto nos eritrócitos, onde suas concentrações são cerca de três vezes superiores às do plasma. O metabólito inativo 4-clorofenilbiguanida não é prontamente detectado no plasma, porém aparece em maiores quantidades na urina dos maus metabolizadores de proguanila. Em seres humanos, 40-60% da proguanila absorvida são excretados na urina, ora como o fármaco original, ora como o metabólito ativo.

Usos terapêuticos. A proguanila não está disponível nos EUA como um fármaco isolado, porém tem sido prescrito como quimioprofilaxia na Inglaterra e na Europa, para indivíduos que viajam para áreas de malária na África. Cepas de *P. falciparum* resistentes à proguanila emergem rapidamente em áreas onde o fármaco é usado isoladamente, porém a infecção também pode irromper em decorrência da conversão deficiente da proguanila em seu metabólito antimalárico ativo. A proguanila vem

sendo considerada como ineficaz contra as cepas de *P. falciparum* resistentes a múltiplos fármacos, existentes na Tailândia e na Nova Guiné. Este fármaco pode proteger contra certas cepas de *P. falciparum* resistentes à cloroquina e à pirimetamina-sulfadoxina, existentes na África Subsaariana.

A proguanil é eficaz e bem tolerada em combinação com a atovaquona, administrada em doses diárias por três dias, para o tratamento de cepas de *P. falciparum* e *P. vivax* resistentes a fármacos ou à cloroquina (ver seção sobre atovaquona). De fato, esta combinação de fármacos já teve sucesso no Sudeste Asiático, onde prevalecem cepas de *P. falciparum* altamente resistentes aos fármacos. O *P. falciparum* desenvolve prontamente uma resistência clínica após a monoterapia com proguanil ou atovaquona; entretanto, a resistência à combinação é incomum, a menos que a cepa seja inicialmente resistente à atovaquona. Em contraste, algumas cepas resistentes à proguanil respondem à combinação proguanil mais atovaquona.

Toxicidade e efeitos adversos. Em doses quimioproláticas diárias de 200-300 mg, a proguanil causa relativamente poucos efeitos adversos, exceto ocasionais náuseas e diarreia. Grandes doses (≥ 1 g diária) podem causar vômitos, dor abdominal, diarreia, hematúria e aparecimento transitório de células epiteliais e cilindros na urina. *Overdoses* grosseiras, acidentais ou deliberadas (de até 15 g), não produziram sequelas duradouras. Doses de até 700 mg, em 2 vezes/dia, já foram administradas por mais de duas semanas sem toxicidade grave. A proguanil é considerada segura para uso durante a gestação. É notavelmente segura quando usada em conjunto com outros fármacos antimaláricos, como cloroquina, atovaquona, tetraciclina e outros antifolatos.

QUINOLINAS E COMPOSTOS RELACIONADOS

As quinolinas foram o principal pilar da quimioterapia antimalárica, que teve início com a quinina há quase 400 anos. No último século, uma legião de compostos relacionados foi sintetizada e examinada quanto à atividade antimalárica. Estes estudos produziram inúmeros fármacos úteis para a quimioprevenção e tratamento da malária. A Figura 49-2 exibe os mais importantes.

Cloroquina e hidroxicloroquina

História. A cloroquina representa uma entre uma grande série de aminoquinolinas sintetizadas como parte de um extenso programa de cooperação para a pesquisa de antimaláricos, desenvolvido nos EUA durante a Segunda Guerra Mundial. A cloroquina mostrou-se a mais promissora e foi liberada para ensaios de campo. Quando as hostilidades cessaram, descobriu-se que o composto já tinha sido sintetizado e estudado pelos alemães em 1934, sob o nome de Resochin nos laboratórios Bayer, na Alemanha, sendo rejeitado, porém, por apresentar toxicidade em estudos realizados em aves.

Química. As formas d-, l- e dl- da cloroquina (ver estrutura na Figura 49-2) apresentam potências iguais contra a malária por

P. lophurae (um parasito de patos), porém o d-isômero é de certa forma menos tóxico que o l-isômero em mamíferos. O átomo de cloro ligado à posição 7 do anel quinolinico confere uma maior atividade antimalárica, tanto na malária de aves quanto na humana. A pesquisa sobre a relação estrutura-atividade da cloroquina e dos compostos alcaloides relacionados continua a ser feita, em um esforço para encontrar antimaláricos novos e eficazes, com melhores perfis de segurança e que possam ser usados com sucesso contra cepas de *P. falciparum* resistentes à cloroquina e a múltiplos fármacos. Um exemplo é a síntese dos derivados de cadeia curta, que podem demonstrar total eficácia contra as cepas de *P. falciparum* resistentes à cloroquina. Outro importante exemplo é a piperquina, uma bisquinolina amplamente utilizada na China para o tratamento da malária resistente à cloroquina. Ela é altamente eficaz em combinação com a diidroartemisinina (Davis e cols., 2005) (ver seção anterior sobre terapias de combinação baseadas na artemisinina).

A hidroxicloroquina, na qual um dos substituintes *N*-etil da cloroquina é β -hidroxilado, é essencialmente equivalente à cloroquina em sua ação contra a malária por *P. falciparum*. Este análogo é preferido em relação à cloroquina no tratamento de formas leves de artrite reumatoide e lúpus eritematoso porque, nas altas doses necessárias, pode causar menos toxicidade ocular. Deve-se tomar cuidado quando estes compostos forem administrados a pacientes com deficiência conhecida de G6PD.

Mecanismos de ação e resistência. As formas assexuadas dos parasitos da malária proliferam nos eritrócitos do hospedeiro pela digestão da hemoglobina em seus vacúolos digestivos acidificados, em um processo que gera radicais livres e heme ligado ao ferro (ferriprotoporfirina IX) como subprodutos altamente reativos (Goldberg, 2005). Talvez com a ajuda de proteínas ricas em histidina e lipídeos, o heme é sequestrado como um pigmento malárico insolúvel e quimicamente inerte, denominado *hemozoína*. Muitas teorias sobre os mecanismos de ação da cloroquina já foram propostas (Valderramos e Fidock, 2006). Atuais evidências sugerem que as quinolinas interferem na detoxificação do heme. A cloroquina, uma base fraca, concentra-se nos vacúolos digestivos altamente acidificados do *Plasmodium*, onde se liga ao heme e impede a sua captura. A incapacidade de inativar o heme ou ainda a maior toxicidade dos complexos fármaco-heme são tidas como capazes de destruir os parasitos, em decorrência de lesão oxidativa das membranas, proteases digestivas ou outras biomoléculas críticas. Outras quinolinas, como a quinina, a amodiaquina e a mefloquina, bem como outros análogos aminoalcoóis (lumefantrina, halofantrina) e análogos de bases de mannich (pironaridina), podem agir por mecanismo similar, embora já tenham sido propostas diferenças em suas ações (Bray e cols., 2005; Eastman e Fidock, 2009).

A resistência das formas eritrocíticas assexuadas do *P. falciparum* às quinolinas antimaláricas, especialmente à cloroquina, é agora comum na maior parte do mundo (Figura 49-3). Registros de incapacidade da cloroquina no tratamento de *P. vivax* são razoavelmente comuns na Indonésia, Timor Leste e Papua-Nova

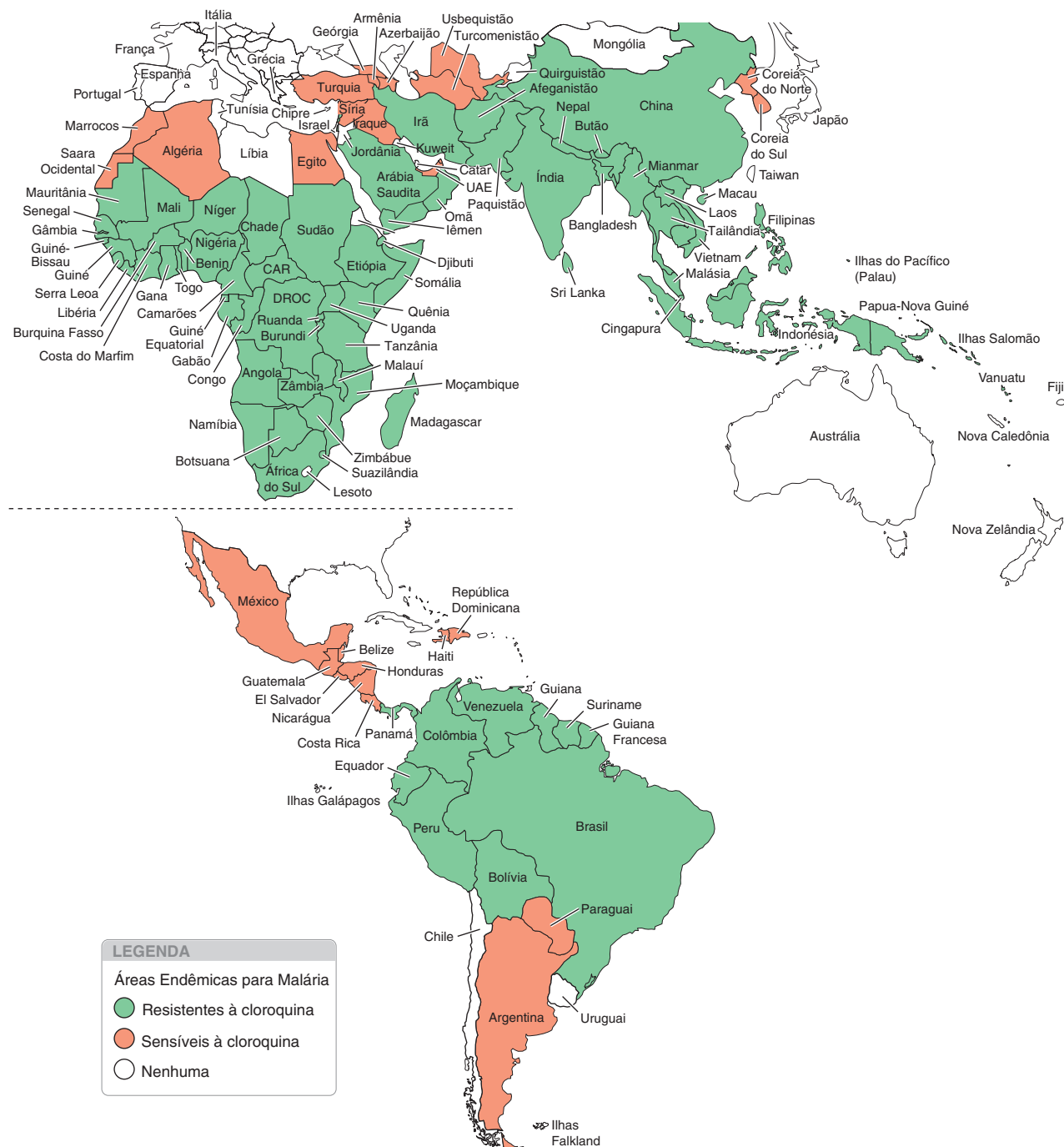


Figura 49-3 Países endêmicos para malária nas Américas (embaixo), na África, Oriente Médio, Ásia e Pacífico Sul (acima), 2007. CAR, República da África Central; DCOR, República Democrática do Congo; UAE, Emirados Árabes Unidos. (Reproduzida, com permissão, de Anthony S. Fauci, Eugene Braunwald, Dennis L Kasper, Stephen L Hauser, Dan L Longo, J Larry Jameson e Joseph Loscalzo, Eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17 ed. McGraw-Hill, Inc., Nova York, 2008. Figura 203-2, p. 1282.)

Guiné, casos em que tratamentos alternativos (mefloquina, quinina mais doxiciclina ou tetraciclina, ou atovaquona-proguanil) devem ser considerados (Price e cols., 2009). O *P. vivax* resistente à cloroquina também foi detectado recentemente na Etiópia, onde este parasito representa uma causa importante de morbidade (Yeshiwondim e cols., 2010). Os isolados de *P. vivax* resistentes à cloroquina não parecem apresentar alterações significativas no seu ortólogo *pfert* e podem possuir um mecanismo de resistência distinto.

Há 40 anos, Fitch e colaboradores notaram que os *P. falciparum* sensíveis à cloroquina concentravam o fármaco em níveis mais altos que os organismos resistentes à cloroquina (Fitch e cols., 1969). Um mecanismo de efluxo codificado pelo parasito pode ser responsável pelos níveis reduzidos de cloroquina nos seus vacúolos digestivos resistentes à cloroquina (Martin e cols., 2009; Valderramos e Fidock, 2006).

Estudando a progênie de um cruzamento genético entre um clone sensível à cloroquina e outro resistente, Wellems, Fidock e colaboradores identificaram um gene polimórfico (*pfcr*t, para o transportador de resistência à cloroquina do *P. falciparum*) segregado com a resistência à cloroquina. Alelos *pfcr*t geograficamente distintos, possuindo 4-8 mutações pontuais comparadas ao alelo invariante sensível à cloroquina, foram observados como altamente associados à resistência à cloroquina, em isolados clínicos obtidos em áreas endêmicas para malária em todo o globo (Fidock e cols., 2000). Múltiplas mutações são necessárias para conferir resistência, incluindo a mutação K76T que é ubíqua nas cepas resistentes à cloroquina. O gene *pfcr*t codifica um provável transportador que reside na membrana do vacúolo digestivo ácido, o sítio de degradação da hemoglobina e de ação da cloroquina. Entretanto, a sua função fisiológica permanece desconhecida. Os estudos de ligação e acúmulo da cloroquina, com linhagens isogênicas geneticamente modificadas que diferem nos seus alelos *pfcr*t, sugerem que o gene mutante confere resistência à cloroquina, afastando ativamente a cloroquina do seu alvo heme no vacúolo digestivo, provavelmente por meio de um processo dependente de energia (Sanchez e cols., 2007). A expressão heteróloga de alelo *pfcr*t ajustada ao códon em oócitos de *Xenopus laevis* forneceu recentemente fortes evidências de que o mutante PfCRT pode liberar cloroquina mostrando que essa propriedade não é dependente unicamente da mutação K76T (Martin e cols., 2009). Estudos genômicos sugerem que o gene *pfcr*t passou por intensa pressão seletiva nas últimas décadas, o que é consistente com o seu papel como o determinante primário da resistência e com a prevalência do uso da cloroquina em populações expostas aos parasitos (Mu e cols., 2010). Estudos realizados em Malaui mostraram que os alelos mutantes de *pfcr*t essencialmente desaparecem com a interrupção prolongada do uso de cloroquina. Este fato implica que estes alelos mutantes podem representar um custo significativo de adaptação ao organismo. Esse custo resulta em um desgaste das formas mutantes nas áreas onde infecções policlonais são comuns e os indivíduos são suficientemente imunes, de modo que uma proporção substancial de infecções não estaria sujeita à pressão da seleção por fármacos.

Além da cloroquina, os alelos variantes *pfcr*t podem impactar a suscetibilidade do parasito a outros fármacos antimaláricos. Como exemplo, o alelo 7G8, representativo das sequências *pfcr*t da América do Sul e da região do Pacífico, confere resistência cruzada de baixo nível à monodesetil-amodiaquina, o metabólito ativo da amodiaquina (Sidhu e cols., 2002). A resistência cruzada à quinona também tem sido observada com alguns alelos *pfcr*t em certos panos de fundo genéticos. Em contraste, o *pfcr*t mutante aumenta a suscetibilidade do parasito aos derivados da lumefantrina e artemisinina, o que é favorável ao uso de artemeter-lumefantrina em áreas onde a prevalência de *pfcr*t mutante é elevada (Sisowath e cols., 2009). Além do PfCRT, a glicoproteína transportadora codificada por *pfmdr*1 e outros transportadores, incluindo o PfMRP, podem ter um papel modulador na resistência à cloroquina (Duraisingh e Cowman, 2005; Raj e cols., 2009); o sistema glutatona também poderia contribuir para este papel (Ginsburg e Golenser, 2003).

Absorção, destino e excreção. A cloroquina é bem absorvida a partir do trato GI e rapidamente assimilada a partir dos locais de injeção intramuscular ou subcutânea. Este fármaco é extensamente sequestrado pelos tecidos, em particular fígado, baço, rins, pulmões, tecidos contendo melanina e, em menor extensão, pelo cérebro e medula espinal. A cloroquina liga-se moderadamente (60%) às proteínas plasmáticas e sofre apreciável biotransformação pelas CYP hepáticas em dois metabólitos ativos, a desetilcloroquina e a bisdesetilcloroquina (Ducharme e Farinotti, 1996). Estes metabólitos podem alcançar concentrações

plasmáticas de 40 e 10% da observada para a cloroquina, respectivamente. A depuração renal de cloroquina corresponde a cerca de metade de sua depuração sistêmica total. A cloroquina inalterada e a desetilcloroquina respondem por > 50 e 25% dos produtos urinários do fármaco, respectivamente, e a excreção renal de ambos os compostos aumenta com a acidificação da urina.

A cloroquina exibe, tanto em adultos quanto em crianças, uma farmacocinética complexa, de modo que os níveis plasmáticos do fármaco logo após sua administração são determinados principalmente pela velocidade de distribuição e não pela taxa de eliminação (Krishna e White, 1996). Por causa da extensa ligação com os tecidos, é necessária uma dose de ataque para que sejam obtidas concentrações plasmáticas eficazes. Após a administração parenteral, a rápida entrada na corrente sanguínea e a lenta saída deste compartimento pode levar a concentrações plasmáticas transitórias elevadas e potencialmente fatais do fármaco. Por essa razão, a cloroquina parenteral é lentamente administrada por infusão intravenosa contínua ou em pequenas doses fracionadas por via subcutânea ou intramuscular. A cloroquina é mais segura quando administrada por via oral, pois nesse caso as taxas de absorção e distribuição se aproximam. O pico dos níveis plasmáticos é obtido em 3-5 h após a administração por essa via. A meia-vida da cloroquina aumenta de poucos dias para semanas, à medida que os níveis plasmáticos declinam, refletindo a liberação do fármaco a partir das extensas reservas teciduais. A meia-vida terminal varia de 30-60 dias, e vestígios do fármaco podem ser encontrados na urina durante anos após o seu uso terapêutico.

Usos terapêuticos. A cloroquina é altamente eficaz contra as formas eritrocíticas dos *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi* e cepas de *P. falciparum* sensíveis à cloroquina. No caso de infecções causadas por *P. ovale* e *P. malariae*, ela permanece como agente de escolha para a quimioprofilaxia e o tratamento. A cloroquina também é amplamente utilizada no tratamento de *P. vivax*; entretanto, conforme mencionado, cepas resistentes têm sido detectadas, a maioria na Ásia e na região do Pacífico. No caso do *P. falciparum* este fármaco tem sido amplamente substituído pelas terapias de combinação baseadas na artemisinina (Eastman e Fidock, 2009). A sua atividade gametocitocida tem sido observada em quatro principais espécies de *Plasmodium* que infectam humanos, com a atividade dirigida contra o *P. falciparum*, restrita aos gametócitos imaturos expostos a concentrações muitas vezes superiores àquelas eficazes contra os estágios sanguíneos assexuados dos parasitos sensíveis ao fármaco. A cloroquina não apresenta atividade contra os hipnozoítos latentes de *P. vivax* e *P. ovale*.

A cloroquina é barata e segura, mas sua utilidade diminuiu na maioria das regiões do mundo endêmicas para a malária, devido à disseminação do *P. falciparum* resistente à cloroquina. Exceto em áreas onde se descrevem cepas de *P. vivax* resistentes, a cloroquina é muito eficaz na quimioprofilaxia ou no tratamento de ataques agudos de malária causados por *P. vivax*, *P. ovale* e *P. malariae* (Quadro 49-3). A cloroquina não apresenta atividade contra estágios hepáticos primários ou latentes dos parasitos. Para prevenir as recaídas nas infecções por *P. vivax* e *P. ovale*, a primaquina pode ser administrada juntamente com a cloroquina ou utilizada até a saída do paciente de uma área endêmica. Nos ataques agudos de

malária, a cloroquina controla rapidamente os sintomas clínicos e a parasitemia. A maioria dos pacientes está completamente afebril em 24-48 h após receber doses terapêuticas, e o exame da gota espessa do sangue periférico em geral é negativo em 48-72 h. Se o paciente não responder até o segundo dia de tratamento com cloroquina, deve-se suspeitar da presença de cepas resistentes e instituir o tratamento com quinina mais tetraciclina ou doxiciclina, ou atovaquona-proguanil, ou artemeter-lumefantrina, ou mefloquina, caso os outros fármacos não estejam disponíveis. Embora a cloroquina possa ser administrada com segurança por via parenteral a pacientes comatosos ou que estejam vomitando; nos EUA, o gliconato de quinidina é o fármaco habitualmente empregado nessa situação. Em crianças comatosas, a cloroquina é bem absorvida e eficaz quando administrada através de um cateter nasogástrico. Os Quadros 49-2 e 49-3 trazem informações sobre os esquemas recomendados de administração quimioprolática e terapêutica envolvendo o uso da cloroquina. Estes regimes estão sujeitos a modificações, na dependência do julgamento clínico, dos padrões geográficos de resistência à cloroquina e das rotinas regionais de uso.

A cloroquina e seus análogos também são empregados no tratamento de certas condições não maláricas, incluindo a amebíase hepática. A cloroquina e a hidroxicloroquina também são usadas como fármacos secundários para tratar uma variedade de doenças crônicas, pois ambos os alcaloides se concentram nos lisossomos e possuem propriedades anti-inflamatórias. Portanto, estes compostos, em geral combinados a outros agentes, possuem eficácia clínica na artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, lúpus discoide, sarcoidose e doenças de fotossensibilidade, como a porfiria cutânea tardia e a erupção polimórfica grave desencadeada pela luz.

Toxicidade e efeitos adversos. Em doses apropriadas e nos períodos de tempo recomendados, a cloroquina é muito segura. Entretanto, sua margem de segurança é estreita e uma única dose de 30 mg/kg pode ser fatal (Taylor e White, 2004).

A toxicidade aguda por cloroquina é encontrada mais frequentemente quando doses terapêuticas ou altas são administradas muito rapidamente por via parenteral. As manifestações tóxicas relacionam-se principalmente com o sistema cardiovascular e o SNC. Os efeitos cardiovasculares incluem hipotensão, vasodilatação, supressão da função miocárdica, arritmias cardíacas e uma eventual parada cardíaca. Confusão, convulsões e coma também podem ser consequências de uma *overdose*. Doses de > 5 g de cloroquina administradas por via parenteral costumam ser fatais. O tratamento imediato com ventilação mecânica, epinefrina e diazepam pode salvar vidas.

As doses de cloroquina usadas para o tratamento oral dos ataques agudos de malária podem causar irritação GI, cefaleia, distúrbios visuais e urticária. O prurido também ocorre mais comumente entre indivíduos de pele escura. O tratamento prolongado com doses supressivas ocasionalmente leva a efeitos adversos, como cefaleia, visão borrada, diplopia, confusão, convulsões, erupções líquenoides da pele, embranquecimento dos cabelos, alargamento do complexo QRS e anormalidades da onda T. Tais complicações em geral desaparecem logo após a interrupção do fármaco. Já foram descritos raros casos de hemólise e discrasias sanguíneas. A cloroquina pode causar descoloração dos leitos ungueais e das membranas mucosas. A interferência deste fármaco na imunogenicidade de certas vacinas também foi demonstrada (Pappaioanou e cols., 1986).

Doses altas diárias de cloroquina ou hidroxicloroquina (> 250 mg) acumulando doses totais de > 1 g/kg, como as usadas no tratamento de outras doenças que não a malária, podem resultar

em retinopatia e ototoxicidade irreversíveis. A retinopatia provavelmente se relaciona com o acúmulo do fármaco nos tecidos contendo melanina e pode ser evitada se a dose diária for ≤ 250 mg (Rennie, 1993). O tratamento prolongado com altas doses de cloroquina ou hidroxicloroquina também pode causar miopatia tóxica, cardiopatia e neuropatia periférica. Estas reações melhoram se a administração do fármaco for prontamente interrompida (Estes e cols., 1987). Transtornos neuropsiquiátricos, incluindo o suicídio, podem raramente estar relacionados com a *overdose*.

Precauções e contraindicações. A cloroquina não é recomendada para tratar indivíduos que apresentem epilepsia ou miastenia gravis. Este fármaco deverá ser usado com cautela, caso seja necessário, na presença de insuficiência hepática avançada ou de distúrbios GI, neurológicos ou sanguíneos graves. Em indivíduos com comprometimento da função renal, a dose deve ser ajustada para evitar concentrações plasmáticas elevadas. Em casos raros, a cloroquina pode causar hemólise em pacientes com deficiência de G6PD (ver seção sobre primaquina, mais adiante). O uso concomitante de ouro ou fenilbutazona (não mais disponível nos EUA) com cloroquina, no tratamento da artrite reumatoide, deve ser evitado por causa da tendência dos três agentes para causarem dermatite. A cloroquina não deve ser prescrita a pacientes com psoríase ou outra condição esfoliante da pele, pois poderá causar reações graves. Devido ao perigo de reações cutâneas, ela não deve ser usada para tratar malária em pacientes com porfiria cutânea tardia; entretanto, pode ser usada em doses menores para o tratamento de manifestações desta forma de porfiria. A cloroquina inibe a CYP2D6 e interage com uma variedade de diferentes fármacos. Ela atenua a eficácia da vacina contra a febre amarela, quando administrada simultaneamente. Ela não deve ser administrada com mefloquina, devido ao maior risco de convulsões e falta de benefícios adicionais. Mais importante, a cloroquina se opõe à ação dos anticonvulsivantes e aumenta o risco de arritmias ventriculares, quando administrada em conjunto com amiodarona ou halofantrina. Ao elevar os níveis plasmáticos de digoxina e ciclosporina, a cloroquina pode aumentar o risco de toxicidade por esses agentes. Pacientes que recebem tratamento continuado com altas doses, deverão ser submetidos a avaliações oftalmológicas e neurológicas a cada 3-6 meses.

Quinina e quinidina

História. O uso medicinal de quinina remonta há > 350 anos (Rocco, 2003). A quinina é o principal alcaloide da cinchona, a cortiça pulverizada da árvore sul-americana cinchona, também conhecida como cortiça peruana, dos jesuítas ou dos cardeais. Ela já era usada pelos indígenas peruanos para tratar calafrios. Em 1633, Calancha, um monge agostiniano de Lima, Peru, escreveu pela primeira vez que o pó da cinchona “dado como bebida, cura as febres e as terças”. Por volta de 1640, a cinchona já era usada para tratar febres na Europa. Os padres jesuítas foram os seus principais importadores e distribuidores na Europa.

Por quase dois séculos, a cortiça foi empregada para remédio como pó, extrato ou infusão. Em 1820, Pelletier e Caventou isolaram a quinina a partir da cinchona. A quinina ainda é o principal pilar do tratamento dos ataques de malária por *P. falciparum* resistente à cloroquina e a múltiplos fármacos (Quadro 49-3). Entretanto, a terapia de combinação (atualmente combinações padrões derivadas da artemisinina) com outros antimaláricos está suplantando os regimes contendo quinina, por causa da crescente resistência do *P. falciparum* à quinina no Sudeste Asiático e em partes da bacia amazônica. A toxicidade da quinina, geralmente presente em casos de *overdose*, pode causar edema pulmonar, púrpura trombocitopênica imune, surdez irreversível ou arritmias.

A quinina oral está aprovada pelo FDA para o tratamento da malária não complicada por *P. falciparum* e atualmente está disponível a partir de um fabricante dos EUA. A quinina intravenosa não está disponível nos EUA. O enantiômero mais potente, a quinidina, é a forma intravenosa preferida.

Química. A cinchona contém uma mistura de > 20 alcaloides estruturalmente relacionados, os mais importantes dos quais são a quinina e a quinidina. Ambos os compostos contêm um grupo quinolina unido, por meio de uma ligação álcool secundária, a um anel quinclidina (Figura 49-2). Uma cadeia lateral metoxila liga-se ao anel quinolina e uma vinila à quinclidina. Elas diferem apenas na configuração estérica, em dois ou três centros assimétricos: no carbono correspondente ao grupo álcool secundário e na junção com a quinclidina. Embora a quinina e a quinidina tenham sido sintetizadas, os procedimentos são complexos; portanto, elas são ainda obtidas a partir de suas fontes naturais. Em comparação com a quinina, a quinidina é de certa forma mais potente como fármaco antimalárico e mais tóxica (Griffith e cols., 2007). A análise da relação entre a estrutura e a atividade dos alcaloides da cinchona forneceu a base para a descoberta de antimaláricos mais recentes, como a mefloquina.

Mecanismos de ação e resistência parasitária. A quinina age contra as formas eritrocíticas assexuadas e não possui efeito sobre as formas hepáticas dos parasitos da malária. Este fármaco é mais tóxico e menos eficaz que a cloroquina contra os parasitos da malária suscetíveis a ambos os fármacos. Entretanto, a quinina, juntamente com seu estereoisômero quinidina, é especialmente valiosa para o tratamento parenteral de doença grave decorrente de cepas de *P. falciparum* resistentes aos fármacos. Entretanto, é importante ressaltar que algumas cepas do Sudeste Asiático e da América do Sul se tornaram mais resistentes a ambos os agentes. Por causa de sua toxicidade e curta meia-vida, a quinina geralmente não é usada para quimioprofilaxia.

Acredita-se que o mecanismo de ação antimalárica da quinina se assemelhe ao da cloroquina, no fato de ambas serem capazes de se ligar ao heme e impedir a sua detoxificação. A base para a resistência do *P. falciparum* à quinina, entretanto, é complexa. Os padrões de resistência do *P. falciparum* à quinina se correlacionam em algumas cepas com a resistência à cloroquina, ainda que em outras se correlacione mais estreitamente com a resistência à mefloquina e à halofantrina. A amplificação gênica do *pfmdr1* no *P. falciparum*, implicada na resistência à mefloquina e à halofantrina, pode contribuir para reduzir a suscetibilidade à quinina, particularmente a mutação N1042D (Duraisingh e Cowman, 2005; Sidhu e cols., 2005). Apesar de sua íntima similaridade química, a sensibilidade à quinina e à quinidina também pode divergir em algumas cepas originando novos haplótipos PfCRT (Cooper e cols., 2002). Evidências recentes sugerem que outros genes que codificam transportadores participam em conferir resistência à quinina, incluindo potencialmente o permutador de sódio-hidrogênio PfNHE (Hayton e Su, 2008; Nkrumah e cols., 2009).

Ação sobre o músculo esquelético. A quinina e os alcaloides da cinchona com ela relacionados exercem efeitos que podem ter implicações clínicas sobre o músculo esquelético. A quinina aumenta a resposta tensora a um estímulo máximo isolado, aplicado ao músculo diretamente ou através dos nervos, mas também aumenta o período refratário do músculo, de modo que a resposta à estimulação tetânica diminui. A excitabilidade da região da placa terminal motora diminui, reduzindo as respostas aos estímulos nervosos

repetidos e à acetilcolina. Assim, a quinina pode antagonizar as ações da fisostigmina sobre o músculo esquelético tão eficazmente como o curare. A quinina pode também provocar desconforto respiratório e disfagia alarmantes em pacientes com miastenia gravis. O efeito sobre o músculo esquelético pode ser incrementado pela administração concorrente de gentamicina. A quinina pode também causar alívio dos sintomas da miotonia congênita. Esta doença é a antítese farmacológica da miastenia gravis, de modo que os fármacos eficazes em uma síndrome agravam a outra.

Absorção, destino e excreção. A quinina é prontamente absorvida quando administrada por via ou oral ou intramuscular. No primeiro caso, a absorção ocorre principalmente a partir da parte superior do intestino delgado e é > 80%, mesmo em pacientes com diarreia marcante. Após uma dose oral, os níveis plasmáticos alcançam um pico máximo em 3-8 h e, após a distribuição em um volume aparente de ~ 1,5 L/kg em indivíduos saudáveis, declinam com uma meia-vida de ~ 11. A farmacocinética da quinina pode mudar de acordo com a gravidade da infecção malárica (Krishna e White, 1996). Os valores do volume aparente de distribuição e da depuração sistêmica de quinina diminuem, o último mais que o primeiro, de modo que a meia-vida média de eliminação aumenta para 18 h. Em pacientes com infecção grave, doses terapêuticas padronizadas podem alcançar os níveis plasmáticos máximos de quinina de até 15-20 mg/L sem causar uma toxicidade importante. Em contraste, níveis > 10 mg/L podem produzir graves reações ao fármaco. Os altos níveis plasmáticos da glicoproteína ácida α_1 , que surgem na malária grave, podem impedir a toxicidade pela ligação com a quinina, reduzindo, assim, a fração livre do fármaco. As concentrações de quinina são mais baixas nos eritrócitos (33-40%) e no LCS (2-5%) do que no plasma, e o fármaco alcança prontamente os tecidos fetais.

Os alcaloides da cinchona são extensamente metabolizados, em especial pela CYP3A4 hepática; portanto, apenas ~ 20% de uma dose administrada são excretados de forma inalterada na urina. Estes fármacos não se acumulam no corpo durante a administração continuada. Entretanto, o principal metabólito da quinina, a 3-hidroxiquinina, retém alguma atividade antimalárica e, em pacientes com insuficiência renal, pode acumular-se e possivelmente causar toxicidade. A excreção renal da própria quinina é mais rápida quando a urina é ácida.

Usos terapêuticos. A quinina e a quinidina têm sido historicamente considerados como tratamento de escolha para a malária por *P. falciparum* grave e resistente aos fármacos. Entretanto, o advento da terapia com artemisinina está alterando essa situação, pois a sua administração oral e intravenosa começou a ser utilizada na prática clínica (Quadro 49-3). Na doença grave, o uso imediato de quinina em doses de ataque intravenosas (ou de quinidina, onde a quinina intravenosa não está disponível, como é o caso nos EUA) é imperativo e pode salvar vidas. A forma oral da medicação é, então, administrada para manter as concentrações terapêuticas, tão logo seja tolerada e mantida por 5-7 dias. Esquizotomicidas sanguíneos de ação lenta, como as tetraciclina ou a clindamicina, são administrados simultaneamente para intensificar a eficácia da quinina, especialmente no tratamento de infecções por cepas de *P. falciparum* resistentes a múltiplos fármacos. O Quadro 49-3 mostra as formulações de quinina e quinidina e os esquemas específicos para seu emprego no tratamento da malária por *P. falciparum*.

Em uma série de estudos realizados durante as últimas duas décadas, White e cols., definiram regimes racionais, incluindo a instituição de doses de ataque, para o uso de quinina e quinidina no tratamento da malária por *P. falciparum* no Sudeste Asiático (Krishna e White, 1996). Estimou-se que a faixa terapêutica para a quinina “livre” situa-se entre 0,2 e 2 mg/L. Os regimes necessários para alcançar esse objetivo podem variar conforme a idade do paciente, a gravidade da doença e a resposta do *P. falciparum* ao fármaco. Por exemplo, doses mais baixas são mais eficazes para tratar crianças na África que adultos no Sudeste Asiático, porque a farmacocinética da quinina e a suscetibilidade do *P. falciparum* aos fármacos diferem nas duas populações (Krishna e White, 1996). Os esquemas de administração de quinidina são similares aos da administração de quinina, embora a quinidina se ligue menos às proteínas plasmáticas e tenha, em comparação com a quinina, maior volume aparente de distribuição, maior depuração sistêmica e menor meia-vida de eliminação terminal (Griffith e cols., 2007; Miller e cols., 1989). Thompson e colaboradores (2003) sugerem que a dose de quinidina atualmente recomendada pelos CDC (10 mg/kg de sal inicialmente, seguidos por 0,02 mg/kg de sal por minuto) pode ser bem baixa e deverá ser de 10 mg/kg de sal e 0,02 mg/kg de base/minuto (a base correspondendo a 60% do sal). Não existem dados clínicos que apoiem uma recomendação segura.

Tratamento das câibras noturnas nas pernas. Acredita-se que as câibras noturnas podem ser aliviadas pela administração de quinina ao deitar em doses de 200-300 mg (disponível até 1995 em produtos vendidos sem prescrição). Alguns consideram esta condição como grave. O grau de alívio sintomático parece variar substancialmente entre indivíduos. Em 1995, o FDA emitiu uma norma determinando aos fabricantes que interrompessem a comercialização sem receita dos produtos de quinina destinados ao tratamento das câibras noturnas, afirmando que os dados que suportam a segurança e a eficácia da quinina para esta indicação eram inadequados e que os riscos ultrapassavam os potenciais benefícios.

Toxicidade e efeitos adversos. A dose oral fatal de quinina para adultos é de ~ 2-8 g. Quando administrada em doses terapêuticas plenas ou excessivas, a quinina associa-se a uma tríade de toxicidades relacionadas com a dose, que são o cinchonismo, a hipoglicemia e a hipotensão. Formas leves de cinchonismo — consistindo em tinido, surdez para as altas frequências, distúrbios visuais, cefaleia, disforia, náuseas, vômitos e hipotensão postural — ocorrem muito frequentemente e desaparecem logo após a interrupção do fármaco. A hipoglicemia é também comum, principalmente no tratamento da malária grave, e pode ser fatal se não for prontamente tratada com glicose intravenosa. A hipotensão é mais rara, mas também é séria e com mais frequência associada a infusões intravenosas excessivamente rápidas de quinina ou quinidina. O uso prolongado ou doses únicas altas também pode induzir manifestações GI, cardiovasculares e cutâneas, como será discutido a seguir.

A audição e a visão são particularmente afetadas. O comprometimento funcional do oitavo nervo resulta em tinido, redução da acuidade auditiva e vertigem. Os sinais visuais consistem em visão borrada, distúrbios da percepção das cores, fotofobia, diplopia, cegueira noturna, constrição dos campos visuais, escotomas,

midríase e até mesmo cegueira (Bateman e Dyson, 1986). Estes efeitos visuais e auditivos são provavelmente resultantes da neurotoxicidade direta, embora as alterações vasculares secundárias possam ter um papel. A constrição espástica marcante dos vasos da retina leva à sua isquemia, palidez dos discos ópticos e edema retiniano, com o potencial para o desenvolvimento de atrofia óptica grave.

Os sintomas GI também são proeminentes no cinchonismo. Náuseas, vômitos, dores abdominais e diarreia resultam da ação irritante local da quinina, mas as náuseas e a êmese também têm uma base central. As manifestações cutâneas podem incluir rubor, sudorese, erupções e angiodema, em especial da face.

A quinina e a quinidina, mesmo em doses terapêuticas, podem causar hiperinsulinemia e grave hipoglicemia, por seus poderosos efeitos estimulantes sobre as células β -pancreáticas. Apesar do tratamento com infusões de glicose, essa complicação pode ser séria e possivelmente fatal, em especial na gestação e na infecção grave e prolongada. A hipoglicemia é vista ocasionalmente em pacientes não infectados que recebem quinina.

A quinina raramente causa complicações cardiovasculares, a menos que sejam excedidas as concentrações plasmáticas terapêuticas (Krishna e White, 1996). O prolongamento do QTc é leve e não parece ser afetado pelo tratamento simultâneo com mefloquina. A *overdose* aguda também pode causar disritmias cardíacas sérias e mesmo fatais, como parada sinusal, ritmos juncionais, bloqueio AV e taquicardia e fibrilação ventriculares (Bateman e Dyson, 1986). A quinidina é ainda mais cardiotoxica que a quinina. Sempre que possível, é aconselhável monitorar a função cardíaca de pacientes em uso de quinidina intravenosa.

A hemólise grave pode levar à hipersensibilidade a estes alcaloides da cinchona. Mais raramente, podem ocorrer hemoglobinúria e asma por quinina. A febre hemoglobinúrica (“febre das águas negras” [*blackwater fever*]) — uma tríade de hemólise maciça, hemoglobinemia e hemoglobinúria que conduz à anúria, à insuficiência renal e, em alguns casos, até mesmo à morte — é um raro tipo de reação de hipersensibilidade ao tratamento com quinina, que pode ocorrer durante o tratamento da malária. A quinina pode, em certas ocasiões, causar hemólise discreta, em especial nas pessoas com deficiência de G6PD. A púrpura trombocitopênica trombótica representa um efeito adverso raro, porém significativo. Esta reação pode ocorrer até mesmo em resposta à ingestão de água tônica, que tem ~ 4% da dose terapêutica oral por cada 350 mL (“púrpura dos coquetéis”). Outros efeitos adversos raros incluem hipoprotrombemia, leucopenia e agranulocitose.

Precauções, contraindicações e interações. A quinina deve ser usada com considerável cautela, quando absolutamente necessária, em pacientes que manifestam hipersensibilidade (levando em consideração os riscos primários de não tratar urgentemente malária grave na ausência de outros fármacos antimaláricos eficazes). A quinina deverá ser imediatamente interrompida caso surjam evidências de hemólise.

Este fármaco deve ser evitado em pacientes com tinido ou neurite óptica. Em pacientes com disritmias cardíacas, a administração de quinina requer as mesmas precauções que as necessárias à quinidina. A quinina parece ser segura na gestação e é comumente usada para o tratamento da malária associada à gravidez. Entretanto, os níveis de glicose devem ser monitorados devido ao risco aumentado de hipoglicemia.

Como as soluções parenterais de quinina e quinidina são altamente irritantes, o fármaco não deve ser administrado por via subcutânea. Soluções concentradas podem causar abscessos, quando injetadas por via intramuscular, ou tromboflebite, quando infundidas por via intravenosa. Antiácidos que contenham alumínio podem retardar a absorção de quinina a partir do trato GI. A quinina e a quinidina podem retardar a absorção e elevar os níveis plasmáticos de digoxina e dos glicosídeos cardíacos relacionados. Do mesmo modo, estes alcalóides podem elevar os níveis plasmáticos da varfarina e dos anticoagulantes relacionados. A ação da quinina nas junções neuromusculares intensifica o efeito dos agentes bloqueadores neuromusculares e antagoniza a ação dos inibidores da acetilcolinesterase. A proclorperazina pode, tal como a halofantrina, ampliar a cardiotoxicidade da quinina. A depuração renal da quinina pode ser reduzida pela cimetidina e elevada pela acidificação da urina e pela rifampicina.

Mefloquina

História. A mefloquina é um produto do Programa de Pesquisa em Malária estabelecido pelo *Walter Reed Institute for Medical Research* (Instituto Walter Reed de Pesquisa Médica) em 1963, com o objetivo de desenvolver novos compostos direcionados para o crescimento alarmante da malária resistente aos fármacos. Dos muitos metanóis 4-quinolínicos testados com base na sua similaridade estrutural com a quinina, a mefloquina exibiu alta atividade antimalárica em modelos animais e emergiu desses ensaios clínicos como um medicamento seguro e eficaz contra cepas de *P. falciparum* resistentes aos fármacos. A mefloquina foi usada pela primeira vez para tratar a malária por *P. falciparum* resistente à cloroquina na Tailândia. Entretanto, a eliminação lenta da mefloquina favoreceu a emergência dos parasitos resistentes aos fármacos.

Química. A estrutura da mefloquina racêmica está ilustrada na Figura 49-2. Recentes estudos demonstraram que o (-)-enantiômero está associado a efeitos adversos sobre o SNC, e o (+)-enantiômero conserva a atividade antimalárica com poucos efeitos adversos. A mefloquina pode ser acompanhada do artesunato, assim, reduzindo, a pressão de seleção para a resistência. Essa combinação se mostrou eficaz para o tratamento da malária por *P. falciparum*, mesmo em regiões com alta prevalência de parasitos resistentes à mefloquina.

Mecanismos de ação e resistência parasitária. A mefloquina é um esquizotocida sanguíneo altamente eficaz. Entretanto, não apresenta atividade contra os estágios hepáticos iniciais ou gametócitos maduros de *P. falciparum*, nem contra formas teciduais latentes de *P. vivax*.

Um estudo anterior mostrou que a mefloquina se associa com a hemozoína intraeritrocítica, sugerindo similaridades com o modo de ação da cloroquina (Sullivan e cols., 1998). Entretanto, existem evidências de que esta associação pode ser secundária a um modo de ação primariamente citosólico, vindas de estudos com linhagens transgênicas de *P. falciparum* expressando diferentes números de cópias do gene *pfmdr1*. O aumento do número de cópias de *pfmdr1* está associado à suscetibilidade reduzida do parasito à mefloquina (e artemisinina) e ao aumento da entrada de soluto mediada por PfMDR1 para o interior do vacúolo digestivo dos parasitos intraeritrocíticos (Rohrbach e cols., 2006). Portanto, se o alvo do fármaco residir fora deste compartimento vacuolar, a entrada aumentada de mefloquina no vacúolo digestivo, dirigida potencialmente pela atividade de PfMDR1, poderá ser benéfica para o parasito e reduzir a sua suscetibilidade ao fármaco.

Um esclarecedor estudo epidemiológico molecular e clínico realizado com parasitos da Tailândia identificou a amplificação do gene *pfmdr1* como o determinante principal da falha no tratamento com mefloquina e da resistência à mefloquina *in vitro* (Price e cols., 2004). Alguns indivíduos naquele estudo, entretanto, não tiveram sucesso neste tratamento, apesar de não apresentarem parasitos com múltiplas cópias de *pfmdr1*, implicando mecanismos secundários de resistência. A suscetibilidade à mefloquina *in vitro* também pode ser afetada pela presença de mutações pontuais em *pfmdr1* ou *pfcr1* (Valderramos e Fidock, 2006).

Absorção, destino e excreção. A mefloquina é administrada por via oral porque as preparações parenterais causam graves reações locais. O fármaco é rapidamente absorvido, com marcante variabilidade entre os indivíduos. Provavelmente em decorrência da extensa circulação enterogástrica e êntero-hepática, os níveis plasmáticos de mefloquina elevam-se de modo bifásico, alcançando seu pico em ~ 17 h. A mefloquina apresenta uma meia-vida longa e variável, de 13-24 dias, refletindo a sua alta lipofilicidade, extensa distribuição teciduais e extensa capacidade de ligação às proteínas plasmáticas (~ 98%). A mefloquina é intensamente metabolizada no fígado. A CYP3A4 tem sido implicada no seu metabolismo; esta CYP pode ser inibida pelo cetoconazol e induzida pela rifampicina (German e Aweeka, 2008). A excreção da mefloquina se dá principalmente por via fecal; apenas ~ 10% da mefloquina aparecem inalterados na urina. Os estereoisômeros da mefloquina exibem características farmacocinéticas bem diferentes, que se relacionam com sua biodisposição (Hellgren e cols., 1997).

Usos terapêuticos. A mefloquina deve ser reservada para a prevenção e o tratamento da malária causada por *P. falciparum* e *P. vivax* resistentes a fármacos, porém não mais é considerada como tratamento de primeira linha na maioria dos contextos clínicos. O fármaco é especialmente útil como um agente quimioprolático para viajantes que passam semanas, meses ou anos em áreas onde essas infecções são endêmicas (Quadro 49-2). Em áreas onde a malária se deve a cepas de *P. falciparum* resistentes a múltiplos fármacos (particularmente no Sudeste Asiático), a mefloquina é mais eficaz quando usada em combinação com um composto de artemisinina.

Toxicidade e efeitos adversos. O uso da mefloquina para a quimioprofilaxia ou tratamento da malária deve equilibrar as preocupações com os riscos e benefícios clinicamente significativos. Os principais efeitos adversos da mefloquina já foram revistos em detalhe (Chen e cols., 2006). A mefloquina administrada por via oral é, em geral, bem tolerada em doses profiláticas, embora sejam comuns os episódios de sonhos reais. Sinais neuropsiquiátricos e sintomas significativos podem ocorrer em 10% (ou mais) dos indivíduos que recebem doses de tratamento, embora sejam raros os eventos adversos sérios (psicose, ataques). Efeitos adversos curtos do tratamento incluem náuseas, vômitos e tonturas. A divisão da dose melhora a tolerância. A dose completa deverá ser repetida se houver ocorrência de vômitos durante a primeira hora.

As estimativas da frequência de toxicidade grave sobre o SNC após tratamento com mefloquina podem ser bastante altas, chegando

a até 0,5%. As reações adversas incluem convulsões, confusão ou diminuição do sensorio, psicose aguda e vertigem incapacitante. Tais sintomas em geral são reversíveis mediante a interrupção do fármaco. Em doses quimioproláticas, estima-se que o risco de efeitos neuropsiquiátricos sérios seja de aproximadamente 0,01% (semelhante ao da cloroquina). Toxicidades leves a moderadas (p. ex., distúrbios do sono, disforia, cefaleia, distúrbios GI e tonturas) ocorrem mesmo em doses quimioproláticas. É controverso se a ocorrência desses sintomas é mais comum com a mefloquina do que com outros regimes antimaláricos. Os efeitos adversos manifestam-se habitualmente entre a primeira e a terceira doses e, com frequência cedem, mesmo com a continuidade do tratamento. São raros os relatos de anormalidades cardíacas, hemólise e agranulocitose.

Contraindicações e interações. Em doses muito altas, a mefloquina é teratogênica em roedores. Estudos sugeriram um maior risco de natimortalidade com o uso de mefloquina, especialmente durante o primeiro trimestre de vida (Taylor e White, 2004). O significado desses dados tem sido debatido, mas é razoável afirmar que as evidências de segurança para o uso de mefloquina durante a gestação não são convincentes, e a mefloquina pode ser usada no caso de representar a única opção de tratamento disponível. A gestação deve ser evitada por três meses após o uso de mefloquina, por causa da prolongada meia-vida deste agente. Este fármaco é contraindicado em pacientes com história de convulsões, depressão, distúrbio bipolar e outras condições neuropsiquiátricas graves, ou reações adversas a antimaláricos quinolínicos, como a quinina, a quinidina, a halofantrina, a mefloquina e a cloroquina. A mefloquina pode combater os ataques em pacientes epiléticos. Embora este fármaco possa ser tomado com segurança 12 h após a última dose de quinina, tomar quinina logo após o uso de mefloquina pode ser muito perigoso, pois o último fármaco é eliminado muito lentamente. O tratamento feito com ou após o uso de halofantrina, ou antes que sejam decorridos 2 meses a partir da administração prévia de mefloquina, é contraindicado.

Estudos recentes não indicam que a mefloquina comprometa o desempenho de tarefas que requerem boa coordenação motora, como, por exemplo, dirigir ou operar máquinas. Apesar da recomendação contra o uso de mefloquina em pacientes cujas ocupações requerem concentração focada, destreza e função cognitiva em áreas que dependem de segurança, como ocorrem com pilotos, estudos controlados sugerem que a mefloquina não prejudica o desempenho de indivíduos que toleram bem o fármaco.

Primaquina

História. A fraca atividade anti-*Plasmodium* do cloreto de metilitionínio (azul-de-metileno), primeiramente descoberta por Ehrlich em 1891, levou ao desenvolvimento das 8-aminoquinolinas antimaláricas, das quais a primaquina foi a primeira a ser introduzida na medicina. Durante a Segunda Guerra Mundial, a busca por 8-aminoquinolinas antimaláricas mais potentes e menos tóxicas resultou no descobrimento da primaquina (Figura 49-2).

A primaquina, em contraste com outros antimaláricos, age nos estágios teciduais exoeritrocíticos dos plasmódios no fígado, de modo a prevenir e curar a malária recorrente. A notável hemólise que pode seguir-se ao tratamento com primaquina conduziu diretamente à memorável descoberta da deficiência de G6PD, o primeiro distúrbio genético associado a uma enzima. O tratamento com primaquina continua notoriamente relacionado com a hemólise. Os pacientes devem sofrer triagem para deficiência de G6PD antes que seja iniciada a terapia com este fármaco. A necessidade urgente de alternativas a esse importante fármaco resultou na avaliação de múltiplos análogos das 8-aminoquinolinas (Vale e cols., 2009). Estes incluem a tafenoquina, um composto sob avaliação clínica que é

ativo contra as formas do estágio hepático recorrentes de *P. vivax*, e as formas do estágio sanguíneo assexuado resistentes a múltiplos fármacos de *P. falciparum* (Wells e cols., 2009).

Mecanismos de ação e resistência parasitária. A primaquina atua contra os estágios hepáticos primários e latentes de *Plasmodium* sp. e previne as recaídas de infecções provocadas por *P. vivax* e *P. ovale*. Este fármaco e as outras 8-aminoquinolinas também exercem atividade gametocitocida contra o *P. falciparum* e outras espécies de *Plasmodium*. Entretanto, a primaquina é inativa contra os parasitos em seu estágio sanguíneo assexuado.

O mecanismo de ação antimalárica das 8-aminoquinolinas ainda não foi elucidado. A primaquina pode ser convertida em intermediários eletrofílicos que agem como mediadores da oxirredução. Tal atividade poderia contribuir para os efeitos antimaláricos ao gerar espécies reativas de oxigênio ou interferir no transporte de elétrons na mitocôndria no parasito (Vale e cols., 2009). Algumas cepas de *P. vivax* apresentam resistência parcial à primaquina (Baird, 2009).

Absorção, destino e excreção. A absorção da primaquina a partir do trato GI se aproxima de 100%. Após uma única dose, a concentração plasmática alcança um nível máximo em 3 h, caindo então com uma meia-vida de eliminação variável em torno de sete horas.

O volume aparente de distribuição é várias vezes o da água corporal total, devido à extensa distribuição tecidual. A primaquina se liga preferencialmente à proteína reativa de fase aguda α 1-glicoproteína, que pode alterar a distribuição do fármaco livre na dependência de sua concentração sanguínea. A primaquina é rapidamente metabolizada e apenas uma pequena fração da dose administrada é excretada como o fármaco original. É importante mencionar que a primaquina induz a CYP1A2. Portanto, deve-se ter cautela durante a administração simultânea de primaquina com fármacos que metabolizam este composto (incluindo varfarina) (Hill e cols., 2006). O principal metabólito, a carboxiprimaquina, é inativo.

Usos terapêuticos. A primaquina é usada principalmente como quimioprofilaxia terminal e cura radical das infecções por *P. vivax* e *P. ovale* (recorrentes), pela sua alta atividade contra as formas teciduais latentes (hipnozoítos) dessas espécies de *Plasmodium*. O composto é dado juntamente com um esquizotocida sanguíneo, habitualmente a cloroquina, de forma a erradicar os estágios eritrocíticos desses plasmódios e reduzir a possibilidade de emergência de resistência aos fármacos.

Para a quimioprofilaxia terminal, os regimes de primaquina devem ser iniciados antes ou imediatamente após o indivíduo deixar a área endêmica (Quadro 49-2). A cura radical das malárias por *P. vivax* ou *P. ovale* pode ser obtida quando o fármaco for administrado durante um período latente assintomático da suposta infecção (com base em uma viagem ou residência em uma região endêmica) ou durante um ataque agudo. A administração simultânea de um fármaco esquizotocida associado à primaquina é mais eficaz na cura radical do que o tratamento sequencial. Estudos limitados demonstraram eficácia na prevenção da malária por *P. falciparum* e *P. vivax* quando a primaquina é administrada como quimioprofilaxia (Taylor e White, 2004). A atividade gametocitocida da primaquina também

poderá reduzir a transmissão potencial durante o tratamento do *P. falciparum*. Entretanto, esta estratégia profilática não representa uma rotina na prática clínica. Em geral, a primaquina é bem tolerada quando administrada por até um ano.

Toxicidade e efeitos adversos. A primaquina causa poucos efeitos adversos quando administrada em doses terapêuticas habituais à maioria dos indivíduos de raça branca. Ela pode causar desconforto abdominal leve a moderado em alguns indivíduos. A administração do fármaco junto com a refeição normalmente alivia estes sintomas. Anemia leve, cianose (metemoglobinemia) e leucocitose são menos comuns. Altas doses (60-240 mg/dia) pioram os sintomas abdominais e causam certo grau de metemoglobinemia na maioria dos indivíduos. A metemoglobinemia pode ocorrer mesmo com doses habituais de primaquina e pode ser grave em indivíduos com deficiência congênita de NADH metemoglobina redutase (Coleman e Coleman, 1996). Nesses pacientes, a cloroquina e a dapsona podem sinergizar com a primaquina para produzir metemoglobinemia. Granulocitopenia e agranulocitose são complicações raras do tratamento e costumam estar associadas a *overdoses*. Outras reações adversas raras são hipertensão, arritmias e sintomas relacionados com o SNC.

Doses terapêuticas ou mais altas de primaquina podem causar hemólise aguda e anemia hemolítica em seres humanos com deficiência de G6PD (Vale e cols., 2009). Esta condição ligada ao X, decorrente de primariamente substituições de aminoácidos na enzima G6PD, afeta > 200 milhões de pessoas em todo o mundo. Mais de 400 variantes genéticas de G6PD produzem respostas variáveis ao estresse oxidativo. Aproximadamente 11% dos negros têm a variante A da G6PD, sendo, portanto, vulneráveis à hemólise causada por fármacos pró-oxidantes como a primaquina. A deficiência de G6PD é rara na América Latina, porém pode se apresentar naqueles indivíduos residentes de descendência negra. A hemólise induzida pela primaquina pode ser ainda mais grave em alguns grupos étnicos brancos, incluindo sardos, judeus sefarditas, gregos e iranianos; estas populações têm uma variante de G6PD em que duas substituições de aminoácidos comprometem tanto a estabilidade quanto a atividade da enzima. Como a sensibilidade à primaquina é herdada por um gene ligado ao X, a hemólise frequentemente apresenta gravidade intermediária nas mulheres heterozigotas que possuem duas populações de hemácias, uma normal e outra deficiente em G6PD. Devido à “penetrância variável”, estas mulheres podem ser acometidas menos frequentemente que o previsto. A primaquina é o protótipo de > 50 fármacos, incluindo as sulfonamidas antimaláricas, que causam hemólise em indivíduos deficientes em G6PD.

Precauções e contraindicações. A deficiência em G6PD deverá ser resolvida antes da administração de primaquina. Esta já foi usada com cautela em indivíduos com a forma A da deficiência de G6PD, embora os benefícios do tratamento não compensem necessariamente os riscos. O fármaco não deve ser usado em pacientes com deficiência mais grave. Se for administrada uma dose diária > 30 mg de primaquina base (> 15 mg em pacientes potencialmente sensíveis), as contagens sanguíneas deverão ser acompanhadas cuidadosamente. Os pacientes deverão ser aconselhados a ficar atentos para uma urina de coloração escura ou avermelhada, interpretada como indicação de hemólise. A primaquina não deve ser administrada em gestantes e, no tratamento de mães lactantes, deverá ser prescrita apenas quando houver certeza que seus bebês em período de amamentação apresentam níveis normais de G6PD.

A primaquina é contraindicada em pacientes agudamente acometidos de doença sistêmica caracterizada por tendência à granulocitopenia (p. ex., formas ativas de artrite reumatoide e lúpus eritematoso). A primaquina não deve ser dada a pacientes que recebem outros fármacos capazes de causar hemólise ou deprimir os elementos mielóides da medula óssea.

SULFONAMIDAS E SULFONAS

História. Logo após sua introdução na prática clínica, verificou-se que as sulfonamidas tinham atividade antimalárica, uma propriedade investigada extensamente durante a Segunda Guerra Mundial. A eficácia das sulfonas foi demonstrada no primeiro ensaio de dapsona contra o *P. falciparum*, em 1943. As sulfonamidas combinadas com a pirimetamina têm sido utilizadas para tratar a malária por *P. falciparum* resistente à cloroquina, particularmente em certas áreas da África. As sulfonamidas e as sulfonas são esquizotomicidas sanguíneos de ação lenta e mais ativos contra *P. falciparum* do que contra *P. vivax*.

Mecanismos de ação. As sulfonamidas são análogos do *p*-aminobenzoato que inibem competitivamente a diidropteroato sintase do *Plasmodium*. Estes agentes são combinados com um inibidor da diidrofolato redutase do parasito, de modo a intensificar sua ação antimalárica. A combinação “antifolato” sinérgica de sulfadoxina, uma sulfonamida de ação prolongada, com pirimetamina tem sido extensamente usada para tratar a malária. Como observado no caso da pirimetamina, a resistência à sulfadoxina apareceu rapidamente *in vivo* após a introdução deste tratamento como monoterapia.

Resistência aos fármacos. A resistência à sulfadoxina é conferida por diversas mutações pontuais no gene que codifica a diidropteroato sintase, quanto mais disseminada é a substituição Ala437Gli. Estas mutações de resistência à sulfadoxina, quando combinadas com mutações da diidrofolato redutase conferindo resistência à pirimetamina, aumentam significativamente a probabilidade de falha no tratamento sulfadoxina-pirimetamina. Estes fármacos, quando administrados de forma intermitente durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez, representam um componente rotineiro do tratamento pré-natal na África. As estratégias de tratamento preventivo intermitente também poderão beneficiar os bebês (Aponte e cols., 2009). Entretanto, existem preocupações substanciais em relação a essas estratégias no sentido de expandir o perfil de resistência à pirimetamina-sulfadoxina. Um estudo recente mostrou que um tratamento preventivo intermitente na gravidez exacerbou a inflamação placentária e elevou os níveis de parasitemia, aumentando a pressão seletiva das infecções resistentes aos fármacos (Harrington e cols., 2009). Portanto, existe uma clara necessidade de se identificar regimes de tratamentos preventivos intermitentes alternativos. Em geral, pode-se antecipar que, na ausência de novos antifolatos eficazes contra cepas existentes resistentes aos fármacos, o uso destes antimaláricos como prevenção ou tratamento continuará a diminuir.

TETRACICLINAS E OUTROS AGENTES ANTIBIÓTICOS

As tetraciclina são um grupo de agentes antibióticos inicialmente derivados do *Streptomyces*. As propriedades farmacológicas das tetraciclina serão apresentadas no Capítulo 55. Dois membros deste grupo, a tetraciclina e a doxiciclina, são úteis no tratamento da malária. Além disso, a clindamicina, uma lincosamida de ação

antibiótica (Capítulo 55), também é recomendada. Estes agentes são esquizotomicidas sanguíneos de ação lenta que podem ser utilizados isoladamente para quimiopprofilaxia a curto prazo, em áreas onde há malária resistente à cloroquina e à mefloquina (apenas a doxiciclina é recomendada para a quimiopprofilaxia da malária). Todos esses antibióticos agem *via* um mecanismo de morte retardado, que inibe a tradução de proteínas no plastídeo do parasito. Este efeito sobre os parasitos da malária se manifesta como morte da progênie dos parasitos tratados com o fármaco, levando a um aparecimento lento da atividade antimalárica (Dahl e Rosenthal, 2008). O seu modo de ação relativamente lento torna estes fármacos ineficazes como agentes isolados no tratamento da malária. Entretanto, a sua eficácia como tratamento é aumentada quando são usados como um adjuvante da quinina, quinidina ou artesunato e, neste contexto, podem ser usados para tratar a malária não complicada ou grave por *P. falciparum*. Estes antibióticos não são empregados clinicamente para eliminar a infecção do estágio hepático.

Os esquemas de administração das tetraciclina e da clindamicina estão listados nos Quadros 49-2 e 49-3. Por causa dos seus efeitos adversos sobre os ossos e os dentes, as tetraciclina não devem ser dadas a gestantes ou crianças com < 8 anos de idade. Nestes indivíduos, a clindamicina representa uma alternativa racional. As reações de fotossensibilidade ou as superinfecções induzidas por fármacos podem obrigar à interrupção do tratamento ou quimiopprofilaxia com as tetraciclina. Como antibiótico alternativo, o macrolídeo azitromicina também mostra atividade antimalárica por meio de um mecanismo de morte retardada semelhante e estará sendo submetido à posterior avaliação. Assim como a clindamicina, a azitromicina é segura para o uso em crianças jovens e gestantes.

PRINCÍPIOS E DIRETRIZES PARA QUIMIOPROFILAXIA E QUIMIOTERAPIA DA MALÁRIA

A prevenção farmacológica da malária é um desafio difícil, pois o *P. falciparum*, responsável por quase todas as mortes por malária humana, tornou-se progressivamente mais resistente aos fármacos antimaláricos disponíveis. A cloroquina foi o fármaco de escolha para a prevenção de todas as formas de malária, até que a resistência ao composto se disseminou nas últimas décadas. A cloquina permanece eficaz contra a malária causada por *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi*, a maioria das cepas de *P. vivax* e pelas cepas de *P. falciparum* sensíveis à cloroquina encontradas em algumas áreas geográficas. Entretanto, as cepas de *P. falciparum* resistentes à cloroquina agora representam a regra, e não a exceção, na maior parte das áreas endêmicas para malária, exceto no México, na América Central à oeste da zona do Canal do Panamá, no Caribe e em partes do Oriente Médio (Figura 49-3). Exceto por partes da África, existe também uma extensa superposição geográfica entre a resistência à cloroquina e a resistência à combinação pirimetamina-sulfadoxina. A malária por *P. falciparum* resistente a múltiplos fármacos é especialmente prevalente e grave no Sudeste Asiático e na Oceania. Estas infecções podem não responder adequadamente nem mesmo à mefloquina ou à quinina.

Estudos genéticos indicam que isolados de *P. falciparum* obtidos de pacientes em áreas altamente endêmicas contêm muitos clones do parasito com diferentes fenótipos de resistência aos fármacos (Druilhe e cols., 1998). Um paciente com malária grave pode ter até 10^{12} parasitos. Como mutações pontuais únicas ocorrem com uma frequência estimada de 10^{-9} , com base em estudos *in vitro* (Cooper e cols., 2002), estas mutações pontuais isoladas que conferem resistência poderão ocorrer em qualquer paciente, e as mutações pontuais duplas ocorrerão de forma casual. A maioria destas novas cepas mutantes não irá sobreviver devido à imunidade, adaptação reduzida e fatores adicionais; apesar disso, fármacos isolados ou combinações de fármacos de sucesso não deverão ser, idealmente, suscetíveis à resistência resultante das mutações pontuais isoladas. Espera-se que as mutações por amplificação gênica sejam até mais frequentes que as mutações pontuais isoladas (Nair e cols., 2008). Olhando para trás, observa-se que as décadas de uso intenso da cloroquina precederam o desenvolvimento da resistência a este agente. Este retardo se deveu provavelmente à necessidade de pelo menos quatro mutações pontuais no gene *pfprt* para conferir resistência (Valderramos e Fidock, 2006). A farmacocinética também pode ser determinante para a geração da resistência. Os fármacos que possuem uma meia-vida longa são considerados, em geral, mais propensos a serem selecionados para resistência (White, 2004).

Em nível populacional, a vitalidade dos parasitos resistentes representa outro importante parâmetro: se a mutação reduz a capacidade de sobreviver ou crescer, os parasitos terão menor probabilidade de disseminar-se. Entretanto, no caso dos antifolatos, o tratamento realmente induz a gametocitogênese, que promove a transmissão; este efeito, juntamente com outras forças (pressão seletiva intensa para o uso preventivo do fármaco; migrações de parasitos levados por humanos), pode explicar a disseminação de determinados alelos de resistência pelo Sudeste Asiático e África. Estas considerações sugerem fortemente o uso de regimes que associam dois ou mais agentes com diferentes mecanismos de ação (e, portanto, como se espera, com diferentes mecanismos de resistência) no tratamento da malária por *P. falciparum* resistente a fármacos (White, 2004). Os ACTs representam a combinação mais importante de tratamento disponível atualmente.

A seção seguinte traz uma visão geral da quimiopprofilaxia e da quimioterapia da malária. Para mais detalhes acerca de cada um dos fármacos e de suas aplicações clínicas e quimiopprofiláticas, e sobre as áreas de risco da malária, o leitor deve consultar as últimas informações disponíveis do CDC (www.cdc.gov/travel/travel). É possível obter, 24 h por dia, consultoria e aconselhamento de emergência sobre o tratamento com o encarregado de plantão, na Divisão de Doenças Parasitárias dos CDCs.

As recomendações atuais dos CDCs para os fármacos e regimes de dosagens usados na quimiopprofilaxia e tratamento da malária em indivíduos não imunes são mostrados nos Quadros 49-2 e 49-3. Estes irão sofrer mudanças e deverão servir apenas como normas gerais para serem apropriadamente modificados de acordo com o estado e o habitat do paciente, a origem geográfica, as espécies e o perfil de resistência aos fármacos dos parasitos infectantes e os agentes utilizados para a prevenção da malária.

É importante saber que os fármacos não devem substituir as medidas simples e baratas de prevenção da malária. Os indivíduos que visitam as áreas malarígenas

devem tomar medidas apropriadas para prevenir picadas de mosquitos. Uma destas medidas é evitar a exposição a mosquitos nos crepúsculos matutinos e vespertinos, que são geralmente as ocasiões em que mais se alimentam. Outras incluem o uso de repelentes de insetos contendo pelo menos 30% de *N,N*'-dietilmetatoluamida (DEET) e dormir em quartos bem protegidos por telas, ou sob mosquiteiros de cama impregnados com inseticida à base de piretrina, como a permetrina (Kain e Jong, 2003).

Quimioprofilaxia da malária. Os regimes para a quimioprofilaxia da malária incluem primariamente três fármacos: atovaquona-proguanila e doxiciclina, que podem ser usados em todas as áreas, e mefloquina, que poderá ser empregada nas áreas de malária sensível a este fármaco. Outras opções disponíveis são a cloroquina ou a hidroxicloroquina (porém o seu uso é restrito às poucas áreas que apresentam malária sensível à cloroquina) e a primaquina (para o caso de viagens de curta duração para áreas com *P. vivax* principalmente).

Em geral, a administração deve ser iniciada antes da exposição, idealmente antes que o viajante deixe o seu país de origem, de forma a estabelecer níveis sanguíneos terapêuticos e para que se possam detectar sinais e sintomas precoces de intolerância, permitindo que o regime possa ser modificado antes da partida. Como descrito, a duração da administração pós-exposição é ditada pelo espectro de ação do fármaco (Quadro 49-1).

Nas poucas áreas onde existem cepas de *P. falciparum* sensíveis à cloroquina, este fármaco ainda é adequado para a quimioprofilaxia. Ele também continua sendo o fármaco de escolha para a quimioprofilaxia e o controle das infecções decorrentes de *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* e *P. knowlesi*. Em áreas onde a malária resistente à cloroquina é endêmica, a mefloquina e a atovaquona-proguanila são os regimes de escolha para a quimioprofilaxia. Há

mais experiência com a mefloquina e mais evidências de sua eficácia contra o *P. vivax*, uma consideração importante em áreas onde essa espécie coexiste com o *P. falciparum*. Entretanto, há mais contraindicações ao uso de mefloquina e talvez maior toxicidade do que para regimes alternativos. A doxiciclina é um agente quimioprolático alternativo. Nos casos em que a mefloquina, a atovaquona-proguanila e a doxiciclina são contraindicadas, a primaquina é uma possibilidade para a quimioprofilaxia. A primaquina, tal como a atovaquona-proguanila, é ativa contra os estágios hepáticos e pode ser interrompida logo que o paciente abandona a área endêmica. As tentativas de cura radical da malária por *P. vivax* com primaquina devem ser postergadas até que o paciente deixe a área endêmica.

Para a quimioprofilaxia no caso de viagens de longa duração, a cloroquina é segura nas doses utilizadas, porém recomendam-se exames anuais da retina e existe a indicação de uma dose final limite para a quimioprofilaxia com cloroquina, devido à toxicidade ocular (Tehrani e cols., 2008). A mefloquina e a doxiciclina são bem toleradas. A mefloquina é o fármaco mais bem documentado para ser usado em caso de viagens de longa duração, pois quando bem tolerada, pode ser usada por períodos prolongados. A combinação atovaquona-proguanila tem sido acompanhada em até 20 semanas, mas provavelmente deverá ser aceitável por anos, com base na experiência de seus componentes individuais.

O diagnóstico de malária deve ser considerado no caso de pacientes que apresentam estado febril agudo após retornar de uma região endêmica para a malária (Quadro 49-5). Em caso positivo, a doença deverá ser considerada uma emergência médica, especialmente em indivíduos vulneráveis, como viajantes não imunes, gestantes e crianças pequenas. A malária grave por P. falciparum é tão aguda quanto qualquer outra doença potencialmente fatal e requer atenção íntima e tratamento agressivo. Uma estratégia racional e organizada

Quadro 49-5

Crítérios para o diagnóstico da malária

Sinais e sintomas consistentes com a malária, incluindo febre, calafrios, dor de cabeça, critérios para malária ± grave (abaixo), *mais* Demonstração da presença de parasitos da malária:

- Exame por microscopia óptica de esfregaço fino ou espesso corado
- Teste diagnóstico rápido
- Testes com base em aspectos moleculares ou biofísicos

Crítérios para o Diagnóstico da Malária Grave^a

Prostração	Icterícia
Consciência alterada/coma	Anemia grave
Desconforto respiratório (respiração acidótica)	Insuficiência renal aguda
Convulsões múltiplas	Coagulação intravascular disseminada
Choque circulatório	Acidose
Edema pulmonar	Hemoglobinúria
Síndrome da distrição respiratória do adulto	Parasitemia > 5%
Hemorragia anormal	

^aAdaptado de: *Controle da Malária Grave* da OMS (Organização Mundial de Saúde) (2000), http://malaria.who.int/docs/hbsm_toc.htm, acesso em 12 de janeiro, 2010; e *Normas para o Tratamento da Malária* da OMS (2006), www.who.int/malaria/docs/TreatmentGuidelines2006.pdf, acesso em 12 de janeiro, 2010.

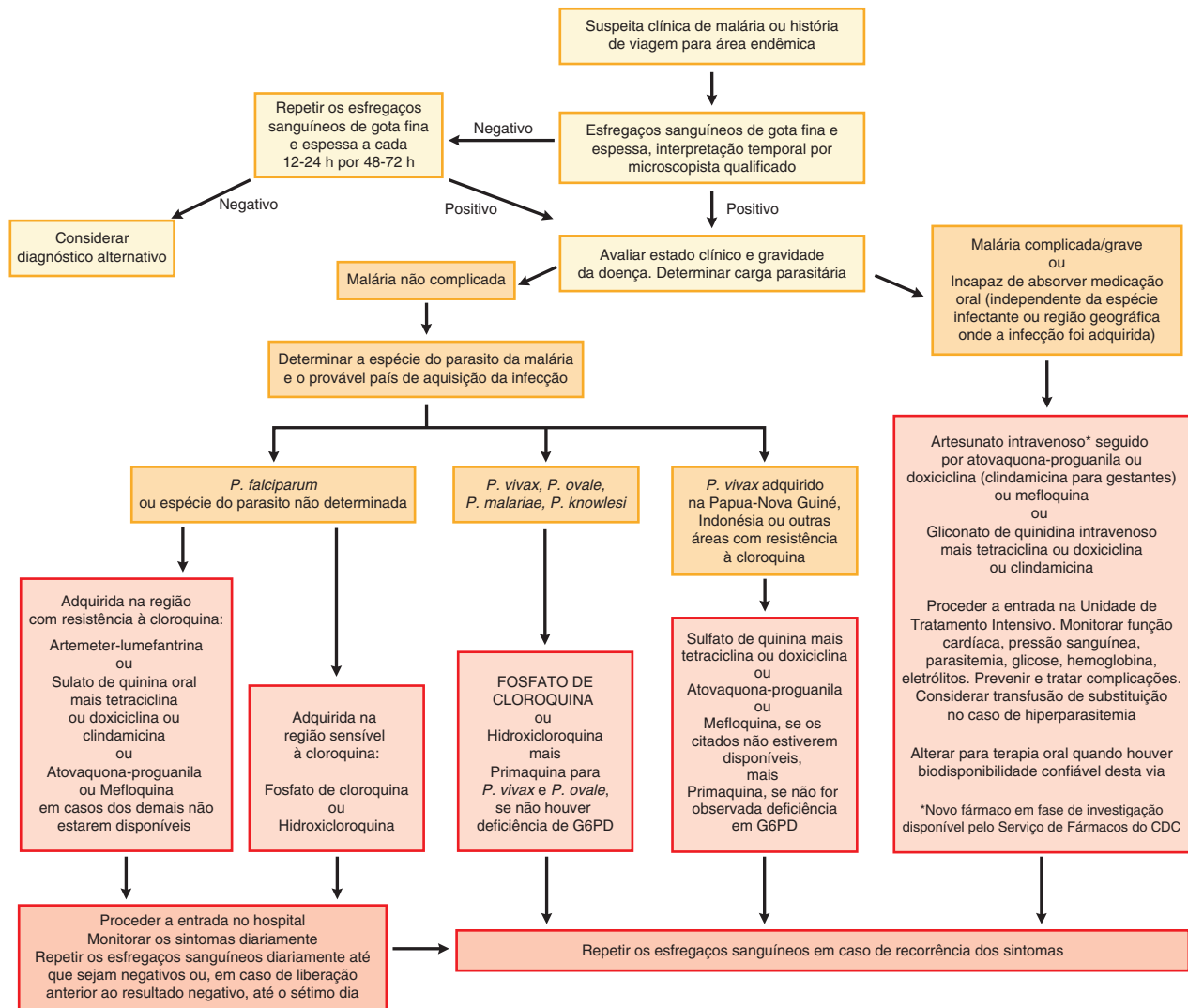


Figura 49-4 Estratégia para o tratamento da malária. Atovaquona-proguanila, mefloquina, artemeter-lumefantrina, tetraciclina e doxiciclina não são indicados durante a gravidez. A tetraciclina e a doxiciclina não são indicadas para crianças com < 8 anos de idade. G6PG, glicose-6-fosfato desidrogenase. (Adaptada de Griffith KS, Lewis LS, Mali S, Parise ME. *Treatment of malaria in the United States: A systematic review*. JAMA, 297(20):2264-77, 2007, com permissão da Associação Médica Americana © 2007. Todos os direitos reservados.)

para o diagnóstico, a identificação do parasito e o tratamento apropriado é crucial (ver Figura 49-4). O tratamento com um esquizotônico de ação rápida deve ser prontamente instituído se a história de viagem ou os achados clínicos levantarem a suspeita de malária por *P. falciparum*. Em tais pacientes, não se deve esperar por um diagnóstico parasitológico definitivo para dar início à terapia, pois seu estado clínico pode deteriorar rapidamente. Além do mais, a apresentação clínica pode ser atípica e, nos estágios iniciais dessa infecção, as gotas espessas podem não revelar os parasitos da malária.

As orientações para o tratamento da malária nos EUA são fornecidas pelo CDC e são mostradas no Quadro 49-3. A Figura 49-4 apresenta uma visão da estratégia geral para o tratamento da malária nos EUA.

Tratamento da malária não complicada. A cloroquina é o fármaco de escolha para os *P. ovale*, *P. malariae*, *P.*

knowlesi, cepas de *P. vivax* e *P. falciparum* sensíveis à cloroquina. Para as infecções por *P. vivax* e *P. ovale*, deve-se adicionar um curso de duas semanas de primaquina para erradicar os hipnozoítos que possam permanecer dormentes no fígado e, dessa forma, impedir a recorrência. Alguns pacientes com infecção por *P. vivax* poderão necessitar de mais de um curso de primaquina para obter cura radical. A primaquina não deverá ser administrada em pacientes com deficiência de G6PD ou em gestantes. A via oral deverá ser usada sempre que possível. Os pacientes devem exibir, 48-72 h após o início do tratamento, melhora clínica notável (especialmente o desaparecimento da febre) e decréscimo substancial da parasitemia, que é monitorada por exames de gotas finas e espessas diárias. Sob administração controlada do tratamento, a ausência de tal resposta ou a incapacidade de depurar as formas assexuadas dos parasitos do sangue em sete dias sugere a presença de resistência ao fármaco (exceto para atovaquona-proguanila).

Para a classificação clínica da resistência ao fármaco, ver Bloland (2001). Em situações endêmicas, a recorrência de episódios clínicos ou parasitemia assintomática de *P. falciparum* após tratamento apropriado também poderá ser decorrente de reinfecção.

Para os casos de malária não complicada causada por *P. falciparum* resistente à cloroquina (seja pela história de viagem, seja pela ausência de resposta à cloroquina), ou por uma espécie não identificada, estão disponíveis quatro opções de tratamento:

- Artemeter-lumefantrina
- Atovaquona-proguanila
- Quinina oral administrada em conjunto com outros esquizotomicidas sanguíneos eficazes, porém de ação mais lenta, como as tetraciclina (preferencialmente a doxiciclina) ou a clindamicina
- Mefloquina

A via oral de administração do fármaco é a preferida, porém as preparações intravenosas podem ser administradas até que a medicação oral não possa ser ingerida. A malária causada por *P. vivax* resistente à cloroquina pode ser tratada pela mefloquina, atovaquona-proguanila ou quinina (mais tetraciclina), todas combinadas com um curso de primaquina.

Tratamento da malária grave. No caso de malária grave (ver Quadro 49-5 para os critérios diagnósticos), independente da região aonde a infecção foi adquirida, os tratamentos recomendados se baseiam na administração intravenosa de artesunato ou quinidina mais um segundo fármaco (Figura 49-4). O artesunato, atualmente disponível nos EUA a partir do CDC sob um protocolo investigacional de fármaco novo, deverá ser seguido pela combinação atovaquona-proguanila, clindamicina ou mefloquina. A quinidina pode substituir a quinina (não mais disponível) e ser combinada com a doxiciclina, tetraciclina ou clindamicina (revisto por Griffith e cols., 2007). A transfusão de substituição poderá ter valor adicional na malária grave por *P. falciparum* com altos níveis de parasitemia (Griffith e cols., 2007; Miller e cols., 1989).

Crianças e gestantes são os indivíduos mais suscetíveis à malária grave. Com ajustes apropriados das dosagens e medidas de precaução, o tratamento das crianças é geralmente o mesmo empregado para os adultos (a dose pediátrica nunca deverá exceder a dose do adulto). Entretanto, as tetraciclina não devem ser administradas a crianças com < 8 anos de idade, exceto em uma emergência, e a combinação atovaquona-proguanila só foi aprovada, como tratamento, para crianças com peso superior a 5 kg (para informação atual, ver o *site* da CDC e Boggild e cols., 2007).

Quimioprofilaxia e tratamento durante a gravidez. As gestantes devem ser enfaticamente aconselhadas a, se possível, não viajar para áreas endêmicas (Freedman, 2008). A quimioprofilaxia é complexa durante a

gravidez, e as mulheres devem avaliar, juntamente com uma equipe médica experiente, os benefícios e os riscos das diferentes estratégias em relação à sua situação particular. A malária grave durante a gravidez deverá ser tratada com administração intravenosa de antimaláricos de acordo com as normas gerais para a malária grave, levando em consideração os fármacos que devem ser evitados durante a gravidez.

Entre os tratamentos antimaláricos disponíveis nos EUA, vários não devem ser usados durante a gravidez, devido à falta de dados formais de segurança suficientes (antifolatos, atovaquona-proguanila e artemeter-lumefantrina) ou de riscos potenciais conhecidos para o feto (tetraciclina, doxiciclina, primaquina e mefloquina). O tratamento recomendado da malária não complicada durante a gravidez se baseia na cloroquina, em áreas com parasitos sensíveis a este fármaco e na quinina, sozinha (nas infecções por *P. vivax*) ou em combinação com a clindamicina (nas infecções por *P. falciparum*), em áreas com parasitos resistentes à cloroquina. Devem-se tomar os cuidados apropriados na administração da quinina, devido à frequência da hipoglicemia como uma reação adversa em gestantes. As pacientes grávidas com infecções por *P. vivax* e *P. ovale* deverão ser mantidas em quimioprofilaxia com cloroquina até o parto. Em seguida e após a verificação de que a paciente não apresenta deficiência de G6PD, deverá se iniciar o tratamento com primaquina para erradicar os hipnozoítos. As combinações atovaquona-proguanila e artemeter-lumefantrina não são indicadas, devido à falta de dados a respeito de sua segurança; a mefloquina também não é indicada devido a uma possível associação a um risco elevado de natimorto. Entretanto, se os tratamentos recomendados não estiverem disponíveis, estas opções alternativas deverão ser consideradas após a análise dos benefícios e riscos potenciais para o feto.

Um estudo recente mostrou melhores progressos quando as gestantes foram tratadas com artesunato-atovaquona-proguanila do que durante o tratamento com a quinina; entretanto, os dados de segurança adequados para o feto em desenvolvimento são insuficientes (para revisão, ver Dellicour e cols., 2007). Recentemente, outro ensaio clínico mostrou que um regime padrão de seis doses orais de artemeter-lumefantrina foi bem tolerado e seguro para gestantes com malária *falciparum* não complicada, porém a eficácia foi inferior à monoterapia com artesunato por sete dias e foi insatisfatório para o desenvolvimento geral ao longo da fronteira tailandesa com o Camboja, resultando provavelmente das baixas concentrações de fármacos no final da gravidez (McGready e cols., 2008). O uso de fármacos antimaláricos na gravidez foi bem revisado (Ward e cols., (2007).

Em mães lactantes, o tratamento com a maioria dos compostos é aceitável, embora a cloroquina e a hidroxiclороquina sejam os agentes preferidos. O uso de atovaquona-proguanila não é recomendado, a menos que os bebês lactentes pesem > 5 kg. O bebê lactente deve ser examinado para se assegurar que tenha um nível normal de G6PD antes do uso de primaquina (Schlagenhauf e Petersen, 2008).

Novos alvos, novos fármacos

No contexto da evolução da resistência aos fármacos e da necessidade de se aumentar o seu tempo de vida útil pelo uso de terapias combinadas, novos e potentes fármacos antimaláricos deverão ser urgentemente desenvolvidos. A pesquisa de ponta da malária inclui compostos derivados dos antimaláricos conhecidos, por meio da modificação de sua estrutura química (com a intenção de reter atividade contra os alvos originais), fármacos previamente desenvolvidos para outros organismos ou doenças infecciosas (e que

provavelmente atuem no mesmo alvo no *Plasmodium*) ou inibidores de novos alvos (explorando diferenças na biologia do hospedeiro e parasito). Esta nova estratégia para o descobrimento de fármacos se beneficia dos projetos de sequenciamento genômico das diferentes espécies de *Plasmodium* e do hospedeiro humano. As perspectivas na quimioterapia da malária (incluindo novos alvos dos fármacos e fármacos antimaláricos em fases de descobrimento, pré-clínico e clínico) têm sido recente e extensamente discutidas (Biot e Chibale, 2006; de Beer e cols., 2009; Gardiner e cols., 2009; Olliaro e Wells, 2009; Wells e cols., 2009).

Entre os novos fármacos antimaláricos em fase de desenvolvimento clínico, dois notáveis exemplos atuam em novas vias metabólicas:

1. *TE3*, um pró-fármaco de um bis-amônio composto que atua sobre o metabolismo lipídico através da inibição da síntese *de novo* de fosfatidilcolina, combinada com uma possível atividade sobre a detoxificação do heme. Esta nova classe de compostos mostrou potente atividade antimalárica *in vivo* no modelo de primata *Aotus* e não apresentou resistência cruzada *in vitro* com antimaláricos conhecidos.
2. *Fosmidomicina*, que inibe a 1-desoxi-D-xilulose-5-fosfato reductoisomerase na via de síntese isoprenoide independente do mevalonato no apicoplasto (Wiesner e Jomaa, 2007). O apicoplasto, uma organela do parasito especializada que teve origem nas algas, parece ser importante para a biossíntese dos lipídeos e do heme e representa um importante foco para os atuais esforços de desenvolvimento de fármacos (Wiesner e cols., 2008). A fosmidomicina foi inicialmente desenvolvida como um fármaco antibacteriano, porém se mostrou eficaz em combinação com a clindamicina ou azitromicina, contra a malária por *P. falciparum*.

Uma lista inesgotável de alvos moleculares sob atual investigação experimental ou clínica inclui dois alvos de fármacos antimaláricos clinicamente validados (diidrofolato redutase e complexo citocromo-bc1), cujos inibidores estão sendo desenvolvidos para combater a resistência existente (esta estratégia também está sendo explorada para derivar novas 4-aminoquinilinas e aminoálcoois) e uma série de novos alvos experimentais de fármacos antimaláricos: diidro-orotato desidrogenase (envolvida na síntese de pirimidina), purina nucleosídeo fosforilase (síntese de nucleotídeos), adenosina desaminase (regulação dos reservatórios intracelulares de nucleosídeos), proteases semelhantes à subtilisina (saída dos eritrócitos), proteinocinasas (transdução de sinal) e biossíntese de ácidos graxos (síntese de lipídeos no apicoplasto). A base racional aplicada nestes alvos para o desenvolvimento de fármacos antimaláricos pode ser encontrado nas revisões citadas.

RESUMO CLÍNICO

Os agentes disponíveis para o tratamento da malária aguda por *Plasmodium falciparum* nos EUA estão se expandindo além das quinolinas previamente utilizadas (cloroquina, quinina/quinidina, mefloquina) com ou sem a combinação com a doxiciclina e a clindamicina, para incluir a atovaquona-proguanila e os derivados da artemisinina: artemeter mais lumefantrina aprovados para o uso por via oral e o artesunato intravenoso (disponível no CDC sob um protocolo IND). A mefloquina não é mais considerada como terapia de primeira linha para o tratamento de qualquer forma de malária nos EUA, devido

aos efeitos adversos nas doses mais elevadas e à disponibilidade de alternativas mais bem toleradas. A combinação sulfadoxina-pirimetamina não é mais confiável, devido à disseminação da resistência e à diminuição de sua eficácia. A resistência à cloroquina deve ser presumida para o *P. falciparum*, originário de qualquer outro lugar diferente do México, América Central e Caribe. A resistência à mefloquina é provavelmente encontrada nas infecções por *P. falciparum* originários de áreas fronteiriças ao longo da Tailândia e em infecções de origens geográficas semelhantes.

A cloroquina é o fármaco preferido para as infecções por *P. vivax* originárias da maior parte das regiões geográficas, com exceção da Papua-Nova Guiné e Indonésia, onde a resistência é prevalente. A terapia radical com primaquina é recomendada para erradicar a infecção latente para ambos os *P. vivax* e *P. ovale*, após a confirmação dos níveis normais de G6PD nos eritrócitos. A primaquina é mais eficaz quando administrada simultaneamente à terapia indicada para a malária aguda, embora o *P. vivax* em algumas regiões pareça necessitar de doses mais altas ou prolongadas para minimizar o risco de recorrência.

As quinolinas de ação prolongada (cloroquina e mefloquina) são usadas para a quimioprofilaxia da malária, embora apresentem utilidade limitada em áreas geográficas específicas devido à resistência aos fármacos. Por apresentar um melhor perfil em relação aos efeitos colaterais, a combinação atovaquona-proguanila geralmente é preferida. A doxiciclina permanece como uma opção viável para a quimioprofilaxia da malária, particularmente em viagens de longa duração para as regiões endêmicas para a malária, onde esteja presente a resistência à mefloquina. Gestantes deverão evitar viagens para as regiões endêmicas para malária. Se a viagem não puder ser evitada e o risco de se contrair malária for considerado maior do que o risco dos efeitos adversos sobre o feto, a cloroquina e a mefloquina serão os fármacos de escolha.

A combinação atovaquona-proguanila é atualmente o único fármaco recomendado para o autotratamento presuntivo da malária.

BIBLIOGRAFIA

- Aponte JJ, Schellenberg D, Egan A, *et al.* Efficacy and safety of intermittent preventive treatment with sulfadoxinepyrimethamine for malaria in African infants: A pooled analysis of six randomised, placebo-controlled trials. *Lancet*, **2009**, 374:1533–1542.
- Baird JK. Resistance to therapies for infection by *Plasmodium vivax*. *Clin Microbiol Rev*, **2009**, 22:508–534.
- Bateman DN, Dyson EH. Quinine toxicity. *Adverse Drug React Acute Poisoning Rev*, **1986**, 5:215–233.
- Biot C, Chibale K. Novel approaches to antimalarial drug discovery. *Infect Disord Drug Targets*, **2006**, 6:173–204.
- Bloland PB. Drug resistance in malaria, WHO/CSR, 2001. Available at: <http://www.who.int/csr/resources/publications/drugresist/malaria.pdf>. Accessed January 12, 2010.

- Boggild AK, Parise ME, Lewis LS, Kain KC. Atovaquone-proguanil: Report from the CDC expert meeting on malaria chemoprophylaxis (II). *Am J Trop Med Hyg*, **2007**, 76: 208–223.
- Bray PG, Ward SA, O'Neill PM. Quinolines and artemisinin: Chemistry, biology and history. *Curr Top Microbiol Immunol*, **2005**, 295:3–38.
- Checchi F, Piola P, Fogg C, *et al*. Supervised versus unsupervised antimalarial treatment with six-dose artemetherlumefantrine: Pharmacokinetic and dosage-related findings from a clinical trial in Uganda. *Malar J*, **2006**, 5:59.
- Chen LH, Wilson ME, Schlagenhauf P. Prevention of malaria in long-term travelers. *JAMA*, **2006**, 296:2234–2244.
- Coleman MD, Coleman NA. Drug-induced methaemoglobinemia. Treatment issues. *Drug Saf*, **1996**, 14:394–405.
- Cooper RA, Ferdig MT, Su XZ, *et al*. Alternative mutations at position 76 of the vacuolar transmembrane protein PfCRT are associated with chloroquine resistance and unique stereospecific quinine and quinidine responses in *Plasmodium falciparum*. *Mol Pharmacol*, **2002**, 61:35–42.
- Cox-Singh J, Davis TM, Lee KS, *et al*. *Plasmodium knowlesi* malaria in humans is widely distributed and potentially life threatening. *Clin Infect Dis*, **2008**, 46:165–171.
- Dahl EL, Rosenthal PJ. Apicoplast translation, transcription and genome replication: Targets for antimalarial antibiotics. *Trends Parasitol*, **2008**, 24:279–284.
- Davis TM, Karunajeewa HA, Ilett KF. Artemisinin-based combination therapies for uncomplicated malaria. *Med J Aust*, **2005**, 182:181–185.
- de Beer TA, Wells GA, Burger PB, *et al*. Antimalarial drug discovery: In silico structural biology and rational drug design. *Infect Disord Drug Targets*, **2009**, 9:304–318.
- Dellicour S, Hall S, Chandramohan D, Greenwood B. The safety of artemisinins during pregnancy: A pressing question. *Malar J*, **2007**, 6:15.
- Dondorp AM, Nosten F, Yi P, *et al*. Artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. *N Engl J Med*, **2009**, 361: 455–467.
- Druilhe P, Daubersies P, Patarapotikul J, *et al*. A primary malarial infection is composed of a very wide range of genetically diverse but related parasites. *J Clin Invest*, **1998**, 101: 2008–2016.
- Ducharme J, Farinotti R. Clinical pharmacokinetics and metabolism of chloroquine. Focus on recent advancements. *Clin Pharmacokinet*, **1996**, 31:257–274.
- Duraisingh MT, Cowman AF. Contribution of the *pfmdr1* gene to antimalarial drug-resistance. *Acta Trop*, **2005**, 94:181–190.
- Eastman RT, Fidock DA. Artemisinin-based combination therapies: A vital tool in efforts to eliminate malaria. *Nat Rev Microbiol*, **2009**, 7:864–874.
- Estes ML, Ewing-Wilson D, Chou SM, *et al*. Chloroquine neuromyotoxicity. Clinical and pathologic perspective. *Am J Med*, **1987**, 82:447–455.
- Fidock DA, Nomura T, Talley AK, *et al*. Mutations in the *P. falciparum* digestive vacuole transmembrane protein PfCRT and evidence for their role in chloroquine resistance. *Mol Cell*, **2000**, 6:861–871.
- Fidock DA, Wellems TE. Transformation with human dihydrofolate reductase renders malaria parasites insensitive to WR99210 but does not affect the intrinsic activity of proguanil. *Proc Natl Acad Sci USA*, **1997**, 94:10931–10936.
- Fitch, CD. Chloroquine resistance in malaria: A deficiency of chloroquine binding. *Proc Natl Acad Sci USA*, **1969**, 64:1181–1187.
- Fivelman QL, Adagu IS, Warhurst DC. Modified fixed-ratio isobologram method for studying *in vitro* interactions between atovaquone and proguanil or dihydroartemisinin against drug-resistant strains of *Plasmodium falciparum*. *Antimicrob Agents Chemother*, **2004**, 48:4097–4102.
- Freedman DO. Clinical practice. Malaria prevention in short-term travelers. *N Engl J Med*, **2008**, 359:603–612.
- Gardiner DL, Skinner-Adams TS, Brown CL, *et al*. *Plasmodium falciparum*: New molecular targets with potential for antimalarial drug development. *Expert Rev Anti Infect Ther*, **2009**, 7:1087–1098.
- Gasasira AF, Kamya MR, Achan J, *et al*. High risk of neutropenia in HIV-infected children following treatment with artesunate plus amodiaquine for uncomplicated malaria in Uganda. *Clin Infect Dis*, **2008**, 46:985–991.
- German PI, Aweeka FT. Clinical pharmacology of artemisinin-based combination therapies. *Clin Pharmacokinet*, **2008**, 47:91–102.
- Ginsburg H, Golenser J. Glutathione is involved in the antimalarial action of chloroquine and its modulation affects drug sensitivity of human and murine species of *Plasmodium*. *Redox Rep*, **2003**, 8:276–279.
- Goldberg DE. Hemoglobin degradation. *Curr Top Microbiol Immunol*, **2005**, 295:275–291.
- Golenser J, Waknine JH, Krugliak M, *et al*. Current perspectives on the mechanism of action of artemisinins. *Int J Parasitol*, **2006**, 36:1427–1441.
- Gregson A, Plowe CV. Mechanisms of resistance of malaria parasites to antifolates. *Pharmacol Rev*, **2005**, 57:117–145.
- Griffith KS, Lewis LS, Mali S, Parise ME. Treatment of malaria in the United States: A systematic review. *JAMA*, **2007**, 297: 2264–2277.
- Harrington WE, Mutabingwa TK, Muehlenbachs A, *et al*. Competitive facilitation of drug-resistant *Plasmodium falciparum* malaria parasites in pregnant women who receive preventive treatment. *Proc Natl Acad Sci USA*, **2009**, 106: 9027–9032.
- Hayton K, Su XZ. Drug resistance and genetic mapping in *Plasmodium falciparum*. *Curr Genet*, **2008**, 54:223–239.
- Hellgren U, Berggren-Palme I, Bergqvist Y, Jerling M. Enantioselective pharmacokinetics of mefloquine during long-term intake of the prophylactic dose. *Br J Clin Pharmacol*, **1997**, 44:119–124.
- Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med*, **2000**, 343:1608–1614.
- Hill DR, Baird JK, Parise ME, *et al*. Primaquine: Report from CDC expert meeting on malaria chemoprophylaxis I. *Am J Trop Med Hyg*, **2006**, 75:402–415.
- Hyde JE. Targeting purine and pyrimidine metabolism in human apicomplexan parasites. *Curr Drug Targets*, **2007**, 8:31–47.
- Kain KC, Jong EC. Malaria prevention. In: *Malaria Prevention* (Jong E.C., McMullen R., eds.), Saunders, Philadelphia, **2003**, 52–74.
- Kamchonwongpaisan S, Quarrell R, Charoensetukul N, *et al*. Inhibitors of multiple mutants of *Plasmodium falciparum* dihydrofolate reductase and their antimalarial activities. *J Med Chem*, **2004**, 47:673–680.
- Kessl JJ, Meshnick SR, Trumppower BL. Modeling the molecular basis of atovaquone resistance in parasites and pathogenic fungi. *Trends Parasitol*, **2007**, 23:494–501.
- Krishna S, White, NJ. Pharmacokinetics of quinine, chloroquine and amodiaquine. Clinical implications. *Clin Pharmacokinet*, **1996**, 30:263–299.
- Lacy MD, Maguire JD, Barcus MJ, *et al*. Atovaquone/proguanil therapy for *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* malaria in Indonesians who lack clinical immunity. *Clin Infect Dis*, **2002**, 35:e92–95.
- Ling J, Baird JK, Fryauff DJ, *et al*. Randomized, placebo-controlled trial of atovaquone/proguanil for the prevention of *Plasmodium falciparum* or *Plasmodium vivax* malaria among migrants to Papua, Indonesia. *Clin Infect Dis*, **2002**, 35:825–833.
- Looreesuwan S, Chulay JD, Canfield CJ, Hutchinson DB. Malarone (atovaquone and proguanil hydrochloride): A review

- of its clinical development for treatment of malaria. Malarone Clinical Trials Study Group. *Am J Trop Med Hyg*, **1999**, *60*:533–541.
- Lozovsky ER, Chookajorn T, Brown KM, *et al*. Stepwise acquisition of pyrimethamine resistance in the malaria parasite. *Proc Natl Acad Sci USA*, **2009**, *106*:12025–12030.
- Martin RE, Marchetti RV, Cowan AI, *et al*. Chloroquine transport via the malaria parasite's chloroquine resistance transporter. *Science*, **2009**, *325*:1680–1682.
- McGready R, Tan SO, Ashley EA, *et al*. A randomised controlled trial of artemether-lumefantrine versus artesunate for uncomplicated *Plasmodium falciparum* treatment in pregnancy. *PLoS Med*, **2008**, *5*:e253.
- Medhi B, Patyar S, Rao RS, *et al*. Pharmacokinetic and toxicological profile of artemisinin compounds: An update. *Pharmacology*, **2009**, *84*:323–332.
- Ménard D, Barnadas C, Bouchier C, *et al*. *Plasmodium vivax* clinical malaria is commonly observed in Duffy-negative Malagasy people. *Proc Natl Acad Sci*, **2010**, *107*:5967–5971.
- Miller KD, Greenberg AE, Campbell CC. Treatment of severe malaria in the United States with a continuous infusion of quinidine gluconate and exchange transfusion. *N Engl J Med*, **1989**, *321*:65–70.
- Musset L, Bouchaud O, Matheron S, *et al*. Clinical atovaquone-proguanil resistance of *Plasmodium falciparum* associated with cytochrome b codon 268 mutations. *Microbes Infect*, **2006**, *8*:2599–2604.
- Nair S, Miller B, Barends M, *et al*. Adaptive copy number evolution in malaria parasites. *PLoS Genet*, **2008**, *4*:e1000243.
- Nkrumah LJ, Riegelhaupt PM, Moura P, *et al*. Probing the multifactorial basis of *Plasmodium falciparum* quinine resistance: Evidence for a strain-specific contribution of the sodium-proton exchanger PfNHE. *Mol Biochem Parasitol*, **2009**, *165*: 122–131.
- Olliaro P, Mussano P. Amodiaquine for treating malaria. *Cochrane Database Syst Rev*, **2003**, CD000016.
- Olliaro P, Wells TN. The global portfolio of new antimalarial medicines under development. *Clin Pharmacol Ther*, **2009**, *85*:584–595.
- Painter HJ, Morrissey JM, Mather MW, Vaidya AB. Specific role of mitochondrial electron transport in blood-stage *Plasmodium falciparum*. *Nature*, **2007**, *446*:88–91.
- Peterson DS, Milhous WK, Welles TE. Molecular basis of differential resistance to cycloguanil and pyrimethamine in *Plasmodium falciparum* malaria. *Proc Natl Acad Sci USA*, **1990**, *87*:3018–3022.
- Price RN, Douglas NM, Anstey NM. New developments in *Plasmodium vivax* malaria: Severe disease and the rise of chloroquine resistance. *Curr Opin Infect Dis*, **2009**, *22*:430–435.
- Price RN, Uhlemann A-C, Brockman A, *et al*. Mefloquine resistance in *Plasmodium falciparum* and increased *pfmdr1* gene copy number. *Lancet*, **2004**, *364*:438–447.
- Raj DK, Mu J, Jiang H, *et al*. Disruption of a *Plasmodium falciparum* multidrug resistance-associated protein (PfMRP) alters its fitness and transport of antimalarial drugs and glutathione. *J Biol Chem*, **2009**, *284*:7687–7696.
- Rennie IG. Clinically important ocular reactions to systemic drug therapy. *Drug Saf*, **1993**, *9*:196–211.
- Rohrbach P, Sanchez CP, Hayton K, *et al*. Genetic linkage of *pfmdr1* with food vacuolar solute import in *Plasmodium falciparum*. *EMBO J*, **2006**, *25*:3000–3011.
- Rose GW, Suh KN, Kain KC, *et al*. Atovaquone-proguanil resistance in imported *falciparum* malaria in a young child. *Pediatr Infect Dis J*, **2008**, *27*:567–569.
- Rosenthal PJ. Artesunate for the treatment of severe *falciparum* malaria. *N Engl J Med*, **2008**, *358*:1829–1836.
- Sanchez CP, Rohrbach P, McLean JE, *et al*. Differences in trans-stimulated chloroquine efflux kinetics are linked to PfCRT in *Plasmodium falciparum*. *Mol Microbiol*, **2007**, *64*:407–420.
- Schlagenhauf P, Petersen E. Malaria chemoprophylaxis: Strategies for risk groups. *Clin Microbiol Rev*, **2008**, *21*:466–472.
- Schlitzter M. Malaria chemotherapeutics part I: History of antimalarial drug development, currently used therapeutics, and drugs in clinical development. *Chem Med Chem*, **2007**, *2*:944–986.
- Sidhu AB, Verdier-Pinard D, Fidock DA. Chloroquine resistance in *Plasmodium falciparum* malaria parasites conferred by *pfprt* mutations. *Science*, **2002**, *298*:210–213.
- Sidhu ABS, Valderramos SG, Fidock DA. *pfmdr1* mutations contribute to quinine resistance and enhance mefloquine and artemisinin sensitivity in *Plasmodium falciparum*. *Mol Microbiol*, **2005**, *57*:913–926.
- Sinclair D, Zani B, Donegan S, *et al*. Artemisinin-based combination therapy for treating uncomplicated malaria. *Cochrane Database Syst Rev*, **2009**, CD007483.
- Sisowath C, Petersen I, Veiga MI, *et al*. *In vivo* selection of *Plasmodium falciparum* parasites carrying the chloroquine-susceptible *pfprt* K76 allele after treatment with artemetherlumefantrine in Africa. *J Infect Dis*, **2009**, *199*:750–757.
- Srivastava IK, Morrissey JM, Darrouzet E, *et al*. Resistance mutations reveal the atovaquone-binding domain of cytochrome b in malaria parasites. *Mol Microbiol*, **1999**, *33*:704–711.
- Sullivan DJ Jr, Matile H, Ridley RG, Goldberg DE. A common mechanism for blockade of heme polymerization by antimalarial quinolines. *J Biol Chem*, **1998**, *273*:31103–31107.
- Taylor WR, White NJ. Antimalarial drug toxicity: A review. *Drug Saf*, **2004**, *27*:25–61.
- Tehrani R, Ostrowski RA, Hariman R, Jay WM. Ocular toxicity of hydroxychloroquine. *Semin Ophthalmol*, **2008**, *23*:201–209.
- Thompson MJ, White N, Jong EC. Malaria diagnosis and treatment. In: *Malaria Diagnosis and Treatment* (Jong EC, McMullen R, eds.), Saunders, Philadelphia, **2003**, 269–288.
- Vaidya AB, Mather MW. Mitochondrial evolution and functions in malaria parasites. *Annu Rev Microbiol*, **2009**, *63*:249–267.
- Valderramos SG, Fidock DA. Transporters involved in resistance to antimalarial drugs. *Trends Pharmacol Sci*, **2006**, *27*: 594–601.
- Vale N, Moreira R, Gomes P. Primaquine revisited six decades after its discovery. *Eur J Med Chem*, **2009**, *44*:937–953.
- Vinetz JM, Li J, McCutchan TF, Kaslow DC. *Plasmodium malariae* infection in an asymptomatic 74-year-old Greek woman with splenomegaly. *N Engl J Med*, **1998**, *338*: 367–371.
- Ward SA, Sevene EJ, Hastings IM, Nosten F, McGready R. Antimalarial drugs and pregnancy: safety, pharmacokinetics, and pharmacovigilance. *Lancet Infect Dis*, **2007**, *7*:136–144.
- Wells TN, Alonso PL, Gutteridge WE. New medicines to improve control and contribute to the eradication of malaria. *Nat Rev Drug Discov*, **2009**, *8*:879–891.
- World Health Organization. World Malaria Report, 2009. Available at: http://www.who.int/malaria/world_malaria_report_2009/en/index.html. Accessed January 12, 2010.
- White NJ. Qinghaosu (artemisinin): The price of success. *Science*, **2008**, *320*:330–334.
- Wiesner J, Jomaa H. Isoprenoid biosynthesis of the apicoplast as drug target. *Curr Drug Targets*, **2007**, *8*:3–13.
- Wiesner J, Reichenberg A, Heinrich S, *et al*. The plastid-like organelle of apicomplexan parasites as drug target. *Curr Pharm Des*, **2008**, *14*:855–871.
- Winzeler EA. Malaria research in the post-genomic era. *Nature*, **2008**, *455*:751–756.
- Yeshiwondim AK, Tekle AH, Dengela DO, *et al*. Therapeutic efficacy of chloroquine and chloroquine plus primaquine for the treatment of *Plasmodium vivax* in Ethiopia. *Acta Trop*, **2010**, *113*:105–113.
- Zhang K, Rathod PK. Divergent regulation of dihydrofolate reductase between malaria parasite and human host. *Science*, **2002**, *296*:545–547.

Quimioterapia das infecções por protozoários: amebíase, giardíase, tricomoníase, leishmaniose e infecções por outros protozoários

Margaret A. Phillips e Samuel L. Stanley, Jr.

Os seres humanos alojam uma ampla variedade de protozoários parasitos que podem ser transmitidos por insetos vetores, adquiridos diretamente de outros mamíferos que agem como reservatórios ou transmitidos de uma pessoa para outra. Como os protozoários multiplicam-se rapidamente em seus hospedeiros e não há disponibilidade de vacinas, a quimioterapia tem sido o único meio prático de tratar os indivíduos infectados e de reduzir a transmissão. O sistema imune tem papel crucial na proteção das consequências patológicas das infecções por protozoários. Por essa razão, as infecções oportunistas causadas por protozoários assumem importância nos lactentes, nos indivíduos com câncer e nos que recebem transplantes, medicamentos imunossupressores ou extenso tratamento antibiótico, bem como em pessoas com infecção avançada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). O tratamento das infecções por protozoários em indivíduos imunocomprometidos é especialmente difícil e o desfecho é frequentemente insatisfatório.

A maior parte dos fármacos antiprotozoários existentes já é usada há anos, a despeito de terem ocorrido ultimamente nas biociências avanços significativos concernentes à biologia dos parasitos, às defesas do hospedeiro e aos mecanismos da doença. Ainda não há agentes satisfatórios para tratar importantes infecções por protozoários, como a tripanossomíase africana (doença do sono) e a doença de Chagas crônica. Muitos antiprotozoários eficazes são tóxicos em doses terapêuticas, um problema exacerbado pela crescente resistência dos parasitos. O surgimento dessa resistência também representa uma séria ameaça aos agentes antiprotozoários mais bem tolerados em uso corrente. Infelizmente, muitas dessas doenças afligem populações pobres em países em desenvolvimento e portanto, há pouco incentivo econômico para que a indústria farmacêutica desenvolva novos antiparasitários. Para descobrir novos tratamentos antiprotozoários, os cientistas e médicos que trabalham nesse campo devem ser criativos e voltar-se para fármacos originariamente desenvolvidos para outras indicações (p. ex., no caso da leishmaniose, a anfotericina e a miltefosina), para fármacos em investigação disponibilizados

diretamente pelos Centros de Controle e Prevenção de Doença (*Centers for Disease Control and Prevention* — CDC) ou para agentes desenvolvidos para uso veterinário.

Este capítulo descreve as importantes infecções humanas causadas por protozoários, com exceção da malária, e os fármacos utilizados para tratá-las.

INTRODUÇÃO ÀS INFECÇÕES CAUSADAS POR PROTOZOÁRIOS EM HUMANOS

Amebíase. A amebíase afeta ~ 10% da população mundial, causando doença invasiva em ~ 50 milhões de pessoas a cada ano, das quais ~ 100 mil morrem (Stanley, 2003). Nos EUA, a amebíase é mais comumente observada nos estados que fazem fronteira com o México e em indivíduos que vivem na pobreza, em condições de aglomeração e em áreas onde as condições sanitárias são precárias. Três espécies morfológicamente idênticas, porém geneticamente distintas, de *Entamoeba* (i.e., *E. histolytica*, *E. dispar* e *E. moshkovskii*) foram isoladas de pessoas infectadas. Embora as proporções variem em todo o mundo, a *E. dispar* e *E. moshkovskii* respondem por ~ 90% das infecções humanas, sendo a *E. histolytica* responsável por apenas 10%. Entretanto, apenas a *E. histolytica* é capaz de causar doença e por esse motivo requer tratamento. Os organismos podem ser diferenciados mediante a detecção de antígenos por ensaios de imunoabsorção ligados à enzima ou através do diagnóstico baseado na reação de polimerização em cadeia (PCR). Os seres humanos são os únicos hospedeiros conhecidos desses protozoários, transmitidos quase que exclusivamente por via fecal-oral. Cistos de *E. histolytica* ingeridos com alimentos ou água contaminados sobrevivem ao ácido gástrico e transformam-se em *trofozoítos* que residem no intestino grosso. O desfecho da infecção por *E. histolytica* é variável. Muitos indivíduos permanecem assintomáticos, mas excretam a forma cística infecciosa, o que faz deles uma fonte de novas infecções. Em outros, os trofozoítos de *E. histolytica* penetram a mucosa do cólon, o que leva à

colite e diarreia sanguinolenta (disenteria amebiana). Em uma menor proporção de pacientes, os trofozoítos de *E. histolytica* atravessam a mucosa do cólon, alcançam a circulação portal e deslocam-se até o fígado, onde estabelecem um abscesso hepático amebiano.

A fator fundamental do tratamento da amebíase é o composto nitroimidazólico *metronidazol* ou seus análogos *tinidazol* e *ornidazol*. O metronidazol e o tinidazol são os únicos nitroimidazólicos disponíveis nos EUA e são os fármacos de escolha para tratar colite amebiana, abscesso hepático amebiano e qualquer outra forma extraintestinal de amebíase. Como o metronidazol é muito bem absorvido no intestino, níveis terapêuticos podem não ser alcançados no lúmen do cólon e o fármaco ser menos eficaz contra os cistos. Por essa razão, os pacientes com amebíase invasiva (colite amebiana ou abscesso hepático amebiano) devem também receber um agente luminal para erradicar quaisquer trofozoítos de *E. histolytica* presentes no lúmen intestinal. Os agentes luminais são usados também para tratar indivíduos assintomáticos nos quais se descobre uma infecção por *E. histolytica*. O aminoglicosídeo não absorvível *paromomicina* e o composto 8-hidroxiquinoleínico iodoquinol são dois agentes luminais eficazes. O *furoato de diloxanida*, previamente considerado o agente luminal de escolha na amebíase, não está mais disponível nos EUA. A nitazoxanida, um fármaco aprovado nos EUA para o tratamento de criptosporidiose e giardíase, é também ativo contra *E. histolytica*.

Giardíase. A giardíase, infecção causada pelo protozoário flagelado *Giardia intestinalis*, é prevalente em todo o mundo, sendo a infecção intestinal por protozoário mais comumente descrita nos EUA (Hlavsa e cols., 2005). A infecção resulta da ingestão da forma cística do parasito, encontrada na água ou em alimentos com contaminação fecal. A giardíase é uma zoonose e os cistos eliminados por animais ou seres humanos infectados podem contaminar a água potável ou destinada ao lazer. A transmissão entre seres humanos por via fecal-oral é especialmente comum entre crianças de creche e berçário, bem como entre indivíduos em asilos e homossexuais do sexo masculino.

A infecção por *Giardia* resulta em uma de três síndromes: um estado de portador assintomático, uma diarreia aguda autolimitada ou uma diarreia crônica. A infecção assintomática é a mais comum; esses indivíduos excretam cistos de *Giardia* e funcionam como fonte de novas infecções. A maior parte dos adultos com infecção sintomática desenvolverá uma doença autolimitada aguda com fezes aquosas e de mau cheiro, distensão abdominal e flatulência. Entretanto, uma significativa proporção desses indivíduos desenvolverá uma síndrome de diarreia crônica (mais de duas semanas de doença) com sinais de má absorção (esteatorreia) e perda ponderal.

O diagnóstico de giardíase é feito pela identificação de cistos ou trofozoítos em espécimes fecais ou de

trofozoítos no conteúdo do duodeno. A quimioterapia com um curso de cinco dias de metronidazol é habitualmente bem-sucedida, embora em alguns casos o tratamento tenha de ser repetido ou prolongado. Uma dose única de tinidazol é provavelmente superior ao metronidazol no tratamento da giardíase. A paromomicina já foi usada no tratamento de gestantes, para evitar quaisquer possíveis efeitos mutagênicos dos outros fármacos. A nitazoxanida, a N-(nitrotiazolil) salicilamida e o tinidazol foram recentemente aprovados para tratamento de giardíase em crianças imunocompetentes menores de 12 anos de idade. A furazolidona, previamente utilizada para o tratamento da giardíase, foi descontinuada nos EUA.

Tricomoniase. A tricomoniase é causada pelo protozoário flagelado *Trichomonas vaginalis*. Esse organismo habita o trato geniturinário do hospedeiro humano, onde causa vaginite nas mulheres e, incomumente, uretrite nos homens. A tricomoniase é uma doença sexualmente transmissível: há 200 milhões ou mais de pessoas infectadas em todo o mundo e pelo menos 3 milhões de mulheres são infectadas nos EUA a cada ano. A infecção por *Trichomonas* já foi associada a um risco maior de infecção pelo HIV. Apenas as formas de *trofozoíto* do *T. vaginalis* têm sido identificadas nas secreções infectadas.

O metronidazol continua sendo o fármaco de escolha para o tratamento da tricomoniase. Entretanto, as falhas de tratamento decorrentes de organismos resistentes ao metronidazol estão se tornando mais frequentes (Dunne e cols., 2003). O tinidazol, outro nitroimidazol recentemente aprovado pelo FDA, parece ser mais bem tolerado que o metronidazol e tem sido usado com sucesso em doses mais altas para tratar *T. vaginalis* resistente ao metronidazol (Sobel e cols., 2001). A nitazoxanida exibe atividade *in vitro* contra *T. vaginalis*, mas não foi submetida a ensaios clínicos e não é licenciada para o tratamento da tricomoniase.

Toxoplasmose. A toxoplasmose é uma infecção zoonótica cosmopolita causada pelo protozoário intracelular obrigatório *Toxoplasma gondii* (Montoya e Liesenfeld, 2004). Embora os hospedeiros naturais sejam os gatos e outras espécies de felinos, já se recuperaram cistos teciduais (*bradizoítos*) de todas as espécies de mamíferos examinadas. As quatro vias de transmissão mais comuns em seres humanos são as seguintes:

- ingestão de carne mal cozida contendo cistos teciduais;
- ingestão de matéria vegetal contaminada com solo contendo *oocistos* infectantes;
- contato oral direto com fezes de gatos que eliminam *oocistos*;
- infecção fetal transplacentária com *taquizoítos* provenientes de mães com infecção aguda.

A infecção primária por *T. gondii* produz sintomas clínicos em ~ 10% dos indivíduos imunocompetentes. A doença aguda é habitualmente autolimitada e o tratamento raramente é necessário. Indivíduos imunocomprometidos, entretanto, estão sob risco de desenvolver encefalite toxoplasmótica pela reativação dos cistos teciduais depositados no cérebro. A maioria dos casos de encefalite toxoplasmótica é observada em pacientes com Aids, nos quais a doença é fatal se não reconhecida e tratada de modo apropriado. As manifestações clínicas de toxoplasmose congênita variam amplamente, mas a coriorretinite, que pode apresentar-se décadas após a exposição perinatal, é o achado mais comum.

O principal tratamento para a encefalite toxoplasmótica consiste nos antifolatos pirimetamina e sulfadiazina, administrados juntamente com ácido folínico (leucovorina). Entretanto, em aproximadamente 40% dos casos o tratamento deverá ser interrompido por toxicidade, devido principalmente à sulfá. Nestas circunstâncias, a clindamicina pode substituir a sulfadiazina sem perda da eficácia. Os regimes que combinam azitromicina, claritromicina, atovaquona ou dapsona com sul trimetoprima-fametoxazol ou com pirimetamina e ácido folínico são menos tóxicos mas também menos eficazes que a combinação de sulfadiazina e pirimetamina.

A espiramicina, que se concentra no tecido placentário, é usada para o tratamento da toxoplasmose aguda adquirida na gestação, com a finalidade de prevenir a transmissão para o feto. Se a infecção fetal é detectada, a combinação de pirimetamina, sulfadiazina e ácido folínico é administrada à mãe (apenas após as primeiras 12-14 semanas de gestação) e ao recém-nascido no período pós-natal. A espiramicina não está disponível nos EUA.

Criptosporidiose. Os criptosporídeos são parasitos protozoários coccídeos que podem causar diarreia em várias espécies animais, incluindo seres humanos (Ramirez e cols., 2004). Sua taxonomia está em evolução, mas o *Cryptosporidium parvum* e o recentemente denominado *C. hominis* parecem responder por quase todas as infecções em seres humanos.

Os oocistos infecciosos presentes nas fezes podem disseminar-se por contato direto de homem a homem ou pela contaminação do suprimento de água, sendo esta última modalidade de disseminação de comprovada importância nas infecções epidêmicas. Os grupos de risco incluem viajantes, crianças de creche, homossexuais do sexo masculino, pessoas que lidam com animais, veterinários e outros profissionais de saúde. Os indivíduos imunocomprometidos são especialmente vulneráveis. Após a ingestão, o oocisto maduro é digerido, liberando *esporozoítos* que invadem as células epiteliais do hospedeiro, penetrando a membrana celular sem na verdade entrar no citoplasma. Na maioria dos indivíduos, a infecção é autolimitada; entretanto, em pacientes com Aids e em imunocomprometidos, a gravidade da diarreia secretória volumosa pode tornar necessários a hospitalização e o tratamento de suporte, de modo a evitar desequilíbrios eletrolíticos e desidratações graves.

O tratamento mais eficaz para a criptosporidiose em pacientes com Aids é a restauração da função imune pelo tratamento antirretroviral de alta atividade (HAART) (Capítulo 59). A nitazoxanida já demonstrou atividade no tratamento da criptosporidiose em crianças imunocompetentes e é possivelmente eficaz em adultos imunocompetentes (Rossignol e cols., 2001). Sua eficácia em crianças e em adultos com infecção pelo HIV e Aids não está claramente estabelecida, embora alguns estudos tenham mostrado um modesto benefício em uma subpopulação de homens adultos portadores de Aids e criptosporidiose crônica (Rossignol, 2006; Sears e Kirkpatrick, 2007). Entretanto, a nitazoxanida é atualmente o único fármaco aprovado para o tratamento da criptosporidiose nos EUA.

Tripanossomíase. A tripanossomíase africana, ou “doença do sono”, é causada por subespécies do hemoflagelado *Trypanosoma brucei* transmitidos por moscas hematófagas tsé-tsé do gênero *Glossinia* (Barrett e cols., 2007; Kennedy, 2008; Stuart e cols., 2008). Em grande parte restrita à África Subsaariana, a infecção causa doença humana grave e também ameaça o gado (*nagana*), o que representa um fator de má nutrição proteica. Em seres humanos, a infecção é fatal quando não é tratada. Em decorrência da estrita vigilância, do controle do vetor e do tratamento precoce, a prevalência da doença do sono africana declinou até atingir o ponto mais baixo no início da década de 1960. Entretanto, o relaxamento dessas medidas, juntamente com maciços deslocamentos populacionais e rupturas da estrutura social, decorrentes de conflitos armados, levaram ao reaparecimento da doença na década de 1990. Estima-se que 500 mil africanos são portadores da infecção e que mais de 50 milhões de pessoas ou mais estão sob risco da doença, que é extremamente rara em viajantes que retornam aos EUA e pode ser de difícil diagnóstico em sua forma mais crônica (Lejon e cols., 2003).

O parasito é inteiramente extracelular e a infecção humana inicial caracteriza-se pela presença de parasitos que se replicam na corrente sanguínea ou linfa sem envolvimento do SNC (estágio 1); o estágio 2 da doença é caracterizado pelo envolvimento do SNC (Blum e cols., 2006). Os sintomas da doença no estágio inicial incluem febre, linfadenopatia, esplenomegalia e ocasionalmente miocardite, resultantes da disseminação sistêmica dos parasitos. Há dois tipos de tripanossomíase africana, a da África Oriental (rodesiana) e a da África Ocidental (gambiana), causadas pelo *T. brucei rhodesiense* e pelo *T. brucei gambiense*, respectivamente. O *T. brucei rhodesiense* produz uma forma progressiva e rapidamente fatal da doença, marcada por envolvimento precoce do SNC e por insuficiência cardíaca terminal frequente; o *T. brucei gambiense* causa uma doença caracterizada pelo envolvimento mais tardio do SNC e por um curso mais prolongado, em que há progressão, em meses a anos, para os sintomas clássicos da doença do sono. Os sintomas neurológicos incluem confusão, má coordenação, um conjunto de sinais psiquiátricos, desarranjo do ciclo do sono e eventual progressão para o coma e morte.

Quatro fármacos são usados para o tratamento da doença do sono e apenas um deles, a eflornitina, foi desenvolvido depois da década de 1950 (Barrett e cols., 2007; Croft, 2008; Fries e Fairlamb, 2003; Kennedy, 2008; Stuart e cols., 2008). O tratamento-padrão para a doença em estágio inicial é a pentamidina para o *T. brucei gambiense* e suramina para o *T. brucei rhodesiense*. Ambos os compostos devem ser administrados por via parenteral durante períodos longos e não são eficazes na doença em estágio tardio. A fase do SNC tem sido tradicionalmente tratada com melarsoprol (disponível nos CDC), um agente altamente tóxico que causa uma encefalopatia reativa fatal em 10% dos pacientes tratados. Além disso, a ausência de resposta a esse agente vem resultando em um número cada vez maior de falhas de tratamento (Pepin e Mpia, 2005; Robays e cols., 2008b). A eflornitina, desenvolvida originariamente como um agente anticâncer e aprovada como um fármaco órfão representa a única alternativa para o tratamento da doença em estágio tardio. Esse composto inibe a ornitina descarboxilase, uma enzima chave no metabolismo das poliaminas. A eflornitina demonstrou notável eficácia contra ambos os estágios, precoce e tardio, da infecção humana por *T. brucei gambiense*; entretanto, ela é ineficaz como monoterapia para infecções por *T. brucei rhodesiense*. É importante mencionar que a eflornitina causa significativamente menos efeitos adversos que o melarsoprol no tratamento do estágio final da tripanossomíase gambiana, sugerindo que este é o melhor fármaco disponível para o tratamento de primeira linha desta forma da doença. (Chappuis, 2007). Embora esse agente seja caro e de difícil administração, a terapia de combinação nifurtimox-eflornitina (NECT) permite uma exposição mais curta a este segundo fármaco com boa eficácia e uma redução de efeitos adversos (Priotto e cols., 2009).

Recentes esforços de agências sem fins lucrativos têm depositado esforços significativos no sentido de desenvolver novas terapias para as negligenciadas doenças tropicais incluindo a doença do sono africana, a doença de Chagas e a leishmaniose (Croft, 2007; Frearson e cols., 2007; Nwaka e Hudson, 2006; Pink e cols., 2005; Stuart e cols., 2008). Estes esforços envolvem parcerias entre grupos acadêmicos e industriais. O recente aumento de centros de triagem de alta abrangência dos grupos acadêmicos com interesse em desenvolver fármacos para essas aplicações também está incrementando a descoberta de compostos importantes. O projeto genoma está sendo explorado para desenvolver bancos de dados publicamente acessíveis que organizem dados relevantes para os projetos de descobrimento de fármacos (Aguero e cols., 2008). A partir destes esforços, surgiu uma nova diamidina disponível para via oral, o maleato de pafuramidina (DB289), que recentemente passou aos ensaios de fase IV para o tratamento do estágio inicial (estágio 1) da doença do sono, representando o único novo candidato clínico desde o descobrimento da eflornitina (Mdachi e cols., 2009). Embora os ensaios tenham sido interrompidos por problemas de toxicidade (Kennedy, 2008), o descobrimento da pafuramidina traz esperanças para que as atuais estratégias e crescentes

esforços originem novas entidades clínicas para estas doenças em um futuro próximo.

A *tripanossomíase americana*, ou *doença de Chagas*, uma infecção zoonótica causada pelo *Trypanosoma cruzi*, afeta aproximadamente 15 milhões de pessoas desde o México até a Argentina e o Chile, com o aparecimento de 50.000 a 200.000 novas infecções a cada ano (Bern e cols., 2007; Stuart e cols., 2008; Tarleton e cols., 2007). A forma crônica da doença em adultos é uma importante causa de cardiomiopatia, megaesôfago, megacôlon e morte. O que ocorre mais comumente é a transmissão dessa infecção a crianças pequenas por insetos triatomídeos hematófagos que infestam as moradias rurais pobres; a transmissão transplacentária também pode ocorrer nas áreas endêmicas.

A doença também pode reativar-se em pacientes imunossuprimidos por transplantes de órgãos ou infecções (p. ex., Aids, leucemia e outras neoplasias). A ocorrência de infecção por *T. cruzi* em pacientes que receberam transplantes ou transfusões de sangue já foi descrita nos EUA e, como consequência, o FDA aprovou um exame de sangue diagnóstico para o parasito (Bern e cols., 2008). Também têm sido registrados casos de doença de Chagas autóctone nos EUA. A doença aguda evidencia-se por um nódulo cutâneo elevado e doloroso (o *chagoma*) no local da inoculação; outros sinais podem estar ausentes ou variar desde febre, adenite, exantema e hepatessplenomegalia até, embora raramente, miocardite aguda e morte. Os *tripomastigotas* metacíclicos invasivos penetram nas células do hospedeiro, especialmente os macrófagos, onde proliferam como *amastigotas*. Estas últimas formas diferenciam-se então em *tripomastigotas* que invadem a corrente sanguínea. Os *tripomastigotas* circulantes não se multiplicam, a menos que invadam outras células ou sejam ingeridos por um inseto vetor durante a refeição sanguínea. Após terem superado a infecção aguda, que dura de umas poucas semanas a meses, os indivíduos habitualmente permanecem assintomáticos durante anos, a despeito de parasitemias esporádicas. Durante esse período, seu sangue pode transmitir os parasitos a indivíduos que recebem transfusões e, acidentalmente, a laboratoristas. Aproximadamente 20-30% dos indivíduos infectados progridem eventualmente para uma doença clinicamente evidente, caracterizada pela doença crônica do coração e do trato GI, conforme envelhecem. A destruição progressiva das células miocárdicas e dos neurônios do plexo mioentérico resulta do especial tropismo do *T. cruzi* por células musculares. Estudos recentes que utilizam técnicas aperfeiçoadas indicam a presença de *T. cruzi* nos sítios de lesões cardíacas e atualmente está bem estabelecido o fato de que a persistência do parasito está diretamente ligada à patologia e ao aparecimento da doença (Tarleton, 2003). Ainda não se sabe se uma resposta autoimune indefinida também contribui para a patogênese da doença de Chagas; entretanto, os dados indicam que as defesas imunológicas, especialmente a imunidade mediada por células, de fato modulam o curso da doença.

Dois fármacos nitro-heterocíclicos, o nifurtimox, disponível nos CDC, e o benzonidazol, são usados para tratar essa infecção. Ambos os agentes suprimem a parasitemia e podem curar a fase aguda da doença de Chagas em 60-80% dos casos; entretanto, ambos os fármacos são tóxicos e devem ser tomados por longos períodos.

Um ensaio clínico de longo prazo, com resultados esperados para 2011 (BENEFIT), está sendo atualmente realizado com o objetivo de elucidar o papel do tratamento na modulação da progressão da doença e no impedimento da morte (<http://clinicaltrials.gov/show/NCT00123916>; Marin-Neto e cols., 2008). As amostras obtidas em campo variam no que diz respeito à sua suscetibilidade ao nifurtimox e ao benzonidazol. Além do mais, a resistência cruzada a ambos os compostos pode ser induzida em laboratório (Wilkinson e cols., 2008).

Há uma clara necessidade de novos fármacos com menor toxicidade e com maior potência contra os parasitos na fase crônica. Um fator importante para o desenvolvimento de novos fármacos para a doença de Chagas é a necessidade de melhores métodos para se avaliar a cura parasitológica. Diversos registros importantes que documentam avanços significativos nessa área têm sido publicados recentemente (Bustamante e cols., 2008; Cooley e cols., 2008). Além disso, alguns avanços promissores têm sido feitos na direção do desenvolvimento de novos agentes. Os inibidores de uma protease essencial, a cruzipaina, apresentam atividade antiparasitária e um deles (K777) se encontra em estágio de desenvolvimento pré-clínico para o tratamento da doença de Chagas (Doyle e cols., 2007). Na ausência de novos fármacos, entretanto, medidas alternativas como o aperfeiçoamento do controle do vetor e das condições de moradia têm sido usadas para reduzir substancialmente a transmissão da doença de Chagas no Brasil, no Chile e na Venezuela (OMS, 1999).

Leishmaniose. A leishmaniose é uma complexa zoonose transmitida por vetor, causada por aproximadamente 20 espécies diferentes de um protozoário obrigatoriamente intramacrofágicos do gênero *Leishmania* (Chappuis e cols., 2007; Croft, 2008; Stuart e cols., 2008). Pequenos mamíferos e canídeos geralmente servem como reservatórios para esses patógenos, que podem ser transmitidos a seres humanos por picadas das fêmeas de mais de 30 espécies diferentes de flebotomídeos.

Várias formas de leishmaniose afetam pessoas no sul da Europa e em muitas regiões tropicais e subtropicais do globo. Os *promastigotas*, formas livres flageladas extracelulares, são regurgitados pelos flebotomos durante a alimentação e penetram no hospedeiro, onde ligam-se aos macrófagos teciduais, pelos quais são fagocitados. Estas se transformam em *amastigotas*, que residem e se multiplicam no interior dos fagolisossomos até que a célula se rompa. Os amastigotas então liberados propagam a infecção, invadindo mais macrófagos. Os amastigotas ingeridos pelos flebotomos que se alimentam transformam-se novamente em promastigotas, completando desse modo o ciclo evolutivo. A síndrome mórbida particular, localizada ou sistêmica, causada pela *Leishmania*, dependerá da espécie ou da subespécie do parasito infectante, da distribuição dos macrófagos infectados e, especialmente, da resposta imune do hospedeiro. As principais síndromes de leishmaniose humana já foram classificadas, conforme a ordem crescente de envolvimento sistêmico e de potencial gravidade clínica, nas formas *cutânea*, *mucocutânea*, *cutânea difusa* e *visceral* (calazar). A leishmaniose é cada vez mais reconhecida como uma infecção oportunista associada à Aids.

A classificação, as manifestações clínicas, a evolução e a quimioterapia das síndromes de leishmaniose humana, assim como a

bioquímica e a imunologia do parasito e a adaptação do hospedeiro à quimioterapia, têm sido recentemente revistas (Chappuis e cols., 2007; Croft e Coombs, 2003; Stuart e cols., 2008). As formas cutâneas de leishmaniose são geralmente autolimitantes, ocorrendo a cura em 3-18 meses decorridos da infecção. Entretanto, essa forma da doença pode deixar cicatrizes desfigurantes. As formas mucocutânea, cutânea difusa e visceral da doença não são resolvidas sem tratamento. A leishmaniose visceral, causada por *L. donovani*, é fatal se não for tratada.

O arsenal de fármacos atualmente disponíveis para o tratamento de todas as formas de leishmaniose foi descrito (Alvar e cols., 2006; Croft, 2008; Olliaro e cols., 2005). O tratamento clássico de todas as espécies de *Leishmania* é o antimônio pentavalente (gliconato de antimônio e sódio; estibogliconato de sódio); a resistência a este composto levou ao fracasso desse fármaco na Índia, embora continue sendo útil em outras partes do mundo. Como uma alternativa, a anfotericina B lipossômica é um agente altamente eficaz para a leishmaniose visceral e é atualmente o fármaco de escolha para a doença resistente ao antimônio (Chappuis e cols., 2007) (Capítulo 57). É importante notar que o tratamento da leishmaniose vem passando por grandes mudanças, decorrentes do sucesso do primeiro agente ativo por via oral, a miltefosina, em ensaios clínicos (Berman, 2008; Bhattacharya e cols., 2007). A miltefosina foi aprovada na Índia em 2002 para o tratamento de leishmaniose visceral. O fármaco também parece ser promissor no tratamento da doença cutânea e no tratamento de cães, que servem de importante reservatório animal da doença (Berman, 2008). A paromomicina tem sido utilizada com sucesso como um agente parenteral na doença visceral (Sundar e cols., 2007), e formulações tópicas de paromomicina são eficazes contra a doença cutânea. A pentamidina também tem sido usada nos casos de doença cutânea (Croft, 2008).

Outras infecções por protozoários. Entre as muitas infecções humanas menos comuns por protozoários, somente algumas serão enfatizadas aqui.

A *babesiose*, causada por *Babesia microcoti* ou *B. divergens*, é uma zoonose transmitida por carrapatos que lembra superficialmente a malária, pois os parasitos invadem os eritrócitos produzindo doença febril, hemólise e hemoglobínúria. Essa infecção é habitualmente leve e autolimitada, mas pode ser grave ou mesmo fatal em indivíduos asplênicos ou gravemente imunocomprometidos. O tratamento atualmente recomendado é feito com uma combinação de clindamicina e quinina para a doença grave e a combinação de azitromicina e atovaquona para infecções brandas a moderadas.

A *balantídiase*, causada pelo protozoário ciliado *Balantidium coli*, é uma infecção do intestino grosso que pode ser confundida com amebíase. Ao contrário da amebíase, no entanto, esta infecção habitualmente responde ao tratamento com *tetraciclina*.

A *Isospora belli*, um coccídeo parasito, causa diarreia em pacientes com Aids e responde ao tratamento com *trimetoprima-sulfametoxazol*. A *Cyclospora cayetanensis*, outro coccídeo parasito,

causa diarreia autolimitada em hospedeiros normais e pode causar diarreia prolongada em indivíduos com Aids. É também suscetível a trimetoprima-sulfametoxazol.

Os **microsporídeos** são parasitos fúngicos, eucariotas, unicelulares e formadores de esporos, que podem causar certo número de síndromes mórbidas, incluindo diarreia, em indivíduos imunocomprometidos. As infecções por microsporídeos do gênero *Encephalitozoon*, incluindo *E.hellum*, *E.intestinalis* e *E.cuniculi* já foram tratadas com sucesso com albendazol, um derivado do benzimidazol e inibidor da polimerização da β -tubulina (Gross, 2003) (Capítulo 51). Indivíduos imunocomprometidos com microsporidiose intestinal causada por *E.bieneusi* (que não responde tão bem ao albendazol) já foram tratados com sucesso com o antibiótico *fumagilina* (Molina e cols., 2002).

FÁRMACOS ANTIPROTOZOÁRIOS

Os diversos agentes utilizados para o tratamento das doenças causadas por protozoários não maláricos serão apresentados por ordem alfabética.

Anfotericina B

A farmacologia, formulação e toxicologia da anfotericina serão apresentadas no Capítulo 57. Apenas os aspectos do fármaco pertinentes ao seu uso na leishmaniose serão descritos aqui.

Efeitos antiprotozoários. Em 1997, o FDA aprovou a anfotericina B lipossômica para o tratamento da leishmaniose visceral. A anfotericina B é um agente antileishmaniótico altamente eficaz, que em estudos clínicos cura mais de 90% dos casos de leishmaniose visceral e que se tornou o fármaco de escolha para os casos resistentes aos antimoniais (Bern e cols., 2006; Croft, 2008; Olliaro e cols., 2005). Ela é considerada um fármaco de segunda linha contra a leishmaniose cutânea ou mucosa, onde se mostrou eficiente no tratamento de pacientes imunocomprometidos (Alvar e cols., 2006). As preparações lipídicas do fármaco reduziram sua toxicidade, mas o seu custo e a dificuldade de administração permanecem como problema nas regiões endêmicas.

O mecanismo de ação da anfotericina B contra as leishmanias é similar ao da atividade antifúngica do fármaco (Capítulo 57). A anfotericina forma complexos com os precursores do ergosterol na membrana plasmática, dando origem a poros que permitem a entrada de íons na célula. A leishmania tem esteroides cuja composição é similar à composição dos fungos patógenos e o fármaco liga-se preferencialmente a esses esteroides, em relação com o colesterol do hospedeiro. Nunca se encontrou qualquer resistência significativa ao fármaco, mesmo após quase 30 anos de uso como agente antifúngico.

Usos terapêuticos. Inúmeros esquemas de dosagens foram registrados para o tratamento da leishmaniose visceral, com a maioria alcançando altas taxas de cura e boa segurança (Alvar e cols., 2006; Bern e cols., 2006; Olliaro e cols., 2005). Os esquemas típicos de uma dose total de 10-20 mg/kg, administradas em doses divididas ao longo de 10-20 dias por infusão intravenosa, alcançaram taxas de cura maior de 95%. Nos EUA, o FDA recomenda a administração intravenosa de 3 mg/kg nos dias 1-5, 14 e 21 totalizando uma dose de 21 mg/kg (Meyerhoff, 1999). Cursos mais curtos do fármaco já foram testados exibindo boa eficácia e se constituem possivelmente em uma alternativa menos custosa, embora apenas um número limitado de pacientes tenha sido testado. Índices de cura de 89-91%

foram observados para doses únicas de 3,75, 5 e 7,5 mg/kg. Dados recentes sugerem que uma única dose de 5 mg/kg seguida por um tratamento de 7-14 dias com miltefosina oral foi eficiente na cura da leishmaniose visceral e esse esquema de dosagem necessita de estudo adicional (Sundar e cols., 2008).

CLOROQUINA

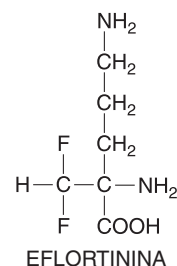
A farmacologia e toxicologia da cloroquina foram apresentadas no Capítulo 49 (fármacos antimaláricos). O uso da cloroquina foi aprovado pelo FDA para a *amebíase extraintestinal*, em uma dose diária de 1 g (600 mg de base) por dois dias, seguida por 500 mg diárias por pelo menos 2-3 semanas. O tratamento é normalmente combinado com um amebicida intestinal eficaz.

Furoato de diloxanida

O furoato de diloxanida é o éster furoato da diloxanida, um derivado da dicloroacetamida. É um agente luminal muito eficaz no tratamento de infecções por *E.histolytica*, mas não está mais disponível nos EUA. O leitor interessado deve consultar a 10ª edição deste livro para detalhes adicionais sobre esse agente.

Eflornitina

A eflornitina (α -D, L difluorometilornitina, DFMO) é um inibidor catalítico irreversível (suicida) da ornitina descarboxilase, a enzima que catalisa o primeiro passo, que é também o passo limitante, na biossíntese das poliaminas (Casero e Marton, 2007). As poliaminas — putrescina, espermidina e, em mamíferos, a espermina — são necessárias para a divisão e diferenciação celulares normais. Nos tripanossomas, a espermidina é também necessária para a síntese de tripanotona, um conjugado de espermidina e glutatona que na célula parasitária substitui a glutatona em muitas de suas funções (Fries e Fairlamb, 2003).



A eflornitina interrompe tanto em modelos animais quanto *in vitro* — o crescimento de vários tipos de células tumorais, o que motivou sua avaliação clínica como um agente antitumoral. A descoberta de que em roedores a eflornitina cura infecções por *T. brucei* atraiu pela primeira vez a atenção sobre a biossíntese das poliaminas como um alvo potencial para o ataque quimioterápico (Bacchi e cols., 1980). A eflornitina é atualmente usada para tratar a tripanossomíase africana ocidental (gambinense) causada por *T. brucei gambiense* (Balasegaram e cols., 2006a, 2009; Chappuis, 2007; Chappuis e cols., 2005; Priotto e cols., 2006, 2008; Robays e cols., 2008a). Em contraste, o fármaco é em grande parte ineficaz para a tripanossomíase africana oriental. O difícil regime de tratamento da eflornitina é a limitação primária para a sua aplicação no campo. Entretanto, a negociação da Organização Mundial de Saúde (OMS) de

um fornecimento estável de eflornitina durante o ano de 2011 levou a uma maior disponibilidade do fármaco e ao seu uso nos programas de pesquisa e controle realizados pelas agências mundiais de saúde.

A eflornitina é mais segura e mais eficaz do que o melarsoprol para o estágio terminal da doença do sono gambiense e atualmente representa o tratamento de primeira linha recomendado para essa doença, quando a cura adequada poderá ser alcançada com a sua administração. A eflornitina não mais se encontra disponível para uso sistêmico nos EUA, porém está disponível para o tratamento da tripanossomíase gambiense por pedido especial dirigido ao CDC.

Efeitos antitripanossomais. Os efeitos da eflornitina foram igualmente avaliados em *T. brucei* sensíveis e resistentes aos fármacos, tanto *in vitro* como em modelos com roedores infectados (revisto por Barrett e cols., 2007). A eflornitina é um agente citostático com múltiplos efeitos bioquímicos sobre os tripanossomas, todos eles consequentes à depleção das poliaminas. Os níveis da poliamina putrescina tornam-se indetectáveis, os níveis intracelulares de espermidina e tripanotona reduzem-se de 25-50% e o metabolismo da metionina se altera. Com base em estudos genéticos envolvendo o desarranjo dos genes biossintéticos dessa via, já se esperava que a depleção das poliaminas ou de tripanotona fosse letal para as células. A depleção de poliaminas determina depressão da biossíntese macromolecular e as formas longas e delgadas dos parasitos em divisão transformam-se nas formas curtas e atarracadas que não se dividem. Estas últimas são incapazes de sintetizar as glicoproteínas variáveis da superfície celular e terminam sendo eliminadas pelo sistema imune.

O mecanismo molecular de ação da eflornitina é claramente efetuado pela inibição da ornitina descarboxilase. A eflornitina inibe irreversivelmente e de forma semelhante às descarboxilases dos mamíferos e dos tripanossomas, impedindo desse modo a síntese de putrescina, um precursor das poliaminas necessário para a divisão celular. A eflornitina inativa a enzima ligando-se de forma covalente a um resíduo de cisteína no sítio ativo, já tendo sido descrita, por raios X, a estrutura da enzima do *T. brucei* ligada ao fármaco (Grishin e cols., 1999). Alguns estudos demonstram de forma conclusiva que a ornitina descarboxilase é o alvo da ação da eflornitina, levando à morte celular. Tripanossomas mutantes da corrente sanguínea carecendo de ornitina descarboxilase ou tripanossomas do tipo selvagem tratados com eflornitina não podem multiplicar-se, e camundongos inoculados com esses parasitos nulos tornam-se resistentes à infecção por parasitos do tipo selvagem (Mutomba e cols., 1999). A adição do produto da reação da ornitina descarboxilase, a putrescina, resolve o déficit de crescimento tanto nos parasitos mutantes como em células tratadas com eflornitina. O crescimento de parasitos mutantes nulos cultivados na presença de putrescina não é afetado pela presença de eflornitina, demonstrando a seletividade do fármaco pela sua enzima alvo.

Os mecanismos de toxicidade seletiva para o hospedeiro e o parasito, ou para as diferentes espécies de *T. brucei*, são menos claros (Barrett e cols., 2007). As enzimas do parasito e humana são igualmente suscetíveis à inibição pela eflornitina; entretanto, a enzima dos mamíferos é rapidamente repostada, ao passo que a enzima do parasito é estável, sendo provável que essa diferença tenha um papel na toxicidade seletiva. Além disso, as células dos mamíferos podem ser capazes de restaurar as reservas de poliaminas mediante a captação de poliaminas extracelulares, ao passo que as formas delgadas presentes na corrente sanguínea na tripanossomíase humana dividem-se no sangue, que contém apenas níveis muito baixos desses compostos essenciais. Além disso, os parasitos carecem de mecanismos eficientes de transporte.

As células do *T. brucei rhodesiense* são menos sensíveis à inibição pela eflornitina que as do *T. brucei gambiense* e estudos

in vitro sugerem que as doses eficazes são 10-20 vezes maiores nas células refratárias. A base molecular para a necessidade de doses mais altas para o *T. brucei rhodesiense* é ainda mal compreendida; entretanto já se postulou que envolve diferenças na estabilidade da enzima e no metabolismo da S-adenosilmetionina, em comparação com linhagens celulares sensíveis do *T. brucei gambiense*.

Absorção, destino e excreção. A eflornitina é administrada por infusão intravenosa. O fármaco não se liga às proteínas plasmáticas, porém é bem distribuído e penetra no LCS, onde se estima que sejam alcançadas concentrações de pelo menos 50 µM para eliminar os parasitos (Burri e Brun, 2003). Apesar da habilidade deste fármaco em penetrar a barreira hematoencefálica, estudos feitos em camundongos sugerem que a eflornitina cruza a interface sangue-SNC com muita dificuldade e que é o enfraquecimento desta barreira causado pela infecção por *T. brucei* que permite a ocorrência de uma maior penetração (Sanderson e cols., 2008). Nestes estudos, a suramina aumenta a entrada de eflornitina no SNC, sugerindo que essa combinação possa levar à necessidade de doses inferiores de eflornitina. A depuração renal após a administração intravenosa é rápido (2 mL/minuto por kg), com mais de 80% do fármaco sendo depurado pelo rim, em grande parte de forma inalterada (Burri e Brun, 2003). Há algumas evidências de que a eflornitina exibe farmacocinética dependente da dose nas doses mais altas usadas clinicamente.

Usos terapêuticos. A eflornitina é usada no tratamento do estágio final da tripanossomíase africana ocidental causada pelo *T. brucei gambiense* (Balasegaram e cols., 2006a, 2008; Chappuis, 2007; Chappuis e cols., 2005; Priotto e cols., 2006, 2008; Robays e cols., 2008a). A maior parte dos pacientes nos estudos descritos apresentava doença avançada com complicações do SNC. O regime preferido para pacientes adultos foi de 100 mg/kg administrados por via intravenosa a cada 6 h, como uma infusão de 2 h durante 14 dias. Quase todos os pacientes, exceto os que estavam extremamente doentes, melhoraram com esse regime, e a OMS e a Médicos Sem Fronteiras (*Médecins Sans Frontières*) registraram índices de melhora maiores de 90%. A probabilidade de sobrevivência livre de doença em dois anos após o tratamento foi calculada, em um determinado estudo, em 0,88 (Priotto e cols., 2008), e a taxa de fatalidade de 1% para a eflornitina foi a mais baixa registrada para o segundo estágio da doença do sono em qualquer estudo (Chappuis e cols., 2005). Crianças (< 12 anos de idade) receberam doses mais altas de eflornitina (150 mg/kg por via intravenosa a cada 6 h por 14 dias) com base em descobertas anteriores de que as concentrações mínimas de eflornitina, tanto no LCS quanto no sangue, foram significativamente inferiores entre as crianças, quando comparadas às observadas em adultos (Milord e cols., 1993). Pacientes que não tiveram sucesso com a terapia neste estudo tenderam a apresentar concentrações mínimas no LCS menores que 50 µM. Doses iguais de eflornitina revelaram-se menos eficazes quando administradas por via oral, provavelmente por limitação da biodisponibilidade. O problema não pode ser superado pela simples elevação da dose oral, em razão da diarreia osmótica que se seguirá.

Já se comprovou que a eflornitina é menos bem sucedida no tratamento de pacientes com Aids acometidos de tripanossomíase africana ocidental, presumivelmente porque as defesas do hospedeiro têm papel crítico em eliminar da corrente sanguínea os *T. brucei gambiense* tratados com o fármaco.

O regime de tratamento-padrão com a eflornitina é difícil de ser administrado em zonas rurais da África. Um ensaio aleatório de fase III testando a terapia de combinação nifurtimox-eflornitina para o segundo estágio do *T. brucei gambiense* sugeriu que o curso do tratamento para a eflornitina poderia ser reduzido para sete dias em

combinação com o nifurtimox. Um ensaio clínico recentemente concluído confirma a eficácia do nifurtimox usado em combinação com a eflornitina (NECT) (Priotto, 2009). Este novo protocolo utiliza um curso reduzido de eflornitina em combinação com nifurtimox oral com a seguinte dose: 400 mg/kg por dia por via intravenosa, com uma infusão de 2 h a cada 12 h durante sete dias mais nifurtimox (por via oral a 15 mg/kg/dia, divididas em três doses [a cada 8 h]) durante 10 dias. Esta combinação é logisticamente mais fácil de ser administrada e requer menos eflornitina, cuja síntese é dispendiosa. É importante mencionar que, comparada à eflornitina isolada, a NECT alcança uma taxa de cura mais elevada (96,5% *versus* 91,5%). A NECT vem sendo adicionada à lista de fármacos essenciais da OMS e é capaz de se transformar no tratamento de primeira linha para a indicação. A combinação de fármacos também poderá reduzir o potencial de desenvolvimento para a resistência à eflornitina no campo. Devido à escassez de fármacos disponíveis para o tratamento do estágio final da doença, o desenvolvimento de resistência à eflornitina deverá representar um problema muito sério.

Toxicidade e efeitos adversos. Sabe-se que a eflornitina causa reações adversas na maioria dos pacientes tratados (Balasegaram e cols., 2008; Burri e Brun, 2003; Chappuis, 2007; Chappuis e cols., 2005; Priotto e cols., 2006, 2008); entretanto, elas são geralmente reversíveis com a retirada do medicamento. A dor abdominal, tanto branda quanto moderada e a dor de cabeça foram as queixas predominantes seguidas por reações nos locais da injeção. Infecções teciduais e pneumonia também foram observadas. As mais graves reações registradas em um determinado estudo, com os números referentes aos eventos classificados como principais, incluíram picos de febre (6%), convulsões (4%) e diarreia (2%) (Priotto e cols., 2008). A taxa de fatalidade da eflornitina (~ 1,2%) é significativamente inferior a do melarsoprol (4,9%) e a eflornitina total é superior ao melarsoprol no que diz respeito à segurança e à eficácia. Após tratamento prolongado com doses orais, pode ocorrer surdez reversível. Embora este fato tenha sido um problema com o uso da eflornitina na quimioterapia do câncer, não se observou surdez durante o tratamento da doença do sono.

As doses terapêuticas de eflornitina são grandes e requerem a coadministração de quantidades substanciais de líquido intravenoso. Este fato leva a limitações práticas em regiões remotas e pode causar sobrecarga hídrica em pacientes suscetíveis. Em NECT, os efeitos adversos graves foram reduzidos quando comparados com o uso isolado da eflornitina (14% *versus* 29%) e os óbitos relacionados ao tratamento também ocorreram em menor número (0,7% *versus* 2%) (Priotto, 2009). Tanto a NECT quando a eflornitina isolada levaram a um menor número de mortes relacionadas ao tratamento do que as que foram registradas para o melarsoprol. Nos casos de uso isolado de eflornitina, a maior parte das mortes registradas foi devida ao choque séptico. Os efeitos adversos típicos da eflornitina (diarreia, febre, infecção, hipertensão e exantemas cutâneos) foram reduzidos no grupo NECT do estudo, entretanto a maior parte dos pacientes apresentou tremores, náuseas e vômitos.

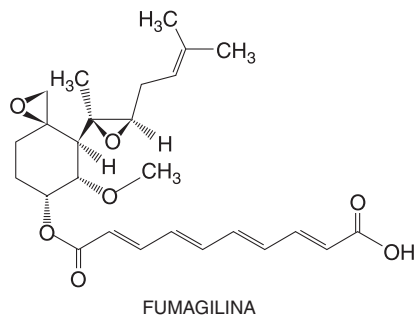
Emetina e deidroemetina

O uso de emetina, um alcaloide derivado da ipeca (“raiz do Brasil”), como um amebicida sistêmico de ação direta data do início do século XX. A deidroemetina tem propriedades farmacológicas similares, mas é considerada menos tóxica. Embora ambos os fármacos tenham sido outrora amplamente usados para tratar amebíase intestinal invasiva grave e amebíase extraintestinal, foram substituídos pelo metronidazol, que é igualmente eficaz e mais seguro. Assim, a emetina e a deidroemetina não devem ser empregadas, a menos que o metronidazol esteja contraindicado. Nos EUA, a deidroemetina está disponível mediante um protocolo de novo fármaco em

investigação junto ao serviço de fármacos do CDC. Os detalhes da farmacologia e da toxicologia da emetina e da deidroemetina foram apresentados nas primeiras cinco edições deste livro.

Fumagilina

A fumagilina é um macrolídeo poliênico acíclico produzido pelo fungo *Aspergillus fumigatus*.



Tanto a fumagilina quanto o seu análogo sintético TNP-470 são tóxicos para microsporídeos, e a fumagilina é amplamente usada para tratar a infecção pelo microsporídeo *Nosema apis*, um patógeno de abelhas melíferas. A fumagilina e o TNP-470 também inibem a angiogênese e suprimem o crescimento tumoral, e o TNP-470 está sendo submetido a ensaios clínicos como um agente anticâncer (Capítulo 61). O alvo para a atividade antitumoral dos fármacos foi identificado como sendo a metionina-aminopeptidase-2 humana (Met AP2) e no genoma do microsporídeo parasito *E.cuniculi* há um gene que codifica a metionina-aminopeptidase-2.

A aplicação tópica de fumagilina é empregada para tratar a ceratoconjuntivite causada por *E.hellem* em doses de 3-10 mg/mL em uma suspensão salina equilibrada. Para o tratamento da microsporidiose intestinal causada por *E.bienersi*, a fumagilina foi usada na dose de 20 mg VO 3 vezes/dia durante duas semanas (Molina, e cols., 2002). Os efeitos adversos da fumagilina podem incluir cólicas abdominais, náuseas, vômitos e diarreia. Também foram descritas trombocitopenia e neutropenia reversíveis (Molina e cols., 2002). A fumagilina não foi aprovada para tratamento sistêmico de infecções por microsporídeos nos EUA.

8-Hidroxiquinoleínas

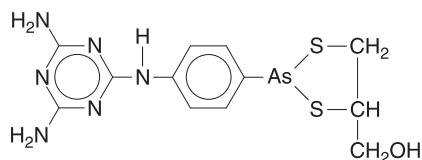
As 8-hidroxiquinoleínas halogenadas iodoquinol (diiodidroxiquina) e clioquinol (iodocloridroxiquina) já foram usadas como agentes luminais para eliminar a colonização intestinal por *E.histolytica*. O iodoquinol é o mais seguro dos dois agentes e o único disponível para uso oral nos EUA. Quando usados em doses apropriadas (nunca excedendo 2 g/dia e nunca por mais de 20 dias em adultos) os efeitos adversos são raros. Entretanto, o uso desses fármacos associa-se a riscos substanciais, especialmente, quando feito por longos períodos em doses maiores que 2 g/dia. A reação tóxica mais importante, atribuída principalmente ao clioquinol, é a neuropatia mieloótica subaguda. Esta doença, semelhante a uma mielite, foi descrita primeiramente no Japão sob forma epidêmica (milhares de pacientes acometidos); no resto do mundo, foram descritos apenas casos esporádicos, mas a verdadeira prevalência é sem dúvida mais alta. A neuropatia periférica é uma manifestação menos grave de neurotoxicidade devida a esses fármacos. A administração de iodoquinol em altas doses a crianças com diarreia crônica associou-se a atrofia óptica e cegueira permanente. Em razão do seu perfil superior no que diz respeito aos eventos adversos, a paromomicina é preferida por muitas autoridades como agente luminal no

tratamento da amebíase; entretanto, o iodoquinol é uma alternativa razoável. O iodoquinol é usado em combinação com o metronidazol no tratamento de indivíduos com colite amebiana ou abscesso hepático amebiano, mas pode ser usado como um agente isolado em indivíduos assintomáticos nos quais se descobre uma infecção por *E.histolytica*. Para adultos, a dose recomendada de iodoquinol é de 650 mg VO 3 vezes/dia, durante 20 dias, ao passo que crianças recebem 10 mg/kg de peso corporal, por via oral 3 vezes/dia (sem exceder 1,95 g/dia) durante 20 dias.

A farmacologia e a toxicologia das 8-hidroxiquinoleínas foram descritas em mais detalhes nas cinco primeiras edições deste livro.

Melarsoprol

Em 1949, Friedheim demonstrou que o melarsoprol, o derivado dimercaptopropanólico do óxido de melarsen, era eficaz no tratamento da tripanossomíase em estágio tardio. O melarsoprol era consideravelmente mais seguro que os outros tripanocidas disponíveis na época. A despeito de causar uma encefalopatia frequentemente fatal em 2-10% dos pacientes, o melarsoprol continuou sendo o único fármaco para o tratamento dos estágios tardios (SNC) da tripanossomíase africana oriental causada pelo *T.brucei rhodesiense* (Barrett e cols., 2007; Croft, 2008; Kennedy, 2008). Embora o melarsoprol também seja eficiente contra o estágio final da tripanossomíase africana ocidental causada pelo *T.brucei gambiense*, a efortinita se tornou o tratamento de primeira linha para esta doença. A simples continuidade do uso do melarsoprol em condições de campo é um indicativo da escassez de tratamentos alternativos para o estágio final da doença do sono.



MELARSOPROL

O melarsoprol, que consiste em dois estereoisômeros em uma razão de 3:1, contém arsênio em sua composição, é insolúvel em água e fornecido em uma solução de propilenoglicol a 3,6% (p/v) para administração intravenosa. Nos EUA, está disponível apenas junto ao CDC.

Efeitos antiprotozoários. O melarsoprol tem uma ampla variedade de efeitos inespecíficos, tanto sobre o tripanossoma quanto sobre as células do hospedeiro (Fries e Fairlamb, 2003). O melarsoprol é um pró-fármaco rapidamente metabolizado (meia-vida = 30 min) à sua forma ativa, o óxido de melarsen. Os arsenóxicos reagem ávida e reversivelmente com os grupos sulfidríla vizinhos, incluindo os das proteínas, inativando desse modo um grande número e variedade de enzimas. Os mesmos mecanismos inespecíficos pelos quais o melarsoprol é letal para os parasitos são provavelmente os responsáveis pela sua toxicidade para os tecidos do hospedeiro. A base da ação tripanocida do melarsoprol não é compreendida, e provavelmente consiste na sua alta reatividade com muitas biomoléculas. O desarranjo do metabolismo energético pela inibição da enzima glicolítica foi por longo tempo tido como a explicação da sua atividade tripanocida. Outras evidências sugerem, entretanto, que esse não é o

principal efeito. O melarsoprol reage com a tripanotona, o aduto de espermidina e glutatona que substitui, nesses parasitos, a glutatona. A ligação do melarsoprol com a tripanotona resulta na formação de um aduto de óxido de melarsen — tripanotona (Mel T), um potente inibidor competitivo da tripanotona redutase, a enzima responsável pela manutenção da tripanotona em sua forma reduzida. Supõe-se que o sequestro da tripanotona e a inibição da tripanotona redutase tenham ambas consequências letais sobre a célula. Entretanto, ainda não há evidências importantes da associação direta entre a ação do melarsoprol sobre o sistema tripanotona e a morte do parasito.

O número de falhas de tratamento decorrentes do aumento da resistência dos tripanossomas ao melarsoprol cresceu muito nos últimos anos. Já se descreveram índices de falhas de 20-27% em Uganda, Angola e Congo (Burri e Keiser, 2001; Pepin e Mpia, 2005; Robays e cols., 2008b). A análise *in vitro* das amostras obtidas em campo indicam que as cepas resistentes são uma ordem de grandeza menos suscetíveis à ação do fármaco do que as cepas sensíveis (Brun e cols., 2001). Entretanto, nem todas as falhas do tratamento podem ser relacionadas à resistência aos fármacos, sugerindo que fatores adicionais contribuam para a falta de eficácia (Maina e cols., 2007).

A resistência ao melarsoprol envolve provavelmente defeitos de transporte, embora evidências de que existam múltiplos mecanismos de transporte do fármaco compliquem a questão (de Koning, 2008). O transportador mais bem caracterizado é incomum, de adenina-adenosina, denominado *transportador P2*, com atividade não só sobre o melarsoprol, mas também sobre a pentamidina e o diminazeno. Encontra-se com frequência resistência cruzada entre esses compostos. Observam-se mutações pontuais desse transportador em amostras de campo resistentes ao melarsoprol. Entretanto, linhagens celulares mutantes nulas, carecendo desse transportador, eram resistentes ao berenil, mas tinham resistência ao melarsoprol e à pentamidina apenas duas vezes maior. Outro transportador, o HAPT1, foi identificado, e a perda de ambos os transportadores P2 e HAPT levou a uma resistência cruzada de alto nível a ambos os fármacos, melarsen e pentamidina (de Koning, 2008).

Absorção, destino e excreção. O melarsoprol é sempre administrado por via intravenosa. Uma quantidade pequena, mas significativa sob o ponto de vista terapêutico, penetra no LCS e tem efeito letal sobre os tripanossomas que infectam o SNC. O composto é rapidamente excretado e 70-80% do arsênio aparece nas fezes.

Usos terapêuticos. O melarsoprol é o único fármaco eficaz disponível para o tratamento do estágio meningoencefálico tardio da tripanossomíase africana oriental (rodesiana), que é 100% fatal quando não tratada. O fármaco também é eficaz no estágio hemolinfático precoce dessas infecções, mas, em razão de sua toxicidade, é reservado para o tratamento das infecções em estágio tardio. Os pacientes infectados por *T. brucei rhodesiense* que recaem após um curso de melarsoprol habitualmente respondem a um segundo tratamento com o fármaco. Em contraste, os pacientes infectados com *T. brucei gambiense* que não se curam com melarsoprol raramente se beneficiam com a repetição do tratamento com este fármaco. Esses pacientes frequentemente respondem bem à efortinita.

Os esquemas de tratamento originais para o melarsoprol foram concebidos empiricamente há mais de 40 anos ou mais; novos ensaios clínicos vêm sendo realizados com esquemas de dosagem baseados em um melhor conhecimento da farmacocinética do melarsoprol e estes têm gerado novas recomendações para os protocolos de tratamento (Pepin e Mpia, 2006; Schmid e cols., 2005). O melarsoprol é administrado por injeção intravenosa lenta, com cuidado de evitar o extravasamento para os tecidos circundantes, pois o fármaco é intensamente irritante. No caso do *T.brucei gambiense*, um curso

contínuo de 10 dias com doses de 2,2 mg/kg/dia é equivalente ao tratamento de curso mais longo e é atualmente recomendado (Pepin e Mpia, 2006; Schmid e cols., 2005). A terapia de 10 dias não reduziu a incidência de encefalopatia (a taxa de morte relacionada ao tratamento ainda foi de 5,9% para este protocolo), mas tem a vantagem da administração mais fácil, o que é particularmente importante. Estes estudos demonstraram posteriormente que esquemas de dosagem graduais utilizados historicamente levam a um aumento da incidência de convulsões e a uma eficácia reduzida; portanto, estes esquemas não devem ser utilizados no tratamento do *T.brucei gambiense* (Pepin e Mpia, 2006). A menos que esteja contraindicado, deve-se iniciar concomitantemente o tratamento com glicocorticoides, para diminuir a incidência de encefalopatia reativa. Ensaios clínicos demonstraram que o melarsoprol tem fortes efeitos sinérgicos com a eflornitina e a possibilidade de reduzir sua toxicidade mediante combinações de fármacos é uma área ativa de estudos, que requer ensaios de acompanhamento (Mpia e Pépin, 2002).

A terapia de 10 dias está passando atualmente pelos testes clínicos para o *T.brucei rhodesiense*. Entretanto, até que os dados clínicos estejam disponíveis para sustentar uma alteração na dosagem, os pacientes com doença do sono rodesiense devem receber, por sua vez, um dos diversos esquemas mais antigos desenvolvidos para esta doença. Certo número de esquemas de dosagem está em uso ou é recomendado por várias agências, incluindo a OMS (1998) e Médias Sem Fronteiras (2007). Nos EUA, o CDC recomenda o seguinte esquema de tratamento: três séries de três doses diárias, com um período de sete dias de descanso entre as séries. A primeira série fornece 1,8, 2,7 e 3,6 mg/kg nos dias 1, 2 e 3, respectivamente. As séries subsequentes são de 3,6 mg/kg diárias. A encefalopatia se desenvolve mais frequentemente em pacientes com *T.brucei rhodesiense*, quando comparada com o *T.brucei gambiense*, possivelmente devido a este esquema de dosagem gradual. A administração concorrente de prednisolona é frequentemente empregada ao longo do curso do tratamento; não está provado que a prednisolona reduz a frequência de encefalopatia reativa (Schmid e cols., 2005), ajuda a controlar as reações de hipersensibilidade que ocorrem mais frequentemente durante o segundo ou subsequentes cursos de tratamento com melarsoprol.

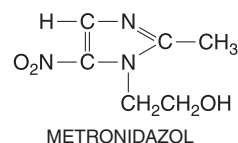
Toxicidade e efeitos adversos. O tratamento com melarsoprol é associado à toxicidade e morbidade significativas (Balasegaram e cols., 2006b; Burri e Brunm 2003; Kennedy, 2008; Schmid e cols., 2005). Uma reação febril ocorre normalmente logo após a injeção do fármaco, especialmente em caso de parasitemia alta. As complicações mais sérias envolvem o sistema nervoso. Uma encefalopatia reativa ocorre em ~ 5-10% dos pacientes, levando metade destes ao óbito. A causa é desconhecida, porém a encefalopatia, quando ocorre, se desenvolve tipicamente de 9-11 dias após o início do tratamento (Schmid e cols., 2005). A neuropatia periférica, observada em ~ 10% dos pacientes que recebem melarsoprol, deve-se provavelmente ao efeito tóxico direto do fármaco. É comum a ocorrência de hipertensão e lesão miocárdica, embora o choque seja raro. Frequentemente ocorre albuminúria e o surgimento de numerosos cilindros na urina pode, tal como a aparição de evidências de distúrbios hepáticos, tornar ocasionalmente necessária a modificação do tratamento. Vômitos e cólicas abdominais também são comuns, mas sua incidência pode ser reduzida injetando-se o melarsoprol lentamente em um paciente supino e em jejum. O paciente deve permanecer no leito sem comer durante várias horas após a injeção do fármaco.

Precauções e contraindicações. O melarsoprol deve ser administrado apenas em pacientes sob supervisão hospitalar, de modo que o esquema de administração possa ser modificado quando necessário.

O início do tratamento durante um episódio febril já se associou a uma incidência maior de encefalopatia reativa. A administração de melarsoprol a pacientes com Hanseníase pode precipitar o eritema nodoso. O uso do fármaco é contraindicado durante epidemias de *influenza*. Reações hemolíticas graves já foram descritas em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase. A gestação não é uma contraindicação ao tratamento com melarsoprol.

Metronidazol

O isolamento, em 1953, do antibiótico azomicina (2-nitroimidazol) a partir de um estreptomiceto por Maeda e colaboradores e a demonstração de suas propriedades tricomonicidas, em 1956 por Horie levaram à síntese química e a testes biológicos de muitos nitroimidazóis. Um composto, 1-(β-hidroxietil)-2-metil-5-nitroimidazol ou metronidazol, tem atividade especialmente alta *in vitro* e *in vivo* contra os protozoários anaeróbios *T.vaginalis* e *E.histolytica*. Em 1960, Durel e colaboradores relataram que doses orais do fármaco conferiam atividade tricomonicida ao sêmen e à urina e que altas taxas de cura podiam ser obtidas tanto no homem como na mulher acometidos de tricomoníase. Estudos posteriores revelaram que o metronidazol tinha atividade clínica extremamente útil contra uma variedade de patógenos anaeróbios incluindo tanto bactérias gram-negativas e gram-positivas como o protozoário *G.lambli*a (Freeman e cols., 1997). Outros 5-nitroimidazóis clinicamente eficazes, estreitamente relacionados com o metronidazol em estrutura e atividade incluem o tinidazol, o secnidazol e o ornidazol. Entre esses, apenas o tinidazol está disponível nos EUA. O benzonidazol, outro derivado do 5-nitroimidazol, apresenta a peculiaridade de ser eficaz contra a doença de Chagas aguda.



Efeitos antiparasitários e antimicrobianos. O metronidazol e os nitroimidazóis relacionados são ativos *in vitro* contra uma ampla variedade de anaeróbios, sejam eles protozoários parasitos ou bactérias (Freeman e cols., 1997). O composto é diretamente tricomonicida. Em condições anaeróbias, amostras sensíveis de *T.vaginalis* são destruídas por 0,05 µg/mL ou mais do fármaco; concentrações mais altas são necessárias na presença de 1% de oxigênio ou para afetar amostras obtidas de pacientes sem boa resposta terapêutica ao metronidazol. O fármaco também tem potente atividade amebicida contra a *E. histolytica*. Os trofozoítos de *G.lambli*a são afetados pelo metronidazol em concentrações de 1-50 µg/mL *in vitro*. Estudos *in vitro* com protozoários sensíveis e resistentes ao fármaco indicam que o grupo nitro em C5 do metronidazol é essencial para a atividade e que as substituições na posição 2, no anel imidazólico, que resultam em aumento da conjugação em ressonância da estrutura química, intensificam a atividade antiprotozoária. Em contraste, a substituição de um grupo acila na posição 2 amorteceria essa conjugação e diminuiria a atividade antiprotozoária (Upcroft e cols., 1999).

O metronidazol exibe atividade antibacteriana contra todos os cocos anaeróbios, contra os bacilos gram-negativos anaeróbios, incluindo *Bacteroides* spp., e contra os bacilos gram-positivos anaeróbios formadores de esporos. Os bacilos gram-positivos que não formam esporos são frequentemente resistentes, bem como as bactérias aeróbias e anaeróbias facultativas.

O metronidazol é clinicamente eficaz na tricomoníase, na amebíase e na giardíase, e também em uma variedade de infecções causadas por bactérias obrigatoriamente anaeróbias, incluindo *Bacteroides*, *Clostridium*, e bactérias microaerófilas como *Helicobacter* e *Campylobacter* spp. Na dracunculíase, o metronidazol pode facilitar a extração do verme-da-guiné adulto, embora não tenha nenhum efeito direto sobre o parasito (Capítulo 51).

Mecanismos de ação e resistência. O metronidazol é um pró-fármaco; requer ativação redutiva do grupo nitro pelos organismos suscetíveis. Sua toxicidade seletiva para patógenos anaeróbios e microaerófilos como os protozoários amitocondriados *T. vaginalis*, *E. histolytica* e *G. lamblia* e várias bactérias anaeróbias decorre do metabolismo energético desses organismos, que difere do das células aeróbias (Land e Johnson, 1997; Samuelson, 1999; Upcroft e Upcroft, 1999). Esses organismos, diferentemente de seus congêneres aeróbios, têm envolvidos no transporte de elétrons, elementos como as ferredoxinas, pequenas proteínas Fe-S com potencial redox suficientemente negativo para doar elétrons ao metronidazol. A transferência de um único elétron dá origem a um nitrorradical aniônico altamente reativo, que destrói os organismos suscetíveis mediante a ação do radical sobre o DNA e possivelmente sobre outras biomoléculas vitais. O metronidazol sofre regeneração catalítica; a perda do elétron pelo metabólito ativo recompõe o composto original. Níveis crescentes de O_2 inibem a citotoxicidade induzida pelo metronidazol porque o O_2 compete com o metronidazol pelos elétrons gerados pelo metabolismo energético. Assim, o O_2 pode não só diminuir a ativação redutiva do metronidazol como aumentar a regeneração do fármaco ativado. Organismos anaeróbios ou microaerófilos suscetíveis ao metronidazol derivam a sua energia da fermentação oxidativa de cetoácidos como o piruvato. A descarboxilação do piruvato, catalisada pela piruvato:ferredoxina oxidorrredutase (PFOR), produz elétrons que reduzem a ferredoxina, que, por sua vez, doa de modo catalítico seus elétrons aos aceptores biológicos de elétrons ou para o metronidazol.

A resistência clínica ao metronidazol por parte de *T. vaginalis*, *G. lamblia* e de uma variedade de bactérias anaeróbias e microaerófilas está bem documentada, mas a resistência da *E. histolytica* ainda precisa ser demonstrada. Cepas resistentes de *T. vaginalis* obtidas de pacientes que não respondem ao tratamento exibem, quando testadas sob condições anaeróbias, dois principais tipos de anormalidades. O primeiro relaciona-se ao comprometimento da capacidade de remover o oxigênio, o que dá origem a concentrações locais mais altas de O_2 , menor ativação do metronidazol e inútil regeneração do fármaco ativado. O segundo tipo associa-se a menores níveis de PFOR e de ferredoxina, este último devido à redução da transcrição do gene da ferredoxina. O fato de que a PFOR e a ferredoxina não estão completamente ausentes pode explicar porque infecções com tais cepas habitualmente respondem a doses mais altas de metronidazol ou ao tratamento mais prolongado. Estudos feitos com amostras de *G. intestinalis* resistentes ao metronidazol indicam que mecanismos similares podem ser operativos, sendo os níveis de PFOR cinco vezes menores que os das cepas suscetíveis (Upcroft e Upcroft, 2001). A resistência ao metronidazol não foi ainda observada em amostras clínicas de *E. histolytica*, mas já foi induzida *in vitro* pelo cultivo de trofozoítos em concentrações gradualmente crescentes do fármaco. Interessantemente, embora tenha sido descrita alguma diminuição dos níveis de PFOR, a resistência ao metronidazol foi mediada

principalmente pela crescente expressão de superóxido dismutase e de peroxirredoxina nos trofozoítos de ameba (Wassmann e cols., 1999). A resistência das bactérias anaeróbias ao metronidazol está sendo cada vez mais reconhecida e tem importantes consequências clínicas. No caso do *Bacteroides* spp., a resistência ao metronidazol associa-se à família dos genes de resistência ao nitroimidazol (*nim*), *nimA*, *-B*, *-C*, *-D*, *-E* e *-F*, que podem ser codificados em cromossomos ou em episomos (Gal e Brazier, 2004). Não se conhecem os exatos mecanismos responsáveis pela resistência, mas os genes *nim* parecem codificar uma nitroimidazol redutase capaz de converter um 5-nitroimidazol em um 5-aminoimidazol, fazendo cessar assim a formação do grupo nitroso reativo responsável pela destruição microbiana. O metronidazol já foi amplamente usado para o tratamento do organismo microaerófilo *Helicobacter pylori*, a principal causa de doença ulcerativa e gastrite em todo o mundo. Entretanto, o *Helicobacter* pode rapidamente desenvolver resistência ao metronidazol. Há provavelmente múltiplos mecanismos para tal, mas há dados que associam a resistência ao metronidazol a mutações em que há perda da função de uma nitrorredutase de NADPH independente de oxigênio (gene *rdxA*) (Mendz e Mégraud, 2002).

Absorção, destino e excreção. As propriedades farmacocinéticas do metronidazol e de seus dois principais metabólitos já foram intensamente investigadas (Lamp e cols., 1999). Há preparações de metronidazol disponíveis para administração oral, intravenosa, intravaginal e tópica. O fármaco é em geral completa e prontamente absorvido após a ingestão oral, alcançando concentrações plasmáticas de 8-13 $\mu\text{g/mL}$ em 0,25-4 h após uma única dose de 500 mg (as concentrações eficazes médias do composto são de 8 $\mu\text{g/mL}$ ou mais para a maior parte dos protozoários e bactérias suscetíveis). Uma relação linear entre a posologia e a concentração plasmática aplica-se a doses entre 200-2.000 mg. Doses repetidas a cada 6-8 h resultam em algum acúmulo do fármaco; a depuração sistêmica é dependente da dose. A meia-vida plasmática do metronidazol é de aproximadamente 8 h, e seu volume de distribuição se aproxima do observado para a água corporal total. Menos de 20% do fármaco liga-se às proteínas plasmáticas. Com exceção da placenta, o metronidazol penetra bem nos tecidos e líquidos corporais, incluindo as secreções vaginais, o líquido seminal, a saliva, o leite materno e o LCS.

Após uma dose oral, > 75% do metronidazol marcado são eliminados na urina, em grande parte como metabólitos; apenas ~ 10% se recuperam como fármaco inalterado. O fígado é o principal local do metabolismo, e responde por > 50% da depuração sistêmica do metronidazol. Os dois principais metabólitos, um hidroxiderivado e um ácido, resultam da oxidação das cadeias laterais. O hidroximetabólito tem meia-vida mais longa (~ 12 h) e apresenta ~ 50% da atividade antitricomonas exibida pelo metronidazol. Também se observa a formação de glicuronídeos. Metabólitos reduzidos, incluindo os produtos da clivagem do anel, são formados em pequenas quantidades pela flora do intestino. A urina de alguns pacientes pode adquirir cor vermelho-acastanhada pela presença de pigmentos não identificados, derivados do fármaco. O metabolismo oxidativo do metronidazol é induzido pelo *fenobarbital*, *prednisona*, *rifampicina* e possivelmente pelo *etanol*. A *cimetidina* parece inibir o metabolismo hepático do fármaco.

Usos terapêuticos. Os usos do metronidazol no tratamento antiprotozoário foram extensamente revistos (Freeman e cols., 1997; Nash, 2001; Stanley, 2003). O metronidazol cura infecções genitais por *T. vaginalis* em mais de 90% dos casos, tanto em homens como em mulheres. O regime preferido de tratamento é 2 g de metronidazol em dose única oral para homens e mulheres. O tinidazol, que possui uma meia-vida mais longa do que o metronidazol, também

é utilizado em dose única de 2 g e parece fornecer respostas equivalentes ou melhores do que este último. Para pacientes que não toleraram uma dose única de 2 g de metronidazol (ou 1 g 2 vezes/dia), um esquema alternativo consiste em uma dose de 250 mg 3 vezes/dia ou em uma dose de 375 mg 2 vezes/dia durante sete dias. Quando, em razão de infecções não curadas ou recorrentes, há necessidade de cursos repetidos ou de doses mais altas do fármaco, recomenda-se que se estabeleçam intervalos de 4-6 semanas entre os cursos. Em tais casos, contagens leucocitárias devem ser feitas antes, durante e após cada curso de tratamento.

As falhas de tratamento decorrentes da presença de cepas de *T. vaginalis* resistentes ao metronidazol estão tornando-se cada vez mais comuns. A maior parte desses casos pode ser tratada com sucesso administrando-se uma segunda dose de 2 g ao paciente e ao seu parceiro sexual. Além do tratamento oral, o uso de um gel tópico contendo 0,75% de metronidazol, ou de um supositório vaginal de 500-1.000 mg, aumenta a concentração local do fármaco e pode ser benéfico em casos refratários. O metronidazol é um amebicida eficaz e o agente de escolha no tratamento de todas as formas sintomáticas de amebíase, incluindo a colite amebiana e o abscesso hepático amebiano. A dose recomendada é de 500-750 mg de metronidazol tomados por via oral 3 vezes/dia durante 7-10 dias ou, para crianças, 35-50 mg/kg/dia, divididas em três doses por 7-10 dias.

Embora 7-10 dias seja o período-padrão recomendado para a duração do tratamento, cursos curtos (dose oral única diária de 2,4 g durante 2 dias) de metronidazol ou tinidazol já foram bem-sucedidos no tratamento do abscesso amebiano do fígado (Stanley, 2003). A *E. histolytica* persiste na maior parte dos pacientes que se recuperam de uma amebíase aguda após tratamento com metronidazol; por essa razão todos os indivíduos são também tratados com um amebicida luminal.

Embora eficaz, o metronidazol ainda precisa ser aprovado para tratamento da giardíase nos EUA. Entretanto, o tinidazol é aprovado para o tratamento da giardíase como dose única de 2g e é apropriado como terapia de primeira linha. O metronidazol é um fármaco relativamente barato e altamente versátil, dotado de eficácia clínica contra um amplo espectro de bactérias anaeróbias e microaerófilas. É usado para o tratamento de infecções sérias decorrentes de bactérias anaeróbias suscetíveis, incluindo *Bacteroides*, *Clostridium*, *Fusobacterium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Eubacterium* e *Helicobacter*. Também é dado em combinação com outros agentes antimicrobianos para tratar infecções polimicrobianas com bactérias aeróbias e anaeróbias. O metronidazol alcança níveis clinicamente eficazes nos ossos, articulações e SNC; pode ser administrado por via intravenosa quando a administração oral não é possível. Uma dose de ataque de 15 mg/kg é seguida, 6 h depois, por doses de manutenção de 7,5 mg/kg repetidas a cada 6 h, habitualmente durante 7-10 dias. O metronidazol é usado para compor o esquema de profilaxia para a cirurgia colorretal e é empregado como um agente isolado para tratar a vaginose bacteriana. É usado em combinação com outros antibióticos e com um inibidor da bomba de prótons em regimes destinados ao tratamento da infecção por *H. pylori* (Capítulo 45).

O metronidazol é usado como o tratamento primário da infecção por *Clostridium difficile*, a principal causa de colite pseudomembranosa. Administrado em doses de 250-500 mg VO 3 vezes/dia durante 7-14 dias (ou até mesmo durante mais tempo), o metronidazol é uma alternativa eficaz e de menor custo em relação ao tratamento com vancomicina oral. Entretanto, um maior registro de falhas no tratamento e taxas mais elevadas de recorrência da doença com metronidazol (quando comparada à vancomicina oral) estão fazendo surgir questões sobre o papel do metronidazol como terapia de primeira linha (McFarland, 2008). Finalmente, o metronidazol

também é usado no tratamento de pacientes com doença de Crohn com fistulas perianais e pode ajudar a controlar a doença de Crohn do cólon (mas não a do intestino delgado). Entretanto, podem ser necessárias altas doses (750 mg 3 vezes/dia) por longos períodos e a neurotoxicidade pode ser um fator limitante (Podolsky, 2002). O metronidazol e outros nitroimidazóis podem sensibilizar células tumorais hipóxicas aos efeitos da radiação ionizante, mas esses fármacos não são usados clinicamente para esse propósito.

Toxicidade, contraindicações e interações medicamentosas. A toxicidade do metronidazol já foi revista (Raether e Hanel, 2003). Apenas raramente os efeitos adversos são graves o suficiente para provocar a interrupção do tratamento. Os mais comuns são cefaleia, náuseas, boca seca e um gosto metálico na boca. Vômitos, diarreia e desconforto abdominal são experimentados ocasionalmente. A observação de língua saburrosa, glossite e estomatite durante o tratamento pode corresponder a uma exacerbação da candidíase. Tonturas, vertigem e, muito raramente, encefalopatia, convulsões, falta de coordenação e ataxia são efeitos neurotóxicos que indicam a interrupção do metronidazol. O fármaco também deve ser interrompido se ocorrerem dormências ou parestesias das extremidades. A reversão das neuropatias sensoriais graves pode ser lenta ou incompleta. Urticária, rubores e prurido são indicativos de sensibilidade ao fármaco e podem tornar necessária sua interrupção. O metronidazol é uma rara causa de síndrome de Stevens-Johnson (necrólise epidérmica tóxica); um relato descreve uma alta taxa dessa síndrome em indivíduos que recebem altas doses de metronidazol e tratamento concorrente com o anti-helmíntico *mebendazol* (Chen e cols., 2003).

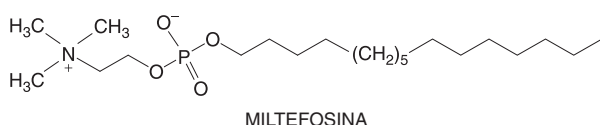
Disúria, cistite e uma sensação de pressão pélvica foram descritas. O efeito do metronidazol é bem documentado e similar ao do dissulfiram, e alguns pacientes experimentam desconforto abdominal, vômitos, rubores e cefaleia, em caso de uso de bebidas alcoólicas durante ou após três dias decorridos do tratamento com esse fármaco. Os pacientes devem ser advertidos contra o consumo de álcool durante o tratamento com metronidazol, embora o risco de uma reação grave seja pequeno. Pelo mesmo motivo, o metronidazol não deve ser tomado juntamente com *dissulfiram* ou com qualquer fármaco similar a este, pois podem ocorrer estados confusionais e psicóticos. Embora algumas substâncias químicas relacionadas tenham causado discrasias sanguíneas, com o metronidazol ocorre apenas uma neutropenia temporária e reversível mediante a interrupção do tratamento.

O metronidazol deve ser usado com cautela em pacientes com doença ativa do SNC, pela sua potencial neurotoxicidade. O fármaco também pode precipitar sinais de toxicidade determinada por *litio* sobre o SNC em pacientes que recebem altas doses do metal. Os níveis plasmáticos de metronidazol podem ser elevados por fármacos que, como a cimetidina, inibem o metabolismo microssômico hepático. Além disso, o metronidazol pode prolongar o tempo de protrombina em pacientes sob tratamento com anticoagulantes do tipo da *varfarina*. As doses de metronidazol devem ser reduzidas em pacientes com doença hepática grave.

O metronidazol é carcinogênico em roedores quando administrado em altas doses por longos períodos; também é mutagênico em bactérias (Raether e Hanel, 2003). A atividade mutagênica associa-se ao metronidazol e a vários dos seus metabólitos encontrados na urina de pacientes tratados com doses terapêuticas. Entretanto, não há evidência de que doses terapêuticas de metronidazol representem qualquer risco significativamente mais elevado de câncer em pacientes humanos. Há evidências conflitantes sobre a teratogenicidade do metronidazol em animais. Embora o metronidazol já tenha sido utilizado durante todos os estágios da gestação sem nenhum efeito adverso visível, seu uso durante o primeiro trimestre geralmente não é aconselhado.

Miltefosina

A miltefosina é um análogo da alquilfosfocolina (APC) originalmente desenvolvida como um agente anticâncer. Sua atividade antiprotozoária foi descoberta na década de 1980, na época em que estava sendo avaliada para a quimioterapia antineoplásica. Em 2002, o fármaco foi aprovado na Índia como o primeiro tratamento ativo por via oral para a leishmaniose visceral. A miltefosina é a primeira terapia oral disponível para a leishmaniose. Ela é altamente curativa contra a leishmaniose visceral nos ensaios conduzidos até hoje e parece ser eficaz contra a forma cutânea da doença (Berman, 2008; Bhattacharya e cols., 2007). Sua principal desvantagem é a teratogenicidade; consequentemente, não deve ser utilizado em mulheres grávidas.



Efeitos antiprotozoários. A análise *in vitro* de um grande número de alquilglicerofosfoetanolaminas (AGPEs), de alquilglicerofosfocolinas (AGPCs) e de APCs, originalmente desenvolvidas como agentes anticâncer, demonstrou que algumas apresentavam potente atividade antileishmaniótica contra parasitos promastigotas e amastigotas em cultivo (Croft e cols., 2003). A melhor atividade contra ambos os estágios do parasito era a de uma das APC, a miltefosina. A potência da miltefosina varia para diferentes *Leishmania* spp, sendo a *L. donovani* a mais sensível ($1,2 < ED_{50} < 5 \mu M$ contra amastigotas) e a *L. major* a menos sensível ($8 < ED_{50} < 40 \mu M$ contra amastigotas). Vários análogos fosfolipídeos também apresentaram boa eficiência contra formas do parasito *T. cruzi* obtidas em cultivo, embora tenham sido relativamente inativos contra *T. brucei*. A miltefosina tinha, *in vivo*, a melhor atividade dentre as APC testadas e, após cinco dias de tratamento com 20 mg/kg por via oral, resultou em > 95% de supressão em órgãos de camundongo acometidos por amastigotas de *L. donovani* e *L. infantum*. A miltefosina também mostrou boa atividade quando aplicada sob a forma de pomada a 6% em lesões cutâneas por *L. mexicana* ou *L. major* em camundongos BALB/c.

Contra a leishmaniose visceral, observaram-se taxas de cura de 95-98% com uma dose oral de 100 mg/dia durante 28-42 dias (Croft e cols., 2003) e de 95% com um regime de 28 dias de 100 mg/dia por via oral para adultos e 2,5 mg/kg/dia para crianças (Bhattacharya e cols., 2007). Portanto, a miltefosina oral parece ser um tratamento seguro e eficaz para a leishmaniose visceral (Berman, 2008). Estudos recentes com miltefosina oral também demonstram > 90% de eficácia contra algumas espécies de leishmaniose cutânea (registradas na Colômbia para esse uso em 2005). Entretanto, observou-se significativa variação entre as cepas nos ensaios clínicos (Soto e Berman, 2006; Soto e cols., 2007): para *L. panamensis* na Colômbia, as taxas de cura foram de 84-91% (*versus* uma taxa de cura do placebo de 37%) e foi consideravelmente menos eficaz contra a *L. brasiliensis* na Guatemala.

O mecanismo de ação da miltefosina não está ainda elucidado. Os possíveis alvos nas células dos mamíferos incluem a PKC; a inibição da CTP:fosfocolinacidiltransferase, que interrompe a biossíntese da fosfatidilcolina e a biossíntese alterada da esfingomielina, em que níveis celulares elevados de ceramida podem desencadear a apoptose (Croft e cols., 2003). Estudos em *Leishmania*

sugerem que o fármaco pode alterar o metabolismo éter-lipídico, a sinalização celular ou a biossíntese da âncora de glicosilfosfatidilinositol. Um transportador de miltefosina foi recentemente clonado mediante resgate funcional em uma cepa resistente de *L. donovani* gerada em laboratório. O transportador é uma ATPase do tipo P, pertencente à subfamília da aminofosfolipídeo translocase. A base da resistência parece ser uma mutação pontual no transportador que leva à redução da captação do fármaco. As mutações ocorridas nesse transportador levam à resistência à miltefosina em modelos de laboratório (Croft e cols., 2006; Seifert e cols., 2007).

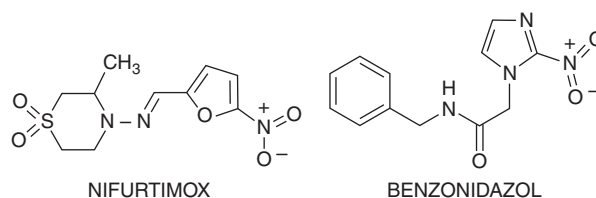
Absorção, destino e excreção. A miltefosina é bem absorvida por via oral e distribui-se por todo o corpo humano. Não existem dados de farmacocinética detalhados, com exceção de que a miltefosina apresenta uma longa meia-vida em humanos (Berman, 2008). As concentrações plasmáticas são proporcionais à dose e as concentrações séricas máximas para doses diárias de 50-50 mg/dia são de 20-70 $\mu g/mL$, com meia-vida de uma semana e uma meia-vida terminal de aproximadamente 4 semanas. A C_{max} em crianças foi de ~ 30% menor do que em adultos.

Usos terapêuticos. A miltefosina oral é registrada na Índia para emprego no tratamento da leishmaniose visceral, com os pacientes do ensaio clínico recebendo as seguintes doses orais (Bhattacharya, 2007): para adultos > 25 kg, 100 mg diárias divididas em duas doses e para adultos com < 25 kg, 50 mg/dia em uma dose por 28 dias; para crianças, 2,5 mg/kg/dia divididos em duas doses. No caso de doença cutânea, a dose em teste clínico é de 2,5 mg/kg/dia por via oral (máximo de 150 mg/dia) durante 28 dias. Nos EUA, a dose recomendada para ambos os tipos de doença, visceral e cutânea, é de 2,5 mg/kg/dia (dose máxima de 150 mg/dia) durante 28 dias, administradas em duas doses (Medical Letter, 2007). A miltefosina também está disponível no Afeganistão, Paquistão e América do Sul. Devido ao seu potencial teratogênico, ela está contraindicada para mulheres grávidas. As mulheres devem descartar a possibilidade de gravidez antes de iniciarem tratamento e deve ser feito o controle de natalidade durante e até dois meses após seu encerramento. O composto não pode ser administrado por via intravenosa, pois apresenta atividade hemolítica.

Toxicidade e efeitos adversos. Vômitos e diarreia já foram descritos como efeitos adversos frequentes em até 60% dos pacientes. Elevações dos níveis séricos de transaminases hepáticas e creatinina também já foram descritos. Estes efeitos são tipicamente brandos e reversíveis e se resolvem rapidamente após a interrupção do fármaco.

Nifurtimox e benzonidazol

Uma variedade de análogos dos nitrofuranos e nitroimidazólicos é eficaz em infecções experimentais da tripanossomíase americana causada por *T. cruzi* (Bern e cols., 2007; Tarleton e cols., 2007). Desses, o nifurtimox e o benzonidazol são atualmente usados na clínica para tratar a doença. O nifurtimox, um análogo do nitrofurano e o benzonidazol, um análogo nitroimidazólico, podem ser obtidos nos EUA junto ao CDC.



Efeitos antiprotozoários e mecanismos de ação. O nifurtimox e o benzonidazol são igualmente tripanocidas contra formas tripomastigotas e amastigotas de *T. cruzi*. O nifurtimox também apresenta atividade contra *T. brucei* e pode ser curativo em ambos os estágios, precoce e tardio, da doença (ver discussão anterior sobre a terapia de combinação nifurtimox-eflornitina).

Tanto o nifurtimox quanto o benzonidazol são ativados por uma nitrorredutase mitocondrial dependente de NADH, levando à geração intracelular de radicais nitro aniônicos que são tidos como responsáveis pelos efeitos tripanocidas. A transferência de elétrons a partir do fármaco ativado regenera o nitrofurano nativo e forma radicais aniônicos superóxido e outras espécies reativas de oxigênio, como o peróxido de hidrogênio e o radical hidroxila. A reação dos radicais livres com macromoléculas celulares resulta em lesões celulares que incluem a peroxidação dos lipídeos, lesão da membrana, inativação enzimática e lesão do DNA. A expressão reduzida de nitrorredutase através de experimentos de nocaute de um único gene alelo ou através da seleção de fármacos leva à resistência ao fármaco (Wilkinson e cols., 2008).

Absorção, destino e excreção. O nifurtimox é bem absorvido após a administração oral, sendo observado o pico de seus níveis plasmáticos após ~ 3,5 h (Paulos e cols., 1989). A despeito disso, há apenas baixas concentrações do fármaco no plasma (10-20 µM) e < 0,5% da dose é excretada na urina. A meia-vida de eliminação é de aproximadamente 3 h, apenas. Entretanto, observam-se altas concentrações de vários metabólitos não identificados e o nifurtimox sofre claramente uma rápida biotransformação, provavelmente através de um efeito de primeira passagem pré-sistêmico. Não se sabe se os metabólitos têm qualquer atividade tripanocida.

Usos terapêuticos. O nifurtimox e o benzonidazol são empregados no tratamento da tripanossomíase americana (doença de Chagas), causada pelo *T. cruzi* (Bern e cols., 2007; Tarleton e cols., 2007). Entretanto, por questões de toxicidade, o benzonidazol é o tratamento preferido. Ambos os fármacos reduzem notavelmente a parasitemia, a gravidade e a letalidade da doença de Chagas aguda, obtendo curas parasitológicas em 80% desses casos. A cura parasitológica é definida como um resultado de PCR negativo e em testes sorológicos para o parasito. Na forma crônica da doença, as curas parasitológicas são ainda possíveis em até 50% dos pacientes, embora o fármaco seja menos eficaz do que no estágio agudo. O tratamento com nifurtimox ou benzonidazol não tem efeito nas lesões orgânicas irreversíveis. Embora um componente da destruição tecidual possa ter natureza autoimune, a presença contínua dos parasitos nos órgãos infectados dos pacientes com doença crônica recomenda que a doença de Chagas seja tratada como uma doença parasitária.

A resposta clínica da doença aguda ao tratamento farmacológico varia com a região geográfica; as cepas do parasito presentes na Argentina, no sul do Brasil, Chile e Venezuela parecem ser mais suscetíveis do que as encontradas na região central do Brasil. Um ensaio clínico de larga escala (BENEFIT) está sendo feito atualmente a fim de testar a eficácia do benzonidazol no tratamento de ambas as formas de doença de Chagas, aguda e crônica (<http://clinicaltrials.gov/show/NCT00123916>) (Marin-Neto e cols., 2008); até que os resultados do ensaio estejam disponíveis, as recomendações atuais são para que os pacientes menos de 50 anos de idade com doença de fase aguda ou de fase crônica recente, sem cardiomiopatia avançada, deverão ser tratados (Bern e cols., 2007); em pacientes com > 50 anos de idade, o tratamento é opcional devido à menor tolerabilidade ao fármaco por este grupo; a dosagem é de 5 mg/kg/dia durante 60 dias. A terapia é fortemente recomendada para pacientes que receberam tratamento imunossupressor ou que são HIV positivos. No caso de

pacientes com doença de fase crônica tardia (> 10 anos) com cardiomiopatia avançada, a cura parasitológica é menos provável e o consenso geral é de não tratar estes pacientes. Entretanto, a decisão de tratá-los deverá ser tomada com base em cada indivíduo. O tratamento com nifurtimox ou benzonidazol deverá ter início prontamente após a exposição ao risco de infecção por *T. cruzi* em acidentes de laboratório ou por transfusões sanguíneas.

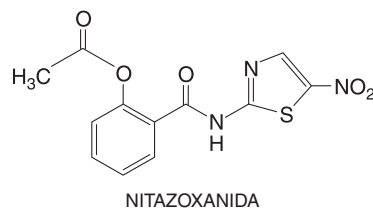
Ambos os fármacos são administrados por via oral. Os esquemas de tratamento recomendados pelo CDC nos EUA são os seguintes: para o nifurtimox, os adultos (> 17 anos de idade) com infecção aguda devem receber 8-10 mg/kg/dia, fracionados em 3-4 doses durante 90-120 dias; crianças de 1-10 anos de idade devem receber 15-20 mg/kg/dia, fracionados em 3-4 doses durante 90 dias; para indivíduos entre 11-16 anos de idade, a dose diária é de 12,5-15 mg/kg, administrados de acordo com o mesmo esquema. Quanto ao benzonidazol, o tratamento recomendado para adultos (> 13 anos) é de 5-7 mg/kg/dia, fracionados em duas doses durante 60 dias, com as crianças de até 12 anos recebendo 10 mg/kg/dia (Bern e cols., 2007). Podem ocorrer irritação gástrica e perda ponderal durante o tratamento. Se houver perda ponderal, a dose deve ser reduzida. A ingestão de álcool deve ser evitada durante o tratamento, pois a incidência de efeitos adversos pode aumentar.

O nifurtimox é utilizado em combinação com a eflornitina no tratamento do estágio tardio da doença do sono causada por *T. b. gambiense* (ver “Eflornitina”, em sessão anterior deste capítulo).

Toxicidade e efeitos adversos. As crianças toleram melhor que os adultos o nifurtimox e o benzonidazol. No entanto, os efeitos adversos relacionados ao fármaco são comuns. Esses efeitos variam desde reações de hipersensibilidade (p. ex., dermatite, febre, icterícia, infiltrados pulmonares e anafilaxia) a complicações dependentes da dose e da idade relacionadas principalmente ao trato GI e aos sistemas nervosos periférico e central. Náuseas e vômitos são comuns, bem como mialgias e fraqueza. A neuropatia periférica e os sintomas GI são especialmente comuns após tratamentos prolongados; esta última complicação pode levar à perda ponderal e impedir a continuidade do tratamento. Dores de cabeça, distúrbios psíquicos, parestesias, polineurites e excitabilidade do SNC são menos frequentes. Também são descritas leucopenia e diminuição das contagens de espermatozoides. Por causa da gravidade da doença de Chagas e da falta de medicamentos melhores, há poucas contraindicações absolutas ao uso desses fármacos.

Nitazoxanida

A *nitazoxanida* (N-[nitrotriazolil] salicilamida) é um agente antiparasitário oral de amplo espectro sintetizado originalmente na década de 1980, tendo como base a estrutura do anti-helmíntico *niclosamida* (Capítulo 51). Verificou-se inicialmente que este apresentava atividade contra tênias (Rossignol e Maisonneuve, 1984); estudos *in vitro* sugeriram subsequentemente a sua eficácia contra um número de helmintos e protozoários intestinais. A nitazoxanida recebeu aprovação do FDA para o tratamento da criptosporidiose e da giardíase em crianças.



Efeitos antimicrobianos. A nitazoxanida e seu metabólito ativo, a tizoxanida (desacetilnitazoxanida) inibem o crescimento de esporozoítos e oocistos de *C. parvum* e de trofozoítos de *G. intestinalis*, *E. histolytica* e *T. vaginalis*, *in vitro* (Adagu e cols., 2002). Também já se descreveu a sua atividade contra outros protozoários, incluindo *Blastocystis hominis*, *Isospora belli* e *Cyclospora cayentanensis*. A nitazoxanida também demonstrou atividade contra os helmintos intestinais *Hymenolepis nana*, *Trichuris trichura*, *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis*, *Ancylostoma duodenale*, *Strongyloides stercoralis* e contra o trematódeo hepático *Fasciola hepatica*. Também já foram descritos efeitos contra algumas bactérias anaeróbias e microaerófilas, incluindo *Clostridium* spp. e *H. pylori*. Sabe-se que a nitazoxanida possui atividade antiviral e atualmente participa de ensaios clínicos para o tratamento da hepatite C (Rossignol e Keffe, 2008).

Mecanismos de ação e resistência. A nitazoxanida interfere na reação de transferência de elétrons dependente da enzima PFOR, essencial ao metabolismo anaeróbico em protozoários e espécies bacterianas. Um mecanismo proposto para a nitazoxanida é o bloqueio da primeira etapa da cadeia PFOR, inibindo a ligação do piruvato ao cofator pirofosfato de tiamina (Hoffman e cols., 2007). A resistência à nitazoxanida tem sido induzida em *Giardia in vitro*, porém ainda não foram observados isolados clinicamente resistentes.

Absorção, destino e excreção. Após administração oral, a nitazoxanida é rapidamente hidrolisada ao seu metabólito ativo tizoxanida, que sofre conjugação principalmente a glicuronídeo de tizoxanida. A biodisponibilidade após uma dose oral é excelente e as concentrações plasmáticas máximas dos metabólitos são detectadas em 1-4 h após a administração do composto original. A tizoxanida se encontra ligada às proteínas do plasma em > 99,9% de sua concentração. A tizoxanida é excretada na urina, bile e fezes; o glicuronídeo de tizoxanida é excretado na urina e na bile. A farmacocinética da nitazoxanida em indivíduos com comprometimento da função hepática ou renal não foi observada.

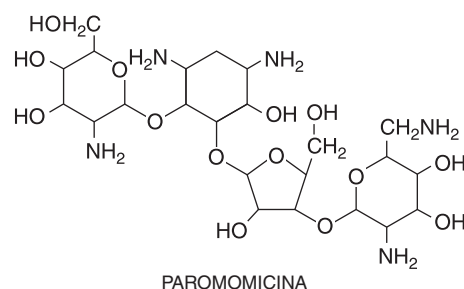
Usos terapêuticos. Nos EUA, a nitazoxanida está aprovada para o tratamento de infecção por *G. intestinalis* (eficácia terapêutica de 85-90% para resposta clínica) e para o tratamento da diarreia causada por criptosporidíase (eficácia terapêutica de 56-88% para resposta clínica) em adultos e crianças maiores de 1 ano de idade (Amadi e cols., 2002; Rossignol e cols., 2001). A eficácia da nitazoxanida em crianças (ou em adultos) com Aids e infecção por *Cryptosporidium* não foi bem estabelecida. Para crianças com idades entre 12-47 meses, a dose recomendada é de 100 mg de nitazoxanida a cada 12 h durante três dias; para crianças entre 4-11 anos de idade, a dose é de 200 mg de nitazoxanida a cada 12 h durante três dias. Um comprimido de 500 mg, adequado para emprego em adultos (a cada 12 h), está disponível.

A nitazoxanida já foi usada como um agente isolado no tratamento de infecções mistas por parasitos intestinais (protozoários e helmintos) em diversos ensaios. A eliminação eficaz dos parasitos (com base na negatividade de amostras fecais de acompanhamento) após tratamento com nitazoxanida foi demonstrada em *G. intestinalis*, *E. histolytica* e *E. dispar*, *B. hominis*, *C. parvum*, *C. cayentanensis*, *I. belli*, *H. nana*, *T. trichura*, *A. lumbricoides* e *E. vermicularis* (Romero-Cabello e cols., 1997), embora em alguns casos fosse necessário mais de um curso de tratamento. A nitazoxanida pode ter alguma eficácia contra infecções por *Fasciola hepatica* (Favennec e cols., 2003) e foi usada para tratar infecções por *G. intestinalis* resistentes ao metronidazol e ao albendazol (Abboud e cols., 2001).

Toxicidade e efeitos adversos. Até o momento, os efeitos adversos parecem ser raros com a nitazoxanida. Dor abdominal, diarreia, vômitos e dor de cabeça já foram descritos, mas as taxas não foram diferentes das observadas em pacientes que receberam placebo. Observa-se uma tonalidade esverdeada da urina na maior parte dos indivíduos que recebem nitazoxanida. Para uso na gestação, ela é classificada como um agente na categoria B, com base em estudos de teratogênese e fertilidade em animais, mas não há experiência clínica com o seu uso em gestantes ou lactantes.

Paromomicina

A paromomicina (aminosidina) é um aminoglicosídeo da família da neomicina/canamicina (Capítulo 54) usado como um agente oral no tratamento da infecção por *E. histolytica*. O fármaco não é absorvido a partir do trato GI e, portanto, as atividades de uma dose oral estão confinadas a este sistema. A paromomicina VO também tem sido usada para tratar a criptosporidíase e a giardíase. Uma formulação tópica pode ser usada para tratar tricomoniase e a administração parenteral já foi empregada na leishmaniose visceral.



Mecanismo de ação. A paromomicina tem o mesmo mecanismo de ação da neomicina e da canamicina (ligação à subunidade 30S do ribossomo) e o mesmo espectro de atividade antibacteriana. Nos EUA, a paromomicina está disponível apenas para uso oral. Após a administração oral recuperam-se nas fezes 100% do fármaco e, mesmo em casos de comprometimento da integridade do intestino, há pouca evidência de absorção clinicamente significativa de paromomicina. A administração parenteral traz os mesmos riscos de nefrotoxicidade e ototoxicidade observados com outros aminoglicosídeos.

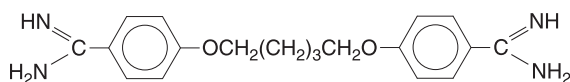
Efeitos antimicrobianos; usos terapêuticos. A paromomicina é o fármaco de escolha para o tratamento da colonização intestinal por *E. histolytica*. É usada em combinação com o metronidazol para tratar colite amebiana e abscesso amebiano do fígado e pode ser usada como um agente único em indivíduos assintomáticos em que se descobre uma colonização intestinal por *E. histolytica*. O esquema de tratamento recomendado para adultos e crianças é de 25-35 mg/kg/dia por via oral, divididas em três doses. Os efeitos adversos são raros com o uso oral, mas incluem dores e cólicas abdominais, dores epigástricas, náuseas, vômitos, esteatorreia e diarreia. Já foram descritos, em raras ocasiões, exantemas e dores de cabeça. A paromomicina já foi usada para tratar a criptosporidíase em pacientes com Aids tanto isoladamente como em combinação com azitromicina, porém em um ensaio randomizado e controlado a paromomicina não foi mais eficaz do que o placebo para esta indicação (Hewitt e cols., 2000). O uso de paromomicina já foi

defendido no tratamento de giardíase em gestantes, especialmente durante o primeiro trimestre, quando o metronidazol está contraindicado, e como um agente alternativo para amostras de *G. intestinalis* resistentes ao metronidazol. Embora a experiência clínica seja limitada, já foram descritos índices de resposta entre 55-90% (Gardner e Hill, 2001). As doses para adultos são de 500 mg VO 3 vezes/dia durante 10 dias, ao passo que crianças já foram tratadas por via oral com 25-30 mg/kg/dia, fracionados em três doses. A paromomicina formulada em creme a 6,25% já foi usada para tratar a tricomoníase vaginal em pacientes que não responderam ao tratamento com metronidazol ou não puderam receber metronidazol. Algumas curas foram descritas, mas ulcerações vulvovaginais e dor complicaram o tratamento e a absorção por esta via (e a possibilidade de ocorrerem toxicidades relacionadas ao aminoglicosídeo) deverá ser antecipada.

Uma formulação tópica contendo 15% de paromomicina também é eficaz em combinação com cloreto de metilbenzetônio a 12% para tratamento da leishmaniose cutânea (Alvar e cols., 2006). O fármaco tem sido administrado por via parenteral, isoladamente ou em combinação com antimônio para tratar a leishmaniose visceral. A paromomicina (injeção intramuscular, 11 mg/kg/dia durante 21 dias) produziu uma taxa de cura para a leishmaniose visceral (94,6%) que foi estatisticamente equivalente à anfotericina B lipossomal (Sundar e cols., 2007). Entretanto, eventos adversos foram mais comuns com a paromomicina do que com a anfotericina B lipossomal.

Pentamidina

A pentamidina é uma diamina aromática de carga positiva, descoberta em 1937 como uma consequência fortuita da busca por compostos hipoglicêmicos que pudessem comprometer o metabolismo energético de parasitos. Dos compostos testados, encontraram-se três que possuíam excepcional atividade: a *etilbamidina*, a pentamidina e a propamidina. A pentamidina teve mais utilidade clínica, por causa da sua relativa estabilidade, toxicidade mais baixa e facilidade de administração. A pentamidina é um agente de amplo espectro com atividade contra diversas espécies de protozoários patogênicos e alguns fungos.



PENTAMIDINA

A pentamidina é comercializada como o sal diisetionato para injeção ou para uso em aerossol. Um miligrama de pentamidina base é equivalente a 1,74 mg de isetionato de pentamidina. O diisetionato é altamente hidrossolúvel; entretanto, as soluções devem ser usadas imediatamente após o preparo, porque a pentamidina é instável em solução.

Efeitos antiprotozoários e antifúngicos. As diamidinas aromáticas com carga positiva são tóxicas para um número de diferentes protozoários, e ainda exibem notável seletividade de ação. A pentamidina é usada para o tratamento do estágio inicial da infecção por *T. brucei gambiense* (Barrett e cols., 2007; Kennedy, 2008), porém é ineficaz para o tratamento do estágio tardio da doença e apresenta eficácia reduzida contra o *T. brucei rhodesiense*. Portanto, seu uso é limitado

ao tratamento do estágio inicial da doença do sono causada pelo *T. brucei gambiense*. A pentamidina é um agente alternativo para o tratamento da leishmaniose cutânea (Alvar e cols., 2006; Croft, 2008). Ela tem sido utilizada para o tratamento da doença visceral, porém agentes menos tóxicos são preferidos. A pentamidina é um agente alternativo para o tratamento e profilaxia da pneumonia por *Pneumocystis*, causada pelo fungo ascomiceto *Pneumocystis jiroveci* (anteriormente conhecido como *Pneumocystis carinii*) (Thomas e Limper, 2004).

O *diminazeno* é uma diamidina relacionada que é usada como uma alternativa barata à pentamidina para o tratamento da tripanossomíase africana precoce e tem sido usada fora dos EUA para o tratamento do estágio inicial do *T. b. gambiense* em períodos de falta de pentamidina.

Mecanismo de ação e resistência. O mecanismo de ação das diamidinas é desconhecido. Os compostos dicatiônicos parecem exibir múltiplos efeitos sobre determinado parasito e agem por mecanismos díspares em parasitos diferentes (Barrett e cols., 2007). No *T. brucei*, por exemplo, as diamidinas concentram-se através de um sistema de captação de alta afinidade, dependente de energia, e atingem concentrações milimolares nas células; essa captação seletiva é essencial para a sua eficácia. O transportador de diamidina mais bem caracterizado é transportador de purinas P2 usado pelos arsenicais baseados na melamina, o que explica a resistência cruzada às diamidinas exibida por certas cepas de *T. brucei* resistentes aos arsenicais *in vitro* (de Koning, 2008). Está cada vez mais claro que múltiplos transportadores são responsáveis pela captação da pentamidina e isso pode responder ao fato de que se observa pouca resistência a esse fármaco em amostras de campo, a despeito de seus anos de uso como agente profilático. Embora a incapacidade de concentrar diamidinas seja a causa habitual da resistência à pentamidina *in vitro*, outros mecanismos também podem estar envolvidos.

As diamidinas hidrofóbicas com carga positiva podem exercer seus efeitos tripanocidas pela reação com uma variedade de alvos intracelulares dotados de carga negativa. De fato, a agregação ribossômica, a inibição da síntese de DNA e de proteínas, a inibição de várias enzimas e a perda do DNA do cinetoplasto tripanossômico vêm sendo descritas. A perda do DNA do cinetoplasto pode ser mediada através da inibição da topoisomerase II. É duvidoso que um efeito sobre a topoisomerase contribua para a ampla atividade antimicrobica do fármaco ou explique completamente o seu mecanismo de ação. A inibição da *S*-adenosil-L-metionina descarboxilase *in vitro* (porém sem alteração nos níveis de poliamina *in vivo*) e a inibição de uma ATPase plasmática de Ca^{2+} e Mg^{2+} também foram descritas.

Absorção, destino e excreção. A farmacocinética e a biodisposição do isetionato de pentamidina foram estudadas mais extensamente em pacientes com Aids, com infecções por *P. jiroveci* (Vöhringer e Arastéh, 1993); as informações obtidas de pacientes com tripanossomíase gambiana são mais limitadas (Bronner e cols., 1995). O isetionato de pentamidina é bastante bem absorvido desde os locais parenterais de administração. Após uma única dose intravenosa, o fármaco desaparece do plasma com uma meia-vida aparente de vários minutos a umas poucas horas e as concentrações plasmáticas máximas após a injeção intramuscular ocorrem em 1 hora. A meia-vida de eliminação é muito lenta, durando de semanas a meses, e 70% do fármaco liga-se às proteínas plasmáticas. Esse composto altamente carregado é mal absorvido por via oral e não cruza a barreira hemato-encefálica, explicando sua ineficácia contra a tripanossomíase em estágio tardio.

Depois de múltiplas doses parenterais, o fígado, o rim, a suprarrenal e o baço apresentam as concentrações mais altas do fármaco, ao passo que apenas vestígios são encontrados no cérebro (Donnelly e cols., 1988). Os pulmões contêm concentrações intermediárias, mas terapêuticas, após cinco doses diárias de 4 mg/kg. A inalação de aerossóis de pentamidina é usada para profilaxia da pneumonia por *Pneumocystis*; a administração do fármaco por essa via resulta em pouca absorção sistêmica e redução da toxicidade, em comparação com a administração intravenosa, tanto em adultos quanto em crianças (Hand e cols., 1994; Leoung e cols., 1990). A verdadeira dose liberada para os pulmões depende tanto dos tamanhos das partículas geradas pelo nebulizador como dos padrões ventilatórios do paciente.

Usos terapêuticos. O isetionato de pentamidina é usado para o tratamento do estágio inicial de *T. brucei gambiense* e é administrado por injeção intramuscular em doses únicas de 4 mg/kg/dia durante sete dias.

A pentamidina já foi usada com sucesso em cursos de 15-20 doses intramusculares de 4 mg/kg em dias alternados, para tratar leishmaniose visceral (Alvar e cols., 2006). Esse composto constitui uma alternativa aos antimoniais, às formulações lipídicas de anfotericina B ou à miltefosina, porém ele é, no total, o menos bem tolerado das terapias disponíveis e não é utilizado rotineiramente para esta doença. O isetionato de pentamidina, administrado em 4-7 doses intramusculares de 4 mg/kg aplicadas em dias alternados, já gozou de algum prestígio no tratamento da leishmaniose cutânea (botão do oriente causado por *L. tropica*), mas não é mais usado rotineiramente para tratar essa infecção (Alvar e cols., 2006).

A pentamidina é um dos vários fármacos ou combinações de fármacos usados para tratar ou prevenir a infecção por *Pneumocystis*. A pneumonia por *Pneumocystis* (PCP) é a principal causa de mortalidade em indivíduos com infecção pelo HIV e Aids e pode ocorrer em pacientes imunossuprimidos por outros mecanismos (p. ex., corticosteroides em altas doses ou doença maligna subjacente). O advento do tratamento antirretroviral de alta atividade (HAART) reduziu significativamente o número de casos de PCP nos EUA e na Europa e reduziu muito o número de indivíduos que necessitam profilaxia para PCP. A associação trimetoprima-sulfametoxazol é o medicamento de escolha para o tratamento e prevenção da PCP (Capítulo 52). A pentamidina fica reservada para duas indicações. A administração por via intravenosa em uma única dose diária de 4 mg/kg durante 21 dias é empregada para tratar PCP graves em indivíduos que não toleram trimetoprima-sulfametoxazol e não são candidatos a agentes alternativos como a atovaquona ou a combinação de clindamicina e primaquina. A pentamidina já foi recomendada como um agente de “resgate” em indivíduos com PCP que não responderam ao tratamento inicial (habitualmente trimetoprima-sulfametoxazol), mas uma metanálise sugeriu que a pentamidina é menos eficaz que os outros tratamentos (especificamente a combinação de clindamicina com primaquina ou atovaquona) para essa indicação (Smego e cols., 2001). A pentamidina administrada em aerossol é usada para a prevenção da PCP em indivíduos sob risco que não toleram a associação trimetoprima-sulfametoxazol e que não são bons candidatos à dapsona (isolada ou em combinação com pirimetamina) ou à atovaquona. Os candidatos à profilaxia da PCP são indivíduos com infecção pelo HIV com contagem de CD4 < 200/mm³ e indivíduos infectados pelo HIV acometidos de febre persistente e inexplicada ou de candidíase orofaríngea. A profilaxia secundária é recomendada para todos aqueles com um episódio de PCP documentado. Para fins profiláticos, o isetionato de pentamidina é dado mensalmente em uma dose de 300 mg em solução a 5-10%, nebulizada durante 30-45 min. Embora o

esquema de administração mensal seja conveniente, a pentamidina aerossolizada tem várias desvantagens, incluindo sua incapacidade de tratar o *Pneumocystis* em qualquer local extrapulmonar, a ineficácia contra qualquer outro possível patógeno oportunista (em comparação com a associação trimetoprima-sulfametoxazol) e um risco levemente maior de pneumotórax. A profilaxia com pentamidina aerossolizada em longo prazo (≥ 5 anos) não se associou ao desenvolvimento de qualquer doença pulmonar (Obaji e cols., 2003). Para indivíduos que recebem HAART e cujas contagens de CD4 persistem > 200/mm³, por três meses ou mais, a profilaxia primária ou secundária da PCP pode ser interrompida.

Toxicidade e efeitos adversos. A pentamidina é um agente tóxico e aproximadamente 50% dos indivíduos que recebem o fármaco nas doses recomendadas (4 mg/kg/dia) exibem algum efeito adverso. A administração intravenosa de pentamidina pode associar-se à hipotensão, taquicardia e cefaleia. Esses efeitos são provavelmente secundários à capacidade da pentamidina em ligar-se aos receptores imidazolinícos (Capítulo 14) e podem ser mitigados pelo alentejamento da taxa de infusão intravenosa (Wood e cols., 1998). Tal como observado antes, as diamidinas foram concebidas originalmente para uso como hipoglicemiantes e a pentamidina retém essa propriedade. A hipoglicemia, que pode ser potencialmente fatal, pode ocorrer a qualquer momento durante o tratamento com pentamidina, mesmo em semanas após o seu início. A monitoração cuidadosa da glicemia é essencial. Paradoxalmente, já se observou pancreatite, hiperglicemia e o desenvolvimento de diabetes em alguns pacientes. A pentamidina é nefrotóxica (~ 25% dos pacientes tratados mostram sinais de disfunção renal) e se a concentração de creatinina sérica aumenta > 1,0-2,0 mg/dL, poderá ser necessário suspender temporariamente a administração do fármaco ou optar por um agente alternativo. Indivíduos que desenvolvem disfunção renal induzida por pentamidina estão sob maior risco de hipoglicemia. Outros efeitos adversos incluem exantemas cutâneos, tromboflebite, anemia, neutropenia e elevação das enzimas hepáticas. A administração intramuscular de pentamidina, embora eficaz, associa-se, no local da injeção, ao desenvolvimento de abscessos estéreis que podem infectar-se secundariamente. Por essa razão, a maior parte das autoridades recomenda a administração intravenosa. A pentamidina aerossolizada associa-se a menos eventos adversos.

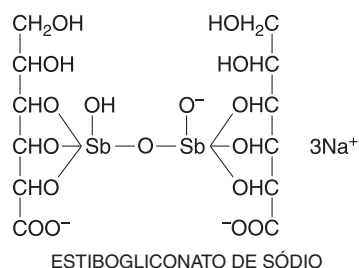
Quinacrina

A quinacrina é um derivado da acridina que foi amplamente usado durante a Segunda Guerra Mundial como um agente antimalárico. O *cloridrato de quinacrina* é muito eficaz contra *G. lamblia*, produzindo índices de cura de pelo menos 90%. Entretanto, a quinacrina não está mais disponível nos EUA. Para uma descrição da farmacologia e da toxicologia da quinacrina, consulte as primeiras cinco edições deste livro.

Estibogliconato de sódio

Os compostos de antimônio foram introduzidos em 1945 e usados para tratamento da leishmaniose e de outras infecções por protozoários (Alvar e cols., 2006; Croft, 2008; Olliaro e cols., 2005). O primeiro composto antimonial trivalente usado para tratar a leishmaniose cutânea e o calazar foi o tartarato de antimônio e

de potássio (tártaro emético), que era igualmente tóxico e difícil de ser administrado. O tártaro emético e outros arsenicais trivalentes foram posteriormente substituídos pelos derivados antimoniais pentavalentes do ácido fenilestibônico. Um antigo membro dessa família de compostos foi o estibogliconato de sódio (gliconato de antimônio sódico). Esse fármaco é hoje amplamente usado e, em conjunto com o antimoníato de meglumina, um composto antimonial pentavalente preferido em países francófonos, foi o principal esteio do tratamento da leishmaniose. Entretanto, a resistência crescente aos antimoniais reduziu sua eficácia e não são mais utilizados na Índia (Croft e cols., 2006), onde a anfotericina B em base lipídica e a miltefosina estão sendo atualmente recomendadas em seu lugar.



As formulações químicas do estibogliconato de sódio consistem de múltiplas formas moleculares não caracterizadas, algumas das quais têm massas moleculares mais altas que o compostos mostrados. Preparações típicas contêm 30-34% de antimônio pentavalente por peso e de *m*-clorocresol (como preservativo). Nos EUA, o estibogliconato de sódio pode ser obtido no CDC.

Efeitos antiprotozoários e resistência ao fármaco. O mecanismo de ação antileishmaniótico do estibogliconato permanece como uma área ativa de pesquisa, e estudos recentes esclareceram novos aspectos interessantes dessa questão. Esses estudos apoiam a velha hipótese de que os antimoniais pentavalentes relativamente atóxicos agem como pró-fármacos. Esses compostos são reduzidos à espécie mais tóxica de Sb^{3+} que destrói as formas amastigotas no interior dos fagolisossomos dos macrófagos. Essa redução ocorre preferencialmente no estágio amastigota intracelular, tendo sido recentemente caracterizada uma enzima, a As^{5+} redutase, capaz de reduzir o Sb^{5+} à sua forma ativa Sb^{3+} . Além do mais, a hiperexpressão dessa enzima em promastigotas aumentou sua sensibilidade aos fármacos. Pensou-se classicamente que os efeitos antiparasitários dos antimoniais ocorriam mediante a inibição do catabolismo da glicose e da oxidação dos ácidos graxos; entretanto, estudos recentes sugerem que os fármacos operam interferindo no sistema redox tripanotiona. Em linhagens celulares sensíveis ao fármaco, o Sb^{3+} induz um rápido efluxo de tripanotiona e glutatona a partir das células e também inibe a tripanotiona redutase, causando desse modo uma significativa perda do potencial de redução por tióis nas células. Essa hipótese apoia-se melhor na observação de que a resistência aos antimoniais gerada em laboratório leva à hiperexpressão das enzimas biossintéticas da glutatona e das poliaminas, resultando em maiores níveis de tripanotiona, que se conjuga com o fármaco. Níveis elevados de transportadores de efluxo ABC (ver Capítulo 5) foram observados, embora estes transportadores pareçam desempenhar apenas um pequeno papel na resistência ao fármaco.

Absorção, destino e excreção. Os antimoniais pentavalentes alcançam concentrações plasmáticas muito maiores que as dos compostos trivalentes. Como consequência, a maior parte de uma única dose de estibogliconato de sódio é excretada na urina em 24 h. Seu comportamento farmacocinético é similar, quer seja administrado por via intravenosa ou intramuscular; não age por via oral (Chulay e cols., 1988). O agente é rapidamente absorvido, distribui-se em um volume aparente de $\sim 0,22$ L/kg e é eliminado em duas fases. A primeira fase tem uma meia-vida de aproximadamente 2 h e a segunda é muito mais longa (meia-vida = 33-76 h). A fase de eliminação terminal prolongada pode refletir a conversão de Sb^{5+} à sua forma mais tóxica Sb^{3+} , concentrada nos tecidos e daí lentamente eliminada. De fato, aproximadamente 20% do antimônio plasmático estão presentes na forma trivalente após a administração de antimônio pentavalente. O sequestro do antimônio em macrófagos também pode contribuir para o prolongado efeito antileishmaniótico que persiste mesmo após os níveis plasmáticos de antimônio terem caído abaixo da concentração inibitória mínima observada *in vitro*.

Usos terapêuticos. Os usos, em contínua mudança, do estibogliconato de sódio, do antimoníato de meglumina e de outros agentes na quimioterapia da leishmaniose já foram extensamente revistos (Alvar e cols., 2006; Croft, 2008; Olliaro e cols., 2005). O estibogliconato de sódio é administrado por via parenteral em um esquema de administração que é individualizado conforme a resposta local de um determinado tipo de leishmaniose a esse composto. O curso-padrão é 20 mg/kg/dia durante 21 dias para a doença cutânea e durante 28 dias para a doença visceral. Em algumas regiões do mundo, esquemas prolongados, com a administração das doses máximas toleradas, são agora necessários para o tratamento bem-sucedido das formas viscerais, mucosas e de algumas formas cutâneas de leishmaniose, para vencer a crescente resistência clínica aos fármacos antimoniais. Mesmo os esquemas de altas doses podem não produzir mais resultados satisfatórios. O aumento da resistência comprometeu muito a eficácia desses fármacos e o fármaco está atualmente obsoleto na Índia. Isso contrasta com os índices prévios de cura da doença visceral e cutânea $> 85\%$. A anfotericina B lipossomal é a alternativa recomendada para o tratamento da leishmaniose visceral (calazar) na Índia e da leishmaniose mucosa em geral; é provável que o composto de ação oral miltefosina venha a ter um uso mais amplo nos anos vindouros. O tratamento intralésional também tem sido defendido como método alternativo mais seguro para o tratamento da forma cutânea da doença (Munir e cols., 2008).

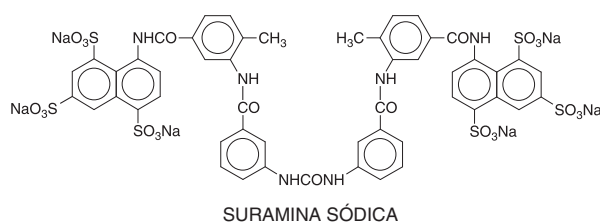
As crianças toleram habitualmente bem o fármaco e a dose por quilograma é a mesma administrada aos adultos. Os pacientes que respondem favoravelmente mostram melhora clínica em 1-2 semanas após o início do tratamento. O fármaco pode ser dado em dias alternados ou em intervalos mais longos se ocorrerem reações desfavoráveis em indivíduos especialmente debilitados. Pacientes infectados pelo HIV representam um desafio, pois habitualmente recaem após um tratamento inicial bem-sucedido com antimoniais pentavalentes ou anfotericina B.

Toxicidade e efeitos adversos. A toxicidade dos antimoniais pentavalentes é mais bem avaliada em pacientes sem doença sistêmica (*i.e.*, leishmaniose visceral). Em geral, regimes consistindo em altas doses de estibogliconato de sódio são muito bem tolerados; as reações tóxicas habitualmente são reversíveis e a maior parte delas cede a despeito da manutenção do tratamento. Os efeitos mais comumente notados incluem dor no local da injeção intramuscular, pancreatite química em quase todos os pacientes, elevação das transaminases hepáticas no soro supressão da medula óssea manifestada por redução da contagem sanguínea de

eritrócitos, leucócitos e plaquetas, dores musculares e articulares, fraqueza e mal estar, cefaleia, náuseas e dor abdominal, e exantemas cutâneos. Alterações no eletrocardiograma, incluindo achatamento da onda T e inversão, e prolongamento do intervalo QT, encontradas em pacientes com doença sistêmica, são incomuns nas outras formas de leishmaniose (Navin e cols., 1992). Já se descreveu uma polineuropatia reversível. Anemia hemolítica e lesão renal são manifestações raras de toxicidade antimonial, bem como choque e morte súbita.

Suramina

Com base na atividade tripanocida dos corantes *vermelho tripan*, *azul tripan* e *violeta de afridol*, pesquisas realizadas na Alemanha resultaram na introdução da suramina na terapêutica em 1920. Hoje, o fármaco é usado principalmente no tratamento da tripanossomíase africana; ele não tem nenhuma utilidade clínica contra a tripanossomíase americana. Embora a suramina seja eficaz para eliminar filárias adultas na *oncocercose*, a *ivermectina* suplantou a suramina no tratamento dessa infecção (Capítulo 51). A suramina é um potente inibidor da transcriptase reversa *in vitro*, mas é ineficaz na infecção pelo HIV. A atividade antiproliferativa da suramina levou ao seu uso experimental, isoladamente ou com outros compostos, no tratamento de uma variedade de tumores, particularmente no câncer de próstata independente de androgênio. Entretanto, foram observados apenas efeitos paliativos modestos e o tratamento para esta indicação foi complicado pela alta toxicidade. As propriedades antiparasitárias e antineoplásicas da suramina, juntamente com seus usos clínicos e limitações, já foram assunto de inúmeras revisões (Kennedy, 2008; McGeary e cols., 2008).



A *suramina sódica* é solúvel em água, mas as soluções se deterioram rapidamente quando expostas ao ar e devem ser usadas apenas quando recém-preparadas. Nos EUA, a suramina está disponível apenas junto ao CDC.

Efeitos antiparasitários. A suramina é um tripanocida de ação relativamente lenta (> 6 h *in vitro*), dotado de alta atividade clínica contra *T. b. gambiense* e *T. b. rhodesiense*. O seu mecanismo de ação é desconhecido (Barrett e cols., 2007). A toxicidade seletiva é provavelmente o resultado da capacidade que o parasito tem de captar, por endocitose mediada por receptor, o fármaco ligado a proteínas, sendo as lipoproteínas de baixa densidade as mais importantes proteínas a interagirem para esse evento. A suramina reage reversivelmente com uma variedade de biomoléculas *in vitro*, inibindo muitas enzimas tripanossômicas e de mamíferos, e também receptores não relacionados com seus efeitos antiparasitários. A compartimentalização protege da suramina muitas moléculas vitais, como as enzimas glicolíticas existentes no interior dos glicossomos tripanossômicos,

porque esse composto não cruza as barreiras de membrana por difusão passiva. Os tripanossomas tratados com suramina exibem lesão das estruturas membranosas intracelulares outras que não os lisossomos, mas não se sabe se isso se relaciona ou não com a ação primária do fármaco. A inibição da serina oligopeptidase no citosol dos tripanossomas pode responder por pelo menos parte da atividade da suramina, porém o fármaco é também um inibidor da diidrofolato redutase, timidinacina e várias enzimas glicolíticas. Não há um consenso claro sobre o mecanismo de ação e a falta de qualquer resistência significante em amostras de campo aponta para múltiplos alvos possíveis.

Absorção, destino e excreção. A farmacologia clínica da suramina foi determinada durante os ensaios clínicos para a sua aplicação como agente antitumoral. Por não ser absorvida após a ingestão oral, e para evitar a inflamação e necrose local associada às injeções subcutâneas ou intramusculares, a suramina é administrada por via intravenosa. Após sua administração, o fármaco exibe complexa farmacocinética, com notável variação interindividual. O fármaco é encontrado sob a forma de proteína sérica ligada na concentração de 99,7% e a sua meia-vida de eliminação terminal é de 41-78 dias. A suramina não é apreciavelmente metabolizada e a depuração renal responde pela eliminação de aproximadamente 80% do composto do corpo. Esse grande ânion polar não entra prontamente nas células e as concentrações teciduais são uniformemente mais baixas que as do plasma. Em animais de laboratório, o rim contém consideravelmente mais suramina que os outros órgãos. Essa retenção pode responder pela ocorrência bastante frequente de albuminúria após a injeção do fármaco em humanos. Muito pouca suramina penetra no LCS, o que é consistente com a sua ineficácia em caso de invasão do SNC pelos tripanossomas.

Usos terapêuticos. A suramina é usada como tratamento de primeira linha para o estágio inicial da infecção por *T. brucei rhodesiense* (Barrett e cols., 2007; Kennedy, 2008). Embora ela também apresente atividade contra o *T. brucei gambiense*, ela não é utilizada para esta aplicação porque outros fármacos estão disponíveis para o tratamento desta doença, que não são comprometidos pela alta atividade da suramina contra *Onchocerca* e *Brugia* e por possíveis reações imunológicas resultantes da morte destes vermes parasitas. Como apenas pequenas quantidades do fármaco penetram o cérebro, a suramina é usada apenas como tratamento para o estágio precoce da tripanossomíase africana (antes do envolvimento do SNC). Como a suramina elimina os tripanossomas do sistema hemolinfático, mesmo na doença em estágio tardio, ela é frequentemente administrada antes de se iniciar o melarsoprol, para reduzir o risco de encefalopatia reativa associada à administração desse arsenical. A suramina é administrada por injeção intravenosa lenta em solução aquosa a 10%. O tratamento da tripanossomíase africana ativa deve começar no mínimo em 24 h, antes da punção lombar diagnóstica, para assegurar que não haverá envolvimento do SNC provocado pela própria punção. É necessário cautela se o paciente tem oncocercose (cegueira dos rios), pela possibilidade de deflagrar uma reação de Mazzotti (*i.e.* exantema pruriginoso, febre, mal estar, tumefação dos linfonodos, eosinofilia, artralgias, taquicardia, hipotensão e cegueira possivelmente permanente). A dose única normalmente utilizada em adultos com infecção por *T. brucei rhodesiense* é de 1 g. É aconselhável empregar inicialmente uma dose de teste de 200 mg, para detectar a sensibilidade, após o que a dose normal é administrada por via intravenosa nos dias 1, 3, 7, 14 e 21, embora esteja sendo utilizado um amplo espectro de regimes de tratamento. A dose pediátrica é de 20 mg/kg, administrados de acordo com o mesmo esquema. Pacientes em más condições devem ser tratados

com doses mais baixas durante a primeira semana. Os pacientes que apresentam recaídas após o tratamento com suramina deverão ser tratados com melarsoprol.

Toxicidade e efeitos adversos. A suramina pode causar uma variedade de reações adversas, que variam em intensidade e frequência e tendem a ser mais graves em pacientes debilitados. Felizmente, a reação imediata mais séria, que consiste em náuseas, vômitos, choque e perda da consciência, é rara (~ 1 em 2.000 pacientes). Mal estar, náuseas e fadiga são também reações imediatas comuns. A destruição do parasito pode causar episódios febris e exantemas cutâneos por hipersensibilidade, cuja intensidade é reduzida pelo pré-tratamento com glicocorticoides; de preferência, a oncocercose concomitante deve ser previamente tratada com ivermectina, para minimizar essas reações (ver Capítulo 41). O problema mais comumente observado após várias doses de suramina é a toxicidade renal, manifestada por albuminúria, e complicações neurológicas tardias, que incluem cefaleia, gosto metálico, parestesias e neuropatia periférica. Em geral, essas complicações desaparecem de forma espontânea, a despeito da manutenção do tratamento. Outras reações, menos prevalentes, incluem vômitos, diarreia, estomatite, calafrios, dores abdominais e edema. Anormalidades de laboratório, observadas em 12-26% dos pacientes com Aids, incluem leucopenia com ocasional agranulocitose, trombocitopenia, proteinúria e elevações reversíveis dos níveis plasmáticos de creatinina, transaminases e bilirrubinas. Achados inesperados em pacientes com Aids incluem a insuficiência suprarrenal e a ceratopatia em vórtice.

Precauções e contraindicações. Os pacientes que recebem suramina devem ser cuidadosamente acompanhados. O tratamento deve ser descontinuado naqueles que exibem intolerância às doses iniciais, e o fármaco deve ser empregado com grande cautela em indivíduos com insuficiência renal. A albuminúria moderada é comum durante o controle da fase aguda, mas a albuminúria persistente e intensa exige cuidado e a modificação do esquema de tratamento. Em caso do aparecimento de cilindros, o tratamento com suramina deverá ser interrompido. A ocorrência de hiperestesia palmoplantar pode pressagiar a neurite periférica.

BIBLIOGRAFIA

- Abboud P, Lemee V, Gargala G, *et al.* Successful treatment of metronidazole- and albendazole-resistant giardiasis with nitazoxanide in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis*, **2001**, 32:1792–1794.
- Adagu IS, Nolder D, Warhurst DC, Rossignol JF. *In vitro* activity of nitazoxanide and related compounds against isolates of *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica*, and *Trichomonas vaginalis*. *J Antimicrob Chemother*, **2002**, 49:103–111.
- Agüero F, Al-Lazikani B, Aslett M, *et al.* Genomic-scale prioritization of drug targets: The TDR Targets database. *Nat Rev Drug Discov*, **2008**, 7:900–907.
- Alvar J, Croft S, Olliaro P. Chemotherapy in the treatment and control of leishmaniasis. *Adv Parasitol*, **2006**, 61:223–274.
- Amadi B, Mwiya M, Musuku J, *et al.* Effect of nitazoxanide on morbidity and mortality in Zambian children with cryptosporidiosis: A randomized, controlled trial. *Lancet*, **2002**, 360:1375–1380.
- Bacchi CJ, Nathan HC, Hunter SH, *et al.* Polyamine metabolism: A potential therapeutic target in trypanosomes. *Science*, **1980**, 210:332–334.
- Balasegaram M, Harris S, Checchi F, *et al.* Melarsoprol versus eflornithine for treating late-stage Gambian trypanosomiasis in the Republic of the Congo. *Bull World Health Organ*, **2006a**, 84:783–791.
- Balasegaram M, Harris S, Checchi F, *et al.* Treatment outcomes and risk factors for relapse in patients with early-stage human African trypanosomiasis (HAT) in the Republic of the Congo. *Bull World Health Organ*, **2006b**, 84:777–782.
- Balasegaram M, Young H, Chappuis F, *et al.* Effectiveness of melarsoprol and eflornithine as first-line regimens for gambiense sleeping sickness in nine Médecins Sans Frontières programmes. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, **2009**, 103:280–290.
- Barrett MP, Boykin DW, Brun R, Tidwell RR. Human African trypanosomiasis: Pharmacological re-engagement with a neglected disease. *Br J Pharmacol*, **2007**, 152:1155–1171.
- Berman JJ. Treatment of leishmaniasis with miltefosine: 2008 status. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, **2008**, 4: 1209–1216.
- Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL, *et al.* Evaluation and treatment of Chagas disease in the United States: A systematic review. *JAMA*, **2007**, 298:2171–2181.
- Bern C, Montgomery SP, Katz L, *et al.* Chagas disease and the US blood supply. *Curr Opin Infect Dis*, **2008**, 21:476–482.
- Bhattacharya SK, Sinha PK, Sundar S, *et al.* Phase 4 trial of miltefosine for the treatment of Indian visceral leishmaniasis. *J Infect Dis*, **2007**, 196:591–598.
- Blum J, Schmid C, Burri C. Clinical aspects of 2541 patients with second stage human African trypanosomiasis. *Acta Trop*, **2006**, 97:55–64.
- Bronner U, Gustafsson LL, Doua F, *et al.* Pharmacokinetics and adverse reactions after a single dose of pentamidine in patients with *Trypanosoma gambiense* sleeping sickness. *Br J Clin Pharmacol*, **1995**, 39:289–295.
- Brun R, Schumacher R, Schmid C, *et al.* The phenomenon of treatment failures in human African trypanosomiasis. *Trop Med Int Health*, **2001**, 6:906–914.
- Burri C, Brun R. Eflornithine for the treatment of human African trypanosomiasis. *Parasitol Res*, **2003**, 90(suppl):49–52.
- Burri C, Keiser J. Pharmacokinetic investigations in patients from northern Angola refractory to melarsoprol treatment. *Trop Med Int Health*, **2001**, 6:412–420.
- Bustamante JM, Bixby LM, Tarleton RL. Drug-induced cure drives conversion to a stable and protective CD8+ T central memory response in chronic Chagas disease. *Nat Med*, **2008**, 14:542–550.
- Casero RA Jr, Marton LJ. Targeting polyamine metabolism and function in cancer and other hyperproliferative diseases. *Nat Rev Drug Discov*, **2007**, 6:373–390.
- Chappuis F. Melarsoprol-free drug combinations for second-stage Gambian sleeping sickness: The way to go. *Clin Infect Dis*, **2007**, 45:1443–1445.
- Chappuis F, Sundar S, Hailu A, *et al.* Visceral leishmaniasis: What are the needs for diagnosis, treatment and control? *Nat Rev Microbiol*, **2007**, 5:873–882.
- Chappuis F, Udayraj N, Stietenroth K, *et al.* Eflornithine is safer than melarsoprol for the treatment of second-stage *Trypanosoma brucei gambiense* human African trypanosomiasis. *Clin Infect Dis*, **2005**, 41:748–751.
- Chen KT, Twu SJ, Chang HJ, Lin RS. Outbreak of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis associated with mebendazole and metronidazole use among Filipino laborers in Taiwan. *Am J Public Health*, **2003**, 93:489–492.
- Chulay JD, Fleckenstein L, Smith DH. Pharmacokinetics of antimony during treatment of visceral leishmaniasis with sodium stibogluconate or meglumine antimonate. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, **1988**, 82:69–72.

- Cooley G, Etheridge RD, Boehlke C, *et al.* High throughput selection of effective serodiagnostics for *Trypanosoma cruzi* infection. *PLoS Negl Trop Dis*, **2008**, 2:e316.
- Croft SL. Neglected diseases: Progress in drug development. *Curr Opin Invest Drugs*, **2007**, 8:103–104.
- Croft SL. Kinetoplastida: New therapeutic strategies. *Parasite*, **2008**, 15:522–527.
- Croft SL, Coombs GH. Leishmaniasis: Current chemotherapy and recent advances in the search for novel drugs. *Trends Parasitol*, **2003**, 19:502–508.
- Croft SL, Sundar S, Fairlamb AH. Drug resistance in leishmaniasis. *Clin Microbiol Rev*, **2006**, 19:111–126.
- de Koning HP. Ever-increasing complexities of diamidine and arsenical cross resistance in African trypanosomes. *Trends Parasitol*, **2008**, 24:345–349.
- Donnelly H, Bernard EM, Rothkotter H, *et al.* Distribution of pentamidine in patients with AIDS. *J Infect Dis*, **1988**, 157:985–989.
- Doyle PS, Zhou YM, Engel JC, McKerrow JH. A cysteine protease inhibitor cures Chagas' disease in an immunodeficient-mouse model of infection. *Antimicrob Agents Chemother*, **2007**, 51:3932–3939.
- Dunne RL, Dunn LA, Upcroft P, *et al.* Drug resistance in the sexually transmitted protozoan *Trichomonas vaginalis*. *Cell Res*, **2003**, 13:239–249.
- Favennec L, Jave-Ortiz J, Gargala G, *et al.* Double-blind, randomized, placebo-controlled study of nitazoxanide in the treatment of fascioliasis in adults and children from northern Peru. *Aliment Pharmacol Ther*, **2003**, 17:265–270.
- Frearson JA, Wyatt PG, Gilbert IH, Fairlamb AH. Target assessment for antiparasitic drug discovery. *Trends Parasitol*, **2007**, 23:589–595.
- Freeman CD, Klutman NE, Lamp KC. Metronidazole: A therapeutic review and update. *Drugs*, **1997**, 54:679–708.
- Gal M, Brazier JS. Metronidazole resistance in *Bacteroides* spp. carrying *nim* genes and the selection of slow-growing metronidazole-resistant mutants. *J Antimicrob Chemother*, **2004**, 54:109–116.
- Gardner TB, Hill DR. Treatment of giardiasis. *Clin Microbiol Rev*, **2001**, 14:114–128.
- Grishin NV, Osterman AL, Brooks HB, *et al.* The X-ray structure of ornithine decarboxylase from *Trypanosoma brucei*: The native structure and the structure in complex with -difluoromethylornithine. *Biochemistry*, **1999**, 38:15174–15184.
- Gross U. Treatment of microsporidiosis including albendazole. *Parasitol Res*, **2003**, 90(suppl):14–18.
- Hand IL, Wiznia AA, Porricolo M, *et al.* Aerosolized pentamidine for prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in infants with human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J*, **1994**, 13:100–104.
- Hewitt RG, Yiannoutsos CT, Higgs ES, *et al.* Paromomycin: No more effective than placebo for treatment of cryptosporidiosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. AIDS Clinical Trial Group. *Clin Infect Dis*, **2000**, 31:1084–1092.
- Hlavsa MC, Watson JC, Beach MJ. Giardiasis surveillance—United States, 1998–2002. *MMWR* **2005**, 54:9–16.
- Hoffman PS, Sisson G, Croven MA, *et al.* Antiparasite drug nitazoxanide inhibits the pyruvate oxidoreductases of *Helicobacter pylori*, selected anaerobic bacteria and parasites and *Campylobacter jejuni*. *Antimicrob Agents Chemother*, **2007**, 51:868–876.
- Kennedy PG. The continuing problem of human African trypanosomiasis (sleeping sickness). *Ann Neurol*, **2008**, 64:116–126.
- Lamp KC, Freeman CD, Klutman NE, Lacy MK. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the nitroimidazole antimicrobials. *Clin Pharmacokinet*, **1999**, 36:353–373.
- Land KM, Johnson PJ. Molecular mechanisms underlying metronidazole resistance in trichomonads. *Exp Parasitol*, **1997**, 87:305–308.
- Lejon V, Boelaert M, Jannin J, *et al.* The challenge of *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness diagnosis outside of Africa. *Lancet Infect Dis*, **2003**, 3:804–808.
- Leoung SG, Feigal DW Jr, Montgomery AB, *et al.* Aerosolized pentamidine for prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia: The San Franciscocommunity prophylaxis trial. *N Engl J Med*, **1990**, 323:769–775.
- Maina N, Maina KJ, Maser P, Brun R. Genotypic and phenotypic characterization of *Trypanosoma brucei gambiense* isolates from Ibba, South Sudan, an area of high melarsoprol treatment failure rate. *Acta Trop*, **2007**, 104:84–90.
- Marin-Neto JA, Rassi A Jr, Morillo CA, *et al.* Rationale and design of a randomized placebo-controlled trial assessing the effects of etiologic treatment in Chagas' cardiomyopathy: the BENznidazole Evaluation For Interrupting Trypanosomiasis (BENEFIT). *Am Heart J*, **2008**, 156:37–43.
- McFarland LV. Renewed interest in a difficult disease: *Clostridium difficile* infections—epidemiology and current treatment strategies. *Curr Opin Gastroenterol*, **2008**, 25:24–35.
- McGeary RP, Bennett AJ, Tran QB, *et al.* Suramin: Clinical uses and structure-activity relationships. *Mini Rev Med Chem*, **2008**, 8:1384–1394.
- Mdachi RE, Thuita JK, Kagira JM, *et al.* Efficacy of the novel diamidine compound 2, 5-bis (4-amidinophenyl)-furan-bis-O-methylamidoxime (pafuramidine, DB289) against T. b. rhodesiense infection in vervet monkeys after oral administration. *Antimicrob Agents Chemother*, **2009**, 53:953–957.
- Medecins Sans Frontieres. Clinical guidelines, **2007**; available at: www.refbooks.msf.org/msf_docs/en/clinical_guide/CG_en.pdf; accessed June 2, 2010.
- Medical Letter. Drugs for parasitic infections. *Met Lett Drugs Ther*, **2007**, 5:e1–e15.
- Mendz GL, Mégraud F. Is the molecular basis of metronidazole resistance in microaerophilic organisms understood? *Trends Microbiol*, **2002**, 10:370–375.
- Meyerhoff A. U.S. Food and Drug Administration approval of AmBicome (liposomal amphotericin B) for the treatment of visceral leishmaniasis. *Clin Infect Dis*, **1999**, 28:42–48.
- Milord F, Loko L, Éthier L, *et al.* Eflornithine concentrations in serum and cerebrospinal fluid of 63 patients treated for *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, **1993**, 87:473–477.
- Molina JM, Tourneur M, Sarfati C, *et al.* Fumagillin treatment of intestinal microsporidiosis. *N Engl J Med*, **2002**, 346:1963–1969.
- Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet*, **2004**, 363:1965–1976.
- Munir A, Janjua SA, Hussain I. Clinical efficacy of intramuscular meglumine antimoniate alone and in combination with intralesional meglumine antimoniate in the treatment of old world cutaneous leishmaniasis. *Acta Dermatovenerol Croat*, **2008**, 16:60–64.
- Mutomba MC, Li F, Gottesdiener KM, Wang CC. A *Trypanosoma brucei* bloodstream form mutant deficient in ornithine decarboxylase can protect against wild-type infection in mice. *Exp Parasitol*, **1999**, 91:176–184.
- Nash TE. Treatment of *giardia lamblia* infections. *Pediatr Infect Dis J*, **2001**, 20:193–195.
- Navin TR, Arana BA, Arana FE, *et al.* Placebo-controlled clinical trial of sodium stibogluconate (Pentostam) versus ketoconazole for treating cutaneous leishmaniasis in Guatemala. *J Infect Dis*, **1992**, 165:528–534.

- Nwaka S, Hudson A. Innovative lead discovery strategies for tropical diseases. *Nat Rev Drug Discov*, **2006**, 5:941–955.
- Obaji J, Lee-Pack LR, Gutierrez C, Chan CK. The pulmonary effects of long-term exposure to aerosol pentamidine: A 5-year surveillance study in HIV-infected patients. *Chest*, **2003**, 123:1983–1987.
- Olliaro PL, Guerin PJ, Gerstl S, *et al.* Treatment options for visceral leishmaniasis: A systematic review of clinical studies done in India, 1980–2004. *Lancet Infect Dis*, **2005**, 5:763–774.
- Paulos C, Paredes J, Vazquez I, *et al.* Pharmacokinetics of a nitrofurantoin compound, nifurtimox, in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, **1989**, 27:454–457.
- Pepin J, Mpia B. Trypanosomiasis relapse after melarsoprol therapy, Democratic Republic of Congo, 1982–2001. *Emerg Infect Dis*, **2005**, 11:921–927.
- Pepin J, Mpia B. Randomized controlled trial of three regimens of melarsoprol in the treatment of *Trypanosoma brucei gambiense* trypanosomiasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, **2006**, 100:437–441.
- Pink R, Hudson A, Mouries MA, Bendig M. Opportunities and challenges in antiparasitic drug discovery. *Nat Rev Drug Discov*, **2005**, 4:727–740.
- Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*, **2002**, 347:417–429.
- Priotto G, Fogg C, Balasegaram M, *et al.* Three drug combinations for late-stage *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness: A randomized clinical trial in Uganda. *PLoS Clin Trials*, **2006**, 1:e39.
- Priotto G, Kasparian S, Mutombo W, *et al.* Nifurtimox-eflornithine combination therapy for second-stage African *Trypanosoma brucei gambiense* trypanosomiasis: a multi-centre, randomized, phase III, non-inferiority trial. *Lancet*, **2009**, 374:56–64.
- Priotto G, Pinoges L, Fursa IB, *et al.* Safety and effectiveness of first line eflornithine for *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness in Sudan: Cohort study. *BMJ*, **2008**, 336:705–708.
- Raether W, Hänel H. Nitroheterocyclic drugs with broad-spectrum activity. *Parasitol Res*, **2003**, 90(suppl):19–39.
- Ramirez NE, Ward LA, Sreevatsan, S. A review of the biology and epidemiology of cryptosporidiosis in humans and animals. *Microbes Infect*, **2004**, 6:773–785.
- Robays J, Nyamowala G, Sese C, *et al.* High failure rates of melarsoprol for sleeping sickness, Democratic Republic of Congo. *Emerg Infect Dis*, **2008b**, 14:966–967.
- Robays J, Raguenaud ME, Josenando T, Boelaert M. Eflornithine is a cost-effective alternative to melarsoprol for the treatment of second-stage human West African trypanosomiasis in Caxito, Angola. *Trop Med Int Health*, **2008a**, 13:265–271.
- Romero-Cabello R, Guerrero LR, Munoz-Garcia MR, Geyne-Cruz A. Nitazoxanide for the treatment of intestinal protozoan and helminthic infections in Mexico. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, **1997**, 91:701–703.
- Rossignol J. Nitazoxanide in the treatment of acquired immune deficiency syndrome-related cryptosporidiosis: results of the United States compassionate use program in 365 patients. *Aliment Pharmacol Ther*, **2006**, 24:887–894.
- Rossignol JF, Ayoub A, Ayers MS. Treatment of diarrhea caused by *Cryptosporidium parvum*: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study of nitazoxanide. *J Infect Dis*, **2001**, 184:103–106.
- Rossignol JF, Keeffe EB. Thiazolidines: A new class of drugs for the treatment of chronic hepatitis B and C. *Future Microbiol*, **2008**, 3:539–545.
- Rossignol JF, Maisonneuve H. Nitazoxanide in the treatment of *Taenia saginata* and *Hymenolepis nana* infections. *Am J Trop Med Hyg*, **1984**, 33:511–512.
- Sanderson L, Dogruel M, Rodgers J, *et al.* The blood-brain barrier significantly limits eflornithine entry into *Trypanosoma brucei brucei* infected mouse brain. *J Neurochem*, **2008**, 107:1136–1146.
- Schmid C, Richer M, Bilenge CM, *et al.* Effectiveness of a 10-day melarsoprol schedule for the treatment of late-stage human African trypanosomiasis: Confirmation from a multinational study (IMPAMEL II). *J Infect Dis*, **2005**, 191:1922–1931.
- Sears CL, Kirkpatrick BD. Is nitazoxanide an effective treatment for patients with acquired immune deficiency syndrome-related cryptosporidiosis? *Nature Clin Pract*, **2007**, 4:136–137.
- Seifert K, Perez-Victoria FJ, Stettler M, *et al.* Inactivation of the miltefosine transporter, LdMT, causes miltefosine resistance that is conferred to the amastigote stage of *Leishmania donovani* and persists in vivo. *Int J Antimicrob Agents*, **2007**, 30:229–235.
- Smego RA Jr, Nagar S, Maloba B, Popara M. A meta-analysis of salvage therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Arch Intern Med*, **2001**, 161:1529–1533.
- Sobel JD, Nyirjesy P, Brown W. Tinidazole therapy for metronidazole-resistant vaginal trichomoniasis. *Clin Infect Dis*, **2001**, 33:1341–1346.
- Soto J, Berman J. Treatment of New World cutaneous leishmaniasis with miltefosine. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, **2006**, 100(suppl 1):S34–40.
- Soto J, Toledo J, Valda L, *et al.* Treatment of Bolivian mucosal leishmaniasis with miltefosine. *Clin Infect Dis*, **2007**, 44:350–356.
- Stanley SL Jr. Amoebiasis. *Lancet*, **2003**, 361:1025–1034.
- Stuart K, Brun R, Croft S, *et al.* Kinetoplastids: Related protozoan pathogens, different diseases. *J Clin Invest*, **2008**, 118:1301–1310.
- Sundar S, Jha TK, Thakur CP, *et al.* Injectable paromomycin for visceral leishmaniasis in India. *N Engl J Med*, **2007**, 356:2571–2581.
- Sundar S, Rai M, Chakravarty J, *et al.* New treatment approach in Indian visceral leishmaniasis: Single-dose liposomal amphotericin B followed by short-course oral miltefosine. *Clin Infect Dis*, **2008**, 47:1000–1006.
- Tarleton RL. Chagas disease: A role for autoimmunity? *Trends Parasitol*, **2003**, 19:447–451.
- Tarleton RL, Reithinger R, Urbina JA, *et al.* The challenges of Chagas Disease—grim outlook or glimmer of hope. *PLoS Med*, **2007**, 4:e332.
- Thomas CF Jr, Limper AH. *Pneumocystis pneumonia*. *N Engl J Med*, **2004**, 350:2487–2498.
- Uproft JA, Campbell RW, Benakli K, *et al.* Efficacy of new 5-nitroimidazoles against metronidazole-susceptible and -resistant *Giardia*, *Trichomonas*, and *Entamoeba* spp. *Antimicrob Agents Chemother*, **1999**, 43:73–76.
- Uproft JA, Uproft P. Keto-acid oxidoreductases in the anaerobic protozoa. *J Eukaryot Microbiol*, **1999**, 46:447–449.
- Uproft P, Uproft JA. Drug targets and mechanisms of resistance in the anaerobic protozoa. *Clin Microbiol Rev*, **2001**, 14:150–164.
- Vöhringer HF, Arastéh K. Pharmacokinetic optimisation in the treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Clin Pharmacokinet*, **1993**, 24:388–412.
- Wassmann C, Hellberg A, Tannich E, Bruchhaus I. Metronidazole resistance in the protozoan parasite *Entamoeba histolytica* is associated with increased expression of iron-containing superoxide dismutase and peroxiredoxin and decreased expression of ferredoxin 1 and flavin reductase. *J Biol Chem*, **1999**, 274:26051–26056.

- Wilkinson SR, Taylor MC, Horn D, *et al.* A mechanism for cross-resistance to nifurtimox and benznidazole in trypanosomes. *Proc Natl Acad Sci USA*, **2008**, *105*:5022–5027.
- Wood DH, Hall JE, Rose BG, Tidwell RR. 1,5-Bis(4aminophenyl)-1,4-dioxane (pentamidine) is a potent inhibitor of [³H]idazoxan binding to imidazoline I₂ binding sites. *Eur J Pharmacol*, **1998**, *353*:97–103.
- World Health Organization. Control and surveillance of African trypanosomiasis. *World Health Organization, Technical Report Series*, **1998**, 881.
- World Health Organization. Chile and Brazil to be certified free of transmission of Chagas' disease. *TDR News*, **1999**, *59*:10.

Quimioterapia das infecções por helmintos

James McCarthy, Alex Loukas
e Peter J. Hotez

As infecções por helmintos (ou vermes parasitários) afetam mais de 2 bilhões de pessoas em todo o mundo. Nas regiões rurais dos países tropicais pobres, nas quais a prevalência é mais alta, é comum encontrar infecções simultâneas por mais de um tipo de helminto. A Figura 51-1 ilustra as incidências relativas das infecções comuns causadas por helmintos.

Os vermes patogênicos aos seres humanos são metazoários e podem ser classificados em nematódeos (vermes cilíndricos) e dois tipos de platelmintos (vermes achatados ou em forma de fita), a saber, trematódeos (esquistossomos) e cestódeos (tênias). Esses organismos eucarióticos biologicamente diversos variam quanto ao ciclo de vida, à estrutura corporal, ao desenvolvimento, à fisiologia, à localização no hospedeiro e à suscetibilidade ao tratamento farmacológico. As formas imaturas invadem os seres humanos através da pele ou do trato GI e transformam-se em vermes adultos bem diferenciados com distribuições teciduais características. Com poucas exceções (p. ex., *Strongyloides* e *Echinococcus*), esses organismos não conseguem completar seus ciclos de vida e replicar-se no hospedeiro humano de forma a produzir progênie viável. Desse modo, a extensão da exposição aos vermes determina a quantidade de parasitos que infectam o hospedeiro (parâmetro conhecido como intensidade da infecção) que, por sua vez, definem a morbidade causada pela infecção. Em segundo lugar, qualquer redução das contagens dos parasitos adultos por agentes quimioterápicos é duradoura, a menos que haja reinfeção. A carga de helmintos parasitários em uma população infectada não se distribui homogeneamente e, em geral, demonstra uma distribuição binomial negativa na qual números relativamente pequenos de indivíduos abrigam as maiores quantidades de parasitos; isto explica a morbidade mais grave entre estes pacientes e também contribui desproporcionalmente para a transmissão da doença.

Os anti-helmínticos são fármacos que atuam localmente no lúmen intestinal de modo a expulsar os vermes do trato GI, ou têm ações sistêmicas contra os helmintos localizados fora do trato intestinal. Os anti-helmínticos de espectro amplo são seguros e eficazes,

foram desenvolvidos inicialmente para uso veterinário e, hoje, também estão disponíveis para o tratamento de seres humanos. Entretanto, o tratamento de muitos helmintos que se localizam nos tecidos (p. ex., filárias) não é totalmente eficaz. Por muitas razões, inclusive por seus ciclos de vida longos e relativamente complexos, a resistência adquirida aos anti-helmínticos utilizados nos seres humanos ainda não se tornou um problema clínico significativo. Entretanto, com a utilização crescente do tratamento farmacológico em massa e considerando-se a experiência veterinária com a resistência parasitária, a possibilidade de resistência farmacológica dos helmintos que infectam os seres humanos deve ser monitorada.

Principalmente em consequência dos esforços hierarquizados da Organização Mundial de Saúde (OMS), World Bank, Global Network for Neglected Tropical Diseases e de organizações não governamentais menores tais como Partnership for Child Development (PCD), baseada em Londres, há reconhecimento crescente do impacto das infecções helmínticas na saúde e na educação das crianças em idade escolar. Essas organizações têm estimulado o uso frequente e periódico dos anti-helmínticos nas escolas como forma de controlar a morbidade causada pelos geo-helmintos (transmitidos pelo solo) e pelos esquistossomos nos países em desenvolvimento. Além disso, tem crescido o interesse por eliminar as infecções helmínticas transmitidas por artrópodes, interrompendo sua transmissão com o uso disseminado dos anti-helmínticos. Hoje, os programas de controle baseados no uso dos anti-helmínticos estão entre os principais esforços de saúde pública mundial e centenas de milhões de pessoas são tratadas anualmente (Hotez e cols., 2009).

Este capítulo está dividido em duas partes principais:

- apresentação clínica e quimioterapia recomendada para as infecções helmínticas comuns nos seres humanos
- propriedades farmacológicas dos anti-helmínticos específicos

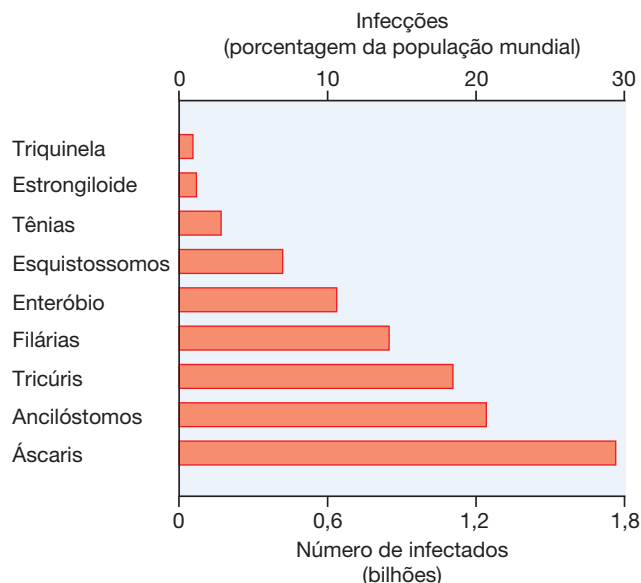


Figura 51-1 Incidência mundial relativa das infecções por helmintos.

INFECÇÕES POR HELMINTOS E SEU TRATAMENTO

Nematódeos (vermes cilíndricos)

Os principais parasitos nematódeos dos seres humanos são os helmintos transmitidos pelo solo (HTS; algumas vezes descritos como “geo-helmintos”) e os nematódeos filariais.

As infecções principais causadas por HTS (ascaridíase [áscaris], tricuriase [tricúris] e ancilostomíase [ancilóstomos]) estão entre as mais prevalentes nos países em desenvolvimento. Como as contagens de HTS são maiores entre as crianças em idade escolar que nos demais grupos considerados separadamente, a OMS e a PDI recomendam a administração escolar periódica e frequente dos anti-helmínticos de amplo espectro. Os fármacos utilizados mais comumente para reduzir a morbidade são os anti-helmínticos benzimidazólicos (BZs), como albendazol ou mebendazol (Quadro 51-1).

O tratamento com dose única de um BZ reduz as contagens de parasitos em graus variáveis, mas é mais eficaz para a ascaridíase, seguida da tricuriase e da ancilostomíase (Keiser e Utzinger, 2008), e atenua a morbidade atribuível ao parasito. Esse tratamento melhora as reservas de ferro e os níveis de hemoglobina, o crescimento físico, a cognição, o desempenho educacional e o absenteísmo escolar, além de exercer uma influência favorável em toda a comunidade por reduzir a transmissão das parasitoses (Bethony e cols., 2006). Em 2001, a Assembleia de Saúde Mundial adotou uma resolução estabelecendo que, até 2010, todos os estados participantes deveriam administrar periodicamente anti-helmínticos a no mínimo 75% de todas as crianças em idade escolar sob risco de morbidade (OMS, 2002). Os problemas intrínsecos a essa recomendação eram os seguintes:

- A amplitude do empreendimento
- O índice elevado de reinfeção pós-tratamento, que ocorre nas áreas de alta transmissão
- As falências comprovadas dos fármacos como mebendazol para ancilóstomos
- A possibilidade de que o tratamento generalizado resulte no desenvolvimento de resistência aos BZs
- A possibilidade de que, com a focalização exclusiva nas crianças em idade escolar, outros grupos e outras populações suscetíveis (inclusive pré-escolares e mulheres em idade reprodutiva) fiquem desatendidos

Além da concentração dos esforços nas infecções causadas por HTS entre as crianças em idade escolar, existem outros programas adotados para eliminar a filariose linfática (FL) e a oncocercose (cegueira do rio) nos últimos 10-20 anos (Molyneux e Zagaria, 2002; Molyneux e cols., 2003). Ao contrário do termo *erradicação*, a *eliminação* refere-se à redução da incidência da doença a zero ou próximo disto e requer esforços continuados de controle (Hotez e cols., 2004). As metas principais do programa de eliminação da FL (e, até certo ponto, dos programas de eliminação da oncocercose) são interromper a transmissão por artrópodes administrando-se tratamento combinado com dietilcarbamazina (DEC; fornecido pelo CDC americano) e albendazol (para regiões endêmicas da FL, inclusive Índia e Egito) ou ivermectina e albendazol (nas regiões endêmicas para FL, oncocercose e/ou loíase). No caso da oncocercose, a ivermectina também reduz as contagens de microfírias da pele e atenua o chamado prurido incômodo e, por fim, impede que o paciente desenvolva cegueira. A DEC e a ivermectina atuam nos estágios das microfírias do parasito, que circulam no sangue e são ingeridas pelos vetores artrópodes, onde o parasito continua seu desenvolvimento. Esses dois programas de controle dependem fundamentalmente da generosidade das grandes empresas farmacêuticas, que doam ivermectina e albendazol (Burnham e Mebrahtu, 2004; Molyneux e cols., 2003).

***Ascaris lumbricoides* e *Toxocara canis*.** O *Ascaris lumbricoides*, também conhecido como “lombriga”, parasita 1 bilhão ou mais de pessoas em todo o mundo (de Silva e cols., 2003; Hotez e cols., 2009). A ascaridíase pode acometer 70-90% das populações de algumas regiões tropicais, mas também ocorre nos climas temperados. Os indivíduos infectam-se ingerindo alimentos ou solo contaminado pelos ovos embrionados do *A. lumbricoides*. As contagens mais altas de áscaris são encontradas nas crianças em idade escolar, nas quais os parasitos podem causar obstrução intestinal ou ascaridíase hepatobiliar (Crompton, 2001).

Os anti-helmínticos seguros e eficazes substituíram os ascaricidas mais antigos. Os fármacos preferidos são os benzimidazólicos (BZs) como mebendazol e albendazol e o pamoato de pirantel (um anti-helmíntico de amplo espectro). Com todos esses fármacos, a cura pode ser alcançada em praticamente 100% dos casos. O mebendazol e o albendazol são preferíveis para o tratamento dos casos de ascaridíase assintomática ou moderada, bem como para as campanhas de tratamento em massa, tendo em vista que estes fármacos têm espectros amplos de atividade contra os nematódeos GIs. Esses dois fármacos devem ser utilizados com cautela para tratar a ascaridíase grave isolada ou combinada com ancilostomíase. Em casos raros, após a quimioterapia, os áscaris hiperativos migram para locais

incomuns e causam complicações graves como apendicite, obstrução do ducto biliar comum e obstrução e perfuração intestinais com peritonite. Por essa razão, alguns médicos recomendam o uso do pirantel para tratar ascaridíase grave, porque este fármaco paralisa os vermes antes de serem expulsos. A intervenção cirúrgica pode ser necessária para reverter as complicações obstrutivas. O pirantel é considerado seguro durante a gravidez, enquanto os BZs devem ser evitados no primeiro trimestre. Nos EUA, o albendazol está disponível para utilização fora da bula como tratamento da ascaridíase.

A toxocaríase, uma infecção zoonótica causada pelo áscaris canino *Toxocara canis*, é uma helmintíase comum na América do Norte e na Europa. Embora não existam dados precisos, a toxocaríase pode ter substituído a estrongiloidíase como infecção helmíntica mais comum nos EUA (Hotez e Wilkins, 2009). Nesse país, os índices mais altos de infecção são encontrados nas populações negras e latinas e algumas evidências sugerem que a toxocaríase seja a infecção negligenciada associada mais comumente à pobreza (Hotez, 2008; Hotez e Wilkins, 2009).

O *T. canis* causa três síndromes principais: larva *migrans* visceral (LMV), larva *migrans* ocular (LMO) e toxocaríase clássica (CTox). A CTox pode ser uma causa pouco reconhecida de asma e crises convulsivas (Sharghi e cols., 2001). O tratamento específico da LMV é reservado aos pacientes com sintomas graves, persistentes ou progressivos (Bethany e cols., 2006). O albendazol é o fármaco preferido. Por outro lado, o tratamento anti-helmíntico da LMO e da CTox é controverso. No caso da LMO, geralmente há necessidade de intervenção cirúrgica, algumas vezes combinada com corticoides tópicos ou sistêmicos (Sabrosa e de Souza, 2001).

Ancilóstomos

Necator americanus e *Ancylostoma duodenale*. Essas espécies de ancilóstomo são muito semelhantes e infectam ~ 1 bilhão de pessoas nos países em desenvolvimento (Figura 51-1).

O *N. americanus* é o ancilóstomo predominante em todo o mundo, principalmente nas Américas, na África Subsaariana, no sul da China e no Sudeste Asiático, enquanto o *A. duodenale* apresenta focos endêmicos no Egito e em algumas regiões do norte da Índia e na China. A infecção também pode ocorrer no extremo norte em condições ambientais relativamente quentes como em minas e em grandes túneis em montanhas, originando os termos *doença do minerador* e *doença dos túneis*. As larvas dos ancilóstomos vivem no solo e penetram na pele exposta. Depois de chegarem aos pulmões, as larvas migram para a cavidade oral e são deglutidas. Na mucosa do intestino delgado, os vermes adultos formados alimentam-se do sangue do hospedeiro. Existe uma relação geral entre a quantidade de ancilóstomos (gravidade da ancilostomíase, determinada pelas contagens dos ovos fecais) e o volume de sangue perdido nas fezes. Nos pacientes com reservas baixas de ferro, a quantidade de ancilóstomos está relacionada com a gravidade da anemia ferropriva. Ao contrário das infecções profundas por *Ascaris* e *Trichuris*, que afetam principalmente as crianças, as infecções maciças por ancilóstomos também ocorrem nos adultos, inclusive nas mulheres em idade reprodutiva. Em algumas áreas endêmicas, as contagens mais numerosas de ancilóstomos ocorrem exclusivamente nas populações adultas.

Embora a suplementação de ferro (e a transfusão para os casos graves) geralmente seja útil aos pacientes com anemia ferropriva grave, o objetivo principal do tratamento é eliminar os ancilóstomos adultos dos intestinos, onde se alimentam do sangue. O albendazol é o fármaco preferido para tratar *A. duodenale* e *N. americanus*. Esse fármaco possui a vantagem de também ser eficaz contra outros nematódeos GIs (Hotez, 2009). O mebendazol também é utilizado comumente; contudo, principalmente quando é administrado em dose única, o albendazol é considerado muito mais eficaz que o mebendazol para eliminar os ancilóstomos adultos do trato GI (Keiser e Utzinger, 2008). O albendazol oral é o fármaco preferível para o tratamento da larva *migrans* cutânea, ou “erupção serpiginosa”, que se deve mais comumente à migração cutânea das larvas dos ancilóstomos caninos (*A. braziliense*). A ivermectina oral ou o tiabendazol tópico também pode ser usado.

***Trichuris trichiura*.** A infecção por *Trichuris* (tricuríase) afeta ~ 1 bilhão de habitantes dos países em desenvolvimento (Bethony e cols., 2006; de Silva e cols., 2003; Hotez e cols., 2009). A infecção é adquirida por ingestão dos ovos embrionados. Nas crianças, as contagens profusas de *Trichuris* podem causar colite, disenteria por *Trichuris* e prolapso retal (Bundy e Cooper, 1989).

O mebendazol e o albendazol são os fármacos mais eficazes para o tratamento da tricuriase, sejam utilizados isolada ou simultaneamente quando há coinfeção por *Ascaris* e ancilóstomos. Esses dois fármacos produzem reduções significativas das contagens de vermes, mesmo quando são utilizados em dose única; por esta razão, eles podem ser usados nas campanhas de tratamento em massa (Hotez, 2009). Contudo, o tratamento em dose única de um desses fármacos geralmente não é eficaz para conseguir a “cura” (i.e., eliminação de todos os vermes) e, por esta razão, geralmente é necessário utilizar um esquema de tratamento por três dias (Keiser e Utzinger, 2008).

***Strongyloides stercoralis*.** O *S. stercoralis*, também conhecido com verme filiforme, é praticamente único entre os helmintos porque é capaz de completar seu ciclo de vida no hospedeiro humano. Esse parasito infecta 30-100 milhões de pessoas em todo o mundo, mais comumente nas regiões tropicais e em outras áreas com clima quente e úmido. Nos EUA, a estrongiloidíase ainda é endêmica na região dos Apalaches, assim como ocorre em algumas áreas da América do Sul (Hotez, 2008). Essa infecção também é encontrada nas populações institucionalizadas que vivem em condições precárias de higiene e nos imigrantes, nos viajantes e nos militares que viveram nas áreas endêmicas.

As larvas infectantes localizadas no solo contaminado pelas fezes penetram na pele ou nas mucosas, viajam até os pulmões e, por fim, transformam-se em vermes adultos no intestino delgado, onde se estabelecem. Muitos indivíduos infectados são assintomáticos, mas alguns desenvolvem erupções cutâneas, sintomas GIs inespecíficos e tosse. A doença disseminada potencialmente fatal conhecida como síndrome de hiperinfecção pode ocorrer nos pacientes imunossuprimidos, mesmo décadas depois da primoinfecção, quando a replicação do parasito no intestino delgado ocorre em controle do sistema imune competente. A maioria dos óbitos

causados por parasitos nos EUA provavelmente se deve à hiperinfecção por *Strongyloides stercoralis*. A ivermectina é o fármaco preferido para o tratamento da estrogiloidíase. A hiperinfecção pode exigir tratamento prolongado ou repetido. Embora os fármacos BZs tenham alguma eficácia, eles são menos eficazes que a ivermectina.

Enterobius vermiculares. O *Enterobius*, ou oxiúros, é uma das infecções por helmintos mais comuns nas regiões temperadas, inclusive nos EUA. Embora esse parasito raramente cause complicações graves, o prurido das regiões perianal e perineal pode ser grave e a escarificação da pele pode causar infecção secundária. Nas mulheres, os vermes podem vagar pelo trato genital e penetrar na cavidade peritoneal, causando salpingite ou até peritonite. Como a infecção dissemina-se facilmente entre os membros de uma família, nas escolas ou nas instituições, o médico deve decidir se é necessário tratar todos os indivíduos que mantêm contato direto com o paciente infectado. Pode ser necessário administrar mais de um ciclo de tratamento.

O pamoato de pirantel, o mebendazol e o albendazol são altamente eficazes. As doses orais únicas desses fármacos devem ser repetidas após duas semanas. Quando seu uso é combinado com os padrões rígidos de higiene pessoal, pode-se conseguir um índice de cura muito alto. O tratamento é simples e praticamente não causa efeitos colaterais.

Trichinella spiralis. O *T. spiralis* é um parasito nematódeo zoonótico onipresente. Nos EUA e nos países em desenvolvimento, a triquinose geralmente é causada pela ingestão de carnes cruas ou malcozidas de veado ou de porco. Quando são liberadas pelo conteúdo ácido do estômago, as larvas encistadas transformam-se em vermes adultos no intestino. Em seguida, os adultos produzem larvas infectantes que invadem os tecidos, principalmente os músculos cardíaco e esquelético.

A infecção grave pode ser fatal, mas na maioria dos casos causa dor muscular intensa e complicações cardíacas. Felizmente, a infecção é facilmente evitável. Todas as carnes suínas, inclusive salsichas, devem ser completamente cozidas antes de serem consumidas. As larvas encistadas são destruídas pela exposição à temperatura de 60°C por 5 min.

O albendazol e o mebendazol são eficazes contra as formas intestinais do *T. spiralis* presentes nos estágios iniciais da infecção. A eficácia desses fármacos ou de qualquer outro anti-helmíntico contra as larvas que já migraram aos músculos é questionável. Os glicocorticoides podem ser muito úteis para controlar as manifestações agudas e perigosas da infecção estabelecida, embora possam alterar o metabolismo do albendazol.

Filariose linfática: Wuchereria bancrofti, Brugia malayi e B. timor. Os vermes adultos que causam a filariose linfática (FL) humana vivem nos vasos linfáticos. A transmissão ocorre pelas picadas dos mosquitos infectados e ~ 90% dos casos são causados pela *W. bancrofti*, enquanto a maioria dos casos restantes é atribuída à *B. malayi*. As regiões endêmicas principais são os países da África Subsaariana, a Índia, o Sudeste Asiático, a região

do Pacífico e quatro países tropicais das Américas (Haiti, República Dominicana, Guiana e Brasil).

Com a FL, a reação do hospedeiro aos vermes adultos causa inicialmente inflamação linfática, que se evidencia por episódios febris, linfangite e linfadenite. Esse estágio pode evoluir para obstrução linfática e geralmente é agravado pelas crises secundárias de celulite bacteriana, que causa linfedema evidenciado por hidrocele e elefantíase. A reação imune exacerbada às microfilárias, conhecida como *eosinofilia pulmonar tropical*, também ocorre em alguns pacientes.

O Global Program for the Elimination of FL recomenda que todos os indivíduos de alto risco sejam tratados uma vez ao ano com uma combinação de dois fármacos orais (Molyneux e Zagaria, 2002). Hoje, mais de 500 milhões de pessoas são tratadas anualmente (Hotez, 2009). Para a maioria dos países, a OMS recomenda a dietilcarbamazina (DEC) por seus efeitos microfilaricidas e macrofilaricidas quando é combinado com o albendazol para melhorar a atividade macrofilaricida. As exceções incluem muitos países da África Subsaariana e o Iêmen, onde a loíase ou a oncocercose é coendêmica. Nessas regiões, a DEC é substituída pela ivermectina (Molyneux e cols., 2003). A DEC e a ivermectina eliminam as microfilárias circulantes dos pacientes infectados (Molyneux e Zagaria, 2002) e, desse modo, reduzem as chances de os mosquitos transmitirem a FL a outras pessoas. A incidência dos efeitos adversos graves nos programas de quimioterapia para controle da FL tem sido muito pequena, ou seja, 1 em 4,5 milhões de indivíduos tratados (Molyneux e cols., 2003).

A DEC é o fármaco de escolha para o tratamento específico dos vermes adultos. Entretanto, o efeito anti-helmíntico nos vermes adultos é variável. Embora a quimioterapia reduza a incidência da linfangite filarial, não está claro se ela reverte a lesão linfática ou outras manifestações crônicas da FL. Quando há elefantíase de longa duração, os procedimentos cirúrgicos podem ser necessários para melhorar a drenagem linfática e remover os tecidos redundantes.

Loa loa (loíase). A *Loa loa* é uma filaria tecidual migratória encontrada nas regiões dos rios mais caudalosos da África central e ocidental, e o parasito é transmitido pelos mosquitos. Os vermes estabelecem-se nos tecidos subcutâneos, e a infecção pode ser detectada quando esses vermes migratórios causam edemas subcutâneos episódicos e transitórios conhecidos como “Calabares”. Os vermes adultos também atravessam a esclerótica e causam infecção ocular. Em casos raros, a infecção maciça causa encefalopatia, cardiopatia ou nefropatia, principalmente depois da quimioterapia.

Hoje, a DEC utilizada isoladamente é a melhor opção terapêutica para a loíase, mas é recomendável iniciar com uma dose baixa para atenuar as reações do hospedeiro, que resultam da destruição das microfilárias. Os glicocorticoides podem ser usados para atenuar as reações agudas subsequentes ao tratamento. Em casos raros, a encefalopatia potencialmente fatal ocorre depois do tratamento da loíase, provavelmente em consequência da reação inflamatória às microfilárias atenuadas ou mortas alojadas na microcirculação cerebral. Alguns especialistas elaboraram diretrizes voltadas para a triagem das populações com infecção maciça, de forma que não sejam tratadas com ivermectina, que também foi associada à encefalopatia fatal. As complicações potenciais do tratamento não monitorado da loíase com DEC são uma das principais razões pelas quais esse fármaco não é recomendado para a profilaxia em massa para FL nas regiões da África Subsaariana, onde a *L. loa* é coendêmica.

***Onchocerca volvulus* (oncocercose ou cegueira dos rios).** Transmitido pelos mosquitos que habitam os córregos e os rios de circulação rápida, o *O. volvulus* infecta 17-37 milhões de pessoas em 22 países da África Subsaariana (Hotez e cols., 2009; Molyneux e cols., 2003) e < 100.000 habitantes de seis países da América Latina (México, Guatemala, Equador, Colômbia, Venezuela e Brasil). Também existem casos registrados no Iêmen. As reações inflamatórias causadas principalmente pelas microfilárias em vez dos vermes adultos afetam os tecidos subcutâneos, os linfonodos e os olhos. A oncocercose é uma das principais causas de cegueira infecciosa em todo o mundo e resulta da destruição cumulativa das microfilárias alojadas nos olhos, um processo que pode estender-se por várias décadas.

A ivermectina é o fármaco preferido para o controle e o tratamento da oncocercose. A DEC não é mais recomendada porque a ivermectina causa reações sistêmicas mais brandas e pouca ou nenhuma complicação ocular. O tratamento com ivermectina elimina as microfilárias dos tecidos, impede o desenvolvimento da cegueira e interrompe a transmissão. Além disso, esse fármaco retarda o reinício da produção das microfilárias nos úteros dos vermes fêmeas. O African Programme for Onchocerciasis Control coordena o tratamento da cegueira dos rios na África central e ocidental (www.who.int/pbd/blindness/onchocerciasis). Embora a suramina (Capítulo 50) destrua os vermes adultos do *O. volvulus*, o tratamento com esse fármaco relativamente tóxico geralmente não é recomendável.

***Dracunculus medinensis*.** Conhecido como verme da guiné, verme dragão ou verme de Medina, esse parasito causa a dracunculíase, uma infecção em declínio com < 5.000 casos notificados em 2009, a maioria registrada no Sudão, em Gana e em Mali. Os indivíduos são infectados quando ingerem água contendo copépodes que abrigam as larvas infectantes. Depois de cerca de um ano, as fêmeas adultas do verme migram e emergem da pele, geralmente nas pernas ou nos pés. Graças à intervenção e ao trabalho do *Carter Center* em parceria com a OMS, as estratégias como filtragem da água potável e a redução do contato dos indivíduos infectados com a água diminuíram expressivamente a transmissão e a prevalência da dracunculíase na maioria das regiões endêmicas.

Nenhum anti-helmíntico é eficaz para o tratamento da infecção por *D. medinensis*. O tratamento tradicional dessa doença incapacitante é retirar as fêmeas adultas diariamente por sua fixação a um pequeno fragmento de madeira. Esse procedimento acarreta riscos significativos de infecção bacteriana secundária. O *metronidazol* (250 mg 3 vezes/dia durante 10 dias) pode proporcionar alívio sintomático e melhora funcional porque facilita a remoção do verme por supressão indireta das respostas inflamatórias do hospedeiro.

Cestódeos (vermes planos)

***Taenia saginata*.** Os seres humanos são hospedeiros definitivos da *Taenia saginata*, também conhecida como tênia do boi. Em geral, essa forma mais comum de teníase é detectada depois da eliminação das proglotes do

intestino e é uma doença cosmopolita encontrada mais comumente na África Subsaariana e no Oriente médio onde se consome carne de boi crua ou malcozida. Essa infecção é evitável pela cocção das carnes a 60° por > 5 min e raramente causa doença clínica grave, mas deve ser diferenciada da infecção por *Taenia solium*.

O praziquantel é o fármaco preferido para o tratamento da infecção por *T. saginata*, embora a niclosamida também possa ser usada. Esses dois fármacos são muito eficazes, simples de administrar e relativamente isentos de efeitos colaterais. A confirmação da cura pode ser difícil porque o verme (segmentos e escólex) geralmente é eliminado em condições parcialmente digeridas. Quando o diagnóstico parasitológico é duvidoso, a niclosamida (não disponível nos EUA) é o fármaco preferido em razão do risco de reação inflamatória secundária acidental à cisticercose subclínica.

***Taenia solium*.** A *Taenia solium*, ou tênia do porco, também tem distribuição cosmopolita e as populações imigrantes são fontes comuns de infecção nos EUA. Esse cestódeo causa dois tipos de infecção. A forma intestinal produzida pelas tênias adultas é causada pela ingestão de carnes malcozidas contendo cisticercos ou, mais comumente, pela transmissão orofecal dos ovos infectantes da *T. solium* eliminados por outro ser humano infectado. A *cisticercose*, que certamente é a forma sistêmica mais perigosa e geralmente coexiste com a forma intestinal, é causada pelas formas larvárias invasivas do parasito (Garcia e Del Brutto, 2000). A infecção sistêmica é causada pela ingestão de material infectante contaminado pelas fezes, ou pelos ovos liberados de um segmento grávido que ascende ao duodeno, no qual suas camadas mais externas são digeridas. De qualquer forma, as larvas conseguem entrar na circulação e nos tecidos, exatamente como ocorre durante o seu ciclo no hospedeiro intermediário (em geral, porcos). A gravidade da doença resultante depende do tecido específico afetado. A invasão do cérebro (neurocisticercose) é comum e perigosa. Os pacientes podem ter epilepsia, meningite e hipertensão intracraniana, dependendo das reações inflamatórias aos cisticercos e/ou da sua dimensão e sua localização.

A niclosamida é o fármaco preferido para o tratamento das infecções intestinais por *T. solium*, porque não produz qualquer efeito quando há neurocisticercose subclínica. O albendazol é a melhor opção para o tratamento da cisticercose. A indicação da quimioterapia da neurocisticercose é controversa (Salinas e Prasad, 2000) e é apropriada apenas quando se pretende destruir cisticercos viáveis, não quando os cisticercos estão morrendo ou mortos (conforme evidenciado por exames neurológicos de imagem com contrastes), ou quando os exames de imagens do cérebro demonstram grandes quantidades de parasitos. O pré-tratamento com glicocorticoides é altamente recomendável nesses casos para atenuar as reações inflamatórias aos parasitos mortos (Evans e cols., 1997). O tratamento anti-helmíntico pode reduzir as dimensões dos cistos cerebrais, mas também pode causar consequências deletérias como convulsões e hidrocefalia, principalmente se os corticoides não forem administrados antes. Alguns especialistas recomendam o uso do albendazol nos pacientes com cistos múltiplos ou viáveis (evidenciados pela inexistência de um halo de acentuação nas imagens contrastadas dos exames do encéfalo).

Diphyllobothrium latum. O *Diphyllobothrium latum*, ou tênia do peixe, é encontrado mais comumente nos rios e nos lagos do hemisfério norte. Na América do Norte, o peixe lúcio é o segundo hospedeiro intermediário mais comum. A ingestão das carnes malcozidas de peixes introduz as larvas no intestino humano; as larvas podem desenvolver-se em vermes adultos de até 25 m de comprimento. A maioria dos pacientes infectados é assintomática. As manifestações clínicas mais comuns são queixas abdominais e emagrecimento; a anemia megaloblástica é causada pela deficiência de vitamina B₁₂, que é utilizada pelo parasito.

O tratamento com praziquantel elimina facilmente os vermes e assegura a remissão hematológica.

Hymenolepis nana. A *Hymenolepis nana*, ou tênia anã, é o menor e o mais comum dos platelmintos que parasitam os seres humanos. A infecção por esse cestódeo é cosmopolita, é mais prevalente nas regiões tropicais que nas temperadas e é mais frequente entre as crianças institucionalizadas, inclusive no sul dos EUA. A *H. nana* é o único cestódeo que pode desenvolver-se do ovo à forma adulta nos seres humanos, sem depender de um hospedeiro intermediário. Os cisticercos desenvolvem-se nas vilosidades intestinais e, em seguida, voltam novamente à luz intestinal onde as larvas transformam-se em vermes adultos. Por essa razão, o tratamento deve ser ajustado a esse ciclo de autoinfecção.

O praziquantel é eficaz como tratamento das infecções por *H. nana*, mas geralmente são necessárias doses maiores que as utilizadas para tratar outras infecções por platelmintos. Além disso, pode ser necessário repetir o ciclo de tratamento. A falência do tratamento ou a reinfecção é indicada pelo aparecimento dos ovos nas fezes cerca de quatro semanas após a última dose. O albendazol é parcialmente eficaz contra *H. nana* e, entre 277 pacientes de 11 estudos, 69,5% foram curados com albendazol (400 mg/dia durante três dias) (Horton, 2000).

Espécies Echinococcus. Os seres humanos são um dos vários hospedeiros intermediários das formas larvárias das espécies *Echinococcus* que causam as formas cística (*E. granulosus*) e “alveolar” (*E. multilocularis* e *E. vogeli*) da hidatidose. Os cães e outros canídeos são os hospedeiros definitivos desses platelmintos. Os ovos dos parasitos presentes nas fezes dos cães são uma das principais causas mundiais da doença entre os animais domésticos (p. ex., ovelhas e cabras). O *E. granulosus* produz cistos uniloculados de crescimento lento, mais comumente no fígado e nos pulmões, enquanto o *E. multilocularis* forma cistos invasivos multiloculados, principalmente nos mesmos órgãos. A remoção cirúrgica dos cistos é o tratamento preferível, mas o material extravasado dos cistos rompidos pode disseminar a doença para outros órgãos.

Alguns estudos demonstraram que os esquemas prolongados de albendazol (isoladamente ou em combinação com a intervenção

cirúrgica) produziram algum efeito benéfico. Entretanto, alguns pacientes não são curados, apesar de vários ciclos de tratamento, principalmente quando têm equinococose alveolar, razão pela qual pode ser necessário tratamento com albendazol pelo resto da vida. O tratamento dos cães infectados com praziquantel erradica os vermes adultos e interrompe a transmissão dessas infecções. As modalidades mais recentes de tratamento, inclusive punção percutânea, aspiração, injeção de agentes esclerizantes e técnicas baseadas na respiração, têm recebido muita atenção e os índices de cura e recidiva são equivalentes aos obtidos com a intervenção cirúrgica. O tratamento com um benzimidazólico deve ser administrado no período perioperatório (Kern, 2003).

Trematódeos

Schistosoma haematobium, Schistosoma mansoni, Schistosoma japonicum. Essas são as principais espécies de esquistossomos que causam a esquistossomose humana; outras espécies menos comuns são *Schistosoma intercalatum* e *Schistosoma mekongi*. A infecção afeta mais de 200 milhões de pessoas (Figura 51-1) e mais de 700 milhões encontram-se sob risco (Steinmann e cols., 2006). Nas Américas, a esquistossomose ocorre no Brasil, no Suriname, na Venezuela e em algumas ilhas do Caribe (*S. mansoni*); em grande parte da África e na península árabe (*S. mansoni* e *S. haematobium*); na China, nas Filipinas e na Indonésia (*S. japonicum*). Mais de 90% dos casos de esquistossomose ocorrem na África Subsaariana, onde cerca de dois terços dos casos são causados pelo *S. haematobium* e um terço pelo *S. mansoni*. Os caramujos de água doce infectados atuam como hospedeiros intermediários para a transmissão da infecção, que continua a difundir-se à medida que a agricultura e os recursos hídricos aumentam. Assim como ocorre com a maioria das infecções helmínticas, as manifestações clínicas da esquistossomose geralmente estão relacionadas com a intensidade da infecção e as principais lesões patológicas envolvem o fígado, o baço e o trato GI (*S. mansoni* e *S. japonicum*) ou os tratos geniturinários (*S. haematobium*). A infecção profusa por *S. haematobium* predispõe ao carcinoma de células escamosas da bexiga. As infecções crônicas podem causar *shunting* portossistêmico em consequência da formação dos granulomas hepáticos e da fibrose periporta do fígado.

O praziquantel é o fármaco preferido para o tratamento da esquistossomose. Esse fármaco é seguro e eficaz quando administrado em dose única ou em doses orais fracionadas durante o dia. Essas propriedades tornam o praziquantel particularmente apropriado à quimioterapia em massa. Além disso, a repetição da quimioterapia com praziquantel parece acelerar as respostas imunes protetoras por ampliação da exposição aos antígenos liberados pelos vermes mortos, que induzem uma resposta T_H2 (Mutapi e cols., 1998). Na África Subsaariana, o praziquantel geralmente é administrado nas campanhas de tratamento em massa para populações infectadas por esquistossomos, utilizando-se o parâmetro de estatura para orientar a escolha das doses. Infelizmente, mesmo o custo modesto de \$ US 0,08 por comprimido está além dos orçamentos de saúde de muitos países da África Subsaariana (Hotez, 2009). Embora não seja clinicamente eficaz contra *S. haematobium* e *S. japonicum*, a

oxamniquina é eficaz para o tratamento das infecções por *S. mansoni*, principalmente na América do Sul, onde a sensibilidade da maioria das cepas pode permitir o tratamento em dose única. Entretanto, existem relatos de resistência e são necessárias doses mais altas para tratar as cepas africanas que as brasileiras do *S. mansoni*. O metrifonato (triclorfona) foi utilizado com sucesso considerável para tratar infecções por *S. haematobium*, mas este fármaco não é eficaz contra *S. mansoni* e *S. japonicum*. O metrifonato é relativamente barato e pode ser combinado com a oxamniquina para o tratamento das infecções mistas por *S. haematobium* e *S. mansoni*.

O derivado da artemisina conhecido como arteméter (Capítulo 49) produziu resultados promissores como fármaco anti-esquistossômico. O arteméter tem como alvo os estágios larvários do esquistossomo. Experiências clínicas confirmaram que esse fármaco (administrado em dose oral de 6 mg/kg, uma vez a cada 2-3 semanas) reduziu significativamente a incidência e a intensidade das infecções por esquistossomos sem causar reações adversas. Nos animais portadores de esquistossomos juvenis e adultos, a combinação do arteméter com o praziquantel conseguiu reduções mais significativas da contagem de vermes, que com a utilização isolada de um destes fármacos (Xiao e cols., 1985). Entretanto, existe a preocupação de que o uso generalizado do arteméter como anti-helmíntico possa induzir a malária resistente aos fármacos nas áreas em que os plasmódios resistentes a múltiplos fármacos ainda respondem ao tratamento com arteméter.

***Paragonimus westermani* e outras espécies *Paragonimus*.**

Os trematódeos pulmonares, inclusive várias espécies *Paragonimus*, infectam seres humanos e carnívoros; o *P. westermani* é o mais comum. Encontrados no extremo oriente e nos continentes da África e da América do Sul, esses parasitos têm dois hospedeiros intermediários: caramujos e crustáceos. Os seres humanos são infectados quando ingerem carnes cruas ou malcozidas de caranguejos ou camarão de água doce. A doença é causada pelas reações aos vermes adultos localizados nos pulmões ou em focos ectópicos.

O praziquantel é eficaz, assim como o triclabendazol na dose de 10 mg/kg/dia durante três dias (Gao e cols., 2003). O bitionol é considerado a segunda opção de tratamento e é fornecido pelos CDCs (Centers for Disease Control and Prevention) dos EUA.

***Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini*, *Opisthorchis felinus*.** Esses trematódeos diretamente relacionados são encontrados no extremo oriente (*C. sinensis*, o “trematódeo hepático chinês”, e *O. viverrini*) e algumas áreas da Europa oriental (*O. felinus*). As metacercárias liberadas das carnes malcozidas dos peixes ciprinóides transformam-se em vermes adultos que se estabelecem no sistema biliar dos seres humanos. As infecções maciças podem causar doença hepática obstrutiva, distúrbios inflamatórios da vesícula biliar associados ao colangiocarcinoma e pancreatite obstrutiva.

O tratamento por um dia com praziquantel é altamente eficaz contra esses parasitos.

***Fasciola hepatica*.** Os seres humanos são infectados apenas acidentalmente por *F. hepatica*, que é o maior entre todos os trematódeos hepáticos e que infecta principalmente os

ruminantes herbívoros como bois e ovelhas. A ingestão de vegetais de água doce contaminada (p. ex., agriões) inicia a infecção. As larvas migratórias penetram no intestino, invadem o fígado a partir do peritônio e, por fim, estabelecem-se no trato biliar. A doença aguda caracteriza-se por febre, urticária e sintomas abdominais, enquanto a infecção crônica é semelhante à causada por outros trematódeos hepáticos. Ao contrário dos outros trematódeos, as espécies *Fasciola* não respondem ao praziquantel.

O triclabendazol administrado em dose oral única de 10 mg/kg ou, nos casos de infecção grave, na dose de 20 mg/kg fracionados em duas doses, é o fármaco preferido para o tratamento da fasciolíase. Nos EUA, esse fármaco está disponível apenas por seu fabricante (Novartis). O índice de cura obtido em uma coorte de pacientes turcos foi de 78% e o acréscimo de outros ciclos de tratamento elevou este índice para 90%. Não existem efeitos colaterais significativos descritos (Saba e cols., 2004). No passado, o bitionol era o fármaco recomendado.

***Fasciolopsis buski*, *Heterophyes heterophyes*, *Metagonimus yokogawai* e *Nanophyetus salmincola*.** Transmitida no Sudeste Asiático pela ingestão de castanhas d’água e outros potamogetos (cardo estrelado, calcitrapa, tríbulo, tríbulo-aquático) contaminados, a *F. buski* é um dos maiores parasitos que causa infecção humana. A carne de peixe malcozida transmite a infecção no caso dos outros trematódeos GI, muito menores, e amplamente distribuídos geograficamente. Os sintomas abdominais causados pelas reações a esses trematódeos geralmente são brandos, mas as infecções maciças por *F. buski* podem causar obstrução intestinal e peritonite.

As infecções causadas por todos os trematódeos intestinais respondem bem ao tratamento com praziquantel em um único dia.

ANTI-HELMÍNTICOS

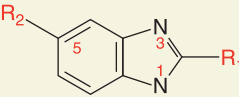
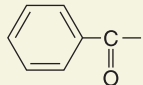
Benzimidazólicos (BZs)

História. A descoberta por Brown e colaboradores de que o tiabendazol era muito potente contra os nematódeos GIs desencadeou o desenvolvimento dos benzimidazólicos como anti-helmínticos de amplo espectro para vários parasitos importantes em medicina humana e veterinária. Entre centenas de derivados testados, os mais úteis sob o ponto de vista terapêutico contêm modificações nas posições 2 e/ou 5 do anel de benzimidazol. Três fármacos — tiabendazol, mebendazol e albendazol — têm sido amplamente utilizados como tratamento para helmintíases humanas. As estruturas químicas desses fármacos estão ilustradas no Quadro 51-1.

O tiabendazol, que possui uma molécula de tiazol na posição 2, é ativo contra grande variedade de nematódeos que infectam o trato GI. Contudo, sua utilidade clínica no tratamento desses organismos declinou acentuadamente em consequência dos efeitos tóxicos que causava (principalmente efeitos colaterais indesejáveis no sistema nervoso central [SNC], fígado, sistema visual e reações de hipersensibilidade), em comparação com os perfis de efeitos colaterais dos outros fármacos igualmente eficazes. O mebendazol — protótipo do carbamato de benzimidazol — foi introduzido como tratamento

Quadro 51-1

Estruturas dos benzimidazólicos

		
R ₁	R ₂	DERIVADO
	H—	Tiabendazol
—NHCO ₂ CH ₃		Mebendazol
—NHCO ₂ CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₂ S—	Albendazol

das infecções por nematódeos intestinais depois de pesquisas realizadas ao longo de mais de 30 anos. O albendazol é um carbamato benzimidazólico mais moderno e é utilizado mundialmente para o tratamento dos nematódeos e cestódeos intestinais, mas também em razão da biodisponibilidade sistêmica do seu metabólito sulfóxido, que é ativo contra os nematódeos e cestódeos alojados nos tecidos (Venkatesan, 1998). O albendazol tornou-se a opção preferida para o tratamento da cisticercose (Garcia e Del Brutto, 2000) e da hidatidose cística (Horton, 1997). Quando é administrado em dose única combinada com ivermectina ou DEC, estudos demonstraram que o albendazol produziu efeitos aditivos no controle da filariose linfática e das infecções filarióticas teciduais semelhantes (Molyneux e Zagaria, 2002; Molyneux e cols., 2003). É importante ressaltar que o albendazol não é ativo contra o trematódeo hepático *F. hepatica*.

Ação anti-helmíntica. O mecanismo principal de ação dos BZs parece ser a inibição da polimerização dos microtúbulos por sua ligação à β -tubulina (Prichard, 1994). A toxicidade seletiva desses fármacos contra os helmintos é atribuída à sua afinidade mais alta pela β -tubulina parasitária que pelo mesmo alvo dos eucariotas superiores. Várias outras alterações bioquímicas são evidenciadas nos nematódeos depois da exposição aos BZs, inclusive a inibição da fumarato redutase mitocondrial, a redução do transporte de glicose e o bloqueio da fosforilação oxidativa.

Estudos sobre resistência aos BZs por mutagenese pontual dirigida do gene da β -tubulina do nematódeo de vida livre *Caenorhabditis elegans* (Driscoll e cols., 1989) e sobre a resistência aos BZs pelo nematódeo de ovelhas *Haemonchus contortus* esclareceram os mecanismos de ação destes fármacos e os mecanismos da resistência (Prichard, 1994). Nas cepas de *H. contortus* resistentes aos BZs, estes fármacos demonstram afinidade reduzida pela ligação à β -tubulina e mutações específicas ocorrem no seu gene (Kwa e cols., 1995; Roos, 1997). O mecanismo principal de resistência dos nematódeos aos fármacos consiste na seleção de um genótipo “resistente” natural formado por uma substituição de Fen $\rightarrow$ Tir na posição 200 da β -tubulina (Sangster e Gill, 1999). Os indícios de desenvolvimento de mutações do gene da β -tubulina associadas à resistência dos nematódeos humanos limitam-se ao *T. trichuris*

(Diawara e cols., 2009) e à *W. bancrofti* (Schwab e cols., 2005). Existem casos descritos de falência terapêutica nas infecções por ancilóstomos (Flohr e cols., 2007), mas há poucos indícios de disseminação generalizada das formas resistentes. Entretanto, essas observações recentes e o uso crescente dos BZs nos programas de controle parasitário sugerem que a monitoração da resistência a estes fármacos seja fundamental, principalmente porque a experiência veterinária indica que os helmintos resistentes possam persistir, mesmo depois da remoção da pressão seletiva.

Os BZs exemplificados pelo mebendazol e albendazol são anti-helmínticos versáteis, principalmente contra os nematódeos GIs, nos quais sua ação não é limitada pela necessidade de serem absorvidos. As doses apropriadas do mebendazol e do albendazol são altamente eficazes para o tratamento da maioria das infecções mais importantes causadas por HTS (ascarídiase, estrogiloidíase, tricuriase e ancilostomíase) e também das infecções humanas por nematódeos menos comuns. Esses fármacos são ativos contra as formas larvárias e adultas dos nematódeos que causam essas infecções e têm atividade ovicida para *Ascaris* e *Trichuris*. A imobilização e a morte dos parasitos GIs sensíveis ocorrem lentamente e sua eliminação do trato GI pode não estar concluída senão vários dias depois do tratamento.

A eliminação dos HTSs das crianças pelo tratamento em dose única com albendazol ou mebendazol melhora a saúde, conforme foi evidenciado pelo estirão de crescimento e pela reposição das reservas de ferro após o tratamento (Hotez e cols., 2004, 2009). Além disso, o tratamento das infecções por HTSs com BZs melhora o desenvolvimento intelectual e cognitivo das crianças (Drake e cols., 2000). Essas observações resultaram na recomendação da execução dos programas de controle dos HTSs em larga escala, que têm como alvos as crianças em idade escolar (Hotez e cols., 2009; OMS, 2002).

O albendazol é mais eficaz que o mebendazol para curar ancilostomíase e tricuriase das crianças (de Silva e cols., 2003), principalmente quando administrado em dose única (Keiser e Utzinger, 2008). Além disso, o albendazol é mais eficaz que o mebendazol contra estrogiloidíase (Liu e Weller, 1993) e superior ao mebendazol contra todos os helmintos alojados nos tecidos, em razão de seu metabólito ativo sulfóxido de albendazol. Por essa razão, esse é o fármaco preferido para tratar as formas cística e alveolar da hidatidose causada por *Echinococcus granulosus* e *E. multilocularis* (Davis e cols., 1989; Horton, 1997) e a neurocisticercose causada pelas formas larvárias da *Taenia solium* (Evans e cols., 1997; Garcia e Del Brutto, 2000). Os BZs provavelmente são ativos contra as formas intestinais da *Trichinella spiralis* dos seres humanos, mas quase certamente não afetam os estágios larvários teciduais. O albendazol é altamente eficaz contra as formas migratórias dos ancilóstomos de cães e gatos causadores da larva *migrans* cutânea, embora o tiabendazol tópico também possa ser utilizado com esta finalidade. As espécies microsporídias que causam infecções intestinais nos pacientes HIV-positivos respondem parcial (*Enterocytozoon bienersi*) ou totalmente (*Encephalitozoon intestinalis* e outras espécies *Encephalitozoon* semelhantes) ao albendazol. O metabólito sulfóxido de albendazol parece ser particularmente eficaz contra esses parasitos *in vitro* (Katiyar e Edlind, 1997). O albendazol também é eficaz contra protozoários anaeróbios, inclusive *Trichomonas vaginalis* e *Giardia lamblia* (Ottesen e cols., 1999). Embora os BZs tenham atividade antifúngica *in vitro*, estes fármacos não são úteis ao tratamento clínico das micoses humanas.

Absorção, metabolismo e excreção. O tiabendazol é hidrossolúvel, enquanto o mebendazol e o albendazol são pouco solúveis em solução aquosa. A biodisponibilidade sistêmica baixa (22%) do mebendazol é atribuída a uma combinação de absorção reduzida e metabolismo rápido

durante a primeira passagem pelo fígado. A administração simultânea de *cimetidina* aumenta os níveis plasmáticos do mebendazol, possivelmente em consequência da inibição do metabolismo da primeira passagem mediada pelas enzimas do CYP (Dayan, 2003). Da pequena fração de mebendazol que é absorvido, ~95% encontram-se ligados às proteínas plasmáticas e são extensivamente metabolizados. Ao contrário dos seus metabólitos, o mebendazol parece ser o composto farmacologicamente ativo (Gottschall e cols., 1990). Os conjugados do mebendazol e seus metabólitos foram detectados na bile, mas quantidades mínimas do composto original aparecem na urina.

Depois da administração oral, a absorção do albendazol é variável e errática, mas aumenta em presença de alimentos gordurosos e possivelmente sais biliares. Nos seres humanos, uma refeição gordurosa ou a ingestão alimentar aumenta a absorção em até 5 vezes (Dayan, 2003). Depois da dose oral de 400 mg, o albendazol não pode ser detectado no plasma porque o fármaco é rapidamente metabolizado em sulfóxido de albendazol no fígado e possivelmente também no intestino; este metabólito tem atividade anti-helmíntica potente (Redondo e cols., 1999).

Os enantiômeros (+) e (–) do sulfóxido de albendazol são formados, mas a conformação positiva alcança níveis plasmáticos de pico muito mais altos nos seres humanos e é eliminada muito mais lentamente do que o enantiômero (–) (Marques e cols., 1999). Em torno de 70% do sulfóxido de albendazol estão ligados às proteínas plasmáticas e sua meia-vida plasmática é muito variável (4-15 h) (Marques e cols., 1999). O albendazol distribui-se bem aos diversos tecidos, inclusive cistos hidáticos, nos quais alcança concentrações de ~20% dos níveis plasmáticos (Morris e cols., 1987). A biodisponibilidade do composto original e a atividade do sulfóxido de albendazol explicam porque este fármaco é mais eficaz que o mebendazol no tratamento dos helmintos alojados nos tecidos. A oxidação dos derivados do sulfóxido no metabólito sulfona não quiral do albendazol, farmacologicamente inativo, provavelmente é a etapa limitante que determina a depuração e a meia-vida plasmática do enantiômero (+) do sulfóxido bioativo. Nos modelos animais, os BZs podem induzir seu próprio metabolismo (Gleizes e cols., 1999). Os metabólitos do albendazol são excretados principalmente na urina.

Indicações terapêuticas. A introdução do tiabendazol representou um avanço significativo na quimioterapia anti-helmíntica, mas sua utilização clínica é pequena hoje, tendo em vista a melhor tolerabilidade e a atividade geralmente mais ampla do mebendazol e do albendazol. O tiabendazol ainda é útil quando aplicado topicamente para tratar larva *migrans* cutânea (erupção serpiginosa). A maioria dos pacientes tratados dessa forma indica alívio acentuado dos sintomas da erupção serpiginosa e pode-se conseguir um índice elevado de cura depois do tratamento tópico com uma preparação extemporânea de tiabendazol a 15% em base cremosa hidrossolúvel aplicado na região afetada 2-3 vezes/dia, durante cinco dias (Davies e cols., 1993). A ivermectina substituiu o tiabendazol no tratamento da estrongiloidíase.

O mebendazol é eficaz para o tratamento das infecções por nematódeos GIs. Esse fármaco é administrado apenas por via oral e as mesmas doses são recomendadas para os adultos e as crianças com mais de 2 anos. Para o tratamento da enterobíase, o paciente deve ingerir um único comprimido de 100 mg, que deve ser repetido após duas semanas. Para o tratamento da ascariíase, da tricuriase ou

da ancilostomíase, o esquema posológico recomendado é de 100 mg de mebendazol ingeridos pela manhã e ao anoitecer durante três dias consecutivos (ou um único comprimido de 500 mg administrado em dose única). Se o paciente não ficar curado em três semanas depois do tratamento, deve-se administrar um segundo ciclo. O esquema de mebendazol por três dias é mais eficaz que as doses únicas do mebendazol (500 mg) ou albendazol (400 mg). Em dose única, o albendazol é mais eficaz que o mebendazol para tratar ancilostomíase e tricuriase (Keiser e Utzinger, 2008).

Como também ocorre com o mebendazol, o albendazol é seguro e altamente eficaz para o tratamento das infecções por nematódeos GIs, inclusive *A. lumbricoides*, *T. trichiura* e ancilóstomos. Para o tratamento das parasitoses transmitidas pelo solo (enterobíase, ascariíase, tricuriase e ancilostomíase), o albendazol deve ser ingerido em dose única de 400 mg para adultos e crianças com mais de 2 anos de idade. Para as crianças com idades entre 12 e 24 meses, a OMS recomendou uma dose reduzida de 200 mg. Os índices de cura das infecções brandas a moderadas por *Ascaris* geralmente são > 97%, mas as infecções profundas podem exigir tratamento por 2-3 dias. A dose de 400 mg de albendazol parece ser mais eficaz que o mebendazol em dose única de 500 mg para curar ancilostomíases e reduzir as contagens de ovos (Keiser e Utzinger, 2008). Quando é utilizado na dose de 400 mg/dia durante três dias, o albendazol demonstra alguma eficácia no tratamento da estrongiloidíase, mas é menos eficaz que a ivermectina para tratar esta infecção (Marti e cols., 1996).

O albendazol é o fármaco preferido para tratar hidatidose cística causada pelo *Echinococcus granulosus*. Embora esse fármaco consiga índices de cura modestos quando utilizado isoladamente, ele é útil como tratamento coadjuvante no período perioperatório para reduzir o risco de disseminação da infecção em consequência do derramamento do conteúdo dos cistos durante o procedimento cirúrgico, ou antes de intervenções não cirúrgicas como punção, aspiração, injeção e repetição da aspiração (PAIR) (Horton, 1997; Schantz, 1999). O esquema posológico habitual para os adultos é de 400 mg 2 vezes/dia (para as crianças, 15 mg/kg/dia, com dose máxima de 800 mg) por 1-6 meses. Embora seja o único fármaco disponível com atividade eficaz contra a equinococose alveolar causada pelo *E. multilocularis* (Venkatesan, 1998), o albendazol é parasitostático em vez de parasiticida e o tratamento por toda a vida, com ou sem intervenção cirúrgica, geralmente é necessário para controlar a infecção.

O albendazol também é o tratamento preferido para a neurocisticercose causada pelas formas larvárias da *Taenia solium* (Evans e cols., 1997; Garcia e Del Brutto, 2000). A dose recomendada é de 400 mg 2 vezes/dia durante 8-30 dias para os adultos, dependendo da quantidade, do tipo e da localização dos cistos. Para as crianças, a dose é de 15 mg/kg/dia (máximo de 800 mg) em duas doses diárias durante 8-30 dias. O ciclo de tratamento pode ser repetido nas crianças e nos adultos, caso seja necessário, contanto que os efeitos tóxicos hepáticos e medulares ósseos sejam controlados. Em geral, o tratamento com glicocorticoides é iniciado antes de começar a administração do albendazol e é mantido por vários dias subsequentes de forma a reduzir a incidência dos efeitos colaterais resultantes das reações inflamatórias aos cisticercos em processo de destruição ou já mortos. Os glicocorticoides aumentam os níveis plasmáticos do sulfóxido de albendazol. Antes de iniciar a quimioterapia da neurocisticercose, os médicos devem solicitar o parecer de um neurologista e/ou neurocirurgião quanto ao tratamento anticonvulsivante, à ocorrência potencial de complicações (aracnoidite, vasculite ou edema cerebral) e à necessidade de realizar intervenção cirúrgica caso o paciente desenvolva hidrocefalia.

O albendazol (400 mg/dia) também mostrou-se eficaz como tratamento das infecções intestinais por microsporídeos nos pacientes com Aids. A infecção por *Capillaria philippinensis* pode ser tratada com o esquema de albendazol (400 mg/dia) durante 10 dias.

O albendazol tem sido combinado com a DEC ou a ivermectina nos programas implantados para controlar a LF (Molyneux e Zagaria, 2002; Ottesen e cols., 1999). A estratégia consiste em administrar o tratamento combinado anualmente durante 4-6 anos para manter a microfiliária nos níveis mais baixos, de modo que a transmissão não possa ocorrer. O intervalo de tratamento foi estimado de modo a corresponder à duração da fecundidade dos vermes adultos. O albendazol é administrado com a DEC para controlar a LF na maioria das regiões do mundo. Entretanto, para evitar reações graves às microfíliárias em processo de destruição, a combinação de albendazol com ivermectina é recomendada nas regiões nas quais a filariose coexiste com a oncocercose ou a loíase. Recentemente, alguns autores avaliaram os efeitos benéficos do acréscimo do albendazol ao tratamento da FL com DEC ou ivermectina (Addiss e cols., 2004); hoje, não existem estudos confiáveis suficientemente para confirmar ou refutar que o acréscimo do albendazol produz efeitos favoráveis na FL.

Toxicidade, efeitos colaterais, precauções e contraindicações. Com exceção do tiabendazol, os BZ têm perfis de segurança excelentes. Até hoje, milhões de crianças foram tratadas pelos programas de erradicação em massa das helmintíases. Em geral, a incidência de efeitos colaterais (principalmente sintomas GI brandos) é de apenas 1% das crianças tratadas (Urbani e Albonico, 2003).

A utilidade clínica do tiabendazol nos adultos é limitada por seus efeitos tóxicos. Os efeitos colaterais encontrados comumente durante a utilização das doses terapêuticas incluem anorexia, náusea, vômitos e tontura.

Em casos menos frequentes, podem ocorrer diarreia, fadiga, sonolência, vertigem ou cefaleia. Existem relatos ocasionais de febre, erupções, eritema multiforme, alucinações, distúrbios sensoriais e síndrome de Stevens-Johnson. Angioedema, choque, tino, convulsões e colestase intra-hepática são complicações raras do tratamento. Alguns pacientes excretam um metabólito que confere à urina um odor muito semelhante ao observado depois da ingestão de aspargos. Existem relatos ocasionais de cristalúria sem hematúria, que regrediu imediatamente com a interrupção do tratamento. Alguns pacientes tratados com tiabendazol também desenvolveram leucopenia transitória. Como os efeitos colaterais referidos ao SNC são frequentes, as atividades que exigem atenção mental devem ser evitadas durante o tratamento. O tiabendazol tem potencial hepatotóxico e deve ser utilizado com cautela nos pacientes com disfunção ou doença hepática. Os efeitos do tiabendazol nas gestantes não foram adequadamente estudados e, por esta razão, este fármaco não deve ser utilizado na gravidez, a menos que os efeitos benéficos potenciais justifiquem o risco desconhecido.

Na prática clínica rotineira, o mebendazol não causa efeitos tóxicos sistêmicos significativos, mesmo quando há anemia e desnutrição. Isso provavelmente se deve à sua biodisponibilidade sistêmica baixa. Sinais e sintomas transitórios como dor e distensão abdominais e diarreia foram descritos nos pacientes com infecções profundas e expulsão de vermes do trato GI.

Os efeitos colaterais raros dos pacientes tratados com doses altas de mebendazol incluem reações alérgicas, alopecia, neutropenia reversível, agranulocitose e hipospermia. A elevação reversível das transaminases séricas foi detectada quando esse fármaco foi administrado por períodos longos para tratar hidatidose. O mebendazol também foi associado às convulsões occipitais (Wilmschurst e Robb,

1998). Nos animais de laboratório, o mebendazol comportou-se como toxina e teratogêno embrionários potentes e os efeitos ocorreram nas ratas grávidas que receberam doses orais únicas de apenas 10 mg/kg. Entretanto, não existem indícios de teratogenicidade humana, provavelmente em consequência da biodisponibilidade sistêmica baixa deste fármaco. Embora a recomendação geral seja de que o mebendazol não deva ser utilizado pelas gestantes ou crianças com menos de 2 anos de idade, este fármaco tem sido utilizado sem riscos após o primeiro trimestre de gravidez por seus efeitos benéficos na anemia depois da eliminação dos ancilóstomos (OMS, 2006). Como os helmintos transmitidos pelo solo são causas importantes de morbidade materno-infantil durante a gravidez, a OMS recomenda sua utilização nas gestantes que estão no segundo ou no terceiro trimestre.

O albendazol causa poucos efeitos colaterais quando utilizado como tratamento de curta duração para helmintíases GI, mesmo nos pacientes com infecções profundas. Os sintomas GI brandos e transitórios (dor epigástrica, diarreia, náuseas e vômitos) ocorrem em ~ 1% dos pacientes tratados; tontura e cefaleia ocorrem ocasionalmente. Nos programas escolares de tratamento em massa, a incidência dos efeitos colaterais associados ao albendazol é muito pequena (Horton, 2000).

Mesmo durante os tratamentos prolongados da hidatidose cística e da neurocisticercose, o albendazol é bem tolerado pela maioria dos pacientes. O efeito colateral mais comum é a disfunção hepática, geralmente evidenciada por níveis altos das transaminases séricas; em casos raros, pode haver icterícia, mas as atividades enzimáticas retornam ao normal depois da conclusão do tratamento.

Uma análise farmacoepidemiológica concluiu que o tratamento prolongado da equinococose ou da cisticercose com doses altas de albendazol foi responsável pela maioria das reações adversas atribuídas ao tratamento anti-helmíntico (Bagheri e cols., 2004). Por essa razão, as provas de função hepática devem ser monitoradas durante o tratamento prolongado com albendazol, que também não é recomendável para pacientes cirróticos (Davis e cols., 1989). Especialmente quando não fazem pré-tratamento com glicocorticoides, alguns pacientes com neurocisticercose podem desenvolver sequelas neurológicas graves, dependendo da localização dos cistos inflamados com cisticercos em processo de decomposição. Outros efeitos colaterais observados durante o tratamento prolongado incluem dor GI, cefaleias graves, febre, fadiga, queda dos cabelos, leucopenia e trombocitopenia. O albendazol é teratogênico e embriotóxico nos animais e não deve ser administrado às gestantes. A segurança desse fármaco nas crianças com menos de 2 anos de idade ainda não foi confirmada.

Como grupo, os BZs demonstram pouquíssimas interações clinicamente significativas com outros fármacos. O componente mais versátil dessa família — albendazol — provavelmente induz seu próprio metabolismo e os níveis plasmáticos dos seus metabólitos sulfóxidos podem aumentar quando ele é administrado simultaneamente com glicocorticoides e, possivelmente, praziquantel. É recomendável ter cautela quando utilizam-se doses altas de albendazol com inibidores gerais dos CYPs hepáticos. Como foi mencionado, a administração simultânea de cimetidina pode aumentar a biodisponibilidade do mebendazol.

Uso na gravidez. Em vista dos usos correntes e previstos dos BZs nos programas mundiais de controle dos HTSs e das infecções causadas por filárias, há grande interesse em esclarecer sua utilidade nas crianças pequenas e no segundo e terceiro trimestres da gravidez.

Como mencionado, o albendazol e o mebendazol são embriotóxicos e teratogênicos nas ratas gestantes e, em geral, seu uso não é recomendável nas mulheres grávidas (Bethony e cols., 2006).

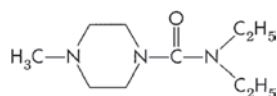
Entretanto, nos estudos pós-comercialização com mulheres que ingeriram mebendazol inadvertidamente durante o primeiro trimestre, as incidências de abortamentos espontâneos e malformações não foram maiores que as da população em geral; não existem estudos comparáveis com albendazol. Uma revisão do risco de anomalias congênitas associadas aos BZs concluiu que sua utilização durante a gravidez não estava associada ao aumento do risco de malformações congênitas graves; no entanto, recomenda-se que o tratamento seja evitado no primeiro trimestre da gravidez (Urbani e Albonico, 2003).

A ancilostomíase ocorre em muitas gestantes dos países em desenvolvimento, inclusive em até um terço das mulheres grávidas da África Subsaariana (Brooker e cols., 2008). Como algumas dessas mulheres infectadas podem desenvolver anemia ferropriva resultando em desfechos gestacionais adversos, o tratamento com BZ poderia ser benéfico no segundo e no terceiro trimestres da gravidez (OMS, 2002, 2006). Não existem evidências de que o tratamento materno com BZ acarrete riscos aos bebês amamentados (Urbani e Albonico, 2003).

Uso nas crianças pequenas. Os BZs não foram extensivamente estudados nas crianças com menos de 2 anos de idade. A OMS concluiu que os BZs podem ser usados para tratar crianças com mais de 1 ano de vida, contando que os riscos atribuídos às consequências adversas causadas pelos HTS estejam justificados. A dose recomendada é de 200 mg de albendazol para crianças com idades entre 12 e 24 meses (OMS, 2006).

Dietilcarbamazina (DEC)

A dietilcarbamazina (DEC) é o fármaco preferido para o controle e o tratamento da filariose linfática causada por *Wuchereria bancrofti* e *Brugia malayi* e para o tratamento da eosinofilia pulmonar tropical, que é uma apresentação clínica incomum da filariose linfática (Ottesen e Ramachandran, 1995). A DEC também é o fármaco preferido para o tratamento da loíase causada pela infecção do parasito *L. loa*. Entretanto, é preciso ter cautela durante o tratamento das infecções graves por esse parasito, porque a destruição rápida de grandes quantidades de microfilárias pode causar complicações potencialmente fatais depois do tratamento. A quimioterapia combinada em dose única anual de DEC e albendazol mostrou-se muito promissora ao controle da filariose linfática nas regiões geográficas nas quais não há endemias associadas de oncocercose e loíase (Molyneux e Zagaria, 2002; Molyneux e cols., 2003).



DIETILCARBAMAZINA

Química. A dietilcarbamazina é formulada como sal de citrato hidrossolúvel contendo 51% do seu peso em base ativa. Como o composto é insípido, inodoro e resistente ao calor, a DEC também pode ser fornecida na forma de sal de cozinha enriquecido com 0,2-0,4% da base por peso. Esse fármaco não está disponível no comércio americano e, nos EUA, é fornecido apenas pelos CDC.

Ação anti-helmíntica. O mecanismo de ação da DEC contra as espécies sensíveis de filárias não está bem esclarecido, mas este fármaco parece produzir efeito direto nas microfilárias da *W. bancrofti* causando danos às organelas

e apoptose (Peixoto e cols., 2004). O mecanismo da ação filaricida da DEC contra os vermes adultos é desconhecido. Alguns estudos sugeriram que esse fármaco interfere no processamento e no transporte intracelulares de algumas macromoléculas para a membrana plasmática (Spiro e cols., 1986). A DEC também pode alterar as respostas imunes e inflamatórias específicas do hospedeiro por mecanismos indefinidos (Martin e cols., 1997).

As microfilárias das espécies sensíveis são as mais afetadas pela DEC. Esses estágios de desenvolvimento da *W. bancrofti*, da *B. malayi* e da *L. loa* desaparecem rapidamente do sangue humano depois da ingestão desse fármaco. As microfilárias do *O. volvulus* também desaparecem rapidamente da pele depois do tratamento com DEC, mas este fármaco não destrói as microfilárias dos nodos que contêm vermes adultos (fêmeas). Esse fármaco tem alguma atividade contra os estágios adultos dos ciclos de vida da *W. bancrofti*, da *B. malayi* e da *L. loa*, mas sua ação contra os vermes adultos do *O. volvulus* é desprezível.

Absorção, metabolismo e excreção. A DEC é absorvida rapidamente pelo trato GI. Os níveis plasmáticos de pico ocorrem em 1-2 h depois da administração de uma única dose oral e a meia-vida plasmática varia de 2-10 h, dependendo do pH urinário. A DEC é excretada pelos rins e por outras vias de excreção; mais de 50% da dose oral aparecem na urina ácida como fármaco inalterado, mas esta porcentagem diminui quando a urina é alcalina. Na verdade, a alcalinização da urina pode aumentar os níveis plasmáticos, prolongar a meia-vida plasmática e acentuar os efeitos terapêuticos e tóxicos da DEC (Awadzi e cols., 1986). Por essa razão, pode ser necessário reduzir as doses dos pacientes com disfunção renal ou urina persistentemente alcalina. O metabolismo é rápido e extensivo e o metabólito principal — DEC-*N*-óxido — é ativo.

Indicações terapêuticas. As doses do citrato de DEC utilizadas para evitar ou tratar infecções causadas por filárias foram definidas empiricamente e variam de acordo com a experiência local. Os esquemas recomendados são diferentes quando o fármaco é utilizado para quimioterapia populacional, tratamento da filariose confirmada, ou profilaxia da infecção por filárias.

***W. bancrofti*, *B. malayi* e *B. timori*.** Tradicionalmente, o esquema padronizado para o tratamento da FL dura 12 dias e utiliza a dose de 72 mg/kg (6 mg/kg/dia) de DEC. Nos EUA, a prática corrente é administrar pequenas doses de teste com 50-100 mg (1-2 mg/kg para as crianças) durante um intervalo de três dias, antes de iniciar o esquema de tratamento por 12 dias. Contudo, a dose única de 6 mg/kg teve eficácias microfilaricida e macrofilaricida comparáveis às do esquema convencional (Addiss e Dreyer, 2000). O tratamento em dose única pode ser repetido a cada 6-12 meses, conforme a necessidade.

Embora a DEC geralmente não reverta as lesões linfáticas existentes, o tratamento precoce dos pacientes sintomáticos pode evitar que se desenvolvam novas lesões deste tipo. Nos homens, o efeito do fármaco pode ser monitorado por ultrassonografia escrotal realizada ~ 2-4 semanas depois do tratamento. Em alguns casos, recomenda-se a repetição do tratamento quando as microfilárias

permanecem na circulação, ou quando vermes adultos móveis são detectados à ultrassonografia (Addiss e Dreyer, 2000). O uso mais difundido da ultrassonografia também facilitou a identificação dos indivíduos infectados que não apresentam microfilárias detectáveis no exame hematológico. Esses pacientes também são beneficiados pelo tratamento com DEC. Durante os episódios agudos de linfangite, o tratamento com esse fármaco não é recomendado até que os sintomas tenham regredido (Addiss e Dreyer, 2000).

Para o tratamento em massa com o objetivo de reduzir a microfiliariemia a níveis suficientes para interromper a transmissão, entre as estratégias eficazes está o acréscimo da DEC ao sal de mesa (0,2-0,4% da base por peso) (Gelband, 1994). A DEC administrada em dose oral única anual de 6 mg/kg é mais eficaz para reduzir a microfiliariemia quando combinada com o albendazol (400 mg) ou a ivermectina (0,2-0,4 mg/kg) (Ottesen e cols., 1999), mas as reações adversas à destruição das microfilárias são mais intensas depois do tratamento oral com comprimidos de DEC, que durante o tratamento em massa por sal de mesa medicado; em geral, esta última modalidade de tratamento é bem tolerada.

O. volvulus e L. loa. A DEC está contraindicada para o tratamento da oncocercose porque causa reações graves associadas à destruição das microfilárias, inclusive agravamento das lesões oculares. Por essa razão, o uso da DEC como medida de controle está contraindicado nas regiões endêmicas para oncocercose (Molyneux e cols., 2003). Essas reações são muito menos graves em resposta à ivermectina, que é o fármaco preferido para tratar essa infecção. Apesar dos seus inconvenientes, a DEC ainda é o melhor fármaco disponível para tratar loíase. O tratamento é iniciado com doses de teste de 50 mg/dia (1 mg/kg para crianças) durante 2-3 dias, aumentando-se a dose até o máximo tolerável de 9 mg/kg em três tomadas diárias por 2-3 semanas no total.

Para os pacientes com microfiliariemia grave, são recomendadas doses de teste menores, geralmente precedidas do tratamento com glicocorticoides ou anti-histamínicos para atenuar as reações à destruição das microfilárias. Essas reações podem evidenciar-se por respostas alérgicas graves e ocasionalmente meningoencefalite e coma, que provavelmente são causadas pelos efeitos da destruição das microfilárias alojadas no SNC. Os ciclos repetidos de tratamento com DEC a cada 3-4 semanas podem ser necessários para curar a loíase. Embora a ivermectina não seja uma alternativa satisfatória à DEC como tratamento dessa doença, o albendazol pode ser útil aos pacientes que não responderam ao tratamento com DEC ou que não conseguem tolerar este fármaco (Klion e cols., 1999).

A DEC é clinicamente eficaz contra as microfilárias e os vermes adultos da *Dipetalonema streptocerca*, mas as filariose causadas pela *Mansonella perstans*, *M. ozzardi* e *Dirofilaria immitis* respondem minimamente a este fármaco. A DEC não é mais recomendada como primeira opção para o tratamento da toxocariase.

Toxicidade e efeitos colaterais. Como as doses diárias menores que 8-10 mg/kg, as reações tóxicas diretas à DEC raramente são graves e, em geral, desaparecem depois de alguns dias, apesar da continuação do tratamento. Essas reações incluem anorexia, náuseas, cefaleia e vômitos (doses altas). Os efeitos adversos principais resultam direta ou indiretamente da resposta do hospedeiro à destruição dos parasitos, principalmente das microfilárias.

As reações tardias aos vermes adultos em processo de destruição podem causar linfangite, edema e abscessos linfóides com as filariose causadas pela *W. bancrofti* e *B. malayi*, além de pequenas pápulas cutâneas com a loíase. Em geral, as reações são mais graves nos pacientes infectados maciçamente por *O. volvulus*, menos graves nas infecções por *B. malayi* ou *L. loa* e brandas na filariose causada

por *W. bancrofti*. Como mencionado, a DEC causa efeitos colaterais graves em alguns pacientes com infecções profundas por *L. loa*, inclusive hemorragias retinianas e encefalopatia grave. Nos pacientes com oncocercose, a reação de Mazzotti geralmente ocorre em algumas horas após a primeira dose e evidencia-se por prurido intenso, erupção papulosa, crescimento e hipersensibilidade dos linfonodos e, em alguns casos, febre, taquicardia, artralgia e cefaleia. Essa reação persiste por 3-7 dias e depois desaparece. As complicações oculares incluem limbite, ceratite puntiforme, uveíte e atrofia do epitélio pigmentado da retina (Dominguez-Vazquez e cols., 1983). A DEC parece ser segura quando usada durante a gravidez.

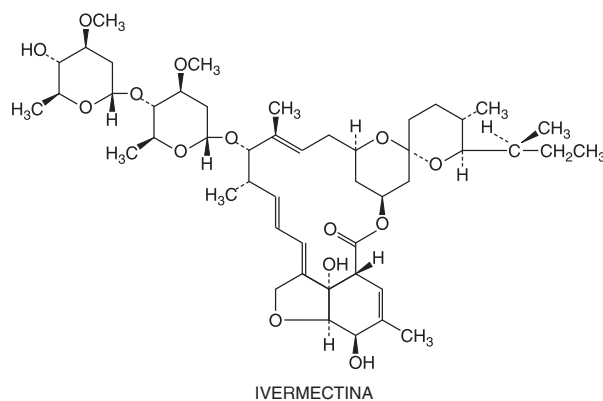
Precauções e contraindicações. O tratamento populacional com DEC deve ser evitado quando há endemia de oncocercose ou loíase, mas este fármaco pode ser usado para proteger viajantes de outros países contra essas infecções. O tratamento prévio com glicocorticoides e anti-histamínicos geralmente é utilizado para atenuar as reações indiretas à DEC, que resultam da liberação dos antígenos das microfilárias em processo de destruição. A redução da dose pode ser apropriada aos pacientes com disfunção renal ou urina persistentemente alcalina.

Doxiciclina

A descoberta de que os parasitos filarióticos, inclusive *W. bancrofti* e *O. volvulus*, são portadores de simbiossiontes bacterianos do gênero *Wolbachia* resultou nos estudos que estabeleceram a eficácia dos ciclos de tratamento com doxiciclina por ≥ 6 semanas nos pacientes com filariose por *W. bancrofti* e oncocercose (Taylor e Hoerauf, 2001). Em consequência da destruição da *Wolbachia*, o tratamento com doxiciclina (100 mg/dia) por seis semanas resulta na esterilização das fêmeas adultas dos vermes *Onchocerca* (Hoerauf e cols., 2000). Atualmente, estão sendo realizados estudos com esquemas terapêuticos mais breves e outros antibióticos, inclusive rifampicina. A farmacologia da doxiciclina está descrita no Capítulo 55.

Ivermectina

História. Em meados da década de 1970, estudos com produtos naturais demonstraram que um caldo fermentado do actinomiceto do solo conhecido como *Streptomyces avermitilis* atenuava a infecção por *Nematospiroides dubius* nos camundongos. O isolamento dos componentes anti-helmínticos das culturas desse fungo resultou na descoberta das avermectinas, que constituem uma classe nova de lactonas macrocíclicas com 16 representantes (Campbell, 1989). A ivermectina (22,23-diidroavermectina B_{1a}) é um análogo semissintético da avermectina B_{1a} (abamectina) utilizada como inseticida para controle das plantações. Hoje em dia, a ivermectina é amplamente utilizada para controlar e tratar grande variedade de infecções causadas por nematódeos (vermes cilíndricos) parasitários e artrópodes (insetos, carrapatos e ácaros) que infectam animais silvestres e domésticos (Campbell, 1993).



Química. A ivermectina é um pó esbranquiçado inodoro com alta lipossolubilidade, mas pouca solubilidade em solução aquosa. Esse composto consiste em uma mistura de no mínimo 80% de 22,23-diidroavermectina B_{1a} e não mais que 20% de 22,23-diidroavermectina B_{1b}. As formas B_{1a} e B_{1b} têm atividades antiparasitárias praticamente idênticas. A hidrogenação da avermectina B₁ na ligação C22-23 aumenta sua atividade contra o *Haemonchus contortus* (um parasito importante em veterinária) e o parasito bovino *Onchocerca cervicalis*.

Atividade antiparasitária e resistência. A ivermectina imobiliza os parasitos expostos induzindo paralisia tônica da musculatura. Estudos realizados com *Caenorhabditis elegans* indicaram que as avermectinas induzem paralisia por ativação de uma família de canais de Cl⁻ ativados por ligandos, principalmente os canais de Cl⁻ controlados por glutamato, que estão presentes apenas nos invertebrados. Existe correlação direta entre a ativação e a potencialização da corrente de Cl⁻ sensível ao glutamato pelas avermectinas e pela milbemicina D e a atividade nematocida e a afinidade de ligação à membrana (Arena e cols., 1995; Cully e cols., 1996). Além disso, os canais de Cl⁻ controlados pelo glutamato estão expressos nas células da musculatura faríngea desses vermes e isto é compatível com o efeito inibitório potente e acentuado das avermectinas no comportamento alimentar dos parasitos (Sangster e Gill, 1999). Desse modo, a ivermectina provavelmente liga-se aos canais de Cl⁻ ativados por glutamato, que estão presentes nas células nervosas ou musculares dos nematódeos, causando hiperpolarização em consequência do aumento da concentração intracelular do cloreto. Isso causa paralisia do parasito. A resistência ou a baixa reatividade à ação das avermectinas foi observada com diferentes nematódeos, principalmente entre as espécies que parasitam animais silvestres.

Existem descritos vários fenótipos fisiológicos e evolutivos “resistentes” às avermectinas, mas as relações definitivas entre estes fenótipos e os subtipos, as localizações, as quantidades e as afinidades de ligação aos receptores ainda precisam ser esclarecidas (Hejmadi e cols., 2000; Sangster e Gill, 1999). As alterações dos genes que codificam transportadores de glicoproteína P dependentes do ATP que se ligam às avermectinas e dos genes que codificam supostos componentes dos canais de Cl⁻ controlados pelo glutamato foram associadas ao desenvolvimento de resistência pelo *Haemonchus contortus* (Xu e cols., 1998). Um aumento significativo da ligação do glutamato de baixa afinidade foi detectado nos nematódeos resistentes à ivermectina, mas ainda não está claro como isto se traduz por resistência ao fármaco (Hejmadi e cols., 2000).

Os canais de Cl⁻ controlados pelo glutamato provavelmente são um dos vários locais de ação da ivermectina nos invertebrados (Zufall e cols., 1989). As avermectinas também ligam-se com grande afinidade aos canais de Cl⁻ controlados pelo ácido γ -aminobutírico (GABA) e outros ligandos, que estão presentes nos nematódeos (p. ex., *Ascaris*) e nos insetos, mas as consequências fisiológicas desta ligação não estão bem definidas. A inexistência dos receptores de grande afinidade pelas avermectinas nos cestódeos e trematódeos pode explicar porque estes helmintos não são sensíveis à ivermectina (Shoop e cols., 1995). As avermectinas também interagem com os receptores do GABA nos cérebros dos mamíferos, mas sua

afinidade pelos receptores dos invertebrados é ~ 100 vezes maior (Schaeffer e Haines, 1989).

Nos seres humanos infectados pelo *O. volvulus*, a ivermectina causa redução rápida e profunda das contagens de microfilárias na pele e nos tecidos oculares, que persiste por 6-12 meses (Newland e cols., 1988). Esse fármaco produz poucos efeitos discerníveis nos parasitos adultos, mesmo com doses altas de até 800 μ g/kg (Molyneux e cols., 2003), mas atua nas larvas em desenvolvimento e bloqueia a saída das microfilárias do útero das fêmeas adultas do parasito (Court e cols., 1985). Com a redução das microfilárias da pele, a ivermectina diminui a transmissão ao mosquito vetor do gênero *Simulium* (Cupp e cols., 1989). Alguns estudos também sugeriram que o tratamento periódico com ivermectina possa evitar o desenvolvimento da infecção por *Onchocerca* (Molyneux e cols., 2003).

A ivermectina também é eficaz contra as microfilárias, mas não contra os vermes adultos da *W. bancrofti*, *B. malayi*, *L. loa* e *M. ozzardi*. Nos seres humanos, esse fármaco tem eficácia excelente contra *Ascaris lumbricoides*, *Strongyloides stercoralis* e larva *migrans* cutânea. Outros nematódeos GLs demonstram sensibilidade variável (*Trichuris trichiura* e *Enterobius vermicularis*) ou são insensíveis (*Necator americanus* e *Ancylostoma duodenale*) à ivermectina.

Absorção, metabolismo e excreção. Nos seres humanos, os níveis de pico plasmático da ivermectina são alcançados 4-5 h após a administração oral. A meia-vida terminal longa (~ 57 h nos adultos) depende principalmente da depuração sistêmica baixa (~ 1-2 L/hora) e o amplo volume aparente de distribuição. A porcentagem de ligação da ivermectina às proteínas plasmáticas é de 93% e este fármaco é, em sua maior parte, convertido pelo CYP3A4 hepático em 10 metabólitos no mínimo, principalmente derivados hidroxilados e desmetilados (Zeng e cols., 1998). Quase nenhuma ivermectina aparece na urina humana em sua forma conjugada ou livre (Krishna e Klotz, 1993). Estudos com camundongos transgênicos que não possuem uma bomba de efluxo de glicoproteína P demonstraram neurotoxicidade, sugerindo que este transportador de fármaco localizado no endotélio da microcirculação cerebral reduza a penetração da ivermectina no SNC (Schinkel e cols., 1994). Esse fato e a afinidade relativamente menor da ivermectina pelos receptores presentes nos SNCs dos mamíferos podem explicar a escassez de efeitos colaterais neurológicos centrais e a segurança relativa deste fármaco nos seres humanos.

Indicações terapêuticas

Oncocercose. A ivermectina administrada em dose oral única (150-200 μ g/kg) durante 6-12 meses é o fármaco preferido para o tratamento da oncocercose dos adultos e das crianças com idade $\geq$ 5 anos (Goa e cols., 1991). Nos programas de tratamento em massa, a ivermectina passou a ser um componente essencial ao controle da doença nas Américas e na África Subsaariana. Outro aspecto igualmente importante é que esse tratamento reverte as alterações inflamatórias dos tecidos oculares e evita o desenvolvimento de danos oculares adicionais causados pelas microfilárias. A redução acentuada das microfilárias da pele proporciona alívio importante do prurido intenso, que é uma das manifestações clínicas da oncocercose. A eliminação das microfilárias da pele e dos tecidos oculares ocorre depois de alguns dias e persiste por 6-12 meses; em seguida, a dose deve ser repetida. Entretanto, o tratamento não leva à cura porque a ivermectina tem pouca ação contra o verme adulto do *O. volvulus*. Esse fármaco tem sido utilizado desde 1987 como base dos programas de controle da oncocercose em todos os países da África, do Oriente médio e da América Latina, nos quais a doença é endêmica. Em torno de 20 milhões de pessoas receberam no mínimo uma dose desse fármaco e muitas foram tratadas com 6-9 doses (Dull e Meredith, 1998). O *Onchocerciasis Elimination*

Programme in the Americas (OEPA, ou Programa de Eliminação da Oncocercose nas Américas) reduziu de modo eficaz a transmissão nos países endêmicos da América como Brasil, Colômbia, Equador, Guatemala, México e Venezuela por meio do tratamento semestral com ivermectina (Molyneux e cols., 2003) e há interesse em ampliar a cobertura semestral com ivermectina às regiões endêmicas da África Subsaariana. As doses administradas anualmente são muito seguras e reduzem substancialmente a transmissão dessa infecção (Boatin e cols., 1998; Brown, 1998). Ainda não está claro por quanto tempo esse tratamento deve ser mantido.

A resistência à ivermectina e à moxidectina (um fármaco semelhante) foi detectada em vários parasitos de importância veterinária, que demonstram pouca resposta parasitológica à ivermectina nos programas de controle da oncocercose (Osei-Atweneboana e cols., 2007). Estudos laboratoriais recentes com *C. elegans* demonstraram que a exposição às doses crescentes de ivermectina resultou no desenvolvimento de um fenótipo estável de resistência a vários fármacos com resistência cruzada à moxidectina e outros anti-helmínticos (levamisol e pirantel), mas não ao albendazol (James e Davey, 2009). Existe a possibilidade de desenvolver resistência semelhante pelos parasitos humanos, principalmente durante as campanhas de tratamento em massa.

Filariose linfática. Estudos iniciais indicaram que as doses únicas anuais de ivermectina (440 µg/kg) foram eficazes e seguras como quimioterapia em massa para infecções por *W. bancrofti* e *B. malayi* (Ottesen e Ramachandran, 1995). A ivermectina é tão eficaz quanto a DEC para o controle da filariose linfática e, ao contrário desta última, pode ser utilizada nas regiões endêmicas para oncocercose, loíase ou ambas. Embora a ivermectina utilizada isoladamente possa reduzir a microfiliariemia da *W. bancrofti*, a duração do tratamento necessário para eliminar a FL com cobertura de 65% da população afetada provavelmente seria > 6 anos (Molyneux e cols., 2003). Evidências mais recentes indicam que uma única dose anual de ivermectina (200 µg/kg) com uma única dose anual de albendazol (400 mg) sejam ainda mais eficazes para controlar a filariose linfática, em comparação com o uso isolado de um destes fármacos (www.filaria.org). A duração mínima do tratamento é de cinco anos, tendo como base a fecundidade estimada dos vermes adultos. Esse esquema duplo também reduz as infecções por nematódeos intestinais. Com a facilidade da doação corporativa da ivermectina e do albendazol, esta combinação quimioterápica é atualmente o tratamento padronizado para a quimioterapia em massa e o controle da filariose linfática (Ottesen e cols., 1999).

Estrongiloidíase. A ivermectina administrada em dose única de 150-200 µg/kg é o fármaco preferido para o tratamento da estrongiloidíase humana (Marti e cols., 1996). Esse fármaco é no mínimo tão eficaz quanto o tiabendazol utilizado no passado, mas a tolerância ao tratamento é significativamente maior. Em geral, recomenda-se a administração de uma segunda dose na semana seguinte à primeira. Esse esquema é mais eficaz que o tratamento com albendazol por três dias (Marti e cols., 1996). Com a síndrome de hiperinfecção potencialmente fatal por *Strongyloides*, na qual a absorção GI da dose oral pode ser insatisfatória, a ivermectina parenteral (uso veterinário) tem sido administrada “fora das indicações da bula” nos seres humanos por via subcutânea (Chiodini e cols., 2000).

Infecções por outros nematódeos intestinais. A ivermectina também tem eficácia variável contra outros nematódeos intestinais e é mais eficaz contra ascaridíase e enterobiase, que a tricuriase ou a ancilostomíase (Keiser e Utzinger, 2008). Com essas duas últimas infecções, embora não consiga a cura, esse fármaco reduz significativamente a intensidade da infecção.

Outras indicações. Embora a ivermectina seja eficaz contra as microfilárias (não contra os vermes adultos) da *L. loa* e da *M. ozzardi*, ela não é utilizada clinicamente para tratar infecções por estes parasitos. Administrada em dose oral única de 200 µg/kg, a ivermectina é a primeira opção de tratamento para larva *migrans* cutânea causada pelos ancilóstomos de cães ou gatos. A ivermectina oral administrada na dose de 200 µg/kg é eficaz como tratamento da escabiose. Nos casos de escabiose sem complicações, devem ser administradas duas doses com intervalos de 1-2 semanas. Doses repetidas devem ser administradas aos pacientes com escabiose grave (crostosa), com um esquema recomendado de sete doses de 200 µg/kg administradas durante as refeições nos dias 1, 2, 8, 9, 15, 22 e 29 (Roberts e cols., 2005). A ivermectina também parece ser eficaz na pediculose humana do couro cabeludo.

Toxicidade, efeitos colaterais e precauções. A ivermectina é bem tolerada pelos seres humanos não infectados.

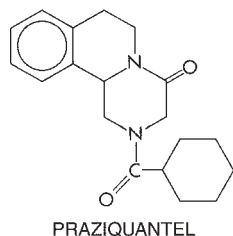
Nas filarioses, o tratamento com ivermectina comumente desencadeia uma reação (semelhante à de Mazzotti) à medida que as microfilárias são destruídas. A intensidade e as características dessas reações estão relacionadas com a quantidade de microfilárias presentes. Depois do tratamento das infecções por *O. volvulus*, esses efeitos colaterais geralmente se limitam a prurido brando e linfadenopatia dolorosa, que ocorrem em 5-35% dos pacientes, persistem por apenas alguns dias e são atenuadas pelo ácido acetilsalicílico e pelos anti-histamínicos (Goa e cols., 1991). Em casos raros, ocorrem reações mais graves como febre alta, taquicardia, hipotensão, prostração, tontura, cefaleia, mialgia, artralgia, diarreia e edemas facial e periférico; estas reações podem melhorar com o tratamento corticoide. A ivermectina causa efeitos colaterais mais brandos que a DEC e, ao contrário desta última, raramente agrava as lesões oculares causadas pela oncocercose. Esse fármaco pode causar efeitos colaterais graves, embora sejam raros, inclusive incapacidade física grave e encefalopatias nos pacientes com contagens altas de microfilárias da *L. loa* (Gardon e cols., 1997). A encefalopatia causada pela *L. loa* está associada ao tratamento com ivermectina dos pacientes com níveis de microfiliariemia ≥ 30.000 microfilárias por mililitro de sangue (Molyneux e cols., 2003). Existem poucas evidências de que a ivermectina seja teratogênica ou carcinogênica.

As interações adversas potenciais da ivermectina com outros fármacos que são extensivamente metabolizados pelo CYP3A4 hepático ainda não foram estudadas. Em razão dos seus efeitos nos receptores de GABA do SNC, esse fármaco está contraindicado aos pacientes com anormalidades da barreira hematoencefálica (p. ex., tripanossomíase africana e meningite). A ivermectina não foi aprovada para crianças com idade < 5 anos ou para gestantes. As mulheres que estão amamentando e são tratadas com ivermectina excretam níveis baixos no leite materno, mas as consequências aos lactentes amamentados são desconhecidas. Hoje, nas campanhas de quimioterapia em massa, a OMS não recomenda o tratamento com ivermectina para os seguintes grupos: gestantes, mulheres que estão amamentando na primeira semana após o parto, crianças com menos de 90 cm de estatura (~ 15 kg de peso corporal) e pacientes em estado grave (OMS, 2006).

Praziquantel

O praziquantel é um derivado da pirazinoisoquinolina desenvolvido depois que se descobriu em 1972 que esta classe de fármacos tinha atividade anti-helmíntica. O isômero (–) é responsável pela maior parte da atividade anti-helmíntica do fármaco.

O praziquantel é eficaz contra a maioria dos cestódeos e trematódeos que infectam seres humanos, mas os nematódeos geralmente não são sensíveis (Andrews, 1985; Symposium, 1981). Esse fármaco foi mais bem estudado e é utilizado mais comumente no tratamento da esquistossomose causada por *S. mansoni*, *S. haematobium* ou *S. japonicum*.



Ação anti-helmíntica. Depois da captação rápida e reversível, o praziquantel produz dois efeitos principais nos esquistossomos adultos. Com as concentrações eficazes mais baixas, esse fármaco aumenta a atividade muscular e, em seguida, causa contrações e paralisia espástica. Os vermes tratados desprendem-se das paredes dos vasos sanguíneos e migram das veias mesentéricas para o fígado. Com concentrações ligeiramente maiores, o praziquantel causa lesão tegumentar e expõe alguns antígenos do tegumento parasitário (Redman e cols., 1996). A eficácia clínica desse fármaco correlaciona-se mais diretamente com sua ação tegumentar (Xiao e cols., 1985). O praziquantel é ineficaz contra os esquistossomos juvenis e, por esta razão, é relativamente ineficaz nas infecções recentes. A integridade do sistema imune parece ser importante para a eficácia clínica desse fármaco.

O local de ação principal do praziquantel ainda é desconhecido (Aragon e cols., 2009). Esse fármaco pode atuar por meio da produção de espécies reativas do oxigênio, também estimula a entrada de Ca^{2+} e pode interagir com a variante do canal de Ca^{2+} conhecida como $\text{Ca-var}\beta$ (Jeziorski e Greenberg, 2006), que está presente nos esquistossomos e em outros parasitos sensíveis ao praziquantel. Contudo, a entrada de Ca^{2+} não se correlaciona com a sensibilidade ao fármaco em todas as situações (Pica-Mattoccia e cols., 2008). O praziquantel inibe o fluxo de adenosina (Angelucci e cols., 2007), mas não existem evidências conclusivas de que esta ação contribua para o efeito anti-helmíntico.

Absorção, metabolismo e excreção. O praziquantel é prontamente absorvido depois da administração oral e seus níveis de pico no plasma humano são alcançados em 1-2 h. A farmacocinética do praziquantel é dependente da dose. O metabolismo extensivo durante a primeira passagem pelo fígado, com formação de muitos derivados hidroxilados e conjugados inativos, limita a biodisponibilidade do fármaco e resulta em concentrações plasmáticas destes metabólitos no mínimo 100 vezes maiores que as do praziquantel. A porcentagem de ligação do fármaco às proteínas plasmáticas é de ~ 80% e sua meia-vida plasmática é de 0,8-3 h, dependendo da dose, em comparação com as 4-6 h dos seus metabólitos; a meia-vida pode ser prolongada nos pacientes com doença hepática grave, inclusive esquistossomose hepatoplênica. Em torno de 70% da dose oral do praziquantel são recuperados na forma de metabólitos urinários nas primeiras 24 h; a maior parte restante é metabolizada no fígado e eliminada na bile.

Indicações terapêuticas. Nos EUA, o praziquantel foi aprovado para o tratamento da esquistossomose e das infecções hepáticas por trematódeos. Entretanto, esse fármaco é ativo contra muitos outros trematódeos e cestódeos. O praziquantel deve ser armazenado a temperaturas inferiores a 30°C e deglutido com água sem mastigar os comprimidos em razão do seu paladar amargo.

O praziquantel é o fármaco preferido para o tratamento da esquistossomose causada por todas as espécies *Schistosoma* que infectam seres humanos. Embora os esquemas posológicos variem, a dose oral única de 40 mg/kg (ou três doses de 20 mg/kg administradas a intervalos de 4-6 h) geralmente assegura índices de cura entre 70-95% e reduções consistentemente altas (> 85%) das contagens de ovos. Hoje, existem comprimidos de 600 mg produzidos como fármacos genéricos; em média, o tratamento de uma criança em idade escolar na África requer dois comprimidos e meio (OMS, 2002).

A indisponibilidade das escalas de pesos na África e em outros países em desenvolvimento levou à criação de esquemas posológicos proporcionais à estatura (OMS, 2006; www.who.int/wormcontrol).

Cepas de *S. mansoni* e *S. japonicum* resistentes ao praziquantel foram isoladas em estudos laboratoriais (Fallon e cols., 1996). Além disso, existem relatos de eficácia clínica reduzida do praziquantel contra infecções por *S. mansoni* em duas populações humanas (Ismail e cols., 1999). Entretanto, hoje, as cepas tolerantes ou resistentes ao praziquantel não têm importância clínica (Fallon e cols., 1996).

Três doses de 25 mg/kg administradas a cada 4-8 h no mesmo dia asseguram altos índices de cura das infecções com trematódeos hepáticos como *Clonorchis sinensis* e *Opisthorchis viverrini*, ou com trematódeos intestinais como *Fasciolopsis buski*, *Heterophyes heterophyes* e *Metagonimus yokogawai*. O mesmo esquema de três doses administradas por dois dias é altamente eficaz contra as infecções pelo trematódeo pulmonar *Paragonimus westermani*. É importante salientar que o trematódeo hepático *Fasciola hepatica* é resistente ao praziquantel e deve ser tratado com triclabendazol (um fármaco do grupo dos BZs).

Doses pequenas de praziquantel podem ser usadas com sucesso para tratar infecções intestinais por cestódeos adultos: por exemplo, dose oral única de 25 mg/kg para *Hymenolepis nana* e 10-20 mg/kg para *Diphyllobothrium latum*, *Taenia saginata* ou *T. solium*. A repetição do tratamento depois de 7-10 dias é recomendada para pacientes com infecções maciças por *H. nana*. Embora o albendazol seja preferido para o tratamento da cisticercose humana, o praziquantel é uma alternativa, mas seu uso com esta finalidade é limitado pela interação farmacocinética importante com a dexametasona e outros corticoides que precisam ser administrados simultaneamente nesta doença (Evans e cols., 1997). As formas “cística” e “alveolar” da hidatidose causada pelas formas larvárias dos platelmintos *Echinococcus* não respondem ao praziquantel, mas este fármaco pode ser útil nos casos raros em que há derramamento cístico perioperatório (Horton, 1997; Schantz, 1999).

Toxicidade, precauções e interações. Logo depois da ingestão do praziquantel, o paciente pode ter desconforto abdominal (principalmente dor e náuseas), diarreia, cefaleia, tontura e sonolência; estes efeitos diretos são transitórios e dose dependentes. Os efeitos indiretos como febre, prurido, urticária, erupções, artralgia e mialgia são referidos ocasionalmente. Esses efeitos colaterais e a acentuação da eosinofilia geralmente estão relacionados com a carga parasitária e, consequentemente, parecem ser atribuíveis à destruição e

à liberação dos antígenos dos parasitos. Com a neurocisticercose, as reações inflamatórias ao praziquantel podem causar meningismo, convulsões, distúrbios mentais e pleocitose do líquido cerebrospinal. Em geral, esses efeitos têm início tardio, persistem por 2-3 dias e melhoram com o tratamento sintomático à base de analgésicos e anticonvulsivantes.

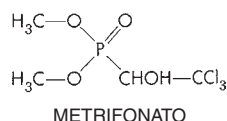
O praziquantel é considerado seguro para crianças com idade > 4 anos (ou > 94 cm de estatura), que provavelmente o toleram melhor que os adultos. Concentrações baixas do fármaco aparecem no leite materno, mas não existem evidências de que ele seja mutagênico ou carcinogênico. As doses altas do praziquantel aumentam a incidência de abortamento nas ratas, mas um estudo retrospectivo demonstrou que o tratamento das gestantes do Sudão não acarretou diferenças significativas entre os grupos que receberam ou não este fármaco no que se referia ao índice de abortamento ou parto prematuro. Além disso, não foram detectadas anomalias congênitas ao exame clínico de todos os lactentes desses dois grupos (Adam e cols., 2004).

A biodisponibilidade do praziquantel é reduzida pelos indutores dos CYPs hepáticos, inclusive carbamazepina e fenobarbital; como seria esperado, a administração simultânea da cimetidina (um inibidor dos CYPs) produz efeito contrário (Dachman e cols., 1994). A dexametasona reduz a biodisponibilidade do praziquantel. Em determinadas circunstâncias, o praziquantel pode aumentar a biodisponibilidade do albendazol (Homeida e cols., 1994).

O praziquantel está contraindicado aos pacientes com cisticercose ocular porque a reação do hospedeiro pode lesar irreversivelmente os olhos. Pouco depois de ingerir o fármaco, devem ser evitadas atividades como dirigir, operar máquinas e realizar outras tarefas que exijam atenção mental. A doença hepática grave pode prolongar a meia-vida do praziquantel e isto requer ajustes posológicos para estes pacientes (Mandour e cols., 1990).

Metrifonato

O metrifonato (triclórfona) é um composto organofosforado utilizado inicialmente como inseticida e depois como anti-helmíntico, principalmente para tratar *Schistosoma haematobium*.



O metrifonato é um pró-fármaco que, em pH fisiológico, é convertido por reações não enzimáticas em *diclorvos* (2,2-diclorovinil-dimetilfosfato, ou DDVP), um inibidor potente das colinesterases (Capítulo 10). Contudo, não é provável que apenas a inibição das colinesterases explique as propriedades antiesquistossômicas do metrifonato (Bloom, 1981). *In vitro*, o diclorvos é praticamente equipotente a um inibidor das acetilcolinesterases do *S. mansoni* e *S. haematobium*, mas o metrifonato é clinicamente eficaz apenas contra as infecções por este último parasito. As bases moleculares desse efeito seletivo para cada espécie não estão esclarecidas. A triclórfona é a formulação do metrifonato aprovado para uso veterinário nos EUA. Informações mais detalhadas sobre a farmacologia e as indicações terapêuticas do metrifonato podem ser encontradas na 10ª edição deste livro.

Oxamniquina

A oxamniquina é um derivado da 2-aminometiltetraidroquinolina utilizado como segunda opção de tratamento (a primeira é o

praziquantel) da infecção por *Schistosoma mansoni*. O *S. haematobium* e o *S. japonicum* são resistentes a esse fármaco. Embora tenha sido praticamente substituída pelo praziquantel e não esteja disponível comercialmente nos EUA, a oxamniquina ainda é utilizada nos programas de controle do *S. mansoni*, principalmente na América do Sul. Detalhes adicionais sobre a farmacologia e as indicações terapêuticas desse fármaco podem ser encontrados na 9ª edição deste livro.

Niclosamida

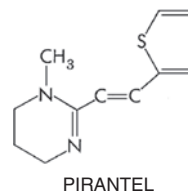
A niclosamida, um derivado halogenado da salicilanilida, foi introduzida na década de 1960 para uso humano como tenicida. Esse fármaco era considerado a segunda opção (depois do praziquantel) para o tratamento das infecções intestinais humanas por *Taenia saginata*, *Diphyllobothrium latum*, *Hymenolepis nana* e a maioria dos outros cestódeos em razão do seu custo baixo, de sua eficácia e de sua disponibilidade imediata em muitas regiões do mundo. Contudo, o tratamento com niclosamida coloca em risco os pacientes infectados por *T. solium*, porque os ovos liberados pelas fêmeas dos vermes expostos ao fármaco transformam-se em larvas, que podem causar cisticercose, uma infecção perigosa que não responde bem à quimioterapia. O uso da niclosamida não é mais autorizado nos EUA. Informações mais detalhadas sobre a farmacologia e as indicações terapêuticas desse fármaco podem ser encontradas na 9ª edição deste livro.

Piperazina

A piperazina (uma amina secundária cíclica) foi suplantada como primeira opção de anti-helmíntico pelos fármacos mais bem tolerados e mais facilmente administrados como os derivados benzimidazólicos (BZs). A piperazina é altamente eficaz contra *Ascaris lumbricoides* e *Enterobius vermicularis*. O efeito predominante desse fármaco contra o *Ascaris* é uma paralisia flácida, que resulta na expulsão dos vermes por peristalse. Os vermes expostos recuperam-se quando são incubados num meio isento do fármaco. A piperazina atua como agonista dos receptores de GABA. Em consequência do aumento da condutância aos íons cloreto na membrana dos músculos do *Ascaris*, a piperazina causa hiperpolarização e reduz a excitabilidade, resultando no relaxamento muscular e na paralisia flácida (Martin, 1985). A piperazina e a dipiperazina foram aprovadas como fármacos veterinários nos EUA. Informações mais detalhadas sobre a farmacologia e as indicações terapêuticas da piperazina podem ser encontradas na 10ª edição deste livro.

Pamoato de pirantel

Inicialmente, o pamoato de pirantel foi introduzido na prática veterinária como anti-helmíntico de amplo espectro para tratar infecções por ancilóstomos, nematódeos e oxiúros. Sua eficácia e a inexistência de efeitos tóxicos levaram à sua experimentação como anti-helmíntico intestinal para os seres humanos. O pamoato de oxantel, um análogo *m*-oxifenólico do pirantel, é eficaz em dose única para o tratamento da tricuriase.



Ação anti-helmíntica. O pirantel e seus análogos são agentes bloqueadores neuromusculares despolarizantes. Esses fármacos abrem os canais de cátions não seletivos, induzem a ativação persistente dos receptores nicotínicos da acetilcolina e causam paralisia espástica dos vermes (Robertson e cols., 1994).

O pirantel também inibe as colinesterases e causa contraturas que se desenvolvem lentamente nas preparações isoladas de *Ascaris* com 1% da concentração de acetilcolina necessária para produzir o mesmo efeito. A exposição ao pirantel provoca despolarização e aumenta a frequência das deflagrações de pontas acompanhadas de aumentos da tensão nas preparações de músculo helmíntico isolado. Esse fármaco é eficaz contra ancilóstomos, oxiúros e nematódeos, mas é ineficaz contra *Trichuris trichiura*, que paradoxalmente é sensível ao análogo oxantel.

Absorção, metabolismo e excreção. O pamoato de pirantel não é bem absorvido pelo trato GI e esta característica limita sua ação contra os nematódeos GIs intraluminares. Menos de 15% da dose são excretados na urina na forma de composto original e seus metabólitos. A porcentagem principal da dose administrada é recuperada das fezes.

Indicações terapêuticas. O pamoato de pirantel é uma alternativa ao mebendazol ou ao albendazol como tratamento da ascariíase e da enterobiase. Índices altos de cura foram conseguidos com a administração de uma única dose oral de 11 mg/kg (no máximo 1 g). O pirantel também é eficaz contra as ancilostomíases causadas por *Ancylostoma duodenale* e *Necator americanus*, embora seja necessário repetir o tratamento para curar as infecções profusas por *N. americanum*. O pirantel deve ser utilizado em combinação com o oxantel para tratar infecções mistas por *T. trichiura*. Na enterobiase, é recomendável repetir o tratamento depois de um intervalo de duas semanas. Nos EUA, o pirantel é comercializado como fármaco vendido sem prescrição para tratar enterobiase.

Precauções. Quando administrado por via parenteral aos animais de laboratório, o pirantel produziu bloqueio neuromuscular total; apenas as doses orais muito altas causaram efeitos tóxicos. Sintomas GIs brandos e transitórios são detectados ocasionalmente nos seres humanos, assim como cefaleia, tontura, erupções cutâneas e febre. Os efeitos do pamoato de pirantel não foi estudado em gestantes. Por essa razão, sua utilização nas gestantes e nas crianças com menos de 2 anos de idade não é recomendável. Como o pamoato de pirantel e a piperazina são mutuamente antagônicos no que se refere a seus efeitos neuromusculares sobre os parasitos, estes fármacos não devem ser administrados simultaneamente.

BIBLIOGRAFIA

- Adam I, el Elwasila T, Homeida M. Is praziquantel therapy safe during pregnancy? *Trans R Soc Trop Med Hyg*, **2004**, 98: 540–543.
- Addiss D, Critchley J, Ejere H, *et al.* International Filariasis Review Group. *Cochrane Database Syst Rev*, **2004**, CD003753.
- Addiss DG, Dreyer G. Treatment of lymphatic filariasis. In: *Lymphatic Filariasis* (Nutman TB, ed.), Imperial College Press, London, **2000**, pp. 151–191.
- Andrews P. Praziquantel: Mechanisms of anti-schistosomal activity. *Pharmacol Ther*, **1985**, 29:129–156.
- Angelucci T, Basso A, Bellelli A, *et al.* The anti-schistosomal drug praziquantel is an adenosine antagonist. *Parasitology*, **2007**, 134:1215–1221.
- Aragon AD, Imani RA, Blackburn VP, *et al.* Towards an understanding of the mechanism of action of praziquantel. *Mol Biochem Parasitol*, **2009**, 164:57–65.
- Arena JP, Liu KK, Paress PS, *et al.* The mechanism of action of avermectins in *Caenorhabditis elegans*: Correlation between activation of glutamate-sensitive chloride current, membrane binding, and biological activity. *J Parasitol*, **1995**, 81:286–294.
- Awadzi K, Adjepon-Yamoah KK, Edwards G, *et al.* The effect of moderate urine alkalinisation on low dose diethylcarbamazine therapy in patients with onchocerciasis. *Br J Clin Pharmacol*, **1986**, 21:669–676.
- Bagheri H, Simiand E, Montastruc JL, Magnaval JF. Adverse drug reactions to anthelmintics. *Ann Pharmacother*, **2004**, 38:383–388.
- Bethony J, Brooker S, Albonico M, *et al.* Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm. *Lancet*, **2006**, 367:1521–1532.
- Bloom A. Studies of the mode of action of metrifonate and DDVP in schistosomes—cholinesterase activity and the hepatic shift. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*, **1981**, 49(suppl 5):109–113.
- Boatin BA, Hougard JM, Alley ES, *et al.* The impact of Mectizan on the transmission of onchocerciasis. *Ann Trop Med Parasitol*, **1998**, 92(suppl 1):S46–S60.
- Brooker S, Hotez PJ, Bundy DA. Hookworm-related anaemia among pregnant women: A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*, **2008**, 2:e291.
- Brown KR. Changes in the use profile of Mectizan: 1987–1997. *Ann Trop Med Parasitol*, **1998**, 92(suppl 1):S61–S64.
- Bundy DA, Cooper ES. *Trichuris* and trichuriasis in humans. *Adv Parasitol*, **1989**, 28:107–173.
- Burnham G, Mebrahtu T. The delivery of ivermectin (Mectizan). *Trop Med Int Health*, **2004**, 9:A26–A44.
- Campbell WC. Ivermectin, an antiparasitic agent. *Med Res Rev*, **1993**, 13:61–79.
- Campbell WC, ed. *Ivermectin and Abamectin*. Springer-Verlag, New York, **1989**.
- Chiodini PL, Reid AJ, Wiselka MJ, *et al.* Parenteral ivermectin in Strongyloides hyperinfection. *Lancet*, **2000**, 355:43–44.
- Court JP, Bianco AE, Townson S, *et al.* Study on the activity of antiparasitic agents against *Onchocerca lienalis* third stage larvae in vitro. *Trop Med Parasitol*, **1985**, 36:117–119.
- Crompton DW. *Ascaris* and ascariasis. *Adv Parasitol*, **2001**, 48:285–375.
- Cully DF, Wilkinson H, Vassilatis DK, *et al.* Molecular biology and electrophysiology of glutamate-gated chloride channels of invertebrates. *Parasitology*, **1996**, 113(suppl):S191–S200.
- Cupp EW, Onchoa AO, Collins RC, *et al.* The effect of multiple ivermectin treatments on infection of *Simulium ochraceum* with *Onchocerca volvulus*. *Am J Trop Med Hyg*, **1989**, 40: 501–506.
- Dachman WD, Adubofour KO, Bikin DS, *et al.* Cimetidine-induced rise in praziquantel levels in a patient with neurocysticercosis being treated with anticonvulsants. *J Infect Dis*, **1994**, 169:689–691.
- Davies HD, Sakuls P, Keystone JS. Creeping eruption. A review of clinical presentation and management of 60 cases presenting to a tropical disease unit. *Arch Dermatol*, **1993**, 129: 588–591.
- Davis A, Dixon H, Pawlowski ZS. Multicentre clinical trials of benzimidazole-carbamates in human cystic echinococcosis (phase 2). *Bull World Health Organ*, **1989**, 67:503–508.
- Dayan AD. Albendazole, mebendazole and praziquantel. Review of non-clinical toxicity and pharmacokinetics. *Acta Trop*, **2003**, 86:141–159.
- de Silva NR, Brooker S, Hotez PJ, *et al.* Soil-transmitted helminth infections: updating the global picture. *Trends Parasitol*, **2003**, 19:547–551.
- Diawara A, Drake LJ, Suswillo RR, *et al.* Assays to detect beta-tubulin codon 200 polymorphism in *Trichuris trichiura* and *Ascaris lumbricoides*. *PLoS Negl Trop Dis*, **2009**, 3:e397.

- Dominguez-Vazquez A, Taylor HR, Greene BM, *et al.* Comparison of flubendazole and diethylcarbamazine in treatment of onchocerciasis. *Lancet*, **1983**, *1*:139–143.
- Drake LJ, Jukes MCH, Sternberg RJ, Bundy DAP. Geohelminth infections (ascariasis, trichuriasis, and hookworm): Cognitive and developmental impacts. *Semin Pediatr Infect Dis*, **2000**, *11*:245–251.
- Driscoll M, Dean E, Reilly E, *et al.* Genetic and molecular analysis of *Caenorhabditis elegans* β -tubulin that conveys benzimidazole sensitivity. *J Cell Biol*, **1989**, *109*:2993–3003.
- Dull HB, Meredith SE. The Mectizan Donation Programme—a 10-year report. *Ann Trop Med Parasitol*, **1998**, *92*(suppl 1): S69–S71.
- Evans C, Garcia HH, Gilman RH, Friedland JS. Controversies in the management of cysticercosis. *Emerg Infect Dis*, **1997**, *3*:403–405.
- Fallon PG, Tao LF, Ismail MM, Bennett JL. Schistosome resistance to praziquantel: Fact or artifact? *Parasitol Today*, **1996**, *12*:316–320.
- Flohr C, Tuyen LN, Lewis S, *et al.* Low efficacy of mebendazole against hookworm in Vietnam: Two randomized controlled trials. *Am J Trop Med Hyg*, **2007**, *76*:732–736.
- Gao J, Liu Y, Wang X, Hu P. Triclabendazole in the treatment of *Paragonimiasis skrjabini*. *Chin Med J (Engl)*, **2003**, *116*: 1683–1686.
- Garcia HH, Del Brutto OH. *Taenia solium* cysticercosis. *Infect Dis Clin North Am*, **2000**, *14*:97–119.
- Gardon J, Gardon-Wendel N, Demanga-Ngangue, *et al.* Serious reactions after mass treatment of onchocerciasis with ivermectin in an area endemic for *Loa loa* infection. *Lancet*, **1997**, *350*:18–22.
- Gelband H. Diethylcarbamazine salt in the control of lymphatic filariasis. *Am J Trop Med Hyg*, **1994**, *50*:655–662.
- Gleizes C, Eeckhoutte C, Pineau T, *et al.* Inducing effect of oxfendazole on cytochrome P450IA2 in rabbit liver. Consequences on cytochrome P450-dependent monooxygenases. *Biochem Pharmacol*, **1991**, *41*:1813–1820.
- Goa KL, McTavish D, Clissold SP. Ivermectin. A review of its antifilarial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy in onchocerciasis. *Drugs*, **1991**, *42*:640–658.
- Gottschall DW, Theodorides VJ, Wang R. The metabolism of benzimidazole anthelmintics. *Parasitol Today*, **1990**, *6*: 115–124.
- Hejmadi MV, Jagannathan S, Delany NS, *et al.* L-glutamate binding sites of parasitic nematodes: Association with ivermectin resistance? *Parasitology*, **2000**, *120*:535–545.
- Hoerauf A, Volkmann L, Hamelmann C, *et al.* Endosymbiotic bacteria in worms as targets for a novel chemotherapy in filariasis. *Lancet*, **2000**, *355*:1242–1243.
- Homeida M, Leahy W, Copeland S, *et al.* Pharmacokinetic interaction between praziquantel and albendazole in Sudanese men. *Ann Trop Med Parasitol*, **1994**, *88*:551–559.
- Horton J. Albendazole: A review of anthelmintic efficacy and safety in humans. *Parasitology*, **2000**, *121*:S113–S132.
- JHorton RJ. Albendazole in treatment of human cystic echinococcosis: 12 years of experience. *Acta Trop*, **1997**, *64*:79–93.
- Hotez P. Mass drug administration and integrated control of the world's high-prevalence neglected tropical diseases. *Clin Pharmacol Ther*, **2009**, *85*:659–664.
- Hotez PJ. Neglected infections of poverty in the United States of America. *PLoS Negl Trop Dis*, **2008**, *2*:e256.
- Hotez PJ, Fenwick A, Savioli L, Molyneux DH. Rescuing the bottom billion through control of neglected tropical diseases. *Lancet*, **2009**, *373*:1570–1575.
- Hotez PJ, Remme JHF, Buss P, *et al.* Combating tropical infectious diseases: Report of the disease control priorities in developing countries project. *Clin Infect Dis*, **2004**, *38*: 871–878.
- Hotez PJ, Wilkins PP. Toxocariasis: America's most common neglected infection of poverty and a helminthiasis of global importance. *PLoS Negl Trop Dis*, **2009**, *3*:e400.
- Ismail M, Botros S, Metwally A, *et al.* Resistance to praziquantel: Direct evidence from *Schistosoma mansoni* isolated from Egyptian villagers. *Am J Trop Med Hyg*, **1999**, *60*:932–935.
- James CE, Davey MW. Increased expression of ABC transport proteins is associated with ivermectin resistance in the model nematode *C. elegans*. *Int J Parasitol*, **2009**, *39*:213–220.
- Jeziorski MC, Greenberg RM. Voltage-gated calcium channel subunits from platyhelminths: Potential role in praziquantel action. *Int J Parasitol*, **2006**, *36*:625–632.
- Katiyar SK, Edlind TD. *In vitro* susceptibilities of the AIDS-associated microsporidian *Encephalitozoon intestinalis* to albendazole, its sulfoxide metabolite, and 12 additional benzimidazole derivatives. *Antimicrob Agents Chemother*, **1997**, *41*:2729–2732.
- Keiser J, Utzinger J. Efficacy of current drugs against soil-transmitted helminth infections: Systematic review and meta-analysis. *JAMA*, **2008**, *299*:1937–1948.
- Kern P. *Echinococcus granulosus* infection: Clinical presentation, medical treatment and outcome. *Langenbecks Arch Surg*, **2003**, *388*:413–420.
- Klion AD, Horton J, Nutman TB. Albendazole therapy for loiasis refractory to diethylcarbamazine treatment. *Clin Infect Dis*, **1999**, *29*:680–682.
- Krishna DR, Klotz U. Determination of ivermectin in human plasma by high-performance liquid chromatography. *Arzneimittelforschung*, **1993**, *43*:609–611.
- Kwa MS, Veenstra JG, Van Dijk M, Roos MH. Beta-tubulin genes from the parasitic nematode *Haemonchus contortus* modulate drug resistance in *Caenorhabditis elegans*. *J Mol Biol*, **1995**, *246*:500–510.
- Liu LX, Weller PF. Strongyloidiasis and other intestinal nematode infections. *Infect Dis Clin North Am*, **1993**, *7*:655–682.
- Mandour ME, el Turabi H, Homeida MM, *et al.* Pharmacokinetics of praziquantel in healthy volunteers and patients with schistosomiasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, **1990**, *84*:389–393.
- Marques MP, Takayanagui OM, Bonato PS, *et al.* Enantioselective kinetic disposition of albendazole sulfoxide in patients with neurocysticercosis. *Chirality*, **1999**, *11*: 218–223.
- Marti H, Haji HJ, Savioli L, *et al.* A comparative trial of a single-dose ivermectin versus three days of albendazole for treatment of *Strongyloides stercoralis* and other soil-transmitted helminth infections in children. *Am J Trop Med Hyg*, **1996**, *55*:477–481.
- Martin RJ. γ -Aminobutyric acid- and piperazine-activated single-channel currents from *Ascaris suum* body muscle. *Br J Pharmacol*, **1985**, *84*:445–461.
- Martin RJ, Robertson A, Bjorn H. Target sites of anthelmintics. *Parasitology*, **1997**, *114*(suppl):S111–S124.
- Molyneux DH, Zagaria N. Lymphatic filariasis elimination: progress in global programme development. *Ann Trop Med Parasitol*, **2002**, *96*(suppl. 2):S15–S40.
- Molyneux DH, Bradley M, Hoerauf A, *et al.* Mass drug treatment for lymphatic filariasis and onchocerciasis. *Trends Parasitol*, **2003**, *19*:516–522.
- Morris DL, Chinnery JB, Georgiou G, *et al.* Penetration of albendazole sulfoxide into hydatid cysts. *Gut*, **1987**, *28*:75–80.
- Mutapi F, Ndhlovu PD, Hagan P, *et al.* Chemotherapy accelerates the development of acquired immune responses to *Schistosoma haematobium* infection. *J Infect Dis*, **1998**, *178*:289–293.
- Newland HS, White AT, Greene BM, *et al.* Effect of single-dose ivermectin therapy on human *Onchocerca volvulus* infection with onchocercal ocular involvement. *Br J Ophthalmol*, **1988**, *72*:561–569.
- Osei-Atweneboana MY, Eng JK, Boaky DA, *et al.* Prevalence and intensity of *Onchocerca volvulus* infection and efficacy

- of ivermectin in endemic communities in Ghana: A two-phase epidemiological study. *Lancet*, **2007**, 369:2021–2029.
- Ottesen EA, Ramachandran CP. Lymphatic filariasis infection and disease: Control strategies. *Parasitol Today*, **1995**, 11: 129–131.
- Ottesen EA, Ismail MM, Horton J. The role of albendazole in programmes to eliminate lymphatic filariasis. *Parasitol Today*, **1999**, 15:382–386.
- Peixoto CA, Rocha A, Aguiar-Santos A, Florencio MS. The effects of diethylcarbamazine on the ultrastructure of *Wuchereria bancrofti* in vivo and in vitro. *Parasitol Res*, **2004**, 92:513–517.
- Pica-Mattocia L, Orcini T, Basso A, et al. *Schistosoma mansoni*: lack of correlation between praziquantel-induced intraworm calcium influx and parasitic death. *Exp Parasitol*, **2008**, 119:332–335.
- Prichard R. Anthelmintic resistance. *Vet Parasitol*, **1994**, 54: 259–268.
- Redman CA, Robertson A, Fallon PG, et al. Praziquantel: An urgent and exciting challenge. *Parasitol Today*, **1996**, 12:14–20.
- Redondo PA, Alvarez AI, Garcia JL, et al. Presystemic metabolism of albendazole: Experimental evidence of an efflux process of albendazole sulfoxide to intestinal lumen. *Drug Metab Dispos*, **1999**, 27:736–740.
- Roberts LJ, Huffam SE, Walton SF, Currie BJ. Crusted scabies: Clinical and immunological findings in seventy-eight patients and a review of the literature. *J Infect*, **2005**, 50:375–381.
- Robertson SJ, Pennington AJ, Evans AM, Martin RJ. The action of pyrantel as an agonist and an open-channel blocker at acetylcholine receptors in isolated *Ascaris suum* muscle vesicles. *Eur J Pharmacol*, **1994**, 271:273–282.
- Roos MH. The role of drugs in the control of parasitic nematode infections: Must we do without? *Parasitology*, **1997**, 114(suppl): S137–S144.
- Saba R, Korkmaz M, Inan D, et al. Human fascioliasis. *Clin Microbiol Infect*, **2004**, 10:385–387.
- Sabrosa NA, de Souza EC. Nematode infections of the eye: Toxocariasis and diffuse unilateral subacute neuroretinitis. *Curr Opin Ophthalmol*, **2001**, 12:450–454.
- Salinas R, Prasad K. Drugs for treating neurocysticercosis (tape-worm infection of the brain). *Cochrane Database Syst Rev*, **2000**, 2:CD000215.
- Sangster NC, Gill J. Pharmacology of anthelmintic resistance. *Parasitol Today*, **1999**, 15:141–146.
- Schaeffer JM, Haines HW. Avermectin binding in *Caenorhabditis elegans*. A two-state model for the avermectin binding site. *Biochem Pharmacol*, **1989**, 38:2329–2338.
- Schantz PM. Editorial response: Treatment of cystic echinococcosis—improving but still limited. *Clin Infect Dis*, **1999**, 29:310–311.
- Schinkel AH, Smit JJ, van Tellingen O, et al. Disruption of the mouse *mdr1a* P-glycoprotein gene leads to a deficiency in the blood-brain barrier and to increased sensitivity to drugs. *Cell*, **1994**, 77:491–502.
- Schwab AE, Boakye DA, Kyelem D, Prichard RK. Detection of benzimidazole resistance-associated mutations in the filarial nematode *Wuchereria bancrofti* and evidence for selection by albendazole and ivermectin combination treatment. *Am J Trop Med Hyg*, **2005**, 73:234–238.
- Sharghi N, Schantz PM, Caramico L, et al. Environmental exposure to *Toxocara* as a possible risk factor for asthma: A clinic-based case-control study. *Clin Infect Dis*, **2001**, 32: E111–E116.
- Shoop WL, Ostlind DA, Roher SP, et al. Avermectins and milbemycins against *Fasciola hepatica*: In vivo drug efficacy and in vitro receptor binding. *Int J Parasitol*, **1995**, 25:923–927.
- Spiro RC, Parsons WG, Perry SK, et al. Inhibition of post-translational modification and surface expression of a melanoma-associated chondroitin sulfate proteoglycan by diethylcarbamazine or ammonium chloride. *J Biol Chem*, **1986**, 261:5121–5129.
- Steinmann P, Keiser J, Bos R, et al. Schistosomiasis and water resources development: Systematic review, meta-analysis, and estimates of people at risk. *Lancet Infect Dis*, **2006**, 6:411–425.
- Symposium. (Various authors.) Biltricid symposium on African schistosomiasis. (Classen HG, Schramm V, eds.) *Arzneimittelforschung*, **1981**, 31:535–618.
- Taylor MJ, Hoerauf A. A new approach to the treatment of filariasis. *Curr Opin Infect Dis*, **2001**, 14:727–731.
- Urbani C, Albonico M. Anthelmintic drug safety and drug administration in the control of soil-transmitted helminthiasis in community campaigns. *Acta Trop*, **2003**, 86:215–223.
- Venkatesan P. Albendazole. *J Antimicrob Chemother*, **1998**, 41: 145–147.
- World Health Organization. *Prevention and Control of Schistosomiasis and Soil-Transmitted Helminthiasis*, Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 912, **2002**, Geneva.
- World Health Organization. *Preventive Chemotherapy in Human Helminthiasis. Coordinated use of anthelmintic drugs in control interventions: A manual for health professionals and programmatic managers*. WHO, **2006**.
- Wilmshurst JM, Robb SA. Can mebendazole cause lateralized occipital seizures? *Eur J Paediatr Neurol*, **1998**, 2:323–324.
- Xiao SH, Catto BA, Webster LT Jr. Effects of praziquantel on different developmental stages of *Schistosoma mansoni* in vitro and in vivo. *J Infect Dis*, **1985**, 151:1130–1137.
- Xu M, Molento M, Blackhall W, et al. Ivermectin resistance in nematodes may be caused by alteration of P-glycoprotein homolog. *Mol Biochem Parasitol*, **1998**, 91:327–335.
- Zeng Z, Andrew NW, Arison BH, et al. Identification of cytochrome P4503A4 as the major enzyme responsible for the metabolism of ivermectin by human liver microsomes. *Xenobiotica*, **1998**, 28:313–321.
- Zufall F, Franke C, Hatt H. The insecticide avermectin B_{1a} activates a chloride channel in crayfish muscle membrane. *J Exp Biol*, **1989**, 142:191–205.

Sulfonamidas, trimetoprima-sulfametoxazol, quinolonas e agentes para infecções do trato urinário

William A. Petri, Jr.

SULFONAMIDAS

As sulfonamidas foram os primeiros agentes quimioterápicos eficazes a serem utilizados por via sistêmica para a profilaxia e a cura de infecções bacterianas dos seres humanos. A considerável importância de sua descoberta para a medicina e para a saúde e sua ampla utilização subsequente refletiram-se rapidamente no acentuado declínio observado nos índices de morbidade e mortalidade das doenças infecciosas tratáveis. O advento da penicilina e, posteriormente de outros antibióticos, diminuiu a utilidade das sulfonamidas, que hoje desempenham um papel relativamente secundário no arsenal terapêutico do médico. Todavia, a introdução da combinação de trimetoprima e sulfametoxazol em meados da década de 1970 aumentou o uso das sulfonamidas na profilaxia e no tratamento de infecções microbianas específicas.

História. As pesquisas efetuadas na I. G. Farbenindustrie em 1932 resultaram no registro da patente do PRONTOSIL e de vários outros corantes azos contendo um grupo sulfonamida. Ao tomar conhecimento que os corantes azo sintéticos haviam sido estudados por sua ação contra estreptococos, Domagk testou os novos compostos e observou que os camundongos com infecções estreptocócicas e outras infecções podiam ser protegidos com o PRONTOSIL. Em 1933, Foerster relatou a administração do PRONTOSIL a um lactente de 10 meses de idade com septicemia estafilocócica e conseguiu uma cura notável. Os resultados clínicos favoráveis obtidos com o PRONTOSIL e seu metabólito ativo, a sulfanilamida, na sepse puerperal e nas infecções meningocócicas chamaram a atenção da comunidade médica para o novo campo da quimioterapia antibacteriana e, pouco tempo depois, surgiram incontáveis artigos experimentais e clínicos. O desenvolvimento dos diuréticos do tipo inibidores da anidrase carbônica e das sulfonilureias hipoglicemiantes resultou de observações efetuadas com os antibióticos sulfonamídicos. Domagk recebeu o Prêmio Nobel de Medicina em 1938 pela descoberta da utilidade quimioterápica do PRONTOSIL (Lesch, 2007).

Química. O termo *sulfonamida* é utilizado neste capítulo como nome genérico para referir-se aos derivados da para-aminobenzeno-sulfonamida (sulfanilamida). A Figura 52-1 ilustra as fórmulas estruturais de alguns membros dessa classe. A maioria é relativamente insolúvel em água, mais seus sais de sódio são rapidamente solúveis. Todos os pré-requisitos estruturais mínimos para a ação antibacteriana estão reunidos na própria sulfanilamida. O grupo

SO_2NH_2 não é essencial, mas tem a importante característica de o enxofre estar diretamente ligado ao anel benzeno. O grupo *para*- NH_2 (cujo N foi designado como N4) é essencial e pode ser substituído apenas pelas moléculas que possam ser convertidas *in vivo* a um grupo amino livre. As substituições efetuadas no grupo NH_2 amida (posição N1) exercem efeitos variáveis sobre a atividade antibacteriana da molécula. Todavia, a substituição dos núcleos aromáticos heterocíclicos em N1 produz compostos altamente potentes.

Efeitos antimicrobianos

As sulfonamidas exibem uma ampla faixa de atividade antimicrobiana contra bactérias gram-positivas e gram-negativas. Entretanto, as cepas resistentes tornaram-se comuns, de modo que a utilidade desses fármacos declinou proporcionalmente. Em geral, as sulfonamidas produzem apenas efeito bacteriostático e os mecanismos de defesa celular e humoral do hospedeiro são essenciais para a erradicação final da infecção.

Espectro antibacteriano. A resistência às sulfonamidas é um problema crescente. Os microrganismos que podem ser sensíveis às sulfonamidas *in vitro* incluem *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus ducreyi*, *Nocardia*, *Actinomyces*, *Calymmatobacterium granulomatis* e *Chlamydia trachomatis*. As concentrações inibitórias mínimas (CIMs) variam de 0,1 $\mu\text{g/mL}$ para a *C. trachomatis* a 4-64 $\mu\text{g/mL}$ para *Escherichia coli*. As concentrações plasmáticas máximas dos fármacos que podem ser obtidas *in vivo* são de ~ 100-200 $\mu\text{g/mL}$.

Embora as sulfonamidas tenham sido utilizadas com sucesso no tratamento de infecções meningocócicas durante muitos anos, a maioria das cepas isoladas de *Neisseria meningitidis* dos sorogrupos B e C nos EUA e do sorogrupo A em outros países tornaram-se resistentes. Uma situação semelhante prevalece em relação à *Shigella*. As cepas de *E. coli* isoladas dos pacientes com infecções do trato urinário (adquiridas na comunidade) são comumente resistentes às sulfonamidas, que agora não são mais os fármacos preferidos para o tratamento destas infecções.

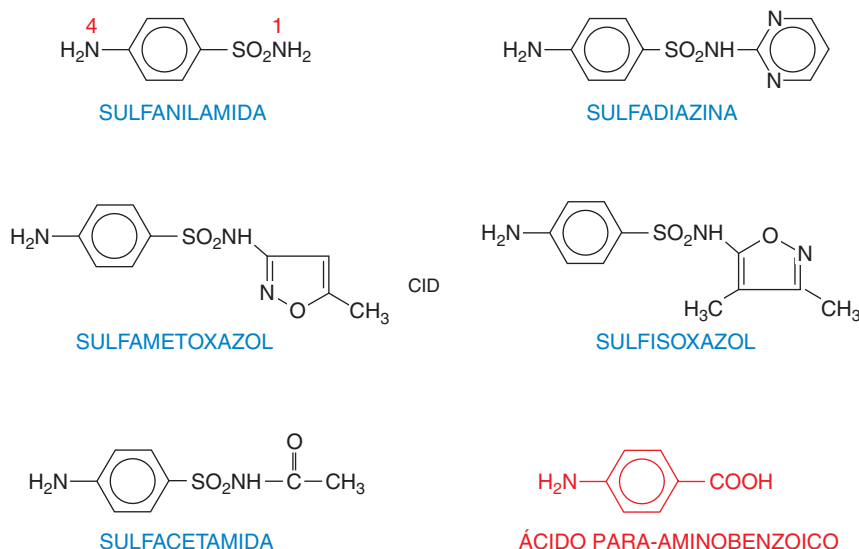


Figura 52-1 Fórmulas estruturais de algumas sulfonamidas e do ácido para-aminobenzoico. O N do grupo para-NH₂ é designado como N4, enquanto o N da amida-NH₂ é referido como N1.

Mecanismo de ação. As sulfonamidas são inibidores competitivos da diidropteroato-sintase, a enzima bacteriana responsável pela incorporação do PABA ao ácido diidropteroico, o precursor imediato do ácido fólico (Figura 52-2). Desse modo, esses análogos estruturais do ácido para-aminobenzoico (PABA) impedem que as bactérias utilizem normalmente este composto para sintetizar ácido fólico (ácido pteroilglutâmico). Os microrganismos sensíveis são aqueles que precisam sintetizar o seu próprio ácido fólico; as bactérias capazes de utilizar o folato pré-formado não são afetadas. O efeito bacteriostático induzido pelas sulfonamidas é anulado competitivamente pelo PABA. As células de mamíferos necessitam do ácido fólico pré-formado, não conseguem sintetizá-lo e não são sensíveis aos fármacos que atuam por este mecanismo. Desse modo, as células dos mamíferos são comparáveis às bactérias insensíveis às sulfonamidas, que utilizam folato pré-formado.

Sinergismo das sulfonamidas. A trimetoprima é um dos fármacos mais ativos que produz efeito sinérgico quando utilizados com uma sulfonamida (Bushby e Hitchings, 1968). Esse antibiótico é um inibidor competitivo potente e seletivo da diidrofolato redutase microbiana, a enzima que reduz o diidrofolato a tetraidrofolato. Essa forma reduzida do ácido fólico é necessária para as reações de transferência de um carbono. Por conseguinte, a administração simultânea de sulfonamida e trimetoprima causa bloqueios sequenciais da via de síntese de tetraidrofolato dos microrganismos a partir de moléculas precursoras (Figura 52-2). A expectativa de que essa combinação possa produzir efeitos antimicrobianos sinérgicos foi comprovada tanto *in vitro* quanto *in vivo*.

Resistência bacteriana adquirida às sulfonamidas. A resistência bacteriana às sulfonamidas provavelmente se desenvolveu por mutação e seleção aleatórias, ou por transferência de resistência por meio de plasmídeos (Capítulo 48). Quando está plenamente desenvolvida, essa resistência geralmente é persistente e irreversível, particularmente quando produzida *in vivo*. Em geral, a resistência adquirida às sulfonamidas não envolve resistência cruzada aos antimicrobianos de outras classes. A aquisição de resistência *in vivo* tem pouco ou nenhum efeito sobre a virulência ou as características antigênicas dos microrganismos.

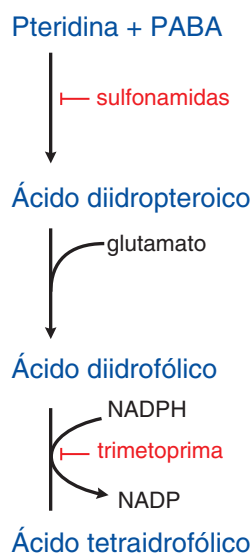


Figura 52-2 Etapas do metabolismo do folato bloqueadas pelas sulfonamidas e pela trimetoprima.

A resistência às sulfonamidas provavelmente é consequência de uma alteração da constituição enzimática da célula bacteriana; esta alteração pode ser caracterizada por (1) menor afinidade da diidropteroato sintase pelas sulfonamidas, (2) diminuição da permeabilidade bacteriana ou do efluxo ativo do fármaco, (3) uma via metabólica alternativa para a síntese de um metabólito essencial, ou (4) produção aumentada de um metabólito essencial ou um antagonista do fármaco. Por exemplo, alguns estafilococos resistentes podem sintetizar uma quantidade de PABA 70 vezes maior que as cepas originais sensíveis. Entretanto, a produção aumentada de PABA não é um achado constante nas bactérias resistentes às sulfonamidas e os mutantes resistentes podem possuir enzimas para a biossíntese de folato, que são menos facilmente inibidas pelas sulfonamidas. A resistência mediada por plasmídeos deve-se à diidropteroato sintetase resistente codificada por plasmídeos.

Absorção, destino e excreção

Com exceção das sulfonamidas especialmente desenvolvidas pelos seus efeitos locais no intestino (Capítulo 47), essa classe de fármacos é rapidamente absorvida pelo trato GI. Em torno de 70-100% da dose oral é absorvida e pode-se detectar a presença de sulfonamida na urina em 30 min depois da sua ingestão. Os níveis plasmáticos máximos são alcançados em 2-6 h, dependendo do fármaco. O intestino delgado constitui o principal local de absorção, mas parte do fármaco é absorvida no estômago. A absorção em outros locais como a vagina, o trato respiratório ou a pele esfoliada é variável e imprevisível, mas uma quantidade expressiva pode entrar no organismo e causar reações tóxicas nos indivíduos suscetíveis, ou causar sensibilização.

Todas as sulfonamidas ligam-se em grau variável às proteínas plasmáticas, particularmente a albumina. O grau de ligação é determinado pela hidrofobicidade do fármaco específico e por seu pK_a ; em pH fisiológico, os fármacos com valor elevado de pK_a têm porcentagens pequenas de ligação às proteínas e vice-versa.

As sulfonamidas distribuem-se por todos os tecidos do corpo. A fração difusível da sulfadiazina distribui-se uniformemente pela água corporal total, enquanto o sulfisoxazol limita-se, em grande parte, ao espaço extracelular. As sulfonamidas penetram facilmente nos líquidos pleural, peritoneal, sinovial, ocular e outros líquidos corporais semelhantes, onde podem alcançar concentrações equivalentes a 50-80% da concentração sanguínea determinada simultaneamente. Como o conteúdo de proteína desses líquidos é habitualmente baixo, o fármaco encontra-se presente na forma ativa livre.

Depois da administração sistêmica de doses adequadas, a sulfadiazina e o sulfisoxazol atingem concentrações no líquido cerebrospinal que podem ser eficazes contra infecções das meninges. No estado de equilíbrio dinâmico, a concentração varia de 10-80% da concentração sanguínea. Entretanto, devido ao aparecimento de microrganismos resistentes às sulfonamidas, esses fármacos raramente são utilizados para o tratamento da meningite.

As sulfonamidas atravessam rapidamente a placenta e alcançam a circulação fetal. As concentrações obtidas nos tecidos fetais são suficientes para causar efeitos antibacterianos e tóxicos.

As sulfonamidas sofrem alterações metabólicas *in vivo*, particularmente no fígado. O principal derivado metabólico é a

sulfonamida N4-acetilada. A acetilação, que ocorre em diferentes graus de acordo com o fármaco, não é vantajosa porque os produtos resultantes não possuem atividade antibacteriana, mas continuam retendo o potencial tóxico da substância original.

As sulfonamidas são eliminadas do organismo em parte na forma inalterada e, em parte, como produtos metabólicos. A maior fração é excretada na urina, de modo que a meia-vida das sulfonamidas no organismo depende da função renal. Na urina ácida, as sulfonamidas mais antigas são insolúveis e podem precipitar, formando depósitos cristalinos que podem causar obstrução urinária. Quantidades pequenas são eliminadas nas fezes, na bile, no leite e em outras secreções.

Propriedades farmacológicas das sulfonamidas específicas

Com base na velocidade de sua absorção e excreção, as sulfonamidas podem ser classificadas em quatro grupos (Quadro 52-1):

- fármacos absorvidos e excretados rapidamente, como o sulfisoxazol e a sulfadiazina
- fármacos pouco absorvidos quando administrados por via oral e que, consequentemente, são ativos no lúmen intestinal, como *sulfassalazina*
- fármacos utilizados principalmente por aplicação tópica, inclusive sulfacetamida, mafenida e sulfadiazina de prata
- sulfonamidas de ação prolongada, inclusive sulfadoxina, que são absorvidas rapidamente, mas excretadas lentamente

Sulfonamidas absorvidas e eliminadas rapidamente

Sulfisoxazol. O sulfisoxazol é uma sulfonamida rapidamente absorvida e excretada com excelente atividade antibacteriana. Como sua elevada solubilidade elimina grande parte da toxicidade renal inerente ao uso das sulfonamidas mais antigas, o sulfisoxazol praticamente substituiu os fármacos menos solúveis.

O sulfisoxazol liga-se extensivamente às proteínas plasmáticas. Depois de uma dose oral de 2-4 g, são obtidas concentrações plasmáticas máximas de 110-250 $\mu\text{g/mL}$ em 2-4 h. Em torno de 28-35% do sulfisoxazol no sangue e 30% na urina encontram-se na forma acetilada. Os rins excretam ~ 95% de uma dose única em 24 h. Por conseguinte, as concentrações urinárias do fármaco ultrapassam acentuadamente as do sangue e podem ser bactericidas. A concentração no líquido cerebrospinal é, em média, cerca de um terço do seu nível sanguíneo.

O acetilsulfisoxazol é insípido e, portanto, é preferido para uso oral nas crianças. Essa preparação é comercializada em combinação com o etilsuccinato de eritromicina para uso nas crianças com otite média.

Menos de 0,1% dos pacientes tratados com sulfisoxazol tem reações tóxicas graves. Os efeitos adversos produzidos por esse fármaco assemelham-se aos observados depois da administração de outras sulfonamidas, conforme discutido adiante. Em virtude de sua solubilidade relativamente alta na urina, em comparação com a sulfadiazina, o sulfisoxazol raramente (0,2-0,3%) causa hematúria ou cristalúria. Apesar disso, os pacientes que fazem uso desse fármaco devem ingerir quantidades adequadas de água. O sulfisoxazol e todas as sulfonamidas absorvidas devem ser

Quadro 52-1

Classes das sulfonamidas

CLASSE	SULFONAMIDA	MEIA-VIDA SÉRICA (horas)
Absorvidas e excretadas rapidamente	Sulfisoxazol	5-6
	Sulfametoxazol	11
	Sulfadiazina	10
Pouco absorvidas e ativas no lúmen intestinal	Sulfassalazina	—
Aplicadas topicamente	Sulfacetamida	—
	Sulfadiazina de prata	—
Ação prolongada	Sulfadoxina	100-230

utilizados com cautela em pacientes com disfunção renal. A exemplo de todas as outras sulfonamidas, esse fármaco pode produzir reações de hipersensibilidade, algumas potencialmente fatais. Na atualidade, o sulfisoxazol é preferido às outras sulfonamidas pela maioria dos médicos quando há indicação de uma sulfonamida de rápida absorção e excreção.

Sulfametoxazol. O sulfametoxazol é um congênere próximo do sulfisoxazol; todavia, suas taxas de absorção entérica e excreção urinária são mais lentas. Esse fármaco é administrado por via oral e utilizado para tratar infecções urinárias e sistêmicas. É preciso tomar as devidas precauções para evitar a ocorrência de cristalúria causada pelo sulfametoxazol, devido à elevada porcentagem da forma acetilada relativamente insolúvel do fármaco na urina. As indicações clínicas do sulfametoxazol são as mesmas do sulfisoxazol. Nos EUA, o sulfametoxazol é comercializado apenas em combinações de doses fixas com trimetoprima.

Sulfadiazina. A sulfadiazina administrada por via oral é rapidamente absorvida pelo trato GI e as concentrações sanguíneas máximas são alcançadas em 3-6 h depois da administração de uma dose única. Depois da dose oral de 3 g, as concentrações máximas no plasma são de 50 µg/mL. Em torno de 55% do fármaco liga-se às proteínas plasmáticas a uma concentração de 100 µg/mL quando os níveis plasmáticos das proteínas estão normais. As concentrações terapêuticas são alcançadas no líquido cefalorraquidiano em 4 h após da administração de uma dose única de 60 mg/kg por via oral.

A sulfadiazina é rapidamente excretada pelo rim, tanto na forma livre quanto na acetilada; a taxa de excreção é inicialmente rápida, mas depois diminui ao longo do período de 2-3 dias. O fármaco pode ser detectado na urina em 30 min depois da ingestão oral. Em torno de 15-40% da sulfadiazina excretada encontram-se na forma acetilada. Essa forma é excretada mais rapidamente que a fração livre e a administração de álcalis acelera a depuração renal de ambas as formas porque diminui ainda mais sua reabsorção tubular.

Nos adultos e nas crianças tratados com sulfadiazina, devem ser tomadas todas as precauções para assegurar uma ingestão adequada de líquidos, de modo a obter um débito urinário de pelo menos 1.200 mL nos adultos e volumes correspondentes nas crianças. Se não for possível obter esse débito, pode-se administrar bicarbonato de sódio para reduzir o risco de cristalúria.

Sulfonamidas pouco absorvidas

Sulfassalazina. A sulfassalazina é pouco absorvida pelo trato GI e utilizada no tratamento da colite ulcerativa e enterite regional (Capítulo 47). A sulfassalazina é degradada por bactérias intestinais a sulfapiridina (uma sulfonamida ativa que é absorvida e finalmente excretada na urina) e 5-aminossalicilato (5-ASA, mesalazina; Figuras 47-2 a 47-4), que atinge altos níveis nas fezes. Enquanto a sulfapiridina é responsável pela maior parte dos efeitos tóxicos, o 5-ASA é o composto eficaz nas doenças intestinais inflamatórias. As reações tóxicas incluem anemia com corpúsculos de Heinz, hemólise aguda nos pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase e agranulocitose. Ocorrem náuseas, febre, artralgias e erupções cutâneas em até 20% dos pacientes tratados com o fármaco; a dessensibilização tem sido um tratamento eficaz. A sulfassalazina pode causar infertilidade reversível nos homens, devido às alterações das contagens e da morfologia dos espermatozoides.

Sulfonamidas para uso tópico

Sulfacetamida. A sulfacetamida é o derivado N1-acetila substituído da sulfanilamida. Sua hidrossolubilidade (1:140) é ~ 90 vezes maior que a da sulfadiazina. As soluções do sal sódico do fármaco são amplamente empregadas no tratamento das infecções oftálmicas. Embora as sulfonamidas tópicas não sejam recomendadas na maioria dos casos, em virtude da falta de eficácia e do risco alto de sensibilização, a sulfacetamida possui certas vantagens. As concentrações muito altas alcançadas no humor aquoso não são irritantes para os olhos e mostram-se eficazes contra microrganismos sensíveis. A solução do sal sódico a 30% tem pH de 7,4, enquanto as soluções sódicas das outras sulfonamidas são altamente alcalinas. O fármaco penetra nos líquidos e nos tecidos oculares em alta concentração. As reações de sensibilidade à sulfacetamida são raras, mas este fármaco não deve ser utilizado pelos pacientes com hipersensibilidade reconhecida às sulfonamidas. Ver descrição das indicações oftálmicas e dermatológicas nos Capítulos 64 e 65.

Sulfadiazina de prata. A sulfadiazina de prata inibe o crescimento *in vitro* de quase todas as bactérias e fungos patogênicos, incluindo algumas espécies resistentes às sulfonamidas. Esse composto é utilizado topicamente para reduzir a colonização microbiana e a incidência de infecções das feridas decorrentes de queimaduras. A sulfadiazina não deve ser utilizada no tratamento de infecção grave estabelecida. A prata é liberada lentamente da preparação em concentrações que são seletivamente tóxicas para os microrganismos. Entretanto, as bactérias podem desenvolver resistência à sulfadiazina de prata. Apesar da pouca absorção da prata, a concentração plasmática de sulfadiazina pode aproximar-se dos níveis terapêuticos se uma grande área de superfície estiver envolvida. As reações adversas — ardência, erupção e prurido — são pouco frequentes. A sulfadiazina de prata é considerada pela maioria das autoridades como fármaco preferido para a profilaxia das infecções das queimaduras.

Mafenida. Essa sulfonamida (α -amino-*p*-tolueno-sulfonamida) é comercializada na forma de acetato de mafenida. Quando aplicada de forma tópica, ela evita com eficácia a colonização de queimaduras por grande variedade de bactérias gram-negativas e gram-positivas. A mafenida não deve ser utilizada no tratamento de infecção profunda estabelecida. Em certas ocasiões, a superinfecção por *Candida* pode causar problemas. O creme é aplicado uma ou duas vezes ao dia sobre a pele queimada com uma espessura de 1-2 mm. Antes de cada aplicação, é necessário proceder à limpeza da ferida e à remoção dos resíduos. O tratamento é mantido até que seja possível

efetuar o enxerto de pele. A mafenida é rapidamente absorvida por via sistêmica e convertida em *para*-carboxibenzeno-sulfonamida. Os estudos de absorção do fármaco pela superfície queimada indicaram que são alcançadas concentrações plasmáticas máximas em 2-4 h. Os efeitos adversos consistem em dor intensa nos locais de aplicação, reações alérgicas e perda de líquido por evaporação da superfície da ferida porque os curativos oclusivos não são aplicados. O fármaco e seu metabólito principal inibem a anidrase carbônica e a urina torna-se alcalina. Alguns pacientes podem ter acidose metabólica com taquipneia e hiperventilação compensatórias; estes efeitos limitam a utilidade da mafenida.

Sulfonamidas de ação longa

Sulfadoxina. A sulfadoxina (N1-[5,6-dimetoxi-4-piridinil]sulfanilamida) tem meia-vida particularmente longa (7-9 dias). Esse fármaco é utilizado em combinação com pirimetamina (500 mg de sulfadoxina mais 25 mg de pirimetamina) para profilaxia e tratamento da malária causada por cepas de *Plasmodium falciparum* resistentes à mefloquina (Capítulo 49). Entretanto, em vista das reações graves e ocasionalmente fatais (inclusive síndrome de Stevens-Johnson) e do surgimento de cepas resistentes, esse fármaco tem pouca utilidade no tratamento da malária.

Tratamento com sulfonamidas

O número de distúrbios nos quais as sulfonamidas são terapeuticamente úteis e constituem os fármacos de primeira escolha diminuiu acentuadamente com o desenvolvimento dos antimicrobianos mais eficazes e com o aumento gradativo da resistência de diversas espécies de bactérias a esta classe de fármacos. Todavia, a combinação de trimetoprima e sulfametoxazol é muito utilizada.

Infecções do trato urinário. Como uma porcentagem significativa das infecções do trato urinário em muitas partes do mundo é provocada por microrganismos resistentes às sulfonamidas, estes fármacos não constituem mais o tratamento preferido para estas infecções. Os agentes preferidos incluem trimetoprima-sulfametoxazol, uma quinolona, trimetoprima, fosfomicina ou ampicilina. Todavia, o sulfisoxazol pode ser utilizado eficazmente nas áreas onde a prevalência de resistência não é elevada, ou quando o microrganismo é reconhecidamente sensível. A dose inicial habitual é de 2-4 g, seguida de 1-2 g por via oral, 4 vezes/dia, durante 5-10 dias. Os pacientes com pielonefrite aguda, febre alta e outras manifestações constitucionais graves correm risco de bacteriemia e choque e não devem ser tratados com sulfonamidas.

Nocardiose. As sulfonamidas são valiosas no tratamento de infecções causadas por espécies *Nocardia*. Foram relatados diversos casos de recuperação completa da doença depois do tratamento adequado com uma sulfonamida. O sulfisoxazol ou a sulfadiazina pode ser administrado em doses de 6-8 g/dia. As concentrações de sulfonamida no plasma devem variar de 80-160 µg/mL. Esse esquema é mantido por vários meses após o controle de todas as manifestações clínicas. A administração de sulfonamida associada a um segundo antibiótico foi recomendada, particularmente para os casos avançados e, para esse propósito, foi sugerido o uso de ampicilina, eritromicina ou estreptomicina. A resposta clínica e os resultados do antibiograma podem ser úteis à escolha do fármaco a ser acrescentado. Convém assinalar que não existem dados clínicos disponíveis demonstrando a superioridade do tratamento combinado em comparação com o

uso isolado de uma sulfonamida. A trimetoprima-sulfametoxazol também tem sido eficaz e alguns especialistas consideram essa combinação como o fármaco de escolha.

Toxoplasmose. A combinação de pirimetamina e sulfadiazina constitui o tratamento de escolha para a toxoplasmose (Montoya e cols., 2005) (Capítulo 50). A pirimetamina é administrada com uma dose de impregnação de 75 mg, seguida de 25 mg/dia por VO juntamente com sulfadiazina (1 g VO a cada 6 h) e ácido folínico (10 mg/dia por VO) durante pelo menos 3-6 semanas. Os pacientes devem ingerir pelo menos 2 L de líquido por dia para evitar a ocorrência de cristúria durante o tratamento.

Uso profilático das sulfonamidas. As sulfonamidas são tão eficazes quanto a penicilina oral para a profilaxia das infecções estreptocócicas e das recidivas da febre reumática nos indivíduos suscetíveis. Apesar da eficácia das sulfonamidas na profilaxia a longo prazo da febre reumática, estes fármacos são menos desejáveis que a penicilina para essa finalidade, devido à sua toxicidade e à possibilidade de infecção por estreptococos resistentes às sulfonamidas. Entretanto, elas devem ser utilizadas sem hesitação nos pacientes hipersensíveis à penicilina. Quando ocorrem reações adversas, elas habitualmente surgem nas primeiras oito semanas do tratamento e, depois deste período, as reações graves são raras. As contagens dos leucócitos devem ser realizadas uma vez por semana durante as primeiras oito semanas.

Reações adversas às sulfonamidas

Os efeitos adversos que ocorrem depois da administração das sulfonamidas são numerosos e variados; a incidência global destas reações é de ~ 5%.

Distúrbios do trato urinário. Embora o risco de cristúria fosse relativamente alto com as sulfonamidas mais antigas e menos solúveis, a incidência deste problema é muito baixa com o uso dos fármacos mais solúveis como o sulfisoxazol. Pacientes desidratados com a síndrome de imunodeficiência adquirida (Aids), que estavam sendo tratados com sulfadiazina para a encefalite por *Toxoplasma*, desenvolveram cristúria. A ingestão de líquido deve ser suficiente para assegurar um volume urinário diário de pelo menos 1.200 mL (em adultos). A alcalinização da urina pode ser desejável se o volume ou o pH estiverem inusitadamente baixos, visto que a solubilidade do sulfisoxazol aumenta de forma acentuada com pequenas elevações do pH.

Distúrbios do sistema hematopoiético

Anemia hemolítica aguda. O mecanismo da anemia hemolítica aguda produzida pelas sulfonamidas nem sempre é prontamente definido. Em alguns casos, pode ser um fenômeno de sensibilização, mas em outros a hemólise está relacionada com uma deficiência na atividade da glicose-6-fosfato-desidrogenase dos eritrócitos. A anemia hemolítica é rara depois do tratamento com sulfadiazina (0,05%), mas sua incidência exata depois do tratamento com sulfisoxazol é desconhecida.

Agranulocitose. A agranulocitose ocorre em ~ 0,1% dos pacientes tratados com sulfadiazina; esta complicação também pode ocorrer depois do uso de outras sulfonamidas. Embora a normalização dos níveis de granulócitos possa demorar várias semanas ou meses depois da interrupção da sulfonamida, a maioria dos pacientes recupera-se espontaneamente com as medidas de suporte.

Anemia aplástica. A supressão completa da atividade da medula óssea com anemia, granulocitopenia e trombocitopenia graves é um evento extremamente raro observado durante o tratamento com sulfonamidas. Esse tipo de anemia provavelmente resulta de um efeito mielotóxico direto e pode ser fatal. Entretanto, a supressão reversível da medula óssea é muito comum em pacientes com reserva medular limitada (p. ex., pacientes com Aids ou que fazem quimioterapia mielossupressora).

Reações de hipersensibilidade. A incidência de outras reações de hipersensibilidade às sulfonamidas é muito variável. Entre as manifestações cutaneomucosas atribuídas à sensibilização às sulfonamidas destacam-se as erupções morbiliformes, escarlatiniformes, urticariformes, erisipeloides, penfigóides, purpúricas e petequiais, além de eritema nodoso, eritema multiforme tipo Stevens-Johnson, síndrome de Behçet, dermatite esfoliativa e fotossensibilidade. Essas reações de hipersensibilidade ocorrem com mais frequência depois da primeira semana de tratamento, embora possam ocorrer mais cedo nos indivíduos previamente sensibilizados. É comum verificar-se a presença simultânea de febre, mal-estar e prurido. A incidência de efeitos adversos cutâneos é de ~ 2% com o sulfisoxazol, embora os pacientes com Aids tenham uma frequência de exantemas maior que outros grupos durante o tratamento com sulfonamidas. Depois de vários dias de tratamento com sulfonamida, pode surgir uma síndrome semelhante à doença do soro. A febre farmacogênica é uma manifestação adversa comum do tratamento com sulfonamidas e a sua incidência aproxima-se de 3% com o sulfisoxazol.

Em menos de 0,1% dos pacientes, ocorre necrose focal ou difusa do fígado, devido à toxicidade direta do fármaco ou à sensibilização do indivíduo. Em geral, esses pacientes apresentam cefaleia, náuseas, vômitos, febre, hepatomegalia, icterícia e evidências laboratoriais de disfunção hepatocelular 3-5 dias depois do início do tratamento com sulfonamidas; esta síndrome pode progredir para atrofia amarela aguda e morte.

Reações diversas. Em 1-2% dos indivíduos que fazem uso de sulfonamidas, ocorrem anorexia, náuseas e vômitos e estas manifestações provavelmente têm origem central. A administração de sulfonamidas aos recém-nascidos, particularmente prematuros, pode causar o deslocamento da bilirrubina ligada à albumina plasmática. Nos recém-nascidos, a bilirrubina livre pode depositar-se nos gânglios da base e nos núcleos subtalâmicos do cérebro, causando uma encefalopatia conhecida como icterícia nuclear. As sulfonamidas não devem ser administradas às mulheres grávidas próximo ao parto, visto que estes fármacos atravessam a placenta e são secretados no leite.

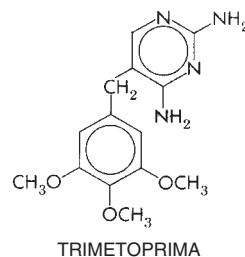
Interações medicamentosas. As interações mais importantes das sulfonamidas envolvem os anticoagulantes orais, os hipoglicemiantes do grupo das sulfonilureias e os anticonvulsivantes derivados da hidantoína. Em cada caso, as sulfonamidas podem potencializar os efeitos do outro fármaco por mecanismos que parecem envolver principalmente a inibição do metabolismo e possivelmente o deslocamento do fármaco ligado à albumina. Pode ser necessário um ajuste da dose quando se administra concomitantemente uma sulfonamida.

TRIMETOPRIMA-SULFAMETOXAZOL

A introdução da trimetoprima em combinação com sulfametoxazol representou um importante avanço no desenvolvimento de agentes antimicrobianos clinicamente eficazes e também ilustra a aplicação prática de um

princípio teórico, isto é, quando dois fármacos atuam em etapas sequenciais de determinada reação enzimática essencial às bactérias (Figura 52-2), o resultado de sua combinação é sinérgico (Hitchings, 1961). Em grande parte do mundo, a combinação da trimetoprima com o sulfametoxazol é conhecida como cotrimoxazol. Além de sua combinação com o sulfametoxazol, a trimetoprima também está disponível na forma de preparação isolada.

Química. O sulfametoxazol foi analisado anteriormente neste capítulo e sua fórmula estrutural está ilustrada na Figura 52-1. A trimetoprima, uma diaminopirimidina, inibe a diidrofolato redutase bacteriana e suas propriedades farmacológicas estão descritas no Capítulo 49.



Espectro antibacteriano. O espectro antibacteriano da trimetoprima assemelha-se ao do sulfametoxazol, embora este primeiro fármaco geralmente seja 20-100 vezes mais potente que o último. A maioria dos microrganismos gram-negativos e gram-positivos é sensível à trimetoprima, mas pode desenvolver resistência quando o fármaco é utilizado isoladamente. Em geral, o *Pseudomonas aeruginosa*, o *Bacteroides fragilis* e os enterococos são resistentes. A sensibilidade das Enterobacteriaceae à trimetoprima é significativamente variável nas diferentes regiões geográficas, devido à disseminação da resistência mediada por plasmídeos e transposons (ver Capítulo 48).

Eficácia da combinação trimetoprima-sulfametoxazol. *Chlamydia diptheriae* e *N. meningitidis* são sensíveis à trimetoprima-sulfametoxazol. Embora a maioria das cepas de *S. pneumoniae* seja sensível, houve um aumento preocupante na resistência. Em torno de 50-95% das cepas de *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *S. pyogenes*, estreptococos do grupo *viridans*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus morganii*, *Proteus rettgeri*, espécies de *Enterobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Pseudomonas pseudomallei*, *Serratia* e espécies de *Alcaligenes*. As espécies de *Klebsiella*, *Brucella abortus*, *Pasteurella haemolytica*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia enterocolitica* e *Nocardia asteroides* também são sensíveis.

Mecanismo de ação. A atividade antimicrobiana da combinação de trimetoprima e sulfametoxazol resulta de suas ações sobre duas etapas da via enzimática da síntese do ácido tetraidrofólico. A sulfonamida inibe a incorporação do PABA ao ácido fólico, enquanto a trimetoprima impede a redução do diidrofolato a tetraidrofolato (Figura 52-2). O tetraidrofolato é essencial às reações de transferência de um carbono (p. ex., a síntese de timidilato a partir do desoxiuridilato). A toxicidade seletiva aos microrganismos é obtida de duas maneiras. As células dos mamíferos utilizam folatos pré-formados fornecidos pela dieta e não sintetizam o composto. Além disso, a trimetoprima é um inibidor altamente seletivo da diidrofolato redutase dos microrganismos inferiores: é necessária uma quantidade ~ 100.000 vezes maior do fármaco para inibir a redutase humana em comparação com a enzima bacteriana. Essa seletividade relativa é de suma importância, visto que essa função enzimática é fundamental em todas as espécies.

A interação sinérgica entre a sulfonamida e a trimetoprima é previsível com base nos seus respectivos mecanismos de ação. Existe uma relação ótima entre as concentrações dos dois agentes para obter o sinergismo, que é igual à relação entre as concentrações inibitórias mínimas dos fármacos quando atuam independentemente. Embora essa relação varie entre as diferentes bactérias, a mais eficaz para o maior número de microrganismos é de 20 partes de sulfametoxazol para 1 parte de trimetoprima. Por conseguinte, a combinação é formulada para obter uma concentração de sulfametoxazol *in vivo* 20 vezes maior que a da trimetoprima. As propriedades farmacológicas da sulfonamida escolhida para a combinação com trimetoprima são críticas, visto que é desejável obter uma relativa constância nas concentrações de ambos os compostos no corpo.

Resistência bacteriana. A resistência bacteriana à trimetoprima-sulfametoxazol é um problema que se espalha rapidamente, embora seja menor que a observada com cada um dos agentes isoladamente. Com frequência, a resistência deve-se à aquisição de um plasmídeo que codifica uma diidrofolato redutase alterada. De acordo com um estudo, a resistência à trimetoprima-sulfametoxazol ocorre em quase 30% das cepas de *E. coli* isoladas da urina (Olson e cols., 2009).

Absorção, distribuição e excreção. Os perfis farmacocinéticos do sulfametoxazol e da trimetoprima são muito semelhantes, embora não sejam idênticos, permitindo alcançar a razão constante de 20:1 entre suas concentrações no sangue e nos tecidos. A razão detectada no sangue geralmente é > 20:1, enquanto nos tecidos frequentemente é menor. Depois de uma dose oral única da combinação, a trimetoprima é absorvida mais rapidamente que o sulfametoxazol. A administração concomitante dos fármacos parece retardar a absorção do sulfametoxazol. Em geral, são obtidas concentrações sanguíneas máximas de trimetoprima em 2 h na maioria dos pacientes, enquanto as concentrações máximas de sulfametoxazol são alcançadas em 4 h depois de uma única dose oral. As meias-vidas da trimetoprima e do sulfametoxazol são de ~ 11 e 10 h, respectivamente.

Quando são administrados 800 mg de sulfametoxazol com 160 mg de trimetoprima (razão convencional de 5:1) 2 vezes/dia, as concentrações máximas dos fármacos no plasma são de ~ 40 e 2 µg/mL, isto é, a razão ideal. As concentrações máximas são semelhantes (46 e 3,4 µg/mL) depois da infusão intravenosa de 800 mg de sulfametoxazol e 160 mg de trimetoprima durante um período de 1 hora.

A trimetoprima distribui-se e concentra-se rapidamente nos tecidos e ~ 40% ficam ligados às proteínas plasmáticas na presença de sulfametoxazol. O volume de distribuição da trimetoprima é quase 9 vezes maior que o do sulfametoxazol. O fármaco penetra facilmente no líquido cerebrospinal e no escarro. Além disso, os dois componentes dessa combinação são encontrados em altas concentrações na bile. Em torno de 65% do sulfametoxazol estão ligados às proteínas plasmáticas.

Em torno de 60% da trimetoprima e 25-50% do sulfametoxazol administrados são excretados na urina em 24 h. Dois terços da sulfonamida não são conjugados. Os metabólitos da trimetoprima também são excretados. Nos pacientes com uremia, as taxas de excreção e as concentrações urinárias dos dois compostos estão significativamente reduzidas.

Indicações terapêuticas

Infecções do trato urinário. O tratamento de infecções do trato urinário (ITUs) inferiores simples com trimetoprima-sulfametoxazol geralmente é muito eficaz quando as bactérias são sensíveis. Estudos demonstraram que essa combinação produziu efeito terapêutico mais favorável que seus componentes administrados separadamente,

quando os microrganismos infectantes faziam parte da família das Enterobacteriaceae. O esquema de dose única (320 mg de trimetoprima mais 1.600 mg de sulfametoxazol para adultos) tem sido ocasionalmente eficaz para o tratamento das ITUs não complicadas, mas o tratamento por no mínimo três dias provavelmente é mais eficaz (Fihn, 2003; Zinner e Mayer, 2005).

A combinação parece ser particularmente eficaz nas infecções crônicas e recidivantes do trato urinário. Doses pequenas (200 mg de sulfametoxazol com 40 mg de trimetoprima por dia e depois das relações sexuais, ou doses 2-4 vezes maiores que esta administradas uma ou duas vezes por semana) reduzem eficazmente a incidência das infecções urinárias recidivantes das mulheres. Esse efeito pode estar relacionado com a presença de concentrações terapêuticas de trimetoprima nas secreções vaginais. As Enterobacteriaceae que circundam o orifício uretral podem ser eliminadas ou o seu número acentuadamente reduzido, diminuindo assim a probabilidade de reinfecção ascendente. A trimetoprima também é encontrada em concentrações terapêuticas nas secreções prostáticas e sua combinação com sulfametoxazol geralmente é eficaz no tratamento da prostatite bacteriana.

Infecções bacterianas do trato respiratório. A combinação de trimetoprima-sulfametoxazol é eficaz para as exacerbações agudas da bronquite crônica. A administração de 800-1.200 mg de sulfametoxazol com 160-240 mg de trimetoprima 2 vezes/dia parece ser eficaz para reduzir a febre, a purulência e o volume de escarro, bem como a contagem de bactérias no escarro. Essa combinação *não* deve ser utilizada para tratar faringite estreptocócica, porque ela não erradica o microrganismo. A trimetoprima-sulfametoxazol é eficaz para o tratamento da otite média aguda das crianças e da sinusite maxilar aguda dos adultos causadas por cepas sensíveis de *H. influenzae* e *S. pneumoniae*.

Infecções GIs. Essa combinação é uma alternativa para as fluoroquinolonas no tratamento da *shigelose*, visto que muitas cepas do agente etiológico são atualmente resistentes à ampicilina; contudo, a resistência à trimetoprima-sulfametoxazol é cada vez mais comum. Essa combinação também é a segunda opção (o esquema preferido é de ceftriaxona ou uma fluoroquinolona) para a febre tifoide, mas a resistência é um problema crescente. Nos adultos, a trimetoprima-sulfametoxazol parece ser eficaz quando se administram as doses de 800 mg de sulfametoxazol e 160 mg de trimetoprima a cada 12 h durante 15 dias. O mesmo esquema tem sido usado por cinco dias para tratar a diarreia do viajante.

A trimetoprima-sulfametoxazol parece ser eficaz no tratamento dos portadores de cepas sensíveis de *Salmonella typhi* e outras espécies *Salmonella*. Um esquema proposto consiste na administração de 800 mg de sulfametoxazol com 160 mg de trimetoprima 2 vezes/dia durante três meses; contudo, existem casos descritos de falência deste esquema. A presença de doença crônica da vesícula biliar pode estar associada à incidência mais alta de incapacidade de erradicar o estado de portador. A diarreia aguda causada por cepas sensíveis de *E. coli* enteropatogênica pode ser tratada ou evitada com trimetoprima, ou com a combinação da trimetoprima com sulfametoxazol (Hill e cols., 2006). Entretanto, o tratamento antibiótico (com trimetoprima-sulfametoxazol ou uma cefalosporina) da doença diarreica causada por *E. coli* O157:H7 entero-hemorrágica pode aumentar o risco de síndrome hemolítico-urêmica, talvez porque aumente a liberação da toxina Shiga pelas bactérias (Wong e cols., 2000).

Infecção por *Pneumocystis jiroveci*. O tratamento com doses altas (15-20 mg/kg/dia de trimetoprima e 75-100 mg/kg/dia de sulfametoxazol, em 3 ou 4 doses fracionadas) é eficaz nessa infecção grave dos pacientes com Aids (Thomas e Limper, 2004). Essa combinação

é mais favorável que a pentamidina para o tratamento dessa doença. Os corticoides coadjuvantes devem ser administrados no início do tratamento anti-*Pneumocystis* dos pacientes com $PO_2 < 70$ mmHg ou gradiente alveoloarterial > 35 mmHg (Centers for Disease Control and Prevention, 2009). Entretanto, a incidência dos efeitos colaterais é alta com esses dois esquemas. A profilaxia com 800 mg de sulfametoxazol e 160 mg de trimetoprima administrados 1 vez/dia ou 3 vezes por semana consegue evitar a pneumonia causada por esse microrganismo nos pacientes com Aids (Centers for Disease Control and Prevention, 2009). As reações adversas são menos comuns quando utilizadas doses profiláticas menores de trimetoprima-sulfametoxazol. As reações mais comuns são erupções, febre, leucopenia e hepatite.

Profilaxia para pacientes neutropênicos. Diversos estudos demonstraram a eficácia do tratamento com doses baixas (150 mg/m² de superfície corporal de trimetoprima e 750 mg/m² de superfície corporal de sulfametoxazol) para evitar infecção por *P. jiroveci*. Além disso, foi observada proteção significativa contra a sepse causada por bactérias gram-negativas quando administrados 800 mg de sulfametoxazol e 160 mg de trimetoprima 2 vezes/dia aos pacientes gravemente neutropênicos. O aparecimento de bactérias resistentes pode limitar a utilidade profilática da trimetoprima-sulfametoxazol (Hughes e cols., 2002).

Infecções diversas. As infecções causadas por *Nocardia* têm sido tratadas com sucesso pela combinação de trimetoprima-sulfametoxazol, mas também existem casos descritos de falência terapêutica. Mesmo que a combinação de doxiciclina e estreptomicina ou *gentamicina* seja atualmente considerada como tratamento de escolha para a brucelose, a trimetoprima-sulfametoxazol pode ser um substituto eficaz para a combinação de doxiciclina. A trimetoprima-sulfametoxazol também tem sido utilizada com sucesso no tratamento da doença de Whipple, na infecção por *Stenotrophomonas maltophilia* e na infecção pelos parasitos intestinais *Cyclospora* e *Isospora*. A granulomatose de Wegener pode responder, dependendo do estágio da doença.

Efeitos adversos. Não há evidências de que a trimetoprima-sulfametoxazol administrada nas doses recomendadas possa induzir deficiência de folato nos indivíduos normais. Entretanto, a margem entre as toxicidades bacteriana e humana pode ser relativamente exígua quando as células do paciente apresentam deficiência de folato. Nessas circunstâncias, a combinação de trimetoprima-sulfametoxazol pode causar ou precipitar megaloblastose, leucopenia ou trombocitopenia. No uso rotineiro, essa combinação parece produzir pouca toxicidade. Em torno de 75% dos efeitos adversos afetam a pele. Entretanto, foi relatado que a trimetoprima-sulfametoxazol causou até 3 vezes mais reações dermatológicas que o sulfisoxazol administrado isoladamente (5,9% versus 1,7%).

A dermatite esfoliativa, a síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) são raras e ocorrem principalmente nos indivíduos idosos. Náuseas e vômitos constituem as principais reações GI, enquanto raramente ocorre diarreia. Glossite e estomatite são relativamente comuns. Existem casos descritos de icterícia branda e transitória, que parece estar associada às anormalidades histológicas típicas da hepatite colestática alérgica. As reações referidas ao SNC incluem cefaleia, depressão e alucinações, isto é, manifestações reconhecidamente produzidas pelas sulfonamidas. As reações hematológicas, além das que já foram

mencionadas, consistem em vários tipos de anemia (inclusive aplásica, hemolítica e macrocítica), distúrbios da coagulação, granulocitopenia, agranulocitose, púrpura, púrpura de Henoch-Schönlein e sulfemoglobinemia. Nos pacientes com doença renal, o uso de trimetoprima-sulfametoxazol pode ser seguido de disfunção renal irreversível, mas também foram detectadas reduções da depuração de creatinina dos pacientes com função renal normal.

Os pacientes com Aids comumente têm reações de hipersensibilidade (erupções, neutropenia, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Sweet e infiltrados pulmonares) quando usam a combinação de trimetoprima-sulfametoxazol. É possível continuar o tratamento desses pacientes depois da dessensibilização oral rápida (Gluckstein e Ruskin, 1995).

AS QUINOLONAS

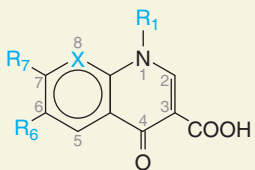
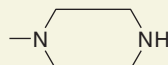
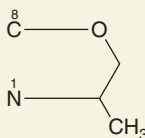
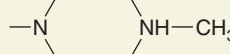
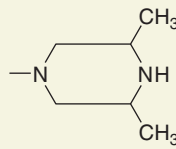
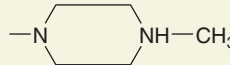
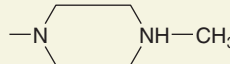
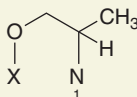
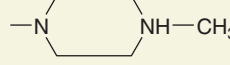
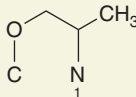
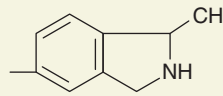
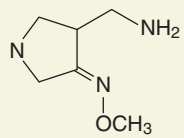
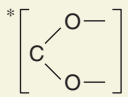
A primeira quinolona, o ácido *nalidixico*, foi isolado como subproduto da síntese da *cloroquina* e foi disponibilizada para o tratamento das infecções do trato urinário. A introdução das 4-quinolonas fluoradas, como ciprofloxacino, *moxifloxacino* e representou um avanço terapêutico particularmente importante. Esses fármacos têm ampla atividade antimicrobiana e mostram-se eficazes depois da administração oral para o tratamento de grande variedade de doenças infecciosas (Quadro 52-2) (Hooper, 2005a). Entretanto, efeitos colaterais raros e potencialmente fatais levaram à retirada do mercado americano do lomefloxacino e esparfloxacino (fototoxicidade, prolongamento do QTc), gatiploxacino (hipoglicemia) do temofloxacino (anemia hemolítica imune), do trovafloxacino (hepatotoxicidade), do grepafloxacino (cardiotoxicidade) e do clinafloxacino (fototoxicidade). Em todos esses casos, os efeitos colaterais foram detectados por estudos de vigilância pós-comercialização (Sheehan e Chew, 2003).

Química. Os compostos atualmente disponíveis para uso clínico nos EUA consistem em quinolonas que contêm uma molécula de ácido carboxílico na posição 3 do anel primário. Muitas das fluoroquinolonas mais recentes também contêm um substituinte flúor na posição 6 e uma molécula de piperazina na posição 7 (Quadro 52-2).

Mecanismo de ação. Os antibióticos quinolônicos têm como alvo a DNA-girase e a topoisomerase IV bacterianas (Hooper, 2005a). Para muitas bactérias gram-positivas (como *S. aureus*), a topoisomerase IV é a atividade principal inibida pelas quinolonas. Em contraste, para muitas bactérias gram-negativas (como *E. coli*), o principal alvo das quinolonas é a DNA-girase (Alovero e cols., 2000; Hooper, 2005a). Os filamentos individuais do DNA de dupla-hélice devem ser separados para permitir a replicação ou a transcrição do DNA. Entretanto, qualquer coisa que separe os filamentos resulta em “superenrolamento” ou superespiralamento positivo excessivo do DNA em frente ao ponto de separação. Para superar esse obstáculo mecânico, a enzima bacteriana DNA-girase é responsável pela introdução contínua de superespirais negativas no DNA por uma reação dependente de ATP,

Quadro 52-2

Fórmulas estruturais de algumas quinolonas e fluoroquinolonas

				
CONGÊNERE	R ₁	R ₆	R ₇	X
Ácido nalidíxico	—C ₂ H ₅	—H	—CH ₃	—N—
Cinoxacino (<i>N substitui C2</i>)	—C ₂ H ₅	(Ligado ao anel dioxolo)*		—CH—
Norfloxacino	—C ₂ H ₅	—F		—CH—
Ciprofloxacino		—F		—CH—
Ofloxacino		—F		—CH—
Esparfloxacino (—NH ₂ em C5)		—F		
Fleroxacino	—CH ₂ —CH ₂ —F	—F		
Perfloxacino	—C ₂ H ₅	—F		—CH—
Levofloxacino		—F		
Garenoxacino		—H		
Gemifloxacino		—F		—N—
* 				

que requer a ruptura dos dois filamentos de DNA para permitir a passagem de um segmento de DNA por essa ruptura, que é posteriormente selada.

A DNA-girase de *E. coli* é constituída de duas subunidades A de 105.000 Da e duas subunidades B de 95.000 Da codificadas pelos

genes *gyrA* e *gyrB*, respectivamente. As subunidades A, que desempenham a função de corte dos filamentos pela girase, constituem o local de ação das quinolonas (Figura 52-3). Esses fármacos inibem o superespiralamento do DNA mediado pela girase em concentrações que se correlacionam adequadamente com as necessárias para inibir o crescimento bacteriano (0,1-10 µg/mL). As mutações do gene que

codificam o polipeptídeo da subunidade A podem conferir resistência a esses fármacos (Hooper, 2005a).

A topoisomerase IV também é constituída de quatro subunidades codificadas pelos genes *parC* e *parE* da *E. coli* (Hooper, 2005a). A topoisomerase IV separa moléculas geradas de DNA interligadas (concatenadas), que são os produtos da replicação do DNA. As células eucarióticas não contêm DNA-girase, mas possuem um tipo conceitual e mecanisticamente semelhante de topoisomerase tipo II, que remove os superespirais do DNA para evitar seu emaranhado durante a replicação. Essa enzima é o alvo dos fármacos antineoplásicos (Capítulos 60 e 61). As quinolonas inibem apenas a topoisomerase tipo II das células eucarióticas em concentrações muito mais altas (100-1.000 µg/mL) que as necessárias para inibir a DNA-girase bacteriana (Mitscher e Ma, 2003).

Espectro antibacteriano. As fluoroquinolonas são agentes bactericidas potentes contra *E. coli* e várias espécies de *Salmonella*, *Shigella*, *Enterobacter*, *Campylobacter* e *Neisseria* (Hooper, 2005a). As CIMs das fluoroquinolonas para 90% dessas cepas (CIM₉₀) geralmente são < 0,2 µg/mL. O ciprofloxacino é mais ativo que o norfloxacino contra *P. aeruginosa*; os valores da CIM₉₀ variam de 0,5-6 µg/mL. As fluoroquinolonas também exibem boa atividade contra os estafilococos, mas não contra as cepas resistentes à metilicina (CIM₉₀ = 0,1-2 µg/mL).

A atividade contra estreptococos limita-se a um subgrupo de quinolonas, incluindo levofloxacino, gatifloxacino e moxifloxacino (Hooper, 2005a). Várias bactérias intracelulares são inibidas pelas fluoroquinolonas em concentrações que podem ser alcançadas no plasma; isto inclui as espécies *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Legionella*, *Brucella* e *Mycobacterium* (incluindo *Mycobacterium tuberculosis*) (American Thoracic Society, 2003). O ciprofloxacino, o ofloxacino e o pefloxacino apresentam valores de CIM₉₀ de 0,5-3 µg/mL para *M. fortuitum*, *M. kansasii* e *M. tuberculosis*; o ofloxacino e o pefloxacino (não disponível nos EUA) são ativos nos modelos animais de hanseníase (Hooper, 2000a). Todavia, a experiência clínica com esses patógenos ainda é limitada.

Várias fluoroquinolonas, inclusive garenoxacino (não disponível nos EUA) e gemifloxacino, são ativas contra bactérias anaeróbias (Medical Letter, 2000, 2004).

O desenvolvimento de resistência às quinolonas pode ocorrer durante o tratamento em consequência de mutações nos genes cromossômicos bacterianos que codificam a DNA-girase ou a topoisomerase IV, ou devido ao transporte ativo do fármaco para fora da bactéria (Oethinger e cols., 2000). Nas bactérias, não foi identificada qualquer atividade de modificação ou inativação das quinolonas (Gold e Moellering, 1996). A resistência aumentou depois da introdução das fluoroquinolonas, particularmente da *Pseudomonas*

e dos estafilococos. Resistência crescente às fluoroquinolonas também foi detectada no *C. jejuni*, nas salmonelas, na *N. gonorrhoeae* e no *S. pneumoniae*.

Conforme descrito no Capítulo 48, os parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos dos antimicrobianos são importantes para evitar a seleção e a disseminação das cepas resistentes e levaram à descrição das concentrações que impedem mutações, que são as concentrações mínimas dos antimicrobianos capazes de evitar a seleção de bactérias resistentes presentes nos inóculos bacterianos volumosos. Os β-lactâmicos são antibióticos dependentes do tempo sem efeitos pós-antibióticos significativos, resultando na erradicação das bactérias quando as concentrações séricas livres destes fármacos são maiores que as CIMs para os patógenos infectantes em ≥ 40-50% do intervalo entre as doses. Por outro lado, as fluoroquinolonas são dependentes do tempo e da concentração, resultando na erradicação bacteriana quando a razão entre CIM e a área sob a curva da concentração da fração sérica livre excede 25-30. Uma preparação de liberação prolongada do ciprofloxacino exemplifica esse princípio.

Absorção, destino e excreção. As quinolonas são bem absorvidas depois da administração oral e distribuem-se amplamente pelos tecidos do corpo. Os níveis séricos máximos das fluoroquinolonas são alcançados em 1-3 h depois de uma dose oral de 400 mg e os níveis máximos variam de 1,1 µg/mL para o esparfloxacino a 6,4 µg/mL para o levofloxacino. Níveis séricos relativamente baixos são alcançados com o norfloxacino e isto limita sua utilidade no tratamento das infecções urinárias. Os alimentos não reduzem a absorção oral, mas podem prolongar o intervalo até alcançar as concentrações séricas máximas. Nos adultos, as doses orais são de 200-400 mg a cada 12 h para o ofloxacino, 400 mg a cada 12 h para o norfloxacino e o pefloxacino e 250-750 mg a cada 12 h para o ciprofloxacino. A biodisponibilidade das fluoroquinolonas é > 50% com todos os fármacos e > 95% com vários deles. A meia-vida sérica varia de 3-5 h para o norfloxacino e o ciprofloxacino. O volume de distribuição das quinolonas é grande e suas concentrações na urina, nos rins, nos pulmões, na próstata, nas fezes, na bile e nos macrófagos e nos neutrófilos são maiores que os níveis séricos. As concentrações das quinolonas no líquido cefalorraquiano, nos ossos e no líquido prostático são menores que os níveis séricos. Os níveis do pefloxacino e do ofloxacino no líquido ascítico ficam próximos das concentrações séricas, enquanto o ciprofloxacino, o ofloxacino e o pefloxacino foram detectados no leite humano.

A maioria das quinolonas é eliminada predominantemente pelos rins e suas doses devem ser ajustadas quando há insuficiência renal. As exceções são o pefloxacino e o moxifloxacino, que são metabolizados predominantemente pelo fígado e não devem ser

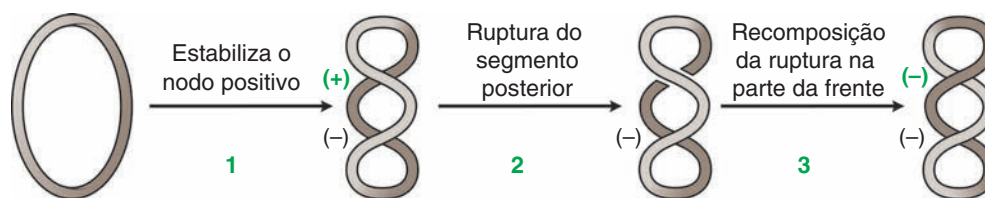


Figura 52-3 Modelo de formação dos superespirais de DNA negativo pela DNA-girase. A enzima liga-se a dois segmentos do DNA (1) e forma um nodo de super-hélice positiva (+). Em seguida, a enzima produz uma ruptura da hélice dupla do DNA e passa o segmento frontal pela falha (2). A seguir, a falha é liberada (3) e forma uma superespiral negativa (-). As quinolonas inibem as atividades de corte e fechamento da girase e, em concentrações mais altas, bloqueiam a atividade de desconcatenação da topoisomerase IV. Segundo Cozzarelli NR. *DNA gyrase and the supercoiling of DNA*. Science, 1980, 207:953-960. Reproduzida com autorização da AAAS.

utilizados em pacientes com insuficiência hepática. Nenhum desses antibióticos é removido eficientemente pela diálise peritoneal ou hemodiálise.

Usos terapêuticos

Infecções do trato urinário. O ácido nalidíxico é útil apenas para ITUs causadas por microrganismos sensíveis. As fluoroquinolonas são significativamente mais potentes e apresentam um espectro de atividade antimicrobiana muito mais amplo. O norfloxacin foi aprovado para uso nos EUA apenas para tratamento das infecções do trato urinário. Os estudos clínicos comparativos realizados indicaram que as fluoroquinolonas sejam mais eficazes que a combinação de trimetoprima-sulfametoxazol no tratamento das UTIs (Hooper, 2005b). O ciprofloxacino XR foi aprovado pelo FDA apenas para o tratamento dessas infecções.

Prostatite. O norfloxacin, o ciprofloxacino e o ofloxacino foram eficazes em estudos clínicos não controlados para o tratamento da prostatite causada por bactérias sensíveis. As fluoroquinolonas administradas durante 4-6 semanas parecem ser eficazes nos pacientes que não responderam à trimetoprima-sulfametoxazol.

Doenças sexualmente transmissíveis. As quinolonas estão contraindicadas durante a gravidez. As fluoroquinolonas são inativas contra *Treponema pallidum*, mas demonstraram atividade *in vitro* contra *C. trachomatis* e *H. ducreyi*. Na uretrite/cervicite por clamídias, o esquema de sete dias de ofloxacino é uma alternativa para o tratamento de sete dias com doxiciclina, ou com dose única de azitromicina; as outras quinolonas disponíveis não se mostraram confiáveis quanto à sua eficácia. A administração de uma dose oral única de uma fluoroquinolona, como o ofloxacino ou o ciprofloxacino, constitui um tratamento eficaz para cepas sensíveis de *N. gonorrhoeae*, mas a resistência crescente às fluoroquinolonas fez com que a ceftriaxona se tornasse o antibiótico preferido para esta infecção (Newman e cols., 2004). O cancroide (infecção por *H. ducreyi*) pode ser tratado com ciprofloxacino administrado durante três dias.

Infecções gastrintestinais e abdominais. Para o tratamento da diarreia do viajante (frequentemente causada por *E. coli* enterotoxigênica), as quinolonas são tão eficazes quanto a trimetoprima-sulfametoxazol, reduzindo a duração da diarreia em 1-3 dias (Hill e cols., 2006). O norfloxacin, o ciprofloxacino e o ofloxacino administrados durante cinco dias têm sido eficazes no tratamento de pacientes com shigelose e, em muitos casos, mesmo os esquemas mais breves são eficazes. O tratamento com ciprofloxacino e ofloxacino cura a maioria dos pacientes com febre entérica causada por *S. typhi*, bem como a maioria dos pacientes com Aids que apresentam infecções bacterêmicas não tifóideas, além de eliminar o estado de portador fecal crônico. A shigelose é tratada eficazmente com ciprofloxacino ou azitromicina. A capacidade das quinolonas de induzir *in vitro* o gene *stx2* da toxina Shiga (a causa da síndrome hemolítico-urêmica) da *E. coli* sugere que estes fármacos não devam ser utilizados para tratar infecções por *E. coli* produtora de toxina Shiga (Miedouge e cols., 2000). O ciprofloxacino e o ofloxacino têm sido menos eficazes no tratamento dos episódios de peritonite que ocorrem nos pacientes submetidos à diálise peritoneal ambulatorial crônica, provavelmente devido às CIMs mais altas destes fármacos para os estafilococos coagulase-negativos, que constituem uma causa comum de peritonite nesse contexto.

Infecções do trato respiratório. A principal limitação ao uso das quinolonas no tratamento da pneumonia adquirida na comunidade e da bronquite tem sido as atividades fracas *in vitro* do ciprofloxacino, do ofloxacino e do norfloxacin contra *S. pneumoniae* e bactérias anaeróbias. Entretanto, as fluoroquinolonas mais novas como o

gatifloxacino (disponível nos EUA apenas para uso oftálmico) e o moxifloxacino têm atividades excelentes contra *S. pneumoniae*. As fluoroquinolonas exibem atividade *in vitro* contra os demais patógenos respiratórios comumente identificados, incluindo *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *S. aureus*, *M. pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* e *Legionella pneumophila*. O antibiótico de escolha para *L. pneumophila* consiste em fluoroquinolona (ciprofloxacino ou levofloxacino) ou azitromicina (Edelstein & Cianciotto, 2005). As fluoroquinolonas têm sido muito eficazes para erradicar *H. influenzae* e *M. catarrhalis* do escarro. As exacerbações respiratórias leves a moderadas causadas por *P. aeruginosa* nos pacientes com fibrose cística melhoraram com o tratamento com fluoroquinolonas orais. Dados clínicos recentes demonstraram um papel bem definido das novas fluoroquinolonas utilizadas isoladamente no tratamento da pneumonia adquirida na comunidade (Hooper, 2005b). Entretanto, a sensibilidade do *S. pneumoniae* às fluoroquinolonas parece estar diminuindo (Chen e cols., 1999; Wortmann e Bennett, 1999).

Infecções dos ossos, das articulações e dos tecidos moles. O tratamento da osteomielite crônica requer administração prolongada (semanas a meses) de antibióticos ativos contra *S. aureus* e bastonetes gram-negativos. As fluoroquinolonas, em virtude de sua administração oral e de seu espectro antibacteriano apropriado contra essas infecções, podem ser utilizadas adequadamente em alguns casos; as doses recomendadas são de 500 mg a cada 12 h ou, nos casos graves, 750 mg 2 vezes/dia. As infecções ósseas e articulares podem necessitar de tratamento durante 4-6 semanas ou mais. As doses devem ser reduzidas nos pacientes com disfunção renal grave. A cura clínica foi obtida em até 75% dos casos de osteomielite crônica na qual predominavam bastonetes gram-negativos (Hooper, 2005b). A falência terapêutica foi associada ao desenvolvimento de resistência do *S. aureus*, da *P. aeruginosa* e da *Serratia marcescens*. Nas infecções dos pés diabéticos, que são comumente causadas por uma combinação de bactérias como bastonetes gram-negativos, anaeróbios, estreptococos e estafilococos, as fluoroquinolonas combinadas com um antibiótico dotado de atividade antianaeróbica constituem uma escolha razoável.

Outras infecções. O ciprofloxacino tem sido amplamente utilizado como profilaxia do antraz e estudos demonstraram que também é eficaz no tratamento da tularemia (Chocarro e cols., 2000; Swartz, 2001). As quinolonas podem ser utilizadas como parte dos esquemas de poliquimioterapia para o tratamento da tuberculose resistente a múltiplos fármacos, bem como para o tratamento das micobacterioses atípicas e das infecções causadas pelo complexo *Mycobacterium avium* nos pacientes com Aids (Capítulo 56). Quando foram utilizadas profilaticamente nos pacientes neutropênicos, as quinolonas reduziram a incidência da bacteriemia gram-negativa (Hughes e cols., 2002).

Efeitos adversos. Em geral, as quinolonas e as fluoroquinolonas são bem toleradas (Mandell, 2003). As reações adversas mais comuns referem-se ao trato GI com 3-17% dos pacientes queixando-se principalmente de náuseas brandas, vômitos e/ou desconforto abdominal. O ciprofloxacino é a causa mais comum de colite causada por *C. difficile*. O gatifloxacino foi associado à hipoglicemia e à hiperglicemia em pacientes idosos (Park-Wyllie e cols., 2006). Em 0,9-11% dos pacientes, foram observados efeitos colaterais referidos ao SNC, consistindo principalmente em cefaleia branda e tontura. Raramente, ocorreram alucinações, delírio e convulsões, sobretudo nos pacientes que também utilizavam teofilina ou um anti-inflamatório não

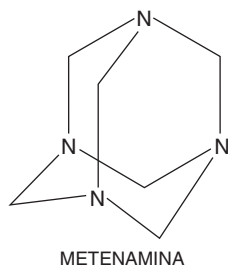
esteroide. O ciprofloxacino e o pefloxacino inibem o metabolismo da teofilina e podem ocorrer efeitos tóxicos em consequência das concentrações elevadas da metilxantina (Schwartz e cols., 1988). Os anti-inflamatórios não esteroides podem aumentar o deslocamento do ácido γ -aminobutírico (GABA) de seus receptores pelas quinolonas (Halliwell e cols., 1993). Além disso, podem ocorrer erupções cutâneas, incluindo-se reações de fotossensibilidade. A ruptura ou a tendinite do tendão do calcâneo é um efeito adverso bem descrito, principalmente nos indivíduos com idade > 60 anos, nos pacientes que estão sendo tratados com corticoides e nos receptores de órgãos sólidos (Mandell, 2003). Todos esses fármacos podem causar artropatia em várias espécies de animais imaturos. Tradicionalmente, o uso de quinolonas tem sido contraindicado para crianças por essa razão. Entretanto, as crianças com fibrose cística tratadas com ciprofloxacino, norfloxacino e ácido nalidixico apresentaram poucos sintomas articulares reversíveis (Burkhardt e cols., 1997; Sabharwal & Marchant, 2006). Por conseguinte, em alguns casos, os benefícios podem superar os riscos do tratamento das crianças com quinolonas. O ciprofloxacino não deve ser administrado a gestantes.

Raramente, ocorrem leucopenia, eosinofilia e elevações discretas das transaminases séricas. Foi observado prolongamento do intervalo QT_c (intervalo QT corrigido com base na frequência cardíaca) com o esparfloxacino e, em menor grau, com o gatifloxacino e o moxifloxacino. As quinolonas provavelmente devem ser utilizadas apenas com cautela nos pacientes tratados com arrítmicos das classes III (amiodarona) e IA (quinidina, procainamida) (Capítulo 29).

ANTISSÉPTICOS E ANALGÉSICOS PARA O TRATAMENTO DAS INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO

Os antissépticos do trato urinário concentram-se nos túbulos renais, onde inibem o crescimento de muitas espécies. Esses fármacos não podem ser utilizados no tratamento das infecções sistêmicas, visto que não alcançam concentrações eficazes no plasma com o uso de doses seguras; entretanto, eles podem ser administrados por via oral para tratar infecções do trato urinário. Além disso, são obtidas concentrações antibacterianas efetivas na pelve renal e na bexiga. O tratamento com esses fármacos pode ser entendido como uma modalidade de aplicação tópica: os níveis terapêuticos adequados são alcançados apenas nos rins e na bexiga, com as raras exceções mencionadas adiante (Hooper, 2005b).

Metenamina. A metenamina é um antisséptico das vias urinárias e um pró-fármaco, cuja atividade decorre de sua capacidade de gerar formaldeído.



Química. A metenamina é a hexametenotetramina (hexametilena-mina). Esse composto decompõe-se na água e produz formaldeído, de acordo com a seguinte reação:



No pH de 7,4, quase não ocorre decomposição; a produção de formaldeído é de 6% da quantidade teórica no pH de 6 e de 20% no pH de 5. Por conseguinte, a acidificação da urina favorece a produção do formaldeído e a ação antibacteriana dependente deste composto. A reação de decomposição é muito lenta e são necessárias 3 h para atingir o total de 90%.

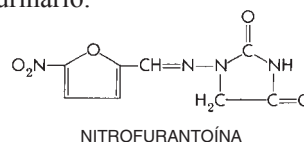
Atividade antimicrobiana. Quase todas as bactérias são sensíveis ao formaldeído livre em concentrações de ~ 20 µg/mL. Os microrganismos que decompõem a ureia (p. ex., espécies *Proteus*) tendem a elevar o pH da urina e, portanto, a inibir a liberação de formaldeído. Os microrganismos não desenvolvem resistência ao formaldeído.

Farmacologia e toxicologia. A metenamina é absorvida por via oral, mas 10-30% sofrem decomposição no suco gástrico, a não ser que o fármaco seja protegido por revestimento entérico. Devido à produção de amônia, a metenamina está contraindicada na insuficiência hepática. A excreção do fármaco na urina é semiquantitativa. Quando o pH da urina é de 6 e o volume urinário diário atinge 1.000-1.500 mL, a administração de uma dose diária de 2 g produz uma concentração de 18-60 µg/mL de formaldeído; este nível é maior que a CIM da maioria dos patógenos das vias urinárias. Vários ácidos pouco metabolizados podem ser usados para acidificar a urina. Isoladamente, o pH baixo é bacteriostático, de modo que a acidificação desempenha dupla função. Os compostos comumente utilizados são os ácidos mandélico e hipúrico.

O uso de doses ≥ 500 mg 4 vezes/dia, mesmo com comprimidos de revestimento entérico, frequentemente causa desconforto GI. Podem ocorrer micções dolorosas e frequentes, albuminúria, hematuria e erupções depois da administração de doses de 4-8 g/dia durante um período de mais de 3-4 semanas. Quando a urina torna-se estéril, devem-se reduzir as doses. Como a metenamina sistêmica tem pouca toxicidade nas doses empregadas habitualmente, a insuficiência renal não é uma contraindicação ao seu uso isolado, mas os ácidos administrados concomitantemente podem ser prejudiciais; o mandelato de metenamina está contraindicado quando há insuficiência renal. Pode ocorrer cristalúria devida ao mandelato. A metenamina combina-se com o sulfametizol e talvez com outras sulfonamidas na urina, resultando em antagonismo mútuo; por esta razão, esses fármacos não devem ser administrados simultaneamente.

Indicações terapêuticas e estado atual. A metenamina não é um dos fármacos principais utilizados no tratamento das infecções agudas do trato urinário, mas é valiosa para o tratamento supressivo crônico (Fihn, 2003). Esse fármaco é mais útil quando o agente etiológico é *E. coli*, mas geralmente consegue suprimir os microrganismos gram-negativos comuns e, com frequência, *S. aureus* e *S. epidermidis*. Em geral, *Enterobacter aerogenes* e *Proteus vulgaris* são resistentes. As bactérias que degradam a ureia (principalmente *Proteus*) dificultam o controle do pH urinário. O médico deve empenhar-se para manter o pH abaixo de 5,5.

Nitrofurantoína. A nitrofurantoína é um nitrofurano sintético utilizado na profilaxia e no tratamento das infecções do trato urinário.



Atividade antimicrobiana. As enzimas capazes de reduzir a nitrofurantoína parecem ser de suma importância para sua ativação. Com essa reação, formam-se intermediários altamente reativos que parecem ser responsáveis pela capacidade do fármaco de causar danos ao DNA. As bactérias reduzem a nitrofurantoína mais rapidamente que as células de mamíferos e acredita-se que esta propriedade seja responsável pela atividade antimicrobiana seletiva do fármaco. As bactérias sensíveis à nitrofurantoína raramente tornam-se resistentes durante o tratamento. A nitrofurantoína é ativa contra muitas cepas de *E. coli* e enterococos. Entretanto, a maioria das espécies de *Proteus* e *Pseudomonas* e muitas espécies de *Enterobacter* e *Klebsiella* são resistentes. A nitrofurantoína é bacteriostática para a maioria dos microrganismos sensíveis em concentrações $\leq 32 \mu\text{g/mL}$, mas é bactericida em concentrações $\geq 100 \mu\text{g/mL}$. A atividade antibacteriana é maior em urina ácida.

Farmacologia e toxicidade. A nitrofurantoína é rápida e completamente absorvida pelo trato GI. Sua preparação macrocristalina é absorvida e excretada mais lentamente. Concentrações antibacterianas não são alcançadas no plasma depois da ingestão das doses recomendadas, devido à rápida eliminação do fármaco. A meia-vida plasmática é de 0,3-1 hora; $\sim 40\%$ são excretados em sua forma inalterada na urina. A dose média de nitrofurantoína produz a concentração urinária de $\sim 200 \mu\text{g/mL}$. Essa concentração é solúvel em $\text{pH} > 5$, porém a urina não deve ser alcalinizada, visto que isto reduz a atividade antimicrobiana. A taxa de excreção tem relação linear com a depuração da creatinina, de modo que nos pacientes com comprometimento da função glomerular, a eficácia do fármaco pode diminuir e a sua toxicidade sistêmica aumentar. A nitrofurantoína confere à urina uma cor castanha.

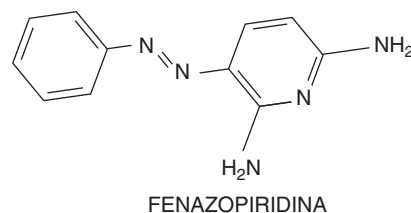
Os efeitos adversos mais comuns consistem em náuseas, vômitos e diarreia; a preparação macrocristalina é mais bem tolerada que as preparações tradicionais. Várias reações de hipersensibilidade ocorrem ocasionalmente, incluindo calafrios, febre, leucopenia, granulocitopenia, anemia hemolítica (associada à deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase), icterícia colestática e lesão hepatocelular. A hepatite ativa crônica é um efeito colateral raro e grave. Algumas horas a vários dias após o início do tratamento, podem ocorrer pneumonite aguda com febre, calafrios, tosse, dispneia, dor torácica, infiltração pulmonar e eosinofilia; em geral, estes sinais e sintomas regredem rapidamente depois da interrupção do fármaco. Além disso, podem ser observadas reações subagudas mais insidiosas e pode ocorrer fibrose pulmonar intersticial nos pacientes tratados por longos períodos. Isso parece ser devido à geração de radicais de oxigênio em consequência do ciclo redox do fármaco nos pulmões. Os pacientes idosos são particularmente suscetíveis à toxicidade pulmonar da nitrofurantoína. É raro ocorrer anemia megaloblástica. Em certas ocasiões, são observados vários distúrbios neurológicos. Cefaleia, vertigem, sonolência, mialgias e nistagmo são rapidamente reversíveis, mas existem casos descritos de polineuropatias graves com desmielinização e degeneração dos nervos sensoriais e motores, resultando em sinais de deservação e atrofia muscular. As neuropatias têm maior tendência a ocorrer nos pacientes com disfunção renal e nos indivíduos submetidos a tratamento prolongado.

A dose oral de nitrofurantoína para adultos é de 50-100 mg 4 vezes/dia junto com as refeições e ao deitar, mas é menor com a preparação macrocristalina (100 mg a cada 12 h durante sete dias). Alternativamente, a dose diária é melhor expressa na forma de 5-7 mg/kg, em quatro doses fracionadas (sem ultrapassar 400 mg). Uma dose única de 50-100 mg ao deitar pode ser suficiente para evitar as recidivas. A dose diária para crianças é de 5-7 mg/kg, mas pode ser de apenas 1 mg/kg quando o tratamento é prolongado.

A duração do tratamento não deve ultrapassar 14 dias e os cursos repetidos devem ser intercalados por períodos sem administração. As gestantes, os indivíduos com disfunção renal (depuração da creatinina $< 40 \text{ mL/min}$) e as crianças com menos de 1 mês de idade não devem usar nitrofurantoína.

A nitrofurantoína foi aprovada apenas para o tratamento das infecções do trato urinário causadas por microrganismos reconhecidamente sensíveis ao fármaco. Atualmente, a resistência bacteriana a esse fármaco mais frequente que às fluoroquinolonas ou à trimetoprima-sulfametoxazol, tornando a nitrofurantoína um agente de segunda linha para o tratamento das infecções do trato urinário (Fihn, 2003). A nitrofurantoína não é recomendada para o tratamento da pielonefrite ou da prostatite.

Fenazopiridina. O cloridrato de fenazopiridina *não* é um antisséptico urinário. Todavia, esse fármaco tem ação analgésica no trato urinário e alivia os sintomas como disúria, polaciúria, ardência e urgência.



A dose habitual é de 200 mg 3 vezes/dia. A fenazopiridina é um corante azo, que confere à urina uma cor alaranjada ou vermelha; o paciente deve ser informado quanto a isso. Até 10% dos pacientes têm desconforto GI, que pode ser atenuado com a administração do fármaco junto com alimentos; as *overdoses* podem causar metemoglobinemia. A fenazopiridina tem sido comercializada desde 1925 e, nos EUA, começou a ser também vendida sem prescrição médica a partir de 1951. Como parte da revisão contínua dos fármacos vendidos sem prescrição, o FDA (*Food and Drug Administration*) americano está reavaliando os produtos que contêm $\leq 200 \text{ mg}$ de fenazopiridina para determinar se geralmente são considerados seguros e eficazes como analgésicos urinários. O resultado dessa avaliação determinará a continuidade dos produtos à base de fenazopiridina disponíveis sem prescrição nos EUA. Os produtos que contêm 200 mg de fenazopiridina são vendidos com prescrição, mas sua continuidade no mercado também poderá ser afetada pela decisão final do FDA quanto às preparações vendidas sem prescrição. A fenazopiridina não é mais comercializada no Canadá.

BIBLIOGRAFIA

- Alovero FL, Pan XS, Morris JE, *et al.* Engineering the specificity of antibacterial fluoroquinolones: benzenesulfonamide modifications at C-7 of ciprofloxacin change its primary target in *Streptococcus pneumoniae* from topoisomerase IV to gyrase. *Antimicrob Agents Chemother*, **2000**, 44:320-325.
- American Thoracic Society, CDC and Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the treatment of tuberculosis. *MMWR*, **2003**, 52 (No. RR-11). Burkhardt JE, Walterspiel JN, Schaad UB. Quinolone arthropathy in animals versus children. *Clin Infect Dis*, **1997**, 25:1196-1204.
- Bushby SR, Hitchings GH. Trimethoprim, a sulphonamide potentiator. *Br J Pharmacol*, **1968**, 33:72-90.
- Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected

- adults and adolescents *MMWR*, **2009**, 58 (No. RR-4):1–207. Available at: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/Adult_OI.pdf. Accessed December 16, 2009.
- Chen DK, McGeer A, de Azavedo JC, Low DE. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. Canadian Bacterial Surveillance Network. *N Engl J Med*, **1999**, 341:233–239.
- Chocarro A, Gonzalez A, Garcia I. Treatment of tularemia with ciprofloxacin. *Clin Infect Dis*, **2000**, 31:623. Cozzarelli NR. DNA gyrase and the supercoiling of DNA. *Science*, **1980**, 207:953–960.
- Edelstein PH, Cianciotto NP. *Legionella*. In: *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed. (Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds.), Churchill Livingstone, New York, **2005**, pp. 2711–2727.
- Fihn SD. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *N Engl J Med*, **2003**, 349:259–266.
- Gluckstein D, Ruskin J. Rapid oral desensitization to trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMZ): Use in prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS who were previously tolerant to TMP-SMZ. *Clin Infect Dis*, **1995**, 20:849–853.
- Gold HS, Moellering RC Jr. Antimicrobial-drug resistance. *N Engl J Med*, **1996**, 335:1445–1453.
- Halliwel RF, Davey PG, Lambert JJ. Antagonism of GABA_A receptors by 4-quinolones. *J Antimicrob Chemother*, **1993**, 31:457–462.
- Hill DR, Ericsson CD, Pearson RD, et al. The practice of travel medicine: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, **2006**, 43:1499–1539.
- Hitchings GH. A biochemical approach to chemotherapy. *Ann NY Acad Sci*, **1961**, 23:700–708.
- Hooper DC. Quinolones. In: *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed. (Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds.), Churchill Livingstone, New York, **2005a**, pp. 451–467.
- Hooper DC. Urinary tract agents: Nitrofurantoin and methenamine. In: *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed. (Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds.), Churchill Livingstone, New York, **2005b**, pp. 473–476.
- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*, **2002**, 34:730–751.
- Lesch JE. *The First Miracle Drugs: How the Sulfa Drugs Transformed Medicine*. Oxford University Press, New York, **2007**.
- Mandell LA. Improved safety profile of newer fluoroquinolone. In: *Fluoroquinolone Antibiotics* (Ronald AR, Low DE, eds.), Birkhauser, Basel, **2003**, pp. 73–86.
- Medical Letter. Gatifloxacin and moxifloxacin: Two new fluoroquinolones. *Med Lett Drugs Ther*, **2000**, 42:15–17.
- Medical Letter. Gemifloxacin. *Med Lett Drugs Ther*, **2004**, 46:78–80.
- Miedouge M, Hacini J, Grimont F, Watine J. Shiga toxin-producing *Escherichia coli* urinary tract infection associated with hemolytic-uremic syndrome in an adult and possible adverse effect of ofloxacin therapy. *Clin Infect Dis*, **2000**, 30:395–396.
- Mitscher LA, Ma Z. Structure-activity relationships of quinolones. In: *Fluoroquinolone Antibiotics* (Ronald AR, Low DE, eds.), Birkhauser, Basel, **2003**, pp. 11–48.
- Montoya JG, Kovacs JA, Remington JS. *Toxoplasma gondii*. In: *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed. (Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds.), Churchill Livingstone, New York, **2005**, 3170–3193.
- Newman LM, Wang SA, Ohye RG, et al. The epidemiology of fluoroquinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Hawaii, 2001. *Clin Infect Dis*, **2004**, 38:649–654.
- Oethinger M, Kern WV, Jellen-Ritter AS, et al. Ineffectiveness of topoisomerase mutations in mediating clinically significant fluoroquinolone resistance in *Escherichia coli* in the absence of the AcrAB efflux pump. *Antimicrob Agents Chemother*, **2000**, 44:10–13.
- Olson RP, Harrell LJ, Kaye KS. Antibiotic Resistance in Urinary Isolates of *E. coli* from College Women with Urinary Tract Infections. *Antimicrob Agents Chemother*, **2009**, 53: 1285–1286.
- Park-Wyllie LY, Juurlink DN, Kopp A, et al. Outpatient gatifloxacin therapy and dysglycemia in older adults. *N Engl J Med*, **2006**, 354:1352–1361.
- Sabharwal V, Marchant CD. Fluoroquinolone use in children. *Pediatr Infect Dis J*, **2006**, 25:257–258.
- Schwartz J, Jauregui L, Lettieri J, Bachmann K. Impact of ciprofloxacin on theophylline clearance and steady-state concentrations in serum. *Antimicrob Agents Chemother*, **1988**, 32:75–77.
- Sheehan G, Chew NSY. The history of quinolones. In: *Fluoroquinolone Antibiotics* (Ronald AR, Low DE, eds.), Birkhauser, Basel, **2003**, pp. 1–10.
- Swartz MN. Recognition and management of anthrax: An update. *N Engl J Med*, **2001**, 345:1621–1626.
- Thomas CF, Limper AH. *Pneumocystis pneumonia*. *N Engl J Med*, **2004**, 350:2487–2498.
- Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, et al. The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7. *N Engl J Med*, **2000**, 342:1930–1936.
- Wortmann GW, Bennett SP. Fatal meningitis due to levofloxacin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis*, **1999**, 29:1599–1600.
- Zinner SH, Mayer KH. Sulfonamides and trimethoprim. In: *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed. (Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds.), Churchill Livingstone, New York, **2005**, pp. 440–443.

Penicilinas, cefalosporinas e outros antibióticos β -lactâmicos

William A. Petri, Jr.

Os antibióticos β -lactâmicos são antimicrobianos úteis e frequentemente prescritos, os quais têm em comum uma estrutura e um mecanismo de ação — a inibição da síntese da parede celular bacteriana de peptidoglicano. Essa classe de fármacos inclui as penicilinas, as cefalosporinas e carbapenêns.

As penicilinas incluem as penicilinas G e V, que são altamente ativas contra cocos gram-positivos sensíveis; as penicilinas resistentes à penicilinase, como a nafcilina, que são contra *Staphylococcus aureus* produtor de penicilinase; a ampicilina e outros antibióticos com espectro ampliado contra microrganismos gram-positivos, particularmente quando associados a um inibidor da β -lactamase; e as penicilinas de espectro ampliado, com atividade contra *Pseudomonas aeruginosa*, como a piperacilina.

Os β -lactâmicos também incluem as cefalosporinas, que são classificadas por geração: fármacos de primeira geração têm excelente atividade contra microrganismos gram-positivos e atividade modesta contra gram-negativos; os fármacos de segunda geração têm atividade um pouco melhor contra os microrganismos gram-negativos e incluem algumas cefalosporinas com atividade antianaeróbica; os fármacos de terceira geração demonstram atividade contra microrganismos gram-positivos e atividade muito maior contra as Enterobacteriaceae, com um subgrupo ativo contra *P. aeruginosa*; e as cefalosporinas de quarta geração possuem o espectro antimicrobiano de todos os fármacos de terceira geração, com aumento da estabilidade à hidrólise por β -lactamases cromossômicas induzíveis.

Os carbapenêns, como imipeném, doripeném, ertapeném e meropeném têm o mais amplo espectro antimicrobiano entre todos os antibióticos, ao passo que o monobactâmico aztreonam tem espectro gram-negativo semelhante ao dos aminoglicosídeos.

Os inibidores da β -lactamase, como o clavulanato, são utilizados para ampliar o espectro das penicilinas contra microrganismos produtores de β -lactamase. A resistência bacteriana aos antibióticos β -lactâmicos continua aumentando em uma velocidade assustadora. Os mecanismos de resistência incluem não apenas a produção de β -lactamases que destroem os antibióticos, como

também alterações das proteínas de ligação das penicilinas ou aquisição de novas proteínas de ligação (PLPs) e redução da penetração e/ou efluxo ativo do antibiótico. Não é exagero dizer que estamos entrando novamente na era pré-antibiótico, com muitas infecções bacterianas gram-negativas nosocomialmente adquiridas resistentes aos antibióticos disponíveis.

AS PENICILINAS

Apesar da existência de resistência antimicrobiana, as penicilinas constituem um dos grupos mais importantes de antibióticos. Muitos desses fármacos apresentam vantagens peculiares, de modo que os membros deste grupo de antibióticos são os fármacos preferidos atualmente para o tratamento de um grande número de doenças infecciosas.

História. A história da brilhante pesquisa que resultou na descoberta e no desenvolvimento da penicilina é bem relatada. Em 1928, enquanto estudava variantes de *Staphylococcus* no laboratório do St. Mary's Hospital, em Londres, Alexander Fleming observou que um bolor que contaminara uma de suas culturas havia causado lise das bactérias presentes na vizinhança. O caldo no qual o fungo havia crescido inibia acentuadamente muitos microrganismos. Como o bolor pertencia ao gênero *Penicillium*, Fleming deu o nome de penicilina à substância antibacteriana.

Uma década depois, a penicilina foi desenvolvida como agente terapêutico sistêmico em decorrência da pesquisa coordenada por um grupo de pesquisadores da Universidade de Oxford, liderado por Florey, Chain e Abraham. Em maio de 1940, constatou-se que o material bruto então disponível produzia efeitos terapêuticos notáveis quando administrado por via parenteral a camundongos portadores de infecções estreptocócicas induzidas experimentalmente. Apesar dos grandes obstáculos à sua produção em laboratório, foi obtida em 1941 uma quantidade suficiente de penicilina para conduzir estudos clínicos terapêuticos em vários pacientes gravemente enfermos com infecções estafilocócicas e estreptocócicas refratárias a todos os outros tratamentos. Nesse estágio, a penicilina amorfa não purificada tinha pureza de apenas ~ 10% e eram necessários quase 100 L do caldo em que havia crescido bolor para se obter uma quantidade do antibiótico suficiente para tratar um paciente durante 24 h. O grupo de Oxford chegou a usar comadres para o desenvolvimento de culturas de *Penicillium notatum*. O caso 1 do relatório de 1941 de Oxford era o de um policial que tinha desenvolvido infecção grave

mista por estreptococos e estafilococos. Esse paciente foi tratado com penicilina, parte da qual foi recuperada da urina de outros pacientes que haviam sido tratados com o fármaco. Alguns dizem que um professor de Oxford se referia à penicilina como uma notável substância que crescia em comadres e era purificada pela sua passagem pela Força Policial de Oxford.

Um amplo programa de pesquisa foi logo iniciado nos EUA. Durante o ano de 1942, foram produzidos 122 milhões de unidades de penicilina, e os primeiros estudos clínicos foram conduzidos na Yale University e na Clínica Mayo, com resultados notáveis. Na primavera de 1943, 200 pacientes já haviam sido tratados com penicilina. Os resultados eram tão impressionantes que o cirurgião geral do exército norte-americano autorizou um estudo clínico do antibiótico em um hospital militar. Pouco depois, a penicilina foi adotada por todos os serviços médicos das Forças Armadas dos EUA.

O procedimento de fermentação profunda para a biossíntese da penicilina representou um avanço decisivo na produção do antibiótico em larga escala. De uma produção inicial total de algumas centenas de milhões de unidades por mês, a quantidade fabricada atingiu mais de 200 trilhões de unidades (quase 150 toneladas) em 1950. A dose de 100.000 unidades da primeira penicilina comercializada custava vários dólares; hoje, a mesma dose custa apenas alguns centavos nos EUA.

Química. A estrutura básica das penicilinas, conforme se pode observar na Figura 53-1, consiste em um anel de tiazolidina (A) ligado a um anel β -lactâmico (B), ao qual se encontra ligada uma cadeia lateral (R). O próprio núcleo da penicilina é o principal requisito estrutural para a atividade biológica; a transformação metabólica ou a ocorrência de uma alteração química nesta porção da molécula resulta na perda de toda a atividade antibacteriana significativa. A cadeia lateral (Quadro 53-1) determina muitas das características antibacterianas e farmacológicas de cada tipo específico de penicilina. É possível produzir várias penicilinas naturais, dependendo da composição química do meio de fermentação utilizado na cultura do *Penicillium*. A penicilina G (benzilpenicilina) é, entre essas penicilinas, a que possui maior atividade antimicrobiana, sendo a única penicilina natural utilizada clinicamente. Na penicilina G, a cadeia lateral (R da Figura 53-1) é uma substituta de fenilmetila (Quadro 53-1).

Penicilinas semissintéticas. A descoberta de que era possível obter o ácido 6-aminopenicilânico a partir de culturas de *P. chrysogenum*

com depleção dos precursores das cadeias laterais levou ao desenvolvimento das penicilinas semissintéticas. É possível acrescentar cadeias laterais que alteram a sensibilidade dos compostos resultantes às enzimas inativadoras (β -lactamases) e que modificam tanto a atividade antibacteriana quanto as propriedades farmacológicas do fármaco. Hoje, o ácido 6-aminopenicilânico é produzido em grandes quantidades com o auxílio de uma amidase do *P. chrysogenum* (Figura 53-1). Essa enzima cliva a ligação peptídica por meio da qual a cadeia lateral da penicilina está ligada ao ácido-6-aminopenicilânico. O Quadro 53-1 demonstra várias cadeias laterais que podem ser acrescentadas ao ácido 6-aminopenicilânico para produzir as penicilinas medicinais de uso corrente; o quadro também traz um resumo das principais propriedades terapêuticas (p. ex., absorção depois da administração oral, resistência à penicilinase e espectro antimicrobiano).

Sistema de unidades da penicilina. A unidade internacional da penicilina é a atividade específica de penicilina contida em 0,6 μ g do sal sódico cristalino da penicilina G. Um miligrama de penicilina G sódica pura equivale, portanto, a 1.667 unidades; 1,0 mg de penicilina G potássica pura contém 1.595 unidades. A dose e a potência antibacteriana das penicilinas semissintéticas são expressas em termos de peso.

Mecanismo de ação das penicilinas e das cefalosporinas. Os antibióticos β -lactâmicos têm a capacidade de destruir as bactérias sensíveis. Embora o conhecimento do mecanismo dessa ação ainda seja incompleto, vários pesquisadores forneceram informações que possibilitaram a compreensão do fenômeno básico (Ghuysen, 1991; Bayles, 2000).

A parede celular das bactérias é essencial ao seu crescimento e desenvolvimento normais. O peptidoglicano é um componente heteropolimérico da parede celular, que proporciona estabilidade mecânica rígida em virtude da sua estrutura reticulada com elevado número de ligações cruzadas (Figura 53-2). Nos microrganismos gram-positivos, a parede celular tem espessura de 50-100 moléculas, ao passo que a das bactérias gram-negativas tem espessura de apenas 1 ou 2 moléculas (Figura 53-3A). O peptidoglicano é constituído de cadeias de glicano, que consistem em filamentos lineares de dois aminoaçúcares alternados (*N*-acetilglicosamina e ácido *N*-acetilmurâmico) e unidos por meio de ligações cruzadas de cadeias peptídicas.

A biossíntese do peptidoglicano envolve ~ 30 enzimas bacterianas e pode ser dividida em três estágios. O primeiro estágio,

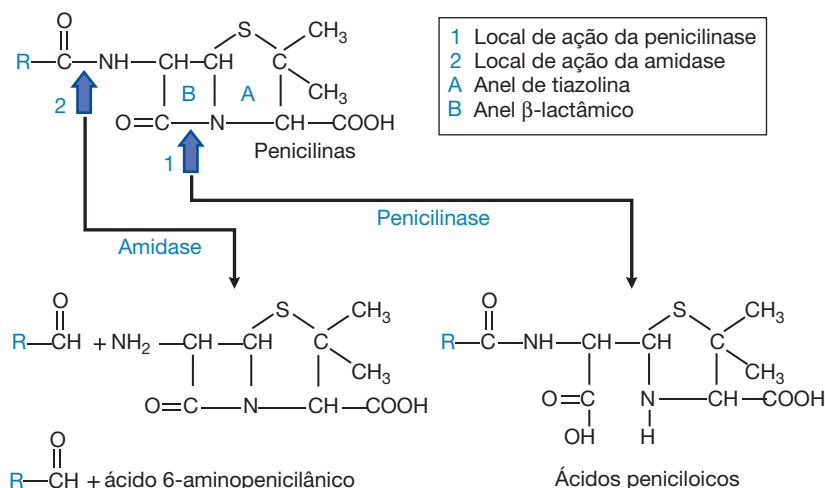


Figura 53-1 Estruturas das penicilinas e dos produtos de sua hidrólise enzimática.

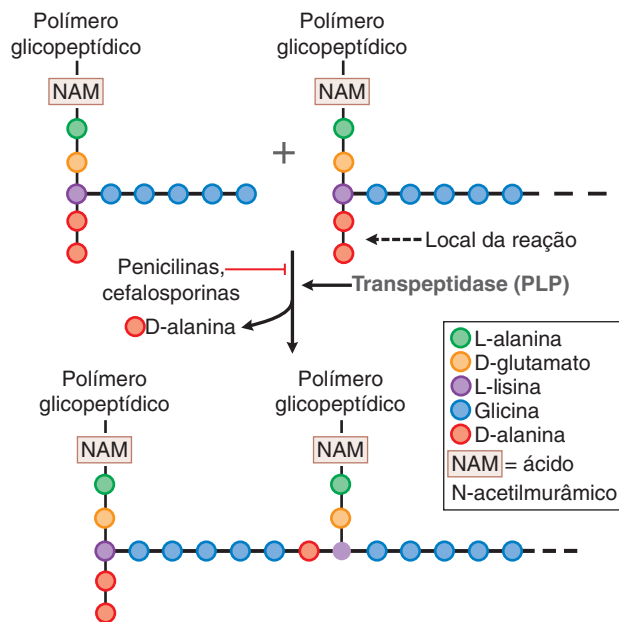


Figura 53-2 Ação dos antibióticos β-lactâmicos contra o *Staphylococcus aureus*. A parede celular da bactéria consiste em polímeros glicopeptídicos (uma estrutura central de amino-hexose NAM-NAG) unidos por ligações entre as cadeias laterais dos aminoácidos. No *S. aureus*, a ligação é (Gli)₅-D-Ala entre as lisinas. A ligação cruzada é catalisada por uma transpeptidase, a enzima que as penicilinas e as cefalosporinas inibem. NAM, ácido N-acetilmurâmico; NAG, N-acetilglicosamina.

que consiste na formação do precursor, ocorre no citoplasma. O produto, o difosfato de uridina (UDP)-acetilmuramyl-pentapeptídeo, acumula-se nas células quando os estágios subsequentes de síntese são inibidos. A última reação da síntese desse composto consiste na adição de um dipeptídeo, a D-anil-D-alanina. A síntese do dipeptídeo envolve racemização e condensação prévias da L-alanina, que é catalisada pela D-alanil-D-sintetase. A D-ciclosserina é um análogo estrutural da D-alanina, que atua como inibidor competitivo da racemase e da sintetase (Capítulo 56).

Durante as reações do segundo estágio, ocorre ligação do UDP-acetilmuramylpentapeptídeo com a UDP-acetilglicosamina (com liberação dos nucleotídeos de uridina) para formar um polímero longo. O terceiro e último estágio consiste na finalização da ligação cruzada. Essa etapa é efetuada pelas peptidoglicano-glicosiltransferases fora da membrana celular das bactérias gram-positivas e dentro do espaço periplasmático das bactérias gram-negativas (Figura 53-3B). A molécula de glicina terminal da ponte de pentaglicina liga-se à quarta molécula do pentapeptídeo (D-alanina), liberando a quinta molécula (também D-alanina) (Figura 53-2). Essa última etapa da síntese do peptidoglicano é inibida pelos antibióticos β-lactâmicos e glicopeptídicos, inclusive a vancomicina (por um mecanismo diferente daquele dos β-lactâmicos; Capítulo 54). Os estereomodelos revelaram que a configuração da penicilina é muito semelhante à da D-alanil-D-alanina. A transpeptidase provavelmente é acilada pela penicilina, isto é, aparentemente se forma uma enzima peniciloil com a clivagem da ligação –CO–N– do anel β-lactâmico. Embora a atividade de transpeptidase seja afetada pelos β-lactâmicos e pela vancomicina, a glicosiltransferase é um alvo relativamente inexplorado dos antibióticos (Lovering e cols., 2007).

Embora a inibição da transpeptidase descrita anteriormente seja comprovadamente importante, existem outros alvos relacionados

para as ações das penicilinas e das cefalosporinas; estas estruturas são conhecidas coletivamente como *proteínas de ligação das penicilinas* (PLPs). Todas as bactérias têm várias proteínas desse tipo; por exemplo, o *S. aureus* tem quatro PLPs, e a *Escherichia coli* tem pelo menos sete delas. As PLPs variam quanto às suas afinidades pelos diferentes antibióticos β-lactâmicos, mas as interações finalmente se tornam covalentes. As PLPs com pesos moleculares mais altos da *E. coli* (PLPs 1a e 1b) incluem as transpeptidases responsáveis pela síntese do peptidoglicano. Outras PLPs da *E. coli* incluem as que são necessárias para a manutenção da forma de bastonete da bactéria e para a formação do septo durante a divisão da bactéria. A inibição das transpeptidases resulta na formação de esferoblastos e na bacteriólise rápida. Entretanto, a inibição das atividades de outras PLPs pode causar lise tardia (PLP 2) ou a produção de formas filamentosas longas da bactéria (PBP 3). A ação letal da penicilina sobre as bactérias parece envolver mecanismos líticos e não líticos. A ruptura do equilíbrio entre o conjunto do peptidoglicano mediada pela PLP e a atividade da mureína-hidrolase pela penicilina resulta em autólise. A destruição não lítica das bactérias pela penicilina pode envolver a participação de proteínas semelhantes à holina da membrana bacteriana, que anula o potencial de membrana (Bayles, 2000).

Mecanismos de resistência bacteriana às penicilinas e às cefalosporinas. Embora todas as bactérias que têm parede celular contenham PLPs, os antibióticos β-lactâmicos são incapazes de destruir ou até mesmo inibir todas as bactérias, devido à existência de vários mecanismos por meio dos quais as bactérias podem resistir a estes antibióticos. O microrganismo pode ser intrinsecamente resistente em razão das diferenças estruturais das PLPs que constituem os alvos desses fármacos. Além disso, uma cepa sensível pode adquirir esse tipo de resistência desenvolvendo PLPs de alto peso molecular com afinidade diminuída pelo antibiótico. Como os antibióticos β-lactâmicos inibem muitas PLPs diferentes de uma única bactéria, é preciso que ocorra redução da afinidade de várias PLPs pelos antibióticos β-lactâmicos para que o microrganismo adquira resistência. As PLPs alteradas que têm menor afinidade pelos antibióticos β-lactâmicos são adquiridas por recombinação homóloga entre os genes de PLP de diferentes espécies bacterianas. Quatro das cinco PLPs de alto peso molecular das cepas isoladas de *Streptococcus pneumoniae* mais altamente resistentes à penicilina têm afinidade diminuída pelos antibióticos β-lactâmicos, em decorrência de eventos de recombinação homóloga entre espécies (Figura 53-4). Por outro lado, as cepas isoladas com alto nível de resistência às cefalosporinas de terceira geração contêm alterações em apenas duas das cinco PLPs de alto peso molecular, visto que as outras PLPs demonstram afinidade inerentemente baixa pelas cefalosporinas desta geração. A resistência do *Streptococcus sanguis* e de outros estreptococos *viridans* à penicilina surgiu aparentemente em consequência da substituição de suas PLPs pelas PLPs resistentes do *S. pneumoniae* (Carratalá e cols., 1995; Spratt, 1994). Os *S. aureus* resistentes à meticilina tornam-se resistentes quando adquirem uma PLP adicional de alto peso molecular (por meio de um transposon de um microrganismo desconhecido) com afinidade muito baixa por todos os antibióticos β-lactâmicos. O gene (*MecA*) que codifica essa nova PLP também está presente nos estafilococos coagulase-negativos, nos quais é responsável pela resistência à meticilina (Moran e cols., 2006).

Outros casos de resistência bacteriana aos antibióticos β-lactâmicos decorrem da incapacidade de o fármaco de penetrar no seu local de ação (Jacoby e Munoz-Price, 2005) (Figura 53-5). Nas bactérias gram-positivas, o polímero de peptidoglicano localiza-se muito próximo à superfície celular (Figura 53-3). Algumas bactérias

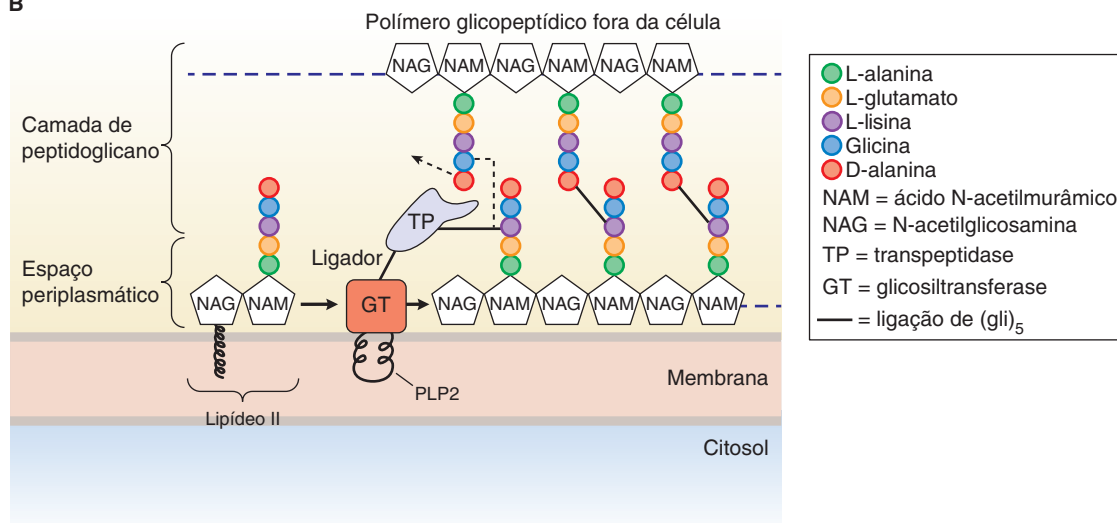
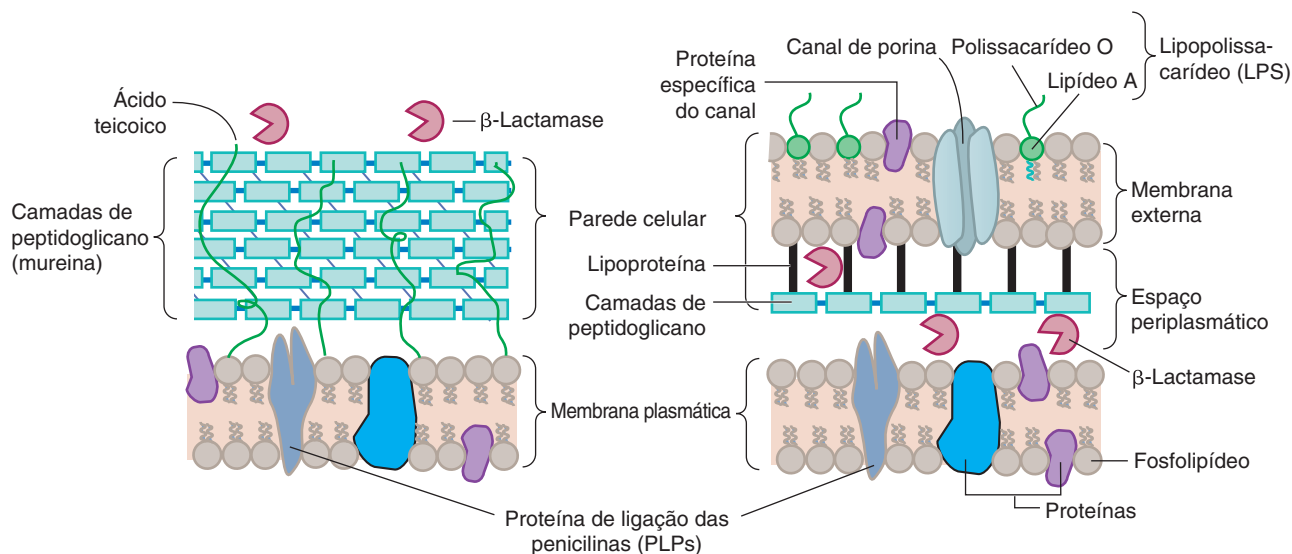


Figura 53-3 A. Comparação das estruturas e das composições das paredes celulares das bactérias gram-positivas e gram-negativas. (Fig. 4-11, pág. 83 do livro *Microbiology: An Introduction*, 3rd ed. Gerald J. Tortora, Berdell R. Funke e Christine L. Case. Direitos autorais © de 1989, 1986 e 1982 da Benjamin/Cummings Company Inc. Reproduzida com autorização da Pearson Education, Inc.). B. Ilustração esquemática da proteína 2 de ligação das penicilinas (PLP2) do *S. aureus*. A PLP2 tem duas atividades enzimáticas cruciais à síntese das camadas de peptidoglicano das paredes celulares das bactérias: uma transpeptidase que forma ligações cruzadas entre as cadeias laterais dos aminoácidos; e uma glicosiltransferase que liga as subunidades do polímero glicopeptídico (ver Figura 53-2). Os domínios de transpeptidase e glicosiltransferase estão separados por uma região de ligação. A glicosiltransferase parece estar parcialmente incrustada na membrana.

gram-positivas possuem cápsulas polissacarídicas que são externas à parede celular, mas estas estruturas não representam uma barreira à difusão dos β -lactâmicos; as moléculas pequenas dos antibióticos β -lactâmicos podem penetrar facilmente na camada externa da membrana citoplasmática e nas PLPs, onde ocorrem os estágios finais de síntese do peptidoglicano. A situação é diferente com as bactérias gram-negativas. A estrutura de sua superfície é mais complexa, e a membrana interna, que é análoga à membrana citoplasmática das bactérias gram-positivas, é recoberta pela membrana externa, por lipopolissacarídeo e pela cápsula (Figura 53-3). A membrana externa atua como uma barreira impenetrável para alguns antibióticos (Nakae, 1986). Entretanto, alguns antibióticos hidrofílicos pequenos se difundem por meio dos canais aquosos presentes na membrana

externa, que são constituídos por proteínas denominadas porinas. As penicilinas de espectro mais amplo (como a ampicilina e a amoxicilina) e a maioria das cefalosporinas difundem-se pelos poros da membrana externa da *E. coli* com rapidez significativamente maior que a penicilina G. O número e o tamanho dos poros da membrana externa variam entre diferentes bactérias gram-negativas. Um exemplo extremo é a *P. aeruginosa*, que é intrinsecamente resistente a uma ampla variedade de antibióticos porque não tem as porinas clássicas de alta permeabilidade (Nikaido, 1994). As bombas de efluxo ativo atuam como outro mecanismo de resistência, removendo o antibiótico do seu local de ação antes que possa atuar (Nikaido, 1998) (Figura 53-5). Esse é um mecanismo importante de resistência da *P. aeruginosa* e da *Neisseria gonorrhoeae* aos β -lactâmicos.

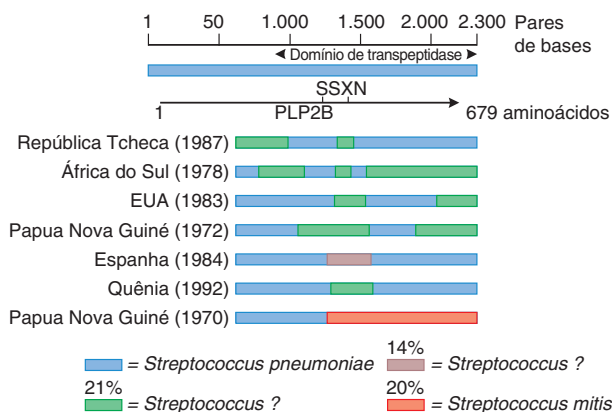


Figura 53-4 Genes da proteína 2B em mosaico de ligação da penicilina dos pneumococos resistentes às penicilinas. A figura ilustra as regiões divergentes dos genes das PLP2B de sete pneumococos resistentes isolados em diferentes países. Essas regiões foram introduzidas de no mínimo três fontes, das quais uma parece ser o *Streptococcus mitis*. A figura também ilustra a divergência percentual aproximada entre as sequências das regiões divergentes dos genes da PLP2B dos pneumococos sensíveis. (Segundo Spratt BG. Resistance to antibiotics mediated by target alterations. *Science*, 1994, 264:388-293. Reproduzida, com autorização, da AAAS.)

As bactérias também são capazes de destruir enzimaticamente os antibióticos β -lactâmicos. As β -lactamases têm a capacidade de inativar alguns desses antibióticos e podem estar presentes em grandes quantidades (Figuras 53-1 e 53-3). Diferentes microrganismos elaboram algumas β -lactamases distintas, embora a maioria das bactérias produza apenas uma forma da enzima. As especificidades por substrato de algumas dessas enzimas são relativamente exíguas e elas, em geral, são descritas como penicilinasas ou cefalosporinasas.

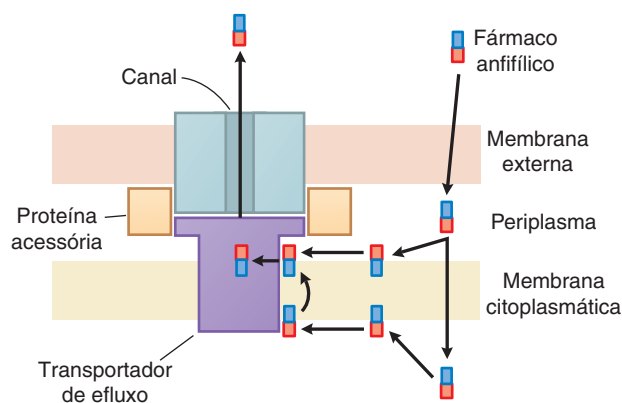


Figura 53-5 Bombas de efluxo dos antibióticos das bactérias gram-negativas. As bombas de efluxo de vários antibióticos atravessam as membranas interna e externa das bactérias gram-negativas. Essas bombas são formadas por no mínimo três proteínas e são energizadas pela força motriz dos prótons. A expressão ampliada dessas bombas é uma causa importante de resistência aos antibióticos. (Reproduzida, com autorização, da University of Chicago Press. Nikaido H. Antibiotic resistance caused by gram-negative multidrug efflux pumps. *Clin Infect Dis*, 1998, 27(supl. 1):S32-S41. © 1998 da Infectious Diseases Society of America. Todos os direitos reservados.)

Outras enzimas de “espectro ampliado” são menos discriminativas e podem hidrolisar vários antibióticos β -lactâmicos. As β -lactamases são classificadas em quatro grupos: A até D. As β -lactamases da classe A incluem as β -lactamases de espectro ampliado (BLEA) que degradam as penicilinas, algumas cefalosporinas e, em alguns casos, os carbapenêns. Talvez a mais preocupante das enzimas da classe A seja a *KPC-carbapenemase*, que está sendo desenvolvida rapidamente pelas Enterobacteriaceae. Essa enzima confere resistência aos carbapenêns, às penicilinas e a todas as cefalosporinas de espectro ampliado (Jones e cols., 2008). Algumas enzimas das classes A e D são inibidas pelos inibidores da β -lactamase comercialmente disponíveis, como o clavulanato e o tazobactam. As β -lactamases da classe B são enzimas dependentes de Zn^{2+} , que destroem todos os β -lactâmicos, exceto o aztreonam, e as β -lactamases da classe C são ativas contra as cefalosporinas. A classe D inclui as enzimas que degradam a cloxacilina (Bush, 2001; Jacoby e Munoz-Price, 2005; Walsh, 2008).

Em geral, as bactérias gram-positivas produzem e secretam grandes quantidades de β -lactamase (Figura 53-3A). Essas enzimas são, em sua maioria, penicilinasas. A informação para a penicilinasase estafilocócica é codificada por um plasmídeo, que pode ser transferido por um bacteriófago para outras bactérias. A enzima é indutível por substrato e 1% do peso seco da bactéria pode consistir em penicilinasase. Nas bactérias gram-negativas, as β -lactamases são encontradas em quantidades relativamente pequenas, mas se localizam no espaço periplasmático entre as membranas celulares interna e externa (Figura 53-3A). Como as enzimas envolvidas na síntese da parede celular se encontram na superfície externa da membrana interna, estas β -lactamases estão estrategicamente localizadas para conferir proteção máxima ao micróbio. As β -lactamases das bactérias gram-negativas são codificadas por cromossomos ou plasmídeos e podem ser constitutivas ou indutíveis. Os plasmídeos podem ser transferidos entre bactérias por conjugação. Essas enzimas podem hidrolisar penicilinas, cefalosporinas ou ambas (Bush, 2001; Jacoby e Munoz-Price, 2005; Walsh, 2008). Entretanto, existe uma correlação inconsistente entre a sensibilidade de um antibiótico à inativação por β -lactamase e a capacidade deste antibiótico destruir o microrganismo.

Outros fatores que influenciam a atividade dos antibióticos β -lactâmicos. Os microrganismos que aderem aos dispositivos prostéticos (p. ex., cateteres, articulações artificiais, próteses de valvas cardíacas etc.) produzem biopelículas. As bactérias localizadas nas biopelículas produzem polissacarídeos extracelulares e, em parte devido à diminuição das taxas de proliferação, são menos sensíveis à antibioticoterapia (Donlan, 2001). A densidade da população bacteriana e a duração de uma infecção influenciam a atividade dos antibióticos β -lactâmicos. Os fármacos podem ser milhares de vezes mais potentes quando são testados contra pequenos inóculos bacterianos do que quando são testados contra uma cultura densa. Inúmeros fatores estão envolvidos, entre os quais se destacam o maior número de microrganismos relativamente resistentes em uma grande população, a quantidade de β -lactamase produzida e a fase de crescimento da cultura. A importância clínica desse efeito do tamanho do inóculo é incerta. A intensidade e a duração do tratamento com penicilina necessárias para suprimir ou curar infecções experimentais nos animais aumentam com a duração da infecção. A razão principal é que as bactérias já não estão se multiplicando tão rapidamente quando o fazem em uma infecção recente. Esses antibióticos são mais ativos contra bactérias na fase logarítmica de crescimento e produzem pouco efeito sobre os microrganismos que estão na fase estacionária, quando não há necessidade de sintetizar componentes da parede celular.

A presença de proteínas e outros constituintes do pus, o pH baixo e a pressão baixa de oxigênio não reduzem consideravelmente a capacidade de os antibióticos β -lactâmicos destruírem bactérias. Entretanto, as bactérias que sobrevivem no interior das células viáveis do hospedeiro geralmente estão protegidas da ação dos antibióticos β -lactâmicos.

Classificação das penicilinas e resumo de suas propriedades farmacológicas

É conveniente classificar as penicilinas de acordo com o seu espectro de atividade antimicrobiana (Quadro 53-1) (Chambers, 2000).

- A *penicilina G* e seu congêneres próximo (*penicilina V*) são altamente ativos contra cepas sensíveis de cocos gram-positivos, mas são facilmente hidrolisados pela penicilinase. Por isso, são ineficazes contra a maioria das cepas de *S. aureus*.
- As penicilinas resistentes às penicilinases [metecilina (retirada do mercado dos EUA), nafcilina, oxacilina, cloxacilina (atualmente não comercializadas nos EUA) e dicloxacilina] têm atividade antimicrobiana menos potente contra os microrganismos sensíveis à penicilina G, mas constituem os antibióticos preferidos para o tratamento das infecções causadas por *S. aureus* e *S. epidermidis* produtores de penicilinase, que não sejam resistentes à metecilina.
- A ampicilina, a amoxicilina e outras constituem um grupo de penicilinas cuja atividade antimicrobiana é ampliada para incluir determinados microrganismos gram-negativos, como *Haemophilus influenzae*, *E. coli* e *Proteus mirabilis*. Com frequência, esses fármacos são administrados com um inibidor da β -lactamase, como clavulanato ou sulbactam, para impedir a hidrólise por β -lactamases de amplo espectro.
- A atividade antimicrobiana da carbenicilina (retirada do mercado nos EUA), do seu indanil-éster (indanil-carbenicilina) e da ticarcilina é ampliada para incluir espécies de *Pseudomonas*, *Enterobacter* e *Proteus*. Esses antibióticos são inferiores à ampicilina contra cocos gram-positivos e *Listeria monocytogenes* e são menos ativos do que a piperacilina contra *Pseudomonas*.
- A mezlocina, a azlocilina (ambas retiradas do mercado nos EUA) e a piperacilina têm excelente atividade antimicrobiana contra *Pseudomonas*, *Klebsiella* e alguns outros microrganismos gram-negativos. Entretanto, o surgimento das β -lactamases de amplo espectro coloca em risco a utilidade desses antibióticos (Jacoby e Munoz-Price, 2005; Walsh, 2008). A piperacilina conserva a atividade da ampicilina contra cocos gram-positivos e *L. monocytogenes*.

Embora as propriedades farmacológicas de cada fármaco em particular estejam descritas com mais detalhes, adiante, é útil fazer certas generalizações. Depois da absorção das penicilinas administradas por via oral, estes

fármacos distribuem-se amplamente por todo o corpo. As concentrações terapêuticas das penicilinas são alcançadas rapidamente nos tecidos e nas secreções, como os líquidos articular, pleural e pericárdico e a bile. As penicilinas não penetram em grau significativo nas células fagocitárias vivas e são encontradas apenas concentrações baixas destes fármacos nas secreções prostáticas, no tecido cerebral e no líquido intraocular. As concentrações de penicilinas no líquido cerebrospinal (LCS) variam, mas são $< 1\%$ das concentrações alcançadas no plasma quando as meninges estão normais. Na presença de inflamação, as concentrações no LCS podem aumentar até 5% dos níveis plasmáticos. As penicilinas são rapidamente eliminadas, sobretudo por filtração glomerular e secreção tubular renal, de modo que as meias-vidas destes fármacos no corpo são curtas (em geral, 30-90 min). Consequentemente, as concentrações na urina são elevadas.

Penicilina G e penicilina V

Atividade antimicrobiana. Os espectros antimicrobianos da penicilina G (benzilpenicilina) e da penicilina V (derivado fenoximetílico) são muito semelhantes para os microrganismos gram-positivos aeróbios. Entretanto, a penicilina G é 5-10 vezes mais ativa contra espécies *Neisseria* sensíveis às penicilinas e contra certos anaeróbios.

A penicilina G é ativa contra várias espécies de cocos gram-positivos e gram-negativos, embora muitas bactérias que antes eram sensíveis a este fármaco sejam agora resistentes. Os estreptococos (mas não os enterococos) são, em sua maioria, muito sensíveis à penicilina G, e as concentrações $< 0,01 \mu\text{g/mL}$ geralmente são eficazes. Entretanto, os estreptococos *viridans* (Carratalá e cols., 1995) e o *S. pneumoniae* resistentes à penicilina estão se tornando mais comuns. Os pneumococos resistentes às penicilinas são particularmente comuns nas populações pediátricas, inclusive crianças que frequentam creches. Muitos pneumococos resistentes às penicilinas também são resistentes às cefalosporinas de terceira geração.

Embora a maioria das cepas de *S. aureus* fosse altamente sensível à penicilina G quando este antibiótico foi utilizado terapeuticamente pela primeira vez, mais de 90% das cepas de estafilococos isolados dos pacientes ambulatoriais e internados nos hospitais são agora resistentes à penicilina G (e $\sim 50\%$ são resistentes à metecilina). A maioria das cepas de *S. epidermidis* também mostra resistência à penicilina. Infelizmente, as cepas de gonococos produtoras de penicilinase, que são altamente resistentes à penicilina G, tornaram-se disseminadas. Com raras exceções, os meningococos são muito sensíveis à penicilina G.

Embora a maioria das cepas de *Corynebacterium diphtheriae* seja sensível à penicilina G, algumas são altamente resistentes. A presença de β -lactamase codificada por cromossomos no *Bacillus anthracis* é a razão pela qual a penicilina não tem sido utilizada como profilaxia nos casos de exposição ao antraz, embora a maioria dos microrganismos isolados seja sensível. A maioria dos microrganismos anaeróbios, inclusive espécies de *Clostridium*, é altamente sensível. O *Bacteroides fragilis* é uma exceção, visto que

este microrganismo apresenta resistência às penicilinas e às cefalosporinas em virtude da expressão de uma cefalosporinase de amplo espectro. Algumas cepas de *Prevotella melaninogenica* também adquiriram esse traço. *Actinomyces israelii*, *Streptobacillus moniliformis*, *Pasteurella multocida* e *L. monocytogenes* são inibidos pela penicilina G. A maioria das espécies *Leptospira* é moderadamente sensível ao fármaco. Um dos microrganismos mais intensamente sensíveis é o *Treponema pallidum*. A *Borrelia burgdorferi* — o microrganismo responsável pela doença de Lyme também é sensível. Nenhuma das penicilinas é eficaz contra amebas, plasmódios, riquetsias, fungos ou vírus.

Absorção

Administração oral de penicilina G. Cerca de um terço da dose de penicilina G administrada por via oral é absorvido pelo trato intestinal em condições favoráveis. O suco gástrico com pH de 2 destrói rapidamente o antibiótico. A redução da produção de ácido gástrico com o envelhecimento é responsável pela melhor absorção da penicilina G pelo trato gastrointestinal (GI) dos indivíduos idosos. A absorção é rápida, e as concentrações máximas são alcançadas no sangue em 30-60 min. O valor máximo é de ~ 0,5 unidade/mL (0,3 µg/mL) depois de uma dose oral de 400.000 unidades (~ 250 mg) no adulto. A ingestão de alimentos pode interferir com a absorção entérica de todas as penicilinas, talvez devido à adsorção do antibiótico às partículas alimentares. Por isso, a penicilina G oral deve ser administrada pelo menos 30 min antes ou 2 h depois das refeições. Apesar da conveniência da administração oral de penicilina G, essa via só deve ser utilizada em infecções nas quais a experiência clínica tenha comprovado a sua eficácia.

Administração oral de penicilina V. A vantagem de penicilina V em comparação com a penicilina G é o fato de ela ser mais estável em meio ácido e, portanto, ser mais bem absorvida pelo trato GI. Com uma dose oral equivalente, a penicilina V (sal de K⁺) produz concentrações plasmáticas 2 a 5 vezes maiores que as obtidas com a penicilina G. A concentração máxima no sangue de um adulto, depois da administração de uma dose oral de 500 mg, é de quase 3 µg/mL. Depois de ser absorvida, a penicilina V distribui-se pelo corpo e é excretada pelos rins de modo semelhante à penicilina G.

Administração parenteral de penicilina G. Depois da injeção intramuscular, as concentrações máximas no plasma são alcançadas em 15-30 min. Esse valor declina rapidamente, visto que a meia-vida da penicilina G é de 30 min.

Pesquisadores investigaram muitos meios de prolongar a permanência do antibiótico no corpo e, desse modo, reduzir a frequência das injeções. A *probenecida* bloqueia a secreção tubular renal da penicilina, mas raramente é utilizada para esse propósito. Com mais frequência, são utilizadas preparações de depósito de penicilina G. A preparação preferida hoje é a penicilina G benzatina, que libera penicilina lentamente no local onde é injetada e produz concentrações baixas e persistentes deste antibiótico no sangue. A suspensão de penicilina G benzatina é a solução aquosa do sal obtida pela combinação de 1 mol de uma base de amônio com 2 mol de penicilina G para formar *N,N'*-dibenziletlenodiamina-dipenicilina G. O sal propriamente dito é apenas 0,02% solúvel em água. A persistência longa da penicilina no sangue depois da aplicação de uma dose intramuscular apropriada reduz o custo, a necessidade de injeções repetidas e o traumatismo local. O efeito anestésico local da penicilina G benzatina é comparável ao da penicilina G procaína.

A penicilina G benzatina é absorvida muito lentamente dos depósitos intramusculares e produz a duração mais longa do antibiótico detectável entre todas as penicilinas repositórias. Por

exemplo, nos adultos, a dose de 1,2 milhões de unidades aplicadas por via intramuscular produz a concentração plasmática de 0,09 µg/mL no primeiro, 0,02 µg/mL no 14º e 0,002 µg/mL no 32º dia depois da injeção. A duração média da atividade antimicrobiana demonstrável no plasma é de ~ 26 dias. Essa preparação é administrada mensalmente como profilaxia da febre reumática e pode ser administrada em dose única para tratar faringite estreptocócica.

Distribuição. A penicilina G distribui-se amplamente por todo o corpo, mas as concentrações observadas nos diversos líquidos e tecidos diferem acentuadamente. Seu volume de distribuição aparente é de ~ 0,35 L/kg. Em torno de 60% da penicilina G no plasma se ligam reversivelmente à albumina. Quantidades significativas são detectadas no fígado, na bile, nos rins, no sêmen, no líquido articular, na linfa e no intestino.

Embora a probenecida reduza acentuadamente a secreção tubular das penicilinas, este não é o único fator responsável pelas concentrações plasmáticas elevadas do antibiótico, que ocorrem depois da sua administração. A probenecida também produz redução significativa do volume aparente de distribuição das penicilinas.

Penetração no líquido cerebrospinal. A penicilina não penetra facilmente no LCS quando as meninges estão normais. Entretanto, quando ocorre inflamação aguda das meninges, a penicilina penetra mais facilmente no LCS. Apesar de as concentrações alcançadas serem variáveis e imprevisíveis, em geral oscilam na faixa de 5% do valor plasmático e são terapeuticamente eficazes contra microrganismos sensíveis.

A penicilina e outros ácidos orgânicos são secretados rapidamente do LCS para a corrente sanguínea por um processo de transporte ativo. A probenecida inibe competitivamente esse transporte e, portanto, eleva a concentração de penicilina no LCS. Na presença de uremia, outros ácidos orgânicos acumulam-se no LCS e competem com a penicilina por sua secreção; em certas ocasiões, o fármaco atinge concentrações tóxicas no cérebro e pode causar convulsões.

Excreção. Em condições normais, a penicilina G é eliminada rapidamente do organismo, sobretudo pelos rins, enquanto uma pequena parte é excretada na bile e por outras vias. Em torno de 60-90% de uma dose intramuscular de penicilina G em solução aquosa são eliminados na urina, em grande parte na primeira hora depois da injeção. O restante é metabolizado em ácido peniciloico. A meia-vida de eliminação da penicilina G é de ~ 30 min nos adultos normais. Em torno de 10% do fármaco são eliminados por filtração glomerular, e 90%, por secreção tubular. A depuração renal aproxima-se do fluxo plasmático renal total. A capacidade máxima de secreção tubular da penicilina no adulto normal do sexo masculino é de ~ 3 milhões de unidades (1,8 g) por hora.

Os valores de depuração são consideravelmente menores nos recém-nascidos e nos lactentes, devido ao desenvolvimento incompleto da função renal; em consequência, depois da administração de doses proporcionais à superfície corporal, a persistência da penicilina no sangue é várias vezes mais longa nos prematuros que em crianças e nos adultos. A meia-vida do antibiótico nos lactentes com menos de 1 semana de vida é de 3 h; com 14 dias de vida, é de 1,4 h. Quando a função renal está plenamente desenvolvida nas crianças pequenas, a taxa de excreção renal da penicilina G é consideravelmente mais rápida que nos adultos.

A anúria aumenta a meia-vida da penicilina G de seu valor normal de meia hora para ~ 10 h. Quando a função renal está comprometida, 7-10% do antibiótico podem ser inativados a cada hora pelo fígado. Os pacientes que apresentam falência renal e necessitam de doses altas de penicilina podem ser tratados adequadamente

com 3 milhões de unidades de penicilina G aquosa, sendo esta dose seguida de 1,5 milhão de unidades a cada 8-12 h. É preciso reajustar a dose do fármaco durante a diálise e o período de recuperação progressiva da função renal. Se, além da insuficiência renal, houver também insuficiência hepática, a meia-vida da penicilina G será ainda mais prolongada.

Indicações terapêuticas

Infecções pneumocócicas. A penicilina G ainda é o antibiótico preferido para o tratamento das infecções causadas por cepas sensíveis de *S. pneumoniae*. Entretanto, as cepas de pneumococos resistentes às doses habituais de penicilina G estão sendo isoladas mais frequentemente em vários países, inclusive nos EUA (Fiore e cols., 2000).

Pneumonia pneumocócica. Enquanto for altamente provável ou estiver comprovado que a cepa infectante do pneumococo é sensível à penicilina, a pneumonia pneumocócica deve ser tratada com uma cefalosporina de terceira geração ou com 20-24 milhões de unidades de penicilina G ao dia por infusão intravenosa constante. Se o microrganismo for sensível à penicilina, a dose pode ser então reduzida (Medical Letter, 2004). Para o tratamento parenteral dos pneumococos sensíveis, prefere-se o uso de penicilina G. Embora a administração de 500 mg de penicilina V oral a cada 6 h como tratamento da pneumonia causada por microrganismos sensíveis à penicilina tenha sido bem sucedida nesta doença, este tratamento não pode ser recomendado para uso inicial rotineiro, devido à existência de resistência. O tratamento deve ser mantido durante 7-10 dias, incluindo 3-5 dias depois da normalização da temperatura do paciente.

Meningite pneumocócica. Enquanto estiver demonstrado que o pneumococo infectante é sensível à penicilina, a meningite pneumocócica deve ser tratada com uma combinação de vancomicina e cefalosporina de terceira geração (John, 1994; Catalan e cols., 1994). A dexametasona administrada junto com os antibióticos foi associada ao prognóstico mais favorável (de Gans e van de Beek, 2002). Antes do aparecimento de resistência à penicilina, o tratamento com este antibiótico reduziu a taxa de mortalidade desta doença de quase 100% para ~ 25%. O tratamento recomendado é de 20-24 milhões de unidades de penicilina G por dia, por infusão intravenosa contínua ou em doses fracionadas administradas em forma de injeção a cada 2-3 h. O tratamento geralmente se estende por 14 dias.

Infecções estreptocócicas. Faringite estreptocócica (inclusive *scarlatina*). Essa é doença mais comum provocada por *S. pyogenes* (estreptococo β -hemolítico do grupo A). Ainda não foram isoladas cepas de *S. pyogenes* resistentes à penicilina. O tratamento oral preferido consiste em penicilina V, 500 mg a cada 6 h, durante 10 dias. O tratamento da faringite estreptocócica com penicilina reduz o risco de febre reumática subsequente; contudo, evidências recentes sugerem que a incidência de glomerulonefrite pós-estreptocócica não seja reduzida significativamente pelo tratamento com penicilina.

Choque tóxico e fasciite necrosante estreptocócicas. Essas duas condições são infecções potencialmente fatais associadas à produção de toxinas e devem ser tratadas preferencialmente com penicilina e clindamicina (para reduzir a síntese de toxinas) (Bisno e Stevens, 1996; Brown, 2004).

Pneumonia, artrite, meningite e endocardite estreptocócicas. Embora sejam incomuns, essas infecções devem ser tratadas com penicilina G quando são causadas por *S. pyogenes*; as doses diárias administradas por via intravenosa variam de 12-20 milhões de unidades durante 2 a 4 semanas. Nos casos de endocardite, esse tratamento deve ser mantido até completar quatro semanas.

Infecções causadas por outros estreptococos. O grupo dos estreptococos *viridans* é a causa mais comum de endocardite infecciosa. Eles são microrganismos α -hemolíticos não grupáveis, que estão se tornando cada vez mais resistentes à penicilina G (concentração inibitória mínima [CIM] > 0,1 μ g/mL). Como os enterococos também podem ser α -hemolíticos e algumas outras cepas α -hemolíticas podem ser relativamente resistentes à penicilina, é importante determinar as sensibilidades microbianas quantitativas à penicilina G nos pacientes que apresentam endocardite. Os pacientes que têm endocardite por estreptococos do grupo *viridans* sensíveis à penicilina podem ser tratados com sucesso com doses diárias de 12-20 milhões de unidades de penicilina G intravenosa durante duas semanas, em combinação com 1 mg/kg de gentamicina a cada 8 h. Alguns médicos preferem um ciclo de quatro semanas de tratamento apenas com penicilina G.

A endocardite enterocócica é uma das poucas doenças tratadas preferencialmente com dois antibióticos. O tratamento recomendado para a endocardite enterocócica sensível à penicilina e aos aminoglicosídeos é de 20 milhões de unidades de penicilina G ou 12 g de ampicilina ao dia, por via intravenosa, em combinação com doses baixas de gentamicina. Em geral, o tratamento deve ser mantido por seis semanas, mas alguns pacientes com doença de duração mais breve (< 3 meses) foram tratados com sucesso durante 4 semanas (Wilson e cols., 1984).

Infecções por anaeróbios. Muitas infecções por anaeróbios são causadas por associações de microrganismos. A maioria é sensível à penicilina G. Uma exceção é o grupo do *B. fragilis*, do qual até 75% das cepas podem ser resistentes às concentrações altas deste antibiótico. Em geral, as infecções pulmonares e periodontais (com exceção de *Prevotella melaninogenica* produtora de β -lactamase) respondem bem à penicilina G, embora um estudo multicêntrico tenha indicado que a clindamicina foi mais eficaz que a penicilina no tratamento de abscesso pulmonar (Levison e cols., 1983). As infecções leves a moderadas desses locais podem ser tratadas com fármacos orais (penicilina G ou penicilina V, 400.000 unidades [250 mg] 4 vezes/dia). As infecções mais graves devem ser tratadas com 12-20 milhões de unidades de penicilina G por via intravenosa. Com frequência, os abscessos cerebrais também contêm várias espécies de anaeróbios, e a maioria dos especialistas prefere tratar esta doença com doses altas de penicilina G (20 milhões de unidades ao dia) mais metronidazol ou cloranfenicol. Alguns médicos acrescentam uma cefalosporina de terceira geração por sua atividade contra bacilos gram-negativos aeróbios.

Infecções estafilocócicas. A maioria das infecções estafilocócicas é causada por microrganismos produtores de penicilinase (Swartz, 2004). Os estafilococos resistentes à meticilina e adquiridos nos hospitais também são resistentes à penicilina G, a todas as penicilinas resistentes às penicilinasas e às cefalosporinas. Em alguns casos, as cepas isoladas podem parecer sensíveis a várias cefalosporinas *in vitro*, mas as populações resistentes desenvolvem-se durante o tratamento e resultam em falência terapêutica. Vancomicina, linezolid, quinupristina-dalfopristina e daptomicina são eficazes contra infecções causadas por essas bactérias, embora tenha sido observada sensibilidade reduzida à vancomicina. Em muitos casos, o *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) e adquirido nas comunidades ainda é sensível à trimetoprima-sulfametoxazol, à doxiciclina e à clindamicina (Medical Letter, 2007).

Infecções meningocócicas. A penicilina G ainda é o fármaco preferido para tratar doença meningocócica. Os pacientes devem ser tratados com doses altas de penicilina administradas por via intravenosa, conforme foi descrito para meningite pneumocócica. Foram

relatadas cepas de *N. meningitidis* resistentes à penicilina na Grã-Bretanha e na Espanha, embora sejam atualmente infrequentes. A presença de cepas resistentes à penicilina deve ser considerada nos pacientes que respondem lentamente ao tratamento. A penicilina G não elimina o estado de portador dos meningococos e, por esta razão, seu uso profilático é ineficaz.

Infecções gonocócicas. Os gonococos tornaram-se gradativamente mais resistentes à penicilina G, e as penicilinas não são mais os fármacos preferidos, a não ser que as cepas de gonococos de determinada área geográfica sejam reconhecidamente sensíveis. A uretrite gonocócica sem complicações é a infecção mais comum, e o tratamento recomendado consiste em uma única injeção intramuscular de 250 mg de ceftriaxona (Handsfield e Sparling, 2005).

A artrite gonocócica, as infecções gonocócicas disseminadas com lesões cutâneas e a gonococemia devem ser tratadas com ceftriaxona na dose de 1 g/dia por via intramuscular ou intravenosa durante 7-10 dias. A oftalmia neonatal também deve ser tratada com ceftriaxona durante 7-10 dias (25-50 mg/kg/dia, por via intramuscular ou intravenosa).

Sífilis. O tratamento da sífilis com penicilina G é altamente eficaz. As formas primária, secundária e latente da sífilis com menos de 1 ano de duração podem ser tratada com penicilina G procaína (2,4 milhões de unidades ao dia por via intramuscular) mais probenecida (1,0 g/dia por via oral) durante 10 dias, ou com 1-3 doses intramusculares semanais de 2,4 milhões de unidades de penicilina G benzatina (três doses para os pacientes portadores de infecção pelo HIV). Os pacientes com sífilis latente tardia, neurosífilis ou sífilis cardiovascular podem ser tratados com vários esquemas. Como essas últimas duas doenças são potencialmente fatais e sua progressão pode ser detida (mas não revertida), recomenda-se tratamento intensivo com 20 milhões de unidades de penicilina G ao dia durante 10 dias. Uma vez que não existe alternativa comprovada para o tratamento da sífilis nas gestantes, as pacientes alérgicas à penicilina devem ser submetidas à dessensibilização rápida para prevenir anafilaxia (Centers for Disease Control and Prevention, 2002).

Os lactentes portadores de sífilis congênita detectada ao nascer ou durante o período pós-natal devem ser tratados por no mínimo 10 dias com 50.000 unidades/kg/dia de penicilina G aquosa, em duas doses fracionadas, ou com 50.000 unidades/kg de penicilina G procaína em dose diária única (Tramont, 2000).

A maioria (70-90%) dos pacientes com sífilis secundária desenvolve a reação de Jarisch-Herxheimer. Essa reação também pode ser observada nos pacientes que apresentam outras formas de sífilis. Várias horas depois da primeira injeção de penicilina, podem ocorrer calafrios, febre, cefaleia, mialgias e artralgias. As lesões cutâneas sifilíticas podem tornar-se mais proeminentes, edematosas e adquirir uma coloração brilhante. Em geral, as manifestações persistem por algumas horas, e a erupção começa a regredir em 48 h. Essa reação não recidiva com a segunda injeção, nem com injeções subsequentes de penicilina. A reação parece ser decorrente da liberação dos antígenos dos espiroquetas, com reação subsequente do hospedeiro aos seus produtos. O ácido acetilsalicílico proporciona alívio sintomático, e o tratamento com penicilina não deve ser interrompido.

Actinomicose. A penicilina G é o fármaco preferido para o tratamento de todas as formas de actinomicose. A dose deve ser de 12-20 milhões de unidades de penicilina G ao dia, por via intravenosa, durante 6 semanas. Alguns médicos mantêm o tratamento por 2-3 meses com penicilina V oral (500 mg 4 vezes/dia). Pode ser necessário realizar drenagem ou excisão cirúrgica da lesão para obter a cura.

Difteria. Nenhuma evidência sugere que a penicilina ou qualquer outro antibiótico possa alterar a incidência das complicações ou o prognóstico da difteria; a antitoxina específica é o único tratamento eficaz. Entretanto, a penicilina G elimina o estado de portador. A administração parenteral de 2-3 milhões de unidades ao dia, em doses fracionadas, durante 10-12 dias, elimina os bacilos da difteria da faringe e de outros locais em praticamente 100% dos pacientes. Uma injeção única diária de penicilina G procaína durante o mesmo período produz resultados comparáveis.

Antraz. Foram recuperadas cepas de *Bacillus anthracis* resistentes à penicilina de infecções humanas. Quando a penicilina G é utilizada, a dose deve ser de 12-20 milhões de unidades por dia.

Infecções por clostridium. A penicilina G é o antibiótico preferido para a gangrena gasosa; a dose varia na faixa de 12-20 milhões de unidades por dia, por via parenteral, como coadjuvante ao tratamento com antitoxina. É essencial realizar o desbridamento adequado das áreas infectadas. Os antimicrobianos provavelmente não exercem qualquer efeito no prognóstico final do tétano. Pode ser necessário realizar desbridamento e administrar imunoglobulina anti-tetânica humana. Entretanto, administra-se penicilina para erradicar as formas vegetativas das bactérias que podem persistir.

Infecções por fusospiroquetas. A gengivoestomatite causada pela ação sinérgica da *Leptotrichia buccalis* e dos espiroquetas presentes na boca é tratada facilmente com penicilina. Para a “boca das trincheiras” simples, a administração de 500 mg de penicilina V, a cada 6 h, durante vários dias, geralmente é suficiente para eliminar a doença.

Febre da mordida de rato. Os dois microrganismos responsáveis por essa infecção, *Spirillum minor* no extremo oriente e *Streptobacillus moniliformis* na América e na Europa, são sensíveis à penicilina G, que é o agente terapêutico de escolha. Como a maioria dos casos provocados por *Streptobacillus* é complicada por bacteriemia e, em muitos casos, por infecções metastáticas, particularmente da sinóvia e do endocárdio, a dose deve ser alta; têm sido recomendadas doses diárias de 12-15 milhões de unidades por via parenteral, durante 3-4 semanas.

Infecções por listeria. A ampicilina (com gentamicina para pacientes imunossuprimidos com meningite) e a penicilina G são os fármacos preferidos para o tratamento das infecções causadas por *L. monocytogenes*. A dose recomendada de ampicilina é de 1-2 g por via intravenosa, a cada 4 h. A dose diária recomendada de penicilina G é de 15-20 milhões de unidades por via parenteral, por no mínimo 2 semanas. Quando o problema é endocardite, a dose é igual, mas a duração do tratamento não deve ser inferior a 4 semanas.

Doença de Lyme. Embora a tetraciclina seja o fármaco geralmente preferido para tratar a doença incipiente, a amoxicilina é eficaz, e a dose administrada é de 500 mg 3 vezes/dia durante 21 dias. A doença grave é tratada com uma cefalosporina de terceira geração, ou 20 milhões de unidades de penicilina G intravenosa ao dia durante 14 dias.

Erisipeloide. O agente etiológico dessa doença, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, é sensível à penicilina. A infecção sem complicações responde bem a uma injeção única de 1,2 milhão de unidades de penicilina G benzatina. Quando há endocardite, estudos demonstraram que a dose de 12-20 milhões de penicilina G por dia foi eficaz, mas o tratamento deve ser mantido por 4-6 semanas.

Pasteurella multocida. A *Pasteurella multocida* é a causa de infecções das feridas por mordida de gato ou cão. Essas infecções sempre são sensíveis à penicilina G e à ampicilina, mas resistentes às penicilinas resistentes à penicilinase e às cefalosporinas de primeira geração (Goldstein e cols., 1988). Quando a infecção causa meningite,

é preferível usar uma cefalosporina de terceira geração, visto que a CIM é ligeiramente menor que a da penicilina.

Usos profiláticos das penicilinas. A comprovação da eficácia da penicilina para erradicar microrganismos foi seguida rápida e muito naturalmente das tentativas de demonstrar que este antibiótico também era eficaz para evitar infecções dos hospedeiros suscetíveis. Desse modo, o antibiótico passou a ser administrado em quase todas as situações em que havia risco de invasão bacteriana. À medida que a profilaxia era investigada em condições controladas, tornou-se evidente que a penicilina era altamente eficaz em algumas situações, inútil e potencialmente perigosa em outras e de valor questionável em outras (Capítulo 48).

Infecções estreptocócicas. A administração de penicilina aos indivíduos expostos ao *S. pyogenes* proporciona proteção contra a infecção. A ingestão oral de 200.000 unidades de penicilina G ou de penicilina V, 2 vezes/dia, ou em injeção única de 1,2 milhão de unidades de penicilina G benzatina é eficaz. As indicações desse tipo de profilaxia incluem surtos de doença estreptocócica em populações isoladas, como internatos ou bases militares. Os pacientes que apresentam queimaduras profundas e extensivas correm grande risco de infecções graves da ferida por *S. pyogenes*. Para reduzir a incidência desta complicação, a profilaxia com “doses baixas” administradas durante vários dias parece ser eficaz.

Recidivas da febre reumática. A administração oral de 200.000 unidades de penicilina G ou de penicilina V, a cada 12 h, reduz expressivamente a incidência de recidivas da febre reumática nos indivíduos suscetíveis. Devido às dificuldades de adesão do paciente ao tratamento, prefere-se a administração parenteral, sobretudo nas crianças. A injeção intramuscular de 1,2 milhões de unidades de penicilina G benzatina por mês produz excelentes resultados. Nos casos de hipersensibilidade à penicilina, o sulfisoxazol ou a sulfadiazina em doses de 1 g 2 vezes/dia para adultos, também é eficaz; para crianças com peso < 27 kg, a dose deve ser reduzida à metade. A profilaxia deve ser mantida durante todo o ano. A duração desse tratamento é uma questão que ainda não foi resolvida. Alguns autores sugeriram que a profilaxia deveria ser mantida durante toda a vida, devido à observação de casos de febre reumática aguda na quinta e sexta décadas de vida. Entretanto, a necessidade dessa profilaxia prolongada não foi estabelecida e pode ser desnecessária para alguns adultos jovens considerados de baixo risco para recidiva (Berrios e cols., 1993).

Sífilis. A profilaxia para exposição à sífilis consiste em um ciclo de tratamento conforme foi descrito para sífilis primária. O teste sorológico para sífilis deve ser realizado mensalmente por no mínimo 4 meses depois da profilaxia.

Procedimentos cirúrgicos nos pacientes com cardiopatia valvar. Em torno de 25% dos casos de endocardite bacteriana subaguda ocorrem depois de extrações dentárias. Essa observação, juntamente com o fato de que até 80% dos indivíduos submetidos às extrações dentárias apresentam bacteriemia transitória, ressaltam a importância potencial da quimioprofilaxia para os pacientes com qualquer tipo de cardiopatia valvar congênita ou adquirida que necessitem de procedimentos dentários. Devido à ocorrência ocasional de invasão bacteriana transitória da corrente sanguínea depois de procedimentos cirúrgicos (p. ex., tonsilectomia e procedimentos geniturinários e gastrintestinais), bem como durante o parto, estas também são indicações para profilaxia nos pacientes com cardiopatia valvar. Ainda não foi estabelecido se a incidência de endocardite bacteriana é realmente alterada por esse tipo de quimioprofilaxia.

Existem recomendações detalhadas para adultos e crianças com cardiopatia valvar (Wilson e cols., 2007).

As penicilinas resistentes à penicilinase

As penicilinas descritas nesta seção são resistentes à hidrólise pela penicilinase estafilocócica. Seu uso apropriado deve ser restrito ao tratamento das infecções suposta ou comprovadamente causadas por estafilococos produtores desta enzima que, hoje, incluem a maioria das cepas isoladas na prática clínica. Esses fármacos são muito menos ativos que a penicilina G contra outros microrganismos sensíveis à penicilina, inclusive estafilococos não produtores de penicilinase.

O papel das penicilinas resistentes à penicilinase como antibióticos preferidos para a maioria das doenças estafilocócicas está mudando com a incidência cada vez maior do isolamento dos chamados *microrganismos resistentes à meticilina*. Conforme é comumente utilizado, esse termo indica resistência dessas bactérias a todas as penicilinas resistentes à penicilinase e às cefalosporinas. Em geral, as cepas adquiridas nos hospitais também são resistentes aos aminoglicosídeos, às tetraciclina, à eritromicina e à clindamicina. A vancomicina é considerada o fármaco preferido para essas infecções, embora existam indícios de resistência intermediária (*Centers for Disease Control and Prevention, 2004*). Alguns médicos utilizam a combinação de vancomicina e rifampicina, em particular para infecções potencialmente fatais e para aquelas que envolvem corpos estranhos. As cepas resistentes à meticilina adquiridas na comunidade têm menos tendência a exibir resistência às outras classes de antibióticos, com a exceção dos macrolídeos (Okuma e cols., 2002). O MRSA possui uma PLP adicional de alto peso molecular com afinidade muito baixa pelos antibióticos β -lactâmicos (Spratt, 1994). Em torno de 40-60% das cepas de *S. epidermidis* também são resistentes às penicilinas resistentes à penicilinase em virtude desse mesmo mecanismo. Assim como ocorre com o MRSA, essas cepas podem ser sensíveis às cefalosporinas nos testes de sensibilidade em disco, mas geralmente há uma população significativa de microrganismos resistentes às cefalosporinas, que se desenvolvem durante o tratamento. A vancomicina também é o fármaco preferido para o tratamento da infecção grave causada por *S. epidermidis* resistente à meticilina; a rifampicina é administrada simultaneamente quando existe um corpo estranho.

As isoxazolilpenicilinas: oxacilina, cloxacilina e dicloxacilina. Essas três penicilinas semissintéticas congêneres são farmacologicamente semelhantes e, desse modo, convém considerá-las em conjunto. Suas fórmulas estruturais são apresentadas no Quadro 53-1. Todas são relativamente estáveis em meio ácido e adequadamente absorvidas depois da absorção oral. Todas são acentuadamente resistentes à clivagem pela penicilinase. Esses fármacos não substituem a penicilina G no tratamento de doenças sensíveis a este antibiótico e não são ativos contra enterococos ou *Listeria*. Além disso, devido à variabilidade da sua absorção intestinal, a administração

oral não substitui a via parenteral para o tratamento das infecções estafilocócicas graves que exigem uma penicilina resistente à penicilinase.

Propriedades farmacológicas. As isoxazolilpenicilinas são inibidores potentes do crescimento da maioria dos estafilococos produtores de penicilinase. Seu uso clínico é válido nesse contexto. A dicloxacilina é a mais ativa, e muitas cepas de *S. aureus* são inibidas por concentrações de 0,05-0,8 $\mu\text{g/mL}$. Os valores correspondentes para a cloxacilina e a oxacilina são de 0,1-3 e de 0,4-6 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente. Entretanto, essas diferenças podem ter pouca importância prática, visto que as doses são ajustadas de acordo. Em geral, esses antibióticos são menos eficazes contra microrganismos sensíveis à penicilina G e não são úteis contra bactérias gram-negativas.

Esses fármacos são rapidamente absorvidos pelo trato GI, mas a absorção é parcial (30-80%). A absorção dos fármacos é mais eficiente quando o paciente ingere os antibióticos com estômago vazio; de preferência, os fármacos são administrados 1 hora antes ou 2 h depois das refeições para assegurar melhor absorção. As concentrações plasmáticas máximas são atingidas em 1 hora e variam de 5-10 $\mu\text{g/mL}$ depois da ingestão de 1 g de oxacilina. Concentrações ligeiramente mais altas são alcançadas depois da administração de 1 g de cloxacilina, ao passo que a mesma dose oral de dicloxacilina produz concentrações plasmáticas máximas de 15 $\mu\text{g/mL}$. Há poucos indícios de que essas diferenças tenham significado clínico. Todos esses congêneres ligam-se amplamente à albumina plasmática (~90-95%) e nenhuma é removida em quantidades significativas pela hemodiálise.

As isoxazolilpenicilinas são rapidamente excretadas pelos rins. Em condições normais, ~50% das doses desses fármacos são excretados na urina nas primeiras 6 h depois da administração oral. Também há eliminação hepática significativa desses fármacos na bile. As meias-vidas de todos os antibióticos desse grupo variam entre 30 e 60 min. Os intervalos entre as doses de oxacilina, cloxacilina e dicloxacilina não precisam ser alterados quando o paciente tem insuficiência renal. As diferenças descritas antes com relação às concentrações plasmáticas produzidas pela isoxazolilpenicilinas estão relacionadas principalmente com as variações da taxa de excreção urinária e o grau de resistência à decomposição hepática.

Nafcilina. Essa penicilina semissintética é altamente resistente à penicilinase e se mostrou eficaz contra infecções causadas por cepas de *S. aureus* produtoras de penicilinase. Sua fórmula estrutural está ilustrada no Quadro 53-1.

Propriedades farmacológicas. A nafcilina é ligeiramente mais ativa do que a oxacilina contra *S. aureus* resistente à penicilina G (a maioria das cepas é inibida por 0,06-2 $\mu\text{g/mL}$). Embora seja a mais ativa das penicilinas resistentes à penicilinase contra outros microrganismos, a nafcilina não é tão potente quanto a penicilina G. A concentração plasmática máxima é de ~8 $\mu\text{g/mL}$ dentro de 60 min depois da administração da dose intramuscular de 1 g. Em torno de 90% da nafcilina ficam ligados às proteínas plasmáticas. As concentrações máximas da nafcilina na bile ficam muito acima dos níveis plasmáticos. As concentrações desse antibiótico no LCS parecem ser suficientes para o tratamento da meningite estafilocócica.

As aminopenicilinas: ampicilina, amoxicilina e seus congêneres

Esses antibióticos têm atividade antibacteriana semelhante e espectro de ação mais amplo que os antibióticos

fármacos descritos até aqui. Todos são destruídos pela β -lactamase (das bactérias gram-positivas e gram-negativas).

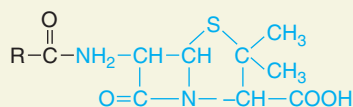
Atividade antimicrobiana. A ampicilina e as aminopenicilinas semelhantes são bactericidas para microrganismos gram-positivos e gram-negativos. Os meningococos e a *L. monocytogenes* são sensíveis a essa classe de fármacos. Muitos pneumococos isolados demonstram níveis variáveis de resistência à ampicilina. As cepas resistentes à penicilina devem ser consideradas resistentes à ampicilina/amoxicilina. O *H. influenzae* e os estreptococos do grupo *viridans* apresentam graus variáveis de resistência. Em uma base ponderal, os enterococos são cerca de duas vezes mais sensíveis à ampicilina que a penicilina G (a CIM média da ampicilina é de 1,5 $\mu\text{g/mL}$). Embora a maioria das cepas de *N. gonorrhoeae*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *Salmonella* e *Shigella* fosse sensível quando a ampicilina foi utilizada pela primeira vez no início da década de 1960, uma porcentagem cada vez maior dessas espécies é atualmente resistente. Em torno de 30-50% das *E. coli*, um número significativo de *P. mirabilis* e praticamente todas as espécies de *Enterobacter* são atualmente insensíveis. Foram isoladas cepas resistentes de *Salmonella* (mediadas por plasmídeos) com crescente frequência em várias partes do mundo. Hoje, a maioria das cepas de *Shigella* é resistente. A maioria das cepas de *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Acinetobacter* e *Proteus* indol-positivos também demonstra resistência a esse grupo de penicilinas; estes antibióticos são menos ativos contra o *B. fragilis* que a penicilina G. Entretanto, a administração concomitante de um inibidor da β -lactamase como o clavulanato ou o *sulbactam* expande acentuadamente o espectro de atividade destes fármacos.

Ampicilina. Esse fármaco é o protótipo do grupo e sua fórmula estrutural está ilustrada no Quadro 53-1.

Propriedades farmacológicas. A ampicilina é estável em ácido e bem absorvida depois da administração oral. A dose oral de 0,5 g produz concentrações plasmáticas máximas de ~3 $\mu\text{g/mL}$ em 2 h. A ingestão de alimento antes da administração da ampicilina diminui a sua absorção. A injeção intramuscular de 0,5-1 g de ampicilina sódica produz concentrações plasmáticas máximas de ~7 ou 10 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente, em 1 hora. Tais valores declinam exponencialmente com meia-vida de cerca 80 min. A existência de disfunção renal grave prolonga acentuadamente a persistência da ampicilina no plasma. A diálise peritoneal não consegue retirar o fármaco do sangue, e a hemodiálise remove ~40% das reservas corporais em ~7 h. Na presença de disfunção renal, é necessário um ajuste da dose de ampicilina. A ampicilina aparece na bile, tem circulação entero-hepática e é excretada em quantidades apreciáveis nas fezes.

Amoxicilina. A amoxicilina, que é uma penicilina semissintética sensível à penicilinase, está estreitamente relacionada com a ampicilina dos pontos de vista químico e farmacológico (Quadro 53-1). O fármaco é estável em ácido e foi desenvolvido para uso oral. A amoxicilina é

Estruturas químicas e principais propriedades das várias penicilinas



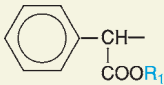
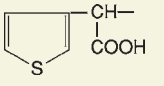
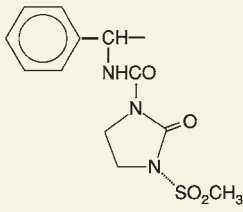
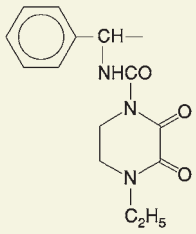
As penicilinas são ácidos 6-aminopenicilânicos substituídos

R	NOME GENÉRICO	PROPRIEDADES PRINCIPAIS		
		Absorção depois da administração oral	Resistência à penicilinase	Espectro antimicrobiano útil
	Penicilina G	Variável (inadequada)	Não	Espécies <i>Streptococcus</i> , ^a enterococos, ^a <i>Listeria</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , muitos anaeróbios (exceto <i>Bacteroides fragilis</i>), ^b espiroquetas, <i>Actinomyces</i> , espécies <i>Erysipelothrix</i> , <i>Pasteurella multocida</i> ^b
	Penicilina V	Boa	Não	
	Meticilina	Pobre (não é administrada por via oral)	Sim	
	Oxacilina (R ₁ = R ₂ = H) Cloxacilina (R ₁ = Cl; R ₂ = H) Dicloxacilina (R ₁ = R ₂ = Cl)	Boa	Sim	Indicada apenas para cepas de <i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Staphylococcus epidermidis</i> sensíveis à meticilina. Em comparação com as outras penicilinas, essas penicilinas resistentes à penicilinase não são ativas contra <i>Listeria monocytogenes</i> e espécies <i>Enterococcus</i>
	Nafcilina	Variável	Sim	
	Ampicilina ^c (R ₁ = H)	Boa	Não	
	Amoxicilina (R ₁ = OH)	Excelente		Penicilina de espectro ampliado para cobrir cepas sensíveis de Enterobacteriaceae, ^b <i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> ^b e <i>Helicobacter pylori</i> Mais eficaz que a penicilina para o tratamento das infecções por <i>Listeria monocytogenes</i> e enterococos sensíveis. A amoxicilina é a mais ativa entre todos os β-lactâmicos contra <i>Streptococcus pneumoniae</i> resistente à penicilina

(Continua)

Quadro 53-1

Estruturas químicas e principais propriedades das várias penicilinas (Continuação)

R	NOME GENÉRICO	PROPRIEDADES PRINCIPAIS		
		Absorção depois da administração oral	Resistência à penicilinase	Espectro antimicrobiano útil
	Carbenicilina (R ₁ = H) Indanil-carbenicilina (R ₁ = 5-indanol)	Inadequada (não é administrada por via oral) Boa	Não	Menos ativa que a ampicilina contra espécies <i>Streptococcus</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Klebsiella</i> e <i>Listeria monocytogenes</i> . A atividade contra <i>Pseudomonas aeruginosa</i> é menor que a da mezlocilina e da piperacilina
	Ticarcilina	Inadequada (não é administrada por via oral)	Não	
	Mezlocilina	Inadequada (não é administrada por via oral)	Não	
	Piperacilina	Inadequada (não é administrada por via oral)	Não	Espectro ampliado da ampicilina de forma a incluir <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , ^d Enterobacteriaceae ^b e espécies de <i>Bacteroides</i> ^b

^aMuitas cepas são resistentes às proteínas de ligação da penicilina alteradas. ^bMuitas cepas são resistentes às β-lactamases. ^cExistem outros congêneres da ampicilina; ver texto. ^dAlgumas cepas são resistentes porque há penetração reduzida ou efluxo ativo.

absorvida mais rápida e completamente pelo trato GI que a ampicilina, sendo esta é a principal diferença entre as duas. O espectro antimicrobiano da amoxicilina é praticamente idêntico ao da ampicilina, com a importante exceção de que este primeiro fármaco parece ser menos eficaz que a ampicilina no tratamento da shigelose.

As concentrações plasmáticas máximas de amoxicilina são 2-2,5 vezes maiores que as da ampicilina depois da administração oral de uma dose idêntica, são alcançadas em 2 h e são, em média, de 4 µg/mL quando se administra uma dose de 250 mg. A presença de alimento não interfere na absorção. Talvez em virtude da absorção mais completa desse congêneres, a incidência de diarreia com amoxicilina é menor que depois da administração de ampicilina. As incidências dos outros efeitos adversos parecem ser semelhantes. Embora a meia-vida da amoxicilina seja semelhante à da ampicilina, as concentrações plasmáticas eficazes da amoxicilina administrada por via oral persistem por um intervalo duas vezes maior que com a ampicilina, também devido à sua absorção mais completa.

Em torno de 20% da amoxicilina ligam-se às proteínas plasmáticas e este valor é semelhante ao da ampicilina. A maior parte de uma dose do antibiótico é excretada em sua forma ativa na urina. A probenecida retarda a excreção do fármaco.

Indicações terapêuticas das aminopenicilinas

Infecções das vias respiratórias superiores. A ampicilina e a amoxicilina são ativas contra *S. pyogenes* e contra muitas cepas de *S. pneumoniae* e *H. influenzae*, que constituem importantes patógenos bacterianos das vias respiratórias superiores. Esses fármacos são eficazes nos tratamentos da sinusite, da otite média, das exacerbações agudas da bronquite crônica e da epiglotite causadas por cepas sensíveis desses microrganismos. A amoxicilina é o mais ativo entre todos os antibióticos β-lactâmicos orais contra *S. pneumoniae* sensível e resistente à penicilina. Em virtude da prevalência crescente da resistência dos pneumococos à penicilina, recomenda-se um aumento na dose de amoxicilina oral (de 40-45 para 80-90 mg/kg/dia) para o tratamento empírico da otite média das crianças (Dowell e cols., 1999). O *H. influenzae* resistente à ampicilina pode ser

um problema em muitas regiões. O acréscimo de um inibidor da β -lactamase (amoxicilina-clavulanato ou ampicilina-sulbactam) amplia o espectro de forma a incluir o *H. influenzae* produtor de β -lactamase e as Enterobacteriaceae. A faringite bacteriana deve ser tratada com penicilina G ou penicilina V, visto que o *S. pyogenes* é o principal patógeno.

Infecções do trato urinário. A maioria das infecções não complicadas do trato urinário é causada por Enterobacteriaceae, entre as quais a *E. coli* é a espécie mais comum; a ampicilina geralmente é eficaz, embora a resistência seja cada vez mais comum. As infecções enterocócicas do trato urinário são tratadas eficazmente apenas com ampicilina.

Meningite. A meningite bacteriana aguda das crianças é causada mais frequentemente por *S. pneumoniae* ou *N. meningitidis*. Como hoje ~ 20-30% das cepas de *S. pneumoniae* podem ser resistentes a esse antibiótico, a ampicilina não está indicada isoladamente para o tratamento da meningite. A ampicilina apresenta excelente atividade contra *L. monocytogenes*, que causa meningite nos indivíduos imunossuprimidos. Por isso, a combinação de ampicilina e vancomicina com uma cefalosporina de terceira geração é um esquema racional para o tratamento empírico dos casos em que há suspeita de meningite bacteriana.

Infecções por salmonella. A doença associada à bacteriemia, a doença com focos metastáticos e a síndrome de febre entérica (incluindo febre tifoide) respondem favoravelmente aos antibióticos. Alguns especialistas consideram que uma fluoroquinolona ou a ceftriaxona seja o fármaco preferido, mas a administração de trimetoprima-sulfametoxazol ou ampicilina em doses altas (12 g/dia para adultos) também é eficaz. Em algumas regiões geográficas, a resistência à ampicilina é comum. O estado de portador da febre tifoide tem sido eliminado com sucesso dos pacientes que não têm doença da vesícula biliar com ampicilina, trimetoprima-sulfametoxazol ou ciprofloxacino.

Penicilinas antipseudomonas: as carboxipenicilinas e as ureidopenicilinas

As carboxipenicilinas como a carbenicilina (retirada do mercado americano) e a ticarcilina (comercializada em combinação com clavulanato nos EUA) e seus congêneres são ativas contra algumas cepas isoladas de *P. aeruginosa* e algumas espécies de *Proteus* indol-positivos, que são resistentes à ampicilina e seus congêneres. Esse grupo de fármacos é ineficaz contra a maioria das cepas de *S. aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella* e *L. monocytogenes*. O *B. fragilis* é sensível às concentrações altas desses fármacos, mas, em bases ponderais, a penicilina G é realmente mais ativa. As ureidopenicilinas, como a mezlocilina e a piperacilina, têm atividade superior contra *P. aeruginosa* em comparação com a carbenicilina e a ticarcilina. Além disso, a mezlocilina e a piperacilina são úteis ao tratamento das infecções causadas por *Klebsiella*. As carboxipenicilinas e as ureidopenicilinas são sensíveis à destruição pelas β -lactamases.

Carbenicilina. Esse fármaco é um derivado do ácido 6-aminopenicilânico sensível à penicilinase, e sua fórmula

estrutural está ilustrada no Quadro 53-1. A carbenicilina foi a primeira penicilina com atividade contra *P. aeruginosa* e algumas cepas de *Proteus* resistentes à ampicilina. Como esse antibiótico é fornecido em forma de sal dissódico, a carbenicilina contém ~ 5 mEq de Na^+ por grama de fármaco, resultando na administração de > 100 mEq de Na^+ quando o paciente é tratado para infecções causadas por *P. aeruginosa*. A carbenicilina foi suplantada pela ticarcilina ou pela piperacilina (ver adiante).

As preparações de carbenicilina podem causar efeitos adversos, além daqueles que acompanham o uso de outras penicilinas. Pode ocorrer insuficiência cardíaca congestiva em consequência da administração de quantidades excessivas de Na^+ . A hipotensão pode ser causada pela excreção obrigatória do cátion com a grande quantidade de ânion não reabsorvível (carbenicilina) apresentada ao túbulo renal distal. O fármaco interfere com a função plaquetária e pode ocorrer sangramento devido à agregação anormal das plaquetas.

Indanil-carbenicilina sódica. Esse congêneres é o indanil-éster da carbenicilina, é estável em meio ácido e mostra-se apropriado para a administração oral. Depois da absorção, o éster é rapidamente convertido em carbenicilina pela hidrólise da ligação éster. Devido a isso, o espectro antimicrobiano do fármaco é igual ao da carbenicilina. Embora a concentração de carbenicilina alcançada no soro não seja suficientemente alta para tratar a infecção sistêmica por *Pseudomonas*, o componente ativo é rapidamente excretado na urina, onde atinge concentrações eficazes. Por isso, a única indicação desse fármaco consiste no tratamento das infecções do trato urinário causadas por espécies de *Proteus* diferentes de *P. mirabilis* e por *P. aeruginosa*.

Piperacilina. A piperacilina amplia o espectro da ampicilina de forma a incluir a maioria das cepas de *P. aeruginosa*, Enterobacteriaceae (não produtoras de β -lactamases), muitas espécies de *Bacteroides* spp. e *E. faecalis*. Em combinação com um inibidor da β -lactamase (piperacilina-tazobactam), a piperacilina apresenta o mais amplo espectro antibacteriano dentre todas as penicilinas. As propriedades farmacocinéticas assemelham-se às das outras ureidopenicilinas e são obtidas concentrações altas do fármaco na bile.

Indicações terapêuticas. A piperacilina e os antibióticos semelhantes são importantes para o tratamento dos pacientes portadores de infecções graves causadas por bactérias gram-negativas. Com frequência, esses pacientes apresentam comprometimento das defesas imunes e suas infecções geralmente são adquiridas no hospital. Consequentemente, essas penicilinas são utilizadas principalmente no tratamento de bacteremias, pneumonias, infecções depois de queimaduras e infecções do trato urinário por microrganismos resistentes à penicilina e à ampicilina; as bactérias envolvidas mais comumente incluem *P. aeruginosa*, cepas de *Proteus* indol-positivos e espécies de *Enterobacter*. Como as infecções causadas por *Pseudomonas* são comuns nos pacientes neutropênicos, o tratamento das infecções bacterianas graves destes indivíduos deve incluir um antibiótico β -lactâmico (p. ex., piperacilina) com boa atividade contra estes microrganismos.

Ticarcilina. Essa penicilina semissintética (Quadro 53-1) é muito semelhante à carbenicilina, mas é 2 a 4 vezes mais ativa contra *P. aeruginosa*. A ticarcilina é inferior à piperacilina no tratamento das infecções graves causadas por *Pseudomonas* e, nos EUA, é comercializada apenas em combinação com clavulanato.

Mezlocilina. Essa ureidopenicilina é mais ativa contra *Klebsiella* que a carbenicilina e, *in vitro*, sua atividade contra *Pseudomonas* é semelhante à da ticarcilina. A mezlocilina é mais ativa que a ticarcilina contra *E. faecalis*. A *mezlocilina sódica* foi retirada do mercado americano.

Reações adversas às penicilinas

Reações de hipersensibilidade. As reações de hipersensibilidade são, sem dúvida, os efeitos adversos mais comuns observados com as penicilinas e é provável que estes antibióticos sejam a causa mais comum de alergia a fármacos. As reações alérgicas complicam 0,7-4% de todos os tratamentos. Não há evidências convincentes de que qualquer penicilina específica possa diferir do grupo quanto a seu potencial de causar reações alérgicas verdadeiras. Por ordem aproximada de frequência decrescente, as manifestações de alergia às penicilinas incluem erupção maculopapulosa, erupção urticariforme, febre, broncospasmo, vasculite, doença do soro, dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e anafilaxia (Weiss e Adkinson, 2000). A incidência global dessas reações a penicilinas varia de 0,7-10% em diferentes estudos. A hipersensibilidade às penicilinas geralmente também inclui outros antibióticos β -lactâmicos (p. ex., cefalosporinas, alguns carbapenêns).

As reações de hipersensibilidade podem ocorrer com qualquer preparação de penicilina; a alergia a uma penicilina expõe o paciente a um risco mais alto de reação se for administrado outro fármaco deste grupo. Contudo, a ocorrência de um efeito adverso não implica necessariamente a sua repetição com exposições subsequentes. As reações de hipersensibilidade podem ocorrer na ausência de exposição prévia conhecida ao fármaco. Isso pode ser causado por uma exposição anterior não reconhecida à penicilina no ambiente (p. ex., em alimentos de origem animal ou fungos produtores de penicilina). Embora a eliminação do antibiótico geralmente resulte no rápido desaparecimento das manifestações alérgicas, elas podem persistir por 1 ou 2 semanas ou mais depois da interrupção do tratamento. Em alguns casos, a reação é leve e desaparece até mesmo quando o uso de penicilina é mantido; em outros, exige a interrupção imediata do tratamento com penicilina. Em alguns casos, é necessário proibir o uso futuro de penicilina em vista da possibilidade de o paciente morrer, e ele deve ser alertado sobre este fato. É preciso ressaltar que já ocorreram episódios fatais de anafilaxia depois da ingestão de doses muito pequenas desse antibiótico. ou depois de um teste cutâneo com quantidades diminutas do fármaco.

As penicilinas e seus produtos de degradação atuam como haptenos depois da reação covalente com proteínas. O produto de degradação mais abundante é o componente peniciloil [componente determinante principal (CDP)], que é formado quando o anel β -lactâmico é aberto. Grande porcentagem das reações mediadas por IgE consiste em reações ao CDP, mas no mínimo 25% consistem em reações a outros produtos de degradação e a gravidade das reações aos vários componentes é comparável. Esses produtos são formados *in vivo* e também podem ser encontrados em soluções de penicilina preparadas para administração. Os termos *determinante*

principal e *determinante secundário* referem-se à frequência com que surgem anticorpos contra esses haptenos e não descrevem a gravidade da reação que pode ocorrer. Com efeito, as reações anafiláticas à penicilina são habitualmente mediadas por anticorpos IgE dirigidos contra os determinantes secundários.

Os anticorpos contra penicilina podem ser detectados em quase todos os pacientes que receberam o fármaco e em muitos que nunca foram reconhecidamente expostos a ele. O tratamento recente com o antibiótico aumenta a produção de anticorpos específicos contra os determinantes principais, que induzem sensibilização cutânea. A incidência de reações cutâneas positivas é três a quatro vezes maior nos indivíduos atópicos que nos não atópicos. Os estudos clínicos e imunes realizados sugerem que as reações alérgicas imediatas sejam mediadas por anticorpos sensibilizantes cutâneos ou IgE, geralmente com especificidade contra os determinantes secundários. Em geral, as reações urticariformes aceleradas e tardias são mediadas por anticorpos sensibilizantes cutâneos específicos contra os determinantes principais. A síndrome de artralgia recorrente parece estar relacionada com a presença de anticorpos sensibilizantes cutâneos com especificidades contra os determinantes secundários. Algumas reações maculopapulosas e eritematosas podem ser decorrentes dos complexos antígeno-anticorpo tóxicos com anticorpos IgM específicos contra os determinantes principais. As reações urticariformes aceleradas e tardias à penicilina podem desaparecer espontaneamente, devido ao desenvolvimento de anticorpos bloqueadores.

A alergia à penicilina pode causar erupções cutâneas de todos os tipos, inclusive escarlatiniformes, morbiliformes, urticariformes, vesiculosas e bolhosas. As lesões purpúricas, que são incomuns, geralmente resultam de uma vasculite, mas a púrpura trombocitopênica pode ocorrer em casos muito raros. A púrpura de Henoch-Schönlein com disfunção renal tem sido uma complicação rara. Às vezes, observa-se o aparecimento de dermatite de contato nos farmacêuticos, nos enfermeiros e nos médicos que preparam soluções de penicilina. Ocorrem também reações fixas aos fármacos. As reações cutâneas mais graves consistem em dermatite esfoliativa e eritema multiforme exsudativo do tipo eritematopapuloso ou vesiculobolhoso; estas lesões podem ser muito graves, têm distribuição atípica e fazem parte da síndrome de Stevens-Johnson característica. A incidência de erupções cutâneas parece ser maior depois do uso da ampicilina (~ 9%); a administração de ampicilina é seguida de erupções em quase todos os pacientes portadores de mononucleose infecciosa. Quando o alopurinol e a ampicilina são administrados concomitantemente, a incidência das erupções também aumenta. Nesses pacientes, as erupções cutâneas induzidas pela ampicilina podem representar uma reação “tóxica”, mais do que uma reação verdadeiramente alérgica. As reações cutâneas positivas aos determinantes principais e secundárias da sensibilização à penicilina podem estar ausentes. A erupção pode desaparecer até mesmo quando se continua a administração do fármaco.

As reações de hipersensibilidade mais graves provocadas por penicilinas consistem em angioedema e anafilaxia. O angioedema com aumento acentuado do volume dos lábios, da língua, da face e dos tecidos periorbitários frequentemente se acompanha de respiração asmática e “urticária gigante”. Tais reações têm sido observadas depois da administração tópica, oral ou sistêmica de vários tipos de penicilina.

As reações anafiláticas ou anafilactoides agudas, que são induzidas por várias preparações de penicilina, constituem o risco imediato mais importante associado ao seu uso. Entre todos os fármacos, as penicilinas são as mais frequentemente responsáveis por esse tipo de efeito adverso. Podem ocorrer reações anafilactoides em qualquer idade, e sua incidência parece variar de 0,004-0,04% dos indivíduos tratados com penicilinas (Kucers e Bennett, 1987). Em torno de 0,001% dos pacientes tratados com esses antibióticos

morre de anafilaxia. Alguns estudos estimaram que ocorram no mínimo 300 mortes por ano em consequência dessa complicação do tratamento. Em torno de 70% desses pacientes já tinham sido expostos à penicilina previamente, e 33% desenvolveram reações em uma ocasião anterior. Com maior frequência, a anafilaxia ocorre depois da injeção de penicilina, embora esta reação também tenha sido observada depois da ingestão oral do fármaco e até mesmo depois da aplicação intradérmica de uma quantidade muito pequena com o propósito de avaliar a existência de hipersensibilidade. O quadro clínico que surge varia quanto à gravidade. O quadro mais dramático consiste em início súbito de hipotensão grave com morte rápida. Em outros casos, os episódios anafiláticos foram caracterizados por broncoconstrição com asma grave, dor abdominal, náuseas e vômitos; fraqueza extrema e queda da pressão arterial; ou diarreia e erupções cutâneas purpúricas.

A doença do soro varia de um quadro com febre baixa, erupção e leucopenia até à ocorrência de artralgia ou artrite graves, púrpura, linfadenopatia, esplenomegalia, alterações mentais, anormalidades eletrocardiográficas sugestivas de miocardite, edema generalizado, albuminúria e hematúria. A doença do soro é mediada por anticorpos IgG. Essa reação é rara, mas quando ocorre, surge depois do tratamento com penicilina mantido por 1 semana ou mais; entretanto, a reação também pode ser tardia e manifestar-se 1 ou 2 semanas depois da interrupção do fármaco. A doença do soro causada por penicilina pode persistir por uma semana ou mais.

A vasculite da pele ou de outros órgãos pode estar relacionada com a hipersensibilidade à penicilina. Em geral, a reação de Coombs torna-se positiva durante o tratamento prolongado com uma penicilina ou cefalosporina, mas a anemia hemolítica é rara. Pode ocorrer neutropenia reversível. Ainda não está claro se a neutropenia é realmente uma reação de hipersensibilidade, mas foi observada com o uso de todas as penicilinas e tem ocorrido em até 30% dos pacientes tratados com 8-12 g de nafcilina por um período de mais de 21 dias. A medula óssea apresenta uma parada de maturação.

Febre pode ser o único sinal da reação de hipersensibilidade às penicilinas. A febre pode atingir níveis altos e ser persistente, remitte ou intermitente; em certas ocasiões, ocorrem calafrios. A reação febril geralmente desaparece 24-36 h depois da interrupção da administração do fármaco, mas pode persistir por vários dias.

A eosinofilia acompanha ocasionalmente outras reações alérgicas à penicilina. Algumas vezes, essa pode representar a única anormalidade, e a contagem de eosinófilos pode atingir níveis ≥ 10 -20% do número total de leucócitos circulantes.

Raramente, as penicilinas causam nefrite intersticial, e a metilicina tem sido implicada com maior frequência. As anormalidades detectadas incluem hematúria, albuminúria, piúria, cilindros de células renais e outros cilindros na urina, elevação da creatinina sérica e até mesmo oligúria. A biópsia revela infiltrado mononuclear com eosinofilia e lesão tubular. A IgG está presente no interstício, e essa reação geralmente é reversível.

Tratamento do paciente potencialmente alérgico à penicilina. A avaliação da história do paciente é a forma mais prática de evitar o uso de penicilina nos pacientes com riscos mais altos de desenvolver reações adversas. A maioria dos pacientes que referem história de alergia à penicilina deve ser tratados com um tipo diferente de antibiótico. Infelizmente, não existe um método totalmente confiável para confirmar a história de alergia à penicilina (Romano e cols., 2003). O teste cutâneo para as respostas de tipo imediato mediadas pela IgE é dificultado pela inexistência de uma mistura de determinantes secundários disponível comercialmente. Um estudo do *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID) envolvendo vários centros de pesquisa utilizou determinantes principais e secundários nos testes cutâneos. Entre 726 pacientes com história de alergia à

penicilina, 566 apresentaram testes cutâneos negativos. Destes últimos, apenas 7 (1,2%) apresentaram possível alergia acelerada ou imediata mediada por IgE à penicilina quando receberam o fármaco (Sogn e cols., 1992). Os testes radioalergossorventes (RASTs) para IgE contra o determinante peniciloil têm as mesmas limitações dos testes cutâneos (Weiss e Adkinson, 2000).

Em certas ocasiões, recomenda-se a *dessensibilização* aos pacientes alérgicos à penicilinas que precisem ser tratados com estes fármacos. Esse procedimento consiste em administrar doses gradativamente crescentes de penicilina na esperança de evitar uma reação grave, devendo ser efetuado apenas em um local que disponha de terapia intensiva. A dessensibilização pode causar uma descarga anafilática subclínica e na ligação de toda a IgE antes da administração de doses integrais. A penicilina pode ser administrada em doses de 1, 5, 10, 100 e 1.000 unidades por via intradérmica no braço, com intervalos de 60 min entre as doses. Se esse esquema for bem tolerado, podem-se administrar 10.000 e 50.000 unidades por via subcutânea. A dessensibilização também pode ser efetuada com administração oral de penicilina. Quando são atingidas doses plenas, o uso de penicilina não deve ser suspenso e depois reiniciado, visto que pode ocorrer recidiva das reações imediatas (ver mais detalhes em Weiss e Adkinson, 2000). O paciente deve ser observado constantemente durante o procedimento de dessensibilização, com manutenção de um acesso intravenoso e disponibilidade de epinefrina e equipamento para respiração artificial. É preciso ressaltar que esse procedimento pode ser perigoso e que a sua eficácia não foi comprovada.

Os pacientes portadores de infecções potencialmente fatais (p. ex., endocardite ou meningite) podem continuar a usar penicilina, apesar do desenvolvimento de erupção maculopapulosa, embora devam ser utilizados outros agentes antimicrobianos, sempre que possível. Com frequência, a erupção desaparece com a continuação do tratamento, talvez devido ao desenvolvimento de anticorpos bloqueadores da classe IgG. A erupção pode ser tratada com antihistamínicos ou glicocorticoides, embora não haja evidências de que esse tratamento seja eficaz. Raramente, esses pacientes podem desenvolver dermatite esfoliativa com ou sem vasculite quando o tratamento com penicilina é mantido.

Outras reações adversas. As penicilinas têm toxicidade direta mínima. Foram relatados efeitos tóxicos aparentes, incluindo depressão da medula óssea, granulocitopenia e hepatite. Esse último efeito é raro, mas é mais comumente observado depois da administração de oxacilina e nafcilina. A administração de penicilina G, carbenicilina, piperacilina ou ticarcilina foi associada a um distúrbio potencialmente significativo da hemostasia, que parece ser devido ao comprometimento da agregação plaquetária. Este problema pode ser causado por uma interferência na ligação de agentes agregantes aos receptores plaquetários (Fass e cols., 1987).

Entre as respostas irritativas à penicilina, as mais comuns consistem em dor e reações inflamatórias estéreis nos locais de injeção intramuscular — reações que estão relacionadas com a concentração do fármaco. As transaminases e a desidrogenase láctica séricas podem estar elevadas em decorrência da lesão muscular local. Em alguns indivíduos tratados com penicilina por via intravenosa, verifica-se o desenvolvimento de flebite ou tromboflebite. Muitos pacientes que utilizam várias preparações de penicilina por via oral apresentam náuseas com e sem vômitos, e alguns têm diarreia leve a intensa. Essas manifestações estão frequentemente relacionadas com a dose do fármaco.

Quando a penicilina é injetada acidentalmente no nervo ciático, ocorre dor intensa e verifica-se o desenvolvimento de disfunção na área de distribuição deste nervo, que persiste por várias semanas. A injeção intratecal de penicilina G pode provocar aracnoidite ou encefalopatia grave e fatal. Devido a esse problema, deve-se evitar a

administração intratecal ou intraventricular de penicilinas. A administração parenteral de grandes doses de penicilina G (> 20 milhões de unidade ao dia, ou uma dose menor na presença de insuficiência renal) pode provocar letargia, confusão, contrações, mioclonia multifocal ou convulsões epileptiformes localizadas ou generalizadas. Essas complicações têm maior tendência a ocorrer na presença de insuficiência renal, lesões localizadas do sistema nervoso central (SNC) ou hiponatremia. Quando a concentração de penicilina G no LCS ultrapassa 10 $\mu\text{g/mL}$, é comum ocorrer disfunção significativa do SNC. A injeção de 20 milhões de unidades de penicilina G potássica, que contém 34 mEq de K^+ , pode levar ao desenvolvimento de hiperpotassemia grave ou até mesmo fatal em indivíduos que apresentam disfunção renal.

A injeção de penicilina G procaina pode causar uma reação imediata caracterizada por tontura, zumbido, cefaleia, alucinações e, às vezes, convulsões. Isso se deve à rápida liberação de concentrações tóxicas de procaina. A sua ocorrência foi relatada em 1 em cada 200 pacientes aos quais se administraram 4,8 milhões de unidades de penicilina G procaina para tratamento de doença venérea.

Reações não relacionadas com hipersensibilidade ou toxicidade. Independentemente da via de administração do fármaco, mas principalmente quando é administrada por via oral, a penicilina modifica a composição da flora porque elimina os microrganismos sensíveis. Em geral, esse fenômeno não tem importância clínica, e a flora normal é restabelecida pouco depois da interrupção do tratamento. Todavia, em alguns indivíduos, ocorre superinfecção em consequência das alterações da flora. A administração oral e, menos comumente, parenteral de penicilina tem sido seguida de colite pseudomembranosa relacionada com a proliferação excessiva de *Clostridium difficile* e produção de uma toxina por este microrganismo.

AS CEFALOSPORINAS

O *Cephalosporium acremonium*, a primeira fonte das cefalosporinas, foi isolado em 1948, por Brotzu, do mar próximo a uma saída de esgoto na costa da Sardenha. Esses autores constataram que os filtrados não purificados das culturas desse fungo inibiam o crescimento *in vitro* do *S. aureus* e curavam infecções estafilocócicas e febre tifoide dos seres humanos. Além disso, verificou-se que os líquidos das culturas nos quais o fungo da Sardenha era cultivado continham três antibióticos diferentes, que foram denominados *cefalosporinas P, N e C*. Com o isolamento do núcleo ativo da cefalosporina C (ácido 7-aminocefalosporânico) e com o acréscimo de cadeias laterais, foi possível produzir compostos semissintéticos com atividade antibacteriana muito maior que a da substância original.

Química. A cefalosporina C contém uma cadeia lateral derivada do ácido D- α -aminoadípico, que é condensada com um sistema de anel diidrotiazina- β -lactâmico (ácido 7-aminocefalosporânico). Os compostos que contêm ácido 7-aminocefalosporânico são relativamente estáveis em ácido diluído e altamente resistentes à penicilinase, independentemente da composição de suas cadeias laterais e de sua afinidade pela enzima.

A cefalosporina C pode ser hidrolisada por ácido em ácido 7-aminocefalosporânico. Subsequentemente, esse composto foi modificado pelo acréscimo de diferentes cadeias laterais, criando toda uma família de antibióticos cefalosporinas. Parece que as

modificações efetuadas na posição 7 do anel β -lactâmico estão associadas a uma alteração da atividade antibacteriana, e as substituições na posição 3 do anel de diidrotiazina estão associadas às alterações do metabolismo e das propriedades farmacocinéticas dos fármacos.

As cefamicinas são semelhantes às cefalosporinas, mas contêm um grupo metoxi na posição 7 do anel β -lactâmico do núcleo do ácido 7-aminocefalosporânico. As fórmulas estruturais das cefalosporinas e cefamicinas representativas são ilustradas no Quadro 53-2.

Mecanismo de ação. As cefalosporinas e as cefamicinas inibem a síntese da parede celular bacteriana por mecanismos semelhantes aos da penicilina.

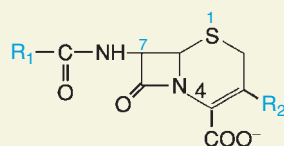
Classificação. Em virtude do grande número de cefalosporinas disponíveis, é conveniente ter um sistema de classificação. Embora as cefalosporinas possam ser classificadas com base na sua estrutura química, farmacologia clínica, resistência à β -lactamase ou espectro antimicrobiano, o sistema de classificação mais aceito por “gerações” é de grande utilidade, apesar de ser indiscutivelmente um tanto arbitrário (Quadro 53-3).

A *classificação por gerações* baseia-se nas características gerais de atividade antimicrobiana (Andes e Craig, 2005). As cefalosporinas de *primeira geração*, representadas pela cefalotina (retirada do mercado americano) e pela cefazolina, apresentam boa atividade contra bactérias gram-positivas e atividade relativamente moderada contra microrganismos gram-negativos. A maioria dos cocos gram-positivos (com exceção dos enterococos, do *S. aureus* resistente à meticilina e do *S. epidermidis*) é sensível. Os anaeróbios da cavidade oral são sensíveis em sua maior parte, mas o grupo do *B. fragilis* é resistente. A atividade contra *Moraxella catarrhalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae* e *P. mirabilis* é boa. As cefalosporinas de *segunda geração* têm atividade ligeiramente aumentada contra microrganismos gram-negativos, mas são muito menos ativas que os fármacos de terceira geração. Um subgrupo das cefalosporinas de segunda geração (*cefotaxima*, cefotetana e cefmetazol) também é ativo contra o grupo do *B. fragilis*. As cefalosporinas de *terceira geração* são, em geral, menos ativas que as de primeira geração contra cocos gram-positivos, mas exibem muito mais atividade contra as Enterobacteriaceae, incluindo cepas produtoras de β -lactamase. Um subgrupo de cefalosporinas de terceira geração (ceftazidima e cefoperazona) também possui atividade contra *P. aeruginosa*, mas é menos ativo do que outros fármacos de terceira geração contra cocos gram-positivos. As cefalosporinas de *quarta geração* (p. ex., cefepima) possuem espectro ampliado de atividade em comparação com as de terceira geração e têm maior estabilidade à hidrólise por β -lactamases mediadas por plasmídeos e cromossomos (mas não pelas β -lactamases KPC classe A). As cefalosporinas de quarta geração são particularmente úteis para o tratamento empírico de infecções graves dos pacientes hospitalizados, quando os agentes etiológicos potenciais consistem em microrganismos gram-positivos, Enterobacteriaceae e *Pseudomonas*. É importante lembrar que nenhuma das cefalosporinas tem atividade confiável contra as seguintes bactérias: *S. pneumoniae* resistente à penicilina, *S. aureus* resistente à meticilina, *S. epidermidis* e outros estafilococos coagulase-negativos resistentes à meticilina, *Enterococcus*, *L. monocytogenes*, *Legionella pneumophila*, *L. micdadei*, *C. difficile*, *Xanthomonas maltophilia*, *Campylobacter jejuni* e espécies de *Acinetobacter*.

Mecanismos de resistência bacteriana às cefalosporinas. A resistência às cefalosporinas pode estar relacionada com a incapacidade de o antibiótico atingir seus locais de ação, ou a alterações das proteínas de ligação da penicilina (PLPs), que são alvos das cefalosporinas,

Quadro 53-2

Nomes, fórmulas estruturais, doses e preparações de algumas cefalosporinas e antibióticos semelhantes



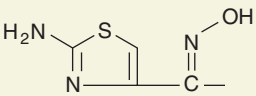
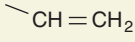
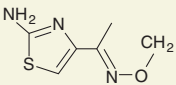
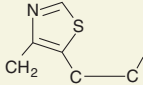
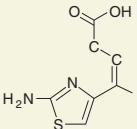
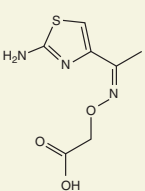
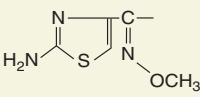
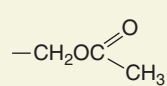
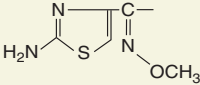
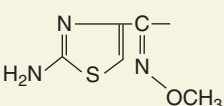
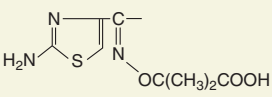
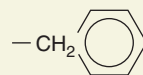
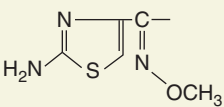
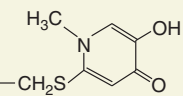
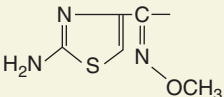
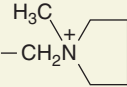
Núcleo cefêmico

FÁRMACOS	R ₁	R ₂	PREPARAÇÕES, ^a DOSES PARA INFECÇÕES GRAVES DOS ADULTOS E MEIA-VIDA
<i>Primeira geração</i> Cefadroxila		-CH ₃	O: 1 g a cada 12 h Meia-vida = 1,1 h
Cefazolina			I: 1-1,5 g a cada 6 h Meia-vida = ~ 2 h
Cefalexina		-CH ₃	O: 1 g a cada 6 h Meia-vida = 0,9 hora
<i>Segunda geração</i> Cefaclor		-Cl	O: 1 g a cada 8 h Meia-vida = 0,7 hora
Ceforanida			I: 1 g a cada 12 h Meia-vida = 2,6 h
Cefotetana			I: 2-3 g a cada 12 h Meia-vida = 3,3 h
Cefoxitina ^b			I: 2 g a cada 4 h, ou 3 g a cada 6 h Meia-vida = 0,7 hora
Cefprozila		CH=CH-CH ₂	O: 500 mg a cada 12 h Meia-vida = 1,3 h
Cefuroxima Cefuroxima axetila			I: até 3 g a cada 8 h Meia-vida = 1,7 h T: 500 mg a cada 12 h

(Continua)

Quadro 53-2

Nomes, fórmulas estruturais, doses e preparações de algumas cefalosporinas e antibióticos semelhantes (Continuação)

FÁRMACO	R ₁	R ₂	PREPARAÇÕES, ^a DOSES PARA INFECÇÕES GRAVES DOS ADULTOS E MEIA-VIDA
<i>Terceira geração</i> Cefdinir			O: 300 mg a cada 12 h, ou 600 mg a cada 24 h Meia-vida = 1,7 h
Cefditorela pivotino			O: 400 mg a cada 12 h Meia-vida = 1,6 h
Cefibuteno		— H	O = 400 mg a cada 24 h Meia-vida = 2,4 h
Cefixima		— CH=CH ₂	O: 400 mg/dia, ou 200 mg a cada 12 h Meia-vida = 3,5 h
Cefotaxima			I: 2 g a cada 4-8 h Meia-vida = 1,1 h
Cefpodoxima proxetila ^d		— CH ₂ OCH ₃	O: 200-400 mg a cada 12 h Meia-vida = 2,2 h
Ceftizoxima		— H	I: 3-4 g a cada 8 h Meia-vida = 1,8 h
Ceftazidima			I: 2 g a cada 8 h Meia-vida = 1,8 h
Ceftriaxona			I: 2 g a cada 12-24 h Meia-vida = 8 h
<i>Quarta geração</i> Cefepima			I: 2 g a cada 8 h Meia-vida = 2 h

^aT, comprimido; C, cápsula; O, suspensão oral; I, injeção. ^bA cefoxitina (uma cefamicina) tem um grupo —OCH₃ na posição 7 do núcleo cefêmico.

^cA cefuroxima axetila é o éster acetiloxietílico da cefuroxima. ^dA cefpodoxima proxetila tem um grupo —COOCH(CH₃)OCOCH(CH₃) na posição 4 do núcleo cefêmico.

Quadro 53-3

Gerações das cefalosporinas

EXEMPLOS	ESPECTRO ÚTIL ^a
Primeira geração Cefazolina Cefalexina, monoidrato Cefadroxila Cefradina	Estreptococos ^b ; <i>Staphylococcus aureus</i> ^c
Segunda geração Cefuroxima Cefuroxima axetila Cefprozila Cefmetazol Loracarbef	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> . Não são tão ativas contra bactérias gram-positivas quanto as cefalosporinas de primeira geração Atividade mais fraca contra <i>S. aureus</i> , em comparação com a cefuroxima, mas com atividade ampliada contra <i>Bacteroides fragilis</i> e outras espécies de <i>Bacteroides</i>
Terceira geração Cefotaxima Ceftriaxona Cefdinir Cefditoreno pivoxila Ceftibuteno Cefpodoxima proxetila Ceftizoxima Cefoperazona Ceftazidima Quarta geração Cefepima	Enterobacteriaceae ^d ; <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ^e ; <i>Serratia</i> ; <i>Neisseria gonorrhoeae</i> ; as atividades contra <i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> e <i>Streptococcus pyogenes</i> ^f são comparáveis às das cefalosporinas de primeira geração. A atividade contra as espécies <i>Bacteroides</i> é inferior à da cefoxitina e da cefotetana Ativas contra <i>Pseudomonas</i> Comparáveis às cefalosporinas de terceira geração, embora mais resistentes a algumas β -lactamases

^aTodas as cefalosporinas são inativas contra enterococos, *Listeria monocytogenes*, espécies de *Legionella*, *S. aureus* resistentes à meticilina, *Xanthomonas maltophilia* e espécies de *Acinetobacter*. ^bExceto cepas resistentes às penicilinas. ^cExceto cepas resistentes à meticilina. ^dA resistência às cefalosporinas pode ser induzida rapidamente durante o tratamento por repressão das β -lactamases cromossômicas bacterianas, que destroem as cefalosporinas. ^eApenas a ceftazidima. ^fA ceftazidima não tem atividade significativa contra gram-negativos. A cefotaxima é o mais eficaz do grupo contra *S. aureus* e *S. pyogenes*.

de modo que os antibióticos passam a ligar-se às enzimas bacterianas (β -lactamases) capazes de hidrolisar o anel β -lactâmico e inativar a cefalosporina. As alterações de duas PLPs (1A e 2X), que anulam a sua afinidade pelas cefalosporinas, tornam os pneumococos resistentes às cefalosporinas de terceira geração, visto que as outras três PLPs de alto peso molecular têm afinidade intrinsecamente baixa (Spratt, 1994).

O mecanismo mais prevalente de resistência às cefalosporinas consiste na destruição dos fármacos por hidrólise do anel β -lactâmico. Muitos microrganismos gram-positivos liberam quantidades relativamente grandes de β -lactamase no meio circundante. Embora as bactérias gram-negativas pareçam produzir menos β -lactamase, a localização de sua enzima no espaço periplasmático pode torná-la mais eficaz na destruição das cefalosporinas quando estas se difundem para seus alvos na membrana interna, como no caso das penicilinas. As cefalosporinas têm sensibilidade variável à β -lactamase. Por exemplo, entre os fármacos de primeira geração, a cefazolina é mais sensível à hidrólise pela β -lactamase do *S. aureus* que a cefalotina (que não é mais comercializada). A cefoxitina, a cefuroxima e as cefalosporinas de terceira geração são mais resistentes à hidrólise

pelas β -lactamases produzidas por bactérias gram-negativas que as cefalosporinas de primeira geração. As cefalosporinas de terceira geração são mais sensíveis à hidrólise por β -lactamases induzíveis e codificadas por cromossomos (tipo I). A indução das β -lactamases tipo I por meio do tratamento de infecções causadas por bacilos gram-negativos aeróbios (particularmente espécies *Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii*, *Morganella*, *Serratia*, *Providencia* e *P. aeruginosa*) com cefalosporinas de segunda ou de terceira geração e/ou imipeném pode resultar no desenvolvimento de resistência a todas as cefalosporinas de terceira geração. As cefalosporinas de quarta geração, como a cefepima, são indutores fracos das β -lactamases tipo I e são menos sensíveis à hidrólise por β -lactamases tipo I que os agentes de terceira geração. Essas β -lactamases tipo I não são detectadas pelos testes laboratoriais de rotina até a ocorrência de uma mutação que torne sua expressão constitutiva.

Características gerais das cefalosporinas. A cefalexina, a cefradina, o cefaclor, a cefadroxila, o loracarbef, a cefprozila, a cefpodoxima proxetila, o ceftibuteno e a cefuroxima axetila são rapidamente absorvidos depois da administração oral. A cefprozila, o cefdinir, o ceftibuteno e o cefditoreno também são eficazes por via oral.

As outras cefalosporinas podem ser administradas por via intramuscular ou intravenosa.

As cefalosporinas são excretadas principalmente pelos rins; por isso, suas doses devem ser ajustadas para os pacientes com insuficiência renal. A probenecida retarda a secreção tubular da maioria das cefalosporinas. As exceções são a cefpiramida e a cefoperazona, que são excretadas principalmente na bile (nenhuma das duas está disponível nos EUA). O metabólito possui menos atividade antimicrobiana que o composto original e é excretado pelos rins. Nenhuma das outras cefalosporinas parece sofrer metabolismo apreciável.

Várias cefalosporinas penetram no LCS em concentração suficiente para serem úteis no tratamento da meningite. Isso inclui a cefotaxima, a ceftriaxona e a cefepima (ver “Indicações terapêuticas”, adiante). As cefalosporinas também atravessam a placenta e são encontradas em concentrações altas nos líquidos sinovial e pericárdico. A penetração no humor aquoso do olho é relativamente satisfatória depois administração sistêmica dos fármacos de terceira geração, ao passo que a penetração no humor vítreo é precária. Há algumas evidências de que a administração sistêmica possa resultar em concentrações suficientes para o tratamento das infecções oculares por microrganismos gram-positivos e por certos microrganismos gram-negativos. As concentrações na bile geralmente são altas, mas os níveis mais elevados são alcançados depois da administração da cefoperazona e da cefpiramida.

Cefalosporinas específicas

Cefalosporinas de primeira geração. O espectro antibacteriano da cefazolina é típico das outras cefalosporinas de primeira geração, exceto pelo fato de que o fármaco demonstra atividade contra algumas espécies de *Enterobacter*. A cefazolina é relativamente bem tolerada depois da administração intramuscular ou intravenosa, e as concentrações do fármaco no plasma atingem 64 $\mu\text{g/mL}$ depois de uma injeção intramuscular de 1 g. A cefazolina é excretada por filtração glomerular e liga-se amplamente às proteínas plasmáticas (~ 85%). Em geral, a cefazolina é a preferida entre as cefalosporinas de primeira geração, visto que pode ser administrada em intervalos menos frequentes, em virtude de sua meia-vida mais longa.

A cefalexina está disponível para administração oral e tem o mesmo espectro antibacteriano que as outras cefalosporinas de primeira geração. Entretanto, ela é um pouco menos ativa contra estafilococos produtores de penicilinase. O tratamento oral com cefalexina resulta em concentrações plasmáticas máximas de 16 $\mu\text{g/mL}$ depois de uma dose de 0,5 g. Tais concentrações são adequadas para a inibição de muitos patógenos gram-positivos e gram-negativos. O fármaco não é metabolizado e ~ 70-100% são excretados na urina.

A cefradina assemelha-se à cefalexina na sua estrutura, e a sua atividade *in vitro* é quase idêntica. A cefradina não é metabolizada e, depois da rápida absorção pelo trato GI, é excretada sem alterações na urina. A cefradina pode ser administrada por via oral, intramuscular

ou intravenosa. Quando é administrada por via oral, é difícil distinguir a cefradina da cefalexina; alguns especialistas acreditam que esses dois fármacos possam ser utilizados de modo intercambiável. Como a cefradina é tão bem absorvida, as concentrações no plasma são quase equivalentes depois da sua administração oral ou intramuscular.

A cefadroxila é o análogo *para*-hidroxi para a cefalexina. As concentrações de cefadroxila no plasma e na urina são ligeiramente mais elevadas que as da cefalexina. O fármaco pode ser administrado por via oral, 1 ou 2 vezes/dia, para o tratamento de infecções do trato urinário. Sua atividade *in vitro* assemelha-se à da cefalexina.

Cefalosporinas de segunda geração. As cefalosporinas de segunda geração têm espectro mais amplo que os fármacos de primeira geração e mostram-se ativas contra espécies de *Enterobacter*, espécies de *Proteus* indol-positivos e espécies de *Klebsiella*.

A cefoxitina é uma cefamicina produzida por *Streptomyces lactamdurans* e é resistente a algumas β -lactamases produzidas por bastonetes gram-negativos. Esse antibiótico é menos ativo que as cefalosporinas de primeira geração contra bactérias gram-positivas. A cefoxitina é mais ativa que outros fármacos de primeira ou de segunda geração (com exceção da cefotetana) contra anaeróbios, particularmente *B. fragilis*. Depois da administração de uma dose intramuscular de 1 g, as concentrações plasmáticas atingem ~ 22 $\mu\text{g/mL}$. A meia-vida é de aproximadamente 40 min. A cefoxitina parece desempenhar um papel especial no tratamento de determinadas infecções anaeróbias e aeróbio-anaeróbias mistas, como doença inflamatória pélvica e abscesso pulmonar.

O cefaclor é utilizado por via oral. A concentração plasmática depois de sua administração oral é ~ 50% daquela obtida depois de uma dose oral equivalente de cefalexina. Entretanto, o cefaclor é mais ativo contra *H. influenzae* e *Moraxella catarrhalis*, embora algumas cepas produtoras de β -lactamase destes microrganismos possam ser resistentes.

O loracarbef é uma carbacefina administrada por via oral, com atividade semelhante à do cefaclor, mas é mais resistente a algumas β -lactamases. A meia-vida sérica é de 1,1 h.

A cefuroxima assemelha-se ao loracarbef, com atividade mais ampla contra algumas espécies de *Citrobacter* e *Enterobacter*. Ao contrário da cefoxitina, do cefmetazol e da cefotetana, a cefuroxima não é ativa contra *B. fragilis*. A meia-vida é de 1,7 h e o fármaco pode ser administrado a cada 8 h. As concentrações alcançadas no LCS correspondem a ~ 10% das concentrações plasmáticas, e o fármaco mostra-se eficaz (embora inferior à ceftriaxona) no tratamento da meningite causada por *H. influenzae* (incluindo cepas resistentes à ampicilina), *N. meningitidis* e *S. pneumoniae* (Schaad e cols., 1990).

A cefuroxima axetila é o éster 1-acetiloxietil da cefuroxima. Ocorre absorção de 30-50% de uma dose oral e, em seguida, o fármaco é hidrolisado em cefuroxima; as concentrações plasmáticas resultantes variam.

A cefprozila é um antibiótico administrado por via oral e é mais ativo que as cefalosporinas de primeira geração contra estreptococos sensíveis às penicilinas, *E. coli*, *P. mirabilis*, espécies *Klebsiella* e *Citrobacter*. A meia-vida sérica é de ~ 1,3 h.

Cefalosporinas de terceira geração. A cefotaxima é altamente resistente a muitas (mas não as de espectro expandido) das β -lactamases bacterianas e exibe boa atividade contra numerosas bactérias aeróbias gram-positivas e gram-negativas. Entretanto, a atividade contra *B. fragilis*

é precária, em comparação com outros antibióticos, como a clindamicina e o metronidazol. A cefotaxima tem meia-vida plasmática de ~ 1 hora e deve ser administrada a cada 4-8 h para o tratamento das infecções graves. O fármaco é metabolizado *in vivo* em desacetilcefotaxima, que é menos ativa contra a maioria dos microrganismos que o composto original. Entretanto, o metabólito atua de modo sinérgico com o composto original contra certos micróbios. A cefotaxima tem sido utilizada eficazmente nas meningites causadas por *H. influenzae*, *S. pneumoniae* sensível à penicilina e *N. meningitidis*.

A ceftizoxima tem espectro de atividade *in vitro* muito semelhante ao da cefotaxima, exceto pelo fato de que é menos ativa contra *S. pneumoniae* e exibe maior atividade contra *B. fragilis* (Haas e cols., 1995). A meia-vida é ligeiramente mais longa (1,8 h), de modo que o fármaco pode ser administrado a cada 8-12 h para tratar infecções graves. A ceftizoxima não é metabolizada, e 90% são recuperados na urina.

A ceftriaxona tem atividade *in vitro* muito semelhante à da ceftizoxima e à da cefotaxima. Uma característica notável desse fármaco é a sua meia-vida ~ 8 h. A administração de ceftriaxona 1 ou 2 vezes/dia tem sido eficaz para pacientes portadores de meningite, e uma dose única ao dia tem sido eficaz para outras infecções. Cerca de metade da ceftriaxona pode ser recuperada da urina, ao passo que o restante parece ser eliminado por secreção biliar. Uma dose única de ceftriaxona (125-250 mg) é eficaz para o tratamento da gonorreia uretral, cervical, retal ou faríngea, incluindo a doença causada por microrganismos produtores de penicilinase.

A cefepodoxima proxetila é um fármaco de terceira geração administrado por via oral, cuja atividade é muito semelhante à da cefepima (uma cefalosporina de quarta geração), exceto pelo fato de que não é mais ativa contra as espécies de *Enterobacter* ou *Pseudomonas*. A meia-vida sérica é de ~ 2,2 h.

O cefditoreno pivoxila é um pró-fármaco que é hidrolisado por esterases ao seu fármaco ativo — cefditoreno — durante a absorção. O cefditoreno tem meia-vida de ~ 1,6 h e é eliminado sem alterações na urina. O fármaco é ativo contra cepas de *S. aureus* sensíveis à meticilina, cepas de *S. pneumoniae* sensíveis à penicilina, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae* e *Moraxella catarrhalis*. O cefditoreno pivoxila está indicado apenas para o tratamento de faringite leve a moderada, amigdalite, infecções não complicadas da pele e suas estruturas e exacerbações agudas da bronquite crônica.

A cefixima é uma cefalosporina de terceira geração para uso oral com eficácia clínica nas infecções do trato urinário causadas por *E. coli* e *P. aeruginosa*, otite média causada por *H. influenzae* e *S. pyogenes*, faringite por *S. pyogenes* e gonorreia sem complicações. Esse fármaco está disponível em suspensão oral. A cefixima tem meia-vida plasmática de ~ 3-4 h e é excretada na urina e eliminada na bile. A dose padronizada para adultos é de 400 mg/dia por 5-7 dias, mas o tratamento deve ser mais longo para os pacientes infectados por *S. pyogenes*. As doses devem ser reduzidas para os pacientes com disfunção renal (300 mg/dia quando a depuração de creatinina oscila entre 20 e 60 mL/minuto e 200 mg/dia quando é < 20 mL/minuto). As doses pediátricas variam com o peso do paciente.

O ceftibuteno é uma cefalosporina eficaz por via oral com meia-vida de 2,4 h. Ele é menos ativo contra microrganismos gram-positivos e gram-negativos que a cefixima e tem atividade limitada contra *S. pneumoniae* e *S. pyogenes*, *H. influenzae* e *M. catarrhalis*. O ceftibuteno está indicado apenas para exacerbações bacterianas agudas de bronquite crônica, otite média bacteriana aguda, faringite e amigdalite.

O ceftidínir é eficaz por via oral com meia-vida de ~ 1,7 h. Esse fármaco é eliminado principalmente em sua forma inalterada na urina. O ceftidínir é mais ativo que as cefalosporinas de segunda geração contra bactérias gram-negativas facultativas, mas não tem atividade contra anaeróbios. Esse fármaco também é ativo contra as espécies *Pseudomonas* e *Enterobacter*.

Cefalosporinas de terceira geração com boa atividade contra pseudomonas

A ceftazidima é ~ 25-50% tão ativa quanto a cefotaxima por peso contra microrganismos gram-positivos. Sua atividade contra as Enterobacteriaceae é muito semelhante, mas o principal aspecto que a diferencia consiste na sua excelente atividade contra *Pseudomonas* e outras bactérias gram-negativas. A ceftazidima tem pouca atividade contra *B. fragilis*. Sua meia-vida no plasma é de ~ 1,5 h e o fármaco não é metabolizado. A ceftazidima é mais ativa *in vitro* contra *Pseudomonas* que a piperacilina (Edmond e cols., 1999).

Cefalosporinas de quarta geração. A cefepima e a ceftipiroma são cefalosporinas de quarta geração. A cefepima, mas não a ceftipiroma, está disponível para uso nos EUA. A cefepima é resistente à hidrólise por muitas das β -lactamases codificadas por plasmídeos anteriormente identificadas (denominadas TEM-1, TEM-2 e SHV-1). Esse fármaco é um indutor fraco das β -lactamases tipo I codificadas por cromossomos e de algumas β -lactamases de espectro ampliado, às quais é relativamente resistente. Por isso, a cefepima mostra-se ativa contra muitas Enterobacteriaceae resistentes às outras cefalosporinas pela indução de β -lactamases tipo I, mas permanece sensível a muitas bactérias que expressam β -lactamases mediadas por plasmídeos de espectro ampliado (como KPC, TEM-3 e TEM-10).

A cefepima possui atividade *in vitro* comparável ou superior à da cefotaxima contra as bactérias gram-negativas de difícil tratamento (*H. influenzae*, *N. gonorrhoeae* e *N. meningitidis*). No caso de *P. aeruginosa*, a cefepima possui atividade comparável à da ceftazidima, embora seja menos ativa que esta última contra outras espécies de *Pseudomonas* e contra *X. maltophilia*. A cefepima tem maior atividade que a ceftazidima e atividade comparável à da cefotaxima contra estreptococos e *S. aureus* sensível à meticilina. Esse fármaco não é ativo contra *S. aureus* resistente à meticilina, pneumococos resistentes à penicilina, enterococos, *B. fragilis*, *L. monocytogenes*, complexo *Mycobacterium avium* ou *M. tuberculosis*. A excreção renal de cefepima é de quase 100%, e as doses devem ser ajustadas quando o paciente tem insuficiência renal. A cefepima tem excelente penetração no LCS em modelos animais de meningite. Quando é administrada na dose recomendada para adultos (2 g por via intravenosa a cada 12 h), as concentrações séricas máximas alcançadas nos seres humanos variam de 126-193 μ g/mL. A meia-vida sérica é de 2 h.

Reações adversas. As reações de hipersensibilidade às cefalosporinas são os efeitos colaterais mais comuns e não há evidências de que qualquer cefalosporina em particular tenha mais ou menos tendência a causar esse tipo de sensibilização. As reações parecem ser idênticas àquelas causadas pelas penicilinas, talvez devido à estrutura β -lactâmica compartilhada por estes dois grupos de antibióticos. São observadas reações imediatas, como anafilaxia, broncospasmo e urticária. Com maior frequência, verifica-se o desenvolvimento de exantema maculopapular, geralmente depois de vários dias de tratamento; isto pode ou não acompanhar-se de febre e eosinofilia.

Devido às estruturas semelhantes das penicilinas e das cefalosporinas, os pacientes alérgicos a uma classe de antibióticos podem manifestar reatividade cruzada a um membro da outra classe. Estudos imunes demonstraram reatividade cruzada em até 20% dos pacientes alérgicos à penicilina, mas os estudos clínicos indicaram uma frequência muito menor (~ 1%) destas reações. Não existem testes cutâneos passíveis de prever confiavelmente se determinado paciente terá uma reação alérgica às cefalosporinas.

Os pacientes com história de reação leve ou cronologicamente distante à penicilina parecem ter risco baixo de erupção ou outra reação alérgica depois da administração de uma cefalosporina. Entretanto, nos pacientes que tiveram recentemente uma reação imediata e grave a uma penicilina, as cefalosporinas devem ser administradas com muita cautela, ou não ser utilizadas. Com frequência, observa-se uma reação de Coombs positiva nos pacientes tratados com doses altas de cefalosporina. A hemólise geralmente não está associada a esse fenômeno, embora tenha sido relatada e tenha causado óbitos. Em casos raros, as cefalosporinas provocaram depressão da medula óssea evidenciada por granulocitopenia.

As cefalosporinas foram implicadas como agentes potencialmente nefrotóxicos, embora não sejam tão nefrotóxicas quanto os aminoglicosídeos ou as polimixinas. A administração de cefaloridina em doses superiores a 4 g/dia foi seguida de necrose tubular aguda, e este antibiótico não está mais disponível nos EUA. Outras cefalosporinas são muito menos tóxicas e, quando utilizadas nas doses recomendadas, raramente produzem toxicidade renal significativa. A cefalotina (que não está mais disponível nos EUA) em altas doses provocou necrose tubular aguda em certos casos, e as doses habituais (8-12 g/dia) têm causado nefrotoxicidade nos pacientes que apresentam doença renal pré-existente. Há evidências suficientes de que a administração concomitante de cefalotina e gentamicina ou tobramicina atue sinergicamente e cause nefrotoxicidade, principalmente nos pacientes com mais de 60 anos. Pode ocorrer diarreia em consequência da administração de cefalosporinas e isto pode ser mais frequente com o uso de cefoperazona, talvez em virtude de sua maior excreção na bile. Foi constatada intolerância ao álcool (reação semelhante ao dissulfiram) com cefalosporinas que contêm o grupo MTT, incluindo cefotetana, cefamandol, moxalactam e cefoperazona (os três últimos não estão mais disponíveis nos EUA). Existem relatos de sangramento grave em consequência de hipoprotrombemia causada pelo grupo MTT, trombocitopenia e/ou disfunção plaquetária com o uso de vários antibióticos β -lactâmicos.

Indicações terapêuticas. As cefalosporinas são antibióticos muito utilizados e terapeuticamente importantes. Estudos clínicos demonstraram que as cefalosporinas são agentes profiláticos e terapêuticos eficazes. Infelizmente, existe um grande número de bactérias resistentes à sua atividade.

As cefalosporinas de primeira geração são excelentes para as infecções da pele e dos tecidos moles causadas por *S. aureus* e *S. pyogenes*. Uma dose única de cefazolina administrada pouco antes de um procedimento cirúrgico é a profilaxia preferida para procedimentos nos quais a flora cutânea esteja implicada como patógeno provável (Medical Letter, 2004). Para cirurgia colorretal, em que se deseja profilaxia contra os anaeróbios intestinais, prefere-se uma cefalosporina de segunda geração como a cefoxitina ou a cefotetana.

Em geral, as cefalosporinas de segunda geração têm sido substituídas pelos fármacos de terceira geração. As cefalosporinas de segunda geração têm atividade inferior contra *S. pneumoniae* resistente à penicilina, em comparação com as cefalosporinas de

terceira geração ou a ampicilina, de modo que não devem ser utilizadas para tratamento empírico da meningite ou da pneumonia. As cefalosporinas de segunda geração para uso oral podem ser utilizadas no tratamento de infecções do trato urinário, embora não sejam ideais (em comparação com a amoxicilina oral) para o tratamento da pneumonia e da otite média por *S. pneumoniae* resistente à penicilina. Em situações nas quais estão envolvidos anaeróbios e bactérias gram-negativas facultativas, inclusive infecções intra-abdominais, doença inflamatória pélvica e infecção dos pés dos diabéticos, a cefoxitina e a cefotetana são efetivas.

As cefalosporinas de terceira geração, com ou sem aminoglicosídeos, têm sido consideradas os fármacos preferidos para tratar infecções graves causadas por espécies de *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Providencia*, *Serratia* e *Haemophilus*. A ceftriaxona é o fármaco preferido para todas as formas de gonorreia e para as formas graves da doença de Lyme. As cefalosporinas de terceira geração (p. ex., cefotaxima ou ceftriaxona) são utilizadas como tratamento inicial da meningite dos adultos não imunossuprimidos e das crianças com idades > 3 anos (em combinação com vancomicina e ampicilina enquanto se aguarda a identificação do agente etiológico), em vista de sua atividade antimicrobiana, da penetração satisfatória no LCS e do histórico de sucesso clínico. Esses são os fármacos preferidos para tratar meningite causada por *H. influenzae*, *S. pneumoniae* sensível, *N. meningitidis* e bactérias entéricas gram-negativas. A cefotaxima não foi eficaz como tratamento da meningite em razão da resistência do *S. pneumoniae*; desse modo, a vancomicina deve ser acrescentada (Quagliarello e Scheld, 1997). A ceftazidima combinada com um aminoglicosídeo é o tratamento preferido para meningite por *Pseudomonas*. Entretanto, as cefalosporinas de terceira geração são inativas contra *L. monocytogenes* e pneumococos resistentes à penicilina, que podem causar meningite. Os espectros antimicrobianos da cefotaxima e da ceftriaxona são excelentes para o tratamento de pneumonia adquirida na comunidade, isto é, pneumonia causada por alguns pneumococos (as concentrações séricas alcançadas ultrapassam as CIMs para muitos ou para a maioria dos microrganismos isolados resistentes à penicilina), *H. influenzae* ou *S. aureus*.

As cefalosporinas de quarta geração estão indicadas para o tratamento empírico das infecções hospitalares, nas quais se espera resistência aos antibióticos, devido às β -lactamases de espectro ampliado ou às β -lactamases induzidas por cromossomos. Por exemplo, a cefepima é mais eficaz contra microrganismos hospitalares isolados das espécies *Enterobacter*, *Citrobacter* e *Serratia*, em comparação com a ceftazidima e a piperacilina. Entretanto, as cepas que expressam metalo- β -lactamases ou β -lactamases KPC são resistentes à cefepima.

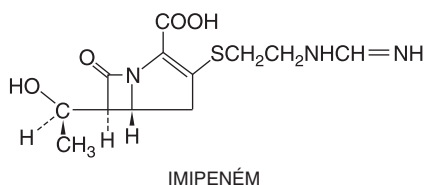
OUTROS ANTIBIÓTICOS β -LACTÂMICOS

Foram desenvolvidos agentes terapêuticos importantes com estrutura β -lactâmica, que não são penicilinas nem cefalosporinas.

Carbapenéns

Os carbapenéns são β -lactâmicos que contêm um anel β -lactâmico acoplado e uma estrutura anular de cinco elementos, que difere das penicilinas por ser insaturado e conter um átomo de carbono em lugar do átomo de enxofre. Essa classe de antibióticos possui espectro de atividade mais amplo que a maioria dos outros antibióticos β -lactâmicos.

Imipeném. O imipeném é comercializado em combinação com cilastatina, um fármaco que inibe a degradação do imipeném por uma dipeptidase tubular renal.



O imipeném é derivado de um composto produzido por *Streptomyces cattleya*. O composto, a tienamicina, é instável, e o imipeném (derivado *N*-formimidoil) é estável.

Atividade antimicrobiana. O imipeném, a exemplo dos outros antibióticos β -lactâmicos, liga-se às proteínas de ligação da penicilina, interrompe a síntese da parede celular bacteriana e provoca a morte dos microrganismos sensíveis. Esse antibiótico é muito resistente à hidrólise pela maioria das β -lactamases.

A atividade do imipeném é excelente *in vitro* contra uma ampla variedade de microrganismos aeróbios e anaeróbios. Os estreptococos (inclusive *S. pneumoniae* resistente à penicilina), os enterococos (exceto *E. faecium* e as cepas resistentes à penicilina não produtoras de β -lactamase), os estafilococos (inclusive cepas produtoras de penicilinase) e *Listeria* são todos sensíveis. Embora algumas cepas de estafilococos resistentes à meticilina sejam sensíveis, muitas cepas não são. A atividade do imipeném é excelente contra as Enterobacteriaceae, incluindo os microrganismos que são resistentes às cefalosporinas em virtude da expressão de β -lactamases de espectro ampliado de origem cromossômica ou induzidas por plasmídeos (Jones e cols., 2008; Walsh, 2008). A maioria das cepas de *Pseudomonas* e *Acinetobacter* é resistente. Os anaeróbios, inclusive *B. fragilis*, são altamente sensíveis.

Farmacocinética e reações adversas. O imipeném não é absorvido por via oral. O fármaco é rapidamente hidrolisado por uma dipeptidase encontrada na borda em escova do túbulo renal proximal. Como as concentrações do fármaco ativo na urina são baixas, pesquisadores sintetizaram a cilastatina (um inibidor da desidropeptidase) e desenvolveram uma preparação que contém quantidades iguais de imipeném e cilastatina.

Depois da administração intravenosa de 500 mg de imipeném (com cilastatina), as concentrações plasmáticas máximas médias são de 33 μ g/mL. O imipeném e a cilastatina têm meias-vidas de ~ 1 hora. Quando é administrado junto com a cilastatina, ~ 70% do imipeném administrado são recuperados na urina em forma do fármaco ativo. A dose deve ser ajustada para pacientes que apresentam insuficiência renal.

As reações adversas mais comuns consistem em náuseas e vômitos (1-20%). Foram também observadas convulsões em até 1,5% dos pacientes, particularmente quando são administradas altas doses a pacientes que têm lesões do SNC e têm insuficiência renal. Os pacientes alérgicos aos outros antibióticos β -lactâmicos podem desenvolver reações de hipersensibilidade quando são tratados com imipeném.

Indicações terapêuticas. O imipeném-cilastatina é eficaz no tratamento de uma ampla variedade de infecções, inclusive infecções do trato urinário e das vias respiratórias inferiores; infecções intra-abdominais e ginecológicas; e infecções da pele, dos tecidos moles, dos ossos e das articulações. Essa combinação parece ser particularmente útil para tratar infecções causadas por bactérias hospitalares resistentes às cefalosporinas, inclusive *Citrobacter freundii* e

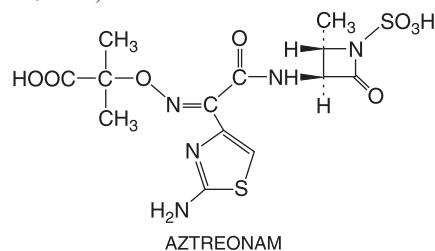
espécies de *Enterobacter*. Seria prudente utilizar o imipeném no tratamento empírico de infecções graves dos pacientes hospitalizados que fizeram uso recente de outros antibióticos β -lactâmicos, devido ao risco aumentado de infecção causada por bactérias resistentes às cefalosporinas e/ou penicilinas. O imipeném não deve ser utilizado como monoterapia para infecções causadas por *P. aeruginosa*, devido ao risco de desenvolvimento de resistência durante o tratamento.

Meropeném. O meropeném é um derivado dimetilcarbamoil-pirrolidínico da tienamicina e não precisa ser administrado junto com cilastatina, visto que o fármaco não é sensível à dipeptidase renal. Sua toxicidade assemelha-se à do imipeném, exceto pelo fato de que pode ter menor tendência a provocar convulsões (que ocorrem em 0,5% dos pacientes tratados com meropeném, em comparação com 1,5% dos que recebem imipeném). Sua atividade *in vitro* assemelha-se à do imipeném, com atividade contra algumas cepas de *P. aeruginosa* resistentes ao imipeném, mas com menos atividade contra cocos gram-positivos. A experiência clínica com o meropeném demonstra a equivalência terapêutica com o imipeném.

Doripeném. O doripenem tem espectro de atividade semelhante ao do imipeném e do meropeném, embora com atividade mais eficaz contra algumas cepas resistentes de *Pseudomonas* (Medical Letter, 2008).

Ertapeném. O ertapeném difere do imipeném e do meropeném por sua meia-vida sérica mais longa, que permite a administração de uma dose única ao dia, assim como por ter atividade inferior contra *P. aeruginosa* e espécies de *Acinetobacter*. O espectro de atividade contra bactérias gram-positivas, Enterobacteriaceae e anaeróbios torna o ertapeném interessante para tratar infecções intra-abdominais e pélvicas (Solomkin e cols., 2003).

Aztreonam. O aztreonam é um composto β -lactâmico monocíclico (um monobactâmico) isolado de *Chromobacterium violaceum* (Sykes e cols., 1981).



O aztreonam interage com as proteínas de ligação da penicilina dos microrganismos sensíveis e induz a formação de longas estruturas bacterianas filamentosas. Esse antibiótico é resistente a muitas das β -lactamases que são elaboradas pela maioria das bactérias gram-negativas, inclusive metalo- β -lactamases, mas não resiste à ação das β -lactamases KPC (Jones e cols., 2008; Walsh, 2008).

A atividade antimicrobiana do aztreonam é diferente dos antibióticos β -lactâmicos e é mais semelhante a de um aminoglicosídeo. O aztreonam é ativo apenas contra bactérias gram-negativas e não tem qualquer atividade contra bactérias gram-positivas e microrganismos anaeróbios. Entretanto, sua atividade contra as Enterobacteriaceae é excelente, assim como contra *P. aeruginosa*. Esse antibiótico também é muito ativo *in vitro* contra *H. influenzae* e gonococos.

O aztreonam é administrado por via intramuscular ou intravenosa. As concentrações plasmáticas máximas de aztreonam atingem,

em média, quase 50 $\mu\text{g/mL}$ depois de uma dose intramuscular de 1 g. A meia-vida de eliminação é de 1,7 h e a maior parte do fármaco é recuperada em sua forma inalterada na urina. A meia-vida aumenta para ~ 6 h em pacientes anéfricos.

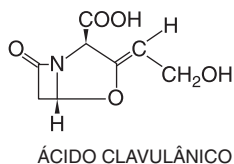
Em geral, o aztreonam é bem tolerado. É interessante assinalar que os pacientes alérgicos às penicilinas ou às cefalosporinas parecem não reagir ao aztreonam, com exceção da ceftazidima.

A dose habitual de aztreonam para infecções graves é de 2 g a cada 6-8 h. Essa dose deve ser reduzida para os pacientes com insuficiência renal. O aztreonam tem sido utilizado com sucesso no tratamento de várias infecções. Uma de suas características notáveis consiste em sua pouca reatividade alérgica cruzada com antibióticos β -lactâmicos, com a possível exceção da ceftazidima (Perez Pimiento e cols., 1998), com a qual possui considerável semelhança estrutural. Por isso, o aztreonam é muito útil o tratamento das infecções causadas por microrganismos gram-negativos, que normalmente seriam tratadas com um antibiótico β -lactâmico, não fosse a história de reação alérgica prévia.

INIBIDORES DA β -LACTAMASE

Certas moléculas são capazes de inativar as β -lactamases e, desse modo, impedir a destruição dos antibióticos β -lactâmicos que são substratos destas enzimas. Os inibidores da β -lactamase são mais ativos contra β -lactamases codificadas por plasmídeos (incluindo as enzimas que hidrolisam a ceftazidima e a cefotaxima), mas são inativos nas concentrações clinicamente alcançadas contra as β -lactamases cromossômicas tipo I, que são induzidas nos bastonetes gram-negativos (como *Enterobacter*, *Acinetobacter* e *Citrobacter*) pelo tratamento com cefalosporinas de segunda e de terceira gerações.

O ácido clavulânico é produzido pelo *Streptomyces clavuligerus*, e sua fórmula estrutural é a seguinte:

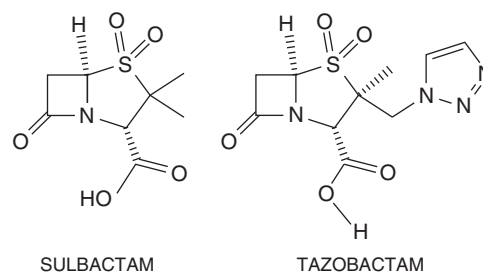


O ácido clavulânico tem pouca atividade antimicrobiana intrínseca, mas atua como inibidor “suicida”, ligando-se irreversivelmente às β -lactamases produzidas por uma ampla variedade de microrganismos gram-positivos e gram-negativos. O ácido clavulânico é bem absorvido por via oral e também pode ser administrado por via parenteral. Esse fármaco foi combinado com amoxicilina em uma preparação oral e com ticarcilina em uma preparação parenteral.

A amoxicilina com clavulanato mostra-se efetiva *in vitro* e *in vivo* contra cepas de estafilococos produtores de β -lactamase, *H. influenzae*, gonococos e *E. coli*. Estudos demonstraram que a associação da amoxicilina-clavulanato com ciprofloxacino é um tratamento oral eficaz para pacientes febris de baixo risco que apresentam neutropenia em consequência de quimioterapia do câncer (Freifeld e cols., 1999; Kern e cols., 1999). Essa combinação também é eficaz

no tratamento da otite média das crianças, sinusite, feridas de mordidas de animais ou seres humanos, celulite e infecções dos pés diabéticos. O acréscimo do clavulanato à ticarcilina amplia seu espectro, de modo que se assemelha ao imipeném ao incluir bastonetes gram-negativos aeróbios, *S. aureus* e espécies *Bacteroides*. A atividade não aumenta contra as espécies de *Pseudomonas*. A dose deve ser ajustada para pacientes que têm insuficiência renal. A combinação mostra-se particularmente útil ao tratamento de infecções hospitalares mistas, sendo frequentemente utilizada com um aminoglicosídeo.

O sulbactam é outro inibidor da β -lactamase, com estrutura semelhante à do ácido clavulânico. Esse fármaco pode ser administrado por via oral ou parenteral, juntamente com um antibiótico β -lactâmico. O sulbactam está disponível para uso intravenoso ou intramuscular em associação com ampicilina. A dose deve ser ajustada para pacientes com disfunção renal. A combinação tem boa atividade contra cocos gram-positivos, incluindo cepas de *S. aureus* produtoras de β -lactamase, aeróbios gram-negativos (exceto *Pseudomonas*) e anaeróbios. Além disso, a combinação tem sido utilizada com sucesso para tratar infecções intra-abdominais e pélvicas mistas.



O tazobactam é uma sulfona do ácido penicilânico inibido de β -lactamase. Em comparação com os outros inibidores disponíveis, ele tem pouca atividade contra as β -lactamases cromossômicas induzíveis das Enterobacteriaceae, mas tem boa atividade contra muitas das β -lactamases codificadas por plasmídeos, inclusive algumas da classe com espectro ampliado. O tazobactam tem sido combinado com a piperacilina em preparação parenteral.

A combinação de piperacilina com tazobactam não aumenta a atividade da piperacilina contra *P. aeruginosa*, visto que a resistência é decorrente de β -lactamases cromossômicas ou da redução da permeabilidade à piperacilina no espaço periplasmático. Como a dose atualmente recomendada (3 g de piperacilina com 375 mg de tazobactam a cada 4-8 h) é menor que a dose recomendada de piperacilina utilizada isoladamente para tratar infecções graves (3-4 g a cada 4-6 h), alguns autores expressaram a preocupação quanto à possibilidade de a combinação piperacilina-tazobactam ser ineficaz no tratamento de algumas infecções por *P. aeruginosa* que poderiam responder à piperacilina. A combinação de piperacilina com tazobactam deve ter um espectro antimicrobiano equivalente ao da ticarcilina combinada com clavulanato.

BIBLIOGRAFIA

- Andes DR, Craig WA. Cephalosporins. In: *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed. (Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds.), Churchill Livingstone, Philadelphia, **2005**, pp. 294-307.
- Bayles KW. The bactericidal action of penicillin: New clues to an unsolved mystery. *Trends Microbiol*, **2000**, 8:81274-81278.

- Berrios X, del Campo E, Guzman B, Bisno AL. Discontinuing rheumatic fever prophylaxis in selected adolescents and young adults: A prospective study. *Ann Intern Med*, **1993**, *118*:401–406.
- Bisno AL, Stevens DL. Streptococcal infections of skin and soft tissues. *N Engl J Med*, **1996**, *334*:240–245.
- Brown EJ. The molecular basis of streptococcal toxic shock syndrome. *N Engl J Med*, **2004**, *350*:2093–2094.
- Bush K. New β -lactamases in gram-negative bacteria: Diversity and impact on the selection of antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis*, **2001**, *32*:1085–1089.
- Carratalá J, Alcaide F, Fernandez-Sevilla A, *et al*. Bacteremia due to *viridans* streptococci that are highly resistant to penicillin: Increase among neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*, **1995**, *20*:1169–1173.
- Catalan MJ, Fernandez JM, Vazquez A, *et al*. Failure of cefotaxime in the treatment of meningitis due to relatively resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis*, **1994**, *18*: 766–769.
- Centers for Disease Control and Prevention. Vancomycin-intermediate/resistant *Staphylococcus aureus*. *MMWR*, **2004**, *53*:322–323. Available at: http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/ar_visavrsa.html.
- Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases guidelines. 2006. Available at: <http://www.cdc.gov/std/treatment/>. Accessed December 22, 2009.
- Chambers HF. Penicillins. In: Mandell, Douglas, and Bennett's *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed. (Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds.), Churchill Livingstone, Philadelphia, **2005**.
- de Gans J, van de Beek D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med*, **2002**, *347*:1549–1556.
- Donlan RM. Biofilm formation: A clinically relevant microbiologic process. *Clin Infect Dis*, **2001**, *33*:1387–1392.
- Dowell SF, Butler JC, Giebink GS, *et al*. Acute otitis media: Management and surveillance in an era of pneumococcal resistance—a report from the Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. *Pediatr Infect Dis J*, **1999**, *18*:1–9.
- Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, *et al*. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: A three-year analysis. *Clin Infect Dis*, **1999**, *29*:239–244.
- Fass RJ, Copelan EA, Brandt JT, *et al*. Platelet-mediated bleeding caused by broad-spectrum penicillins. *J Infect Dis*, **1987**, *155*: 1242–1248.
- Fiore AE, Moroney JF, Farley MM, *et al*. Clinical outcomes of meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* in the era of antibiotic resistance. *Clin Infect Dis*, **2000**, *30*:71–77.
- Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, *et al*. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med*, **1999**, *341*:305–311.
- Ghuysen JM. Serine β -lactamases and penicillin-binding proteins. *Annu Rev Microbiol*, **1991**, *45*:37–67.
- Goldstein EJ, Citron DM, Richwald GA. Lack of *in vitro* efficacy of oral forms of certain cephalosporins, erythromycin, and oxacillin against *Pasteurella multocida*. *Antimicrob Agents Chemother*, **1988**, *32*:213–215.
- Haas DW, Stratton CW, Griffin JP, *et al*. Diminished activity of ceftizoxime in comparison to cefotaxime and ceftriaxone against *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis*, **1995**, *20*: 671–676.
- Handsfield HH, Sparling PF. *Neisseria gonorrhoeae*. In: Mandell, Douglas, and Bennett's *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed. (Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds.), Churchill Livingstone, Philadelphia, **2005**, pp. 2514–2527.
- Jacoby GA, Munoz-Price L. The new beta-lactamases. *N Engl J Med*, **2005**, *352*:380–391.
- John CC. Treatment failure with use of a third-generation cephalosporin for penicillin-resistant pneumococcal meningitis: Case report and review. *Clin Infect Dis*, **1994**, *18*:188–193.
- Jones RN, Kirby JT, Rhomberg PR. Comparative activity of meropenem in US medical centers (2007): Initiating the 2nd decade of MYSTIC program surveillance. *Diagn Microbiol Infect Dis*, **2008**, *61*:203–213.
- Kern WV, Cometta A, De Bock R, *et al*. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med*, **1999**, *341*:312–318.
- Kucers A, Bennett NM. *The Use of Antibiotics: A Comprehensive Review with Clinical Emphasis*. Lippincott, Philadelphia, **1987**.
- Levison ME, Mangura CT, Lorber B, *et al*. Clindamycin compared with penicillin for the treatment of anaerobic lung abscess. *Ann Intern Med*, **1983**, *98*:466–471.
- Lovering AL, de Castro LH, Lim D, Strynadka NCJ. Structural insight into the transglycosylation step of bacterial cell-wall biosynthesis. *Science*, **2007**, *315*:1402–1405.
- Medical Letter. Antimicrobial prophylaxis for surgery: Treatment guidelines. *Med Lett Drugs Ther*, **2006**, *4*:83–88.
- Medical Letter. Choice of antibacterial drugs: Treatment guidelines. *Med Lett Drugs Ther*, **2007**, *5*:33–50.
- Medical Letter. Doripenem (Doribax)—a new parenteral carbapenem. *Med Lett Drugs Ther*, **2008**, *50*:5–6.
- Moran GL, Krishnadasan A, Gorwitz, *et al*. Methicillin-resistant *S. aureus* infection among patients in the emergency department. *N Engl J Med*, **2006**, *355*:666.
- Nakae T. Outer-membrane permeability of bacteria. *Crit Rev Microbiol*, **1986**, *13*:1–62.
- Nikaido H. Antibiotic resistance caused by gram-negative multidrug efflux pumps. *Clin Infect Dis*, **1998**, *27*(suppl 1):S32–S41.
- Nikaido H. Prevention of drug access to bacterial targets: Permeability barriers and active efflux. *Science*, **1994**, *264*:382–388.
- Okuma K, Iwakawa K, Turnidge JD. Dissemination of new methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in the community. *J Clin Microbiol*, **2002**, *40*:4289–4294.
- Perez Pimiento A, Gomez Martinez M, Minguez Mena A, *et al*. Aztreonam and ceftazidime: Evidence of *in vivo* cross allergenicity. *Allergy*, **1998**, *53*:624–625.
- Quagliarello V, Scheld WM. Drug therapy: Treatment of bacterial meningitis. *N Engl J Med*, **1997**, *336*:708–716.
- Romano A, Mondino C, Viola M, Montuschi P. Immediate allergic reactions to β -lactams: Diagnosis and therapy. *Int J Immunopathol Pharmacol*, **2003**, *16*:19–23.
- Schaad UB, Suter S, Gianella-Borradori A, *et al*. A comparison of ceftriaxone and cefuroxime for the treatment of bacterial meningitis in children. *N Engl J Med*, **1990**, *322*:141–147.
- Sogn DD, Evans R, Shepherd GM, *et al*. Results of the NIAID collaborative clinical trial to test the predictive value of skin testing with major and minor penicillin derivatives in hospitalized adults. *Arch Intern Med*, **1992**, *152*:1025–1032.
- Solomkin JS, Yellin AE, Rutstein OD, *et al*. Ertapenem vs. piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intra-abdominal infections: Results of a double-blind, randomized comparative phase III trial. *Ann Surg*, **2003**, *237*:235–242.
- Spratt BG. Resistance to antibiotics mediated by target alterations. *Science*, **1994**, *264*:388–393. Swartz MN. Cellulitis. *N Engl J Med*, **2004**, *350*:904–912. Sykes RB, Cimarusti CM, Bonner DP, *et al*. Monocyclic β -lactam antibiotics produced by bacteria. *Nature*, **1981**, *291*:489–491.
- Tramont EC. *Treponema pallidum* (syphilis). In: Mandell, Douglas, and Bennett's *Principles and Practice of Infectious*

- Diseases*, 6th ed. (Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds.), Churchill Livingstone, Philadelphia, **2005**, pp. 2768–2783.
- Walsh TR. Clinically significant carbapenemases: An update. *Curr Opin Infect Dis*, **2008**, *21*:367–371.
- Weiss ME, Adkinson NF Jr. β -Lactam allergy. In: *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed. (Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds.), Churchill Livingstone, Philadelphia, **2005**.
- Wilson W, Taubert K, Gewitz M, *et al*. Prevention of infective endocarditis. *Circulation*, **2007**, *116*:1736.
- Wilson WR, Wilkowske CJ, Wright AJ, *et al*. Treatment of streptomycin-susceptible and streptomycin-resistant enterococcal endocarditis. *Ann Intern Med*, **1984**, *100*:816–823.

O grupo dos aminoglicosídeos inclui a gentamicina, a tobramicina, a amicacina, a netilmicina (não disponível nos EUA), a canamicina, a estreptomicina, a paromomicina e a neomicina. Esses fármacos são utilizados principalmente no tratamento de infecções causadas por bactérias aeróbicas gram-negativas; a estreptomicina é um importante agente no tratamento da tuberculose e a paromomicina é utilizada por via oral nos casos de amebíase intestinal e no controle do coma hepático. Em contraste com a maioria dos inibidores da síntese microbiana de proteínas, que são bacteriostáticos, os aminoglicosídeos são inibidores bactericidas da síntese proteica. A ocorrência de mutações que afetam as proteínas no ribossomo bacteriano, que é o alvo desses fármacos, pode conferir uma acentuada resistência à sua ação. Entretanto, essa resistência deve-se mais comumente à aquisição de plasmídeos ou de genes que codificam transposons para enzimas que metabolizam os aminoglicosídeos, ou a um defeito no transporte do fármaco para o interior da célula. Por conseguinte, pode ocorrer resistência cruzada entre membros da classe.

Esses agentes contêm aminoácidos ligados a um anel aminociclitol por ligações glicosídicas (Figura 54-1). Trata-se de policátions, cuja polaridade é responsável, em parte, pelas propriedades farmacocinéticas compartilhadas por todos os membros desse grupo. Por exemplo, nenhum deles é adequadamente absorvido após a administração oral, são obtidas concentrações inadequadas no líquido cefalorraquiano (LCS), e todos sofrem excreção relativamente rápida pelo rim normal. Embora os aminoglicosídeos sejam fármacos importantes e amplamente utilizados, a sua grave toxicidade limita a sua utilidade. Todos os membros do grupo compartilham o mesmo espectro de toxicidade, mais notavelmente nefrotoxicidade e ototoxicidade, que pode acometer tanto as funções auditiva quanto vestibular do oitavo nervo craniano.

História e fonte. Os aminoglicosídeos são produtos naturais ou derivados semissintéticos de compostos produzidos por uma variedade de actinomicetos do solo. A estreptomicina foi o primeiro aminoglicosídeo isolado de uma cepa de *Streptomyces griseus*. A gentamicina e a netilmicina são derivados de espécies do actinomiceto *Micromonospora*. A diferença na grafia em inglês (-micin)

em comparação com a de outros antibióticos aminoglicosídicos (-mycin) reflete essa diferença de origem. A tobramicina é um dos vários componentes de um complexo aminoglicosídico (*nebramicina*) produzido por *S. tenebrarius*. É o aminoglicosídeo que mais se assemelha à gentamicina quanto à sua atividade antimicrobiana e toxicidade. Em contraste com os demais aminoglicosídeos, a amicacina, um derivado da canamicina, e a netilmicina, um derivado da *sisomicina*, são produtos semissintéticos. Foram desenvolvidos outros antibióticos aminoglicosídicos (p. ex., arbecacina, isepamicina e sisomicina), porém esses fármacos não foram introduzidos na prática clínica nos EUA, devido à disponibilidade de inúmeras alternativas potentes e menos tóxicas (p. ex., antibióticos β -lactâmicos de amplo espectro e quinolonas).

Química. Os aminoglicosídeos consistem em dois ou mais aminoácidos unidos por ligação glicosídica ao núcleo de hexose, que habitualmente encontra-se em uma posição central (Figura 54-1). Essa hexose ou aminociclitol é a estreptidina (encontrada na estreptomicina) ou a 2-desoxiestreptamina (presente em todos os outros aminoglicosídeos disponíveis). Por conseguinte, esses compostos são aminociclitolis aminoglicosídicos, embora seja comumente utilizado o termo mais simples, *aminoglicosídeo*. Um composto relacionado, a *espectinomina*, é um aminociclitol que não contém aminoácidos (Capítulo 55).

As famílias de aminoglicosídeos diferenciam-se pelos aminoácidos ligados ao aminociclitol. Na família da neomicina, que inclui a *neomicina B* e a *paromomicina*, três aminoácidos são ligados à 2-desoxiestreptamina central. As famílias da canamicina e da gentamicina possuem apenas dois desses aminoácidos.

Na família da canamicina, que inclui as *canamicinas A* e *B*, a amicacina e a tobramicina, existem dois aminoácidos ligados a uma 2-desoxiestreptamina de localização central; um deles é uma 3-amino-hexose (Figura 54-1).

A amicacina é um derivado semissintético preparado a partir da canamicina A por acilação do grupo 1-amino da 2-desoxiestreptamina com o ácido 2-hidroxi-4-aminobutírico.

A família da gentamicina, que inclui as *gentamicinas C₁*, *C_{1a}* e *C₂*, a *sisomicina* e a *netilmicina* (o derivado 1-*N*-etil da *sisomicina*), contém um 3-aminoácido diferente (garosamina). As variações na metilação do outro aminoácido resultam nos diferentes componentes da gentamicina (Figura 54-1). Essas modificações parecem ter pouco efeito sobre a atividade biológica.

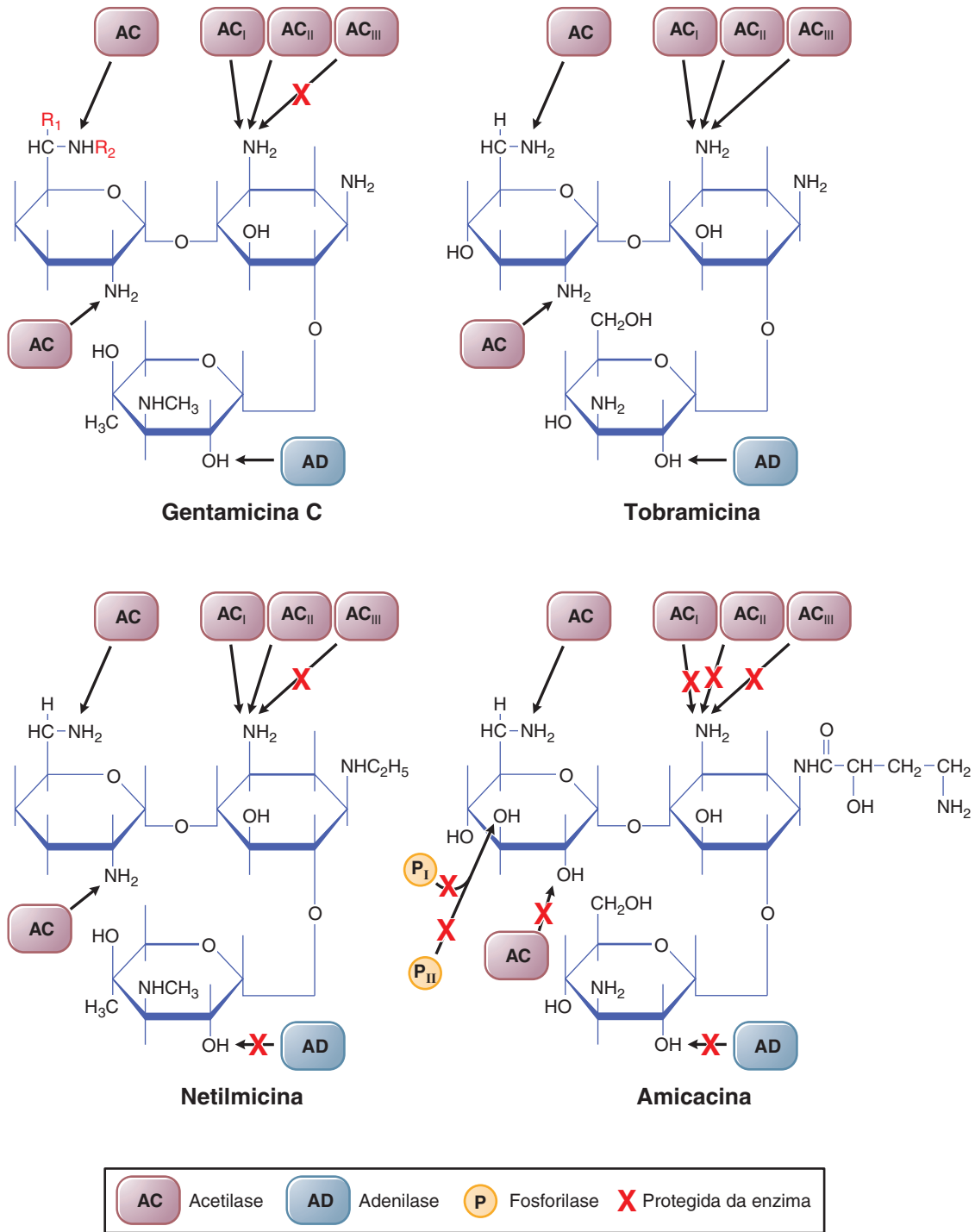
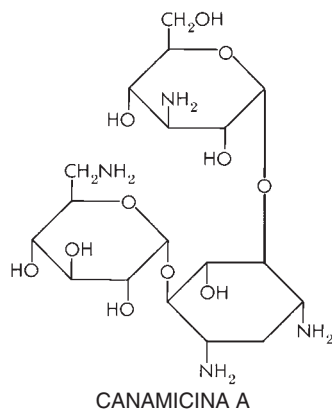
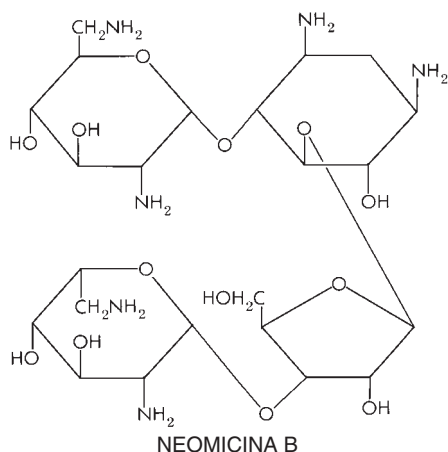


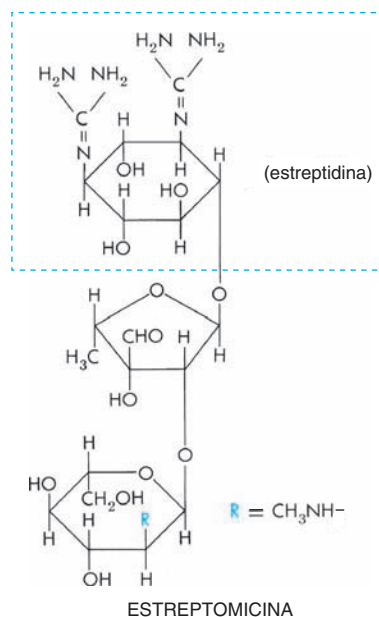
Figura 54-1 Sítios de atividade de várias enzimas mediados por plasmídeos capazes de inativar aminoglicosídeos. O X vermelho indica as regiões das moléculas que são protegidas das enzimas designadas. Na gentamicina C₁, R₁=R₂=CH₃; na gentamicina C₂, R₁=CH₃, R₂=H; na gentamicina C_{1a}, R₁=R₂=H. (Reproduzida com permissão de Moellering RC Jr. *Microbiological considerations in the use of tobramycin and related aminoglycosidic aminocyclitol antibiotics*. MJA 1977;2S:4-8. Copyright 1977. Medical Journal of Australia.)

A estreptomicina difere dos outros antibióticos aminoglicosídicos porque contém uma estreptidina em lugar da 2-desoxiestreptamina, e o aminociclitol não está em uma posição central, como se pode ver a seguir:



Mecanismo de ação. Os antibióticos aminoglicosídicos têm rápida atividade bactericida. A destruição bacteriana depende da concentração: quanto maior a concentração maior a taxa de destruição das bactérias. Eles caracterizam-se também por um efeito pós-antibiótico, ou seja, persistência de uma atividade bactericida residual após a queda da concentração sérica abaixo da concentração inibitória mínima (CIM), sendo a duração desse efeito dependente também da concentração do fármaco. Essas propriedades são provavelmente responsáveis pela eficácia dos esquemas de doses altas dos aminoglicosídeos em intervalos estendidos.

Os aminoglicosídeos difundem-se através dos canais aquosos formados pelas proteínas porinas na membrana externa das bactérias gram-negativas, penetrando no espaço periplasmático. O transporte dos aminoglicosídeos através da membrana citoplasmática (interna) depende do transporte de elétrons, devido, em parte, à necessidade de um potencial elétrico da membrana (interior negativo) para impulsionar a penetração desses antibióticos. Essa fase do transporte foi denominada *fase dependente de energia I* (FDE_I). Essa fase limita a velocidade e pode ser bloqueada ou inibida por cátions divalentes (p. ex., Ca²⁺ e Mg²⁺), pela hiperosmolaridade, por



uma redução do pH e por condições anaeróbicas. As duas últimas situações comprometem a capacidade das bactérias de manter o potencial de membrana, que constitui a força propulsora para o transporte. Por conseguinte, a atividade antimicrobiana dos aminoglicosídeos é acentuadamente reduzida no ambiente anaeróbico de um abscesso, na urina ácida hiperosmolar e em outras condições que limitam a FDE_I (Mingeot-Leclercq e cols., 1999).

Uma vez no interior da célula, os aminoglicosídeos ligam-se aos polissomos e interferem na síntese de proteínas, levando a erros de leitura e terminação precoce da tradução do mRNA (Figura 54-2).

O principal local intracelular de ação dos aminoglicosídeos é a subunidade 30S dos ribossomos, que consiste em 21 proteínas e uma única molécula 16S de RNA. Pelo menos três dessas proteínas ribossômicas e talvez, também, o RNA ribossômico 16S contribuem para o local de ligação da estreptomicina, e a ocorrência de alterações nessas moléculas afeta acentuadamente essa ligação e sua ação subsequente. Por exemplo, a substituição de um único aminoácido, lisina por asparagina, na posição 42 da proteína ribossômica S₁₂ impede a ligação do fármaco; o resultado é um mutante totalmente resistente à estreptomicina. A substituição da lisina por glutamina cria um mutante que, na realidade, depende da estreptomicina para a sua sobrevivência. Os outros aminoglicosídeos ligam-se também à subunidade 30S do ribossomo; entretanto, parecem ligar-se também a vários locais na subunidade ribossômica 50S (Davis, 1988).

Os aminoglicosídeos rompem o ciclo normal de função ribossômica ao interferir, pelo menos em parte, na iniciação da síntese de proteínas, levando ao acúmulo de complexos de iniciação anormais ou monossomos de estreptomicina, ilustrados esquematicamente na Figura 54-2B (Luzzatto e cols., 1969). Eles também causam uma leitura incorreta do modelo de mRNA, bem como a incorporação de aminoácidos incorretos nas cadeias polipeptídicas em crescimento. Variam na capacidade de induzir uma leitura incorreta, presumivelmente devido a diferenças em suas afinidades por proteínas ribossômicas específicas. Embora pareça existir uma forte correlação entre a atividade bactericida e a capacidade de induzir uma leitura

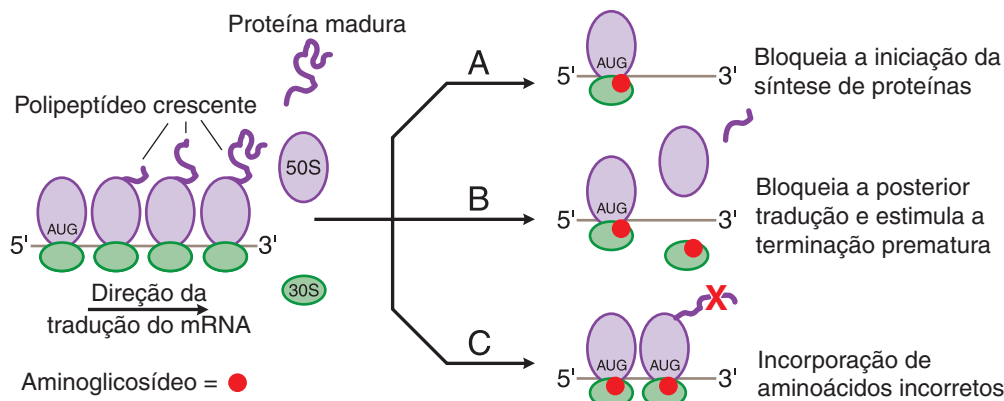


Figura 54-2 Efeitos dos aminoglicosídeos sobre a síntese de proteínas. **A.** O aminoglicosídeo (representado pelos círculos vermelhos) se liga à subunidade ribossômica 30S e interfere na iniciação da síntese de proteínas fixando o complexo ribossômico 30S-50S no códon de iniciação (AUG) do mRNA. Enquanto os complexos 30S-50S localizados a jusante completam a tradução do mRNA e se liberam, os complexos de iniciação anormais, chamados de monossomas da estreptomicina, acumulam-se bloqueando a posterior tradução da mensagem. O aminoglicosídeo que se liga à subunidade 30S também causa erro de leitura do mRNA, levando a **B**, terminação prematura da tradução com liberação do complexo ribossômico e síntese de proteína incompleta ou **C**, incorporação de aminoácidos incorretos (indicados pelo X vermelho), resultando na produção de proteínas anormais ou não funcionais.

incorreta (Hummel e Böck, 1989), ainda não está claro se o erro de leitura constitui o mecanismo primário de morte celular induzida pelos aminoglicosídeos.

As proteínas aberrantes resultantes poderão se inserir na membrana celular, levando a uma permeabilidade alterada e a um posterior estímulo do transporte do aminoglicosídeo (Busse e cols., 1992). Esta fase de transporte denominada de *fase II dependente de energia* (FDE₂), é fracamente compreendida; entretanto, FDE₂ poderá levar ao rompimento da estrutura da membrana citoplasmática, talvez pelas proteínas aberrantes. Este conceito é consistente com a progressão observada da saída de pequenos íons, seguida pelas moléculas maiores e, eventualmente, por proteínas da célula bacteriana antes da morte induzida pelo aminoglicosídeo. Este rompimento progressivo do envelope celular, assim como outros processos celulares vitais, pode ajudar a explicar a ação letal dos aminoglicosídeos (Bryan, 1989).

Resistência microbiana aos aminoglicosídeos. As bactérias podem ser resistentes aos aminoglicosídeos, devido à incapacidade do antibiótico de penetrar no interior da célula, inativação do fármaco por enzimas microbianas ou baixa afinidade do fármaco pelo ribossomo bacteriano. A resistência natural aos aminoglicosídeos pode ser causada pela sua incapacidade de penetrar na membrana citoplasmática (interna). A penetração do fármaco através da membrana externa dos microrganismos gram-negativos para o espaço periplasmático pode ser lenta, porém esse tipo de resistência não é clinicamente importante. O transporte dos aminoglicosídeos através da membrana citoplasmática é um processo ativo que depende de oxigênio. Por conseguinte, as bactérias estritamente anaeróbicas são resistentes a esses fármacos visto que carecem do sistema de transporte necessário. De forma semelhante, as bactérias facultativas tornam-se resistentes quando crescem em condições anaeróbicas.

Clinicamente, a inativação do fármaco é o mecanismo mais comum de resistência microbiana adquirida

aos aminoglicosídeos. Os genes que codificam as enzimas modificadoras dos aminoglicosídeos são adquiridos primariamente por conjugação e transferência de plasmídeos de resistência (Davies, 1994) (Capítulo 48). Estas enzimas fosforilam, adenilam ou acetilam grupos hidroxila ou amino específicos (Figura 54-1). A amicacina é um substrato adequado apenas para algumas destas enzimas inativadoras (Figura 54-1); portanto, as cepas que são resistentes a diversos outros aminoglicosídeos tendem a ser suscetíveis à amicacina. Os metabólitos dos aminoglicosídeos podem competir com um fármaco inalterado pelo transporte através da membrana interna, porém eles são incapazes de se ligar eficientemente aos ribossomos e interferir na síntese de proteínas. Uma significativa porcentagem de isolados clínicos do *Enterococcus faecalis* e do *E. faecium* são altamente resistentes a todos os aminoglicosídeos. As infecções causadas pelas cepas de enterococos resistentes aos aminoglicosídeos podem ser especialmente difíceis de serem tratadas devido à perda da atividade bactericida sinérgica entre uma penicilina ou vancomicina e um aminoglicosídeo (Spera e Farber, 1992; Vemuri e Zervos, 1993). A resistência à gentamicina indica resistência cruzada com a tobramicina, amicacina, canamicina e netilmicina, pois a enzima inativadora é bifuncional e pode modificar todos estes aminoglicosídeos. Devido às diferenças nas estruturas químicas da estreptomicina e de outros aminoglicosídeos, esta enzima não modifica a estreptomicina, que é inativada por outra enzima; consequentemente, as cepas de enterococos resistentes à gentamicina poderão ser suscetíveis à estreptomicina.

A resistência devido a mutações que alteram a estrutura ribossômica e reduzem a ligação ao aminoglicosídeo é relativamente incomum. A ocorrência de mutações de sentido incorreto em

Escherichia coli, que resultam na substituição de um único aminoácido numa proteína ribossômica essencial, pode impedir a ligação da estreptomina. Apesar de serem altamente resistentes à estreptomina, essas cepas não são amplamente disseminadas na natureza. De forma semelhante, apenas 5% das cepas de *Pseudomonas aeruginosa* exibem essa resistência ribossômica à estreptomina. A resistência de ~ 50% das cepas de enterococos resistentes à estreptomina é decorrente das mutações ribossômicas (Eliopoulos e cols., 1984). Como a resistência ribossômica é habitualmente específica para a estreptomina, essas cepas de enterococos continuam sendo sensíveis a uma combinação de penicilina e gentamicina *in vitro*.

Espectro antibacteriano dos aminoglicosídeos. A atividade antibacteriana da gentamicina, da tobramicina, da canamicina, da netilmicina e da amicacina é dirigida principalmente contra bacilos gram-negativos aeróbicos. A canamicina, assim como a estreptomina, possui espectro mais limitado se comparada a outros aminoglicosídeos; em particular, não deve ser utilizada no tratamento de infecções causadas por *Serratia* ou *P. aeruginosa*. Os bacilos gram-negativos aeróbicos variam quanto à sua sensibilidade aos aminoglicosídeos (Quadro 54-1). A tobramicina e a gentamicina exibem atividade semelhante contra a maioria dos bacilos gram-negativos, embora a tobramicina seja habitualmente mais ativa contra *P. aeruginosa* e contra alguns *Proteus* spp., enquanto que a gentamicina é normalmente mais ativa contra a *Serratia*. Muitos bacilos gram-negativos, que são resistentes à gentamicina devido à presença de enzimas inativadoras mediadas por plasmídeos, também exibem resistência à tobramicina. A amicacina e, em alguns casos, a netilmicina mantêm a sua atividade contra as cepas resistentes à gentamicina, visto que constituem um substrato inadequado para muitas das enzimas inativadoras de aminoglicosídeos.

Os aminoglicosídeos apresentam pouca atividade contra microrganismos anaeróbicos ou bactérias facultativas sob condições anaeróbicas. A sua ação contra a maioria das bactérias gram-positivas é limitada e não devem ser usados como agentes isolados no tratamento de infecções causadas por estas bactérias. Em combinação com um agente ativo na parede celular, como a penicilina ou a vancomicina, um aminoglicosídeo produz um efeito bactericida sinérgico *in vitro*. Clinicamente, a superioridade dos regimes de combinação dos aminoglicosídeos sobre os β -lactâmicos isolados não está provada, com exceção de relativamente poucas infecções (discutidas mais adiante).

Absorção, distribuição, posologia e eliminação dos aminoglicosídeos

Absorção. Os aminoglicosídeos são cátions altamente polares e, portanto, são pouco absorvidos pelo trato GI. Menos de 1% de uma dose sofre absorção após administração oral ou retal. Os fármacos não são inativados no intestino e são eliminados quantitativamente nas fezes. A administração oral ou retal a longo prazo de aminoglicosídeos pode até resultar em concentrações tóxicas em pacientes com comprometimento renal. A absorção da gentamicina pelo trato GI pode aumentar na presença de doença GI (p. ex., úlceras ou doença inflamatória intestinal). A instilação desses fármacos em cavidades corporais com superfícies serosas também pode resultar em rápida absorção e toxicidade inesperada (*i.e.*, bloqueio neuromuscular). De forma semelhante, pode ocorrer intoxicação quando os aminoglicosídeos são aplicados topicamente em grandes feridas, queimaduras ou úlceras cutâneas por longos períodos, particularmente se houver insuficiência renal.

Todos os aminoglicosídeos são rapidamente absorvidos nos locais de injeção intramuscular. São obtidas concentrações plasmáticas máximas depois de 30-90 min, que assemelham-se àquelas

Quadro 54-1

Típicas concentrações inibitórias mínimas de aminoglicosídeos que irão inibir 90% (CIM₉₀) de isolados clínicos de diversas espécies

ESPÉCIES	CIM ₉₀ μg/mL				
	CANAMICINA	GENTAMICINA	NETILMICINA	TOBRAMICINA	AMICACINA
<i>Citrobacter freundii</i>	8	0,5	0,25	0,5	1
<i>Enterobacter</i> spp.	4	0,5	0,25	0,5	1
<i>Escherichia coli</i>	16	0,5	0,25	0,5	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	32	0,5	0,25	1	1
<i>Proteus mirabilis</i>	8	4	4	0,5	2
<i>Providencia stuartii</i>	128	8	16	4	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	> 128	8	32	4	2
<i>Serratia</i> spp.	> 64	4	16	16	8
<i>Enterococcus faecalis</i>	—	32	2	32	≥ 64
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	0,5	0,25	0,25	16

Adaptado com permissão de Wiedemann B, Atkinson BA. Susceptibility to antibiotics: Species incidence and trends. In: *Antibiotics in Laboratory Medicine*, 3rd ed. (Lorian V, ed.), Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 1991, pp. 962-1208.)

observadas 30 min após o término de uma infusão intravenosa de uma dose semelhante durante um período de 30 min. Tipicamente, essas concentrações variam de 4-12 µg/mL após uma dose de 1,5-2 mg/kg de gentamicina, tobramicina ou de netilmicina e de 20-35 µg/mL após uma dose de 7,5 mg/kg de ampicacina ou canamicina. Nos pacientes criticamente enfermos, sobretudo naqueles em estado de choque, a absorção do fármaco nos sítios intramusculares pode estar reduzida, devido à perfusão deficiente.

Está ocorrendo um aumento na administração de aminoglicosídeos por inalação, primariamente no controle de pacientes com fibrose cística que apresentam infecções pulmonares crônicas por *Pseudomonas aeruginosa*. As soluções de ampicacina e tobramicina para injeção têm sido utilizadas, bem como uma fórmula comercial de tobramicina destinada à inalação. Os estudos desta fórmula indicam a obtenção de altas concentrações na saliva (média de 1.200 µg/g), porém as concentrações séricas permanecem baixas (média da concentração máxima de 0,95 µg/mL) (Geller e cols., 2002).

Distribuição. Em virtude de sua natureza polar, os aminoglicosídeos não penetram na maioria das células, no SNC e no olho. À exceção da estreptomicina, ocorre ligação insignificante dos aminoglicosídeos à albumina plasmática. O volume aparente de distribuição desses fármacos é de 25% do peso corporal magro e aproxima-se do volume de líquido extracelular.

Os aminoglicosídeos se distribuem fracamente pelo tecido adiposo, que deverá ser considerado quando estiverem sendo empregados esquemas de posologia baseados no peso de pacientes obesos. Recomenda-se estratégias usando o peso corporal ideal ou ajustado em conjunto com o monitoramento do nível do fármaco, a fim de que sejam evitadas concentrações séricas excessivas.

As concentrações dos aminoglicosídeos alcançadas no LCS com administração parenteral são habitualmente subterapêuticas. Em pacientes, as concentrações no LCS, na ausência de inflamação, são < 10% das concentrações plasmáticas; esse valor pode aproximar-se de 25% na presença de meningite (Kearney e Aweeka, 1999). Considerando o limite da escala de dosagem devido à toxicidade dos aminoglicosídeos, o tratamento da meningite com administração intravenosa é geralmente subótimo. A administração intratecal ou intraventricular de aminoglicosídeos tem sido utilizada para atingir níveis terapêuticos; entretanto, a disponibilidade das cefalosporinas de terceira e de quarta gerações tornou essa via de administração desnecessária na maioria dos casos. A penetração dos aminoglicosídeos nos líquidos oculares é tão precária que a terapia eficaz da endoftalmite bacteriana exige injeções perioculares e intraoculares dos fármacos.

A administração de aminoglicosídeos a mulheres no final da gravidez pode resultar em acúmulo do fármaco no plasma fetal e no líquido amniótico. A estreptomicina e a tobramicina podem causar perda auditiva em crianças nascidas de mulheres que receberam o fármaco durante a gravidez. Dispõe-se de dados insuficientes sobre os outros aminoglicosídeos; por conseguinte, recomenda-se que eles sejam utilizados com cautela durante a gravidez e apenas para indicações clínicas especiais, na ausência de alternativas adequadas.

Eliminação. Os aminoglicosídeos são excretados quase totalmente por filtração glomerular, e são obtidas concentrações de 50-200 µg/mL na urina. Uma grande fração da dose administrada por via parenteral é excretada em sua forma inalterada durante as primeiras 24 h, e a maior parte surge nas primeiras 12 h. As meias-vidas dos aminoglicosídeos no plasma são semelhantes, 2-3 h em pacientes com função renal normal. A depuração renal dos

aminoglicosídeos corresponde a aproximadamente dois terços da depuração simultânea da creatinina; essa observação sugere que esses fármacos sofrem alguma reabsorção tubular.

Após a administração de uma dose única de aminoglicosídeo, o seu desaparecimento no plasma ultrapassa a excreção renal em 10-20%; entretanto, após 1-2 dias de terapia, quase 100% das doses subsequentes acabam sendo recuperados na urina. Esse período de latência provavelmente representa a saturação dos locais de ligação nos tecidos. A taxa de eliminação do fármaco desses locais é consideravelmente maior que a do plasma; a meia-vida dos aminoglicosídeos ligados aos tecidos foi estimada em 30-700 h. Por esse motivo, podem-se detectar pequenas quantidades de aminoglicosídeos na urina por um período de 10-20 dias após a interrupção da administração. O aminoglicosídeo ligado ao tecido renal exibe atividade antibacteriana e protege animais de laboratório contra infecções bacterianas do rim, mesmo quando ele não pode mais ser detectado no soro (Bergeron e cols., 1982).

A concentração plasmática de aminoglicosídeo alcançada após a dose inicial depende apenas do seu volume de distribuição. Como a eliminação dos aminoglicosídeos depende quase totalmente do rim, existe uma relação linear entre a concentração de creatinina no plasma e a meia-vida de todos os aminoglicosídeos em pacientes com comprometimento moderado da função renal. Nos pacientes anéfricos, a meia-vida varia de 20-40 vezes aquela determinada em indivíduos normais. *Como a incidência de nefrotoxicidade e de ototoxicidade está provavelmente relacionada com a exposição total do fármaco aos aminoglicosídeos, é de suma importância reduzir a dose de manutenção desses fármacos em pacientes com comprometimento da função renal.*

Os aminoglicosídeos podem ser removidos do corpo por hemodiálise ou diálise peritoneal. Cerca de 50% da dose administrada é removida em 12 h por hemodiálise, que tem sido utilizada para o tratamento da *overdose*. Como regra geral, uma dose equivalente à metade da dose de ataque administrada após cada sessão de hemodiálise deve manter a concentração plasmática na faixa desejada; entretanto, diversas variáveis fazem com que esse cálculo seja, na melhor das hipóteses, uma aproximação grosseira. A hemofiltração arteriovenosa contínua (HAVC) e a hemofiltração venovenosa contínua (HVVC) resultam em uma *depuração* dos aminoglicosídeos aproximadamente equivalente a 15 e a 15-30 mL/min da depuração da creatinina, respectivamente, dependendo da velocidade do fluxo. A quantidade de aminoglicosídeo removida pode ser substituída pela administração de ~ 15-30% da dose diária máxima (Quadro 54-2). A monitoração frequente das concentrações plasmáticas é essencial.

A diálise peritoneal é menos eficaz que a hemodiálise na remoção dos aminoglicosídeos. As taxas de depuração são de ~ 5-10 mL/min para os vários fármacos, mas podem ser altamente variáveis. Quando um paciente que necessita de diálise apresenta peritonite bacteriana, é provável que não seja alcançada uma concentração terapêutica do aminoglicosídeo no líquido peritoneal, visto que a relação entre a concentração plasmática e a concentração no líquido peritoneal pode ser de 10:1 (Smithivas e cols., 1971). Por conseguinte, recomenda-se que o antibiótico seja adicionado ao dialisado para obter concentrações iguais àsquelas desejadas no plasma.

Os aminoglicosídeos podem ser inativados por várias penicilinas *in vitro* e, portanto, não devem ser misturados em solução. Alguns estudos indicam que esta inativação pode ocorrer *in vivo* em pacientes com insuficiência renal em estágio terminal (Blair e cols., 1982), tornando dessa forma o monitoramento das concentrações plasmáticas de aminoglicosídeos ainda mais necessário nestes pacientes. A ampicacina parece ser o aminoglicosídeo menos afetado

Quadro 54-2

Algoritmo para a redução da dose de aminoglicosídeos baseado na depuração de creatinina calculada

DEPURAÇÃO DE CREATININA (mL/min)	% DA DOSE MÁXIMA DIÁRIA*	FREQUÊNCIA DA DOSE
100	100	A cada 24 h
75	75	
50	50	
25	25	
20	80	A cada 48 h
10	60	
< 10	40	

*A dose máxima diária de adultos para ampicilina, canamicina e estreptomicina é de 15 mg/kg; para gentamicina e tobramicina, 5,5 mg/kg; e para netilmicina, 6,5 mg/kg.

por esta interação e as penicilinas que mostram uma maior eliminação não renal (como a piperacilina) poderão ser menos propensas a causar esta interação.

Apesar da excreção dos aminoglicosídeos ser semelhante em adultos e em crianças com > 6 meses de idade, as meias-vidas dos fármacos podem estar significativamente prolongadas no recém-nascido: 8-11 h na primeira semana de vida em recém-nascidos com peso < 2 kg e ~ 5 h naqueles com peso > 2 kg (Yow, 1977). Por conseguinte, é de suma importância monitorar as concentrações plasmáticas dos aminoglicosídeos durante o tratamento de recém-nascidos (Philips e cols., 1982). Por razões desconhecidas, a depuração dos aminoglicosídeos encontra-se aumentada e a meia-vida reduzida em pacientes com fibrose cística, quando comparados aos indivíduos sem esta condição, após o monitoramento da idade e peso (Mann e cols., 1985). Doses maiores de aminoglicosídeos poderão ser, desta forma, necessárias em pacientes afetados devido a depuração mais rápida do fármaco, possivelmente por causa de sua perda através do tecido afetado.

Posologia. As doses recomendadas de cada aminoglicosídeo no tratamento de infecções específicas serão fornecidas em seções posteriores deste capítulo. Historicamente, os aminoglicosídeos têm sido administrados em duas ou três doses igualmente fracionadas, com base na curta meia-vida dos fármacos. Entretanto, estudos das propriedades farmacocinéticas/farmacodinâmicas dos aminoglicosídeos demonstraram que a administração de doses mais elevadas em intervalos estendidos (tipicamente uma vez por dia em pacientes com função renal normal) é provavelmente tão eficaz e potencialmente menos tóxica do que a administração de doses fracionadas.

A comparação desse esquema de doses elevadas em intervalos estendidos com os métodos tradicionais de doses fracionadas está ilustrada na Figura 54-3. Devido ao efeito pós-antibiótico dos aminoglicosídeos, podem ser alcançadas boas respostas terapêuticas mesmo quando as suas concentrações caem abaixo das concentrações inibitórias para uma fração substancial do intervalo de administração. Os esquemas de doses altas em intervalos estendidos para os aminoglicosídeos também poderá reduzir as características de oto e nefrotoxicidade destes fármacos. Essa diminuição da toxicidade deve-se, provavelmente, a um efeito limiar do acúmulo do fármaco na orelha interna ou no rim. Ocorre um acúmulo de maiores quantidades com concentrações plasmáticas mais elevadas, particularmente nos níveis mínimos e com períodos prolongados

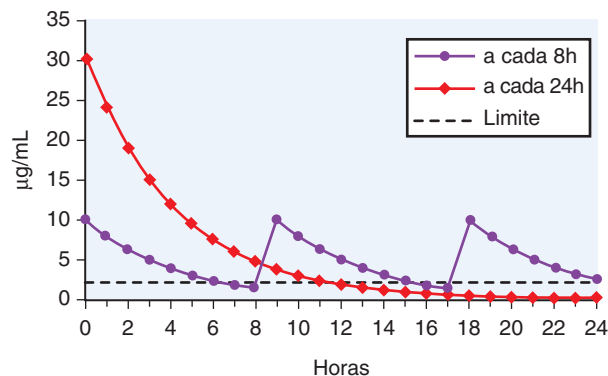


Figura 54-3 Concentrações de plasma (µg/mL) após a administração de 5,1 mg/kg de gentamicina por via intravenosa a um paciente hipotético, como dose única (a cada 24h) ou em três doses divididas (a cada 8h). O limite de toxicidade foi escolhido como correspondente a uma concentração plasmática de 2 µg/mL, o máximo recomendado. O regime de altas doses em intervalos estendidos (1 vez/dia) produz uma concentração plasmática três vezes maior, elevando a sua eficácia que de outra forma estaria comprometida devido às concentrações sub-MIC prolongadas no período tardio do intervalo da dosagem, quando comparada ao regime administrado a cada 8 h. O regime de uma única dose diária fornece um período de 12 h durante o qual as concentrações plasmáticas estão abaixo do limite de toxicidade, minimizando assim a toxicidade que poderia resultar de altas concentrações plasmáticas iniciais. O regime de 8 em 8 h, por outro lado, fornece apenas um breve período durante o qual as concentrações plasmáticas estão abaixo do limite de toxicidade.

de exposição. A eliminação total do aminoglicosídeo desses órgãos ocorre de modo mais lento quando as concentrações plasmáticas estão relativamente elevadas. Os regimes de doses altas em intervalos estendidos, apesar das concentrações máximas mais elevadas, proporcionam um período mais longo durante o qual as concentrações caem abaixo do limiar para a toxicidade, em comparação com um esquema de múltiplas doses (12 h *versus* menos de 3 h totais no exemplo apresentado na Figura 54-3), representando potencialmente a menor toxicidade desta estratégia.

Vários estudos e metanálises demonstram que a administração de uma dose única diária está associada a uma menor nefrotoxicidade e é tão eficaz quanto os esquemas de múltiplas doses (Bailey e cols., 1997; Buijk e cols., 2002). A prescrição em intervalos estendidos também é menos dispendiosa e administrada com mais facilidade. Por esses motivos, este esquema é a forma preferida de se administrar os aminoglicosídeos para a maior parte das indicações e populações de pacientes. Embora o uso dos esquemas de intervalos estendidos tenha sido controverso nos casos de gravidez e no tratamento de infecções neonatais e pediátricas (Knoderer e cols., 2003; Rastogi e cols., 2002), dados de metanálises atualmente suportam esta forma de administração em pacientes apropriadamente selecionados a partir destas populações (Contopoulos-Ioannidis e cols., 2004; Nestaas e cols., 2005; Ward e Theiler, 2008). Uma exceção importante para o uso deste esquema é o caso do uso de aminoglicosídeos como terapia de combinação com um agente ativo na parede celular no tratamento de infecções gram-positivas, como a endocardite. Nestas infecções, a administração de múltiplas doses diárias (com uma dose diária total inferior) é preferida, pois os dados que documentam a segurança e a eficácia equivalentes das dosagens em intervalos estendidos são inadequados. Embora existam esquemas para o ajuste de dosagens dos aminoglicosídeos em intervalos

estendidos em pacientes com insuficiência renal significativa (*i.e.* depuração de creatinina < 25 mL/minuto), alguns médicos preferem utilizar o regime tradicional de múltiplas doses nestes pacientes.

O uso de nomogramas pode ser útil na escolha das doses iniciais, porém a variabilidade na depuração dos aminoglicosídeos entre pacientes é demasiado grande para que esses nomogramas possam ser utilizados de modo confiável por mais de alguns dias (Bartal e cols., 2003). Se for previsto que o paciente será tratado com um aminoglicosídeo por mais de 3-4 dias, deve-se monitorar as concentrações plasmáticas para evitar o acúmulo do fármaco. Independentemente da escolha de uma dose única ou de múltiplas doses ao dia, é necessário ajustá-la em pacientes cuja depuração de creatinina é menor que 80-100 mL/min (Quadro 54-2), devendo-se monitorar as concentrações plasmáticas. A determinação da concentração do fármaco no plasma é um guia essencial para a administração correta dos aminoglicosídeos. Em pacientes com infecções sistêmicas potencialmente fatais, as concentrações de aminoglicosídeos deverão ser determinadas várias vezes por semana (mais frequentemente se a função renal estiver alterada) e deverão ser determinadas em um período de 24-48 h após uma alteração na dosagem. O valor da dose individual, o intervalo entre as doses ou ambos podem ser alterados com base nos resultados de monitoramento dos níveis plasmáticos do fármaco. Métodos para o cálculo da dosagem estão descritos no Apêndice II. Existem dificuldades óbvias na utilização de quaisquer destas estratégias em pacientes doentes que apresentam alteração rápida da função renal. Além disso, mesmo quando fatores conhecidos são levados em consideração, as concentrações de aminoglicosídeos alcançadas no plasma após a administração de uma dose variam amplamente entre os pacientes. Se o volume extracelular for expandido, o volume de distribuição aumentará e as concentrações serão reduzidas.

Para esquemas de duas ou três doses ao dia, devem-se determinar as concentrações plasmáticas máximas e mínimas. A amostra da concentração mínima é obtida imediatamente antes da administração de uma dose, enquanto a amostra para a concentração máxima é obtida 60 min após uma injeção intramuscular ou 30 min após uma infusão intravenosa administrada durante 30 min. A concentração máxima documenta a presença de concentrações terapêuticas do fármaco, geralmente consideradas como 4-10 $\mu\text{g/mL}$ para a gentamicina, a netilmicina e a tobramicina e de 15-30 $\mu\text{g/mL}$ para a ampicilina e a estreptomicina. A concentração mínima é utilizada para evitar a toxicidade ao monitorar o acúmulo do fármaco. As concentrações mínimas devem ser menores que 1-2 $\mu\text{g/mL}$ para a gentamicina, a netilmicina e a tobramicina e menor que 10 $\mu\text{g/mL}$ para a ampicilina e a estreptomicina.

A monitoração das concentrações plasmáticas de aminoglicosídeos também é importante quando se utiliza um esquema de dose única diária, embora as concentrações máximas não sejam determinadas rotineiramente (essas concentrações serão 3-4 vezes mais altas do que o pico obtido com um esquema de múltiplas doses). Podem-se utilizar várias abordagens para determinar se o fármaco está sendo depurado ou se está se acumulando.

O método mais acurado para o monitoramento dos níveis plasmáticos a fim de se obter o ajuste da dose é a avaliação da concentração em duas amostras de plasma, coletadas com algumas horas de intervalo (*p. ex.*, 2 e 12 h após a administração de uma dose). Em seguida, a depuração poderá ser calculada e a dose ajustada para alcançar a faixa alvo desejada.

Uma segunda abordagem baseia-se em nomogramas para estabelecer uma faixa de concentrações em uma amostra obtida no início do intervalo entre as doses. Por exemplo, se a concentração plasmática de uma amostra obtida 8 h após uma dose de gentamicina estiver entre 1,5 e 6 $\mu\text{g/mL}$, a concentração de 18 h será menor

que 1 $\mu\text{g/mL}$ (Chambers e cols., 1998). Também foram utilizadas faixas alvo de 1-1,5 $\mu\text{g/mL}$ para a gentamicina em 18 h, para pacientes com depuração da creatinina maior que 50 mL/min, e de 1-2,5 $\mu\text{g/mL}$ para aqueles com depuração menor que 50 mL/min. Esse método também tende a ser impreciso, particularmente na presença de condições que alteram a depuração dos aminoglicosídeos (Bartal e cols., 2003; Toschlog e cols., 2003).

O método mais simples consiste em obter uma amostra para concentrações mínimas em 24 h após a administração e ajustar a dose para atingir a concentração plasmática recomendada (*p. ex.*, $< 1-2$ $\mu\text{g/mL}$ no caso da gentamicina ou da tobramicina). Essa abordagem provavelmente é a menos desejável. Uma concentração mínima indetectável pode refletir uma dose inadequada administrada a pacientes que efetuam uma rápida depuração do fármaco com períodos prolongados (talvez bem mais da metade do intervalo entre as doses) durante os quais as concentrações são subterapêuticas. Em contraste, uma concentração mínima de 1-2 $\mu\text{g/mL}$ em 24 h aumenta realmente a exposição ao aminoglicosídeo, em comparação com um esquema de múltiplas doses diárias (Barclay e cols., 1999), que anula o objetivo de obter uma eliminação do fármaco com concentrações de 0-1 $\mu\text{g/mL}$ entre 18 e 24 h após a administração de uma dose.

Efeitos adversos dos aminoglicosídeos

Todos os aminoglicosídeos têm o potencial de produzir toxicidade vestibular, coclear e renal reversíveis e irreversíveis. Esses efeitos adversos complicam o uso desses compostos e dificultam sua administração apropriada.

Ototoxicidade. Pode ocorrer disfunção vestibular e auditiva após a administração de qualquer um dos aminoglicosídeos e a ototoxicidade poderá tornar-se um efeito adverso limitante. A ototoxicidade induzida por aminoglicosídeos resulta em perda da audição de alta frequência bilateral e irreversível e na hipofunção vestibular temporária. A degeneração das células pilosas e dos neurônios da cóclea se correlaciona com a perda de audição. Com o aumento da dose e o prolongamento da exposição, a lesão progride da base da cóclea, onde são processados os sons de alta frequência, para o ápice, que é necessário para a percepção das baixas frequências. Embora essas alterações histológicas exibam uma correlação com a capacidade da cóclea de gerar um potencial de ação em resposta ao som, o mecanismo bioquímico da ototoxicidade não está bem elucidado. Na ototoxicidade experimental, foi constatado que as alterações iniciais induzidas pelos aminoglicosídeos são revertidas pelo Ca^{2+} . Entretanto, uma vez perdidas as células sensoriais, não ocorre regeneração; segue-se uma degeneração retrógrada do nervo auditivo, resultando em perda irreversível da audição.

Os aminoglicosídeos interferem no sistema de transporte ativo essencial para a manutenção do equilíbrio iônico da endolinfa (Neu e Bendush, 1976). A ototoxicidade é amplamente irreversível e resulta da destruição progressiva das células sensoriais vestibulares ou cocleares, que são altamente sensíveis ao dano causado pelos aminoglicosídeos. O grau de disfunção permanente

correlaciona-se com o número de células pilosas sensoriais destruídas ou alteradas, e está relacionado com a exposição contínua ao fármaco. Acredita-se que um complexo ferro-aminoglicosídeo potencialize a degeneração celular induzida por espécies reativas de oxigênio na cóclea (Guthrie, 2008).

O acúmulo no interior da perilinfa e endolinfa ocorre predominantemente quando são altas as concentrações de aminoglicosídeo no plasma. A difusão de retorno para o interior da corrente sanguínea é lenta; a meia-vida dos aminoglicosídeos é 5-6 vezes maior nos fluidos óticos do que no plasma. A difusão de retorno é dependente da concentração e facilitada quando a concentração do fármaco no plasma é mínima. Portanto, em geral acredita-se que a ototoxicidade ocorra mais provavelmente em pacientes com concentrações elevadas persistentes do fármaco no plasma. Entretanto, os estudos não demonstraram uma associação consistente entre a ototoxicidade e os possíveis fatores de risco, como os níveis séricos de aminoglicosídeos, dose total e duração de exposição aos aminoglicosídeos e doença renal (incluindo a nefrotoxicidade induzida por aminoglicosídeos) (de Jager e van Altena, 2002; Peloquin e cols., 2004). Determinados fármacos, como o ácido etacrínico e a furosemida, potencializam os efeitos ototóxicos dos aminoglicosídeos em animais, porém os dados em humanos que implicam a furosemida são menos convincentes (Moore e cols., 1984). A perda auditiva após exposição a esses agentes também tem mais tendência a desenvolver-se em pacientes com comprometimento auditivo preexistente.

A descrição de famílias nas quais diversos membros experimentaram surdez profunda, decorrente de apenas uma única dose de aminoglicosídeo, levou à investigação de uma predisposição genética potencial para esta toxicidade. Estudos subsequentes identificaram diversas mutações facilitadoras nos genes do RNA ribossômico mitocondrial (Fischel-Ghodsian, 2005). A contribuição da suscetibilidade genética para a incidência total de ototoxicidade induzida por aminoglicosídeos é desconhecida, porém estudos em indivíduos de origem europeia mostraram uma prevalência de 1 em 500 para uma destas mutações (Vandebona e cols., 2009).

Apesar de todos os aminoglicosídeos poderem afetar a função coclear e vestibular, verifica-se certa toxicidade preferencial. A estreptomicina e a gentamicina exercem efeitos predominantemente vestibulares, enquanto a amicacina, a canamicina e a neomicina afetam primariamente a função auditiva; a tobramicina afeta ambas as funções igualmente. É difícil determinar a incidência da ototoxicidade. Dados audiométricos sugerem que a incidência pode atingir 25% (de Jager e van Altena, 2002); entretanto, estes dados precisam ser interpretados no contexto das limitações do teste audiométrico em pacientes com doença aguda e na variabilidade diária deste teste (Brummett e Morrison, 1990). A incidência relativa parece ser igual para a tobramicina, a gentamicina e a amicacina. Os estudos iniciais sugeriram que a netilmicina é menos ototóxica do que os outros aminoglicosídeos (Lerner e cols., 1983); entretanto, a incidência de ototoxicidade com a netilmicina não é desprezível — essas complicações foram observadas em 10% dos pacientes em um estudo clínico da netilmicina. A incidência de toxicidade vestibular é particularmente elevada em pacientes que recebem estreptomicina; quase 20% dos indivíduos que receberam 500 mg, 2 vezes/dia, durante quatro semanas, para a endocardite enterocócica desenvolveram lesão vestibular irreversível e clinicamente detectável (Wilson e cols., 1984). Além disso, até 75% dos pacientes que receberam 2 g de estreptomicina durante mais de 60 dias exibiram evidências de nistagmo e desequilíbrio postural.

Como os sintomas iniciais podem ser reversíveis, os pacientes que recebem doses elevadas e/ou cursos prolongados de aminoglicosídeos deverão ser cuidadosamente monitorados à procura de ototoxicidade; entretanto, pode-se observar surdez várias semanas após a interrupção da terapia. A procura de pacientes com uma história familiar de surdez induzida por aminoglicosídeos parece racional, porém a eficiência do custo da triagem genética de mutações que predisõem à ototoxicidade por aminoglicosídeos não está clara.

Sintomas clínicos de toxicidade coclear. Com frequência, o primeiro sintoma de toxicidade consiste em um zumbido alto. Se o fármaco não for interrompido, pode ocorrer comprometimento auditivo após alguns dias. O zumbido pode persistir por alguns dias até duas semanas após a terapia ser interrompida. Como a percepção do som na faixa de alta frequência (fora da faixa de conversação) é a primeira a ser perdida, o indivíduo acometido nem sempre tem consciência dessa dificuldade, que não será detectada exceto por um cuidadoso exame audiométrico. Se a perda auditiva progredir, as faixas de som de frequência mais baixa serão afetadas, e a conversação ficará difícil.

Sintomas clínicos de toxicidade vestibular. O início da disfunção do labirinto pode ser precedido de cefaleia de intensidade moderada, com 1-2 dias de duração. O distúrbio é imediatamente seguido de um estágio agudo, em que aparecem náuseas, vômitos e dificuldades no equilíbrio, que persistem por 1-2 semanas. Os sintomas proeminentes consistem em vertigem na posição ortostática, incapacidade de perceber o término do movimento (“passando mentalmente do ponto”) e dificuldade em sentar ou permanecer ereto sem pistas visuais. Os sinais aparentes consistem em desvio dos olhos no final de um movimento, dificultando tanto a focalização quanto a leitura, testes de Romberg positivo e, raramente, movimento pendular do tronco e nistagmo espontâneo. O estágio agudo termina de forma súbita, sendo acompanhado pelo aparecimento de manifestações de labirintite crônica, em que, apesar de assintomático no leito, o paciente tem dificuldade ao tentar caminhar ou fazer movimentos súbitos; a ataxia constitui a característica mais proeminente. A fase crônica persiste por ~ 2 meses, sendo gradualmente substituída por um estágio compensatório, em que os sintomas são latentes e só aparecem quando os olhos estão fechados. A adaptação ao comprometimento da função do labirinto é obtida pelo uso de pistas visuais e sensação proprioceptiva profunda para determinar o movimento e a posição. É mais adequada no indivíduo jovem do que no idoso, mas pode não ser suficiente para permitir o alto grau de coordenação necessário em muitas tarefas especiais. A recuperação dessa fase pode exigir de 12-18 meses, e a maioria dos pacientes apresenta alguma lesão residual permanente. Embora não se disponha de tratamento para deficiência vestibular, a interrupção precoce do fármaco pode permitir uma recuperação antes que ocorra lesão irreversível das células ciliadas.

Nefrotoxicidade. Aproximadamente 8-26% dos pacientes que recebem um aminoglicosídeo por vários dias desenvolvem comprometimento renal leve, que quase sempre é reversível. A toxicidade decorre do acúmulo e da retenção do aminoglicosídeo nas células tubulares proximais (Lietman e Smith, 1983). A manifestação inicial da lesão nesse local consiste na excreção de enzimas da borda em escova das células tubulares renais (Banday e cols., 2008). Depois de vários dias, observa-se um defeito na capacidade de concentração renal, ocorre proteinúria leve, e aparecem cilindros hialinos e granulados. A taxa de filtração glomerular diminui após vários dias (Schentag e cols., 1979). Acredita-se que a fase não oligúrica da insuficiência renal seja devida aos efeitos dos aminoglicosídeos sobre a porção distal do néfron, com sensibilidade reduzida do epitélio do ducto coletor ao hormônio antidiurético endógeno (Appel, 1982).

Embora raramente possa ocorrer necrose tubular aguda grave, o achado significativo mais comum consiste em discreta elevação da creatinina plasmática (5-20 µg/mL; 40-175 µM). É muito rara, observar a ocorrência de hipopotassemia, hipocalcemia e hipofosfatemia. O comprometimento da função renal é quase sempre reversível, devido à capacidade de regeneração das células tubulares proximais.

Os eventos bioquímicos que levam à lesão das células tubulares e à disfunção glomerular ainda não estão bem elucidados, mas podem envolver perturbações na estrutura das membranas celulares. Os aminoglicosídeos inibem várias fosfolipases, esfingomielinas e ATPases e alteram a função das mitocôndrias e dos ribossomos (Humes e cols., 1984; Queener e cols., 1983). Devido à capacidade dos aminoglicosídeos catiônicos de interagir com fosfolípeos aniônicos, esses fármacos podem comprometer a síntese de autacoides derivados da membrana e de segundos mensageiros intracelulares, como prostaglandinas, fosfatos de inositol e diacilglicerol.

Diversas variáveis parecem influenciar a nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos. A toxicidade correlaciona-se com a quantidade total do fármaco administrado. Por conseguinte, é mais provável ocorrer toxicidade com ciclos de terapia de maior duração. A infusão contínua é mais nefrotóxica em animais do que a administração intermitente (Powell e cols., 1983). As estratégias de dosagens elevadas em intervalos estendidos levam a uma menor nefrotoxicidade em relação ao mesmo nível de exposição total ao fármaco (medido pela área sob a curva) do que as estratégias com base em doses divididas (Figura 54-3). Idade avançada, insuficiência hepática, diabetes melito e choque séptico têm sido sugeridos como fatores de risco para o desenvolvimento de nefrotoxicidade por aminoglicosídeos, porém os dados não são convincentes. Entretanto, é importante observar que a função renal em pacientes mais velhos é superestimada pela avaliação da concentração de creatinina no plasma e, portanto, ocorrerá uma *overdose* se este valor for utilizado como único guia nesta população de pacientes (Baciewicz e cols., 2003).

O potencial nefrotóxico varia entre cada um dos aminoglicosídeos. A toxicidade relativa correlaciona-se com a concentração do fármaco encontrada no córtex renal de animais de laboratório. A neomicina, que se concentra em maior grau, é altamente nefrotóxica em seres humanos e não deve ser administrada de modo sistemático. A estreptomicina, que não se concentra no córtex renal, é o aminoglicosídeo menos nefrotóxico. A maior parte da controvérsia relaciona-se com as toxicidades relativas da gentamicina e da tobramicina. A gentamicina concentra-se no rim em maior grau do que a tobramicina. Se efetivamente existirem diferenças entre esses dois aminoglicosídeos, quanto à sua toxicidade renal em seres humanos, estas parecem ser discretas. Os estudos comparativos com amicacina, sisomicina e netilmicina não foram conclusivos. Outros fármacos como a anfotericina B, a vancomicina, os inibidores da enzima conversora de angiotensina, a cisplatina e a ciclosporina, podem potencializar a nefrotoxicidade induzida pelos aminoglicosídeos (Wood e cols., 1986). Os estudos clínicos realizados não provaram de modo conclusivo que a furosemida por si só potencializa a nefrotoxicidade (Smith e Lietman, 1983); entretanto, tanto a depleção de volume quanto a perda de K⁺ que acompanham o seu uso foram incriminadas.

Bloqueio neuromuscular. Uma reação tóxica incomum de bloqueio neuromuscular agudo e a apneia têm sido atribuídas aos aminoglicosídeos. A ordem decrescente de potência para bloqueio é de neomicina, canamicina, amicacina, gentamicina e tobramicina. Nos seres humanos, o bloqueio neuromuscular geralmente ocorre após instilação intrapleural ou intraperitonal de grandes doses de um aminoglicosídeo; entretanto, a reação pode surgir após a administração intravenosa, intramuscular e até mesmo oral desses agentes.

A maioria dos episódios foi observada em associação com anestesia ou administração de outros agentes bloqueadores neuromusculares. Os pacientes com miastenia gravis são particularmente sensíveis ao bloqueio neuromuscular pelos aminoglicosídeos (Capítulo 11).

Os aminoglicosídeos podem inibir a liberação pré-juncional de acetilcolina, enquanto também reduzem a sensibilidade pós-sináptica ao transmissor; todavia, o Ca²⁺ pode superar esse efeito, e a administração intravenosa de um sal de cálcio constitui o tratamento preferido para esse tipo de toxicidade (Sarkar e cols., 1992). Foram também utilizados inibidores da acetilcolinesterase (p. ex., edrofônio e neostigmina) com graus variáveis de sucesso.

Outros efeitos adversos. Em geral, os aminoglicosídeos têm pouco potencial alergênico; tanto a anafilaxia quanto o exantema são incomuns. Foram relatadas reações de hipersensibilidade raras — incluindo exantemas cutâneos, eosinofilia, febre, discrasias sanguíneas, angioedema, dermatite esfoliativa, estomatite e choque anafilático, como hipersensibilidade cruzada entre fármacos desta classe. Os aminoglicosídeos administrados por via parenteral não estão associados à colite pseudomembranosa, provavelmente pelo fato de não afetarem a flora anaeróbica normal. Outras reações atribuídas a fármacos específicos serão discutidas a seguir.

Usos terapêuticos da gentamicina e outros aminoglicosídeos

A gentamicina é um agente importante no tratamento de muitas infecções graves por bacilos gram-negativos. Trata-se do aminoglicosídeo de primeira escolha em virtude de seu custo mais baixo e de sua atividade confiável contra todos os aeróbios gram-negativos, exceto os mais resistentes. Dispõe-se de preparações de gentamicina para administração parenteral, oftálmica e tópica.

A gentamicina, a tobramicina, a amicacina e a netilmicina podem ser utilizadas de modo intercambiável para o tratamento da maioria das infecções seguintes, de modo que serão discutidas em conjunto. Para a maioria das indicações, a gentamicina constitui o agente preferido, devido à longa experiência com seu uso e ao seu custo inferior. Muitos tipos diferentes de infecções podem ser tratados de modo bem-sucedido com esses aminoglicosídeos; entretanto, em virtude de suas toxicidades, seu uso prolongado deve limitar-se ao tratamento das infecções potencialmente fatais e daquelas para as quais um agente menos tóxico está contraindicado ou é menos eficaz.

Os aminoglicosídeos são frequentemente utilizados em combinação com um agente ativo na parede celular (β-lactâmicos ou glicopeptídeo) para a terapia de infecções bacterianas sérias suspeitas ou conhecidas. Existem três fundamentos lógicos para esta estratégia:

- Expandir o espectro empírico de atividade do regime antimicrobiano para assegurar a presença de pelo menos um fármaco ativo contra um patógeno suspeito.
- Proporcionar efeito sinérgico na morte bacteriana.
- Impedir que se desenvolva resistência aos agentes individuais.

O primeiro fundamento lógico é a justificativa mais comum para o uso da terapia de combinação em infecções como a pneumonia ou a sepse em serviços de saúde, em que organismos gram-negativos resistentes a múltiplos fármacos, como *P. aeruginosa*, *Enterobacter*, *Klebsiella* e *Serratia*, podem ser os protagonistas, e as consequências de não se fornecer tratamento inicialmente ativo são terríveis (Dupont e cols., 2001). Esta estratégia alavanca os altos níveis de proteção que os aminoglicosídeos continuam a proporcionar contra estes organismos. O uso de aminoglicosídeos para alcançar um efeito sinérgico na morte bacteriana e melhorar a erradicação microbiológica e a resposta clínica está mais bem estabelecido para o tratamento da endocardite causada por organismos gram-positivos, principalmente pelo *Enterococcus*. Os dados clínicos não sustentam o uso da terapia de combinação para a morte sinérgica dos organismos gram-negativos, com as possíveis exceções de infecções sérias causadas por *P. aeruginosa*. (Paul e cols., 2003, 2004; Safdar e cols., 2004). Com exceção das infecções micobacterianas, o uso de aminoglicosídeos para impedir o aparecimento de resistência não é sustentado pelos dados clínicos, apesar de seu estabelecimento como um fenômeno *in vitro* (Bliziotis e cols., 2005).

Gentamicina

A dose intramuscular ou intravenosa típica recomendada de sulfato de gentamicina, quando usada como agente isolado no tratamento de organismos gram-negativos suspeitos ou conhecidos ou como terapia de combinação para adultos com função renal normal, consiste em 5-7 mg/kg diárias administradas durante 30-60 min. Para pacientes com disfunção renal, o intervalo poderá ser estendido. No caso de pacientes não candidatos ao esquema de dosagem com intervalos estendidos, um típico regime de dosagem para uma abrangência gram-negativa é uma dose de ataque de 2 mg/kg seguidas de 3-5 mg/kg por dia, com a administração de um terço a cada 8 h em um regime de dosagem diária múltipla. Pode ser necessário utilizar o limite superior dessa faixa posológica para obter níveis terapêuticos em pacientes com traumatismo ou queimaduras, com choque séptico, com fibrose cística e outros cuja depuração do fármaco é mais rápida ou cujo volume de distribuição é maior do que o normal. Foram sugeridos vários esquemas posológicos para recém-nascidos e lactentes: 3 mg/kg 1 vez/dia para recém-nascidos prematuros com menos de 35 semanas de gestação (Hansen e cols., 2003; Rastogi e cols., 2002); 4 mg/kg 1 vez/dia para recém-nascidos com mais de 35 semanas de gestação; 5 mg/kg/dia em duas doses fracionadas para recém-nascidos com infecções graves; e 2-2,5 mg/kg, a cada 8 h, para crianças de até 2 anos de idade. As concentrações plasmáticas máximas variam de 4-10 mg/mL (dose: 1,7 mg/kg, a cada 8 h) e de 16-24 mg/mL (dose: 5,1 mg/kg, 1 vez/dia). É preciso ressaltar que as doses recomendadas de gentamicina nem sempre produzem as concentrações desejadas. Recomenda-se enfaticamente a realização de determinações periódicas das concentrações plasmáticas de aminoglicosídeos, sobretudo em pacientes gravemente enfermos, para confirmar se as concentrações estão situadas na faixa desejada (para mais detalhes, ver seções anteriores sobre doses).

Infecções do trato urinário. Em geral, os aminoglicosídeos não estão indicados para o tratamento das infecções não complicadas do trato urinário, embora uma dose intramuscular única de gentamicina (5 mg/kg) tenha sido eficaz em infecções não complicadas das vias urinárias inferiores. Entretanto, como as cepas de *E. coli* adquiriram resistência aos β -lactâmicos, trimetoprima-sulfametoxazol e fluoroquinolonas, o uso de aminoglicosídeos pode aumentar. No paciente gravemente enfermo com pielonefrite, o uso de um aminoglicosídeo isoladamente ou em combinação com um antibiótico β -lactâmico oferece uma cobertura inicial ampla e eficaz. Uma vez isolado o microrganismo e determinada sua sensibilidade a antibióticos, o aminoglicosídeo deverá ser suspenso caso o microrganismo infectante seja sensível a antibióticos menos tóxicos.

Pneumonia. Os microrganismos que causam pneumonia adquirida na comunidade são sensíveis aos antibióticos β -lactâmicos de amplo espectro, aos macrolídeos ou a uma fluoroquinolona, e, em geral, não há necessidade de adicionar um aminoglicosídeo. A terapia com um aminoglicosídeo isolado tende a ser ineficaz; é difícil atingir concentrações terapêuticas, devido à penetração relativamente precária do fármaco nos tecidos inflamados e às condições associadas de baixa tensão de O_2 e baixo pH, que interferem na atividade antibacteriana dos aminoglicosídeos. Eles são ineficazes no tratamento da pneumonia causada por organismos anaeróbios ou por *S. pneumoniae*, que constituem causas comuns de pneumonia adquirida na comunidade. Não devem ser considerados como monoterapia efetiva para cocos gram-positivos aeróbicos (incluindo *S. aureus* ou estreptococos), que são os microrganismos comumente responsáveis pela pneumonia suprativa ou por abscessos pulmonares. Pode-se utilizar um aminoglicosídeo em combinação com um antibiótico β -lactâmico para a terapia empírica da pneumonia hospitalar quando o provável agente etiológico consistir em aeróbios gram-negativos resistentes a múltiplos fármacos (American Thoracic Society, 2005). Uma vez estabelecido que o β -lactâmico é ativo contra o agente etiológico, em geral não há benefícios em dar continuidade ao aminoglicosídeo. Os pacientes que apresentam exacerbações pulmonares de fibrose cística geralmente recebem aminoglicosídeos como um componente do tratamento. Devido à farmacocinética alterada dos aminoglicosídeos nos pacientes com fibrose cística, poderão ser necessárias doses diárias mais altas (até 10 mg/kg/dia).

Meningite. A disponibilidade das cefalosporinas de terceira geração, particularmente cefotaxima e ceftriaxona, reduziu a necessidade de tratamento com aminoglicosídeos na maioria dos casos de meningite, exceto para infecções causadas por microrganismos gram-negativos, que são resistentes aos antibióticos β -lactâmicos (p. ex., espécies de *Pseudomonas* e *Acinetobacter*). Se houver necessidade de terapia com aminoglicosídeo em adultos, são administrados 5 mg de uma formulação de gentamicina isenta de preservativo (ou dose equivalente de outro aminoglicosídeo) diretamente por via intratecal ou intraventricular, 1 vez/dia (Barnes e cols., 2003).

Peritonite associada à diálise peritoneal. Os pacientes que desenvolvem peritonite em consequência de diálise peritoneal podem ser tratados com um aminoglicosídeo diluído no líquido de diálise, em uma concentração de 4-8 mg/L de gentamicina, netilmicina ou tobramicina ou de 6-12 mg/L de amikacina. Não há necessidade de administração intravenosa ou intramuscular do fármaco, devido ao rápido equilíbrio do soro e do líquido peritoneal.

Endocardite bacteriana. Em certas circunstâncias, para o tratamento de infecções causadas por organismos gram-positivos, primariamente a endocardite bacteriana, tem sido recomendada a administração de gentamicina “sinérgica” ou em baixa dose (3 mg/kg ao dia, em três doses fracionadas) em combinação com uma penicilina

ou vancomicina. A combinação da penicilina com a gentamicina é eficaz como esquema de curta duração (*i.e.*, duas semanas) para a endocardite estreptocócica não complicada em valvas nativas. Nos casos de endocardite enterocócica, a administração concomitante de penicilina e de gentamicina, durante 4-6 semanas, tem sido recomendada, devido a uma taxa de recidiva inaceitavelmente alta com a administração isolada de penicilina. Entretanto, em um grande número de casos na Suécia, foi constatado que os índices de cura não foram consideravelmente afetados ao se reduzir a duração da terapia com aminoglicosídeos para um período de 15 dias (Olaison e Schädewitz, 2002). Um esquema de duas semanas de gentamicina ou tobramicina em combinação com nafcilina mostra-se eficaz para o tratamento de casos selecionados de endocardite estafilocócica de valva nativa tricúspide em usuários de drogas intravenosas (Chambers e cols., 1988), embora não se tenha estabelecido a necessidade de incluir o aminoglicosídeo (Le e Bayer, 2003). Em pacientes com endocardite estafilocócica da valva aórtica ou mitral nativa, os riscos da administração de aminoglicosídeos provavelmente ultrapassam os benefícios (Cosgrove e cols., 2009). A administração de um aminoglicosídeo em combinação com um agente ativo na parede celular e rifampicina é recomendada para o tratamento da endocardite estafilocócica de valva prostética, porém os estudos clínicos que suportam esta prática são limitados.

Sepse. A inclusão de um aminoglicosídeo em um esquema empírico é comumente recomendada para pacientes febris com granulocitopenia e para seps, quando *P. aeruginosa* representa um patógeno potencial. A maioria dos estudos que demonstra um benefício para a terapia de combinação de aminoglicosídeos nestas infecções comparou antibióticos β -lactâmicos fracos isolados (p. ex., carbenicilina, não mais comercializada nos EUA) com a combinação destes agentes com um aminoglicosídeo (Paul e cols., 2003, 2004). Estudos mais recentes que utilizaram antibióticos β -lactâmicos potentes de amplo espectro (p. ex., carbapenemas e cefalosporinas antipseudomonas), não demonstraram qualquer benefício da adição de um aminoglicosídeo ao esquema. Se houver suspeita de que uma infecção possa ser causada por um microrganismo resistente a múltiplos fármacos e passível de ser sensível apenas a um aminoglicosídeo, a adição desse antibiótico ao esquema torna-se razoável. As evidências de que os aminoglicosídeos são benéficos para outras infecções causadas por microrganismos gram-negativos são fracas, se o microrganismo isolado for suscetível a outros antibióticos. *Para evitar sua toxicidade, os aminoglicosídeos devem ser utilizados por um breve período e de forma moderada, até que outras alternativas estejam disponíveis.*

Aplicações tópicas. A gentamicina sofre absorção lenta quando aplicada topicamente na forma de pomada, enquanto a sua absorção é ligeiramente mais rápida quando aplicada na forma de creme. Quando o antibiótico é aplicado em grandes áreas da superfície corporal desnuda, como no caso de pacientes com queimaduras, as concentrações plasmáticas podem atingir 4 $\mu\text{g/mL}$ e 2-5% do fármaco utilizado pode aparecer na urina.

Efeitos adversos. Como outros aminoglicosídeos, os efeitos adversos mais graves e importantes associados ao uso da gentamicina consistem em nefrotoxicidade e ototoxicidade irreversíveis. A administração intratecal ou intraventricular é raramente utilizada, visto que pode causar inflamação local e levar à radiculite e a outras complicações.

Tobramicina

A atividade antimicrobiana, as propriedades farmacocinéticas e o perfil tóxico da tobramicina são

muito semelhantes aos da gentamicina. A tobramicina pode ser administrada por via intramuscular ou intravenosa, ou por inalação. A tobramicina também está disponível sob a forma de pomadas e soluções oftálmicas.

Usos terapêuticos. As indicações para o uso da tobramicina são iguais às da gentamicina. A superioridade da atividade da tobramicina contra *P. aeruginosa* pode torná-la o aminoglicosídeo preferido para o tratamento de infecções graves comprovadas ou suspeitas causadas por esse microrganismo; o fármaco tem sido administrado com sucesso por inalação no combate às infecções causadas por *P. aeruginosa* (LoBue, 2005). A tobramicina é utilizada concomitantemente com um antibiótico β -lactâmico antipseudomonas. Em contraste com a gentamicina, a tobramicina exibe pouca atividade em combinação com uma penicilina contra muitas cepas de enterococos. As cepas de *E. faecium* são, em sua maioria, altamente resistentes. A tobramicina é ineficaz contra micobactérias. As dosagens e as concentrações séricas são idênticas às mencionadas para gentamicina.

Efeitos adversos. A tobramicina, a exemplo de outros aminoglicosídeos, provoca nefrotoxicidade e ototoxicidade. Os estudos realizados em animais de laboratório sugerem que a tobramicina pode ser menos tóxica para as células ciliares dos órgãos cocleares e vestibulares e causar menos lesão tubular renal do que a gentamicina. Entretanto, os dados clínicos disponíveis são menos convincentes.

Amicacina

O espectro de atividade antimicrobiana da amicacina é o maior do grupo. Em virtude de sua resistência a muitas das enzimas inativadoras de aminoglicosídeos, a amicacina desempenha um papel especial nos hospitais onde prevalecem microrganismos resistentes à gentamicina e tobramicina.

Usos terapêuticos. A amicacina é o agente preferido para o tratamento inicial das infecções hospitalares graves por bacilos gram-negativos em hospitais onde a resistência à gentamicina e à tobramicina tornou-se um problema significativo. A amicacina mostra-se ativa contra a grande maioria dos bacilos gram-negativos aeróbicos na comunidade e nos hospitais, incluindo a maioria das cepas de *Serratia*, *Proteus* e *P. aeruginosa*. É ativa contra quase todas as cepas de *Klebsiella*, *Enterobacter* e *E. coli* que são resistentes à gentamicina e à tobramicina. A maior resistência à amicacina é encontrada entre cepas de *Acinetobacter*, *Providencia* e *Flavobacter* e cepas de *Pseudomonas* diferentes de *P. aeruginosa*. Todos esses patógenos são incomuns. À semelhança da tobramicina, a amicacina é menos ativa do que a gentamicina contra enterococos e não deve ser utilizada contra este organismo. A amicacina não é ativa contra a maioria das bactérias anaeróbicas gram-positivas. Ela mostra-se ativa contra *M. tuberculosis* (99% das cepas são inibidas por 4 $\mu\text{g/mL}$), incluindo cepas resistentes à estreptomina e micobactérias atípicas. A amicacina tem sido utilizada no tratamento de infecções micobacterianas atípicas disseminadas em pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida (Aids).

A dose recomendada de amicacina é de 15 mg/kg/dia em dose única ou fracionada em duas ou três porções iguais. A dose deve ser reduzida em pacientes com insuficiência renal. O fármaco é rapidamente absorvido após injeção intramuscular, e as concentrações

plasmáticas máximas aproximam-se de 20 µg/mL após uma injeção de 7,5 mg/kg. Uma infusão intravenosa da mesma dose durante um período de 30 min produz concentrações plasmáticas máximas de quase 40 µg/mL no final da infusão, caindo para ~ 20 µg/mL 30 min depois. A concentração observada 12 h após uma dose de 7,5 mg/kg tipicamente situa-se entre 5-10 µg/mL. A administração de uma dose única diária de 15 mg/kg resulta em concentrações máximas situadas de 50-60 µg/mL, com concentração mínima inferior a 1 µg/mL. Para o tratamento de infecções micobacterianas, normalmente são utilizados esquemas de três vezes por semana de dosagem da amicacina, com doses de até 25 mg/kg.

Efeitos adversos. A exemplo dos outros aminoglicosídeos, a amicacina provoca ototoxicidade, perda auditiva e nefrotoxicidade.

Netilmicina

A netilmicina é o mais recente aminoglicosídeo a ser comercializado. Assemelha-se à gentamicina e à tobramicina nas suas propriedades farmacocinéticas e doses. Sua atividade antibacteriana é ampla contra bacilos gram-negativos aeróbicos. A exemplo da amicacina, a netilmicina não é metabolizada pela maioria das enzimas inativadoras de aminoglicosídeos e, portanto, pode ser ativa contra certas bactérias resistentes à gentamicina.

Usos terapêuticos. A netilmicina mostra-se útil para o tratamento de infecções graves causadas por *Enterobacteriaceae* e outros bacilos gram-negativos aeróbicos sensíveis. Mostra-se eficaz contra certos patógenos resistentes à gentamicina, à exceção dos enterococos (Panwalker e cols., 1978).

A dose recomendada de netilmicina para infecções complicadas do trato urinário em adultos é de 1,5-2 mg/kg, a cada 12 h. Para outras infecções sistêmicas graves, administra-se uma dose diária total de 4-7 mg/kg, em dose única ou em duas ou três doses fracionadas. As crianças devem receber 3-7 mg/kg/dia, em duas ou três doses fracionadas; para recém-nascidos, são administrados 3,5-5 mg/kg/dia, em uma dose única diária (Gosden e cols., 2001). A distribuição e a eliminação da netilmicina, da gentamicina e da tobramicina são muito semelhantes. A meia-vida de eliminação é habitualmente de 2-2,5 h nos adultos e aumenta na presença de insuficiência renal.

Efeitos adversos. A exemplo de outros aminoglicosídeos, a netilmicina também pode provocar ototoxicidade e nefrotoxicidade. Os modelos animais sugerem que ela pode ser menos tóxica do que outros aminoglicosídeos, entretanto, isso ainda não foi comprovado em seres humanos (Tange e cols., 1995).

Estreptomicina

A estreptomicina é utilizada no tratamento de certas infecções incomuns, geralmente em associação com outros agentes antimicrobianos. Em geral, é menos ativa que outros membros da classe contra bastonetes gram-negativos aeróbicos, razão pela qual deixou de ser usada.

Usos terapêuticos. Endocardite bacteriana. A estreptomicina e a penicilina em combinação possuem efeito bactericida sinérgico *in vitro* e em modelos animais de infecção contra cepas de enterococos, estreptococos do grupo D e vários estreptococos orais do grupo *viridans*. Pode-se indicar uma combinação de penicilina G

e estreptomicina para o tratamento da endocardite estreptocócica. A combinação de penicilina G, que é apenas bacteriostática contra os enterococos quando administrada isoladamente, e de estreptomicina mostra-se eficaz para a endocardite enterocócica. Entretanto, a estreptomicina é raramente empregada para essa indicação, tendo sido substituída quase totalmente pela gentamicina, visto que sua toxicidade é primariamente renal e reversível, enquanto a da estreptomicina é vestibular e irreversível. A gentamicina também deve ser utilizada quando a cepa do enterococo for resistente à estreptomicina (CIM > 2 mg/mL). De forma semelhante, a estreptomicina deve ser utilizada em lugar da gentamicina quando a cepa é resistente a esta última, e for demonstrada uma suscetibilidade à estreptomicina, que pode ocorrer porque as enzimas que inativam esses dois aminoglicosídeos são diferentes.

A estreptomicina deve ser administrada por injeção intramuscular profunda ou por via intravenosa. A injeção intramuscular pode ser dolorosa, com aparecimento de massa quente e hipersensível no local da aplicação. A dose de estreptomicina é de 15 mg/kg/dia para pacientes cuja depuração de creatinina é maior que 80 mL/min. Tipicamente, é administrada em uma dose única diária de 1.000 mg, ou 500 mg 2 vezes/dia, produzindo concentrações séricas máximas de ~ 50-60 e de 15-30 µg/mL e concentrações mínimas menores que 1 e 5-10 µg/mL, respectivamente. A dose diária total deve ser reduzida em proporção direta à redução da depuração da creatinina para valores de depuração maiores que 30 mL/min (Quadro 54-2).

Tularemia. A estreptomicina (ou a gentamicina) constitui o fármaco de escolha para o tratamento da tularemia. A maioria dos casos responde à administração de 1-2 g (15-25 mg/kg) de estreptomicina por dia (em doses fracionadas) durante 10-14 dias. As fluoroquinolonas e as tetraciclins também são eficazes, embora a taxa de fracasso possa ser maior com as tetraciclins.

Peste. A estreptomicina constitui um agente eficaz para o tratamento de todas as formas de peste. A dose recomendada é de 2 g/dia em duas doses fracionadas por 10 dias. A gentamicina é provavelmente tão eficaz quanto a estreptomicina (Boulanger e cols., 2004).

Tuberculose. A estreptomicina é um agente de segunda linha para o tratamento da tuberculose ativa e deve sempre ser utilizada em combinação com pelo menos um ou dois outros fármacos aos quais a cepa causadora seja sensível. A dose para pacientes com função renal normal é de 15 mg/kg/dia, na forma de injeção intramuscular única, durante 2-3 meses, e, a seguir, 2 ou 3 vezes/semana.

Efeitos adversos. A estreptomicina tem sido substituída pela gentamicina para a maioria das indicações porque a toxicidade desta última é primariamente renal e reversível, enquanto a da estreptomicina é vestibular e irreversível. A administração da estreptomicina poderá produzir disfunção do nervo ótico, incluindo escotomas, apresentando-se como um alargamento do ponto cego. Entre as reações tóxicas menos comuns à estreptomicina está a neurite periférica. Esta poderá ser devida à injeção acidental de um nervo durante o curso da terapia parenteral ou à toxicidade envolvendo nervos remotos ao local de administração do antibiótico.

Canamicina

O uso da canamicina declinou acentuadamente, em virtude de seu espectro de atividade limitado, em comparação com o de outros aminoglicosídeos, e pelo fato de estar entre os aminoglicosídeos mais tóxicos. O sulfato de canamicina está disponível para uso injetável e oral. A dose parenteral para adultos é de 15 mg/kg/dia

(2-4 doses igualmente fracionadas e espaçadas), com dose máxima de 1,5 g/dia. As crianças podem receber até 15 mg/kg/dia.

Usos terapêuticos. A canamicina é quase obsoleta, e existem poucas indicações para seu uso. Tem sido empregada no tratamento da tuberculose, em associação com outros fármacos eficazes. Não tem nenhuma vantagem terapêutica sobre a estreptomicina ou a amicacina e provavelmente é mais tóxica; estas duas últimas podem ser utilizadas em seu lugar, dependendo da sensibilidade do microrganismo isolado.

Usos profiláticos. A canamicina pode ser administrada por via oral, como terapia adjuvante em casos de encefalopatia hepática. A dose é de 4-6 g/dia, durante 36-72 h; podem-se administrar doses altas de até 12 g/dia (em doses fracionadas).

Efeitos adversos. A canamicina é ototóxica e nefrotóxica. De modo semelhante à neomicina, sua administração oral pode causar má absorção e superinfecção. Os efeitos adversos da administração oral de aminoglicosídeos serão considerados na sessão sobre neomicina.

Neomicina

A neomicina é um antibiótico de amplo espectro. Os microrganismos sensíveis são habitualmente inibidos por concentrações $\leq 10 \mu\text{g/mL}$. As espécies gram-negativas altamente sensíveis incluem *E.coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae* e *Proteus vulgaris*. Os microrganismos gram-positivos que são inibidos incluem *S. aureus* e *E. faecalis*. O *M. tuberculosis* também é sensível à neomicina. As cepas de *P. aeruginosa* mostram-se resistentes a esse fármaco.

O sulfato de neomicina está disponível para administração tópica e oral. Atualmente, a neomicina está disponível em muitas marcas comerciais de cremes, pomadas e outros produtos, isoladamente ou em associação com polimixina, bacitracina, outros antibióticos e uma variedade de corticosteroides. Não há evidências de que essas preparações tópicas possam reduzir o tempo necessário para a cicatrização de feridas ou que aquelas que contêm um esteroide sejam mais eficazes.

Usos terapêuticos. A neomicina tem sido amplamente utilizada para aplicação tópica em uma variedade de infecções da pele e das mucosas causadas por microrganismos sensíveis ao fármaco. Incluem infecções associadas a queimaduras, feridas, úlceras e dermatoses infectadas. Todavia, esse tratamento não erradica as bactérias das lesões.

A administração oral de neomicina (habitualmente em associação com eritromicina base) tem sido utilizada primariamente para a “preparação” do intestino para cirurgia. Para tratamento da encefalopatia hepática, administra-se uma dose oral diária de 4-12 g (em doses fracionadas), desde que a função renal esteja normal. Como a insuficiência renal constitui uma complicação da insuficiência hepática e a neomicina é nefrotóxica, ela é raramente utilizada para essa indicação.

A neomicina e a polimixina B têm sido utilizadas para a irrigação da bexiga. Para este fim, 1 mL de uma preparação contendo 40 mg de neomicina e 200.000 unidades de polimixina B por mililitro é diluído em 1L de solução de cloreto de sódio a 0,9% e é utilizado para irrigação contínua da bexiga urinária por meio de

sistemas de cateteres apropriados. O objetivo é impedir a bacteriúria e a bacteriemia associadas aos cateteres internos. A bexiga é irrigada a uma taxa de 1L a cada 24 h.

Absorção e excreção. A neomicina é pouco absorvida pelo trato GI e é excretada pelo rim, da mesma forma que os outros aminoglicosídeos. Uma dose oral de 3 g produz concentrações plasmáticas máximas de 1-4 $\mu\text{g/mL}$; uma dose diária total de 10 g, durante três dias, resulta em uma concentração sanguínea abaixo daquela associada à toxicidade sistêmica, quando a função renal estiver normal. Os pacientes com insuficiência renal podem acumular o fármaco. Aproximadamente 97% de uma dose oral de neomicina não é absorvida e é eliminada de modo inalterado nas fezes.

Efeitos adversos. Ocorrem reações de hipersensibilidade, primariamente exantemas cutâneos, em 6-8% dos pacientes quando a neomicina é aplicada de forma tópica. Os indivíduos sensíveis a esse agente podem desenvolver reações cruzadas quando expostos a outros aminoglicosídeos. Os efeitos tóxicos mais importantes da neomicina consistem em lesão renal e surdez neural; como consequência, o fármaco não está mais disponível para administração parenteral. Foi relatada a ocorrência de toxicidade em pacientes com função renal normal após aplicação tópica ou irrigação de feridas com solução de neomicina a 0,5%. Ocorreu também bloqueio neuromuscular com paralisia respiratória após irrigação de feridas ou de cavidades serosas. Os indivíduos tratados com 4-6 g/dia do fármaco por via oral desenvolvem algumas vezes uma síndrome semelhante ao espru, com diarreia, esteatorreia e azotorreia. A proliferação excessiva de leveduras no intestino também pode ocorrer, fato que, na maioria dos casos, não está associado à diarreia ou a outros sintomas.

RESUMO CLÍNICO

O papel dos aminoglicosídeos no tratamento das infecções bacterianas tem diminuído uniformemente com a disponibilidade de fármacos alternativos. Os aminoglicosídeos são agentes de espectro pouco amplo, cuja atividade restringe-se principalmente aos microrganismos gram-negativos aeróbicos. Em comparação com outros agentes antibacterianos, os aminoglicosídeos estão entre os de maior toxicidade, particularmente quando utilizados por períodos prolongados. As concentrações séricas devem ser monitoradas para evitar o acúmulo do fármaco. Esses agentes constituem o tratamento de primeira linha de apenas um número muito limitado de infecções muito específicas e, com frequência, historicamente proeminentes, como peste, tularemia e tuberculose. A gentamicina ou a amicacina podem desempenhar um papel como agente de reforço no tratamento de infecções hospitalares causadas por patógenos gram-negativos resistentes a múltiplos fármacos, como *Pseudomonas* ou *Acinetobacter*. A gentamicina também pode ser útil no tratamento de infecções graves do trato urinário causadas por microrganismos entéricos que adquiriram resistência às sulfonamidas, penicilinas, cefalosporinas e fluoroquinolonas. Embora a gentamicina tenha sido recomendada para uso em combinação com a vancomicina ou com um β -lactâmico para aumentar o efeito bactericida

(i.e., sinergismo), o benefício clínico dessas combinações ainda não foi comprovado na maioria das infecções. Devido à disponibilidade habitual de alternativas mais eficazes e menos tóxicas, os aminoglicosídeos devem ser utilizados de maneira moderada, sendo reservados para indicações específicas. Se houver necessidade de administrá-los, a duração da terapia deve ser mantida mínima para evitar a toxicidade, e devem-se monitorar as concentrações séricas.

BIBLIOGRAFIA

- American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and health-care-associated pneumonia. *Am J Resp Crit Care Med*, **2005**, *171*:388–416.
- Appel GB. Aminoglycoside nephrotoxicity: Physiologic studies of the sites of nephron damage. In: *The Aminoglycosides: Microbiology, Clinical Use, and Toxicity* (Whelton A, Neu HC, eds.), Marcel Dekker, New York, **1982**, pp. 269–282.
- Baciewicz AM, Sokos DR, Cowan RI. Aminoglycoside-associated nephrotoxicity in the elderly. *Ann Pharmacother*, **2003**, *37*:182–186.
- Bailey TC, Little JR, Littenberg B, et al. A meta-analysis of extended-interval dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis*, **1997**, *24*:786–795.
- Banday AA, Farooq N, Priyamvada S, et al. Time dependent effects of gentamicin on the enzymes of carbohydrate metabolism, brush border membrane and oxidative stress in rat kidney tissues. *Life Sciences*, **2008**, *82*:450–459.
- Barclay ML, Kirkpatrick CM, Begg EJ. Once-daily aminoglycoside therapy: Is it less toxic than multiple daily doses and how should it be monitored? *Clin Pharmacokinet*, **1999**, *36*:89–98.
- Barnes BJ, Wiederhold NP, Micek ST, et al. *Enterobacter cloacae* ventriculitis successfully treated with cefepime and gentamicin: Case report and review of the literature. *Pharmacotherapy*, **2003**, *23*:537–542.
- Bartal C, Danon A, Schlaeffer F, et al. Pharmacokinetic dosing of aminoglycosides: A controlled trial. *Am J Med*, **2003**, *114*:194–198.
- Bergeron MG, Bastille A, Lessard C, Gagnon PM. Significance of intrarenal concentrations of gentamicin for the outcome of experimental pyelonephritis in rats. *J Infect Dis*, **1982**, *146*:91–96.
- Blair DC, Duggan DO, Schroeder ET. Inactivation of amikacin and gentamicin by carbenicillin in patients with end-stage renal failure. *Antimicrob Agents Chemother*, **1982**, *22*:376–379.
- Bliziotis IA, Samonis G, Vardakas KZ, et al. Effect of aminoglycoside and beta-lactam combination therapy versus beta-lactam monotherapy on the emergence of antimicrobial resistance: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis*, **2005**, *41*:149–158.
- Boulanger LL, Ettestad P, Fogarty JD, et al. Gentamicin and tetracyclines for the treatment of human plague: Review of 75 cases in New Mexico, 1985–1999. *Clin Infect Dis*, **2004**, *38*:663–669.
- Brummett RE, Morrison RB. The incidence of aminoglycoside antibiotic-induced hearing loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, **1990**, *116*:406–410.
- Bryan LE. Cytoplasmic membrane transport and antimicrobial resistance. In: *Microbial Resistance to Drugs: Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol. 91 (Bryan LE, ed.), Springer-Verlag, Berlin, **1989**, pp. 35–57.
- Buijk SE, Mouton JW, Gyssens IC, et al. Experience with a once-daily dosing program of aminoglycosides in critically ill patients. *Intensive Care Med*, **2002**, *28*:936–942.
- Busse HJ, Wöstmann C, Bakker EP. The bactericidal action of streptomycin: Membrane permeabilization caused by the insertion of mistranslated proteins into the cytoplasmic membrane of *Escherichia coli* and subsequent caging of the antibiotic inside the cells due to degradation of these proteins. *J Gen Microbiol*, **1992**, *138*:551–561.
- Chambers HF, Hadley WK, Jawetz E. Aminoglycosides and spectinomycin. In: *Basic and Clinical Pharmacology*, 7th ed. (Katzung BG, ed.), Appleton & Lange, Stamford, CT, **1998**, pp. 752–760.
- Chambers HF, Miller RT, Newman MD. Right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug abusers: Two-week combination study. *Ann Intern Med*, **1988**, *109*:619–624.
- Contopoulos-Ioannidis DG, Giotis ND, Baliatsa DV, et al. Extended-interval aminoglycoside administration for children: A meta-analysis. *Pediatrics*, **2004**, *114*:e111–118.
- Cosgrove SE, Vigliani GA, Fowler VG Jr, et al. Initial low-dose gentamicin for *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis is nephrotoxic. *Clin Infect Dis*, **2009**, *48*:713–721.
- Davies J. Inactivation of antibiotics and the dissemination of resistance genes. *Science*, **1994**, *264*:375–382.
- Davis BB. The lethal action of aminoglycosides. *J Antimicrob Chemother*, **1988**, *22*:1–3.
- de Jager P, van Altena R. Hearing loss and nephrotoxicity in long-term aminoglycoside treatment in patients with tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, **2002**, *6*:622–627.
- Dupont H, Menlec H, Sollet JP, Bleichner G. Impact of appropriateness of initial antibiotic therapy on the outcome of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med*, **2001**, *27*:355–362.
- Eliopoulos GM, Farber BF, Murray BE, et al. Ribosomal resistance of clinical enterococcal to streptomycin isolates. *Antimicrob Agents Chemother*, **1984**, *25*:398–399.
- Fischel-Ghodsian N. Genetic factors in aminoglycoside toxicity. *Pharmacogenomics*, **2005**, *6*:27–36.
- Geller DE, Pitlick WH, Nardella PA, et al. Pharmacokinetics and bioavailability of aerosolized tobramycin in cystic fibrosis. *Chest*, **2002**, *122*:219–226.
- Gosden PE, Bedford KA, Dixon JJ, et al. Pharmacokinetics of once-a-day netilmicin (4.5 mg/kg) in neonates. *J Chemother*, **2001**, *13*:270–276.
- Guthrie OW. Aminoglycoside-induced ototoxicity. *Toxicology*, **2008**, *249*:91–96.
- Hansen A, Forbes P, Arnold A, O'Rourke E. Once-daily gentamicin dosing for the preterm and term newborn: Proposal for a simple regimen that achieves target levels. *J Perinatol*, **2003**, *23*:635–639.
- Humes HD, Sastrasingh M, Weinberg JM. Calcium is a competitive inhibitor of gentamicin-renal membrane binding interactions, and dietary calcium supplementation protects against gentamicin nephrotoxicity. *J Clin Invest*, **1984**, *73*:134–147.
- Hummel H, Böck A. Ribosomal changes resulting in antimicrobial resistance. In: *Microbial Resistance to Drugs. Handbook of Experimental Pharmacology*. Vol. 91. (Bryan LE, ed.), Springer-Verlag, Berlin, **1989**, pp. 193–226.
- Kearney BP, Aweeka FT. The penetration of anti-infectives into the central nervous system. *Neurol Clin*, **1999**, *17*:883–900.
- Knoderer CA, Everett JA, Buss WF. Clinical issues surrounding once-daily aminoglycoside dosing in children. *Pharmacotherapy*, **2003**, *23*:44–56.
- Le T, Bayer AS. Combination antibiotic therapy for infective endocarditis. *Clin Infect Dis*, **2003**, *36*:615–621.
- Lerner AM, Reyes MP, Cone LA, et al. Randomised, controlled trial of the comparative efficacy, auditory toxicity, and nephrotoxicity of tobramycin and netilmicin. *Lancet*, **1983**, *1*:1123–1126.
- Lietman PS, Smith CR. Aminoglycoside nephrotoxicity in humans. *J Infect Dis*, **1983**, *5*(suppl. 2):S284–S292.

- LoBue PA. Inhaled tobramycin. *Chest*, **2005**, 127:1098–1101.
- Luzzatto L, Apirion D, Schlessinger D. Polyribosome depletion and blockage of the ribosome cycle by streptomycin in *Escherichia coli*. *J Mol Biol*, **1969**, 42:315–335.
- Mann HJ, Canafax DM, Cipolle RJ, et al. Increased dosage requirements of tobramycin and gentamicin for treating *Pseudomonas pneumonia* in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*, **1985**, 1:238–243.
- Mingeot-Leclercq MP, Glupczynski Y, Tulkens PM. Aminoglycosides: Activity and resistance. *Antimicrob Agents Chemother*, **1999**, 43:727–737.
- Moore RD, Smith CR, Lietman PS. Risk factors for the development of auditory toxicity in patients receiving aminoglycosides. *J Infect Dis*, **1984**, 149:23–30.
- Nestaas E, Bangstad HJ, Sandvik L, Wathne KO. Aminoglycoside extended interval dosing in neonates is safe and effective: A meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, **2005**, 90:F294–300.
- Neu HC, Bendush CL. Ototoxicity of tobramycin: A clinical overview. *J Infect Dis*, **1976**, 134:S206–S218.
- Olaion L, Schadewitz K. Swedish Society of Infectious Diseases Quality Assurance Study Group for Endocarditis. Enterococcal endocarditis in Sweden, 1995–1999: Can shorter therapy with aminoglycosides be used? *Clin Infect Dis*, **2002**, 34:159–166.
- Panidis D, Markantonis SL, Boutzouka E, et al. Penetration of gentamicin into the alveolar lining fluid of critically ill patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest*, **2005**, 128: 545–552.
- Panwalker AP, Malow JB, Zimelis VM, Jackson GG. Netilmicin: Clinical efficacy, tolerance, and toxicity. *Antimicrob Agents Chemother*, **1978**, 13:170–176.
- Paul M, Benuri-Silbiger I, Soards-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: Systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*, **2004**, 328:668.
- Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*, **2003**, 326:1111.
- Peloquin CA, Berning SE, Nitta AT, et al. Aminoglycoside toxicity: Daily versus thrice-weekly dosing for treatment of mycobacterial diseases. *Clin Infect Dis*, **2004**, 38:1538–1544.
- Philips JB III, Satterwhite C, Dworsky ME, Cassady G. Recommended amikacin doses in newborns often produce excessive serum levels. *Pediatr Pharmacol (New York)*, **1982**, 2:121–125.
- Powell SH, Thompson WL, Luthe MA, et al. Once-daily vs. continuous aminoglycoside dosing: Efficacy and toxicity in animal and clinical studies of gentamicin, netilmicin, and tobramycin. *J Infect Dis*, **1983**, 147:918–932.
- Queener SE, Luft FC, Hamel FG. Effect of gentamicin treatment on adenylate cyclase and Na⁺,K⁺-ATPase activities in renal tissues of rats. *Antimicrob Agents Chemother*, **1983**, 24:815–818.
- Rastogi A, Agarwal G, Pyati S, Pildes RS. Comparison of two gentamicin dosing schedules in very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J*, **2002**, 21:234–240.
- Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, **2004**, 4:519–527.
- Sarkar A, Koley BN, Koley J, Sarkar R. Calcium as a counteractive agent to streptomycin induced respiratory depression: an in vivo electrophysiological observation. *Acta Physiol Hungar*, **1992**, 79:305–321.
- Schentag JJ, Gengo FM, Plaut ME, et al. Urinary casts as an indicator of renal tubular damage in patients receiving aminoglycosides. *Antimicrob Agents Chemother*, **1979**, 16:468–474.
- Smith CR, Lietman PS. Effect of furosemide on aminoglycoside-induced nephrotoxicity and auditory toxicity in humans. *Antimicrob Agents Chemother*, **1983**, 23:133–137.
- Smithivas T, Hyams PJ, Matalon R, et al. The use of gentamicin in peritoneal dialysis: I. Pharmacologic results. *J Infect Dis*, **1971**, 124(suppl):77–83.
- Spera RV Jr, Farber BF. Multiply-resistant *Enterococcus faecium*: The nosocomial pathogen of the 1990s. *JAMA*, **1992**, 268:2563–2564.
- Tange RA, Dreschler WA, Prins JM, et al. Ototoxicity and nephrotoxicity of gentamicin vs. netilmicin in patients with serious infections: A randomized clinical trial. *Clin Otolaryngol*, **1995**, 20:1118–1123.
- Toschlog EA, Blount KP, Rotondo MF, et al. Clinical predictors of subtherapeutic aminoglycoside levels in trauma patients undergoing once-daily dosing. *J Trauma*, **2003**, 55:255–260; discussion 260–262.
- Vandebona H, Mitchell P, Manwaring N, et al. Prevalence of mitochondrial 1555A->G mutation in adults of European descent. *N Engl J Med*, **2009**, 360:642–644.
- Vemuri RK, Zervos MJ. Enterococcal infections: The increasing threat of nosocomial spread and drug resistance. *Postgrad Med J*, **1993**, 93:121–124, 127–128.
- Ward K, Theiler RN. Once-daily dosing of gentamicin in obstetrics and gynecology. *Clin Obstet Gynecol*, **2008**, 51:498–506.
- Wilson WR, Wilkowske CJ, Wright AJ, et al. Treatment of streptomycin-susceptible and streptomycin-resistant enterococcal endocarditis. *Ann Intern Med*, **1984**, 100:816–823.
- Wood CA, Kohlhepp SJ, Kohnen PW, et al. Vancomycin enhancement of experimental tobramycin nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother*, **1986**, 30:20–24.
- Yow MD. An overview of pediatric experience with amikacin. *Am J Med*, **1977**, 62:954–958.

Inibidores da síntese de proteínas e agentes antibacterianos diversos

Conan MacDougall e Henry F. Chambers

Os agentes antimicrobianos discutidos neste capítulo podem ser ordenados em três grupos:

- Bacteriostáticos, inibidores da síntese de proteínas que atuam sobre os ribossomos, como tetraciclina e glicilciclina, cloranfenicol, macrolídeos e cetolídeos, lincosamidas (clindamicina), estreptograminas (quinupristina/dalfopristina), oxazolidinonas (linezolida) e aminociclitolis (espectinomicina).
- Agentes que atuam sobre a parede celular ou sobre a membrana celular como polimixinas, glicolipídeos (vancomicina e teicoplanina) e lipopeptídeos (daptomicina).
- Agentes diversos que atuam por meio de mecanismos distintos com indicações limitadas: bacitracina e mupirocina.

TETRACICLINAS E GLICILCICLINAS

Origem e química. As tetraciclina são congêneres próximos da naftacenocarboxamida policíclica. As fórmulas estruturais das tetraciclina são mostradas no Quadro 55-1.

A clortetraciclina, o protótipo dessa classe, foi introduzida em 1948, porém não é mais comercializada nos EUA. A oxitetraciclina é um produto natural elaborado por *Streptomyces rimosus*. A tetraciclina é um derivado semissintético da clortetraciclina. A demeclociclina é o produto de uma cepa mutante de *S. aureofaciens*, enquanto a metaciclina (não disponível nos EUA), a doxiciclina e a minociclina são todos derivados semissintéticos.

Em virtude de sua atividade contra *Rickettsia*, bactérias aeróbicas e anaeróbicas gram-positivas e gram-negativas e *Chlamydia*, as tetraciclina tornaram-se conhecidas como antibióticos de “amplo espectro”. A expansão de resistência antimicrobiana reduziu a atividade das tetraciclina contra muitos microrganismos gram-positivos e gram-negativos. Um novo grupo de derivados da tetraciclina, as glicilciclina, vem reconquistando grande parte de sua atividade. As glicilciclina são análogos sintéticos das tetraciclina; a glicilciclina atualmente aprovada é a tigeciclina, o derivado 9-*tert*-butilglicilamido da minociclina. Esses fármacos são semelhantes entre si o suficiente para permitir a sua discussão como grupo.

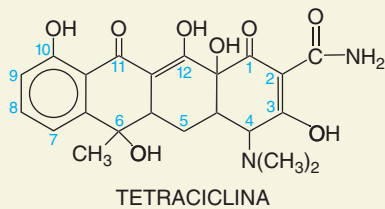
Atividade antimicrobiana. As tetraciclina são antibióticos bacteriostáticos com atividade contra uma ampla variedade de bactérias aeróbicas e anaeróbicas gram-positivas e gram-negativas.

São também eficazes contra alguns microrganismos, como *Rickettsia*, *Coxiella burnetii*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia* spp., *Legionella* spp., *Ureaplasma*, algumas micobactérias atípicas e *Plasmodium* spp., que são resistentes aos agentes antimicrobianos ativos contra a parede celular. As tetraciclina são ativas contra muitos espiroquetas, incluindo *Borrelia recurrentis*, *Borrelia burgdorferi* (doença de Lyme), *Treponema pallidum* (sífilis) e *Treponema pertenue*. As tetraciclina são ativas contra *Chlamydia* e *Mycoplasma*. Algumas cepas não tuberculosas de micobactérias (p. ex., *M. marinum*) também são sensíveis. Elas não são ativas contra fungos. A demeclociclina, a tetraciclina, a minociclina e a doxiciclina estão disponíveis nos EUA para uso sistêmico. Outros derivados encontram-se disponíveis em outros países. A minociclina e a doxiciclina, que são os fármacos mais lipofílicos, habitualmente são mais ativas por peso, seguidas da tetraciclina. A resistência de uma cepa bacteriana a qualquer um dos membros da classe pode ou não resultar em resistência cruzada a outras tetraciclina. A tigeciclina é em geral, embora não universalmente, ativa contra microrganismos sensíveis a tetraciclina bem como contra aqueles com resistência adquirida a tetraciclina (Gales e cols., 2008).

As cepas bacterianas cujas concentrações inibitórias mínimas (CIMs) de tetraciclina $\leq 4 \mu\text{g/mL}$ são consideradas sensíveis, exceto *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae*, cujos pontos divisórios de sensibilidade (definidos como limite superior da concentração em que as bactérias ainda são consideradas sensíveis a determinado fármaco) são $\leq 2 \mu\text{g/mL}$, e *Neisseria gonorrhoeae*, com ponto divisório $\leq 0,25 \mu\text{g/mL}$. O ponto divisório da CIM para bactérias anaeróbicas sensíveis é $8 \mu\text{g/mL}$. Intrinsecamente as tetraciclina são mais ativas contra os microrganismos gram-positivos do que contra os gram-negativos, embora seja comum haver resistência adquirida. Dados recentes dos EUA sobre a atividade da tetraciclina e de outros agentes discutidos neste capítulo contra alguns aeróbios gram-positivos são mostrados no Quadro 55-2. Entretanto, a prevalência das cepas resistentes varia em diferentes regiões. Por exemplo, nos EUA, aproximadamente 10% das cepas isoladas de *Streptococcus pneumoniae* são resistentes à tetraciclina versus 40% na região da Ásia-Pacífico (Hoban e cols., 2001). *Bacillus anthracis* e *Listeria monocytogenes* são sensíveis. É importante observar que as tetraciclina, doxiciclina e minociclina em particular, em geral mantêm níveis excelentes de atividade contra estafilococos, incluindo *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA).

Quadro 55-1

Fórmulas estruturais das tetraciclinas



CONGÊNERE	SUBSTITUINTE(S)	POSIÇÃO(ÕES)
Clortetraciclina	–Cl	7
Oxitetraciclina	–OH, –H	5
Demeclociclina	–OH, –H; –Cl	6; 7
Metaciclina	–OH, –H; CH ₂	5; 6
Doxiciclina	–OH, –H; –CH ₃ , –H	5; 6
Minociclina	–H, –H; –N(CH ₃) ₂	6; 7

A doxiciclina e a minociclina podem ser ativas contra alguns microrganismos isolados resistentes à tetraciclina.

H. influenzae é geralmente sensível, enquanto muitas *Enterobacteriaceae* apresentam resistência adquirida. Embora todas as cepas de *Pseudomonas aeruginosa* sejam resistentes, 90% das cepas de *Burkholderia pseudomallei* (a causa da melioidose) são sensíveis. A maioria das cepas de *Brucella* também é sensível. As tetraciclinas continuam sendo úteis no tratamento de infecções causadas por *Haemophilus ducreyi* (cancroide), *Vibrio cholerae* e *V. vulnificus* e inibem o crescimento de *Legionella pneumophila*, *Campylobacter jejuni*, *Helicobacter pylori*, *Yersinia pestis*, *Yersinia enterocolitica*, *Francisella tularensis* e *Pasteurella multocida*. As cepas de *Neisseria gonorrhoeae* não são mais previsivelmente sensíveis à tetraciclina, que não é recomendada para o tratamento das infecções gonocócicas. As tetraciclinas são ativas contra muitos microrganismos anaeróbicos e facultativos. Um número variável de microrganismos anaeróbicos (p. ex., *Bacteroides* spp., *Propionibacterium*, *Peptococcus*) mostra-se sensível à doxiciclina, porém outros antibióticos (p. ex., cloranfenicol, clindamicina, metronidazol e certos antibióticos β-lactâmicos) possuem melhor atividade. A tetraciclina mostra-se ativa contra *Actinomyces* e constitui o fármaco de escolha para o tratamento da actinomicose.

Quadro 55-2

Atividade de alguns antimicrobianos contra patógenos gram-positivos importantes

CONCENTRAÇÃO DE AGENTES MICROBIANOS NECESSÁRIA PARA INIBIR O CRESCIMENTO DE 90% DE ISOLADOS, µg/mL (% SENSÍVEL EM CONCENTRAÇÕES CLINICAMENTE ATINGÍVEIS DO FÁRMACO)							
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>		<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Enterococcus faecium</i>
		PCN-S	PCN-R	MSSA	MRSA		
Tetraciclina	4 (89,7)	≤ 2 (94,6)	> 8 (36,7)	≤ 2 (95,7)	≤ 2 (93,4)	> 8 (24,6)	> 8 (58,7)
Tigeciclina	≤ 0,03 (100)	≤ 0,03 (NR)	≤ 0,03 (NR)	0,25 (100)	0,25 (99,9)	0,25 (99,9)	0,12 (NR)
Eritromicina	1 (89,7)	> 2 (87,3)	> 2 (17,2)	> 2 (70,8)	> 2 (6,1)	> 2 (9,1)	> 2 (3,0)
Clindamicina	≤ 0,25 (97,7)	≤ 0,25 (97,1)	> 2 (44,4)	≤ 0,25 (94,6)	> 2 (57,9)	NA	NA
Quinupristina/ dalfopristina	≤ 0,12 (100)	0,5 (99)	0,5 (100)	0,25 (100)	0,5 (100)	8 (3,9)	2 (92,6)
Linezolida	1 (100)	1 (100)	1 (100)	2 (99,9)	2 (99,9)	2 (99,9)	2 (98,0)
Vancomicina	0,25 (100)	≤ 1 (100)	≤ 1 (100)	1 (99,9)	1 (99,9)	2 (94,5)	>16 (26,6)
Daptomicina	0,06 (100)	0,12 (NA)	0,12 (NA)	0,25 (100)	0,5 (100)	2 (100)	4 (100)

Os números na linha de cada antibiótico representam, em µg/mL, as concentrações do fármaco necessárias para inibir o crescimento de 90% dos microrganismos isolados. Entre parênteses, embaixo da concentração de cada fármaco está a porcentagem de microrganismos isolados inibidos em concentrações clinicamente úteis do fármaco. PCN-S, sensível à penicilina; PCN-R, resistente à penicilina; MSSA, *Staphylococcus aureus* sensível à meticilina; MRSA, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina; NR, não relatado; NA, não aplicável.
Fontes: Gales e cols., 2008; Critchley e cols., 2003.

Os pontos divisórios atualmente estabelecidos para sensibilidade à tigeciclina variam entre microrganismos: para *S. aureus*, $\leq 0,5 \mu\text{g/mL}$; para *Streptococcus*, *Haemophilus* e espécies de *Enterococcus*, $\leq 0,25 \mu\text{g/mL}$; para *S. pneumoniae*, $\leq 0,06 \mu\text{g/mL}$; para *Enterobacteriaceae*, $\leq 2 \mu\text{g/mL}$; e para microrganismos anaeróbicos, $\leq 4 \mu\text{g/mL}$. Em geral, a tigeciclina tem atividade igual ou superior à das tetraciclina *in vitro* contra bactérias (Quadro 55-1), incluindo atividade contra microrganismos resistentes à tetraciclina, especialmente microrganismos gram-negativos. Existem algumas exceções em que outras tetraciclina podem ser mais ativas contra determinados microrganismos, tais como *Stenotrophomonas* e *Ureaplasma*. Atualmente não há experiência clínica com a tigeciclina para tratamento de infecções causadas por microrganismos como *Burkholderia*, *Brucella*, *Yersinia*, *Francisella* e *Pasteurella*. Falhas notáveis no espectro de atividade da tigeciclina (como ocorre com as tetraciclina) incluem *Pseudomonas*, *Proteus* e *Providencia* spp.

Mecanismo de ação. As tetraciclina e as glicilciclina inibem a síntese de proteínas bacterianas pela sua ligação ao ribossomo bacteriano 30S, impedindo o acesso do aminoacil-tRNA ao local aceptor (A) no complexo mRNA-ribossomo (Figura 55-1). Esses fármacos penetram nas bactérias gram-negativas por difusão passiva, através dos canais hidrofílicos formados pelas proteínas porinas da membrana celular externa, bem como por transporte ativo, por um sistema dependente de energia, que bombeia todas as tetraciclina através da membrana citoplasmática. A entrada desses fármacos nas bactérias gram-positivas exige energia metabólica, porém o processo não está bem elucidado.

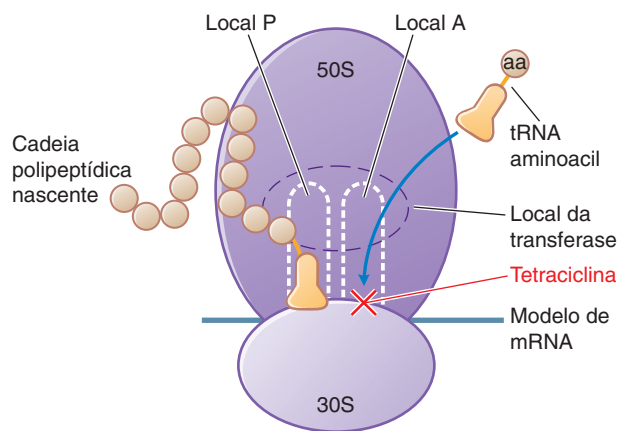


Figura 55-1 Inibição da síntese de proteínas bacteriana pelas tetraciclina. O RNA mensageiro (mRNA) liga-se à subunidade 30S do RNA ribossômico bacteriano. O local P (peptidil) da subunidade do RNA ribossômico 50S contém a cadeia polipeptídica nascente; normalmente, o tRNA aminoacil, carregado com o próximo aminoácido (aa) a ser adicionado à cadeia, move-se para o local A (aceptor) com a base complementar pareando entre a sequência do códon do mRNA. As tetraciclina inibem a síntese proteica bacteriana mediante ligação à subunidade 30S e bloqueio da ligação do tRNA ao local A.

Resistência a tetraciclina e glicilciclina. A resistência é mediada primariamente por plasmídeos e frequentemente induzível. Os três principais mecanismos de resistência são (1) diminuição do acúmulo de tetraciclina em consequência de uma redução do influxo do antibiótico ou da aquisição de uma via de efluxo dependente de energia; (2) produção de uma proteína de proteção ribossômica que desloca a tetraciclina de seu alvo, uma “proteção” que também pode ocorrer por mutação; e (3) inativação enzimática das tetraciclina. A resistência cruzada ou a sua falta entre as tetraciclina depende do mecanismo atuante. Por exemplo, as cepas de *S. aureus* que são resistentes às tetraciclina através do mecanismo de efluxo mediado por *tetK* ainda podem ser sensíveis à minociclina. A resistência às tetraciclina devido ao mecanismo de proteção ribossômica (*tetM*) produz resistência cruzada à doxiciclina e à minociclina, visto que o local alvo protegido é o mesmo para todas as tetraciclina.

A porção glicilamido característica da tigeciclina diminui sua afinidade pela maioria das bombas de efluxo, restaurando a atividade contra muitos microrganismos resistentes à tetraciclina em decorrência desse mecanismo. A ligação das glicilciclina a ribossomos é também aumentada, melhorando a atividade contra microrganismos possuidores de proteínas protetoras de ribossomos que conferem resistência a outras tetraciclina (Petersen e cols., 1999).

Absorção, distribuição e excreção

Absorção. A absorção oral da maioria das tetraciclina é incompleta. A porcentagem de uma dose oral absorvida com o estômago vazio é modesta para demeclociclina e tetraciclina (60-80%) e elevada para doxiciclina (95%) e minociclina (100%). A porcentagem não absorvida do fármaco aumenta à medida que a dose administrada aumenta. A tigeciclina não é apropriadamente absorvida no trato gastrointestinal (GI) e está disponível somente para administração parenteral. A absorção de tetraciclina administradas por via oral ocorre, em sua maior parte, no estômago e na parte superior do intestino delgado, sendo maior no estado de jejum. A absorção pode ser comprometida pela ingestão concomitante de cátions divalentes e trivalentes (p. ex., Ca^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+} , $\text{Fe}^{2+/3+}$ e Zn^{2+}). Portanto, laticínios, antiácidos, géis de hidróxido de alumínio, sais de cálcio, magnésio e ferro ou zinco, subsalicilato de bismuto e suplementos de Fe e Zn da dieta podem interferir na absorção de tetraciclina. A absorção diminuída resulta aparentemente da quelação com esses cátions e da formação de complexos pouco solúveis. A absorção da doxiciclina e da minociclina é menos comprometida do que a das tetraciclina, e é provável que a administração com leite ou com alimentos contendo cálcio não interfira substancialmente na absorção, mas a administração concomitante de antiácidos ou suplementos minerais deve ser evitada.

A absorção variável das tetraciclina administradas por via oral leva a uma ampla faixa de concentrações plasmáticas em diferentes indivíduos. A tetraciclina sofre absorção incompleta. Após uma dose única oral, a concentração plasmática máxima é atingida em 2-4 h. Esses fármacos possuem meia-vida na faixa de 6-12 h e, com frequência, são administrados 2-4 vezes/dia. A administração de 250 mg de tetraciclina a cada 6 h produz concentrações plasmáticas máximas de 2-2,5 $\mu\text{g/mL}$. O aumento da dose $> 1 \text{ g}$ a cada 6 h não produz aumentos adicionais das concentrações plasmáticas. A demeclociclina que também sofre absorção incompleta, pode ser administrada em doses diárias menores do que os congêneres já mencionados, porque a sua meia-vida de 16 horas proporciona concentrações plasmáticas eficazes durante 24-48 h.

As doses orais de doxiciclina e de minociclina são bem absorvidas (90-100%), com meia-vida de 16-18 h. Por conseguinte, esses fármacos podem ser administrados com menos frequência e

em doses mais baixas do que a tetraciclina ou a demeclociclina. Após uma dose oral de 200 mg de doxiciclina, obtém-se uma concentração plasmática máxima de 3 µg/mL em 2 h, e a concentração plasmática permanece acima de 1 µg/mL durante 8-12 h. As concentrações plasmáticas são equivalentes quando a doxiciclina é administrada por via oral ou parenteral.

Distribuição. As tetraciclinas distribuem-se amplamente por todo o organismo, bem como para os tecidos e as secreções, incluindo a urina e a próstata. Acumulam-se nas células reticuloendoteliais do fígado, do baço e da medula óssea, bem como no osso, na dentina e no esmalte dos dentes que ainda não irromperam. A tigeciclina distribui-se rápida e extensamente para os tecidos, com um volume aparente estimado de 7-10 L/kg. Em virtude dessa ampla distribuição, os níveis séricos máximos de tigeciclina são relativamente baixos (~1 µg/mL).

Uma inflamação das meninges não é necessária para a passagem das tetraciclinas para o líquido cefalorraquidiano (LCS). A penetração desses fármacos na maioria dos outros líquidos e tecidos é excelente. As concentrações no líquido sinovial e na mucosa do seio maxilar aproximam-se dos níveis plasmáticos. As tetraciclinas atravessam a placenta e penetram na circulação fetal e no líquido amniótico. Em relação à circulação materna, as concentrações de tetraciclina no plasma do cordão umbilical e no cordão amniótico são de 60 e 20%, respectivamente. São também encontradas concentrações relativamente altas desses fármacos no leite materno.

Excreção. A principal via de eliminação da maioria das tetraciclinas mais antigas (p. ex., demeclociclina, tetraciclina) é o rim, embora sejam também concentradas no fígado e excretadas na bile. Após excreção biliar, são parcialmente reabsorvidas através da recirculação entero-hepática. Ocorre eliminação pelo trato intestinal mesmo quando os fármacos são administrados por via parenteral. São excretadas quantidades comparáveis de tetraciclina (*i.e.*, 20-60%) na urina em 24 h após administração oral ou intravenosa.

A doxiciclina é amplamente excretada na sua forma ativa tanto na bile quanto na urina; a tigeciclina, em sua maioria, é excretada inalterada juntamente com uma pequena quantidade de metabólitos do ácido glicurônico; e a minociclina é metabolizada, em sua maior parte, pelo fígado antes de ser excretada. As doses de tais agentes não precisam ser ajustadas em pacientes com disfunção renal. Diminuição da função hepática ou obstrução do ducto colédoco reduz a excreção biliar desses agentes, resultando em meias-vidas mais longas e em concentrações plasmáticas mais elevadas. Recomendações para o ajuste de doses específicas em hepatopatias encontram-se disponíveis apenas para a tigeciclina. Em virtude de sua circulação entero-hepática, esses fármacos podem permanecer no organismo por um longo período após a interrupção da terapia. Há alguma evidência de interações medicamentosas entre a doxiciclina e agentes indutores de enzimas hepáticas tais como fenitoína e rifampicina, mas não em referência à minociclina ou à tigeciclina.

Usos terapêuticos e posologia. As tetraciclinas têm sido usadas extensivamente para tratar doenças infecciosas e como aditivo na alimentação de animais para auxiliar o crescimento. Esses usos têm aumentado a resistência a tetraciclinas entre microrganismos gram-positivos e gram-negativos, limitando seu emprego em diversas infecções bacterianas comuns. Entretanto, os fármacos permanecem úteis como terapia de primeira linha contra infecções causadas por riquetsias, micoplasmas e clamídias. As glicilciclinas têm recuperado grande parte da

atividade antibacteriana perdida pelas tetraciclinas em razão de resistência e podem ser usadas em uma variedade de infecções provocadas por microrganismos gram-positivos e gram-negativos.

Crianças com mais de 8 anos de idade devem receber 25-50 mg/kg/dia em 4 doses fracionadas. A dose diária total de tetraciclina intravenosa (não mais disponível nos EUA) para a maioria das infecções é de 1 g (ou 2 g em casos de infecção grave), fracionada em doses iguais e administrada em intervalos de 6 ou 12 h. O pH baixo da tetraciclina, mas não da doxiciclina ou da minociclina, invariavelmente causa flebite se infundida em uma veia periférica. A dose recomendada de demeclociclina é de 150 mg a cada 6 h ou de 300 mg a cada 12 h para adultos, e de 6,6-13,2 mg/kg, em 2-4 doses fracionadas, para crianças a partir de 8 anos de idade. A demeclociclina é raramente utilizada como agente antimicrobiano, devido ao maior risco de reações de fotossensibilidade e diabetes insípido nefrogênico. A dose oral ou intravenosa de doxiciclina para adultos é de 100 mg a intervalos de 12 h no primeiro dia e, a seguir, 50 mg a cada 12 h, 100 mg 1 vez/dia ou 100 mg 2 vezes/dia na presença de infecção grave. Para crianças de 8 anos de idade ou mais, a dose é de 4-5 mg/kg/dia, em duas doses fracionadas no primeiro dia; a seguir, 2-2,5 mg/kg, 1 ou 2 vezes/dia. A dose de minociclina para adultos inicialmente é de 200 mg VO ou intravenosa, seguida de 100 mg a cada 12 h; para crianças, a dose inicial é de 4 mg/kg, seguida de 2 mg/kg a cada 12 h. A tetraciclina é administrada por via intravenosa em adultos como uma dose de ataque de 100 mg, seguida de 50 mg a cada 12 h. Em pacientes com comprometimento hepático grave, a dose de ataque deve ser seguida por uma dose de manutenção reduzida de 25 mg a cada 12 h. Dados sobre posologia não estão disponíveis para tigeciclina em pacientes pediátricos.

As tetraciclinas não devem ser administradas por via intramuscular em razão de irritação local e absorção inadequada. Desconforto GI, náuseas e vômitos podem ser minimizados mediante administração de tetraciclinas com alimento. Em geral, a administração oral de tetraciclinas deve ocorrer 2 h antes ou 2 h depois da administração simultânea com qualquer um dos agentes listados. Colestiramina e colestipol também ligam-se a tetraciclinas administradas por via oral e interferem na absorção do antibiótico.

Infecções do trato respiratório. A boa atividade da doxiciclina contra *S. pneumoniae* e *H. influenzae* e a excelente atividade contra patógenos atípicos como *Mycoplasma* e *Chlamydia pneumoniae* fazem dela um agente único eficaz para terapia empírica de pneumonia adquirida na comunidade em um contexto ambulatorial ou como um coadjuvante para terapia à base de cefaloporina em pacientes internados (Mandell e cols., 2007). Foi demonstrado que a tigeciclina é eficaz para uso como um agente único em adultos hospitalizados com pneumonia bacteriana adquirida na comunidade (Bergallo e cols., 2009).

Infecções cutâneas e de tecidos moles. Cepas comunitárias de *S. aureus* resistente a meticilina costumam ser sensíveis à tetraciclina, doxiciclina ou minociclina, que parecem ser eficazes contra infecções cutâneas e de tecidos moles não complicadas, embora os dados publicados sejam limitados (Cenizal e cols., 2007). A tigeciclina é aprovada pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de infecções cutâneas e de tecidos moles não complicadas.

As tetraciclinas foram usadas no tratamento da acne. Elas podem agir por inibição de propionibactérias, que residem em folículos sebáceos e metabolizam lipídeos em ácidos graxos livres. As doses relativamente baixas de tetraciclina usadas para acne (p. ex., 250 mg VO 2 vezes/dia) estão associadas a poucos efeitos adversos.

Infecções intra-abdominais. A resistência progressivamente aumentada entre *Enterobacteriaceae* e aeróbios gram-negativos limita a utilidade das tetraciclinas contra infecções intra-abdominais. Entretanto, a tigeciclina é dotada de excelente atividade contra tais patógenos, bem como contra *Enterococcus*, tendo sido demonstrada eficácia em ensaios clínicos contra infecções intra-abdominais complicadas (Oliveira e cols., 2005).

Infecções GI. Terapia com as tetraciclinas é quase sempre ineficaz em infecções causadas por *Shigella*, *Salmonella* ou outras *Enterobacteriaceae* em virtude de uma elevada prevalência de cepas resistentes aos fármacos em muitas áreas. A resistência limita a utilidade das tetraciclinas no tratamento de diarreia do viajante. A doxiciclina (300 mg como uma dose única) é eficaz na redução do volume fecal e na erradicação de *Vibrio cholerae* das fezes dentro de 48 h. Contudo, agentes antimicrobianos não substituem a reposição de líquidos e eletrólitos nesta doença. Além disso, algumas cepas de *Vibrio cholerae* são resistentes a tetraciclinas.

Infecções do trato urinário. Tetraciclinas não são mais recomendadas para tratamento de rotina contra infecções do trato urinário porque muitos microrganismos entéricos que causam essas infecções, incluindo *E. coli*, são resistentes. Há pouca experiência no emprego de tigeciclina em infecções do trato urinário; com base em sua atividade *in vitro*, ela deve ser adequada.

Doenças sexualmente transmissíveis. Por causa da resistência, a doxiciclina não mais é recomendada para infecções gonocócicas. Se infecção concomitante com *C. trachomatis* não foi excluída, então doxiciclina ou azitromicina devem ser administradas juntamente com um agente eficaz contra uretrite gonocócica (Workowski e Berman, 2006).

A *C. trachomatis* costuma ser um patógeno coexistente na doença inflamatória pélvica aguda, incluindo endometrite, salpingite, parametrite e/ou peritonite. Doxiciclina, 100 mg IV 2 vezes/dia, é recomendada por pelo menos 48 h após melhora clínica substancial, seguida por terapia oral na mesma dose para completar um curso de 14 dias. A doxiciclina geralmente é combinada com cefoxitina ou cefotetano (Capítulo 53) para cobrir anaeróbios e aeróbios facultativos.

A epididimite aguda é causada por infecção por *C. trachomatis* ou *N. gonorrhoeae* em homens com menos de 35 anos de idade. Regimes eficazes incluem uma única injeção de ceftriaxona (250 mg) mais doxiciclina, 100 mg VO 2 vezes/dia durante 10 dias. Parceiros sexuais de pacientes com qualquer uma dessas condições também devem ser tratados.

Uretrite não específica frequentemente é causada por *Chlamydia trachomatis*. A doxiciclina, 100 mg a cada 12 h durante sete dias, é eficaz; contudo, a azitromicina é em geral preferida porque pode ser administrada como uma única dose de 1 g. A doxiciclina (100 mg 2 vezes/dia durante 21 dias) constitui a terapia de primeira linha para tratamento de linfogranuloma venéreo. O tamanho dos bubões diminui em quatro dias, e corpúsculos de inclusão e elementos desaparecem inteiramente dos linfonodos dentro de uma semana. Dor retal, secreções e sangramento decorrente de proctite linfogranulomatosa cessam de modo substancial. Quando ocorrem recidivas, o tratamento é retomado com as doses normais e é continuado por períodos mais longos.

Pacientes alérgicos à penicilina, não grávidos, que têm sífilis primária, secundária ou latente, podem ser tratados com um esquema de tetraciclinas tal como doxiciclina, 100 mg, oralmente, 2 vezes/dia, por duas semanas. As tetraciclinas não devem ser usadas no tratamento da neurosífilis.

Infecções por riquétsias. As tetraciclinas são eficazes e podem salvar vidas em infecções riquetsias, entre elas febre maculosa das

Montanhas Rochosas, tifo epidêmico recrudescente (doença de Brill), tifo murino, tifo rural, riquetsiose variceliforme e febre Q. Melhora clínica costuma ser evidente 24 h após o início da terapia. A doxiciclina é o fármaco de escolha para o tratamento de febre maculosa das Montanhas Rochosas suspeitada ou comprovada em adultos e em crianças, incluindo aquelas com 9 anos ou menos de idade, nas quais o risco de modificação da cor dos dentes permanentes é superado pela gravidade dessa infecção potencialmente fatal (Masters e cols., 2003).

Antraz. Doxiciclina, 100 mg a cada 12 h (2,2 mg/kg a cada 12 h para crianças com peso de 45 kg ou menos), é indicada para prevenção ou tratamento de antraz. Deve ser usada em combinação com outro agente quando se estiver tratando uma infecção inalatória ou GI. A duração recomendada do tratamento é de 60 dias para o caso de exposições decorrentes de um ato de terrorismo.

Aplicação local. À exceção de sua aplicação local nos olhos, não se recomenda o uso tópico das tetraciclinas. Seu uso na terapia oftálmica foi discutido em versões prévias deste texto. São utilizadas microesferas de liberação prolongada de minociclina para administração subgengival em odontologia, como adjuvante para procedimentos de raspagem e desbastamento de raízes para reduzir a profundidade das bolsas em pacientes com periodontite adulta.

Outras infecções. As tetraciclinas em combinação com rifampicina ou estreptomicina são eficazes contra infecções agudas e crônicas causadas por *Brucella melitensis*, *Brucella suis* e *Brucella abortus*. Regimes eficazes consistem em doxiciclina, 200 mg/dia, mais rifampicina, 600-900 mg diariamente durante seis semanas, ou a dose usual de doxiciclina mais estreptomicina, 1 g por dia, via intramuscular. Recidivas geralmente respondem a um segundo curso de terapia. Embora a estreptomicina seja preferível, as tetraciclinas também são eficazes na tularemia (Ellis e cols., 2002). Tanto o tipo ulceroglandular quanto o tifoide da doença respondem bem. A actinomicose, embora mais responsiva à penicilina G, pode ser tratada com sucesso utilizando-se uma tetraciclina. A minociclina é uma alternativa para o tratamento de nocardiose, mas uma sulfonamida deve ser utilizada concomitantemente. Boubas e febre recidivante respondem favoravelmente às tetraciclinas. Tetraciclinas são úteis no tratamento agudo e na profilaxia de leptospirose (*Leptospira* spp.). *Borrelia* spp., incluindo *B. recurrentis* (febre recidivante) e *B. burgdorferi* (doença de Lyme), respondem a terapia com uma tetraciclina. As tetraciclinas têm sido usadas para tratar patógenos micobacterianos atípicos sensíveis, entre eles *M. marinum*.

Efeitos adversos

Gastrointestinais. Todas as tetraciclinas podem produzir irritação GI, mais comumente após administração oral. Desconforto GI é também característico da administração de tigeciclina. Queimação e aperto epigástrico, desconforto abdominal, náuseas, vômitos e diarreia podem ocorrer. A tolerabilidade pode ser melhorada mediante a administração de tais fármacos com alimento, mas as tetraciclinas não devem ser tomadas juntamente com laticínios ou antiácidos. As tetraciclinas têm sido associadas à esofagite, úlceras esofágicas e pancreatite.

Muitas das tetraciclinas não são completamente absorvidas do trato GI, e concentrações elevadas no intestino podem alterar substancialmente a flora entérica. Microrganismos coliformes aeróbios e anaeróbios sensíveis e bactérias formadoras de esporos gram-positivos são destruídos sobremaneira durante regimes prolongados com tetraciclina. À medida que o conteúdo de coliformes fecais declina, ocorre supercrescimento de microrganismos resistentes à tetraciclina, particularmente leveduras (*Candida* spp.), enterococos, *Proteus* e *Pseudomonas*. Monilíase, candidíase oral ou esofagite associada à *Candida* podem surgir durante o tratamento com tetraciclinas.

Tetraciclina e glicilciclina podem algumas vezes produzir colite pseudomembranosa causada por *Clostridium difficile*. A colite pseudomembranosa causada por supercrescimento de *C. difficile* é uma complicação potencialmente ameaçadora à vida.

Fotossensibilidade. Demeclociclina, doxiciclina e outras tetraciclina e glicilciclina em menor extensão podem produzir reações de fotossensibilidade discretas a graves na pele de indivíduos tratados expostos à luz solar. Onicólise e pigmentação das unhas podem desenvolver-se acompanhadas ou não de fotossensibilidade.

Toxicidade hepática. A toxicidade hepática desenvolveu-se em pacientes com insuficiência renal que recebiam 2 g ou mais do fármaco diariamente por via parenteral, mas tal efeito também pode ocorrer quando grandes quantidades são administradas por via oral. Casos de hepatotoxicidade têm sido relatados raramente com a administração de doxiciclina, minociclina e tigeiclina. Gestantes são particularmente suscetíveis à lesão hepática induzida por tetraciclina.

Toxicidade renal. As tetraciclina podem agravar a azotemia em pacientes com doença renal em razão de seus efeitos catabólicos. Doxiciclina, minociclina e tigeiclina exercem menos efeitos adversos renais do que outras tetraciclina. Diabetes insípido nefrogênico foi observado em alguns pacientes em tratamento com demeclociclina, e este fenômeno foi explorado para o tratamento da síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (Capítulo 25).

A síndrome de Fanconi, caracterizada por náuseas, vômitos, poliúria, polidipsia, proteinúria, acidose, glicosúria e aminoacidúria, foi observada em pacientes que ingeriram tetraciclina fora do prazo de validade e degradada. Esses sintomas provavelmente resultam de um efeito tóxico dos produtos em degradação nos túbulos renais proximais. Em nenhuma circunstância deve-se administrar tetraciclina com prazo de validade vencido.

Efeitos sobre os dentes. Crianças em tratamento transitório ou prolongado com uma tetraciclina ou glicilciclina podem desenvolver coloração acastanhada dos dentes. Quanto maior a dose do fármaco em relação ao peso corporal, mais intensa é a coloração do esmalte. A duração da terapia parece ser menos importante do que a quantidade total de antibiótico administrada. O risco desse efeito indesejado é mais alto quando uma tetraciclina é administrada a neonatos e lactentes antes da primeira dentição. Entretanto, a pigmentação dos dentes permanentes pode desenvolver-se se o fármaco for administrado entre as idades de 2 meses a 5 anos, quando os dentes estão sendo calcificados. A deposição do fármaco nos dentes e nos ossos provavelmente deve-se a sua propriedade de quelação e à formação de um complexo tetraciclina-ortofosfato de cálcio.

O tratamento de gestantes com tetraciclina pode produzir coloração dos dentes da criança. O período de maior perigo para os dentes é da metade da gestação até aproximadamente 4-6 meses do período pós-natal para os dentes anteriores decíduos e de alguns meses a 5 anos da idade para os dentes anteriores permanentes, quando as coroas estão sendo formadas. Contudo, crianças de até 8 anos de idade podem ser suscetíveis a esta complicação da terapia com tetraciclina.

Outros efeitos tóxicos e irritantes. As tetraciclina são depositadas no esqueleto durante a gestação e por toda a infância e podem deprimir o crescimento ósseo em lactentes prematuros. Isto é prontamente reversível se o período de exposição ao fármaco for curto.

Tromboflebite costuma ocorrer após administração intravenosa. Esse efeito irritativo das tetraciclina foi usado terapêuticamente em pacientes com derrames pleurais malignos, em que o fármaco é instilado no espaço pleural em um procedimento denominado pleurodese.

Terapia prolongada com tetraciclina pode produzir leucocitose, linfócitos atípicos, granulação tóxica de granulócitos e púrpura trombocitopênica.

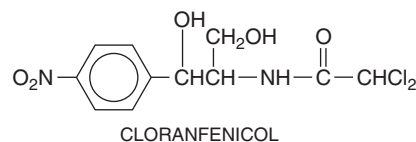
As tetraciclina podem causar hipertensão intracraniana (pseudotumor cerebral) em lactentes jovens, mesmo quando administradas nas doses terapêuticas usuais. À exceção da pressão elevada, o líquido espinal é normal. A pressão rapidamente retorna ao normal quando a terapia é descontinuada, e tal complicação raramente ocorre em indivíduos de mais idade.

Pacientes que recebem minociclina podem ser acometidos de toxicidade vestibular, que se manifesta por tonturas, ataxia náuseas e vômitos. Os sintomas ocorrem logo após a dose inicial e geralmente desaparecem em 24-48 h após a suspensão do fármaco. O uso prolongado de minociclina pode pigmentar a pele, produzindo uma coloração acastanhada. Várias reações cutâneas, entre elas exantemas morbiliformes, urticária, erupções medicamentosas fixas e dermatite esfoliativa generalizada, raramente podem seguir-se ao uso de qualquer uma das tetraciclina. Entre as respostas alérgicas mais graves estão angioedema e anafilaxia; reações anafilactoides podem ocorrer mesmo após o uso oral desses agentes. Outras reações de hipersensibilidade são queimação dos olhos, quiloze, glossite atrófica ou hipertrófica, prurido anal ou vulvar e vaginite. Embora a causa exata dessas reações seja desconhecida, elas podem persistir por semanas ou meses após cessar a terapia com tetraciclina. Febre de vários graus e eosinofilia podem ocorrer quando esses agentes são administrados. Asma também foi observada. Sensibilização cruzada entre várias tetraciclina é comum.

As tetraciclina exercem uma variedade de efeitos sobre células de mamíferos não relacionados com sua capacidade de inibir a síntese de proteínas bacteriana. A doxiciclina está sendo estudada como um inibidor de metaloproteínas da matriz (Villareal e cols., 2003).

CLORANFENICOL

O cloranfenicol, um antibiótico produzido pelo *Streptomyces venezuelae*, foi introduzido na prática clínica em 1948. Com a disseminação do uso, tornou-se evidente que o fármaco podia provocar discrasias sanguíneas graves e fatais. Por esse motivo, é reservado hoje para o tratamento de infecções potencialmente fatais (p. ex., meningite, infecções por riquetsias) em pacientes que não podem receber fármacos alternativos mais seguros por causa de resistência ou alergias (Wareham e Wilson, 2002).



O antibiótico é único entre os compostos naturais pelo fato de conter um nitrobenzeno e ser um derivado do ácido dicloroacético. A forma biologicamente ativa é levorrotatória.

Atividade antimicrobiana. O cloranfenicol possui um amplo espectro de atividade antimicrobiana. As cepas são consideradas sensíveis se forem inibidas por concentrações de $\leq 8 \mu\text{g/mL}$, à exceção de *S. pneumoniae*, em que o ponto divisório é $4 \mu\text{g/mL}$, e *H. influenzae*, que tem ponto divisório de $2 \mu\text{g/mL}$. O cloranfenicol é bacteriostático contra a maioria das espécies, embora possa ser bactericida contra *H. influenzae*, *Neisseria meningitidis* e *S. pneumoniae*. Mais de 95% das cepas das seguintes bactérias gram-negativas são inibidas *in vitro* por $8 \mu\text{g/mL}$ ou menos de cloranfenicol: *H. influenzae*, *N.*

meningitidis, *N. gonorrhoeae*, *Brucella* spp. e *Bordetella pertussis*. Do mesmo modo, a maioria das bactérias anaeróbicas, incluindo cocos gram-positivos e *Clostridium* spp. e bastonetes gram-negativos incluindo *B. fragilis*, é inibida por essa concentração do fármaco. Cepas de *S. aureus* tendem a ser menos sensíveis, com CIM maior que 8 µg/mL. O cloranfenicol é ativo contra *Mycoplasma*, *Chlamydia* e *Rickettsia*.

As *Enterobacteriaceae* são variavelmente sensíveis ao cloranfenicol. A maioria das cepas de *Escherichia coli* (≥ 75%) e *Klebsiella pneumoniae* é sensível. *Proteus mirabilis* e *Proteus* spp. indol-positivo são sensíveis. *P. aeruginosa* é resistente mesmo a concentrações muito elevadas de cloranfenicol. Cepas de *V. cholerae* têm permanecido amplamente sensíveis ao cloranfenicol. Cepas de *Shigella* e *Salmonella* resistentes a múltiplos fármacos, entre os quais cloranfenicol, são prevalentes. De especial preocupação é a prevalência cada vez maior de cepas de *Salmonella* sorotipo *typhi* resistentes a múltiplos fármacos, sobretudo cepas adquiridas fora dos EUA.

Mecanismo de ação. O cloranfenicol inibe a síntese de proteínas nas bactérias e, em menor grau, nas células eucarióticas. O fármaco penetra rapidamente nas células bacterianas, provavelmente por difusão facilitada. Atua primariamente através de sua ligação reversível à subunidade ribossômica 50S (próximo ao local de ligação dos antibióticos macrolídeos e da clindamicina, que são inibidos competitivamente pelo cloranfenicol). Apesar da ligação do tRNA no local de reconhecimento do códon na subunidade 30S do ribossomo não ser afetada, o fármaco impede aparentemente a ligação da extremidade do aminoacil-tRNA contendo o aminoácido ao local aceptor na subunidade 50S do ribossomo. A interação entre a peptidiltransferase e seu substrato aminoácido não pode ocorrer, com consequente inibição da formação da ligação peptídica (Figura 55-2).

O cloranfenicol também pode inibir a síntese de proteína mitocondrial nas células de mamíferos, talvez pelo fato de que os ribossomos mitocondriais se assemelham mais aos ribossomos bacterianos (ambos são 70S) do que aos ribossomos citoplasmáticos 80S das células de mamíferos. A peptidiltransferase dos ribossomos mitocondriais, mas não a dos ribossomos citoplasmáticos, é

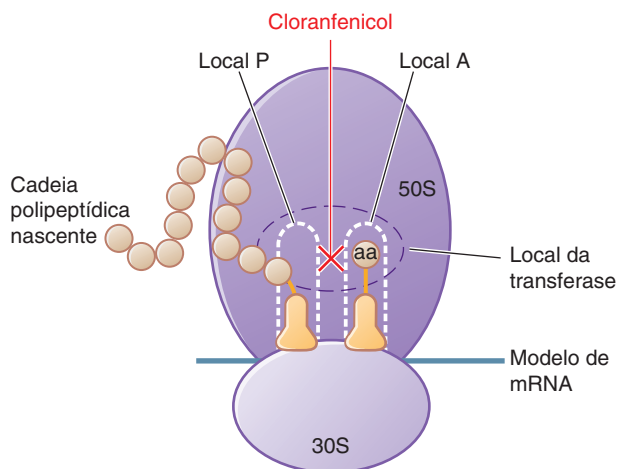


Figura 55-2 Inibição da síntese de proteínas bacterianas pelo cloranfenicol. O cloranfenicol liga-se à subunidade ribossômica 50S no local da peptidiltransferase e inibe a reação de transpeptidação. Ele se liga à subunidade 50S do ribossomo próximo ao local de ação da clindamicina e dos antibióticos macrolídeos. Esses agentes interferem na ligação do cloranfenicol e, portanto, podem intervir nas ações de cada um se forem administrados concomitantemente. Ver a Figura 55-1 e sua legenda para informações adicionais.

inibida pelo cloranfenicol. As células eritropoiéticas dos mamíferos mostram-se particularmente sensíveis ao fármaco.

Resistência ao cloranfenicol. A resistência ao cloranfenicol é habitualmente causada por uma acetiltransferase codificada por plasmídeos, que inativa o fármaco. A resistência também pode resultar de uma diminuição da permeabilidade de mutação dos ribossomos. Os derivados acetilados do cloranfenicol não conseguem ligar-se aos ribossomos bacterianos.

Absorção, distribuição, destino e excreção. O cloranfenicol é absorvido rapidamente pelo trato GI e alcança concentrações máximas de 10-13 µg/mL em 2-3 h após a administração de uma dose de 1 g. O produto para administração oral não mais está disponível nos EUA. A preparação de cloranfenicol para uso parenteral é o succinato sódico do pró-fármaco inativo e hidrossolúvel. São obtidas concentrações plasmáticas semelhantes de succinato de cloranfenicol após administração intravenosa e intramuscular. Ocorre hidrólise do succinato de cloranfenicol *in vivo* por esterases. O succinato de cloranfenicol é rapidamente depurado do plasma pelo rim, o que pode reduzir a sua biodisponibilidade global, visto que até 30% da dose pode ser excretada antes da ocorrência de hidrólise. A função renal deficiente no recém-nascido e em outros estados de insuficiência renal resulta em aumento das concentrações plasmáticas de succinato de cloranfenicol. Foi observada uma redução da atividade da esterase no plasma de recém-nascidos e lactentes, prolongando o tempo necessário para atingir as concentrações máximas de cloranfenicol ativo (até 4 h) e estendendo o período durante o qual pode ocorrer a depuração renal.

O cloranfenicol distribui-se amplamente pelos líquidos corporais e atinge rapidamente concentrações terapêuticas no LCS, onde os valores alcançados correspondem a aproximadamente 60% dos níveis plasmáticos (faixa de 45-99%) na presença ou ausência de meningite. Com efeito, o fármaco pode acumular-se no cérebro. O cloranfenicol é encontrado na bile, no leite e no líquido placentário. Ocorre também no humor aquoso, após injeção subconjuntival.

O metabolismo hepático a glicuronídeo inativo constitui a principal via de eliminação do cloranfenicol. Esse metabólito e o próprio cloranfenicol são excretados na urina após filtração e secreção. Os pacientes com cirrose hepática ou comprometimento da função hepática apresentam uma diminuição da depuração metabólica, devendo-se ajustar a dose do fármaco nesses indivíduos. A meia-vida do cloranfenicol correlaciona-se com as concentrações plasmáticas de bilirrubina. Aproximadamente 50% do cloranfenicol ligam-se às proteínas plasmáticas, porém essa ligação encontra-se diminuída nos pacientes cirróticos e nos recém-nascidos. A meia-vida do fármaco não sofre alteração significativa pela insuficiência renal ou pela hemodiálise e, em geral, não há necessidade de ajuste da dose. Entretanto, se a dosagem de cloranfenicol for reduzida devido à presença de cirrose, a sua depuração por hemodiálise pode ser significativa. Esse efeito pode ser minimizado administrando-se o fármaco no final da hemodiálise. A variabilidade significativa presente no metabolismo e na farmacocinética do cloranfenicol em recém-nascidos, lactentes e crianças exige a monitoração das concentrações plasmáticas.

Usos terapêuticos e posologia. A terapia com cloranfenicol deve limitar-se à infecções para as quais o benefício do fármaco supera os riscos de toxicidade potencial. Quando se dispuser de outros agentes antimicrobianos igualmente eficazes e potencialmente menos tóxicos, eles devem ser utilizados em substituição ao cloranfenicol (Wareham e Wilson, 2002).

Febre tifoide. As cefalosporinas de terceira geração e as quinolonas constituem os fármacos de escolha para o tratamento da febre tifoide, porque são menos tóxicos e tendo em vista que cepas de *Salmonella typhi* são frequentemente resistentes ao cloranfenicol (Parry, 2003).

A dose de cloranfenicol para adultos no tratamento da febre tifoide é de 1 g a cada 6 h durante quatro semanas. Embora tanto a via intravenosa quanto a oral tenham sido utilizadas, a resposta é mais rápida com a administração oral. Contudo que o microrganismo primário isolado seja sensível, as recidivas respondem de modo satisfatório ao retratamento.

Meningite bacteriana. O cloranfenicol foi substituído pelas cefalosporinas de terceira geração na terapia da meningite bacteriana (Quagliarello e Scheld, 1997). O cloranfenicol continua sendo um fármaco alternativo para o tratamento da meningite causada por *H. influenzae*, *N. meningitidis* e *S. pneumoniae* em pacientes com alergia grave aos β -lactâmicos e nos países em desenvolvimento (Fuller e cols., 2003). A dose diária total para crianças deve ser de 50 mg/kg de peso corporal, fracionada em quatro doses iguais, que são administradas por via intravenosa, a cada 6 h. Os resultados com a utilização do cloranfenicol para tratamento da meningite pneumocócica podem não ser satisfatórios, visto que algumas cepas são inibidas, mas não destruídas. Além disso, as cepas resistentes à penicilina também o são frequentemente ao cloranfenicol (Hoban e cols., 2001). Na rara situação em que o cloranfenicol precisa ser utilizado para tratamento da meningite pneumocócica, deve-se repetir a punção lombar em 2-3 dias após o início do tratamento para assegurar a ocorrência de uma resposta adequada.

Doenças por riquetsias. Em geral, as tetraciclina constituem os fármacos preferidos para o tratamento das riquetsioses. Todavia, nos pacientes alérgicos a esses fármacos, naqueles com redução da função renal, nas mulheres grávidas e nas crianças menores de 8 anos de idade, que necessitam de ciclos prolongados e repetidos de terapia, o cloranfenicol pode constituir o fármaco de escolha. A febre maculosa das Montanhas Rochosas, o tifo epidêmico, murino, rural e recrudescente e a febre Q respondem de modo satisfatório ao cloranfenicol. Para adultos e crianças com tais doenças, recomenda-se uma dosagem de 50 mg/kg/dia fracionada em intervalos de 6 h. Para infecções graves ou resistentes, doses de até 100 mg/kg/dia podem ser usadas em intervalos curtos, mas a dose deve ser reduzida para 50 mg/kg/dia tão logo seja possível. A terapia deve ser continuada até que a condição geral tenha melhorado e o paciente permaneça sem febre por 24-48 h.

Efeitos adversos. O cloranfenicol inibe a síntese de proteínas da membrana mitocondrial interna, provavelmente através da inibição da peptidiltransferase ribossômica. Essas proteínas incluem subunidades da citocromo *c* oxidase, ubiquinona-citocromo *c* redutase e a ATPase de translocação de prótons, que é de suma importância no metabolismo aeróbico. Grande parte da toxicidade observada com esse fármaco pode ser atribuída a esses efeitos.

Reações de hipersensibilidade. Embora sejam relativamente incomuns, ocorrem exantemas cutâneos maculares ou vesiculares em consequência da hipersensibilidade ao cloranfenicol. A febre pode aparecer simultaneamente, ou pode constituir a única manifestação. O angioedema representa uma complicação rara. Podem ocorrer reações de Jarisch-Herxheimer após a instituição da terapia com cloranfenicol para sífilis, brucelose e febre tifoide.

Toxicidade hematológica. O efeito adverso mais importante do cloranfenicol é observado na medula óssea. O cloranfenicol afeta o sistema hematopoiético de duas maneiras: pelo efeito tóxico relacionado com a dose, que se manifesta na forma de anemia, leucopenia ou trombocitopenia, e através de uma resposta idiossincrásica manifestada por anemia aplásica, levando, em muitos casos, à pancitopenia fatal. A pancitopenia parece ocorrer mais comumente em indivíduos submetidos à terapia prolongada e particularmente naqueles expostos ao fármaco em mais de uma ocasião. Foi sugerida uma predisposição genética para a ocorrência de pancitopenia em gêmeos idênticos. Embora a incidência da reação seja baixa —

aproximadamente 1 em ≥ 30.000 ou mais ciclos de terapia — a taxa de mortalidade apresenta-se elevada quando a aplasia da medula óssea é completa, e verifica-se uma incidência aumentada de leucemia aguda naqueles que se recuperam. A anemia aplásica responde por aproximadamente 70% dos casos de discrasia sanguínea causada pelo cloranfenicol; anemia hipoplásica, agranulocitose e trombocitopenia são responsáveis pelos casos restantes. O mecanismo bioquímico exato envolvido ainda não foi elucidado, porém existe a hipótese de que possa envolver a conversão do grupo nitro em um intermediário tóxico pelas bactérias intestinais.

O risco de anemia aplásica não contraindica o uso do cloranfenicol em situações nas quais ele pode salvar a vida do paciente. Entretanto, o fármaco nunca deve ser utilizado em situações indefinidas ou em doenças que podem ser tratadas com facilidade, segurança e eficácia com outros agentes antimicrobianos.

A supressão eritroide reversível e relacionada com a dose provavelmente reflete uma ação inibitória do cloranfenicol sobre a síntese de proteínas mitocondriais nos precursores eritroides, comprometendo, por sua vez, a incorporação do ferro ao heme. Além disso, podem ocorrer leucopenia e trombocitopenia. Verifica-se a ocorrência regular de supressão da medula óssea quando as concentrações plasmáticas atingem $\geq 25 \mu\text{g/mL}$ com o uso de grandes doses de cloranfenicol, durante o tratamento prolongado ou em ambas as situações. A supressão da medula óssea relacionada com a dose pode progredir para a aplasia fatal se o tratamento for mantido; entretanto, a maioria dos casos de aplasia da medula óssea desenvolve-se de modo súbito, sem supressão medular prévia relacionada com a dose. Alguns pacientes que desenvolveram hipoplasia crônica da medula óssea após tratamento com cloranfenicol tiveram subsequentemente leucemia mieloblástica aguda. Com frequência, a administração de cloranfenicol na presença de doença hepática resulta em depressão da eritropoiese. Essa mesma reação é observada em $\sim 33\%$ dos pacientes com insuficiência renal grave.

Outros efeitos tóxicos e irritantes. A administração oral de cloranfenicol pode ser seguida de náuseas, vômitos, gosto desagradável, diarreia e irritação perineal. Visão embaçada e parestesias digitais podem raramente ocorrer. Os tecidos que apresentam uma elevada taxa de consumo de oxigênio podem ser particularmente suscetíveis aos efeitos do cloranfenicol sobre os sistemas enzimáticos mitocondriais; encefalopatia e cardiomiopatia foram relatadas.

Os recém-nascidos, particularmente quando prematuros, podem desenvolver uma doença grave, denominada *síndrome do bebê cinzento*, quando expostos a doses excessivas de cloranfenicol. Em geral, essa síndrome surge em 2-9 dias (quatro dias, em média) após o início do tratamento. Nas primeiras 24 h, ocorrem vômitos, recusa em mamar, respiração irregular e rápida, distensão abdominal, períodos de cianose e evacuação de fezes moles e de coloração esverdeada. Todas as crianças mostram-se gravemente doentes ao final do primeiro dia e, nas próximas 24 h, adquirem uma cor cinzenta e tornam-se flácidas e hipotérmicas. Foi relatada uma “síndrome cinzenta” semelhante em adultos que receberam acidentalmente uma superdosagem do fármaco. Ocorre morte em aproximadamente 40% dos pacientes em dois dias após o aparecimento dos sintomas. Em geral, aqueles que se recuperam não apresentam nenhuma seqüela.

Dois mecanismos são aparentemente responsáveis pela toxicidade do cloranfenicol nos recém-nascidos: (1) deficiência de desenvolvimento da glicuronil transferase, a enzima hepática que metaboliza o cloranfenicol, nas primeiras 3-4 semanas de vida; e (2) excreção renal inadequada do fármaco não conjugado. No início da síndrome clínica, as concentrações plasmáticas de cloranfenicol ultrapassam habitualmente $100 \mu\text{g/mL}$, embora possam ser tão baixas quanto $75 \mu\text{g/mL}$. As crianças com ≤ 2 semanas de idade devem receber uma dose diária de cloranfenicol não superior a 25 mg/kg de

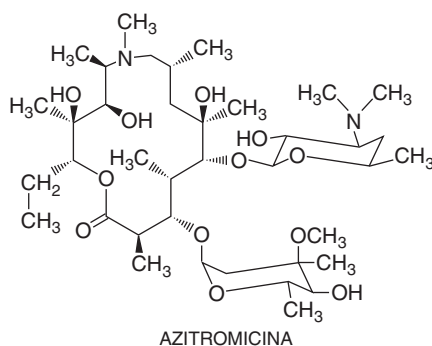
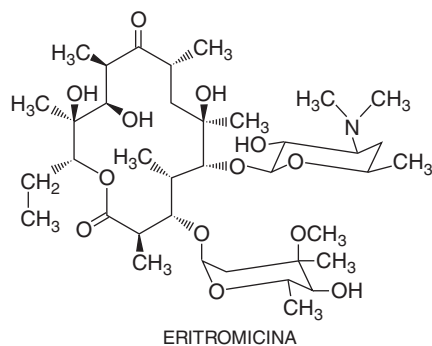
peso corporal; depois dessa idade, os lactentes a termo podem receber quantidades diárias de até 50 mg/kg. Não foram observados efeitos tóxicos nos recém-nascidos quando o antibiótico foi administrado em uma dose de até 1 g a cada 2 h às mães durante o trabalho de parto.

Interações medicamentosas. O cloranfenicol inibe CYP hepáticas e, portanto, prolonga a meia-vida dos fármacos que são metabolizados por esse sistema, incluindo varfarina, dicumarol, fenitoína, clorpropamida, inibidores da protease antirretrovirais, rifabutina e tolbutamida. Ocorreram toxicidade grave e casos de morte devido ao não reconhecimento desses efeitos. Por outro lado, outros fármacos podem alterar a eliminação do cloranfenicol. A administração concomitante de fenobarbital ou rifampicina, que induzem poderosamente as CYP, encurta a meia-vida do antibiótico, podendo resultar em concentrações subterapêuticas do fármaco.

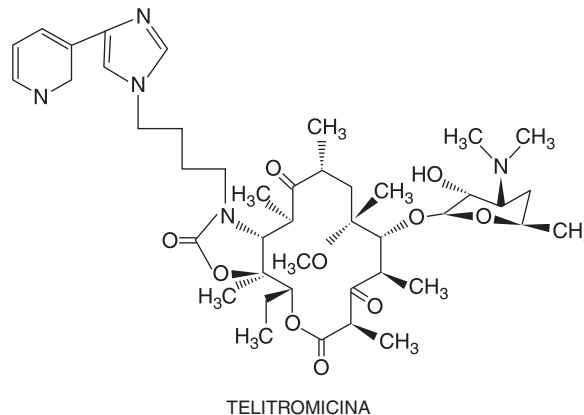
MACROLÍDEOS E CETOLÍDEOS

A eritromicina foi descoberta em 1952 por McGuire e colaboradores nos produtos metabólicos de uma cepa de *Streptomyces erythreus*. A claritromicina e a azitromicina são derivados semissintéticos da eritromicina. Os cetolídeos são derivados semissintéticos da eritromicina com atividade contra algumas cepas resistentes aos macrolídeos. A telitromicina é o único cetolídeo atualmente aprovado nos EUA. Embora os cetolídeos sejam promissores agentes contra microrganismos resistentes a fármacos, a hepatotoxicidade substancial observada com a telitromicina limitou seu uso.

Os antibióticos macrolídeos contêm um anel de lactona de muitos membros (anéis de 14 membros para a eritromicina e a claritromicina e de 15 para a azitromicina) ao qual estão fixados um ou mais desoxiaçúcares. A claritromicina difere da eritromicina apenas pela metilação do grupo hidroxilase na posição 6, enquanto a azitromicina difere pela adição de um átomo de nitrogênio metil-substituído no anel de lactona. Essas modificações estruturais melhoram a estabilidade em ácido e a penetração tecidual e ampliam o espectro de atividade.



A telitromicina difere da eritromicina visto que um grupo 3-ceto substitui a α -L-cladinose do anel de 14 membros dos macrolídeos, e há um carbamato substituído em C₁₁-C₁₂. Essas modificações tornam os cetolídeos menos suscetíveis aos mecanismos mediados por metilase (*erm*) e mediados por efluxo (*mef* ou *msr*) de resistência. Os cetolídeos, portanto, são ativos contra muitas cepas gram-positivas resistentes aos macrolídeos. A fórmula estrutural da telitromicina é:



Atividade antimicrobiana. A eritromicina é habitualmente bacteriostática, mas em altas concentrações pode ser bactericida contra microrganismos muito sensíveis. O antibiótico exibe maior atividade *in vitro* contra cocos gram-positivos aeróbicos e bacilos (Quadro 55-2). Os estafilococos são considerados sensíveis na concentração de $\leq 0,5 \mu\text{g/mL}$ e os estreptococos na concentração de $\leq 0,25 \mu\text{g/mL}$. A resistência aos macrolídeos entre *S. pneumoniae* frequentemente coexiste com a resistência à penicilina. Os estafilococos não são confiavelmente sensíveis à eritromicina, especialmente as cepas resistentes à meticilina. As cepas de *S. aureus* resistentes aos macrolídeos exibem resistência cruzada potencial à clindamicina e à estreptogramina B (quinupristina). Os bacilos gram-positivos também são sensíveis à eritromicina; as CIM típicas são de $1 \mu\text{g/mL}$ para *Clostridium perfringens*, de $0,2\text{--}3 \mu\text{g/mL}$ para *Corynebacterium diphtheriae* e de $0,25\text{--}4 \mu\text{g/mL}$ para *Listeria monocytogenes*.

A eritromicina é inativa contra a maioria dos bacilos gram-negativos entéricos aeróbicos. Possui atividade moderada *in vitro* contra outros microrganismos gram-negativos, incluindo *H. influenzae* (CIM, $1\text{--}32 \mu\text{g/mL}$) e *N. meningitidis* (CIM, $0,4\text{--}1,6 \mu\text{g/mL}$) e boa atividade contra a maioria das cepas de *N. gonorrhoeae* (CIM, $0,12\text{--}2 \mu\text{g/mL}$). Observa-se também uma atividade antibacteriana útil contra *Pasteurella multocida*, *Borrelia* spp. e *Bordetella pertussis*. A resistência é comum em *B. fragilis* (cuja CIM varia de $2\text{--}32 \mu\text{g/mL}$). Em geral, os macrolídeos mostram-se ativos contra *Campylobacter jejuni* (CIM, $0,5\text{--}4 \mu\text{g/mL}$). A eritromicina é ativa contra *M. pneumoniae* (CIM, $0,004\text{--}0,02 \mu\text{g/mL}$) e *Legionella pneumophila* (CIM, $0,01\text{--}2 \mu\text{g/mL}$). A maioria das cepas de *C. trachomatis* é inibida por $0,06\text{--}2 \mu\text{g/mL}$ de eritromicina. Algumas micobactérias atípicas, incluindo *M. scrofulaceum*, são sensíveis à eritromicina *in vitro*; *M. kansasii* e *M. avium-intracellulare* variam na sua sensibilidade. *M. fortuitum* é resistente. Os macrolídeos não possuem nenhum efeito sobre vírus, leveduras ou fungos.

Em geral, microrganismos são considerados sensíveis à claritromicina e azitromicina em CIMs $\leq 2 \mu\text{g/mL}$.

A claritromicina e a azitromicina têm alguma atividade contra *H. influenzae*, com pontos divisórios de CIM $\leq 8 \mu\text{g/mL}$ e $\leq 4 \mu\text{g/mL}$, respectivamente. Entretanto, esses agentes não são fármacos de escolha para infecções por *H. influenzae* documentadas por causa de sua menor atividade em comparação com β -lactâmicos ou fluoroquinolonas. A claritromicina é ligeiramente mais potente do que a eritromicina contra cepas sensíveis de estreptococos e estafilococos e exibe atividade modesta contra *H. influenzae* e *N. gonorrhoeae*. Geralmente, a azitromicina é menos ativa do que a eritromicina contra microrganismos gram-positivos e é ligeiramente mais ativa do que a eritromicina ou a claritromicina contra *H. influenzae* e *Campylobacter* spp. A claritromicina e a azitromicina têm boa atividade contra *M. catarrhalis*, *Chlamydia* spp., *L. pneumophila*, *B. burgdorferi*, *Mycoplasma pneumoniae* e *H. pylori*. Tanto a azitromicina quanto a claritromicina apresentam atividade aumentada contra *M. avium-intracellulare*, bem como contra alguns protozoários (p. ex., *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium* e *Plasmodium* spp.). A claritromicina tem boa atividade contra o *Mycobacterium leprae*.

O espectro de atividade da telitromicina é semelhante ao da claritromicina e da azitromicina. Os pontos divisórios da CIM para a telitromicina são $\leq 0,25 \mu\text{g/mL}$ para *S. aureus*, $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ para *S. pneumoniae* e $\leq 4 \mu\text{g/mL}$ para *H. influenzae*. A capacidade da telitromicina de opor-se a muitos mecanismos de resistência aos macrolídeos aumenta a sua atividade contra *S. pneumoniae* e *S. aureus* resistentes a macrolídeos.

Mecanismo de ação. Os antibióticos macrolídeos são agentes bacteriostáticos, que inibem a síntese de proteínas através de sua ligação reversível às subunidades ribossômicas 50S de microrganismos sensíveis (Figura 55-3), no local de ligação do cloranfenicol ou muito próximo dele (Figura 55-2). A eritromicina não inibe a formação da ligação peptídica em si, mas inibe a etapa de translocação, em que uma molécula de peptidil-tRNA recém-sintetizada desloca-se do local aceptor sobre o ribossomo para o local doador peptidil. As bactérias gram-positivas acumulam ~ 100 vezes mais eritromicina do que as bactérias gram-negativas. As células são consideravelmente mais permeáveis à forma não ionizada do fármaco, o que provavelmente explica o aumento da atividade antimicrobiana em pH alcalino. Os cetolídeos e os macrolídeos têm o mesmo local alvo ribossômico. A principal diferença entre os dois é que modificações estruturais dentro dos cetolídeos neutralizam os mecanismos comuns de resistência que tornam os macrolídeos ineficazes (Nilius e Ma, 2002).

Resistência a macrolídeos e cetolídeos. A resistência aos macrolídeos resulta habitualmente de um dos quatro mecanismos:

- efluxo do fármaco por um mecanismo ativo de bomba (codificado por *mrsA*, *mefA* ou *mefE* nos estafilococos, nos estreptococos do grupo A ou em *S. pneumoniae*, respectivamente)
- proteção ribossômica pela produção induzível ou constitutiva de enzimas metilases, mediada pela expressão de *ermA*, *ermB* e *ermC*, que modificam o alvo ribossômico e diminuem a ligação do fármaco

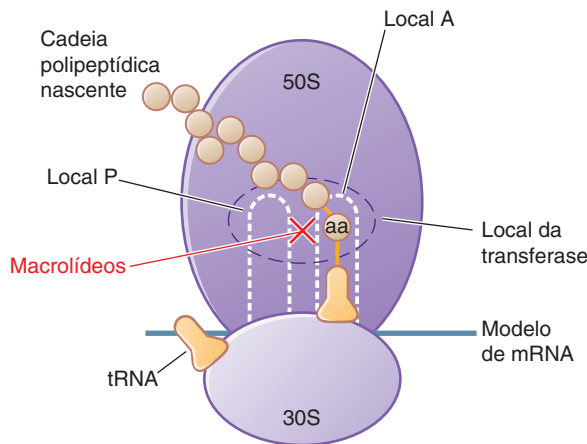


Figura 55-3 Inibição da síntese de proteínas bacterianas pelos antibióticos macrolídeos eritromicina, claritromicina e azitromicina. Os antibióticos macrolídeos são agentes bacteriostáticos que inibem a síntese de proteína por sua ligação reversível às subunidades ribossômicas 50S de microrganismos sensíveis. A eritromicina parece inibir a etapa de translocação de modo que a cadeia peptídica nascente, que reside temporariamente no local A da reação da transferase, não consegue deslocar-se até o local P ou doador. Como alternativa, os macrolídeos podem ligar-se e produzir uma alteração de configuração que interrompe a síntese de proteína interferindo indiretamente na transpeptidação e na translocação. Para informações adicionais, ver Figura 55-1 e sua legenda.

- hidrólise dos macrolídeos por esterases produzidas pelas Enterobacteriaceae (Lina e cols., 1999; Nakajima, 1999)
- mutações cromossômicas que alteram uma proteína ribossômica 50S (encontrada em *B. subtilis*, *Campylobacter* spp., micobactérias e cocos gram-positivos)

O fenótipo MLS_B (macrolídeo-lincosamida-estreptogramina B) é conferido pelos genes *erm*, os quais codificam metilases que modificam a ligação dos macrolídeos ao ribossomo. Como os macrolídeos, as lincosamidas e as estreptograminas do tipo B compartilham o mesmo local de ligação no ribossomo, a expressão constitutiva de *erm* confere resistência cruzada a todas as três classes de fármacos. Se a resistência for devida à expressão induzível de *erm*, ocorre resistência aos macrolídeos, que são indutores do *erm*, mas não às lincosamidas e estreptogramina B, que não são indutores. A resistência cruzada ainda pode ocorrer se os mutantes constitutivos forem selecionados por exposição às lincosamidas ou estreptogramina B. A resistência aos macrolídeos mediada pelo mecanismo de efluxo pode não resultar em resistência cruzada às lincosamidas ou à estreptogramina B, visto que são estruturalmente diferentes dos macrolídeos e não são substratos da bomba de macrolídeos.

A introdução da função 3-ceto converte um macrolídeo que induz metilase em um cetolídeo não indutor. Essa metade também impede efluxo medicamentoso, provavelmente porque gera um substrato menos desejável. A substituição de carbamato em C11-C12 aumenta a ligação ao local alvo ribossômico, mesmo quando o local é metilado, introduzindo uma interação extra do cetolídeo com o ribossomo. Cepas de *S. pneumoniae* produtoras de metilase induzível e constitutiva são, portanto, sensíveis a telitromicina. Entretanto, cepas de *S. aureus* e *S. pyogenes* produtoras de metilase constitutiva são resistentes a telitromicina porque a força da interação do cetolídeo

com o local de ligação ribossômico totalmente metilado é suficiente para superar resistência. Produtores de metilase constitutiva podem ser selecionados a partir de cepas com o fenótipo *erm* induzível.

Absorção, distribuição e excreção

Absorção. A eritromicina base sofre absorção incompleta, porém adequada, na parte superior do intestino delgado. Como é inativada pelo ácido gástrico, a eritromicina é administrada em comprimidos de revestimento entérico, em cápsulas que contêm grânulos de revestimento entérico que se dissolvem no duodeno, ou na forma de éster. O alimento, que aumenta a acidez gástrica, pode retardar a absorção.

As concentrações séricas máximas são de 0,3-0,5 µg/mL, dentro de 4 h após a administração oral de 250 mg da base e de 0,3-1,9 µg/mL após uma dose única de 500 mg. Os ésteres de eritromicina base (p. ex., estearato, estolato e etilsuccinato) apresentam melhor estabilidade em ácido, e a sua absorção é menos alterada pela presença de alimento. Uma dose oral única de 250 mg de estolato de eritromicina produz concentrações séricas máximas de aproximadamente 1,5 µg/mL após 2 h, enquanto uma dose de 500 mg resulta em concentrações máximas de 4 µg/mL. As concentrações séricas máximas de etilsuccinato de eritromicina são de 1,5 µg/mL (0,5 µg/mL de base) em 1-2 h após a administração de uma dose de 500 mg. Esses valores máximos incluem o éster inativo e a base livre, e esta última constitui 20-35% do total. Por conseguinte, a concentração de eritromicina base microbiologicamente ativa no soro é semelhante para as várias preparações. Concentrações de eritromicina mais elevadas podem ser alcançadas mediante administração intravenosa. Os valores são de aproximadamente 10 µg/mL, 1 hora após a administração intravenosa de 500-1.000 mg de lactobionato de eritromicina.

A claritromicina é rapidamente absorvida pelo trato GI após administração oral, porém o metabolismo de primeira passagem diminui sua biodisponibilidade para 50-55%. São obtidas concentrações máximas em aproximadamente 2 h após a administração do fármaco. Ela pode ser administrada com ou sem alimento, porém a forma de liberação prolongada, tipicamente dada 1 vez/dia em uma dose de 1 g, deve ser administrada com alimento para melhorar sua biodisponibilidade. As concentrações plasmáticas máximas no estado de equilíbrio dinâmico são de 2-3 µg/mL depois de 2 h com um esquema de 500 mg, a cada 12 h, ou depois de 2-4 h com a administração de dois comprimidos de liberação prolongada de 500 mg, 1 vez/dia.

A azitromicina administrada por via oral sofre rápida absorção e distribui-se amplamente por todo o organismo, exceto no cérebro e no LCS. A administração concomitante de antiácidos que contêm alumínio e hidróxido de magnésio diminui as concentrações séricas máximas do fármaco, mas não a sua biodisponibilidade global. A azitromicina não deve ser administrada com alimento. Uma dose de ataque de 500 mg produz uma concentração plasmática máxima de aproximadamente 0,4 µg/mL. Quando essa dose de ataque é seguida de 250 mg, 1 vez/dia durante quatro dias, a concentração máxima no estado de equilíbrio dinâmico é de 0,24 µg/mL. Ela também pode ser administrada por via intravenosa, produzindo concentrações plasmáticas de 3-4 µg/mL após uma infusão de 500 mg durante 1 hora.

A telitromicina é formulada como um comprimido de 400 mg para administração oral. Não há forma parenteral. É bem absorvida com aproximadamente 60% de biodisponibilidade. Concentrações plasmáticas máximas, em média de 2 µg/mL após uma única dose oral de 800 mg, são obtidas em 30 min a 4 h.

Distribuição. A eritromicina difunde-se rapidamente nos líquidos intracelulares, e verifica-se uma atividade antibacteriana em praticamente todos os locais, exceto no cérebro e no LCS. A eritromicina penetra no líquido prostático, onde alcança concentrações de

aproximadamente 40% dos níveis plasmáticos. As concentrações no exsudato da orelha média atingem apenas 50% das concentrações séricas e, portanto, podem ser inadequadas para o tratamento da otite média causada por *H. influenzae*. A ligação da eritromicina base às proteínas é de ~70-80% e pode atingir 96% para o estolato. A eritromicina atravessa a placenta, e as concentrações do fármaco no plasma fetal correspondem a ~5-20% dos níveis presentes na circulação materna. As concentrações no leite materno são de 50% em relação aos níveis séricos.

A claritromicina e seu metabólito ativo, a 14-hidroxiclaritromicina, distribuem-se amplamente pelo organismo e alcançam concentrações intracelulares elevadas. Em geral, as concentrações teciduais excedem as concentrações séricas. As concentrações no líquido da orelha média são 50% maiores do que as concentrações séricas simultâneas de claritromicina e de seu metabólito ativo. A ligação da claritromicina às proteínas varia de 40-70% e depende de sua concentração.

As propriedades farmacocinéticas singulares da azitromicina incluem a sua extensa distribuição tecidual e as concentrações elevadas do fármaco no interior das células (incluindo fagócitos), resultando em concentrações muito mais elevadas nos tecidos ou nas secreções em comparação com as concentrações séricas determinadas simultaneamente. Os fibroblastos teciduais atuam como reservatório natural para o fármaco *in vivo*. A ligação às proteínas é de 50% na presença de concentrações plasmáticas muito baixas e menor que este valor no caso de concentrações mais elevadas.

A ligação da telitromicina a proteínas séricas, principalmente albumina, é de 60-70%. Ela penetra bem na maioria dos tecidos, excedendo as concentrações plasmáticas em aproximadamente 2-10 vezes ou mais. A telitromicina concentra-se em macrófagos e leucócitos, onde concentrações de 40 µg/mL (500 vezes a concentração plasmática simultânea) são mantidas 24 h após administração.

Eliminação. Apenas 2-5% da eritromicina administrada por via oral é excretada em sua forma ativa na urina; esse valor varia de 12-15% após infusão intravenosa. O antibiótico concentra-se no fígado e é excretado na bile, que pode conter até 250 µg/mL quando as concentrações séricas estão muito elevadas. A meia-vida de eliminação sérica da eritromicina é de ~1,6 h. Embora a meia-vida possa ser prolongada em pacientes com anúria, rotineiramente não se recomenda a redução da dose nos pacientes com insuficiência renal. O fármaco não é removido significativamente por diálise peritoneal nem por hemodiálise.

A claritromicina é eliminada através de mecanismos renais e não renais. É metabolizada no fígado em vários metabólitos; o metabólito ativo 14-hidroxi é o mais importante. As principais vias metabólicas consistem em *N*-desmetilação oxidativa e hidroxilação na posição 14. As meias-vidas de eliminação são de 3-7 h para a claritromicina e de 5-9 h para a 14-hidroxiclaritromicina. O metabolismo é saturável, resultando em farmacocinética não linear com doses mais altas; observa-se uma meia-vida mais longa após a administração de doses mais altas. A quantidade de claritromicina excretada de modo inalterado na urina varia de 20-40%, dependendo da dose administrada e da formulação (comprimido *versus* suspensão oral). Ocorre excreção de mais 10-15% de uma dose na urina na forma de 14-hidroxiclaritromicina. Embora a farmacocinética da claritromicina esteja alterada em pacientes com disfunção hepática ou renal, não há necessidade de ajuste da dose, a não ser que a depuração da creatinina seja menor que 30 mL/min.

A azitromicina sofre algum metabolismo hepático em metabólitos inativos, porém sua excreção biliar constitui a principal via de eliminação. Apenas 12% do fármaco são excretados em sua forma inalterada na urina. A meia-vida de eliminação, que é de 40-68 h, é prolongada devido a sequestro e ligação teciduais extensos.

Com uma meia-vida de 9,8 h, a telitromicina pode ser administrada 1 vez/dia. O fármaco é depurado principalmente por metabolismo hepático, 50% por CYP3A4 e 50% por metabolismo não dependente de CYP. Nenhum ajuste da dose é necessário para insuficiência hepática ou insuficiência renal discreta a moderada. Não foi estabelecida nenhuma dose para pacientes em que a depuração de creatinina é menor que 30 mL/minuto, embora uma redução na posologia provavelmente seja aconselhável (Shi e cols., 2004).

Usos terapêuticos e posologia. Dependendo da natureza e da gravidade da infecção, a dose oral habitual de eritromicina (eritromicina base) para adultos varia de 1-2 g/dia, em quantidades igualmente fracionadas e administradas a intervalos também iguais, habitualmente a cada 6 h. A eritromicina base encontra-se disponível em comprimidos de liberação imediata (revestidos com filme) e de liberação prolongada (com revestimento entérico). A eritromicina em doses diárias de até 8 g por via oral, administradas durante três meses, tem sido bem tolerada. Se possível, não se deve ingerir alimento concomitantemente com as formulações de eritromicina base ou de estearato, porém essa precaução não é necessária com a administração de estolato de eritromicina. A dose oral de eritromicina para crianças é de 30-50 mg/kg/dia, fracionada em quatro doses; essa dose pode ser duplicada na presença de infecções graves. Não se recomenda a administração intramuscular, devido à dor no local de injeção. A administração intravenosa é geralmente reservada para a terapia das infecções graves, como a legionelose. A dose habitual é de 0,5-1 g a cada 6 h; foi administrada 1 g de gluceptato de eritromicina (não disponível nos EUA) por via intravenosa, a cada 6 h, durante um período de até quatro semanas, sem qualquer efeito adverso, exceto a ocorrência de tromboflebite no local da injeção. O lactobionato de eritromicina está disponível para injeção intravenosa. A combinação de eritromicina e sulfisoxazol parece exercer atividade bacteriana sinérgica; encontra-se disponível como uma suspensão usada principalmente para tratamento de otite média em crianças.

A claritromicina é habitualmente administrada 2 vezes/dia, em uma dose de 250 mg para crianças maiores de 12 anos e adultos com infecção leve a moderada. Indica-se a administração de doses mais altas (p. ex., 500 mg, 2 vezes/dia) para infecções mais graves, como a pneumonia, ou quando é causada por microrganismos mais resistentes, como o *H. influenzae*. Em estudos clínicos, as crianças com menos de 12 anos de idade receberam 7,5 mg/kg, 2 vezes/dia. A formulação de liberação prolongada de 500 mg é administrada em dois comprimidos, 1 vez/dia. A claritromicina (500 mg) é também preparada com lansoprazol (30 mg) e amoxicilina (1 g) como esquema de combinação, administrado 2 vezes/dia durante 10 ou 14 dias, para erradicar *H. pylori* e reduzir o risco associado de recidiva de úlcera duodenal (ver Capítulo 45).

A azitromicina deve ser administrada 1 hora antes ou 2 h após as refeições, quando utilizada por via oral. Para a terapia ambulatorial da pneumonia adquirida na comunidade, da faringite ou de infecções da pele e das estruturas cutâneas, administra-se uma dose de ataque de 500 mg no primeiro dia, seguida de 250 mg/dia, nos dias 2 até 5. Uma única dose de 2 g de microesferas de liberação prolongada é um regime alternativo para tratamento de pneumonia aguda adquirida na comunidade ou exacerbações agudas de bronquite crônica. O tratamento ou a profilaxia da infecção causada por *M. avium-intracellulare* em pacientes com Aids exige doses mais altas: 600 mg/dia em combinação com um ou mais agentes para tratamento, ou 1.200 mg 1 vez/semana para prevenção primária (Kovacs e Masur, 2000). A azitromicina mostra-se útil no tratamento das doenças sexualmente transmitidas, particularmente durante a gravidez, quando as tetraciclina estão contraindicadas. O tratamento da uretrite não gonocócica não complicada supostamente causada por *C. trachomatis* consiste em uma dose única de 1 g de azitromicina. Essa dose também é eficaz para tratamento do cancroide. A azitromicina (1 g/semana, durante três semanas) constitui um esquema alternativo para o tratamento do granuloma inguinal ou do linfogranuloma venéreo.

Nas crianças, a dose recomendada de suspensão oral de azitromicina para tratamento da otite média aguda e pneumonia é de 10 mg/kg no primeiro dia (máximo de 500 mg) e 5 mg/kg (máximo de 250 mg/dia) nos dias 2 até 5. Uma única dose de 30 mg/kg é aprovada como alternativa para otite média. A dose utilizada para a amigdalite ou a faringite é de 12 mg/kg/dia, até um total de 500 mg durante cinco dias.

Infecções do trato respiratório. Os macrolídeos e cetolídeos são fármacos apropriados para o tratamento de diversas infecções do trato respiratório em virtude de sua atividade contra *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e patógenos atípicos (*Mycoplasma*, *Chlamydophila*, *Legionella*). A azitromicina e a claritromicina são escolhas adequadas para o tratamento de pneumonia adquirida na comunidade de natureza discreta a moderada entre pacientes ambulatoriais. Em pacientes hospitalizados, um macrolídeo é comumente adicionado a uma cefalosporina para cobertura de patógenos respiratórios atípicos. Macrolídeos, fluoroquinolonas e tetraciclina constituem fármacos de escolha para tratamento de pneumonia causada por *Chlamydia pneumoniae* ou *Mycoplasma pneumoniae*. A eritromicina foi considerada o fármaco de escolha para tratamento da pneumonia causada por *L. pneumophila*, *L. micdadei* ou outras espécies de *Legionella*. Em virtude de sua excelente atividade *in vitro*, concentração tecidual superior, facilidade de administração em dose única diária e melhor tolerabilidade em comparação com a eritromicina, a azitromicina (ou uma fluoroquinolona) suplantou a eritromicina como agente de primeira linha no tratamento da legionelose (Garey e Amsden, 1999). A dose recomendada é de 500 mg/dia, por via intravenosa ou oral, com duração total de 10-14 dias.

Os macrolídeos também são agentes alternativos apropriados para o tratamento de exacerbações agudas de bronquite crônica, otite média aguda, faringite estreptocócica aguda e sinusite bacteriana aguda. Azitromicina ou claritromicina é geralmente preferida em relação a eritromicina para tais indicações em razão de seu espectro mais amplo e tolerabilidade superior.

Foi demonstrado que a telitromicina é eficaz no tratamento de pneumonia adquirida da comunidade, exacerbações agudas de bronquite crônica e sinusite bacteriana aguda, com uma potencial vantagem sobre os macrolídeos em regiões onde cepas resistentes a macrolídeos são comuns. Entretanto, em decorrência de diversos casos de hepatotoxicidade grave atribuída à telitromicina, a aprovação por parte do FDA dos EUA da telitromicina para tratamento de exacerbações agudas de bronquite e sinusite crônicas foi revogada, permitindo somente sua indicação para pneumonia adquirida da comunidade. *Em virtude do risco importante de hepatotoxicidade de natureza grave, a telitromicina deve ser usada apenas em circunstâncias nas quais ela proporciona uma vantagem substancial sobre terapias menos tóxicas.*

Infecções cutâneas e de tecidos moles. Os macrolídeos constituem alternativas para o tratamento de erisipela e celulite em pacientes com alergia intensa a penicilina. Infelizmente, cepas de estafilococos e estreptococos resistentes a macrolídeos são cada vez mais encontradas. A eritromicina tem sido um agente alternativo para o tratamento de infecções cutâneas e de tecidos moles relativamente mais brandas causadas por *S. aureus* sensível à penicilina ou resistente à penicilina. Entretanto, muitas cepas de *S. aureus* são resistentes a macrolídeos, e tais fármacos não podem ser confiáveis a menos que um teste de sensibilidade tenha sido documentado.

Infecções por clamídia. As infecções causadas por clamídias podem ser tratadas de modo eficaz com qualquer um dos macrolídeos. Recomenda-se uma dose única de 1 g de azitromicina para pacientes com infecções uretrais, endocervicais, retais ou epididimárias não complicadas, devido à facilidade de adesão do paciente ao tratamento. Durante a gravidez, recomenda-se o uso de eritromicina base, 500 mg 4 vezes/dia durante sete dias, como terapia de primeira linha para as infecções urogenitais causadas por clamídias. A azitromicina, em uma dose única de 1 g por via oral, constitui uma alternativa apropriada. Prefere-se a eritromicina base no tratamento da pneumonia do lactente e da oftalmia neonatal por clamídias (50 mg/kg/dia, em quatro doses fracionadas durante 10-14 dias). A azitromicina, 1 g/semana, durante três semanas, pode ser eficaz no tratamento do linfogranuloma venéreo.

Difteria. A eritromicina, 250 mg, 4 vezes/dia durante sete dias, é muito eficaz no tratamento das infecções agudas ou na erradicação do estado de portador. Os outros macrolídeos também são provavelmente eficazes; como não há experiência clínica com eles, ainda não foram aprovados pelo FDA para essa indicação. A presença de um antibiótico não altera a evolução de uma infecção aguda pelo bacilo da difteria nem o risco de complicações. Indica-se a administração de antitoxina no tratamento da infecção aguda.

Coqueluche. A eritromicina constitui o fármaco de escolha para o tratamento de indivíduos com doença causada por *B. pertussis* e para a profilaxia de todos os membros da casa e contatos íntimos após exposição. Um esquema de sete dias de estolato de eritromicina (40 mg/kg/dia; dose máxima: 1 g/dia; não disponível nos EUA) é tão eficaz quanto os esquemas de 14 dias tradicionalmente recomendados (Halperin e cols., 1997). A claritromicina e a azitromicina também são eficazes (Bace e cols., 1999). Se for administrada no início da evolução da coqueluche, a eritromicina pode diminuir a duração da doença; por outro lado, tem pouca influência sobre ela, uma vez alcançado o estágio paroxístico, embora possa eliminar os microrganismos da nasofaringe. Devem-se efetuar culturas de amostras da nasofaringe de pacientes com coqueluche que não melhoram com a eritromicina, devido ao relato de casos de resistência.

Infecções por *Campylobacter*. O tratamento da gastroenterite causada por *C. jejuni* com eritromicina (250-500 mg VO, 4 vezes/dia durante sete dias) acelera a erradicação do microrganismo das fezes e diminui a duração dos sintomas. A disponibilidade das fluoroquinolonas, que

são altamente ativas contra espécies de *Campylobacter* e outros patógenos entéricos, substituiu, em grande parte, o uso da eritromicina no tratamento dessa doença em adultos. Ela continua sendo útil no tratamento da gastroenterite por *Campylobacter* em crianças.

Infecção por *Helicobacter pylori*. Claritromicina, 500 mg, em combinação com de omeprazol, 20 mg, e amoxicilina, 1 g, cada uma administrada 2 vezes/dia durante 10-14 dias, são eficazes no tratamento da doença ulcerosa péptica causada por *H. pylori* (Peterson e cols., 2000). Numerosos outros esquemas, algumas vezes eficazes, como tratamentos com sete dias de duração, foram estudados e também são eficazes. Os esquemas de maior eficácia incluem, em geral, três agentes, um dos quais é habitualmente a claritromicina (ver Capítulo 45).

Infecções por micobactérias. A claritromicina ou a azitromicina são recomendadas como terapia de primeira linha para profilaxia e tratamento da infecção disseminada causada por *M. avium-intracellulare* em pacientes com Aids, bem como no tratamento da doença pulmonar naqueles não infectados pelo HIV (Kovacs e Masur, 2000). Recomenda-se o uso da azitromicina (1,2 g, 1 vez/semana) ou da claritromicina (500 mg, 2 vezes/dia) para prevenção primária em pacientes com Aids com contagem de células CD4 inferior a 50 por mm³. Não se deve utilizar a monoterapia no tratamento da doença ativa nem na prevenção secundária nesses pacientes. Um esquema de combinação eficaz consiste em claritromicina (500 mg, 2 vezes/dia) mais etambutol (15 mg/kg, 1 vez/dia), com ou sem rifabutina. Pode-se utilizar a azitromicina (500 mg, 1 vez/dia) em lugar da claritromicina, porém esta última parece ser ligeiramente mais eficaz (Ward e cols., 1998). A claritromicina também tem sido utilizada com minociclina para o tratamento da infecção por *Mycobacterium leprae* na hanseníase lepromatosa.

Usos profiláticos. A penicilina constitui o fármaco de escolha na profilaxia das recidivas da febre reumática. A eritromicina é uma alternativa eficaz para indivíduos alérgicos à penicilina. Claritromicina ou azitromicina (ou clindamicina) são recomendadas como alternativas para a prevenção de endocardite bacteriana em pacientes submetidos a procedimentos dentários que possuem alto risco de endocardite (Wilson e cols., 2007).

Efeitos adversos

Hepatotoxicidade. A hepatite colestatia constitui o efeito adverso mais notável. É causada primariamente pelo estolato de eritromicina e raramente pelo etilsuccinato ou pelo estearato. A doença surge após 10-20 dias de tratamento e caracteriza-se, a princípio, por náuseas, vômitos e cólicas abdominais. Com frequência, a dor simula a da colecistite aguda. Estes sintomas são logo seguidos de icterícia, que pode ser acompanhada de febre, leucocitose, eosinofilia e elevação das transaminases no plasma. A biópsia do fígado revela colestase, infiltração periportal por neutrófilos, linfócitos e eosinófilos e, em certas ocasiões, necrose das células parenquimatosas vizinhas. Em geral, esses achados desaparecem dentro de poucos dias após a interrupção da terapia medicamentosa e raramente são prolongados. A síndrome pode representar uma reação de hipersensibilidade ao éster estolato.

Hepatotoxicidade também foi observada com claritromicina e azitromicina, embora em frequência menor do que com eritromicina. Após sua aprovação reguladora e seu uso disseminado, surgiram diversos relatos pós-comercialização de hepatotoxicidade grave induzida pela telitromicina. Tais casos tenderam a exibir latência curta entre o início de administração do fármaco e a manifestação de hepatotoxicidade, alguns deles culminando em morte e em transplante hepático (Brinker e cols., 2009). Como consequência de sua toxicidade, a telitromicina deve apenas ser usada em circunstâncias nas quais ela representa uma vantagem evidente sobre agentes alternativos.

Toxicidade GI. A administração oral de eritromicina, particularmente em grandes doses, é frequentemente acompanhada de desconforto epigástrico, que pode ser muito intenso. A administração intravenosa de eritromicina pode causar sintomas semelhantes, com cólicas abdominais, náuseas, vômitos e diarreia. Ela estimula a motilidade GI ao atuar sobre os receptores de motilina. Em virtude dessa propriedade, é utilizada no pós-operatório para promover o peristaltismo e tem sido explorada para acelerar o esvaziamento gástrico em pacientes com gastroparesia (ver Capítulo 46). Os sintomas GI, que estão relacionados com a dose, ocorrem mais comumente em crianças e adultos jovens; podem ser reduzidos ao prolongar o tempo de infusão em 1 hora ou mediante pré-tratamento com glicopirrolato (Bowler e cols., 1992). A infusão intravenosa de doses de 1 g, mesmo quando dissolvidas em grande volume, é frequentemente seguida de tromboflebite. Esse problema pode ser minimizado ao reduzir a velocidade de infusão. Claritromicina, azitromicina e telitromicina também podem causar desconforto GI, mas quase sempre em menor grau que o observado com a eritromicina.

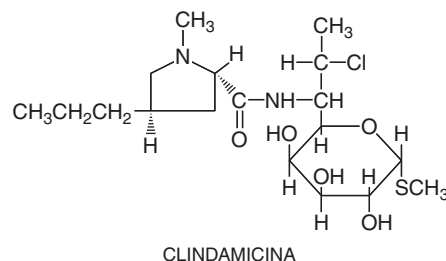
Toxicidade cardíaca. Foi relatado que a eritromicina, a claritromicina e a telitromicina provocam arritmias cardíacas, incluindo prolongamento do QT com taquicardia ventricular. A maioria dos pacientes tinha fatores de risco subjacentes, como síndrome do QT prolongado, hipopotassemia ou hipomagnesemia não corrigida, bradicardia profunda ou estavam recebendo determinados antiarrítmicos (p. ex., quinidina, procainamida, amiodarona) ou outros agentes que prolongam o QTc (p. ex., cisaprida, pimozida).

Outros efeitos tóxicos e irritantes. Entre as reações alérgicas observadas estão febre, eosinofilia e erupções cutâneas, que podem ocorrer isoladamente ou em combinação; cada uma delas desaparece logo após a interrupção da terapia. O comprometimento auditivo transitório constitui uma complicação potencial do tratamento com eritromicina; a sua ocorrência foi observada após a administração intravenosa de grandes doses de gluceptato ou de lactobionato (4 g/dia) ou após a ingestão oral de grandes doses do estolato. Foram relatadas perturbações visuais decorrentes de diminuição da acomodação em aproximadamente 1% dos cursos de tratamento com telitromicina, que incluem visão embaçada, dificuldade de ajuste de foco e diplopia. A telitromicina é contraindicada em pacientes com miastenia grave em virtude de relatos de exacerbação de sintomas neurológicos pelo antibiótico nesses pacientes. Perda da consciência e perturbações visuais estão associadas à telitromicina.

Interações medicamentosas. A eritromicina, a claritromicina e a telitromicina inibem a CYP3A4 e estão associadas a interações medicamentosas clinicamente significativas (Periti e cols., 1992). A eritromicina potencializa os efeitos da carbamazepina, dos corticosteroides, da ciclosporina, da digoxina, dos alcaloides do esporão-do-centeio, da teofilina, do triazolam, do valproato e da varfarina, provavelmente ao interferir no metabolismo desses fármacos mediado por CYP (ver Capítulo 6). A claritromicina, cuja estrutura está relacionada com a da eritromicina, exibe um perfil semelhante de interação farmacológica. A telitromicina é tanto um substrato quanto um inibidor forte da CYP3A4. A administração simultânea de rifampicina, um potente indutor de CYP, reduz as concentrações séricas de telitromicina em 80%. Os inibidores da CYP3A4 (p. ex., itraconazol) aumentam as concentrações máximas de telitromicina. A azitromicina, que difere da eritromicina e da claritromicina devido à sua estrutura de anel de lactona de 15 membros, e a diritromicina, que é um análogo da eritromicina com anel de lactona de 14 membros, de ação mais longa, parecem estar isentas dessas interações medicamentosas. Entretanto, deve-se ter cautela quando se utiliza a azitromicina em associação com fármacos que comprovadamente interagem com a eritromicina.

LINCOSAMIDAS (CLINDAMICINA)

A clindamicina é uma lincosamida, um derivado do aminoácido ácido *trans*-L-4-*n*-propiligrínico, fixado a um derivado que contém enxofre de uma octose. Trata-se de um congênere da lincomicina:



Atividade antimicrobiana. As cepas bacterianas são sensíveis à clindamicina em CIM de $\leq 0,5 \mu\text{g/mL}$. Em geral, a atividade *in vitro* da clindamicina é semelhante à da eritromicina contra cepas sensíveis de pneumococos, *S. pyogenes* e estreptococos *viridans* (Quadro 55-2). Cepas de *S. aureus* sensíveis à meticilina em geral são sensíveis à clindamicina, mas cepas de *S. aureus* resistentes à meticilina e estafilococos coagulase-negativos frequentemente são resistentes.

A clindamicina é mais ativa do que a eritromicina ou a claritromicina contra bactérias anaeróbicas, especialmente *B. fragilis*; algumas cepas são inibidas por $< 0,1 \mu\text{g/mL}$, e a maioria delas é inibida por $2 \mu\text{g/mL}$. As CIMs para outros anaeróbios são as seguintes: *Bacteroides melaninogenicus*, $0,1\text{--}1 \mu\text{g/mL}$; *Fusobacterium*, $< 0,5 \mu\text{g/mL}$ (embora a maioria das cepas de *Fusobacterium varium* seja resistente); *Peptostreptococcus*, $< 0,1\text{--}0,5 \mu\text{g/mL}$; *Peptococcus*, $1\text{--}100 \mu\text{g/mL}$ (com 10% de cepas resistentes); e *C. perfringens*, $< 0,1\text{--}8 \mu\text{g/mL}$. Das espécies de clostrídeos, exceto *C. perfringens*, 10-20% são resistentes. Resistência à clindamicina em *Bacteroides* spp. é cada vez mais encontrada (Hedberg e Nord, 2003). Cepas de *Actinomyces israelii* e *Nocardia asteroides* são sensíveis. Essencialmente todos os bacilos gram-negativos aeróbicos são resistentes.

Com relação a microrganismos atípicos e parasitas, *M. pneumoniae* é resistente. *Chlamydia* spp. são variavelmente sensíveis, embora a relevância clínica não seja estabelecida. Clindamicina mais primaquina e clindamicina mais pirimetamina são esquemas de segunda linha para pneumonia causada por *Pneumocystis jirovecii* e encefalite causada por *T. gondii*, respectivamente. A clindamicina tem sido usada para tratamento de babesiose.

Mecanismo de ação. A clindamicina liga-se exclusivamente à subunidade 50S dos ribossomos bacterianos e suprime a síntese de proteínas. Embora a clindamicina, a eritromicina e o cloranfenicol não sejam estruturalmente relacionados, todos os três atuam em locais em estreita proximidade (Figuras 55-2 e 55-3), e a ligação de um desses antibióticos ao ribossomo pode inibir a interação dos outros. Não existe nenhuma indicação clínica para o uso concomitante desses antibióticos.

Resistência à clindamicina. A resistência aos macrolídeos, devido à metilação dos ribossomos por enzimas codificadas por *erm*, também pode produzir resistência a clindamicina. Como ela não é um indutor da metilase, só ocorre resistência cruzada se a enzima for produzida constitutivamente. Entretanto, cepas com resistência induzível podem desenvolver produção constitutiva da metilase durante terapia. Portanto, muitos clínicos evitam o uso de clindamicina no tratamento de infecções de localização profunda causadas por microrganismos que exibem um fenótipo de resistência induzível.

A detecção desse fenótipo pode ser realizada aproximando-se a eritromicina e a clindamicina em uma placa de ágar semeada com o microrganismo; um bloqueio da zona de inibição entre clindamicina e eritromicina sugere resistência induzível (isto é conhecido como “teste D”) (Lewis e Jorgensen, 2005). A clindamicina não é um substrato das bombas de efluxo de macrolídeos; por conseguinte, as cepas que são resistentes aos macrolídeos através desse mecanismo são sensíveis à clindamicina. Essas cepas não exibiriam um bloqueio de inibição em um teste D, e o uso de clindamicina seria apropriado. Em certas ocasiões, a alteração do metabolismo provoca resistência à clindamicina (Bozdogan e cols., 1999).

Absorção, distribuição e excreção

Absorção. A clindamicina sofre absorção quase completa após administração oral. As concentrações plasmáticas máximas de 2-3 µg/mL são alcançadas 1 hora após a ingestão de 150 mg. A presença de alimento no estômago não diminui significativamente a absorção do fármaco. A meia-vida da clindamicina é de aproximadamente 2,9 h, razão pela qual se espera um acúmulo moderado quando administrada a intervalos de 6 h.

O palmitato de clindamicina, uma preparação oral para uso pediátrico, é um pró-fármaco inativo, que é rapidamente hidrolisado *in vivo*. A sua taxa e extensão de absorção assemelham-se aos da clindamicina. Após várias doses orais, a intervalos de 6 h, as crianças atingem concentrações plasmáticas de 2-4 µg/mL depois da administração de 8-16 µg/kg.

O éster fosfato de clindamicina, que é administrado por via parenteral, também é rapidamente hidrolisado *in vivo* ao composto original ativo. Após injeção intramuscular, as concentrações plasmáticas máximas são alcançadas apenas em 3 h nos adultos e em 1 hora nas crianças; esses valores aproximam-se de 6 µg/mL após uma dose de 300 mg e de 9 µg/mL após uma dose de 600 mg em adultos.

Distribuição. A clindamicina distribui-se amplamente em muitos líquidos e tecidos, incluindo o osso. Não são obtidas concentrações significativas no LCS, mesmo quando as meninges estão inflamadas. É possível obter concentrações suficientes para tratar a toxoplasmose cerebral (Gatti e cols., 1998). O fármaco atravessa rapidamente a barreira placentária. Ocorre ligação de 90% ou mais às proteínas plasmáticas. A clindamicina acumula-se nos leucócitos polimorfonucleares, nos macrófagos alveolares e nos abscessos.

Excreção. Apenas ~ 10% da clindamicina administrada é excretada de modo inalterado na urina, e são encontradas pequenas quantidades nas fezes. Entretanto, a atividade antimicrobiana persiste nas fezes durante ≥ 5 dias após interrupção da terapia parenteral; o crescimento de microrganismos sensíveis à clindamicina no conteúdo colônico pode permanecer suprimido por até duas semanas.

A clindamicina é inativada por metabolismo a *N*-desmetilclindamicina e sulfóxido de clindamicina, que são excretados na urina e na bile. Pode ocorrer acúmulo da clindamicina em pacientes com insuficiência hepática grave, podendo ser necessário um ajuste da dose.

Usos terapêuticos e posologia. A dose oral de clindamicina (cloridrato de clindamicina) para adultos é de 150-300 mg, a cada 6 h; para tratamento das infecções graves, é de 300-600 mg, a cada 6 h. As crianças devem receber 8-12 mg/kg/dia de cloridrato de palmitato de clindamicina, em três ou quatro doses fracionadas (alguns médicos recomendam 10-30 mg/kg/dia, em seis doses fracionadas), ou 13-25 mg/kg/dia para tratamento das infecções graves. Todavia, as crianças com peso ≤ 10 kg devem receber meia colher de chá de cloridrato de palmitato de clindamicina (37,5 mg) como dose mínima, a cada 8 h. O fosfato de clindamicina está disponível para uso intramuscular ou intravenoso. Para as infecções graves, a administração intravenosa ou intramuscular é recomendada nas doses de 1.200-2.400 mg

diários, divididos em 3 ou 4 doses iguais para adultos. Foram administradas doses diárias de até 4,8 g por via intravenosa a adultos. As crianças devem receber 15-40 mg/kg/dia, em três ou quatro doses fracionadas; na presença de infecções graves, recomenda-se uma dose diária mínima de 300 mg, independentemente do peso corporal.

Infecções cutâneas e de tecidos moles. Em virtude da boa atividade da clindamicina contra cocos gram-positivos aeróbicos e anaeróbicos e da boa disponibilidade oral, ela constitui um agente alternativo para o tratamento de infecções cutâneas e de tecidos moles, especialmente em pacientes com alergias causadas por β-lactâmicos. Entretanto, *a elevada incidência de diarreia e a ocorrência de colite pseudomembranosa limitam o uso desse fármaco para infecções em que ela representa uma evidente vantagem terapêutica.* A clindamicina foi empregada no tratamento de infecções necrosantes cutâneas e de tecidos moles com base em seu potencial para reduzir a expressão da toxina.

Infecções do trato respiratório. Com base num estudo clínico em que foi constatado ser a clindamicina (600 mg IV, a cada 8 h) superior a penicilina (1 milhão de unidades por via intravenosa, a cada 4 h; Levison e cols., 1983), ela foi escolhida em substituição à penicilina para tratamento de abscessos pulmonares e infecções pulmonares e pleurais por microrganismos anaeróbicos. A clindamicina (600 mg IV a cada 8 h, ou 300-450 mg VO a cada 6 h para doença menos grave) em combinação com primaquina (15 mg de base 1 vez/dia) é benéfica para o tratamento de casos discretos a moderados de pneumonias por *P. jiroveci* em pacientes com Aids.

Outras Infecções. A clindamicina (600-1.200 mg IV a cada 6 h) em combinação com pirimetamina (uma dose de ataque de 200 mg, seguida de 75 mg VO, diariamente) e *leucovorina* (ácido folínico, 10 mg/ dia) é eficaz no tratamento agudo da encefalite causada por *T. gondii* em pacientes com Aids. A clindamicina também está disponível na forma de solução tópica, gel ou loção e como creme vaginal. Mostra-se eficaz topicamente (ou por via oral) no tratamento da acne vulgar e da vaginose bacteriana. O emprego de clindamicina para o tratamento de abscessos cerebrais bacterianos não é recomendável em razão de penetração insatisfatória no LCS; metronidazol, em combinação com penicilina ou com uma cefalosporina de terceira geração, é preferível.

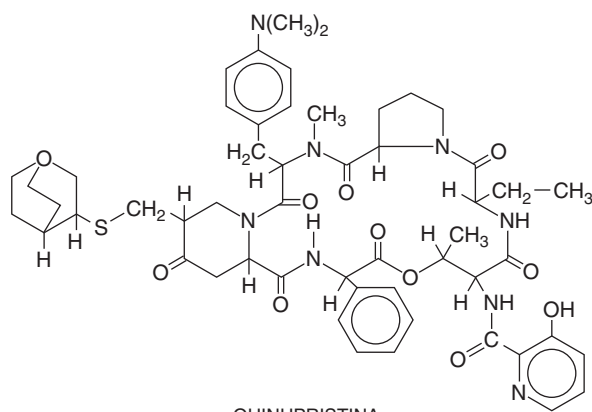
Efeitos adversos

Efeitos GI. A incidência relatada de diarreia associada ao uso da clindamicina varia de 2-20%. Diversos pacientes (relatados como 0,01-10%) desenvolveram colite pseudomembranosa causada pela toxina do microrganismo *C. difficile*. Essa colite caracteriza-se por diarreia aquosa, febre e contagem de leucócitos periféricos elevada. A proctoscopia revela placas brancas a amarelas na mucosa do cólon. *Essa síndrome pode ser fatal.* A interrupção do fármaco, combinada com a administração de metronidazol ou vancomicina por via oral, é habitualmente curativa; todavia, recidivas ocorrem em até 20% dos casos. Os agentes que inibem o peristaltismo, como os opioides, podem prolongar ou agravar essa condição.

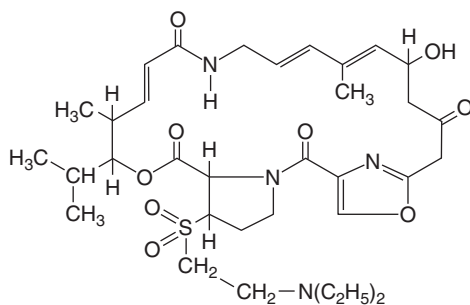
Outros efeitos tóxicos e irritantes. Em aproximadamente 10% dos indivíduos tratados com clindamicina, ocorrem exantemas cutâneos que podem ser mais comuns em pacientes com infecção pelo HIV. Outras reações, que são incomuns, incluem eritema multiforme exsudativo (síndrome de Stevens-Johnson), elevação reversível dos níveis de aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase, granulocitopenia, trombocitopenia e reações anafiláticas. A administração intravenosa pode ser seguida de tromboflebite local. A clindamicina pode inibir a transmissão neuromuscular e pode potencializar o efeito de um agente bloqueador neuromuscular administrado concomitantemente.

ESTREPTOGRAMINAS (QUINUPRISTINA/DALFOPRISTINA)

A quinupristina/dalfopristina é uma combinação de quinupristina, uma estreptogramina B, com dalfopristina, uma estreptogramina A, em uma proporção de 30:70. Esses compostos são derivados semissintéticos de pristinamicinas de ocorrência natural, produzidas por *Streptomyces pristinaespiralis*. A pristinamicina esteve disponível na França durante mais de 30 anos para o tratamento oral de infecções estafilocócicas. A quinupristina e a dalfopristina são derivados mais solúveis da pristinamicina IA e da pristinamicina IIA, respectivamente, e, por conseguinte, são apropriadas para administração intravenosa.



QUINUPRISTINA



DALFOPRISTINA

Atividade antimicrobiana. A quinupristina/dalfopristina mostra-se ativa contra cocos gram-positivos, incluindo *S. pneumoniae*, cepas β e α -hemolíticas de estreptococos, *E. faecium* (mas não *E. faecalis*) e cepas de estafilococos tanto coagulase-positivas quanto coagulase-negativas (Quadro 55-2). As cepas são consideradas sensíveis se forem inibidas por concentrações de $\leq 1 \mu\text{g/mL}$. A combinação é, em grande parte, inativa contra microrganismos gram-negativos, embora *Moraxella catarrhalis* e *Neisseria* spp., sejam sensíveis. É também ativa contra microrganismos responsáveis pela pneumonia atípica, *M. pneumoniae*, *Legionella* spp. e *Chlamydia pneumoniae*. A combinação é bactericida contra estreptococos e muitas cepas de estafilococos, porém bacteriostática contra *E. faecium*.

Mecanismo de ação. A quinupristina e a dalfopristina são inibidores da síntese de proteínas que se ligam à subunidade 50S do ribossomo. A quinupristina liga-se ao mesmo local dos macrolídeos e exerce efeito semelhante, com inibição do alongamento da cadeia polipeptídica e terminação precoce da síntese de proteínas. A dalfopristina liga-se a um local próximo, resultando em uma alteração da configuração no ribossomo 50S, aumentando sinergicamente a ligação da

quinupristina a seu local alvo. A dalfopristina interfere diretamente na formação da cadeia polipeptídica. Em muitas espécies de bactérias, o resultado final da ligação cooperativa e sinérgica dessas duas moléculas ao ribossomo consiste em atividade bactericida.

Resistência a estreptograminas. A resistência à quinupristina é mediada por determinantes de resistência MLS do tipo B (p. ex., *ermA* e *ermC* nos estafilococos e *ermB* nos enterococos), que codificam uma metilase ribossômica impedindo a ligação do fármaco a seu alvo; ou por *vgb* ou *vgbB*, que codificam lactonases que inativam as estreptograminas do tipo B (Allignet e cols., 1998; Bozdogan e Leclercq, 1999). A resistência à dalfopristina é mediada por *vat*, *vatB*, *vatC*, *vatD* e *satA*, que codificam acetiltransferases que inativam as estreptograminas do tipo A (Soltani e cols., 2000); ou por genes *vga* e *vgaB* estafilocócicos, que codificam proteínas de efluxo de ligação do ATP, que bombeiam as estreptograminas do tipo A para fora da célula (Bozdogan e Leclercq, 1999). Esses determinantes de resistência localizam-se em plasmídeos, que podem ser transferidos por mobilização conjugativa. A resistência à quinupristina/dalfopristina está sempre associada a um gene de resistência para as estreptograminas do tipo A. Os genes que codificam a resistência às estreptograminas do tipo B também podem estar presentes, porém não são suficientes para produzir resistência. Entretanto, os genes *erm* que codificam a metilase podem fazer com que a combinação seja bacteriostática em vez de bactericida, tornando-a ineficaz em determinadas infecções nas quais é necessária uma atividade bactericida para a cura, como a endocardite.

Absorção, distribuição e excreção. A combinação quinupristina/dalfopristina só é administrada por infusão intravenosa durante pelo menos 1 hora. É incompatível com soro fisiológico e heparina e deve ser dissolvida em soro glicosado a 5%. Em homens voluntários sadios, as concentrações séricas máximas no estado de equilíbrio dinâmico são de $\sim 3 \mu\text{g/mL}$ de quinupristina e $7 \mu\text{g/mL}$ de dalfopristina após a administração de uma dose de $7,5 \text{ mg/kg}$, a cada 8 h. A meia-vida é de 0,85 h para a quinupristina e de 0,7 h para a dalfopristina. O volume de distribuição é de $0,87 \text{ L/kg}$ para a quinupristina e de $0,71 \text{ L/kg}$ para a dalfopristina. O metabolismo hepático por conjugação constitui o principal meio de depuração de ambos os compostos, com eliminação de 80% de uma dose administrada por excreção biliar. A eliminação renal é responsável pela maior parte do restante do composto ativo. Não há necessidade de ajuste da dose na presença de insuficiência renal. A farmacocinética não é significativamente alterada por diálise peritoneal nem por hemodiálise. A área sob a curva de concentração plasmática do componente ativo e seus metabólitos exibe um aumento de 180% para quinupristina e de 50% para a dalfopristina na presença de insuficiência hepática. Não se recomenda nenhum ajuste, a não ser que o paciente seja incapaz de tolerar o fármaco; nesse caso, deve-se reduzir a frequência de administração das doses de 8 para 12 h.

Usos terapêuticos e posologia. A combinação de quinupristina/dalfopristina foi aprovada nos EUA para o tratamento de infecções causadas por cepas de *E. faecium* resistentes à vancomicina e de infecções complicadas da pele e das estruturas cutâneas causadas por cepas de *S. aureus* ou *S. pyogenes* sensíveis à meticilina (Nichols e cols., 1999). Na Europa, foi aprovada também para o tratamento da pneumonia hospitalar e de infecções causadas por cepas de *S. aureus* resistentes à meticilina (Fagon e cols., 2000). Em estudos não randomizados e abertos, as taxas de cura clínica e microbiológica para uma variedade de infecções causadas por cepas de *E. faecium* resistentes à vancomicina foram de aproximadamente 70% com o uso da quinupristina/dalfopristina em uma dose de $7,5 \text{ mg/kg}$, a cada 8-12 h (Moellering e cols., 1999). A quinupristina/dalfopristina deve ser reservada para o tratamento de infecções graves

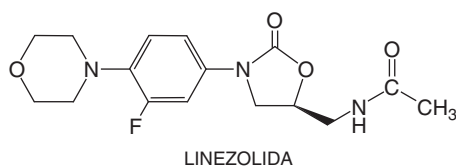
causadas por microrganismos gram-positivos resistentes a múltiplos fármacos, como *E. faecium* resistente à vancomicina.

Efeitos adversos. Os efeitos colaterais mais comuns consistem em eventos relacionados com a infusão, como dor e flebite no local e artralgias e mialgias. A flebite e a dor podem ser minimizadas pela infusão do fármaco através de um cateter venoso central. As artralgias e as mialgias, que mais provavelmente representam um problema em pacientes com insuficiência hepática e que podem ser decorrentes do acúmulo de metabólitos, são controladas ao reduzir a frequência da infusão a cada 12 h.

Interações medicamentosas. A combinação quinupristina/dalfopristina inibe a CYP3A4. A administração concomitante de outros substratos da CYP3A4 (ver Capítulo 6) com quinupristina/dalfopristina pode aumentar a pressão arterial e/ou resultar em toxicidade significativa. Os exemplos incluem anti-histamínicos (p. ex., azelastina e clemastina), alguns anticonvulsivantes (p. ex., fosfenitoína e felbamato), antibióticos macrolídeos, algumas fluoroquinolonas (p. ex., moxifloxacino) e cetoconazol, alguns antimaláricos (p. ex., cloroquina, mefloquina e quinina), alguns antidepressivos (p. ex., fluoxetina, imipramina, venlafaxina), alguns antipsicóticos (p. ex., haloperidol, risperidona e quetiapina), tacrolimo e doxepina. Recomenda-se muita cautela, bem como a monitoração para fármacos cuja janela terapêutica tóxica é estreita ou para aqueles que prolongam o intervalo QTc.

OXAZOLIDINONAS (LINEZOLIDA)

A linezolida é um agente antimicrobiano sintético da classe das oxazolidinonas (Clemett e Markham, 2000; Diekema e Jones, 2000; Hamel e cols., 2000). Várias outras oxazolidinonas estão em desenvolvimento clínico.



Atividade antimicrobiana. A linezolida é ativa contra microrganismos gram-positivos, incluindo estafilococos, estreptococos, enterococos, cocos gram-positivos anaeróbicos e bastonetes gram-positivos, como *Corynebacterium* spp. e *Listeria monocytogenes* (Quadro 55-2). Tem pouca atividade contra a maioria das bactérias gram-negativas aeróbicas ou anaeróbicas. É bacteriostática contra enterococos e estafilococos e bactericida contra estreptococos. Os pontos divisórios para sensibilidade são $\leq 4 \mu\text{g/mL}$ para estafilococos e $\leq 2 \mu\text{g/mL}$ para enterococos e estreptococos. *Mycobacterium tuberculosis* é moderadamente sensível, com CIM de $2 \mu\text{g/mL}$.

Mecanismo de ação e resistência às oxazolidinonas. A linezolida inibe a síntese de proteínas através de sua ligação ao local P da subunidade 50S do ribossomo, impedindo a formação do maior complexo fMet-tRNA-ribossômico, que dá início à síntese de proteínas. Por causa de seu mecanismo singular de ação, a linezolida é ativa contra cepas que são resistentes a vários outros agentes, incluindo cepas de *S. pneumoniae* resistentes à penicilina; cepas de estafilococos resistentes à metilicina, com resistência intermediária à vancomicina e resistentes à vancomicina; e cepas de enterococos resistentes à vancomicina. A resistência nos enterococos e estafilococos decorre de mutações puntiformes do rRNA de 23S (Wilson e cols., 2003). Devido à presença de múltiplas cópias de genes de rRNA de 23S em bactérias, a resistência geralmente exige mutações em duas ou mais cópias.

Absorção, distribuição e excreção. A linezolida é bem absorvida após administração oral e pode ser administrada com ou sem alimento. Com uma biodisponibilidade oral que se aproxima de 100%, a dose para preparações orais e intravenosas é igual. As concentrações séricas máximas atingem, em média, $13 \mu\text{g/mL}$ em 1-2 h após uma dose única de 600 mg em adultos, alcançando aproximadamente $20 \mu\text{g/mL}$ no estado de equilíbrio dinâmico com a administração de uma dose a cada 12 h. A meia-vida é de $\sim 4-6$ h. Ocorre ligação de 30% da linezolida às proteínas, e a sua distribuição é ampla pelos tecidos bem perfundidos, com volume de distribuição de 0,6-0,7 L/kg.

A linezolida é metabolizada por oxidação não enzimática aos derivados ácido aminoetoxiacético e hidroxiethyl glicina. Aproximadamente 80% de uma dose de linezolida aparecem na urina, 30% na forma do composto ativo e 50% na forma dos dois principais produtos de oxidação; 10% da dose administrada aparece como produto de oxidação nas fezes. Embora as concentrações séricas e a meia-vida do composto original não sejam apreciavelmente alteradas na presença de insuficiência renal, os produtos de oxidação acumulam-se na insuficiência renal, com aumento das meias-vidas em aproximadamente 50-100%. A importância clínica disso não é conhecida, e, hoje, não se recomenda nenhum ajuste da dose em pacientes com insuficiência renal. A linezolida e seus produtos de degradação são eliminados por diálise; por conseguinte, o fármaco deve ser administrado após hemodiálise. O relato de um caso assinalou a presença de concentrações terapêuticas persistentes de linezolida no líquido de diálise peritoneal após a administração de 600 mg, 2 vezes/dia (DePestel e cols., 2003).

Usos terapêuticos e posologia. A linezolida foi aprovada pelo FDA para o tratamento de infecções causadas por *E. faecium* resistente à vancomicina, pneumonia hospitalar causada por cepas de *S. aureus* tanto sensíveis quanto resistentes à metilicina, pneumonia adquirida na comunidade causada por cepas de *S. pneumoniae* sensíveis à penicilina, infecções complicadas da pele e das estruturas cutâneas causadas por estreptococos e por cepas de *S. aureus* tanto sensíveis quanto resistentes à metilicina, e infecções não complicadas da pele e das estruturas cutâneas (Clemett e Markham, 2000). A linezolida é bacteriostática para estafilococos e enterococos; ela não deve ser a terapia de primeira linha para tratamento em caso de suspeita de endocardite, embora haja relatos de cura de endocardite com linezolida em situações de salvamento (Falagas e cols., 2006).

Infecções causadas por *E. faecium* resistente à vancomicina. Em estudos não comparativos, a linezolida (600 mg, 2 vezes/dia) apresentou taxas de cura clínica e microbiológica na faixa de 85-90% no tratamento de uma variedade de infecções (tecidos moles, trato urinário e bacteriemia) causadas por *E. faecium* resistente à vancomicina.

Infecções cutâneas e de tecidos moles. A eficácia da linezolida foi similar à da oxacilina ou da vancomicina em infecções complicadas e não complicadas da pele e de estruturas cutâneas na maioria dos casos microbiologicamente documentados atribuídos a *S. aureus*. A linezolida, 600 mg 2 vezes/dia (com ou sem aztreonam), foi tão eficaz quanto ampicilina/sulbactam (com ou sem vancomicina ou aztreonam) para o controle de infecções no pé do diabético. Um regime com uma dose de 400 mg, 2 vezes/dia, é recomendado apenas para tratamentos de infecções da pele e de estruturas cutâneas não complicadas.

Infecções do trato respiratório. Em estudos comparativos randomizados, as taxas de cura com linezolida ($\sim 60\%$) foram semelhantes àquelas obtidas com a vancomicina no tratamento da pneumonia hospitalar causada por *S. aureus* tanto resistente quanto sensível à metilicina (Rubinstein e cols., 2001; Wunderink e cols., 2003a). Uma análise posterior sugeriu que a linezolida pode ser superior à vancomicina no tratamento da pneumonia hospitalar causada por *S. aureus* resistente à metilicina, porém isso precisa ser confirmado

em um estudo clínico randomizado prospectivo (Wunderink e cols., 2003b). A linezolida também pode constituir uma alternativa eficaz para pacientes com infecções causadas por MRSA refratárias à terapia com vancomicina ou cujos microrganismos isolados tiveram diminuição da sensibilidade à vancomicina (Howden e cols., 2004).

A linezolida deve ser reservada como agente alternativo para o tratamento de infecções causadas por cepas resistentes a múltiplos fármacos. Não deve ser utilizada quando houver outros agentes provavelmente eficazes (p. ex., pneumonia adquirida na comunidade, embora seja indicada para essa situação). O uso indiscriminado eo emprego excessivo do fármaco irão acelerar a seleção de cepas resistentes, levando à perda desse mais novo valioso agente.

Efeitos adversos

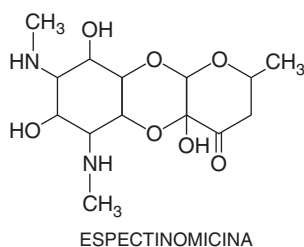
Toxicidade hematológica. Em pacientes tratados com linezolida, foi relatada a ocorrência de mielossupressão, incluindo anemia, leucopenia, pancitopenia e trombocitopenia. A trombocitopenia ou uma redução significativa das contagens plaquetárias foram associadas ao uso da linezolida em 2,4% dos pacientes tratados, e sua ocorrência está relacionada com a duração da terapia. As contagens de plaquetas devem ser monitoradas em indivíduos com risco de sangramento, com trombocitopenia pré-existente ou distúrbios intrínsecos ou adquiridos da função plaquetária (incluindo aqueles potencialmente causados por medicação concomitante), bem como em pacientes que recebem ciclos de terapia por mais de duas semanas de duração.

Outros efeitos tóxicos e irritantes. O fármaco parece ser bem tolerado, geralmente com efeitos adversos mínimos (p. ex., queixas GI, cefaleia, exantema). Pacientes que receberam tratamento prolongado (p. ex., mais de 8 semanas) com linezolida desenvolveram neuropatia periférica, neurite óptica e acidose láctica (Narita e cols., 2007). Acredita-se que tais toxicidades podem resultar de efeitos da linezolida sobre as mitocôndrias. Como esses efeitos nem sempre são reversíveis, em geral a linezolida não deve ser usada em terapia prolongada se houver agentes alternativos.

Interações medicamentosas. A linezolida é um inibidor fraco e inespecífico da monoaminoxidase. Os indivíduos que recebem terapia concomitante com um agente adrenérgico ou serotoninérgico (incluindo inibidores seletivos de recaptação da serotonina [ISRSs]) ou que consomem mais de 100 mg/dia de tiramina podem desenvolver a síndrome da serotonina, caracterizada por palpitações, cefaleia ou crise hipertensiva. Se possível, é melhor que se evite a administração concomitante desses agentes. Entretanto, em pacientes que recebem ISRSs e necessitam de terapia aguda com linezolida por períodos curtos (10-14 dias), a administração simultânea com monitoramento cuidadoso é razoável porque os ISRSs precisam ser suspensos gradualmente para evitar a síndrome de descontinuação. A linezolida não é nem um substrato nem um inibidor de CYP.

AMINOCICLITÓIS (ESPECTINOMICINA)

A espectinomicina é um antibiótico produzido por *Streptomyces spectabilis*. O fármaco é um aminociclitol.



Atividade antimicrobiana, mecanismo de ação e resistência à espectinomicina. A espectinomicina é ativa contra diversas espécies de bactérias gram-negativas, porém inferior a outros fármacos aos quais esses microrganismos são sensíveis. *Sua única aplicação terapêutica consiste no tratamento da gonorreia causada por cepas resistentes aos fármacos de primeira linha ou se houver contraindicações para uso desses fármacos.* A espectinomicina inibe seletivamente a síntese de proteínas nas bactérias gram-negativas. O antibiótico liga-se à subunidade 30S do ribossomo, onde atua. Sua ação assemelha-se à dos aminoglicosídeos; todavia, não é bactericida e não provoca leitura incorreta do RNA-mensageiro. A resistência bacteriana pode ser mediada por mutações no RNA ribossômico 16S ou por modificação do fármaco pela adenililtransferase (Clark e cols., 1999).

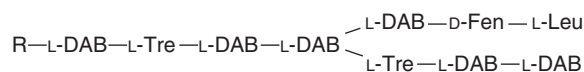
Absorção, distribuição e excreção. A espectinomicina é rapidamente absorvida após injeção intramuscular. Uma dose única de 2 g produz concentrações séricas máximas de 100 µg/mL em 1 hora. Oito horas após a injeção do fármaco, a concentração é de aproximadamente 15 µg/mL. A espectinomicina não se liga significativamente às proteínas plasmáticas, e a dose administrada é recuperada na urina dentro de 48 h.

Usos terapêuticos e posologia. Os *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* recomendam ceftriaxona ou cefixima no tratamento da infecção gonocócica não complicada (Workowski e Berman, 2006). As fluoroquinolonas não são mais recomendadas por causa de resistência progressiva. A espectinomicina é recomendada como um esquema alternativo em pacientes que são intolerantes ou alérgicos a antibióticos β-lactâmicos; contudo, o fármaco não está atualmente disponível nos EUA. A espectinomicina também é útil na gestação quando as pacientes são intolerantes a β-lactâmicos. A dose recomendada para homens e mulheres é uma única injeção intramuscular profunda de 2 g. Uma das desvantagens desse regime é que a espectinomicina não exerce efeito sobre a sífilis em incubação ou estabelecida e não é ativa contra *Chlamydia* spp. Também é menos eficaz em infecções faríngeas; culturas de acompanhamento para documentar a cura devem ser obtidas.

Efeitos adversos. A espectinomicina, quando administrada em uma injeção intramuscular única, produz poucos efeitos adversos significativos. Foi observada a ocorrência de urticária, calafrios e febre após doses únicas, bem como tontura, náuseas e insônia. A injeção pode ser dolorosa.

POLIMIXINAS

As polimixinas, descobertas em 1947, constituem um grupo de antibióticos estreitamente relacionados, elaborados por várias cepas de *Bacillus polymyxa*. A colistina (polimixina E) é produzida pelo *Bacillus (Aerobacillus) colistinus*. Esses fármacos, que são detergentes catiônicos, são peptídeos básicos relativamente simples, com massa molecular de aproximadamente 1.000 Da. A polimixina B consiste em uma mistura de polimixinas B₁ e B₂.



Polimixina B₁: R = (+)-metil-octanoil
Polimixina B₂: R = 6-metil-heptanoil
DAB = ácido α,γ-diaminobutírico

A colistina (polimixina E) possui estrutura semelhante.

Atividade antimicrobiana, mecanismo de ação e resistência às polimixinas. As atividades antimicrobianas da polimixina B e da colistina são semelhantes e limitam-se às bactérias gram-negativas, incluindo *Enterobacter*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Pasteurella*, *Bordetella* e *Shigella*, que habitualmente são sensíveis a concentrações de 0,05-2 µg/mL. A maioria das cepas de *P. aeruginosa* e *Acinetobacter* é inibida *in vitro* por menos de 8 µg/mL. As espécies de *Proteus* e *Serratia* são intrinsecamente resistentes.

As polimixinas são agentes anfipáticos tensoativos. Integram fortemente com os fosfolípidos e desorganizam a estrutura das membranas celulares. A permeabilidade da membrana bacteriana modifica-se imediatamente em contato com o fármaco. A sensibilidade à polimixina B está aparentemente relacionada com o conteúdo de fosfolípido do complexo parede celular-membrana. A parede celular de certas bactérias resistentes pode impedir o acesso do fármaco à membrana celular. A polimixina B liga-se à porção lipídica A da endotoxina (o lipopolissacarídeo da membrana externa das bactérias gram-negativas) e inativa essa molécula. A polimixina B atenua as consequências fisiopatológicas da liberação de endotoxina em vários sistemas experimentais, porém sua utilidade clínica para essa indicação ainda não foi estabelecida.

Embora resistência às polimixinas entre espécies normalmente sensíveis seja rara (provavelmente graças ao uso sistêmico mínimo desses agentes por muitos anos), o surgimento de resistência durante o tratamento foi documentado. Esquemas posológicos, incluindo terapias de combinação, capazes de suprimir o aparecimento de resistência estão atualmente sendo estudados.

Absorção, distribuição e excreção. Nem a polimixina B nem a colistina são absorvidas quando administradas por via oral, sendo pouco absorvidas pelas mucosas e pela superfície de grandes queimaduras. São depuradas pelo rim, e é necessário efetuar uma modificação da dose em pacientes com comprometimento da função renal.

Usos terapêuticos e posologia

Usos tópicos. O sulfato de polimixina B está disponível para uso oftálmico,ótico e tópico em combinação com uma variedade de outros compostos. A colistina está disponível em gotas óticas. Infecções da pele, das mucosas dos olhos e do ouvido causadas por microrganismos sensíveis à polimixina B respondem à aplicação local do antibiótico em solução ou pomada. A otite externa, frequentemente causada por *Pseudomonas*, pode ser curada pelo uso tópico do fármaco. A *P. aeruginosa* é uma causa comum de infecção de úlceras da córnea; aplicação local ou injeção subconjuntival de polimixina B quase sempre é curativa. A polimixina B, em combinação com neomicina, é administrada como um irrigante da bexiga juntamente com a utilização de cateteres de demora.

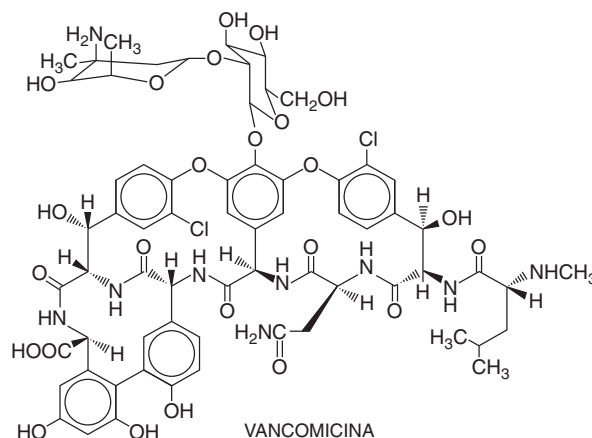
Usos sistêmicos. A colistina está disponível como sulfato de colistina para uso oral e como colistimetato sódico para administração parenteral. Em decorrência do aparecimento de microrganismos gram-negativos resistentes a diversos fármacos (especialmente *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter* spp., *P. aeruginosa* e *Klebsiella* spp.), houve um ressurgimento no uso sistêmico de polimixinas, apesar de sua toxicidade quando administrada por essa via. Não há estudos clínicos prospectivos sobre o uso das polimixinas B para infecções sistêmicas; todavia, diversos estudos têm descrito seu uso como terapia de salvamento para tratamento de infecções causadas por microrganismos multirresistentes (Linden e cols., 2003; San Gabriel e cols., 2004). Como a posologia desses agentes varia de acordo com o fármaco (polimixina B ou colistina), com a preparação comercial em particular e com o grau de disfunção renal do paciente, é recomendada uma consulta a um especialista antes de seu uso.

Efeitos adversos. A polimixina B aplicada à pele intacta ou desnuda ou às mucosas não provoca reações sistêmicas, devido à ausência quase

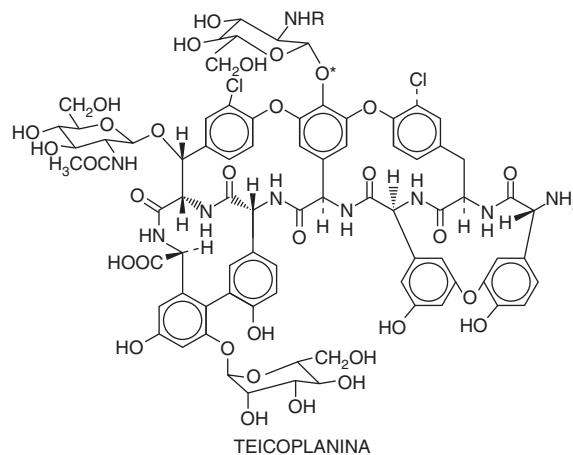
completa de absorção do fármaco nesses locais. A hipersensibilização é rara com a aplicação tópica. As polimixinas são neurotóxicas, e, se possível, a administração com aminoglicosídeos e outras nefrotoxinas deve ser evitada, se possível. As polimixinas interferem na neurotransmissão na junção neuromuscular, resultando em fraqueza muscular e apneia. Outras reações neurológicas incluem parestesias, vertigem e fala arrastada.

GLICOPEPTÍDEOS (VANCOMICINA E TEICoplanina)

Vancomicina. A vancomicina é um antibiótico glicopeptídico tricíclico produzido por *Streptococcus orientalis*. A teicoplanina, um antibiótico glicopeptídico produzido por *Actinoplanes teichomyetius*, está disponível na Europa (Biavasco e cols., 1997). Diversos derivados, os lipopeptídeos (incluindo telavancina, oritavancina e dalbavancina), estão em estágio final de desenvolvimento.



Teicoplanina. Este agente é uma mistura de seis compostos estritamente relacionados: um composto possui um hidrogênio terminal no oxigênio indicado por um asterisco; cinco compostos possuem um R que substitui ou um ácido decanoico [*n*-, 8-metil-, 9-metil, (Z)-4-] ou um ácido nonanoico [8-metil]. Embora não aprovada para uso nos EUA pelo FDA, encontra-se disponível na Europa. Possui similaridade com a vancomicina quanto à estrutura química, mecanismo de ação, espectro de atividade e via de eliminação (isto é, principalmente renal).



Atividade antimicrobiana. A vancomicina possui atividade contra um amplo espectro de bactérias gram-positivas (Quadro 55-2). As cepas são consideradas sensíveis em CIM de ≤ 2 $\mu\text{g/mL}$ para *S. aureus*, ≤ 4 $\mu\text{g/mL}$ para *S. epidermidis*, e ≤ 1 $\mu\text{g/mL}$ para estreptococos. *Bacillus* spp., incluindo *B. anthracis*, são inibidos por ≤ 2 $\mu\text{g/mL}$. Espécies de *Corynebacterium* (difteroides) são inibidas por menos de $< 0,04\text{-}3,1$ $\mu\text{g/mL}$ de vancomicina; a maioria das espécies de *Actinomyces* é inibida por $5\text{-}10$ $\mu\text{g/mL}$; e as espécies de *Clostridium* por $0,39\text{-}6$ $\mu\text{g/mL}$. Praticamente todas as espécies de bacilos gram-negativos e micobactérias são resistentes à vancomicina.

A teicoplanina é ativa contra estafilococos sensíveis e resistentes a meticilina, que em geral têm CIM de menos de 4 $\mu\text{g/mL}$. As CIM para *Listeria monocytogenes*, *Corynebacterium* spp. *Clostridium* spp. e cocos gram-positivos anaeróbicos variam de $0,25\text{-}2$ $\mu\text{g/mL}$. Estreptococos não *viridans* e *viridans*, *S. pneumoniae* e enterococos são inibidos por concentrações que variam de $0,01\text{-}1$ $\mu\text{g/mL}$. Algumas cepas de estafilococos, coagulase-positivas e coagulase-negativas, bem como enterococos e outros microrganismos que são intrinsecamente resistentes à vancomicina (p. ex., *Lactobacillus* spp. e *Leuconostoc* spp.), são resistentes à teicoplanina.

Mecanismos de ação. A vancomicina e a teicoplanina inibem a síntese da parede celular de bactérias sensíveis através de sua ligação de alta afinidade à extremidade terminal D-alanil-D-alanina de unidades precursoras da parede celular (Figura 55-4). Em virtude de seu grande tamanho molecular, são incapazes de penetrar na membrana externa de bactérias gram-negativas.

Os glicopeptídeos são geralmente bactericidas contra cepas sensíveis, à exceção de enterococos. A atividade dos glicopeptídeos é mais bem prevista pela relação entre a exposição do fármaco total (área sob a curva [AUC]) do glicopeptídeo e a concentração inibitória mínima (CIM) do organismo infectante. Essa relação entre a AUC e a CIM é estabelecida como um indicador de destruição do microrganismo e cura em modelos *in vitro* e animais e em alguns dados clínicos limitados (Rybak, 2006). Uma relação entre AUC e CIM de 400 foi indicadora de eficácia em pacientes com pneumonia por MRSA (Moise-Broder e cols., 2004). Uma implicação da possível importância desse parâmetro é que aumentos na CIM para o microrganismo, mesmo abaixo do limite para sensibilidade, podem tornar essa relação alvo difícil de ser alcançada sem aumentos substanciais na dose. Assim, embora um isolado de *S. aureus* com CIM de 2 $\mu\text{g/mL}$ seja considerado sensível, seria difícil conseguir uma relação entre AUC e CIM de 400 em doses-padrões. A eficácia e o valor alvo desse parâmetro requerem confirmação em estudos clínicos adicionais com uma variedade de microrganismos e infecções. A contribuição potencial para toxicidade no caso de se usar doses elevadas para conseguir esses valores alvos também requer consideração (ver adiante neste capítulo).

Resistência a glicopeptídeos. As cepas de enterococos antigamente exibiam sensibilidade uniforme a glicopeptídeos. Cepas de enterococos resistentes a glicopeptídeos, principalmente *Enterococcus faecium*, surgiram como importantes patógenos nosocomiais em hospitais nos EUA. Os determinantes da resistência à vancomicina

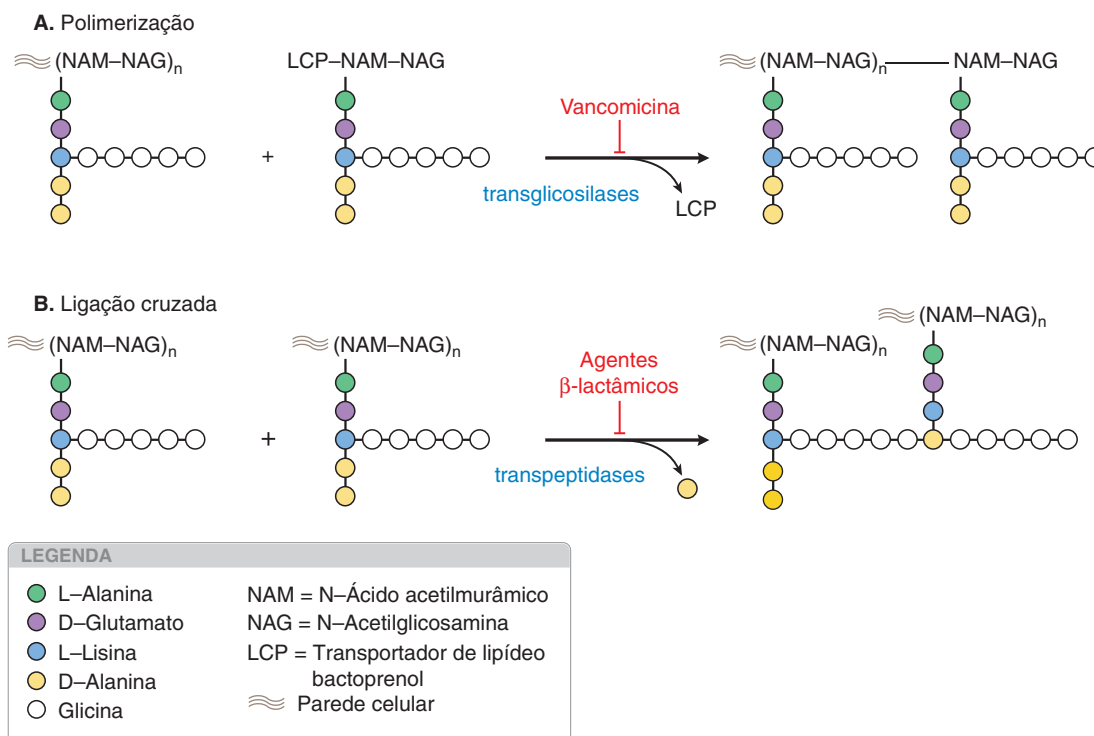


Figura 55-4 Inibição da síntese da parede celular bacteriana: vancomicina e β -lactâmicos. A vancomicina inibe a polimerização ou a reação da transglicosilase (A) por ligação à extremidade terminal da D-alanil-D-alanina da unidade precursora da parede celular unida a seu transportador lipídico e por bloqueio da ligação ao polímero glicopeptídico (indicado pela letra subscrita n). Esses polímeros peptidoglicanos (NAM-NAG)_n estão localizados no interior da parede celular. A resistência do tipo Van A decorre da expressão de enzimas que modificam precursores da parede celular mediante substituição de uma D-alanina por uma D-alanina terminal, reduzindo a afinidade de ligação da vancomicina em 1.000 vezes. Antibióticos β -lactâmicos inibem a ligação cruzada ou a reação da transpeptidase (B) que une cadeias de polímeros glicopeptídicos por formação de uma ponte cruzada com o peptídeo-tronco (as cinco glicinas neste exemplo) de uma cadeia, deslocando a D-alanina terminal de uma cadeia adjacente. Ver também a Figura 53-3.

em *E. faecium* e em *E. faecalis* localizam-se em um transposon que constitui parte de um plasmídeo conjugativo, permitindo sua rápida transferência entre enterococos e, potencialmente, outras bactérias gram-positivas. Tipicamente, essas cepas são resistentes a múltiplos antibióticos, incluindo estreptomicina, gentamicina e ampicilina, eliminando de forma eficaz esses fármacos como agentes terapêuticos alternativos. A resistência à estreptomicina e à gentamicina causa preocupação especial, visto que a combinação de um aminoglicosídeo com um inibidor da síntese da parede celular constitui o único esquema bactericida confiável para o tratamento da endocardite enterocócica.

A resistência dos enterococos a glicopeptídeos resulta de uma alteração do alvo D-alanil-D-alanina em D-alanil-D-lactato ou D-alanil-D-serina (Arias e cols., 2000), que se liga precariamente a glicopeptídeos, devido à ausência de um local crítico para a ponte de hidrogênio. São necessárias várias enzimas dentro do grupo gênico *van* para que ocorra alteração desse alvo. Foram descritos vários fenótipos de resistência a glicopeptídeos. O fenótipo *Van A* confere resistência induzível à teicoplanina e à vancomicina em *E. faecium* e *E. faecalis*. O fenótipo *Van B*, que tende a produzir um nível mais baixo de resistência, também foi identificado em *E. faecium* e *E. faecalis*. O traço é induzível pela vancomicina mas não pela teicoplanina e, conseqüentemente, muitas cepas permanecem sensíveis à teicoplanina. O fenótipo *Van C*, que tem menos importância clínica e está menos caracterizado, confere resistência apenas à vancomicina, é constitutivo e não é encontrado em outras espécies de enterococos, a não ser *E. faecalis* e *E. faecium*. Foram também identificados grupos de genes *Van D* e *Van E*, e outros presumivelmente serão detectados.

S. aureus e estafilococos coagulase-negativos podem expressar uma sensibilidade reduzida ou “intermediária” à vancomicina (CIM de 4-8 µg/mL) (Garrett e cols., 1999; Hiramatsu e cols., 1997; Smith e cols., 1999) ou resistência de alto nível (CIM ≥ 16 µg/mL). A resistência intermediária está associada a (e pode ser precedida por) um fenótipo heterogêneo, em que uma proporção de células na população (1 em 10⁵ a 1 em 10⁶) crescerá na presença de concentrações de vancomicina > 4 µg/mL. A base genética e bioquímica do fenótipo intermediário não está bem elucidada. As cepas de resistência intermediária produzem uma parede celular anormalmente espessa, e a resistência pode ser decorrente de falsos alvos para a vancomicina. Vários elementos genéticos e numerosas mutações estão envolvidos, e muitos dos genes implicados codificam enzimas da via de biossíntese da parede celular (Sieradzki e Tomasz, 1999; Sieradzki e cols., 1999). Infecções causadas por cepas de resistência intermediária à vancomicina não têm respondido à vancomicina clinicamente e em modelos animais (Climo e cols., 1999; Moore e cols., 2003). Ciclos anteriores de tratamento e níveis baixos de vancomicina podem predispor os pacientes a infecção e insucesso no tratamento em caso de cepas de resistência intermediária à vancomicina. Essas cepas costumam ser resistentes a metilicina e a múltiplos outros antibióticos; seu surgimento constitui uma preocupação principal, visto que até pouco tempo a vancomicina foi o único antibiótico a que estafilococos eram confiavelmente sensíveis.

A primeira cepa de *S. aureus* com alto nível de resistência à vancomicina (CIM ≥ 32 µg/mL) foi isolada em junho de 2002 (Weigel e cols., 2003). Essa cepa, a exemplo das outras que foram subsequentemente isoladas, possuía um plasmídeo conjugativo, em que o transposon *Van A*, Tn1546, estava integrado como consequência de uma transferência gênica horizontal entre espécies de *E. faecalis* para uma cepa de *S. aureus* resistente à metilicina. Esses isolados têm sido variavelmente sensíveis à teicoplanina e a lipoglicopeptídeos sob investigação.

Absorção, distribuição e excreção

Absorção. A vancomicina é pouco absorvida após administração oral. Na terapia parenteral, o fármaco deve ser administrado por via intravenosa, e nunca por via intramuscular. A teicoplanina pode ser administrada com segurança por injeção tanto intramuscular quanto intravenosa.

Distribuição. Nos adultos, uma dose intravenosa única de 1 g produz concentrações plasmáticas de 15-30 µg/mL 1 hora após uma infusão de 1-2 h. Aproximadamente 30% do fármaco liga-se às proteínas plasmáticas. A vancomicina aparece em vários líquidos corporais, incluindo o LCS, quando as meninges estão inflamadas (7-30%), a bile e os líquidos pleural, pericárdico, sinovial e ascítico. A teicoplanina liga-se altamente a proteínas plasmáticas (90-95%).

Eliminação. Aproximadamente 90% de uma dose injetada de vancomicina são excretadas por filtração glomerular. O fármaco tem uma meia-vida de eliminação sérica de aproximadamente 6 h. O fármaco acumula-se se houver comprometimento da função renal, e deve-se efetuar um ajuste da dose nessas circunstâncias. O fármaco pode ser rapidamente depurado do plasma com os métodos de hemodiálise de alto fluxo. Ao contrário da vancomicina, a teicoplanina tem uma meia-vida de eliminação sérica extremamente longa (até 100 h em pacientes com função renal normal).

Usos terapêuticos e posologia. A vancomicina e a teicoplanina têm sido usadas para tratar uma ampla variedade de infecções, entre as quais osteomielite e endocardite, causadas por estafilococos, estreptococos e enterococos resistentes e sensíveis à metilicina. Foi descoberto que a eficácia da teicoplanina é comparável à da vancomicina, com exceção de falhas no tratamento decorrentes de doses baixas usadas para infecções graves tais como endocardite. Em geral, as recomendações para teicoplanina seguem as da vancomicina, exceto em casos observados posteriormente. Embora estudada extensivamente por mais de 10 anos, a teicoplanina não foi ainda liberada para uso nos EUA.

O cloridrato de vancomicina é comercializado para uso intravenoso na forma de pó estéril para solução. Deve ser diluído e infundido durante um período de pelo menos 60 min para evitar a ocorrência de reações adversas relacionadas com a infusão. A posologia da vancomicina recomendada para adultos é de 30-45 mg/kg/dia, em 2-3 doses fracionadas. A “faixa terapêutica” para esse agente é um tanto controversa. As recomendações atuais consistem em monitorar as concentrações séricas totais (dentro de 30 min que precedem uma dose) em estado de equilíbrio dinâmico, tipicamente antes da quarta dose de um determinado esquema posológico. Uma concentração-alvo sérica total mínima de 10 µg/mL é recomendada pela maioria das diretrizes consensuais recentes (Rybak e cols., 2009). Para pacientes com infecções mais graves (como endocardite, osteomielite, meningite, pneumonia por MRSA), níveis totais de 15-20 µg/mL são recomendados. As doses pediátricas gerais para vancomicina são as seguintes: para os recém-nascidos durante a primeira semana de vida, 15 mg/kg no início, sendo essa dose seguida de 10 mg/kg a cada 12 h; para lactentes de 8-30 dias de idade, uma dose de 15 mg/kg seguida de 10 mg/kg, a cada 8 h; e, para lactentes e crianças de mais idade (> 30 dias), 10-15 mg/kg, a cada 6 h (Frymoyer e cols., 2009).

É necessário modificar a dose em pacientes com comprometimento da função renal. As concentrações séricas do fármaco podem ajudar a orientar o ajuste da dose, mas deve-se ter cautela ao interpretar as concentrações em pacientes com alteração rápida da função renal. Em pacientes funcionalmente anéfricos e naqueles submetidos à diálise com membranas de fluxo intermediário, a administração de 1 g (~15 mg/kg) a cada 5-7 dias tipicamente proporciona níveis séricos adequados. Em pacientes submetidos à diálise de alta eficiência ou de alto fluxo intermitente, são necessárias doses de manutenção

administradas após cada sessão de diálise uma vez que tais modalidades depuram eficientemente a vancomicina. Como existe muita variação no grau em que a vancomicina é dialisada com o uso de diferentes membranas, recomenda-se que os níveis sanguíneos sejam monitorados para decidir a frequência com que o fármaco precisa ser administrado para manter concentrações terapêuticas.

Infecções cutâneas, de tecidos moles e ósseos/articulares. A vancomicina é frequentemente usada no tratamento empírico e definitivo de infecções cutâneas, de tecidos moles e ósseos/articulares, em que microrganismos gram-positivos, incluindo MRSA, são os patógenos causadores.

Infecções do trato respiratório. A vancomicina é empregada no tratamento de pneumonia quando há suspeita de MRSA, seja por causa de aquisição associada a cuidados médicos, seja em pacientes com pneumonia adquirida na comunidade com fatores de risco para infecção estafilocócica (p. ex., influenza). Como a penetração da vancomicina no tecido pulmonar é relativamente baixa, uma dose agressiva (tendo como objetivo níveis totais de 15-20 µg/mL) geralmente é recomendada.

Infecções do SNC. Graças à excelente atividade da vancomicina contra *Streptococcus pneumoniae*, ela constitui um componente essencial no tratamento empírico inicial de meningite bacteriana adquirida na comunidade em locais onde a existência de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a penicilina é comum (Tunkel e cols., 2004). A penetração da vancomicina através das meninges inflamadas é modesta e inadequada; portanto, uma dose agressiva costuma justificar-se. Vancomicina também é usada para tratar meningite hospitalar, em geral associada a procedimentos neurocirúrgicos e quase sempre causada por estafilococos. A administração intraventricular de vancomicina (por meio de uma derivação ou reservatório) foi necessária em alguns casos de infecções do SNC atribuídas a microrganismos sensíveis que não respondem a terapia intravenosa isoladamente.

Endocardite e infecções por cateter vascular. Vancomicina constitui uma terapia-padrão para endocardite estafilocócica quando o microrganismo isolado é resistente a metilicina ou quando o paciente tem alergia grave à penicilina (Baddour e cols., 2005). A administração de um aminoglicosídeo coadjuvante não é mais recomendada a menos que haja uma valva protética. A vancomicina é uma alternativa eficaz para o tratamento de endocardite causada por estreptococos do grupo *viridans* em pacientes alérgicos a penicilina. Em combinação com um aminoglicosídeo, pode ser usada para endocardite enterocócica em pacientes com alergia séria à penicilina ou em caso de microrganismos isolados que não são sensíveis a penicilinas.

A vancomicina é comumente usada para o tratamento de infecções por cateter vascular provocadas por microrganismos gram-positivos, como estafilococos, estreptococos do grupo *viridans*, *Corynebacterium* spp. e *Bacillus* spp. Em situações nas quais a remoção do cateter não é desejada, o tratamento coadjuvante com vancomicina como uma “trava antibiótica” pode ajudar a poupar o cateter. Nesse procedimento, uma solução concentrada de vancomicina é instilada no interior do cateter e deixada permanecer por períodos variáveis de tempo em que o cateter não estiver em uso (Carratala, 2002).

Outras infecções. A vancomicina pode ser administrada por via oral a pacientes com colite pseudomembranosa causada por *C. difficile* e pode ter maior eficácia do que o metronidazol em pacientes com doença grave. A dose para adultos é de 125-250 mg a cada 6 h; a dose diária total para crianças é de 40 mg/kg, administrada em 3 ou 4 doses fracionadas. Cápsulas comercialmente disponíveis podem ser usadas para este propósito, ou a formulação intravenosa pode ser administrada por via oral com ou sem combinação com uma solução oral mais palatável.

A dose-padrão de teicoplanina em adultos é de 3-6 mg/kg/dia, com possíveis doses mais elevadas para tratamento de infecções

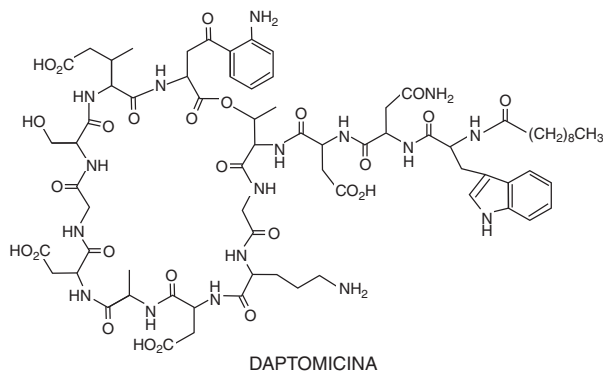
estafilocócicas graves. A administração de uma única dose diária é possível para o tratamento da maioria das infecções por causa da meia-vida de eliminação sérica prolongada. Como ocorre com a vancomicina, as doses de teicoplanina devem ser ajustadas em pacientes com insuficiência renal. No caso de pacientes funcionalmente anéfricos, a administração de uma única dose semanal foi apropriada, mas as concentrações séricas do fármaco devem ser monitoradas para determinar se a faixa terapêutica foi mantida (p. ex., concentração total de 15-20 µg/mL). A teicoplanina oral foi também estudada para tratamento de doenças causadas por *C. difficile*, na dose de 100 mg 2 vezes/dia.

Efeitos adversos. Entre as reações de hipersensibilidade produzidas pela vancomicina e pela teicoplanina estão exantemas cutâneos maculares e anafilaxia. Flebite e dor no local de injeção intravenosa são relativamente incomuns. Calafrios, exantema e febre podem ocorrer. A infusão intravenosa rápida de vancomicina pode causar reações exantemáticas e urticariformes, rubor taquicardia e hipotensão. O rubor extremo que pode ocorrer é às vezes denominado síndrome do “pescoço vermelho” ou do “homem vermelho”. Não se trata de uma reação alérgica, mas de um efeito tóxico da vancomicina sobre os mastócitos, que os induz a liberar histamina. Esta reação geralmente não é observada com teicoplanina.

Comprometimento auditivo, algumas vezes permanente, pode seguir-se ao uso de vancomicina ou teicoplanina. Ototoxicidade está associada a concentrações excessivamente elevadas desses fármacos no plasma (60-100 µg/mL de vancomicina). Nefrotoxicidade, anteriormente muito problemática em consequência das impurezas presentes nas primeiras formulações de vancomicina, tornou-se menos comum com as formulações modernas em doses-padrões. Entretanto, foi demonstrado que os regimes posológicos mais agressivos defendidos recentemente aumentam o risco de nefrotoxicidade. Em um estudo observacional recente, ocorreu nefrotoxicidade em 33% dos pacientes com concentrações totais iniciais de vancomicina de mais de 20 µg/mL, em comparação com 5% entre pacientes com concentrações totais de menos de 10 µg/mL (Lodise e cols., 2009). Por conseguinte, dosificar e monitorar cuidadosamente a vancomicina constituem medidas necessárias para equilibrar os riscos e benefícios. Além disso, deve-se ter cautela quando fármacos ototóxicos ou nefrotóxicos, como aminoglicosídeos, são administrados simultaneamente com vancomicina.

LIPOPEPTÍDEOS (DAPTOMICINA)

A daptomicina é um antibiótico lipopeptídico cíclico derivado do *Streptomyces roseosporus*. O desenvolvimento clínico da daptomicina, descoberta mais de 25 anos atrás, foi retomado em resposta à necessidade crescente de antibióticos bactericidas eficazes contra as bactérias gram-positivas resistentes à vancomicina (Carpenter e Chambers, 2004; Eisenstein e Tally, 2006).



Atividade antimicrobiana. A daptomicina é um antibiótico bactericida seletivamente ativo contra bactérias gram-positivas aeróbicas, facultativas e anaeróbicas (Quadro 55-2) (Jevitt e cols., 2003; Streit e cols., 2004). O ponto divisorio de sensibilidade da CIM para estafilococos e estreptococos é $\leq 1 \mu\text{g/mL}$; para os enterococos, é $\leq 4 \mu\text{g/mL}$. A daptomicina pode ser ativa contra cepas resistentes à vancomicina, embora as CIMs tendam a ser mais altas para esses microrganismos do que para as cepas sensíveis à vancomicina. As CIM para *Corynebacterium* spp., *Peptostreptococcus*, propionibactérias e *Clostridium perfringens* são $\leq 0,5\text{-}1 \mu\text{g/mL}$ (Goldstein e cols., 2004). As espécies de *Actinomyces* são inibidas dentro da faixa de concentração de $4\text{-}32 \mu\text{g/mL}$. A atividade da daptomicina *in vitro* depende do Ca^{2+} , e devem-se efetuar testes de CIM em meio contendo 50 mg/L de cálcio.

Mecanismos de ação e resistência à daptomicina. A daptomicina liga-se às membranas bacterianas, resultando em despolarização, perda do potencial de membrana e morte celular. Possui atividade bactericida que depende da concentração. Durante ensaios clínicos iniciais para tratamento de infecções cutâneas de tecidos moles, raramente foi observada resistência. Subsequentemente, durante uso clínico, foi relatado surgimento de resistência à daptomicina no decorrer de terapia, mais comumente no transcurso de tratamento de infecções de localização profunda (p. ex., osteomielite, endocardite, infecções de materiais de prótese). Em um estudo de vancomicina para bacteriemia estafilocócica e endocardite localizada no lado direito, aumentos na CIM da daptomicina associados a insucesso no tratamento microbiológico foram observados em 6 de 120 pacientes (5%) (Fowler e cols., 2006). Os mecanismos de resistência à daptomicina não foram caracterizados completamente, embora alterações genéticas no gene *mprF* (que regula alterações na membrana celular) correlacionadas com resistência à daptomicina tenham sido descritas (Yang e cols., 2009). Estafilococos com sensibilidade diminuída à vancomicina têm CIM para daptomicina mais elevadas do que cepas totalmente sensíveis (Jevitt e cols., 2003).

Absorção, destino e excreção. A daptomicina é pouco absorvida por via oral e só deve ser administrada por via intravenosa. A toxicidade direta para o músculo impede a sua injeção intramuscular. A concentração sérica máxima no estado de equilíbrio dinâmico após a administração intravenosa de 4 mg/kg a voluntários saudáveis é de aproximadamente $58 \mu\text{g/mL}$. A daptomicina exibe uma farmacocinética linear em doses de até 8 mg/kg . Liga-se reversivelmente à albumina, e a ligação às proteínas atinge 92%. A meia-vida sérica é de 8-9 h nos indivíduos normais, permitindo a administração de uma dose única ao dia. Embora penetre adequadamente no pulmão, o fármaco é inativado pelo surfactante pulmonar (Silverman e cols., 2005). Aproximadamente 80% da dose administrada é recuperada na urina; uma pequena quantidade é excretada nas fezes. É necessário efetuar um ajuste da dose quando a depuração da creatinina é $< 30 \text{ mL/min}$; o ajuste é efetuado com a administração da dose recomendada a cada 48 h. Para pacientes submetidos à hemodiálise, a dose deve ser administrada imediatamente após a diálise.

Usos terapêutico e posologia. A daptomicina está indicada para o tratamento de infecções complicadas da pele e de tecidos moles (na dose de 4 mg/kg/dia) e bacteriemia complicada e endocardite localizada no lado direito (na dose de 6 mg/kg/dia) (Carpenter e Chambers, 2004). Sua eficácia é comparável à da vancomicina ou das penicilinas semissintéticas. Doses elevadas (até $10\text{-}12 \text{ mg/kg/dia}$) parecem ser bem toleradas e podem ser incorporadas em recomendações futuras (Figuerola e cols., 2009). A daptomicina foi inferior quando comparada com outros fármacos no tratamento da

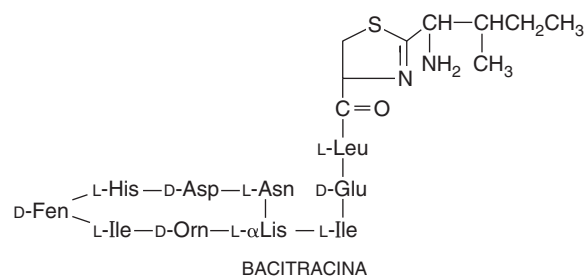
pneumonia adquirida na comunidade, provavelmente por causa de sua inativação no surfactante pulmonar, e não deve ser usada para tal indicação (Pertel e cols., 2008).

Efeitos adversos. A principal toxicidade da daptomicina consiste em lesão do sistema musculoesquelético. Em seres humanos, podem ocorrer elevações da creatinocinase; isso não exige a interrupção do fármaco, a não ser que haja achados de miopatia inexplicada. Raramente, foi relatada a ocorrência de rabdomiólise. Em estudos clínicos de fase I e de fase II, alguns pacientes apresentaram evidências de possível neuropatia, embora isso não tenha sido observado em estudos de fase III.

Interações medicamentosas. A daptomicina não inibe nem induz CYP, e não há interações importantes entre fármacos. Todavia, recomenda-se cautela quando se administrar daptomicina juntamente com aminoglicosídeos ou estatinas, por causa dos possíveis riscos de nefrotoxicidade e miopatia, respectivamente.

BACITRACINA

A bacitracina é um antibiótico produzido pela cepa Tracy-I de *Bacillus subtilis*. As bacitracinas são um grupo de antibióticos polipeptídicos; múltiplos componentes têm sido demonstrados nos produtos comerciais. O principal constituinte é a bacitracina A; sua provável fórmula estrutural é:



Uma unidade do antibiótico é equivalente a $26 \mu\text{g}$ do padrão USP.

Atividade antimicrobiana, mecanismo de ação e resistência a bacitracina. A bacitracina inibe a síntese da parede celular bacteriana. Diversos cocos e bacilos gram-positivos, *Neisseria*, *H. influenzae* e *Treponema pallidum* são sensíveis a $\leq 0,1$ unidade de bacitracina por mililitro. O *Actinomyces* e o *Fusobacterium* são inibidos por concentrações de $0,5\text{-}5$ unidades/mL. As *Enterobacteriaceae*, o *Pseudomonas*, as espécies de *Candida* e *Nocardia* são resistentes ao fármaco.

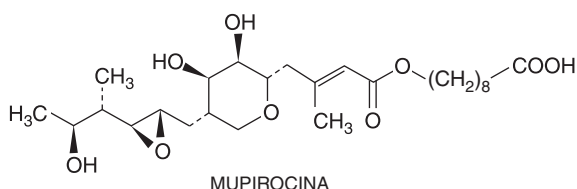
Usos terapêuticos e posologia. Embora a bacitracina tenha sido anteriormente utilizada por via parenteral, seu uso atual limita-se à aplicação tópica em razão da toxicidade decorrente de administração intravenosa. A bacitracina está disponível em pomadas oftálmicas e dermatológicas. O antibiótico também encontra-se disponível na forma de pó para os compostos extemporâneos de soluções tópicas. As pomadas são aplicadas diretamente à superfície afetada, uma ou mais vezes ao dia. Dispõe-se de diversas preparações tópicas de bacitracina, às quais são adicionadas neomicina ou polimixina ou ambas, e algumas contêm três antibióticos mais hidrocortisona.

A bacitracina tópica isolada ou em combinação com outros agentes antimicrobianos não tem valor comprovado no tratamento de furunculose, piodermite, carbúnculo, impetigo e abscessos superficiais e profundos. Para as infecções abertas, como o eczema infectado e as úlceras dérmicas infectadas, a aplicação tópica do antibiótico pode auxiliar na erradicação das bactérias sensíveis. Ao contrário de vários outros antibióticos de uso tópico, a bacitracina raramente provoca hipersensibilidade. A conjuntivite supurativa e a úlcera de córnea infectada respondem de modo satisfatório à sua aplicação tópica, quando essas infecções são causadas por bactérias sensíveis. A bacitracina tem sido utilizada com sucesso limitado na erradicação do estado de portador nasal de estafilococos. A bacitracina oral tem sido utilizada com algum sucesso no tratamento da diarreia associada a antibióticos causada por *C. difficile*. É utilizada por neurocirurgiões para irrigar as meninges no intraoperatório, como alternativa à vancomicina. Não tem nenhuma toxicidade direta sobre os neurônios.

Efeitos adversos. O uso parenteral desse antibiótico resulta em nefrotoxicidade grave. A sua aplicação tópica raramente provoca reações de hipersensibilidade.

MUPIROCINA

A mupirocina deriva de um produto de fermentação do *Pseudomonas fluorescens*. É utilizada apenas na forma tópica.



Atividade antimicrobiana. A mupirocina mostra-se ativa contra inúmeras bactérias gram-positivas e determinadas bactérias gram-negativas. Possui boa atividade, com CIM ≤ 1 $\mu\text{g/mL}$ contra *Streptococcus pyogenes* e contra cepas de *S. aureus* tanto sensíveis quanto resistentes à meticilina. É bactericida nas concentrações alcançadas com a sua aplicação tópica.

Mecanismo de ação e resistência à mupirocina. A mupirocina inibe a síntese de proteínas bacterianas através de sua ligação reversível à isoleucil RNA de transferência sintetase, inibindo-a. Não existe nenhuma resistência cruzada com outras classes de antibióticos. A resistência de baixo nível, que não é clinicamente significativa, deve-se a mutações no gene do hospedeiro que codifica a isoleucil RNA de transferência sintetase ou a uma cópia cromossômica adicional de um gene, que codifica uma isoleucil RNA de transferência sintetase modificada (Ramsey e cols., 1996; Udo e cols., 2001). A resistência de alto nível (CIM > 1 mg/mL) é mediada por um plasmídeo ou por uma cópia cromossômica do *mupA*, que codifica uma sintetase de “transposição” que se liga apenas fracamente à mupirocina (Udo e cols., 2001).

Absorção, destino e excreção. A absorção sistêmica através da pele intacta ou de lesões cutâneas é mínima. Qualquer mupirocina que possa ser absorvida é rapidamente metabolizada a ácido mônico inativo.

Usos terapêuticos e posologia. A mupirocina está disponível na forma de creme a 2% e pomada a 2% para uso dermatológico, bem como na forma de pomada a 2% para uso intranasal. As preparações

dermatológicas estão indicadas para o tratamento de lesões cutâneas traumáticas e do impetigo secundariamente infectado por *S. aureus* ou *S. pyogenes*.

A pomada de aplicação nasal foi aprovada para erradicação do estado de portador nasal de *S. aureus*. A mupirocina mostra-se altamente eficaz na erradicação do estado de portador do *S. aureus* (Laupland e Conly, 2003). Como a ocorrência de infecção é frequentemente precedida de colonização por *S. aureus*, a erradicação do estado de portador pela aplicação intranasal de mupirocina pode reduzir o risco de infecção posterior. Entretanto, dois estudos clínicos não conseguiram demonstrar que a profilaxia com mupirocina reduz as infecções hospitalares por *S. aureus* (Kalmeyer e cols., 2002; Wertheim e cols., 2004). Um terceiro estudo de grande porte constatou que os portadores nasais de *S. aureus* apresentavam menos infecções hospitalares por *S. aureus* em qualquer local do corpo, mas não conseguiu demonstrar uma redução das infecções do local cirúrgico por *S. aureus*, o principal ponto de avaliação final do estudo (Perl e cols., 2002). As evidências acumuladas indicam que os pacientes que podem beneficiar-se da profilaxia com mupirocina são aqueles com colonização nasal comprovada por *S. aureus* e fatores de risco para infecções distantes, ou história de infecções da pele ou dos tecidos moles. As populações de pacientes internados em geral e os indivíduos que carecem de fatores de risco específicos para a infecção por *S. aureus* não tendem a beneficiar-se da profilaxia com mupirocina.

Efeitos adversos. A mupirocina pode causar irritação e sensibilização no local de aplicação. Deve-se evitar o contato com os olhos, visto que o fármaco provoca lacrimejamento, queimação e irritação, cuja resolução pode levar vários dias. As reações sistêmicas à mupirocina ocorrem raramente ou nunca. O polietilenoglicol presente na pomada pode ser absorvido pela pele lesada. Deve-se evitar a aplicação da pomada a grandes áreas de superfície em pacientes com insuficiência renal moderada a grave, a fim de impedir o acúmulo do polietilenoglicol.

RESUMO CLÍNICO

A doxiciclina, o membro mais importante das tetraciclina, é um fármaco de escolha para doenças sexualmente transmitidas, riquetsioses, peste, brucelose, tularemia e infecções por espiroquetas. É também um importante agente para tratamento de infecções do trato respiratório, em virtude de sua atividade contra *S. pneumoniae*, *Haemophilus* spp. e patógenos da pneumonia atípica, bem como no tratamento de infecções da pele e de tecidos moles causadas por cepas de *S. aureus* resistentes à meticilina na comunidade, contra as quais a minociclina também é particularmente ativa. As glicilciclina, dando início com a tigeciclina, recuperaram muito da atividade das tetraciclina contra bactérias que se tornaram refratárias a tetraciclina de primeira e segunda geração, incluindo microrganismos gram-negativos aeróbicos e anaeróbicos bem como microrganismos gram-positivos resistentes.

Os macrolídeos e os cetolídeos são úteis no tratamento das infecções do trato respiratório causadas por patógenos comuns de pneumonia adquirida na comunidade, incluindo *S. pneumoniae*, *Haemophilus* spp., *Chlamydia*, micoplasmas e *Legionella*. Em geral, são bem tolerados, apresentam biodisponibilidade por via oral e, à

exceção da eritromicina, são eficazes quando administrados 1 ou 2 vezes/dia. Todos eles, exceto a azitromicina, apresentam importantes interações medicamentosas, em virtude de sua capacidade de inibir as CYP hepáticas.

O cloranfenicol é raramente utilizado nos EUA e na Europa, visto que pode causar toxicidade irreversível da medula óssea, já que fármacos menos tóxicos estão disponíveis facilmente. Todavia, continua sendo um importante antibiótico nos países em desenvolvimento, por ser de baixo custo e altamente eficaz contra uma ampla variedade de infecções.

A espectinomicina está apenas indicada para o tratamento da infecção gonocócica, quando não é possível utilizar um β -lactâmico ou uma fluoroquinolona. A clindamicina tem excelente atividade contra cocos gram-positivos, porém é utilizada principalmente no tratamento das infecções por anaeróbios. A vancomicina, a daptomicina, a quinupristina/dalfopristina e a linezolida estão indicadas para o tratamento das infecções por microrganismos gram-positivos causadas por patógenos resistentes a fármacos como pneumococos resistentes à penicilina e estafilococos resistentes à meticilina. A quinupristina/dalfopristina e a linezolida estão indicadas para o tratamento das infecções causadas por *E. faecium* resistente à vancomicina. Esses fármacos, juntamente com a daptomicina, também são ativos contra cepas de *S. aureus* insensíveis à vancomicina, embora estudos clínicos não tenham estabelecido com clareza e atualizado sua eficácia clínica.

As polimixinas, a bacitracina e a mupirocina são úteis para o tratamento tópico de infecções cutâneas discretas. A colistina (polimixina E) pode ser administrada por via sistêmica e é ativa contra bactérias gram-negativas resistentes a fármacos, incluindo *Pseudomonas*, *Stenotrophomonas* e *Acinetobacter*. Em virtude de sua toxicidade significativa, trata-se de um agente utilizado como último recurso. A mupirocina é eficaz na erradicação de colonização nasal por *S. aureus*.

BIBLIOGRAFIA

- Arias CA, Courvalin P, Reynolds PE. vanC cluster of vancomycin-resistant *Enterococcus gallinarum* BM4174. *Antimicrob Agents Chemother*, **2000**, 44:1660–1666.
- Bace A, Zrnica T, Begovac J, et al. Short-term treatment of pertussis with azithromycin in infants and young children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, **1999**, 18:296–298.
- Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis: Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation*, **2005**, 111: e394–434.
- Bergallo C, Jasovich A, Teglia O, et al. Safety and efficacy of intravenous tigecycline in treatment of community-acquired pneumonia: Results from a double-blind randomized phase 3 comparison study with levofloxacin. *Diagn Microbiol Infect Disease*, **2009**, 63:52–61.
- Biavasco F, Vignaroli C, Lupidi R, et al. In vitro antibacterial activity of LY333328, a new semisynthetic glycopeptide. *Antimicrob Agents Chemother*, **1997**, 41:2165–2172.
- Bowler WA, Hostettler C, Samuelson D, et al. Gastrointestinal side effects of intravenous erythromycin: Incidence and reduction with prolonged infusion time and glycylpyrrolate pretreatment. *Am J Med*, **1992**, 92:249–253.
- Bozdogan B, Berrezouga L, Kuo MS, et al. A new resistance gene, linB, conferring resistance to lincosamides by nucleotidylation in *Enterococcus faecium* HM1025. *Antimicrob Agents Chemother*, **1999**, 43:925–929.
- Bozdogan B, Leclercq R. Effects of genes encoding resistance to streptogramins A and B on the activity of quinupristin-dalfopristin against *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother*, **1999**, 43:2720–2725.
- Brinker AD, Wassel RT, Lyndly J, et al. Telithromycin-associated hepatotoxicity: Clinical spectrum and causality assessment of 42 cases. *Hepatology*, **2009**, 49: 250–257.
- Carpenter CF, Chambers HF. Daptomycin: Another novel agent for treating infections due to drug-resistant gram-positive pathogens. *Clin Infect Dis*, **2004**, 38:994–1000.
- Carratala J. The antibiotic-lock technique for therapy of ‘highly needed’ infected catheters. *Clin Microbiol Infect*, **2002**, 8:282–289.
- Cenizal MJ, Skiest D, Luber S, et al. Prospective randomized trial of empiric therapy with trimethoprim-sulfamethoxazole or doxycycline for outpatient skin and soft tissue infections in an area of high prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*, **2007**, 51:2628–2630.
- Centers for Disease Control and Prevention. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*—New York. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, **2004**, 53:322–323.
- Clark NC, Olsvik O, Swenson JM, et al. Detection of a streptomycin/spectinomycin adenyltransferase gene (aadA) in *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother*, **1999**, 43:157–160.
- Clemett D, Markham A. Linezolid. *Drugs*, **2000**, 59:815–827; discussion 828.
- Climo MW, Patron RL, Archer GL. Combinations of vancomycin and β -lactams are synergistic against staphylococci with reduced susceptibilities to vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother*, **1999**, 43:1747–1753.
- Critchley IA, Blosser-Middleton RS, Jones ME, et al. Baseline study to determine in vitro activities of daptomycin against gram-positive pathogens isolated in the United States in 2000–2001. *Antimicrob Agents Chemother*, **2003**, 47:1689–1693.
- DePestel DD, Peloquin CA, Carver PL. Peritoneal dialysis fluid concentrations of linezolid in the treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* peritonitis. *Pharmacotherapy*, **2003**, 23:1322–1326.
- Diekema DI, Jones RN. Oxazolidinones: A review. *Drugs*, **2000**, 59:7–16.
- Eisenstein BI, Tally FP. The new and continuing epidemics of drug-resistant *Staphylococcus aureus*: Daptomycin as a case study in antibiotic development. Goodman & Gilman Online. December 2006. <http://www.accessmedicine.com/updates.aspx?resourceID=58>. Accessed December 19, 2009.
- Ellis J, Oyston PC, Green M, Titball RW. Tularemia. *Clin Microbiol Rev*, **2002**, 15:631–646.
- Fagon J, Patrick H, Haas DW, et al. Treatment of gram-positive nosocomial pneumonia. Prospective randomized comparison of quinupristin/dalfopristin versus vancomycin. Nosocomial Pneumonia Group. *Am J Respir Crit Care Med*, **2000**, 161: 753–762.
- Falagas ME, Manta KG, Ntziora F, Vardakas KZ. Linezolid for the treatment of patients with endocarditis: A systematic review

- of the published evidence. *J Antimicrob Chemother*, **2006**, 58:273–280.
- Figueroa DA, Mangini E, Amodio-Groton M, *et al.* Safety of high-dose intravenous daptomycin treatment: Three-year cumulative experience in a clinical program. *Clin Infect Dis*, **2009**, 49:177–180.
- Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR, *et al.* Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med*, **2006**, 355:653–665.
- Frymoyer A, Hersh AL, Benet LZ, Guglielmo BJ. Current recommended dosing of vancomycin for children with invasive methicillin-resistant *staphylococcus aureus* infections is inadequate. *Pediatr Infect Dis*, **2009**, 28:398–402.
- Fuller DG, Duke T, Shann R, Curtis N. Antibiotic treatment for bacterial meningitis in children in developing countries. *Ann Trop Paediatr*, **2003**, 23:233–253.
- Gales AC, Sader HS, Fritsche TR. Tigecycline activity tested against 11808 bacterial pathogens recently collected from US medical centers. *Diagn Microbiol Infect Dis*, **2008**, 60:421–427.
- Garey KW, Amsden GW. Intravenous azithromycin. *Ann Pharmacother*, **1999**, 33:218–228.
- Garrett DO, Jochimsen E, Murfitt K, *et al.* The emergence of decreased susceptibility to vancomycin in *Staphylococcus epidermidis*. *Infect Control Hosp Epidemiol*, **1999**, 20:167–170.
- Gatti G, Malena M, Casazza R, *et al.* Penetration of clindamycin and its metabolite *N*-demethylclindamycin into cerebrospinal fluid following intravenous infusion of clindamycin phosphate in patients with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother*, **1998**, 42:3014–3017.
- Goldstein EJ, Citron DM, Merriam CV, *et al.* In vitro activities of the new semisynthetic glycopeptide telavancin (TD-6424), vancomycin, daptomycin, linezolid, and four comparator agents against anaerobic gram-positive species and *Corynebacterium* spp. *Antimicrob Agents Chemother*, **2004**, 48:2149–2152.
- Halperin SA, Bortolussi R, Langley JM, *et al.* Seven days of erythromycin estolate is as effective as fourteen days for the treatment of *Bordetella pertussis* infections. *Pediatrics*, **1997**, 100:65–71.
- Hamel JC, Stapert D, Moerman JK, Ford CW. Linezolid, critical characteristics. *Infection*, **2000**, 28:60–64.
- Hedberg M, Nord CE. Antimicrobial susceptibility of *Bacteroides fragilis* group isolates in Europe. *Clin Microbiol Infect*, **2003**, 9:475–488.
- Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H, *et al.* Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. *Lancet*, **1997**, 350:1670–1673.
- Hoban DJ, Doern GV, Fluit AC, *et al.* Worldwide prevalence of antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997–1999. *Clin Infect Dis*, **2001**, 32:S81–S93.
- Howden BP, Ward PB, Charles PG, *et al.* Treatment outcomes for serious infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility. *Clin Infect Dis*, **2004**, 38:521–528.
- Jevitt LA, Smith AJ, Williams PP, *et al.* In vitro activities of Daptomycin, Linezolid, and Quinupristin-Dalfopristin against a challenge panel of *Staphylococci* and *Enterococci*, including vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Microb Drug Resist*, **2003**, 9:389–393.
- Kalmeijer MD, Coertjens H, van Nieuwland-Bollen PM, *et al.* Surgical site infections in orthopedic surgery: The effect of mupirocin nasal ointment in a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Clin Infect Dis*, **2002**, 35:353–358.
- Kovacs JA, Masur H. Prophylaxis against opportunistic infections in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*, **2000**, 342:1416–1429.
- Laupland KB, Conly JM. Treatment of *Staphylococcus aureus* colonization and prophylaxis for infection with topical intranasal mupirocin: An evidence-based review. *Clin Infect Dis*, **2003**, 37:933–938.
- Levison ME, Mangura CT, Lorber B, *et al.* Clindamycin compared with penicillin for the treatment of anaerobic lung abscess. *Ann Intern Med*, **1983**, 98:466–471.
- Lewis JS, Jorgensen JH. Inducible clindamycin resistance in *Staphylococci*: Should clinicians and microbiologists be concerned? *Clin Infect Dis*, **2005**, 40:280–285.
- Lina G, Quaglia A, Reverdy ME, *et al.* Distribution of genes encoding resistance to macrolides, lincosamides, and streptogramins among *staphylococci*. *Antimicrob Agents Chemother*, **1999**, 43:1062–1066.
- Linden PK, Kusne S, Coley K, *et al.* Use of parenteral colistin for the treatment of serious infection due to antimicrobial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis*, **2003**, 37:154–160.
- Lodise TP, Patel N, Lomaestro BM, *et al.* Relationship between initial vancomycin concentration-time profile and nephrotoxicity in hospitalized patients. *Clin Infect Dis*, **2009**, 49:507–514.
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, *et al.* Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*, **2007**, 44(suppl): S27–S72.
- Masters EJ, Olson GS, Weiner SJ, *et al.* Rocky Mountain spotted fever: A clinician's dilemma. *Arch Intern Med*, **2003**, 163:769–774.
- Moellering RC, Linden PK, Reinhardt J, *et al.* The efficacy and safety of quinupristin/dalfopristin for the treatment of infections caused by vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *J Antimicrob Chemother*, **1999**, 44:251–261.
- Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Clin Pharmacokinet*, **2004**, 43:925–942.
- Moore MR, Perdreau-Remington F, Chambers HF, *et al.* Vancomycin treatment failure associated with heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a patient with endocarditis and in the rabbit model of endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother*, **2003**, 47:1262–1266.
- Nakajima Y. Mechanisms of bacterial resistance to macrolide antibiotics. *J Infect Chemother*, **1999**, 5:61–74.
- Narita M, Tsuji BT, Yu VL. Linezolid-associated peripheral and optic neuropathy, lactic acidosis, and serotonin syndrome. *Pharmacotherapy*, **2007**, 27:1189–1197.
- Nichols RL, Graham DR, Barriere SL, *et al.* Treatment of hospitalized patients with complicated gram-positive skin and skin structure infections: Two randomized, multicenter studies of quinupristin/dalfopristin versus cefazolin, oxacillin or vancomycin. Synercid Skin and Skin Structure Infection Group. *J Antimicrob Chemother*, **1999**, 44:263–273.
- Nilius AM, Ma Z. Ketolides: The future of the macrolides? *Curr Opin Pharmacol*, **2002**, 2:493–500.
- Oliva ME, Rekha A, Yellin A, *et al.* A multicenter trial of the efficacy and safety of tigecycline versus imipenem/cilastatin in patients with complicated intra-abdominal infections. *BMC Infect Dis*, **2005**, 5:88.
- Parry CM. Antimicrobial drug resistance in *Salmonella enterica*. *Curr Opin Infect Dis*, **2003**, 16:467–472.
- Periti P, Mazzei T, Mini E, Novelli A. Pharmacokinetic drug interactions of macrolides. *Clin Pharmacokinet*, **1992**, 23:106–131.
- Perl TM, Cullen JJ, Wenzel RP, *et al.* Intranasal mupirocin to prevent postoperative *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med*, **2002**, 346:1871–1877.
- Pertel PE, Bernardo P, Fogarty C, *et al.* Effects of prior effective therapy on the efficacy of daptomycin and ceftriaxone for the treatment of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*, **2008**, 46:1142–1151.

- Petersen PJ, Jacobus NV, Weiss WJ, *et al.* In vitro and in vivo antibacterial activities of a novel glycylicycline, the 9-t-butylglycylamido derivative of minocycline (GAR-936). *Antimicrob Agents Chemother*, **1999**, 43:738–744.
- Peterson WL, Fendrick AM, Cave DR, *et al.* *Helicobacter pylori*-related disease: Guidelines for testing and treatment. *Arch Intern Med*, **2000**, 160:1285–1291.
- Quagliarello VJ, Scheld WM. Treatment of bacterial meningitis. *N Engl J Med*, **1997**, 336:708–716.
- Ramsey MA, Bradley SF, Kauffman CA, Morton TM. Identification of chromosomal location of mupA gene, encoding low-level mupirocin resistance in staphylococcal isolates. *Antimicrob Agents Chemother*, **1996**, 40:2820–2823.
- Rubinstein E, Cammarata S, Oliphant T, *et al.* Linezolid (PNU-100766) versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: a randomized, double-blind, multicenter study. *Clin Infect Dis*, **2001**, 32:402–412.
- Rybak MJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. *Clin Infect Dis*, **2006**, 42(suppl):S35–S39.
- Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschfer JC, *et al.* Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the Infectious Diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis*, **2009**, 49:325–327.
- San Gabriel P, Zhou J, Tabibi S, *et al.* Antimicrobial susceptibility and synergy studies of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates from patients with cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother*, **2004**, 48:168–171.
- Shi J, Montay G, Chapel S, *et al.* Pharmacokinetics and safety of the ketolide telithromycin in patients with renal impairment. *J Clin Pharmacol*, **2004**, 44:234–244.
- Sieradzki K, Tomasz A. Gradual alterations in cell wall structure and metabolism in vancomycin-resistant mutants of *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol*, **1999**, 181:7566–7570.
- Sieradzki K, Wu SW, Tomasz A. Inactivation of the methicillin resistance gene mecA in vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Microb Drug Resist*, **1999**, 5:253–237.
- Silverman JA, Mortin LI, Vanpraagh AD, *et al.* Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant: In vitro modeling and clinical impact. *J Infect Dis*, **2005**, 191:2149–2152.
- Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR, *et al.* Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. Glycopeptide-Intermediate *Staphylococcus aureus* Working Group. *N Engl J Med*, **1999**, 340:493–501.
- Soltani M, Beighton D, Philpott-Howard J, Woodford N. Mechanisms of resistance to quinupristin-dalfopristin among isolates of *Enterococcus faecium* from animals, raw meat, and hospital patients in Western Europe. *Antimicrob Agents Chemother*, **2000**, 44:433–436.
- Streit JM, Jones RN, Sader HS. Daptomycin activity and spectrum: a worldwide sample of 6737 clinical gram-positive organisms. *J Antimicrob Chemother*, **2004**, 53:669–674.
- Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, *et al.* Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis*, **2004**, 39:1267–1284.
- Udo EE, Jacob LE, Mathew B. Genetic analysis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* expressing high and low-level mupirocin resistance. *J Med Microbiol*, **2001**, 50:909–915.
- Villareal FJ, Griffin M, Owens J, *et al.* Early short-term treatment with doxycycline modulates post-infarction left ventricular remodeling. *Circulation*, **2003**, 108:1487–1492.
- Ward TT, Rimland D, Kauffman C, *et al.* Randomized, open-label trial of azithromycin plus ethambutol vs. clarithromycin plus ethambutol as therapy for *Mycobacterium avium* complex bacteremia in patients with human immunodeficiency virus infection. Veterans Affairs HIV Research Consortium. *Clin Infect Dis*, **1998**, 27:1278–1285.
- Wareham DW, Wilson P. Chloramphenicol in the 21st century. *Hosp Med*, **2002**, 63:157–161.
- Weigel LM, Clewell DB, Gill SR, *et al.* Genetic analysis of a high-level vancomycin-resistant isolate of *Staphylococcus aureus*. *Science*, **2003**, 302:1569–1571.
- Wertheim HF, Vos MC, Ott A, *et al.* Mupirocin prophylaxis against nosocomial *Staphylococcus aureus* infections in non-surgical patients: a randomized study. *Ann Intern Med*, **2004**, 140:419–425.
- Wilson P, Andrews JA, Charlesworth R, *et al.* Linezolid resistance in clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother*, **2003**, 51:186–188.
- Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, *et al.* Prevention of infective endocarditis: Guidelines from the American Heart Association: A guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *J Am Dent Assoc*, **2007**, 138:739–745, 747–760.
- Workowski KA, Berman SM. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR*, **2006**, 55(RR-11):1–94. Available at: www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5511a1.htm. Accessed December 16, 2009.
- Wunderink RG, Cammarata SK, Olliphant TH, *et al.* Continuation of a randomized, double-blind, multicenter study of linezolid versus vancomycin in the treatment of patients with nosocomial pneumonia. *Clin Ther*, **2003a**, 25:980–992.
- Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, *et al.* Linezolid vs. vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest*, **2003b**, 124:1789–1797.
- Yang S-J, Xiong YQ, Schrenzel J, *et al.* Regulation of mprF in daptomycin-nonsusceptible *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrob Agents Chemother*, **2009**, 53:2636–2637.

56

Capítulo

Quimioterapia da tuberculose, complexo *Mycobacterium avium* e hanseníase

Tawanda Gumbo

As micobactérias têm causado doenças épicas: a tuberculose (TB) e a hanseníase têm aterrorizado a humanidade desde a antiguidade. Embora o fardo da hanseníase tenha diminuído, a TB é ainda o agente infeccioso mais assassino de humanos. A infecção pelo *Mycobacterium avium-intracellulare* (ou complexo *Mycobacterium avium*, MAC) continua difícil de ser tratada.

O termo *Mycobacterium*, do grego “mycos”, se refere à aparência cerosa (de cera) das micobactérias, que é decorrente da composição de suas paredes celulares. Mais de 60% da parede celular são lipídeos, principalmente ácidos micólicos compostos de ácidos graxos com 2 ramificações 3-hidroxi com cadeias feitas de 76-90 átomos de carbono. Este extraordinário escudo impede que diversos compostos farmacológicos cheguem à membrana celular bacteriana ou ao citosol.

Uma segunda camada de defesa vem de uma abundância de bombas de efluxo na membrana celular. Estas proteínas de transporte bombeiam para fora agentes químicos potencialmente prejudiciais do citoplasma bacteriano de volta no espaço extracelular e são responsáveis pela resistência nativa das micobactérias aos vários antibióticos-padrões (Morris e cols., 2005). Como um exemplo, as permeases do cassete de ligação ao ATP (ABC) compreendem uma extensão de 2,5% do genoma do *Mycobacterium tuberculosis*.

Uma terceira barreira é a propensão de alguns bacilos a se esconder no interior das células do paciente, envolvendo-se dessa forma com uma barreira fisicoquímica extra que deverá ser atravessada pelos agentes antimicrobianos para que eles sejam eficazes.

As micobactérias são divididas em dois grupos, definidas pela sua taxa de crescimento sobre o Ágar. Uma lista dos organismos patogênicos de crescimento *rápido* e *lento* está mostrada no Quadro 56-1. Os organismos de crescimento rápido são visíveis a olho nu em sete dias; os de crescimento lento, só são visíveis mais tarde. Estes últimos tendem a ser suscetíveis aos antibióticos

especificamente desenvolvidos para as micobactérias, enquanto os primeiros também são suscetíveis aos antibióticos usados contra muitas outras bactérias. A farmacologia dos fármacos desenvolvidos contra os organismos de crescimento lento será discutida neste capítulo.

Os mecanismos de ação dos fármacos antimicobacterianos estão resumidos na Figura 56-1. Os mecanismos micobacterianos de resistência a estes fármacos estão resumidos na Figura 56-2. Os parâmetros farmacocinéticos são apresentados na Figura 48-1 e na Equação 48-1.

História. O primeiro fármaco de sucesso para o tratamento da TB foi o ácido para-aminosalicílico (PAS), desenvolvido por Lehman em 1943. Um sucesso mais dramático ocorreu quando Waskman e Schatz desenvolveram a estreptomicina. Esforços posteriores levaram ao desenvolvimento da tiacetazona por Domagk em 1946, da isoniazida pela Squibb, Hoffman La Roche e Bayer em 1952, da pirazinamida por Kushner e colaboradores em 1952 e das rifamicinas por Sensi e Margalith em 1957. O etambutol foi descoberto pelos Laboratórios Lederle em 1961. Como poderia ter sido antecipado, o uso de todos estes fármacos levou a problemas de resistência, eventos adversos e interações medicamentosas. Portanto, classes mais novas de agentes estão sendo desenvolvidas. O moxifloxacino, o PA-824 e o TMC-207 alcançaram testes clínicos avançados.

FÁRMACOS ANTIBACTERIANOS

Rifamicinas: rifampicina, rifapentina e rifabutina

A rifampicina, a rifapentina e a rifabutina são importantes para o tratamento das doenças micobacterianas.

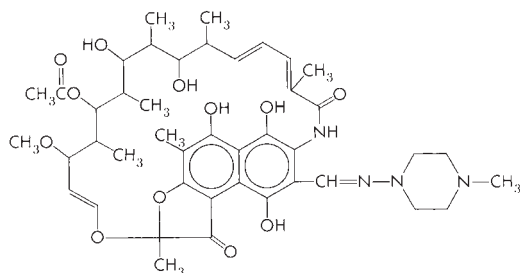
Química. As rifamicinas são antibióticos macrocíclicos caracterizados por um grupo naftol-hidroquinona cromofórico que é estendido

Quadro 56-1

Micobactérias patogênicas de crescimento rápido e lento (classificação de Runyon)**CRESCIMENTO LENTO****Runyon I: Fotocromógenos***Mycobacterium kansasii**Mycobacterium marinum***Runyon II: Escotocromógenos***Mycobacterium scrofulaceum**Mycobacterium szulgai**Mycobacterium goodii***Runyon III: Não cromógenos***Mycobacterium avium* complex*Mycobacterium haemophilum**Mycobacterium xenopi***CRESCIMENTO RÁPIDO****Runyon IV:**Complexo do *Mycobacterium fortuitum*Grupo do *Mycobacterium smegmatis*

Os organismos de crescimento lento tendem a ser suscetíveis a antibióticos especificamente desenvolvidos contra as Micobactérias; os de crescimento rápido tendem a ser suscetíveis a antibióticos também usados contra diversas outras bactérias.

por uma longa ponte alifática, com um grupo acetil no C25. A rifapentina e a rifabutina são derivados da rifampicina, cuja estrutura é a seguinte:



RIFAMPICINA

Mecanismo de ação. O mecanismo de ação das rifamicinas é exemplificado pela ação da rifampicina contra o *M. tuberculosis*. A rifampicina penetra nos bacilos de uma forma dependente da concentração, atingindo concentrações de equilíbrio em 15 min (Gumbo e cols., 2007a). A rifampicina se liga à subunidade β da RNA polimerase dependente de DNA (*rpoB*) para formar um complexo farmacoenzima estável. A ligação ao fármaco impede a formação da cadeia na síntese de RNA.

Atividade antibacteriana. A rifampicina inibe o crescimento da maioria das bactérias gram-positivas e de muitos microrganismos gram-negativos, como *Escherichia coli*, *Pseudomonas*, *Proteus* indol-positivo e indol-negativo e *Klebsiella*. A rifampicina mostra-se muito ativa contra *Staphylococcus aureus* e estafilococos coagulase-negativos. O fármaco também possui alta atividade contra *Neisseria*

meningitidis e *Haemophilus influenzae*. A rifampicina inibe o crescimento de espécies de *Legionella* em cultura de células e em animais de laboratório.

A rifampicina inibe o crescimento de vários isolados clínicos de *M. tuberculosis in vitro* em concentrações de 0,06-0,25 mg/L (Heifets, 1991). A rifampicina também é bactericida contra o *M. leprae*. O *M. kansasii* é inibido por 0,25-1 mg/L. A maioria das cepas de *Mycobacterium scrofulaceum*, *Mycobacterium intracellulare* e *M. avium* é suprimida por concentrações de 4 mg/L. O *Mycobacterium fortuitum* mostra-se altamente resistente ao fármaco. As concentrações inibitórias mínimas (MICs) de rifapentina são semelhantes às da rifampicina. A rifabutina inibe o crescimento da maioria dos isolados de MAC em concentrações que oscilam entre 0,25-1 mg/L. A rifabutina também inibe o crescimento de várias cepas de *M. tuberculosis* em concentrações $\leq 0,125$ mg/L e *in vitro* apresenta melhores MICs do que a rifampicina.

Resistência bacteriana. A prevalência dos isolados resistentes da rifampicina é de um em cada 10^7 - 10^8 bacilos. A resistência microbiana à rifampicina deve-se a uma alteração no alvo desse fármaco, a *rpoB*, com resistência em 86% dos casos decorrentes de mutações nos códons 526 e 531 do gene *rpoB* (Somoskovi e cols., 2001). A monorresistência à rifamicina ocorre em taxas mais elevadas quando pacientes com Aids e TB multicavitária são tratados com rifapentina ou rifabutina (Burman e cols., 2006a).

As mutações em genes envolvidos nos mecanismos de reparo do DNA comprometerão o reparo de múltiplos genes, o que poderá gerar cepas hipermutáveis (Capítulo 48). Isolados clínicos do genótipo de Beijing do *M. tuberculosis* têm sido associados às taxas mais elevadas de resistência simultânea à rifampicina e isoniazida, associadas às mutações nos genes de reparo *mut* e *ugt* (Nouvel e cols., 2006; Rad e cols., 2003). Mutantes indutíveis ou dependentes do ambiente parecem representar um fenômeno mais comum do que estes fenótipos mutantes estáveis (Warner e Mizrahi, 2006). Os antibióticos, agentes indutores de estresse metabólico e oxidativo endógeno levam à lesão do DNA, que induz *dnaE2*. A indução é associada à propensão de erro no reparo do DNA. Este fato leva a taxas mais elevadas de resistência à rifampicina (Boshoff e cols., 2003).

Absorção, distribuição e excreção. Após administração oral, as rifamicinas são absorvidas em graus variáveis (Quadro 56-2) (Burman e cols., 2001). O alimento reduz o C_{pmax} da rifampicina em um terço; uma refeição com alto teor de gordura aumenta a área sob a curva (AUC) da rifapentina em torno de 50%. A comida não produz efeito sobre a absorção de rifabutina. Portanto, a rifampicina deverá ser administrada com o estômago vazio, enquanto a rifapentina deverá ser ingerida juntamente com o alimento, quando possível.

As rifamicinas são metabolizadas pelas esterases B e colinesterases microsossomais que removem o grupo acetil da posição 25, originando as 25-O-desacetil-rifamicinas. A rifampicina também é metabolizada por hidrólise a 3-formil-rifampicina, enquanto a rifapentina é metabolizada a 3-formil-rifapentina e 3-formil-25-O-desacetil-rifapentina. A CYP3A representa uma via importante

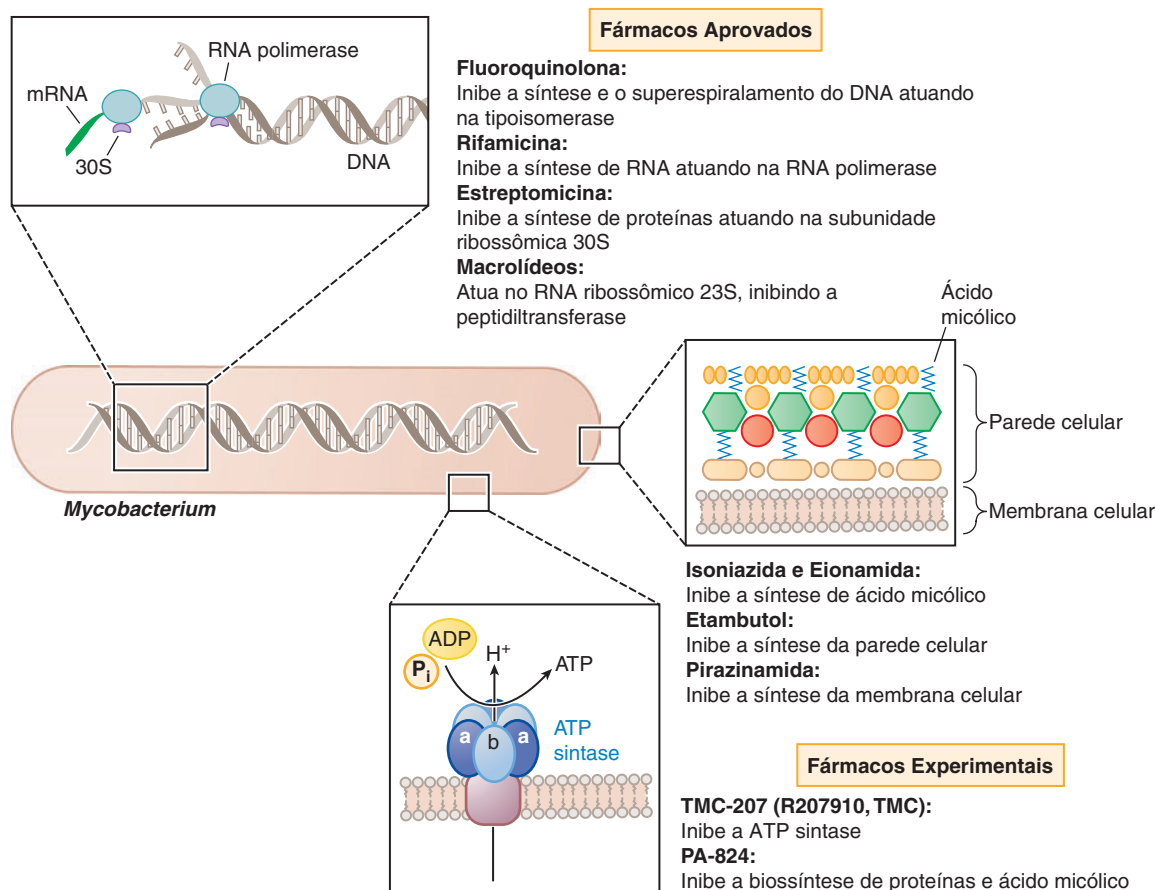


Figura 56-1 Mecanismos de ação de fármacos experimentais e autorizados usados na quimioterapia de infecções micobacterianas. Os sítios ativos dos fármacos aprovados para a quimioterapia de doenças micobacterianas são mostrados na parte superior da figura. A rifamicina é usada como termo genérico para diversos fármacos, dos quais o mais frequentemente utilizado é a rifampicina. Também estão incluídos dois fármacos experimentais atualmente sob investigação: TMC-207 e PA-824. A clofazimina, cujo modo de ação não é conhecido, foi omitida.

para a eliminação da rifabutina. Devido à autoindução, todas as três rifamicinas reduzem a sua própria área sob as curvas de concentração *versus* tempo (AUC) com a administração repetida (Quadro 56-3). Elas apresentam boa penetração em diversos tecidos, porém os níveis no SNC alcançam apenas ~ 5% dos observados no plasma, provavelmente devido à atividade da glicoproteína P. Os fármacos e os metabólitos são excretados pela bile e eliminados através das fezes, com a eliminação pela urina representando apenas um terço ou menos de metabólitos.

A farmacocinética (PK) da rifampicina na população é mais bem descrita utilizando-se um modelo de um componente com absorção do compartimento de trânsito (Wilkins e cols., 2008), usando os parâmetros PK no Quadro 56-2. As formulações de um único fármaco aumentam o tempo de trânsito médio durante a absorção em ~ 100% e a depuração sistêmica (DS) de 24%, em comparação com combinações de dose fixa de rifampicina e outros fármacos anti-TB. Portanto, a absorção de rifampicina será mais lenta, e o pico da concentração ($C_{pmáx}$) inferior, no caso de algumas formulações comparadas a outras (Wilkins e cols., 2008).

A farmacocinética da rifapentina é mais bem descrita utilizando-se um modelo aberto de um compartimento com absorção e eliminação de primeira ordem (Langdon e cols., 2005). Os parâmetros PK estão resumidos no Quadro 56-2. Entretanto, para cada aumento de 1 kg de peso acima de 50 kg, a DS aumenta de 0,05 L/hora e a V_d de 0,69 L. Dessa forma, $C_{pmáx}$ e AUC diminuem de acordo com o aumento do peso do paciente acima dos 50 kg.

A farmacocinética da rifabutina é mais bem descrita utilizando-se um modelo aberto de dois compartimentos com absorção e eliminação de primeira ordem. A disposição da rifabutina é biexponencial. As concentrações de rifabutina são substancialmente mais elevadas nos tecidos do que no plasma devido às suas propriedades lipofílicas, levando a volumes de distribuição aparentes muito altos (Quadro 56-2). A consequência é que os valores de $C_{pmáx}$ para a rifabutina são inferiores do que se poderia prever em comparação a outras rifamicinas. O volume do compartimento periférico diminui em 27% com a administração concomitante de azitromicina; o uso do tabaco eleva o volume em 39%.

Farmacocinética-farmacodinâmica. A atividade bactericida da rifampicina é mais bem exercida com uma alta relação AUC/MIC (Gumbo e cols., 2007a). Entretanto, a supressão da resistência e o efeito pós-antibiótico duradouro da rifampicina são mais bem exercidos por uma alta $C_{máx}$ /MIC. Portanto, o período de tempo que a concentração de rifampicina permanece acima de MIC é menos importante.

Estes resultados predizem que a meia-vida de uma rifamicina é menos importante na otimização da terapia e que, se o paciente puder tolerá-las, doses mais elevadas levarão a atividades bactericidas mais altas enquanto suprime a resistência. Em um estudo

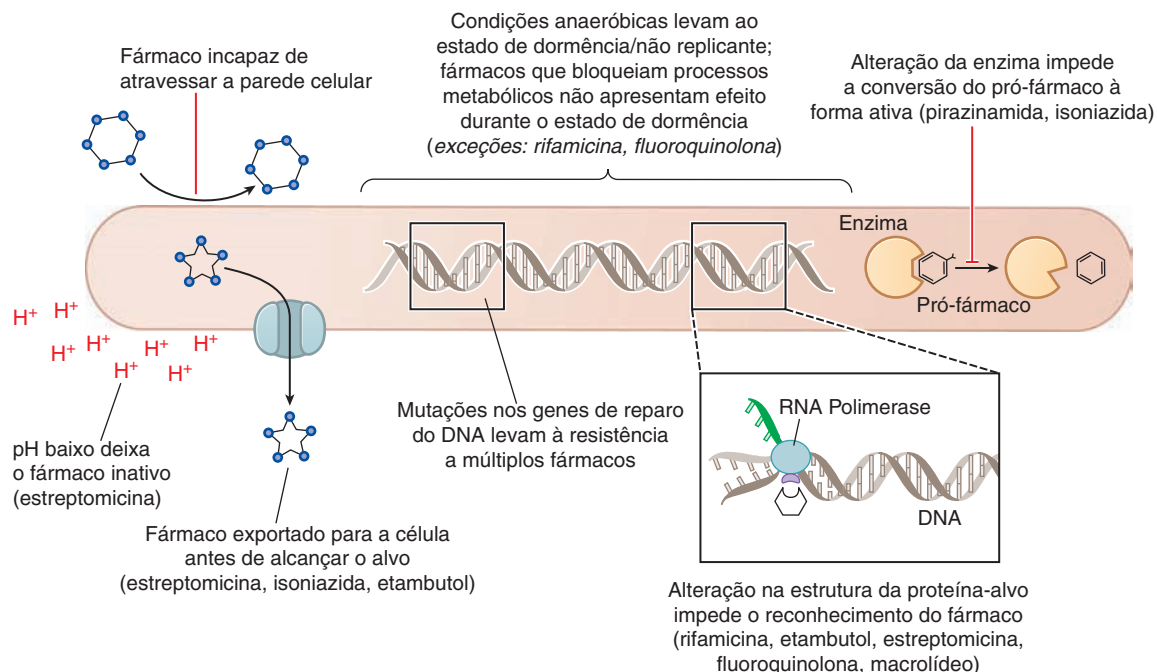


Figura 56-2 Mecanismos de resistência das micobactérias aos diferentes fármacos quimioterapêuticos. Estão mostrados os diversos mecanismos pelos quais as micobactérias resistem aos efeitos antibacterianos dos agentes quimioterapêuticos atualmente aprovados.

clínico recente, os pacientes de TB na África do Sul foram tratados com 20 mg/kg/dia de rifampicina por cinco dias e a taxa de bacilos na saliva diminuiu quando comparada àquela observada com doses de 3 mg/kg/dia, 6 mg/kg/dia e 12 mg/kg/dia (Diacon e cols., 2007). Ocorreu um aumento linear na taxa de morte, com um aumento de 2 vezes entre a dose de 600 mg e a dose de 1.200 mg. Atualmente, a eficácia de doses mais elevadas de rifapentina e rifampicina está sendo examinada em estudos clínicos.

Usos terapêuticos. A rifampicina para administração oral está disponível como fármaco isolado e como combinação em dose fixa com isoniazida (150 mg de isoniazida, 300 mg de rifampicina) ou com isoniazida e pirazinamida (50 mg de isoniazida, 120 mg de rifampicina e 300 mg de pirazinamida). Uma forma parenteral da rifampicina também se encontra disponível. A dose de rifampicina para o tratamento da tuberculose em adultos é de 600 mg/dia, 1 hora antes ou 2 h depois de uma refeição. As crianças devem receber uma dose de 10-20 mg/kg seguindo o mesmo esquema. A rifabutina é administrada em 5 mg/kg/dia e a rifapentina em 10 mg/kg 1 vez por semana.

A rifampicina também é útil para profilaxia da doença meningocócica e da meningite por *H. influenzae*. Para a prevenção da doença meningocócica, os adultos podem ser tratados com 600 mg, 2 vezes/dia, durante dois dias, ou com 600 mg/dia, durante quatro dias; as crianças com > 1 mês de idade devem receber 10-15 mg/kg, até uma dose máxima de 600 mg. Combinada com um antibiótico β -lactâmico ou vancomicina, a rifampicina poderá ser útil para o tratamento em casos selecionados de endocardite estafilocócica ou osteomielite, especialmente aquelas causadas por estafilococos

“tolerantes” à penicilina. A rifampicina também pode ser indicada para a erradicação do estado de portador nasal de estafilococos em pacientes com furunculose crônica.

Efeitos adversos. Em geral, a rifampicina é bem tolerada pelos pacientes. As doses habituais resultam em < 4% dos pacientes com TB desenvolvendo reações adversas significativas; as mais comuns consistem em exantema (0,8%), febre (0,5%) e náuseas e vômitos (1,5%). Raramente foram observados casos de hepatite e morte por insuficiência hepática em pacientes aos quais foram administrados outros agentes hepatotóxicos, além da rifampicina, ou que apresentavam doença hepática pré-existente. A presença de doença hepática crônica, alcoolismo e idade avançada parece aumentar a incidência de problemas hepáticos graves. Os distúrbios GI induziram a descontinuação ocasional do fármaco. Vários sintomas inespecíficos relacionados com o sistema nervoso também foram observados.

Reações de hipersensibilidade podem ser registradas. A hemólise, hemoglobinúria, hematúria, insuficiência renal e insuficiência renal aguda têm sido raramente observadas; estas condições também são consideradas como reações de hipersensibilidade. A rifampicina em altas doses não deve ser administrada em esquema de dosagem inferior a 2 vezes/semana, visto que esse esquema está associado ao desenvolvimento de uma síndrome semelhante à gripe, com febre, calafrios e mialgias em 20% dos pacientes assim tratados. A síndrome também pode incluir eosinofilia, nefrite intersticial, necrose tubular aguda, trombocitopenia, anemia hemolítica e choque. A proteinúria de cadeia leve também vem sendo documentada com o uso de rifampicina. A trombocitopenia, leucopenia transitória e anemia ocorreram durante a terapia. Como a teratogenicidade potencial da rifampicina não é conhecida, e sabe-se que o fármaco atravessa a placenta, é melhor evitar usá-lo durante a gravidez.

Em geral, a rifabutina é bem tolerada; as principais razões para a interrupção da terapia incluem: exantema (4%), intolerância gastrointestinal (3%) e neutropenia (2%) (Nightingale e cols., 1993).

Quadro 56-2

Parâmetros farmacocinéticos da população estimados para fármacos antimicobacterianos em pacientes adultos

	PARÂMETRO ESTIMADO		
	k_a (h^{-1})	DS (L/h)	V_d (L)
Fármacos de primeira linha			
Rifampicina	1,15	19	53
Rifapentina	0,6	2,03	37,8
Rifabutina	0,2	61	231/1,050 ^a
Pirazinamida	3,56	3,4	29,2
Isoniazida	2,3	22,1	35,2
Etambutol	0,7	1,3 ^b	6,0 ^b
Clofazimina	0,7	0,6/76,7	1,470
Dapsona	1,04	1,83	69,6
Agentes de segunda linha			
Etionamida	0,25	1,9 ^b	3,2 ^b
Ácido para-aminosalicílico	0,4	0,3 ^b	0,9 ^b
Cicloserina	1,9	0,4 ^b	0,5 ^b

^aVolume do compartimento central/volume do compartimento periférico. ^bExpresso por quilograma de peso corporal. k_a , constante de absorção (ver Capítulo 48); DS, depuração sistêmica; V_d , volume de distribuição.

Quadro 56-3

Parâmetros farmacocinéticos da rifampicina, rifabutina e rifapentina

	RIFABUTINA	RIFAMPICINA	RIFAPENTINA
Ligação à proteína (%)	71	85	97
Biodisponibilidade oral (%)	20	68	—
$T_{máx}$ (horas)	2,5-40	1,5-2,0	5,0-6,0
$C_{máx}$ total ($\mu g/mL$)	0,2-0,6	8-20	8-30
$C_{máx}$ fármaco livre ($\mu g/mL$)	0,1	1,5	0,5
Meia-vida (horas)	32-67	2-5	14-18
Penetração intracelular/extracelular	9	5	24-60
Autoindução (queda de AUC)	40%	38%	20%
Indução de CYP3A	Fraca	Pronunciada	Moderada
Substrato de CYP3A	Sim	Não	Não

AUC, área sob a curva.

A neutropenia ocorreu em 25% dos pacientes com infecção grave pelo HIV que receberam rifabutina. Ocorreram uveíte e artralgias em pacientes aos quais foram administradas doses de rifabutina > 450 mg/dia, em combinação com claritromicina ou fluconazol. É preciso avisar ao paciente sobre a necessidade de interromper o fármaco caso apareçam sintomas visuais (dor ou visão embaçada). A exemplo da rifampicina, a rifabutina produz coloração castanho-alaranjada na pele, urina, fezes, saliva, lágrimas e lentes de contato. Raramente ocorreram trombocitopenia, síndrome semelhante à gripe, hemólise, miosite, dor torácica e hepatite em pacientes tratados com rifabutina. Os efeitos colaterais específicos incluem polimialgia, pseudoicterícia e uveíte anterior.

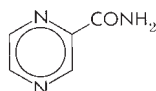
Overdose e rifamicinas. A overdose de rifampicina é rara e tem sido muito pouco estudada. As doses de até 12 g produziram concentrações séricas de rifampicina de 400 mg/L sem alteração na taxa de eliminação do soro. Os sintomas mais evidentes são a alteração da cor laranja da pele, fluidos e superfícies mucosas, originando o termo *síndrome do homem vermelho*. A overdose pode ser fatal; o tratamento consiste em medidas de apoio; não existem antídotos.

Interações medicamentosas. Como a rifampicina induz potencialmente as CYPs 1A2, 2C9, 2C19 e 3A4, a sua administração leva a uma diminuição da meia-vida de vários compostos, incluindo a

protease do HIV e os inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos, digitoxina, digoxina, quinidina, disopirâmida, mexiletina, tocinamida, cetoconazol, propranolol, metoprolol, clofibrato, verapamil, metadona, ciclosporina, corticosteroides, anticoagulantes cumarínicos, teofilina, barbituratos, contraceptivos orais, halotano, fluconazol e as sulfonilureias. Ela leva à falha terapêutica destes agentes, com consequências potencialmente catastróficas. Portanto, antes de iniciar um paciente em um regime com rifampicina, todas as suas medicações deverão ser examinadas à procura de interações potenciais. A rifabutina é um indutor de CYPs menos potente que a rifampicina, tanto em termos de potência quanto em quantidade de enzimas envolvidas; entretanto, a rifabutina induz enzimas microsomais hepáticas e diminui a meia-vida da zidovudina, prednisona, digitoxina, quinidina, cetoconazol, propranolol, fenitoína, sulfonilureias e varfarina. Ela apresenta menos efeito do que a rifampicina sobre os níveis séricos de indinavir e nelfinavir. Comparado com a rifabutina e com a rifampicina, os efeitos indutores de CYP da rifapentina são intermediários.

Pirazinamida

A pirazinamida é o análogo pirazínico sintético da nicotinamida. A pirazinamida também é conhecida como amida do ácido pirazinoico, pirazina carboxilamida e pirazinacarboxamida.



PIRAZINAMIDA

Mecanismo de ação. A pirazinamida é “ativada” por condições ácidas. Inicialmente, assumiu-se que estas condições ácidas sob as quais a pirazinamida atua estariam presentes no interior dos fagossomos do macrófago. Entretanto, a pirazinamida pode não ser eficaz no interior dos macrófagos; em vez disso, as condições ácidas para a sua ativação poderão estar nas margens das cavidades necróticas da TB, onde células inflamatórias produzem ácido láctico (Blumberg e cols., 2003).

A *Mycobacterium tuberculosis* nicotinamidase ou pirazinamidase desamina a pirazinamida, transformando-a em ácido pirazinoico (POA⁻), que é em seguida transportado para o meio extracelular por uma bomba de efluxo (Zhang e cols., 1999). Em um meio extracelular ácido, uma fração de POA⁻ é protonado a POAH, uma forma mais lipossolúvel que penetra no bacilo. O equilíbrio Henderson-Hasselbach (Capítulo 2) favorece progressivamente a formação de POAH e a sua homeostase através das membranas conforme o pH do meio extracelular cai até atingir o pK_a do ácido pirazinoico, 2,9, uma condição que também potencializa a morte do microrganismo (Zhang e cols., 2002). Embora o mecanismo real de morte microbiana ainda seja desconhecido, foram propostos três mecanismos (Zhang e cols., 2003; Zimhony e cols., 2000):

- Inibição do ácido graxo sintase tipo I levando à interferência na síntese do ácido micólico.
- Redução do pH intracelular.
- Interrupção do transporte de membrana por HPOA.

Atividade antibacteriana. A pirazinamida exibe atividade antimicrobiana *in vitro* apenas em pH ácido. Entre os valores de pH de 5,8-5,95, 80-90% dos isolados clínicos apresentam um MIC ≤ 100 mg/L (Salfinger e Heifets, 1988).

Mecanismos de resistência. O *M. tuberculosis* resistente à pirazinamida possui uma pirazinamidase com afinidade reduzida pela pirazinamida. Esta afinidade reduzida reduz a conversão da pirazinamida a POA. Foram encontradas mutações pontuais isoladas no gene *pncA* em até 70% dos isolados clínicos resistentes. Os mecanismos que contribuem para a resistência em 30% dos isolados clínicos resistentes é desconhecido.

Absorção, distribuição e excreção. A biodisponibilidade oral da pirazinamida é > 90%. A farmacocinética é mais bem descrita por um modelo de compartimento único. A absorção GI divide os pacientes em dois grupos: os absorvedores rápidos (56%), com uma taxa de absorção constante de 3,56/hora e os absorvedores lentos (44%), com uma taxa de absorção de 1,25/hora (Wilkins e cols., 2006). O fármaco se apresenta 20 vezes concentrado no fluido de revestimento epitelial pulmonar (Conte e cols., 2000). A pirazinamida é metabolizada pela desamidase microsomal originando POA e, em seguida, hidroxilada a 5-hidroxi-POA, que é então excretada pelos rins. O CL (depuração) e o V_d (volume de distribuição) aumentam de acordo com a massa do paciente (0,5 L/hora e 4,3 L para cada 10 kg acima de 50 kg) e o V_d é maior em homens (em torno de 4,5 L) (ver Quadro 56-2). Este fato apresenta algumas implicações: a meia-vida da pirazinamida irá variar consideravelmente com base no peso e no sexo e a AUC₀₋₂₄ diminuirá com o aumento do peso para a mesma dose (quantidade semelhante do fármaco em mg/kg peso corporal). A depuração da pirazinamida encontra-se reduzida na insuficiência renal; portanto, a frequência da dosagem será reduzida para três vezes por semana em caso de taxas baixas de filtração glomerular. A hemodiálise remove a pirazinamida; assim, o fármaco precisará ser reavaliado após a realização de cada sessão (Malone e cols., 1999b).

Farmacocinética-farmacodinâmica microbiana. O efeito esterilizante da pirazinamida está intimamente associado à relação AUC₀₋₂₄/MIC (Gumbo e cols., 2008). Entretanto, a supressão da resistência está ligada à fração de tempo que a C_p persiste acima de MIC (T > MIC). Como o peso do paciente influencia tanto a DS quanto o volume, AUC e a meia-vida serão impactadas pelo peso corporal. As simulações em ensaios clínicos que consideram o peso do paciente revelam que os valores ótimos de AUC₀₋₂₄/MIC e T > MIC provavelmente serão alcançados apenas por doses muito mais elevadas do que as que são atualmente recomendadas de 15-30 mg/kg/dia (Gumbo e cols., 2008). A segurança destas doses mais elevadas em pacientes efetivos é desconhecida.

Usos terapêuticos. A coadministração de pirazinamida com isoniazida ou rifampicina levou a uma redução de um terço na duração do tratamento anti-TB e a uma redução de dois terços na sua recorrência. Este fato levou a uma redução de seis meses na duração da terapia, produzindo a atual quimioterapia de “curso rápido”. A pirazinamida é administrada em uma dose oral de 15-30 mg/kg/dia.

Efeitos adversos. O efeito colateral mais importante da pirazinamida consiste no comprometimento hepático. Quando uma dose oral de 40-50 mg/kg é administrada, sinais e sintomas de doença hepática aparecem em ~ 15% dos pacientes, com icterícia em 2-3% e morte decorrente necrose hepática em raros casos. Entretanto, estas taxas foram determinadas em uma área onde a pirazinamida foi administrada por períodos mais longos do que os dois meses normais. Elevações dos níveis plasmáticos das alanina/aspartato aminotransferases representam as primeiras anormalidades produzidas pelo fármaco. Os regimes utilizados atualmente (15-30 mg/kg/dia) são mais seguros. Antes da administração de pirazinamida, todos os

pacientes deverão passar por estudos de função hepática que deverão ser repetidos em intervalos frequentes durante todo o período do tratamento. Se houver evidências de lesão hepática significativa, a terapia deverá ser interrompida. A pirazinamida não deverá ser administrada em indivíduos com disfunção hepática, a menos que seja absolutamente inevitável.

A pirazinamida inibe a excreção de urato, levando à hiperuricemia em quase todos os pacientes e muitos apresentam episódios agudos de gota. Outros efeitos adversos observados com o uso de pirazinamida incluem artralgias, anorexia, náuseas e vômitos, disúria, mal-estar e febre. Nos EUA, o uso de pirazinamida não está aprovado durante a gravidez, devido à insuficiência de dados a respeito da teratogenicidade.

Existem muito poucos dados sobre a *overdose* de pirazinamida e nenhum antídoto foi estudado.

Isoniazida

A isoniazida é um fármaco primário usado na quimioterapia da tuberculose. Todos os pacientes com cepas do bacilo sensíveis à isoniazida devem receber o fármaco se forem capazes de tolerá-lo. O uso da terapia de combinação (isoniazida + pirazinamida + rifampicina) fornece a base para a terapia de “curso rápido” e para melhores taxas de remissão.

Química. A isoniazida (hidrazida do ácido isonicotínico), também conhecida como INH, é uma pequena molécula hidrossolúvel (PM = 137) estruturalmente relacionada com a pirazinamida (ver Figura 56-3).

Mecanismo de ação. A isoniazida penetra no bacilo por difusão passiva. O fármaco não é diretamente tóxico ao bacilo, porém deve ser convertido em sua forma tóxica no interior do bacilo por KatG, uma catalase-peroxidase multifuncional. KatG catalisa, a partir da isoniazida, a produção de um radical isonicotinol que interage em seguida com o NAD e NADP micobacteriano para produzir uma dúzia de adutos (Argyrou e cols., 2007). Um destes, um isômero nicotinoil-NAD, inibe as atividades da proteína carreadora enoil-acil-redutase (InhA) e da proteína carreadora β -cetoacil-acil-sintase (KasA). A inibição destas enzimas inibe a síntese de ácido micólico, um componente essencial da parede celular micobacteriana, levando à morte celular da bactéria. Outro aduto, um isômero nicotinoil-NADP, inibe potencialmente ($K_i < 1$ nM) a diidrofolato redutase bacteriana, interferindo dessa forma na síntese de ácidos nucleicos (Argyrou e cols., 2006) (ver Figura 56-3).

Outros produtos da ativação de INH por KatG incluem superóxido, H_2O_2 , alcil hidroperóxidos e o radical NO, que também podem contribuir para os efeitos bactericidas de INH (Timmins e Deretic, 2006). O *M. tuberculosis* pode ser especialmente sensível à lesão por estes radicais porque os bacilos possuem um defeito no gene regulador da resposta central ao estresse oxidativo, *oxyR*. A defesa contra os radicais é fornecida pela alcil hidroperóxido redutase (codificada por *ahpC*), que detoxifica os peróxidos orgânicos. A expressão reduzida de *ahpC* reduz a eficácia da isoniazida.

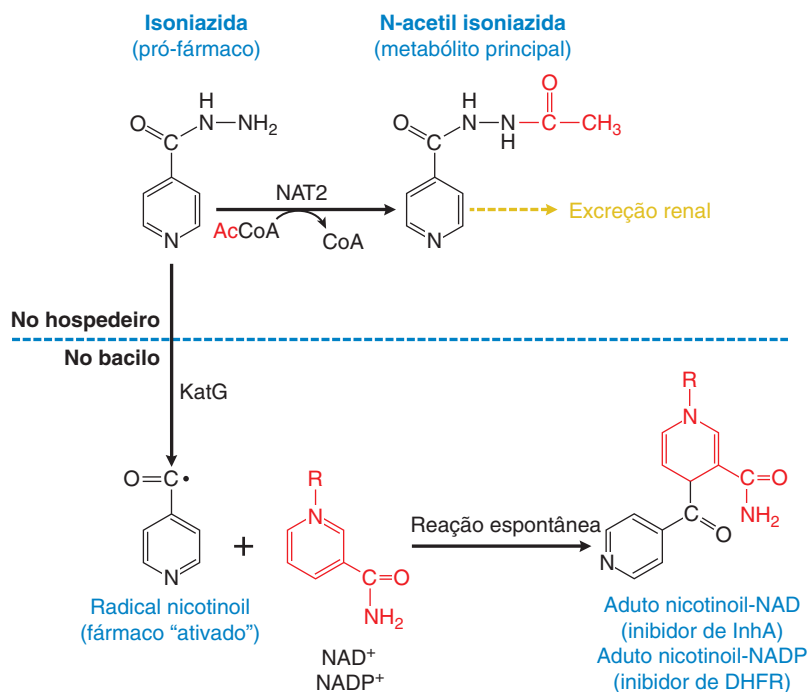


Figura 56-3 Metabolismo e ativação da isoniazida. O pró-fármaco isoniazida é metabolizado em humanos pelas isoformas de NAT2 originando seu metabólito principal, a N-acetil isoniazida, que é excretada pelo rim. A isoniazida se difunde no micoplasma onde é “ativada” por KatG (oxidase/peroxidase) originando o radical nicotinoil, que reage espontaneamente com NAD⁺ ou NADP⁺ para produzir adutos que inibem enzimas importantes na síntese da parede celular e de ácidos nucleicos. DHFR, diidrofolato redutase.

Atividade antibacteriana. As MICs de isoniazida com cepas clínicas de *M. tuberculosis* variam em cada país. Nos EUA, por exemplo, as MICs vão de 0,025-0,05 mg/L (Heifets, 1991). A atividade contra *M. bovis* e *M. kansasii* é moderada. A isoniazida apresenta fraca atividade contra MAC. Ela não apresenta atividade contra qualquer outro gênero microbiano.

Mecanismos de resistência. A prevalência dos mutantes resistentes ao fármaco é de ~ 1 em cada 10^6 bacilos. Como as cavidades de TB podem conter de 10^7 - 10^9 microrganismos, a resistência pré-existente pode ser esperada nas cavidades pulmonares de TB de pacientes não tratados. Estes mutantes espontâneos podem ser selecionados por monoterapia; na verdade, as cepas resistentes à isoniazida serão selecionadas e amplificadas pela monoterapia com este fármaco. Portanto, dois ou mais agentes são normalmente utilizados. Como as mutações que resultam na resistência ao fármaco são eventos independentes, a probabilidade de resistência a dois agentes antimicobacterianos é pequena, ~ 1 em cada 10^{12} ($1 \times 10^6 \times 10^6$), uma probabilidade baixa considerando o número de bacilos envolvidos.

A resistência à INH está associada à mutação ou supressão de *katG*, superexpressão de genes para *inhA* (confere resistência de baixo nível à INH e alguma resistência cruzada com a etionamida) e *ahpC* e mutações nos genes *kasA* e *katG*. Os mutantes de *katG* exibem um alto nível de resistência à isoniazida (Zhang e Yew, 2009). O mecanismo mais comum de resistência à isoniazida nos isolados clínicos é devido às mutações pontuais isoladas no domínio catalítico de ligação ao heme de KatG, especialmente uma troca de serina por asparagina na posição 315. As mutações compensatórias ocorrem no promotor *ahpC* e aumentam a sobrevivência das cepas mutantes de *katG* sob estresse oxidativo.

Os mutantes *katG* 315 apresentam uma alta probabilidade de correlação com a resistência ao etambutol (Hazbón e cols., 2006; Parsons e cols., 2005). As mutações em *katG*, *ahpC* e *inhA* também têm sido associadas às mutações em *rpoB* (Hazbón e cols., 2006). Este fato sugere que as mutações em diferentes *loci* associadas à resistência a diferentes fármacos podem, de alguma forma, interagir para tornar mais provável a resistência a múltiplos fármacos. No laboratório, a indução da bomba de efluxo pela isoniazida tem sido demonstrada e também confere resistência ao etambutol (Colangeli e cols., 2005). Em um modelo farmacodinâmico *in vitro*, a resistência induzida pela bomba de efluxo se desenvolveu em três dias e foi seguida pelo desenvolvimento de mutações em *katG* (Gumbo e cols., 2007b).

Absorção, distribuição e excreção. A biodisponibilidade da isoniazida administrada por via oral é de ~ 100% para a dose de 300 mg. A farmacocinética da isoniazida é mais bem descrita por um modelo de compartimento único, com os parâmetros farmacocinéticos no Quadro 56-2 (Kinzig-Schippers e cols., 2005). A proporção de isoniazida do fluido de revestimento epitelial em relação à do plasma é de 1-2 e para o FCE é de 0,9 (Conte e cols., 2002). Aproximadamente 10% do fármaco encontram-se ligados à proteína. De 75-95% de uma dose de isoniazida são excretados na urina em 24 h, principalmente como acetilisoniazida e ácido isonicotínico.

A isoniazida é metabolizada pela arilamina *N*-acetiltransferase do tipo 2 (NAT2) hepática, codificada por uma variedade de alelos NAT2* (Figura 56-3). O fármaco é *N*-acetilado a *N*-acetilisoniazida em uma reação que usa a acetil-CoA. A depuração da isoniazida em pacientes tem sido tradicionalmente classificado em um dos dois grupos fenotípicos: acetiladores “lentos” e “rápidos”, como mostrado na Figura 56-4. Recentemente, os grupos fenotípicos se

expandiram para acetiladores, lentos, intermediários e rápidos e os parâmetros farmacocinéticos de isoniazida na população têm sido estimados e relacionados com o genótipo NAT2; o número de alelos NAT2*4 contribui com 88% para a variabilidade da depuração de INH (Kinzig-Schippers e cols., 2005).

A frequência de cada fenótipo de acetilação depende da raça, porém não é influenciada pelo sexo ou pela idade. A acetilação rápida é observada nos inuítes e nos japoneses. A acetilação lenta é o fenótipo predominante na maioria dos escandinavos, judeus e brancos da África do Norte. A incidência de acetiladores “lentos” entre os vários tipos raciais nos EUA é de ~ 50%. Como a alta atividade acetiltransferase (acetilação rápida) é herdada como um caráter autossômico dominante, os “acetiladores rápidos” de isoniazida são heterozigotos ou homozigotos. Embora tenha sido útil categorizar diferentes grupos “raciais” dominados por um ou outro destes fenótipos, a estratégia mais precisa será determinar os alelos NAT2*4 para cada paciente, para orientar o futuro de sua terapia.

Farmacocinética-farmacodinâmica microbiana. A capacidade microbicida da isoniazida é mais bem explicada pela proporção AUC_{0-24}/MIC (Gumbo e cols., 2007c). O aparecimento da resistência está intimamente relacionado tanto com a relação AUC/MIC quanto com a relação $C_{máx}/MIC$ (Gumbo e cols., 2007c). Como AUC é proporcional à dose/depuração, isso significa que a eficácia depende principalmente da dose do fármaco e da depuração e, portanto, da atividade das formas polimórficas de NAT-2. Isso também sugere que a divisão da dose de isoniazida em doses mais frequentes poderá ser prejudicial em termos do aparecimento da resistência e, portanto, doses mais intermitentes poderão levar a melhores resultados (Capítulo 48).

Usos terapêuticos. A isoniazida está disponível em comprimidos, como elixir e para administração parenteral. A dose diária total de isoniazida utilizada normalmente é de 5 mg/kg com um máximo de 300 mg; as doses oral e intramuscular são idênticas. As crianças deverão receber 10-15 mg/kg/dia (máximo de 330 mg). A informação das dosagens para o tratamento das infecções por *M. tuberculosis* e *M. kansasii* é mostrada nas sessões II e IV.

Efeitos adversos. Após a conversão de isoniazida em acetilisoniazida por NAT2, a acetilisoniazida é excretada pelo rim e também poderá ser convertida em acetil-hidrazina (Roy e cols., 2008) e, em seguida, a metabólitos hepatotóxicos pela CYP2E1. Alternativamente, a acetil-hidrazina poderá ser acetilada em seguida por NAT-2 a diacetil-hidrazina, que não é tóxica. Neste cenário, os acetiladores rápidos removerão rapidamente a acetil-hidrazina, enquanto os acetiladores mais lentos ou a indução de CYP2E1 irão gerar metabólitos mais tóxicos. A rifampicina é um potente indutor de CYP2E1 e é por este motivo que ela potencializa a hepatotoxicidade da isoniazida.

Níveis séricos elevados das aspartato e alanina transaminases são normalmente encontrados em pacientes que estão sendo tratados com isoniazida. Entretanto, os níveis enzimáticos costumam se normalizar quando a terapia com isoniazida é mantida (Blumberg e cols., 2003). O comprometimento hepático grave ocorre em ~ 0,1% de todos os pacientes que recebem o fármaco. A lesão hepática é rara em pacientes com < 20 anos de idade, porém a incidência aumenta com a idade, até 1,2% entre 35 e 49 anos e até 2,3% acima dos 50 anos de idade. O risco total é aumentado para 3% pela administração simultânea de rifampicina. A ocorrência de hepatite fatal é ainda mais rara (0,02%). A maioria dos casos de hepatite ocorre em 4-8 semanas após o início da terapia.

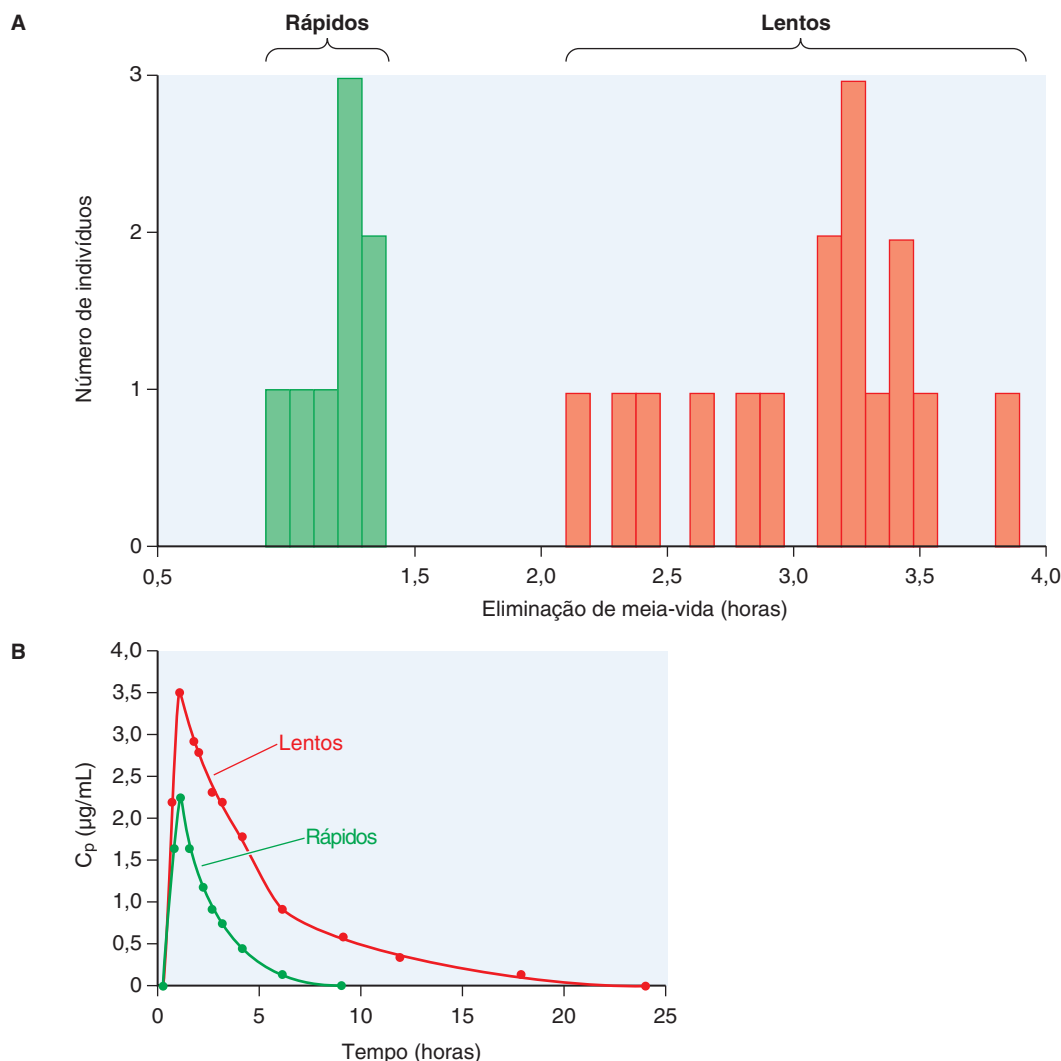


Figura 56-4 Distribuição multimodal da depuração de INH devido aos polimorfismos de NAT2. Vinte e quatro voluntários do sexo masculino receberam INH oral (250 mg [$3,3 \pm 0,5$ mg/kg; todos os indivíduos na faixa de 10% do peso corporal médio estimado]) e as variações temporais dos níveis plasmáticos (C_p) foram avaliadas. (Modificada com permissão de Peloquin CA e cols. *Population pharmacokinetic modeling of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide. Antimicrob Agents Chemother*; 1997, 41:2670. Com permissão da Sociedade Americana de Microbiologia.) **A.** Distribuição da frequência de eliminação das meias-vidas. O gráfico da eliminação das meias-vidas como distribuição de frequência demonstra um grupo de oito indivíduos com valores de meia-vida $< 1,5$ hora (média = 1,2 hora), os acetiladores rápidos, e um grupo de 16 com valores de meia-vida > 2 h (média = 3,3 h), os acetiladores lentos. **B.** Variação temporal dos níveis plasmáticos. Os dados médios (C_p versus tempo após a administração) caem em dois grupos principais (ver painel A). Ambos os grupos alcançam o $C_{p\text{máx}}$ em 1 hora. Um grupo (linha vermelha) alcançou um C_p mais elevado (3,6 µg/mL) com uma taxa de eliminação média da meia-vida = 3,3 h (acetiladores lentos); o outro grupo (linha verde) alcançou um $C_{p\text{máx}}$ inferior (2,3 µg/mL) com uma taxa de eliminação média da meia-vida = 1,2 h (acetiladores rápidos).

Variação na expressão de formas polimórficas ativas e deficientes de NAT2 caracteriza os acetiladores rápidos e lentos. Os acetiladores lentos podem apresentar um risco mais elevado para efeitos adversos de INH, sulfonamidas e procainamida, enquanto os acetiladores rápidos poderão apresentar respostas reduzidas às doses padronizadas desses agentes, porém um maior risco de bioativação por NAT2 dos carcinógenos arilamina/hidrazina. Recentemente, pesquisadores identificaram três subgrupos de eliminação para o metabolismo de INH, rápidos, lentos e intermediários (alelos rápido e lento codominantes).

Se a piridoxina não for administrada simultaneamente, a neurite periférica (mais comumente as parestesias dos pés e mãos) é observada em $\sim 2\%$ dos pacientes que recebem 5 mg/kg/dia de isoniazida. A neuropatia é mais frequente nos acetiladores “lentos” e em indivíduos com diabetes melito, má nutrição ou anemia. Outras toxicidades neurológicas incluem convulsões em pacientes com transtornos epiléticos, neurite e atrofia ótica, contração muscular, tontura, ataxia, parestesias, letargia e encefalopatia tóxica.

Anormalidades mentais podem aparecer durante o uso deste fármaco, incluindo euforia, comprometimento transitório da memória, separação de ideias e realidade, perda do autocontrole e psicoses floridas. A administração profilática de piridoxina impede não apenas o desenvolvimento de neurite periférica, como também da maioria dos outros distúrbios do sistema nervoso em praticamente todas as situações, mesmo quando a terapia persistir por um prazo de até dois anos.

Os pacientes poderão desenvolver sensibilidade à isoniazida. Também poderão ocorrer reações hematológicas. A vasculite associada aos anticorpos antinucleares pode surgir durante o tratamento, porém desaparece quando o fármaco é interrompido. Os sintomas de artrite (dor nas costas, envolvimento articular interfalangeal proximal bilateral, artralgia dos joelhos, cotovelos e pulsos e a síndrome ombro-mão) têm sido atribuídos a este agente.

Diversas reações associadas à terapia com isoniazida incluem secura da boca, desconforto epigástrico, metemoglobinemia, tinito e retenção urinária. Em indivíduos predispostos à anemia por deficiência de piridoxina, a administração de isoniazida poderá levar à anemia grave. O tratamento da anemia com grandes doses de vitamina B₆ restabelece gradualmente a contagem sanguínea ao seu nível normal. Uma síndrome semelhante ao lúpus eritematoso sistêmico, induzida pelo fármaco, também foi relatada.

Overdose de isoniazida. A overdose intencional de isoniazida ocorre mais frequentemente em mulheres jovens com problemas psiquiátricos concomitantes e prescrição de isoniazida para TB latente (Sullivan e cols., 1998). Até uma pequena quantidade de 1,5 g poderá ser tóxica. A overdose de isoniazida tem sido associada à seguinte triade clínica:

- Convulsões refratárias ao tratamento com fenitoína e barbituratos.
- Acidose metabólica com um intervalo aniônico que é resistente ao tratamento com bicarbonato de sódio.
- Coma.

Os sintomas iniciais comuns aparecem em 0,5-3 h após a ingestão e incluem ataxia, neuropatia periférica, tontura e voz arrasada. Os sintomas mais perigosos são convulsões tipo grande mal e o coma, observado quando os pacientes ingerem ≥ 30 mg/kg do fármaco. A mortalidade nestas circunstâncias chega até 20%. A piridoxina intravenosa é administrada por 5-15 min em um esquema grama a grama com a isoniazida ingerida. Se a dose de isoniazida ingerida for desconhecida, então deverá ser utilizada uma dose de 70 mg/kg de piridoxina. Em pacientes com convulsões, são utilizadas as benzodiazepinas.

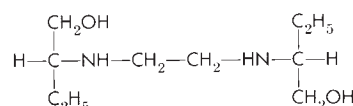
A toxicidade da isoniazida pode ser interpretada em termos de seus efeitos sobre o metabolismo da piridoxina. A isoniazida liga-se ao piridoxal 5'-fosfato para formar as isoniazida-piridoxal hidrazonas, depletando dessa forma o piridoxal 5'-fosfato neuronal e interferindo nas reações que dependem deste composto,

incluindo a síntese do neurotransmissor inibidor, GABA. Níveis reduzidos de GABA levam à superexcitabilidade cerebral e à redução do limite dos ataques. O antídoto é a reposição do piridoxal 5'-fosfato.

Interações medicamentosas. A isoniazida é um potente inibidor de CYP2C19, CYP3A e um fraco inibidor de CYP2D6 (Desta e cols., 2001). Entretanto, a isoniazida induz CYP2E1. Os fármacos que são metabolizados por essas enzimas serão potencialmente afetados. O Quadro 56-4, baseado no trabalho de Desta e colaboradores (2001), é um resumo de fármacos que interagem com a isoniazida através destes mecanismos.

Etambutol

O cloridrato de etambutol é um composto hidrossolúvel e termoestável:



ETAMBUTOL

Mecanismo de ação. O etambutol inibe a arabinosil transferase III, interrompendo dessa forma a transferência da arabinose para a biosíntese do arabinogalactan, que por sua vez desarranja a estrutura da parede celular micobacteriana (Lewis, 1999). As arabinosil transferases são codificadas pelos genes *embAB*.

Atividade antibacteriana. O etambutol possui atividade contra uma ampla variedade de micobactérias, porém não apresenta atividade contra qualquer outro gênero. Os MICs do etambutol se situam entre 0,5-2 mg/L nos isolados clínicos de *M. tuberculosis*, ~ 0,8 mg/L em *M. kansasii* e 2-7,5 mg/L em *M. avium* (Heifets, 1991; Lewis, 1999). As seguintes espécies também são suscetíveis: *M. gordonae*, *M. marinum*, *M. scrofulaceum*, *M. szulgai*. Entretanto, a maioria dos *M. xenopi*, *M. fortuitum* e *M. chelonae* também têm sido registrados como resistentes (Lewis, 1999).

Mecanismos de resistência. *In vitro*, a resistência das micobactérias aos fármacos se desenvolve através de mutações no gene

Quadro 56-4

Interações isoniazida-fármaco via inibição e indução de CYPs

FÁRMACO COADMINISTRADO	ISOFORMA DE CYP	EFEITOS ADVERSOS
Carbamazepina	Inibição de CYP3A	Toxicidade neurológica
Diazepam	Inibição de CYP3A e CYP2C19	Sedação e depressão respiratória
Etossuximida	Inibição de CYP3A	Comportamento psicótico
Fenitoína	Inibição de CYP2C19	Toxicidade neurológica
Isoflurano e enflurano	Indução de CYP2E1	Eficácia reduzida
Paracetamol	Inibição/indução de CYP2E1	Hepatotoxicidade
Teofilina	Inibição de CYP3A	Ataques, palpitação, náuseas
Vincristina	Inibição de CYP3A	Fraqueza e formigamento dos membros
Varfarina	Inibição de CYP2C9	Possibilidade de sangramento maior (um único caso registrado)

embB. Em 30-70% dos isolados clínicos que são resistentes ao etambutol, são encontradas mutações no códon 306 do gene *embB*. Entretanto, as mutações nesse códon também são encontradas em micobactérias suscetíveis ao etambutol, portanto esta mutação é necessária, porém não suficiente, para conferir resistência ao etambutol (Safi e cols., 2008). Além disso, uma atividade aumentada da bomba de efluxo pode induzir resistência tanto à isoniazida quanto ao etambutol em laboratório.

Absorção, distribuição, metabolismo e excreção. A biodisponibilidade oral do etambutol é de ~ 80%. Aproximadamente 10-40% do fármaco se encontra ligado às proteínas do plasma. As concentrações do fármaco etambutol têm sido referidas utilizando-se um modelo aberto de dois compartimentos, com absorção e eliminação de primeira ordem (Peloquin e cols., 1999; Zhu e cols., 2004). A queda na sua concentração é biexponencial, com uma meia-vida de 3 h nas primeiras 12 h e uma meia-vida de 9 h entre 12 e 24 h, devido à redistribuição do fármaco. A depuração e o V_d são maiores em crianças do que em adultos, com base no peso corporal. A absorção lenta e incompleta é comum em crianças, de modo que em geral não se alcançam valores adequados para as concentrações de pico com a dosagem-padrão (Zhu e cols., 2004). Além disso, estes valores de $C_{máx}$ não impressionam muito, considerando os valores típicos de MIC para a maior parte dos isolados clínicos de micobactérias. Ver o Quadro 56-2 a respeito dos dados de PK para este fármaco.

A álcool desidrogenase oxida o etambutol à sua forma aldeído, que é em seguida oxidada pela aldeído desidrogenase à ácido dicarboxílico. Entretanto, 80% do fármaco não são de forma alguma metabolizados e são excretados por via renal. Portanto, na insuficiência renal o etambutol deverá administrado na dose de 15-25 mg/kg, 3 vezes por semana, mesmo em pacientes que estejam recebendo hemodiálise.

Farmacocinética-farmacodinâmica microbiana. A capacidade microbicida do etambutol para o *M. tuberculosis* é otimizada pela relação AUC/MIC, enquanto aquela contra o MAC disseminado é otimizada pela relação $C_{máx}$ /MIC (Srivastava e cols., 2010; Deshpande e cols., 2010). Portanto, para melhorar a atividade microbicida, a administração de doses altas intermitentes de 25 mg/kg, a cada dia entre a administração de 50 mg/kg 2 vezes por semana, poderá ser superior às doses diárias de 15 mg/kg.

Usos terapêuticos. O etambutol está disponível para administração oral em comprimidos contendo o D-isômero. Ele é usado para o tratamento da TB, MAC disseminada e na infecção por *M. kansasii*. O etambutol é administrado em doses de 15-25 mg/kg por dia, tanto para adultos quanto para crianças.

Efeitos adversos. O etambutol produz muito poucas reações adversas sérias. Menos de 2% dos pacientes que recebem doses diárias de 15 mg/kg de etambutol apresentam reações adversas: ~ 1% apresenta acuidade visual reduzida, 0,5% um exantema e 0,3% febre devida ao fármaco. Outros efeitos colaterais observados são prurido, dor articular, desarranjo GI, dor abdominal, mal-estar, dor de cabeça, tontura, confusão mental, desorientação e possíveis alucinações. Dormência e formigamento dos dedos decorrentes de neurite periférica não são comumente observados. A anafilaxia e a leucopenia são eventos raros. A terapia com etambutol leva a uma concentração aumentada de urato no sangue em ~ 50% dos pacientes, devido à excreção renal reduzida de ácido úrico.

O efeito colateral mais importante consiste em neurite óptica, com consequente redução da acuidade visual e perda da capacidade de distinguir o vermelho do verde. A incidência dessa reação, que é proporcional à dose de etambutol, é observada em 15% dos pacientes que recebem 50 mg/kg/dia, em 5% dos que recebem 25 mg/kg/dia e em < 1% daqueles que recebem doses diárias de 15 mg/kg. A intensidade da dificuldade visual está relacionada com a duração da terapia após o aparecimento da redução da acuidade visual, podendo ser unilateral ou bilateral. Por conseguinte, recomenda-se a realização periódica de testes de acuidade visual e de discriminação entre verde e vermelho antes e depois do início da terapia. Em geral, ocorre a recuperação quando se interrompe o etambutol; o tempo necessário é uma função do grau de comprometimento visual.

Os casos de *overdose* de etambutol são raros; as interações medicamentosas envolvendo o etambutol não são significativas.

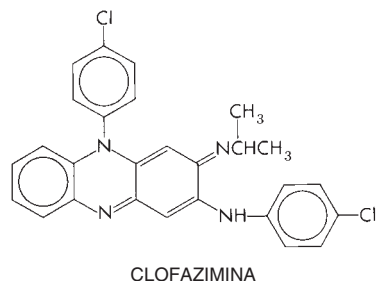
Aminoglicosídeos: estreptomicina, amicacina e canamicina

Os aminoglicosídeos estreptomicina, amicacina e canamicina são usados para o tratamento de doenças micobacterianas. Os MICs para o *M. tuberculosis* em meio de Middlebrook são de 0,25-3,0 mg/L para estes três aminoglicosídeos (Heifets, 1991). Para o *M. avium*, os MICs da estreptomicina e amicacina são de 1-8 mg/L; os da canamicina são de 3-12 mg/L. O *M. kansasii* é frequentemente suscetível a esses agentes, porém outras micobactérias não relacionadas à tuberculose são apenas ocasionalmente suscetíveis. As propriedades farmacológicas e usos terapêuticos dos aminoglicosídeos foram discutidos em sua totalidade no Capítulo 54.

Resistência bacteriana. A resistência primária à estreptomicina é encontrada em 2-3% dos isolados clínicos de *M. tuberculosis*. A estreptomicina e os outros dois aminoglicosídeos inibem a síntese de proteínas por se ligarem à subunidade ribossômica 30S e causar um erro na leitura do código genético durante a tradução. A unidade ribossômica 30S é constituída de mRNA 16S (codificado por *rpsL*), que se liga à proteína ribossômica S12 (codificada por *rrs*) para otimizar a ligação do tRNA ao mRNA decodificador. As mutações em *rpsL* e *rrs* estão associadas a altos níveis de resistência das micobactérias aos aminoglicosídeos. Entretanto, as mutações nesses genes são apenas encontradas em metade dos isolados clínicos com resistência aos aminoglicosídeos. GidB é uma tRNA metiltransferase para o rRNA 16S e as mutações no gene *gidB* estão associadas a baixos níveis de resistência à estreptomicina (Okamoto e cols., 2007). As mutações em *gidB* originam mutantes resistentes a altos níveis de estreptomicina, em uma taxa 2.000 vezes superior ao tipo selvagem. As mutações em *gidB* são encontradas em 33% dos isolados clínicos de *M. tuberculosis* resistentes à estreptomicina. Por fim, a resistência mediada pela bomba de efluxo foi recentemente demonstrada em isolados clínicos com *M. tuberculosis* resistentes a baixos níveis de estreptomicina e interagiu com mutações cromossômicas em *gidB* (Spies e cols., 2008). Portanto, a resistência aos aminoglicosídeos envolve diversos *loci* genéticos, assim como as bombas de efluxo.

Usos terapêuticos. Os usos terapêuticos dos aminoglicosídeos no tratamento de infecções micobacterianas serão discutidos mais adiante.

A clofazimina é um corante riminofenazínico lipossolúvel. Seu uso foi descontinuado em 2005, porém permanece licenciada como um fármaco órfão.



Mecanismo de ação. A base bioquímica das ações antimicrobianas da clofazimina ainda não foi esclarecida (Anônimo, 2008^a). Possíveis mecanismos de ação incluem:

- Rompimento da membrana
- Inibição da fosfolipase A₂ micobacteriana
- Inibição do transporte de K⁺ micobiano
- Geração de peróxido de hidrogênio
- Interferência nas cadeias de transporte de elétrons bacteriana

Entretanto, sabe-se que a clofazimina apresenta tanto atividade antibacteriana quanto efeitos anti-inflamatórios através da inibição de macrófagos, células T, neutrófilos e complemento.

Atividade antibacteriana. Os MICs para os isolados clínicos de *M. avium* são de 1-5 mg/L. Os MICs para o *M. tuberculosis* são de ~ 1,0 mg/L. O composto também é útil para o tratamento de úlceras cutâneas crônicas (úlceras de Buruli) produzidas pelo *Mycobacterium ulcerans*. Ela possui atividade contra várias bactérias gram-positivas com MIC ≤ 1,0 mg/L contra *S. aureus*, *Staphylococci* coagulase-negativos, *Streptococcus pyogenes* e *Listeria monocytogenes*. As bactérias gram-negativas possuem MICs > 32 mg/L.

Resistência bacteriana. Os mecanismos de resistência são desconhecidos.

Absorção, distribuição e excreção. A biodisponibilidade oral da clofazimina é altamente variável, de 45-60%; a biodisponibilidade é duplicada por refeições ricas em gordura e reduzida em 30% pelos antiácidos (Nix e cols., 2004). Após uma única dose, a clofazimina é mais bem modelada utilizando-se um modelo de um compartimento e apresenta uma fase de absorção prolongada; após 200 mg de clofazimina, o t_{max} é de 5,3-7,8 h. Depois de repetidas doses prolongadas, a meia-vida é de ~ 70 dias. Para dados sobre o PK, ver Quadro 56-2 e Nix e colaboradores (2004). Como resultado da boa penetração em diversos tecidos, uma coloração negro-avermelhada da pele e secreção corporais poderá ocorrer e levar um longo tempo para se resolver. Depósitos cristalinos do fármaco têm sido encontrados em diversos tecidos durante a necropsia (Anônimo, 2008a). A clofazimina é metabolizada no fígado em quatro passos: desalogenação hidrolítica, desaminação hidrolítica, glicuronidação e hidroxilação.

Dosagem. A clofazimina é administrada por via oral em doses de até 300 mg/dia.

Efeitos adversos. Problemas GI são encontrados em 40-50% dos pacientes e incluem dor abdominal, diarreia, náuseas e vômitos. Em pacientes que morreram após a dor abdominal, demonstrou-se a deposição de cristais na mucosa intestinal, fígado, baço e linfonodos

abdominais (Anônimo 2008a). A alteração da cor da secreção corporal, do olho e da pele ocorre na maioria dos pacientes e poderá levar alguns destes à depressão.

Interações medicamentosas. Os efeitos anti-inflamatórios podem ser inibidos pela dapsona.

Fluoroquinolonas

As fluoroquinolonas são inibidoras da DNA girase. Seus aspectos químicos, espectro de atividade, farmacologia e eventos adversos foram discutidos em detalhes no Capítulo 52. Os fármacos como ofloxacino e a ciprofloxacino têm representado por vários anos os agentes anti-TB de segunda linha, porém são limitados pelo rápido desenvolvimento de resistência. A adição dos grupos halogênio e metóxi em C8 reduzem fortemente a propensão à resistência farmacológica. Entre as C8 metóxi-quinolonas, o moxifloxacino (aprovado pelo FDA para infecções não tuberculosas) se encontra nas fases mais avançadas dos testes clínicos para um agente anti-TB. O moxifloxacino está sendo estudado como substituto tanto da isoniazida quanto do etambutol.

Farmacocinética-farmacodinâmica microbiana relevantes para TB.

A capacidade microbicida da fluoroquinolona é mais bem explicada pela relação AUC₀₋₂₄/MIC. Em modelos pré-clínicos, os resultados da AUC₀₋₂₄/MIC do moxifloxacino equivalentes àqueles da dose-padrão de 400 mg foram associados a uma boa atividade microbicida, porém amplificaram a subpopulação resistente ao fármaco, de modo que a resistência surgiu em 7-13 dias sob monoterapia (Gumbo e cols., 2004). Este período para a emergência da resistência se harmoniza bem com a velocidade de emergência da resistência em pacientes (Ginsburg e cols., 2003). A melhor associação entre a exposição ao moxifloxacino e a mínima emergência de resistência foi observada com uma relação AUC₀₋₂₄/MIC de 53. Simulações de ensaios clínicos revelaram que doses diárias > 400 mg podem alcançar esta relação com mais facilidade, fato corroborado por experimentos em camundongos (Almeida e cols., 2007). Considerando que as rifamicinas reduzem a AUC do moxifloxacino, estes resultados apontam para uma preocupação potencial com a resistência à quinolona. Infelizmente, a segurança das doses de moxifloxacino > 400 mg ainda não foi estabelecida.

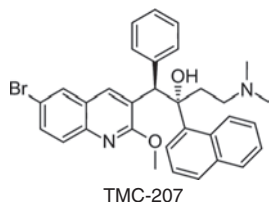
Usos terapêuticos no tratamento da TB. Nos pacientes de TB, o moxifloxacino (400 mg/dia) apresenta efeitos bactericidas semelhantes aos observados com doses-padrão de isoniazida (Johnson e cols., 2006). No caso de substituição do etambutol no regime-padrão de múltiplos fármacos, 400 mg/dia de moxifloxacino provocam uma conversão mais rápida da saliva, em quatro semanas, do que o etambutol (Burman e cols., 2006b). Em um estudo de comparação do moxifloxacino, gatifloxacino, ofloxacino e etambutol, como um quarto fármaco, administrados concomitantemente à isoniazida, rifampicina e pirazinamida (Rustomjee e cols., 2008b), o moxifloxacino leva a taxas mais rápidas de atividade bactericida durante as fases iniciais, o gatifloxacino apresentou resultado equivalente por volta da oitava semana e o ofloxacino não se mostrou melhor do que o etambutol. O moxifloxacino está sendo atualmente estudado em um ensaio de fase 3 que poderá levar, eventualmente, a uma terapia anti-TB com quatro meses de duração, no lugar dos atuais seis meses.

Interações medicamentosas relevantes para a TB. Em um estudo de voluntários tratados com rifampicina, moxifloxacino, ou ambos os fármacos, a rifampicina reduziu a AUC₀₋₂₄ do moxifloxacino em 27%

através da indução da conjugação do sulfato (Wiener e cols., 2007). Em outro estudo, a rifapentina reduziu a AUC_{0-24} do moxiflacinol em 17% (Dooley e cols., 2008). Estes estudos sugerem que a causa mais importante da variabilidade farmacocinética do moxiflacinol é a administração simultânea de fármacos para o tratamento da tuberculose.

TMC-207 (R207910)

O TMC-207 é uma diarilquinona descoberta por Andries e colaboradores em 2005.



Mecanismo de ação. O TMC-207 atua tendo como alvo a subunidade *c* da ATP sintase do *M. tuberculosis*, levando à inibição da atividade da bomba de próton da ATP sintase (Andries e cols., 2005; Koul e cols., 2007). Portanto, o composto tem como alvo o metabolismo energético do bacilo.

Atividade antibacteriana. O MIC do TMC-207 para o *M. tuberculosis* é de 0,03-0,12 mg/L. apresenta uma boa atividade contra *MAC*, *M. leprae*, *M. bovis*, *M. marinum*, *M. kansasii*, *M. ulcerans*, *M. fortuitum*, *M. szulgai* e *M. abscessus* (Andries e cols., 2005; Huitric e cols., 2007).

Resistência bacteriana. A proporção de mutantes do *M. tuberculosis* resistentes a quatro vezes o MIC é de 5×10^{-7} a 2×10^{-8} . A resistência está associada a duas mutações pontuais: D32V e A63P. Essa região do gene codifica o domínio de membrana da subunidade *c* da ATP sintase.

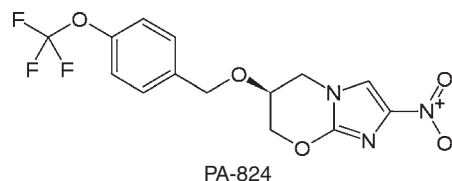
Absorção, distribuição e excreção. Após a ingestão oral de 400 mg de TMC-207, o t_{max} foi de 4 h, o C_{max} foi 5,5 mg/L após 400 mg/dia e a AUC_{0-24} foi de 65 mg.h/L. Com base nestes dados, a depuração é ~ 6,2 L/hora, embora a depuração sistêmica observada seja “trixponencial”. Estudos farmacocinéticos populacionais não têm sido publicados.

Farmacocinética, eficácia e uso terapêutico. A atividade anti-TB do TMC-207 está correlacionada com o tempo acima do MIC. Na TB murina, o TMC-207 apresenta uma atividade bactericida superior quando comparado à da isoniazida e rifampicina e uma esterilização acelerada quando combinado com rifampicina, isoniazida e pirazinamida (Andries e cols., 2005). Em pacientes com TB suscetível ao fármaco, a diminuição da taxa de bacilos na saliva foi semelhante à observada com rifampicina e isoniazida (Rustomjee e cols., 2008a). Um regime de 400 mg diárias de TMC-207 durante duas semanas, seguido por 200 mg 3 vezes/dia foi adicionado a um regime inicial de segunda linha de canamicina ou amicacina, ofloxacina com ou sem etambutol, em pacientes com TB resistente tanto à isoniazida quanto à rifampicina (MDR-TB), e foi responsável pela conversão da saliva de ~ 50% em oito semanas na presença de TMC-207, comparados a 9% na ausência do fármaco (Diacon e cols., 2009).

Efeitos adversos. Os efeitos adversos observados com o uso do TMC-207 são brandos e incluem náuseas em 26% dos pacientes e diarreia em 13%, com outros como artralgia, dor nas extremidades e hiperuricemia em uma pequena proporção dos pacientes (Diacon e cols., 2009). Entretanto, apenas um número limitado de pacientes tem sido exposto a este fármaco, de modo que o perfil completo de efeitos colaterais é desconhecido.

PA-824

O PA-824 é um nitroimidazopirano descoberto por Stover e colaboradores em 2000.



Mecanismo de ação. O PA-824 inibe a síntese de proteínas e de ácido micólico do *M. tuberculosis* na etapa entre os produtos hidroximicolato e cetomicolato (Stover e cols., 2000). De forma semelhante ao metronidazol estruturalmente associado, o PA-824 é um pró-fármaco que requer ativação pela bactéria através de um passo de nitrorredução que, por sua vez, necessita, entre outros fatores, de uma glicose-6-fosfato desidrogenase específica, a FGD1 e do cofator reduzido da deazaflavina, o F_{420} (Bashiri e cols., 2008). Outro mecanismo envolve a geração de espécies reativas de nitrogênio, como o NO, pelo metabólito des-nitro de PA-824, que em seguida aumenta a capacidade bactericida dos bacilos persistentes intracelulares não replicantes pelo sistema imune inato (Singh e cols., 2008).

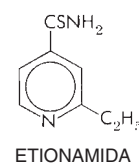
Atividade antibacteriana. *In vitro*, o fármaco mata tanto os *M. tuberculosis* não replicantes que estão em condições anaeróbicas quanto as bactérias replicantes do ar ambiente. Os MICs de PA-824 contra o *M. tuberculosis* oscilam de 0,015-0,25 mg/L, porém o fármaco não possui atividade contra outras micobactérias.

Resistência bacteriana. A proporção de mutantes resistentes a 5 mg/L de PA-824 é de 10^{-6} . A resistência aparece devido a alterações na estrutura de FGD, que é decorrente de uma variedade de mutações pontuais no gene *fgd*. Entretanto, também têm sido identificados isolados resistentes que não apresentam mutações em *fgd*, de modo que a resistência também poderá ser decorrente de outros mecanismos (Stover e cols., 2000).

Farmacocinética e eficácia. Na tuberculose de murinos e cobaia, PA-824 foi equivalente às doses-padrão de isoniazida (Stover e cols., 2000). Em um recente estudo de TB em murinos, 100 mg/kg/dia de PA-824 com pirazinamida e rifampicina levaram à esterilização total em dois meses, sem recorrência, *versus* 15% de recorrência com o regime-padrão de isoniazida, rifampicina e pirazinamida (Tasneen e cols., 2008). Estudos de fase 1 estão sendo realizados, porém os dados farmacocinéticos não foram publicados. Os estudos de fase 2 ainda estão em progresso.

Etionamida

A etionamida é um congênere da tioisonicotinamida.



Mecanismo de ação. A EtA micobacteriana, uma monooxigenase NADPH-específica, contendo FAD, converte a etionamida em sulfóxido e, a seguir, em 2-etil-4-aminopiridina (Vannelli e cols., 2002). Embora esses produtos não sejam tóxicos para as micobactérias, acredita-se que um intermediário estreitamente relacionado e transitório seja o antibiótico ativo. A etionamida inibe o crescimento

das micobactérias a inibir a atividade do produto do gene *inhA*, a enoil-ACP redutase do ácido graxo sintase II (Larsen e cols., 2002). Trata-se da mesma enzima inibida pela isoniazida ativada. Embora os mecanismos exatos de inibição possam diferir, os resultados são iguais: inibição da biossíntese de ácido micólico e consequente comprometimento da síntese da parede celular.

Atividade antibacteriana. A multiplicação do *M. tuberculosis* é suprimida por concentrações de etionamida entre 0,6-2,5 mg/L. Uma concentração ≤ 10 mg/L irá inibir $\sim 75\%$ das micobactérias fotocromogênicas; os escotocromogênicos são mais resistentes.

Resistência bacteriana. A resistência ocorre principalmente através de alterações na enzima que ativa a etionamida e as mutações são observadas em um gene repressor da transcrição que controla a sua expressão, o *etaR*. As mutações no gene *inhA* levam à resistência tanto à etionamida quanto à isoniazida.

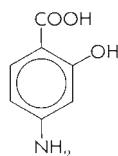
Absorção, distribuição e excreção. A biodisponibilidade oral da etionamida se aproxima de 100%. A farmacocinética é adequadamente explicada por um modelo de um componente com absorção e eliminação de primeira ordem (Zhu e cols., 2002); ver os valores de PK no Quadro 56-2. Após administração oral de 500 mg de etionamida, um $C_{\text{máx}}$ de 1,4 mg/L é alcançado em 2 h. A meia-vida é de ~ 2 h. As concentrações encontradas no sangue e nos diversos órgãos são aproximadamente iguais. A etionamida é depurada por metabolismo hepático; seis metabólitos foram identificados. Os metabólitos são eliminados pela urina, com $< 1\%$ da etionamida sendo excretada em sua forma ativa.

Usos terapêuticos. A etionamida é administrada apenas por via oral. A dose inicial para adultos é de 250 mg, 2 vezes/dia; essa dose é aumentada em 125 mg/dia, a cada cinco dias, até atingir uma dose de 15-20 mg/kg/dia. A dose máxima é de 1 g/dia. O fármaco deve ser ingerido nas refeições, em doses fracionadas, para minimizar a irritação gástrica. As crianças devem receber 10-20 mg/kg/dia, em duas doses fracionadas, sem ultrapassar 1 g/dia.

Efeitos adversos. Aproximadamente 50% dos pacientes são incapazes de tolerar uma única dose superior a 500 mg devido ao desconforto GI. As reações mais comuns consistem em anorexia, náuseas, vômitos, irritação gástrica e uma variedade de sintomas neurológicos. É comum a ocorrência de hipotensão postural grave, depressão mental, sonolência e astenia. As convulsões e a neuropatia periférica são raras. Outras reações relacionadas com o sistema nervoso incluem distúrbios olfatórios, visão embaçada, diplopia, tontura, parestesias, cefaleia, inquietação e tremores. A piridoxina (vitamina B₆) alivia os sintomas neurológicos, e recomenda-se sua administração concomitante. Foram também observadas erupções cutâneas alérgicas graves, púrpura, estomatite, ginecomastia, impotência, menorragia, acne e alopecia. Pode-se observar também gosto metálico. A hepatite tem sido associada ao uso da etionamida em $\sim 5\%$ dos casos. Deve-se avaliar a função hepática a intervalos regulares em pacientes tratados com o fármaco.

Ácido para-aminossalicílico

O ácido-para-aminossalicílico (PAS), descoberto por Lehman em 1943, foi o primeiro tratamento eficaz contra a TB.



ÁCIDO AMINOSSALICÍLICO

Mecanismo de ação. O PAS é um análogo estrutural do ácido para-aminobenzoico, o substrato da dihidropteroato sintase (*folP1/P2*). Como resultado, acredita-se que PAS seja um inibidor competitivo de *folP1*. Entretanto, *in vitro* a atividade inibitória contra *folP1* é muito fraca. Por outro lado, a mutação do gene da timidilato sintase (*thyA*) leva à resistência a PAS, porém apenas 37% dos isolados clínicos resistentes à PAS ou mutantes espontâneos codificam uma mutação no gene *thyA*, ou em qualquer gene que codifique enzimas da via do folato ou da biossíntese dos nucleotídeos de timina (Mathys e cols., 2009). É provável que atividades de PAS ainda não identificadas desempenhem papéis mais importantes nos seus efeitos anti-TB.

Atividade antibacteriana. O PAS é bacteriostático. *In vitro*, a maioria das cepas de *M. tuberculosis* é sensível a uma concentração de 1 mg/L. Ele não possui atividade sobre outras bactérias.

Resistência bacteriana. As mutações no gene *thyA* levam à resistência ao fármaco na maioria dos isolados.

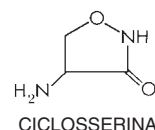
Absorção, distribuição e excreção. A biodisponibilidade oral de PAS é $> 90\%$. Sua farmacocinética é descrita por um modelo de um compartimento (Peloquin e cols., 2001); ver os valores de PK no Quadro 56-2. O $C_{\text{máx}}$ aumenta uma vez e meia e AUC aumenta em 1,7 na presença do alimento, em relação à rapidez (Peloquin e cols., 2001). Estes resultados mostram que PAS deve ser administrado com o alimento, o que também reduz fortemente a irritação gástrica. A ligação à proteína é de 50-60%. O PAS é N-acetilado no fígado a N-acetil PAS, uma potente hepatotóxina. Mais de 80% do fármaco é excretado pela urina; um valor $> 50\%$ se encontra sob a forma acetilada. A excreção de PAS é reduzida pela disfunção renal; portanto, a dose deverá ser reduzida em caso de insuficiência renal.

Usos terapêuticos. O PAS é administrado por via oral, em uma dose diária de 12 g. O fármaco é mais bem administrado após as refeições, sendo a dose diária fracionada em três porções iguais. As crianças devem receber 150-300 mg/kg/dia, em 3-4 doses fracionadas.

Efeitos adversos. A incidência de efeitos adversos associados ao uso do PAS é de $\sim 10\text{-}30\%$. Predominam os problemas GI, limitando frequentemente a adesão do paciente ao tratamento. São observadas reações de hipersensibilidade ao PAS em 5-10% dos pacientes, que se manifestam como erupções cutâneas, febre, eosinofilia e outras anormalidades hematológicas.

Cicloserina

A cicloserina é uma D-4-amino-isoxazolidona. É um antibiótico de amplo espectro produzido pelo *Streptococcus orchidaceus*.



CICLOSSERINA

Mecanismo de ação. A cicloserina e a D-alanina são análogos estruturais; por conseguinte, a cicloserina inibe a alanina racemase que converte L-alanina em D-alanina e a D-alanina: D-alanina ligase, interrompendo as reações nas quais este composto é incorporado na síntese da parede celular bacteriana (Anônimo, 2008b).

Atividade antibacteriana. A cicloserina é um antibiótico de amplo espectro. Ela é inibitória para o *M. tuberculosis* em concentrações de 5-20 mg/L. Apresenta boa atividade contra MAC, enterococos, *E.coli*, *S.aureus*, espécies de *Nocardia* e *Chlamydia*.

Mecanismos de resistência. As mutações envolvidas na resistência de micobactérias patogênicas à cicloserina ainda não são conhecidas. Entretanto, a resistência nos isolados clínicos de *M. tuberculosis* tem sido detectada em 10-82% dos isolados (Anônimo, 2008b).

Absorção, distribuição e excreção. A cicloserina é quase completamente absorvida. A farmacocinética da população é mais bem descrita através do modelo de um compartimento com absorção e eliminação de primeira ordem (Zhu e cols., 2001). A meia-vida do fármaco é de 9 h. A $C_{\text{máx}}$ no plasma é alcançada em 45 min nos casos mais rápidos, porém poderá demorar até 3,5 h quando acompanhada de uma refeição rica em gorduras. Ver Quadro 56-2 para os valores de PK. A cicloserina distribui-se por todo o corpo. Não existe nenhuma barreira apreciável à penetração da cicloserina no SNC e as concentrações no LCS são aproximadamente iguais às do plasma. Cerca de 50% da cicloserina são excretados de modo inalterado na urina durante as primeiras 12 h; é possível recuperar um total de 70% na forma ativa no decorrer de um período de 24 h. O fármaco pode acumular-se até atingir concentrações tóxicas em pacientes com insuficiência renal. Aproximadamente 60% deste são removidos por hemodiálise e o fármaco deverá ser dosado novamente após cada sessão (Malone e cols., 1999a).

Usos terapêuticos. A cicloserina está disponível para a administração oral. A dose habitual para adultos é de 250-500 mg, 2 vezes/dia.

Efeitos adversos. Os sintomas neuropsiquiátricos são comuns e ocorrem em 50% dos pacientes que recebem 1 g/dia, tanto que o fármaco recebeu o apelido de “psicosserrina”. Os sintomas variam de dores de cabeça e sonolência a psicose grave, ataques e ideias suicidas. A cicloserina em grandes doses ou a ingestão concomitante de álcool aumenta o risco de convulsões. A cicloserina está contraindicada para indivíduos com história de epilepsia e deve ser utilizada com cautela em indivíduos com história de depressão.

Capreomicina

A capreomicina é um peptídeo cíclico antimicobacteriano. Consiste em quatro componentes ativos: as capreomicinas IA, IB, IIA e IIB. O agente utilizado clinicamente contém primariamente IA e IB. A atividade antimicobacteriana é semelhante àquela dos aminoglicosídeos, assim como os efeitos adversos e a capreomicina não deverá ser administrada em conjunto com outros fármacos que comprometam o VIII nervo craniano.

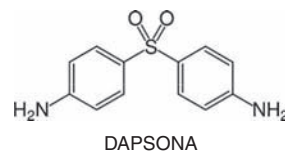
Verifica-se o desenvolvimento de resistência bacteriana quando a capreomicina é administrada como fármaco isolado; esses microrganismos exibem resistência cruzada à canamicina e neomicina. As reações adversas associadas ao uso da capreomicina consistem em perda da audição, zumbido, proteinúria transitória, cilindrúria e retenção de nitrogênio. A ocorrência de insuficiência renal grave é rara. A eosinofilia é comum. Foi observada também a ocorrência de leucocitose, leucopenia, erupções cutâneas e febre. As injeções do fármaco podem ser dolorosas. A capreomicina é um agente antituberculose de segunda linha. A dose diária recomendada é de 1 g (não mais do que 20 mg/kg) durante 60-120 dias, seguida de 1 g 2-3 vezes/semana.

Macrolídeos

A farmacologia, atividade bacteriana e os mecanismos de resistência dos macrolídeos foram discutidos no Capítulo 55. A azitromicina e a claritromicina também são usadas para o tratamento de MAC.

Dapsona

A dapsona (DDS, diamino-difenilsulfona) ou 4'-diamino-difenilsulfona foi sintetizada por Fromm e Wittman em 1908 e sua similaridade com as sulfonamidas levou ao estabelecimento de efeitos antistreptocócicos por Buttle e colaboradores e Forneau e colaboradores em 1937.



Mecanismo de ação. A dapsona é um análogo estrutural do ácido para-aminobenzoico (PABA) e um inibidor competitivo da diidropteroato sintase (*folP1/P2*) na via do folato, como mostra a Figura 56-5. O efeito nesta via evolutivamente conservada também explica porque a dapsona é um agente de amplo espectro com efeitos antibacterianos, antiprotozoários e antifúngicos.

Os efeitos anti-inflamatórios da dapsona ocorrem através da inibição de lesão tecidual pelos neutrófilos (resumidos por Wolf e colaboradores, 2002). Em primeiro lugar, a dapsona inibe a atividade mieloperoxidase de neutrófilos e a explosão respiratória. Em segundo lugar, ela inibe a atividade das enzimas lisossomais do neutrófilo. E em terceiro lugar, ela também pode agir como um tampão para os radicais livres gerados pelos neutrófilos. Por fim, a dapsona também pode inibir a migração de neutrófilos para os sítios inflamatórios (Wolf e cols., 2002). A dapsona é bastante usada em casos de acne, porém esta terapia não é recomendada.

Efeitos antimicrobianos. *Antibacterianos.* A dapsona é bacteriostática contra o *M. leprae* nas concentrações de 1-10 mg/L. Mais de

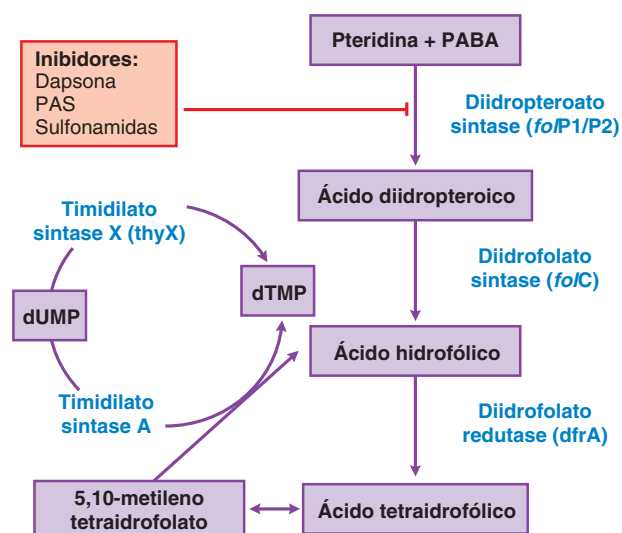


Figura 56-5 Efeitos de antimicrobianos no metabolismo do folato e na síntese de desoxinucleotídeos.

90% dos isolados clínicos de MAC e do *M. kansasii* apresentam um MIC $\leq$ 8 mg/L, porém os MICs dos isolados de *M. tuberculosis* são elevados. Ela apresenta baixa atividade contra outras bactérias.

Antiparasitários. A dapsona também é altamente eficiente contra o *Plasmodium falciparum* com um IC₅₀ de 0,006-0,013 mg/mL (0,6-1,3 mg/L), mesmo em cepas resistentes à sulfadoxina-pirimetamina. A dapsona possui um IC₅₀ de 0,55 mg/L contra os taquizoítos do *Toxoplasma gondii*.

Antifúngicos. A dapsona é eficiente em concentrações de 0,1 mg/L contra o fungo *Pneumocystis jiroveci*.

Resistência aos fármacos. A resistência dos *P.falciparum*, *P.jiroveci* e *M.leprae* à dapsona resulta primariamente de mutações nos genes que codificam a diidropteroato sintase (Figura 56-5). No *P.falciparum*, as mutações ocorrem em diversas posições, tais como 436,437, 540, 58 e 613. Nos isolados de *P.jiroveci*, as mutações costumam resultar de substituições de aminoácidos nas posições 55 e 57. Em *M. leprae*, as mutações são encontradas nos códons 53 e 55.

Absorção, distribuição e excreção. Após administração oral, a absorção é completa; a meia-vida de eliminação é de 20-30 h. A farmacocinética populacional da dapsona está mostrada no Quadro 56-2 (Simpson e cols., 2006). A depuração aumenta 0,03 L/hora e V_d aumenta em 0,7 L para cada quilo de aumento no peso corporal, acima de 62,3 kg. A dapsona sofre N-acetilação por NAT2. A CYP2E1 é responsável pela sua N-oxidação à dapsona hidroxilamina e, em menor grau, também a CYP2C. A dapsona hidroxilamina penetra nos eritrócitos, levando à formação da metemoglobina. As sulfonas tendem a ser retidas por até três semanas na pele e nos músculos e especialmente no fígado e nos rins. A reabsorção intestinal das sulfonas excretadas pela bile contribui para uma longa retenção na corrente sanguínea; a interrupção periódica do tratamento é, por essa razão, aconselhável. A proporção entre as concentrações no fluido limitante epitelial e no plasma se situa entre 0,76 e 2,91; a proporção FCE-plasma é de 0,21-2,01 (Gatti e cols., 1997). Cerca de 70-80% de uma dose de dapsona são excretados na urina como um mono-N-glicuronídeo ácido lábel e mono-N-sulfamato.

Usos terapêuticos. A dapsona é administrada como um agente oral. Os usos terapêuticos da dapsona no tratamento da hanseníase serão descritos mais adiante. A dapsona é combinada com clorproguanila para o tratamento da malária. A dapsona também é usada para a infecção e profilaxia do *P. jiroveci* e para a profilaxia do *T. gondii*, como está discutido nos capítulos reservados a essas infecções. Os efeitos anti-inflamatórios são a base da terapia para penfigoide, dermatite herpetiforme, dermatose bolhosa de IgA linear, condrite recorrente e úlceras causadas pela aranha reclusa marrom (Wolf e cols., 2002).

Dapsona e deficiência da glicose-6-fosfato desidrogenase. A glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) protege os eritrócitos contra a lesão oxidativa. Entretanto, a deficiência de G6PD é encontrada em quase meio milhão de pessoas em todo o mundo, sendo a G6PD-A⁻ a mais comum das 100 variantes. A dapsona, um agente oxidante, causa hemólise grave em pacientes com deficiência de G6PD. Portanto, os testes para esta deficiência deverão ser realizados, sempre que possível, antes do uso da dapsona.

Outros efeitos adversos. A hemólise se desenvolve em quase todos os indivíduos tratados com 200-300 mg de dapsona por dia. Doses $\leq$ 100 mg em indivíduos saudáveis e $\leq$ 50 mg em indivíduos saudáveis portadores de deficiência da G6PD não causam hemólise. A ocorrência de metemoglobinemia também é comum. Uma deficiência genética na metemoglobina redutase dependente de NADH pode levar à metemoglobinemia grave após a administração de dapsona.

Foram relatados episódios isolados de cefaleia, nervosismo, insônia, visão embaçada, parestesias, neuropatia periférica reversível (que se acredita ser decorrente da degeneração axônica), febre medicamentosa, hematúria, prurido, psicose e uma variedade de exantemas cutâneos. Em certas ocasiões, ocorre uma síndrome semelhante à mononucleose infecciosa, que pode ser fatal.

PRINCÍPIOS DA QUIMIOTERAPIA ANTITUBERCULOSE

Evolução e farmacologia. O *Mycobacterium tuberculosis* não é uma espécie única, porém um complexo de espécies com 99,9% de similaridade em nível de nucleotídeo. O complexo inclui o *M. tuberculosis (typus humanus)*, *M. canettii*, *M. bovis* e *M. microti*. Todos causam tuberculose (TB), com o *M. microti* sendo responsável por apenas uns poucos casos humanos.

Terapia antituberculose. A isoniazida, pirazinamida, rifampicina, etambutol e estreptomicina são atualmente consideradas como os agentes anti-TB de primeira linha. O moxifloxacino está sendo estudado como um agente de primeira linha. Os agentes de primeira linha são mais eficazes e mais bem tolerados, em relação aos agentes de segunda linha. Estes são utilizados em caso de pouca tolerância ou de resistência aos agentes de primeira linha. Os fármacos de segunda linha incluem a etionamida, PAS, ciclosserina, amicacina, canamicina e capreomicina.

Quando a monoterapia de fármacos anti-TB foi administrada aos pacientes, a emergência da resistência determinou a eficiência destes fármacos. A taxa de mutação dos fármacos anti-TB de primeira linha está entre 10^{-7} e 10^{-10} , de modo que a probabilidade de resistência é alta para qualquer fármaco anti-TB, em pacientes com TB cavitária que apresentam $\sim 10^9$ CFU de bacilos em uma lesão pulmonar de 3 cm. Entretanto, a probabilidade de que os bacilos desenvolvam mutações contra dois ou mais diferentes fármacos é o produto de duas taxas de mutações (entre um em cada 10^{14} e um em cada 10^{20}), o que torna a probabilidade de emergência de resistência a mais de dois fármacos aceitavelmente pequena. Portanto, apenas a terapia de combinação é atualmente recomendada para o tratamento da TB. A terapia com múltiplos fármacos levou a uma redução na sua duração.

Tipos de terapia antituberculose

Profilaxia. Após a infecção com *M. tuberculosis*, $\sim 10\%$ dos indivíduos desenvolvem doença ativa ao longo da vida. O risco mais elevado de reativação da TB é em pacientes que apresentam a reação ao teste cutâneo da tuberculina de Mantoux ≥ 5 mm e que também se encaixam em uma das seguintes categorias: tenham sido recentemente expostos à TB, apresentem infecção simultânea com HIV, apresentem alterações fibróticas em radiografias de tórax ou que estejam imunodeprimidos devido à infecção por HIV, período pós-transplante ou que estejam recebendo medicação imunossupressora por qualquer motivo. Se o teste cutâneo da tuberculina for ≥ 10 mm,

observa-se um alto risco de TB em imigrantes recentes (≤ 5 anos) de áreas com alta prevalência da doença, crianças < 4 anos de idade, crianças expostas a adultos com TB, usuários de drogas intravenosas, bem como residentes e funcionários de asilos, abrigos etc. (*congregated settings**) de alto risco. Qualquer indivíduo que apresente um teste cutâneo > 15 mm também estará em situação de alto risco para a doença. Nestes pacientes com alto risco de TB ativa, recomenda-se a profilaxia para impedir a doença ativa. A profilaxia consiste em isoniazida oral, 300 mg diárias ou 2 vezes/semana durante seis meses em adultos. Aqueles que não podem receber isoniazida deverão tomar rifampicina, 10 mg/kg/dia durante quatro meses. Em crianças, são administradas 10-15 mg/kg/dia de isoniazida (máximo de 300 mg), 20-30 mg/kg 2 vezes/semana com observação direta durante nove meses. Em crianças que não toleram a isoniazida, recomenda-se o uso de 10-20 mg/kg/dia de rifampicina durante seis meses.

Terapia definitiva. Todos os casos ativos de TB ativa deverão ser confirmados por cultura e analisados quanto à sua suscetibilidade antimicrobiana. O atual regime-padrão para a TB suscetível ao fármaco consiste em isoniazida (5 mg/kg, máximo de 300 mg/dia), rifampicina (10 mg/kg, máximo de 600 mg/dia) e pirazinamida (15-30 mg/kg, máximo de 2 g/dia) durante dois meses, seguidos por 10 mg/kg de rifampicina intermitente e 15 mg/kg de isoniazida 2 ou 3 vezes/semana durante quatro meses. As crianças deverão receber 10-20 mg/kg de isoniazida por dia (máximo de 300 mg). A rifabutina, 5 mg/kg/dia, poderá ser usada durante todos os seis meses de terapia em pacientes adultos infectados por HIV, porque a rifampicina poderá interagir de forma adversa com alguns agentes antirretrovirais para reduzir sua eficácia. No caso de resistência à isoniazida, a terapia inicial também pode incluir etambutol (15-20 mg/kg/dia) ou estreptomicina (1 g/dia) até que a suscetibilidade à isoniazida seja documentada. As doses de etambutol em crianças são de 15-20 mg/kg/dia (máximo de 1 g) ou 50 mg/kg 2 vezes/semana (2,5 g). Como o monitoramento da acuidade visual é difícil de ser feito em crianças com < 5 anos de idade, o uso do etambutol deverá ser cauteloso nestes casos.

Os primeiros dois meses do regime de tratamento com os quatro fármacos são chamados de fase inicial da terapia e os últimos quatro meses de fase de continuação da terapia. A rifapentina (10 mg/kg uma vez/semana) pode ser substituída pela rifampicina na fase de continuação em pacientes que não apresentem evidência de infecção por HIV ou TB cavitária. A piridoxina, vitamina B₆ (10-50 mg/dia) deve ser administrada com isoniazida para minimizar os riscos de toxicidade neurológica em pacientes predispostos à neuropatia (p. ex., os mal nutridos, idosos, mulheres grávidas, indivíduos infectados pelo HIV, pacientes diabéticos, pacientes alcoólatras e pacientes urêmicos). Para assegurar a aceitação, a terapia é ministrada como terapia diretamente observada (DOT). Embora a DOT seja o padrão de tratamento, uma análise de uma série de 11 ensaios clínicos randomizados não mostrou diferenças entre o curso da DOT e a terapia autoadministrada (Volmink e Garner, 2007).

A duração da terapia para a TB pulmonar sensível ao fármaco é de seis meses. Uma duração de nove meses deverá ser adotada por

pacientes com doença cavitária que ainda apresentem cultura de saliva positiva ao segundo mês. Pacientes infectados por HIV com contagem de linfócitos CD4⁺ $< 100/\text{mm}^3$ apresentam um risco elevado para o desenvolvimento de resistência à rifamicina. Portanto, a terapia diária é recomendada durante a fase de continuação. A maioria dos casos de TB extrapulmonar é tratada durante seis meses. A meningite da TB é uma exceção que requer uma terapia de 9-12 meses de duração. Além disso, os corticosteroides são recomendados para a pericardite da TB e resultados de uma metanálise sugerem que eles também podem ser usados na meningite da TB (Prasad e Singh, 2008).

TB resistente ao fármaco. De acordo com a quarta reportagem global da Organização Mundial de Saúde (OMS), de 2002-2006, a proporção de novos casos de TB resistentes a pelo menos um fármaco anti-TB foi de 17%; a resistência à isoniazida foi de 10% e a MDR (resistência a múltiplos fármacos) foi de 3%. A MDR-TB é caracterizada quando um isolado é resistente de forma simultânea à isoniazida e à rifampicina. De acordo com o CDC, nos EUA, a resistência à isoniazida foi de 8% e a MDR foi de 1%. Em pacientes previamente tratados, a resistência a pelo menos um fármaco foi de 35%, a resistência à isoniazida 28% e a MDR de 15%; a resistência à isoniazida em casos previamente tratados foi de 13% e a MDR foi de 4%; da MDR, apenas 3% foram considerados como TB intensamente resistente aos fármacos (XDR). A XDR-TB é a MDR-TB que é também resistente às fluoroquinolonas e a pelo menos um dos três fármacos injetáveis de segunda linha (*i.e.*, amicacina, canamicina ou capreomicina).

No caso de resistência confirmada ao fármaco, a terapia deverá ser baseada na evidência de suscetibilidade e deverá incluir:

- Pelos menos três fármacos aos quais o patógeno seja suscetível, com pelo menos um dos agentes anti-TB injetáveis.
- No caso de MDR-TB, usar de 4-6 medicações para se obter melhores prognósticos.
- Pelo menos 18 meses de terapia (Blumberg e cols., 2003; Orenshtein e cols., 2009).

A adição de uma fluoroquinolona ao regime e a ressecção cirúrgica das lesões principais têm sido associadas a um melhor prognóstico (Chan e cols., 2004). Não existem dados atualmente que sustentem a terapia intermitente.

PRINCÍPIOS DA TERAPIA CONTRA O COMPLEXO MYCOBACTERIUM AVIUM

O complexo do *Mycobacterium avium* (MAC) consiste em pelo menos duas espécies: *M. intracellulare* e *M. avium*. O *M. intracellulare* causa doença pulmonar geralmente em indivíduos imunocompetentes. O *M. avium* se divide ademais em uma série de subespécies: o *M. avium* subespécie *hominissuis* que doença disseminada em pacientes imunocomprometidos, o *M. avium* subespécie *paratuberculosis* tem sido implicado na etiologia da doença de Crohn e o *M. avium* subespécie *avium* que causa a TB dos pássaros. Estas bactérias são ubíquas

* N. de R.T. *Congregated settings* é o jargão usado pelos serviços de saúde dos EUA para qualquer instalação que abrigue mais de dez pessoas sem relação de parentesco.

quanto ao ambiente e podem ser encontradas na água, nos alimentos e no solo. Portanto, quando as bactérias de MAC são isoladas a partir de um sítio não estéril do corpo de um paciente, não se pode assumir que estejam causando uma infecção.

Terapia da infecção pulmonar por MAC

O *M. intracellulare* geralmente infecta pacientes imuno-competentes. A primeira decisão após o isolamento de MAC de espécimes pulmonares é determinar se a doença está realmente presente ou se o organismo é parte meramente de contaminação ambiental. Os critérios a favor da terapia incluem evidências bacteriológicas que consistem em culturas positivas de pelo menos duas salivas ou uma cultura positiva a partir do lavado broncoalveolar; ou uma biopsia pulmonar com uma cultura positiva de características histopatológicas e evidências clínicas de infecção; evidências radiológicas de infecção como cavitação pulmonar, lesões nodulares e/ou bronquiectasia (Griffith e cols., 2007).

Em pacientes recém-diagnosticados com pneumonia por MAC, recomenda-se a terapia tripla com fármacos. Estes incluem uma rifamicina, o etambutol e um macrolídeo (Griffith e cols., 2007; Kasperbauer e Daley, 2008). Para os macrolídeos, pode-se usar claritromicina oral ou azitromicina. A rifampicina costuma ser a rifamicina de escolha. A claritromicina, 1.000 mg, ou a azitromicina, 500 mg, são combinadas com o etambutol, 25 mg/kg e com 600 mg de rifampicina e administradas 3 vezes/semana, para o caso de doença bronquiectásica e nodular. A terapia é mantida por 12 meses após a última cultura negativa. Os mesmos fármacos são administrados para o caso de pacientes com doença cavitária, porém os regimes de dosagem são 250 mg de azitromicina, 15 mg/kg de etambutol e 600 mg de rifampicina. A administração parenteral de 15 mg/kg de estreptomicina ou amicacina é recomendada como quarto fármaco. O efeito dos aminoglicosídeos no prognóstico clínico é desconhecido. A duração da terapia é semelhante à utilizada para a doença nodular. No caso de doença pulmonar avançada ou durante um novo tratamento, 330 mg diárias de rifabutina podem substituir a rifampicina. Como a suscetibilidade à claritromicina se correlaciona com o prognóstico, o risco de falha é alto quando são observados MICs elevados de claritromicina. Os pacientes em risco de falha também incluem aqueles com doença cavitária, provavelmente devido à maior carga bacilar. Mesmo no caso destas terapias, o sucesso a longo prazo ainda é limitado. Apenas metade dos pacientes apresenta cursos de sucesso definidos pela conversão da cultura e melhora clínica.

Terapia para o complexo de *M. avium* disseminado

A doença de MAC disseminada é causada pelo *M. avium* em 95% dos pacientes. Esta é uma doença do paciente imunocomprometido, especialmente com imunidade celular reduzida. MAC normalmente ocorre em pacientes cuja contagem de células CD4 é $< 50/\text{mm}^3$. Os pacientes em risco de infecção são aqueles que contraíram outras infecções oportunistas, estão colonizados com MAC ou tiveram uma carga de RNA do HIV $> 5 \log$ cópias/ mm^3 .

Os sintomas e os achados laboratoriais da doença disseminada são inespecíficos e incluem febre, sudorese noturna, perda de peso, fosfatos alcalinos séricos elevados e anemia no momento do diagnóstico. Entretanto, quando a doença ocorre em pacientes que já se encontram em terapia antirretroviral, pode se manifestar como uma doença focal dos linfonodos, osteomielite, pneumonite, pericardite, abscessos cutâneos ou dos tecidos moles, úlceras genitais ou infecção do SNC (DHHS Panel, 2008). Além de um quadro clínico compatível, é necessário o isolamento de MAC a partir de culturas de sangue, linfonodos, medula óssea ou outros tecidos normalmente estéreis ou fluidos corporais para o diagnóstico.

Terapia profilática. Os objetivos da terapia profilática são de prevenir o desenvolvimento de doença durante o tempo em que a contagem de CD4 de um paciente se encontra reduzida. A monoterapia com 1.200 mg de azitromicina oral 1 vez/semana ou com 500 mg de claritromicina 2 vezes/dia é iniciada quando o paciente apresenta uma contagem de CD4 $< 50/\text{mm}^3$ (DHHS Panel, 2008). No caso dos pacientes intolerantes a macrolídeos, administram-se 300 mg de rifabutina por dia. Uma vez que a contagem de CD4 seja > 100 por mm^3 durante ≥ 3 meses, a profilaxia de MAC deverá ser interrompida.

Terapia definitiva e supressora. Em pacientes com doença causada por MAC, os objetivos da terapia incluem a supressão de sintomas e a obtenção de culturas de sangue negativas. A própria infecção não é completamente erradicada até que ocorra a restituição imunológica. A terapia é dividida em terapia inicial e terapia supressora crônica. A terapia recomendada consiste em uma combinação de 500 mg de claritromicina 2 vezes/dia com 15 mg/kg/dia de etambutol, administrada via oral (DHHS Panel, 2008). A administração de 500-600 mg diárias de azitromicina é uma alternativa aceitável para a claritromicina, especialmente em pacientes nos quais a claritromicina iria interagir de forma adversa com outros fármacos. A adição de 300 mg diárias de rifabutina poderá melhorar os prognósticos. A mortalidade disseminada causada por MAC é alta em pacientes com uma contagem de células CD4 $< 50/\text{mm}^3$ ou com uma carga de MAC $> 2 \log_{10}$ CFU/ mm^3 de sangue, ou na ausência de terapia antirretroviral eficaz. Nestes pacientes, um quarto fármaco poderá ser adicionado, com base no teste de suscetibilidade. Potenciais agentes candidatos a esse papel incluem a amicacina, com administração diária intravenosa de 10-15 mg/kg, 1 g de estreptomicina diária por via intravenosa ou intramuscular, 500-750 mg de ciprofloxacino oral 2 vezes/dia, 500 mg diárias de levofloxacino oral ou 400 g diárias de moxifloxacino oral. Os pacientes deverão ser mantidos em terapia supressora até que sejam alcançados os três seguintes critérios:

- Duração mínima da terapia de 12 meses.
- Contagem de CD4 $> 100/\text{mm}^3$ por um mínimo de seis meses.
- Estejam assintomáticos para infecção por MAC.

PRINCÍPIOS DA TERAPIA ANTI-HANSENÍASE

A prevalência global da hanseníase tem sido fortemente reduzida, principalmente devido à iniciativa global da OMS em eliminar a hanseníase (doença de Hansen) como um problema de saúde pública fornecendo a terapia com múltiplos fármacos (rifampicina, clofazimina e dapsona) sem custos. A prevalência da doença caiu em $\sim 90\%$

desde 1985. Não obstante, existem bolsões da doença em todo o mundo, especialmente na África, Ásia e América do Sul. Nos EUA, < 200 novos casos foram registrados em 2005, principalmente entre os imigrantes.

Quatro tipos clínicos principais de hanseníase justificam a terapia. Em uma das extremidades do espectro, encontra-se a *hanseníase tuberculóide*, também chamada de hanseníase paucibacilar, porque a carga bacteriana é baixa e o *M. leprae* raramente é encontrado nos esfregaços. Na outra extremidade do espectro, encontra-se a forma *lepromatosa* da doença (Levis e Ernst, 2005), caracterizada por uma infecção disseminada e por uma alta carga bacilar. Duas principais formas intermediárias da doença são reconhecidas: a doença tuberculóide (dimorfa) limitrofe, que possui características da hanseníase tuberculóide e lepromatosa e a doença indeterminada, que apresenta lesões hipopigmentadas precoces sem características da hanseníase tuberculóide e lepromatosa.

O *Mycobacterium leprae* foi descoberto por Armauer Hansen em 1873. O genoma do *M. leprae* passou uma evolução redutora e diminuiu radicalmente de tamanho (Cole e cols., 2001). Como resultado, o *M. leprae* não pode produzir ATP a partir do NADH ou utilizar acetato ou galactose como fontes de carbono; além disso, perdeu o sistema anaeróbico de transferência de elétrons e não pode sobreviver em condições de hipoxia. Ele possui um tempo longo de duplicação (14 dias) e é um patógeno intracelular obrigatório. Por conseguinte, o *M. leprae* é difícil de ser cultivado em meios sintéticos, o que representa um impedimento para a pesquisa básica desta doença.

Tipos de terapia anti-hanseníase

A terapia para a hanseníase é baseada nos regimes de múltiplos fármacos usando a rifampicina, a clofazimina e a dapsona. As razões para se usar a combinação de agentes incluem a redução no desenvolvimento da resistência, a

necessidade de terapia adequada quando a resistência primária já está instalada e a redução na duração da terapia. O fármaco que possui maior efeito bactericida nos regimes atuais é a rifampicina. Devido às elevadas taxas de mortalidade e à liberação maciça de antígenos bacterianos, a rifampicina não é normalmente administrada durante uma reação “reversa” (ver adiante) ou em pacientes com eritema nodoso da hanseníase. A clofazimina é bacteriostática apenas contra o *M. leprae*. Entretanto, também possui efeitos anti-inflamatórios e pode tratar reações reversas e eritema nodoso da hanseníase. O terceiro principal agente no regime de tratamento é a dapsona. O objetivo de se administrar estes fármacos é a cura total.

Terapia definitiva; terapia-padrão

Hanseníase paucibacilar. O regime de tratamento da OMS consiste em uma única dose de rifampicina oral de 600 mg, combinada com 100 mg de dapsona administradas sob supervisão direta 1 vez/mês durante seis meses e mais 100 mg diárias de dapsona durante os seis meses. Nos EUA, o regime consiste em 100 mg de dapsona e 600 mg de rifampicina, administradas diariamente por seis meses, seguidas pela monoterapia com dapsona durante 3-5 anos.

Terapia multibacilar. A OMS recomenda o mesmo regime utilizado para a hanseníase paucibacilar, com duas principais alterações. Primeiro, 300 mg diárias de clofazimina são adicionadas para completar a terapia. Em segundo lugar, o regime dura um ano em vez dos seis meses. Nos EUA, o regime também é o mesmo utilizado para a doença paucibacilar, porém a terapia dupla é mantida por três anos, seguida pela monoterapia com dapsona por 10 anos. A clofazimina (um fármaco órfão) é adicionada quando ocorre resistência à dapsona ou em pacientes cronicamente reacionais.

Quadro 56-5

Fármacos usados no tratamento de micobactérias distintas da tuberculose, hanseníase ou MAC

ESPÉCIES DE MICOBACTÉRIAS	TERAPIA DE PRIMEIRA LINHA	AGENTES ALTERNATIVOS
<i>M. kansasii</i>	Isoniazida + rifampicina ^a + etambutol	Trimetoprima-sulfametoxazol; etionamida; ciclosserina; claritromicina; amicacina; estreptomicina; moxifloxacino ou gatifloxacino
Complexo <i>M. fortuitum</i>	Amicacina + doxiciclina	Cefoxitina; rifampicina; uma sulfonamida; moxifloxacino ou gatifloxacino; claritromicina; trimetoprima-sulfametoxazol; imipeném
<i>M. marinum</i>	Rifampicina + etambutol	Trimetoprima-sulfametoxazol; claritromicina; minociclina; doxiciclina
<i>Mycobacterium ulcerans</i>	Rifampicina + estreptomicina ^c	Claritromicina ^b ; rifapentina ^b
<i>M. malmoense</i>	Rifampicina + etambutol ± claritromicina	Fluoroquinolona
<i>M. haemophilum</i>	Claritromicina + rifampicina + quinolona	—

^aEm pacientes infectados por HIV, a substituição de rifabutina por rifampicina minimiza a interação dos fármacos com os inibidores de protease de HIV e com os inibidores da transcriptase reversa não nucleosídicos. ^bBaseada em modelos animais. ^cNo caso do *Mycobacterium ulcerans*, a cirurgia é a terapia de escolha.

A duração da terapia para a hanseníase multibacilar representa um conceito antigo. Estudos em hanseníase murina e em pacientes demonstraram que os bacilos viáveis são mortos em três meses de terapia (Ji e cols., 1996), sugerindo que a duração da terapia atual para a hanseníase multibacilar possa ser desnecessariamente longa. Recentemente, a OMS propôs que todas as formas de hanseníase sejam tratadas com a mesma dose utilizada para a hanseníase paucibacilar; um ensaio clínico foi promissor (Kroger e cols., 2008). Este novo regime de tratamento mais curto promete reduzir drasticamente a duração da terapia.

Tratamento das reações na hanseníase. Os pacientes com hanseníase tuberculoide podem desenvolver “reações reversas”, manifestações de hipersensibilidade tardia a antígenos do *M. leprae*. Podem ocorrer ulcerações cutâneas e déficits da função nervosa periférica. A terapia inicial com corticosteroides ou com clofazimina é efetiva.

As reações na forma lepromatosa da doença (eritema nodoso da hanseníase) caracterizam-se pelo aparecimento de nódulos intracutâneos elevados e hipersensíveis, sintomas constitucionais graves e febre alta. Essa reação pode ser deflagrada por diversas condições, mas está frequentemente associada à terapia. Acredita-se que seja uma reação do tipo Arthus, relacionada com a liberação de antígenos microbianos em pacientes infectados com grandes quantidades de bacilos. O tratamento com clofazimina ou talidomida é efetivo.

Terapia para outras micobactérias não tuberculosas

As micobactérias distintas das que já foram discutidas podem ser recuperadas a partir de uma variedade de lesões em humanos. Como elas são frequentemente resistentes aos vários agentes normalmente utilizados, precisam ter a sua sensibilidade investigada *in vitro* e a terapia deverá ser selecionada com esta base. A terapia para infecções causadas por estes organismos está resumida no Quadro 56-5. Em alguns casos, é necessária a remoção cirúrgica do tecido infectado, seguida por um longo tratamento com agentes eficientes. O *M. kansasii* causa uma doença semelhante à provocada pelo *M. tuberculosis*, porém poderá ser mais branda. Os microrganismos poderão ser resistentes à isoniazida. A terapia realizada com isoniazida, rifampicina e etambutol tem apresentado sucesso.

RESUMO CLÍNICO

A terapia de combinação constitui quase sempre a abordagem desejável no tratamento da doença micobacteriana, a fim de assegurar uma erradicação efetiva das bactérias e impedir o aparecimento de resistência. A isoniazida, a rifampicina, o etambutol, a estreptomina e a pirazinamida constituem os agentes de primeira linha para o tratamento da tuberculose. O moxifloxacino promete substituir a isoniazida ou o etambutol e encurtar a terapia. Os agentes antimicrobianos com atividade excelente contra o complexo *Mycobacterium avium* incluem a rifabutina, a claritromicina, a azitromicina e as fluoroquinolonas. O monitoramento clínico de pacientes com infecções micobacterianas é importante porque as interações medicamentosas e as reações adversas são comuns nos esquemas utilizados com múltiplos fármacos.

Foi realizado um considerável progresso na eliminação da hanseníase com o uso da quimioterapia com múltiplos fármacos, incluindo dapsona, rifampicina e clofazimina.

BIBLIOGRAFIA

- Almeida D, Nuermberger E, Tyagi S, *et al.* In vivo validation of the mutant selection window hypothesis with moxifloxacin in a murine model of tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*, **2007**, 51:4261–4266.
- Andries K, Verhasselt P, Guillemont J, *et al.* A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis*. *Science*, **2005**, 307:223–227.
- Anonymous. Clofazimine. *Tuberculosis (Edinb)*, **2008a**, 88:96–99.
- Anonymous. Cycloserine. *Tuberculosis (Edinb)*, **2008b**, 88: 100–101.
- Argyrou A, Vetting MW, Aladegebami B, Blanchard JS. *Mycobacterium tuberculosis* dihydrofolate reductase is a target for isoniazid. *Nat Struct Mol Biol*, **2006**, 13:408–413.
- Argyrou A, Vetting MW, Blanchard JS. New insight into the mechanism of action of and resistance to isoniazid: Interaction of *Mycobacterium tuberculosis* enoyl-ACP reductase with INH-NADP. *J Am Chem Soc*, **2007**, 129:9582–9583.
- Bashiri G, Squire CJ, Moreland NJ, Baker EN. Crystal structures of F₄₂₀-dependent glucose-6-phosphate dehydrogenase FGD1 involved in the activation of the anti-tuberculosis drug candidate PA-824 reveal the basis of coenzyme and substrate binding. *J Biol Chem*, **2008**, 283:17531–17541.
- Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, *et al.* American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*, **2003**, 167:603–662.
- Boshoff HI, Reed MB, Barry CE III, Mizrahi V. DnaE2 polymerase contributes to in vivo survival and the emergence of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Cell*, **2003**, 113:183–193.
- Burman W, Benator D, Vernon A, *et al.* Acquired rifamycin resistance with twice-weekly treatment of HIV-related tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*, **2006a**, 173:350–356.
- Burman WJ, Gallicano K, Peloquin C. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of the rifamycin antibacterials. *Clin Pharmacokinet*, **2001**, 40:327–341.
- Burman WJ, Goldberg S, Johnson JL, *et al.* Moxifloxacin versus ethambutol in the first 2 months of treatment for pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*, **2006b**, 174:331–338.
- Chan ED, Laurel V, Strand MJ, *et al.* Treatment and outcome analysis of 205 patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*, **2004**, 169:1103–1109.
- Colangeli R, Helb D, Sridharan S, *et al.* The *Mycobacterium tuberculosis* *iniA* gene is essential for activity of an efflux pump that confers drug tolerance to both isoniazid and ethambutol. *Mol Microbiol*, **2005**, 55:1829–1840.
- Cole ST, Eiglmeier K, Parkhill J, *et al.* Massive gene decay in the leprosy bacillus. *Nature*, **2001**, 409:1007–1011.
- Conte JE Jr, Golden JA, McQuitty M, *et al.* Effects of gender, AIDS, and acetylator status on intrapulmonary concentrations of isoniazid. *Antimicrob Agents Chemother*, **2002**, 46:2358–2364.
- Conte JE Jr, Lin E, Zurlinden E. High-performance liquid chromatographic determination of pyrazinamide in human plasma, bronchoalveolar lavage fluid, and alveolar cells. *J Chromatogr Sci*, **2000**, 38:33–37.
- Desta Z, Soukhova NV, Flockhart DA. Inhibition of cytochrome P450 (CYP450) isoforms by isoniazid: potent inhibition of

- CYP2C19 and CYP3A. *Antimicrob Agents Chemother*, **2001**, 45:382–392.
- DHHS Panel. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. **2008**. Available at: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/Adult_OI.pdf. Accessed March 16, 2008.
- Diacon AH, Patientia RF, Venter A, *et al*. Early bactericidal activity of high-dose rifampin in patients with pulmonary tuberculosis evidenced by positive sputum smears. *Antimicrob Agents Chemother*, **2007**, 51:2994–2996.
- Diacon AH, Pym A, Grobusch M, *et al*. The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*, **2009**, 360:2397–2405.
- Dooley K, Flexner C, Hackman J, *et al*. Repeated administration of high-dose intermittent rifapentine reduces rifapentine and moxifloxacin plasma concentrations. *Antimicrob Agents Chemother*, **2008**, 52:4037–4042.
- Gatti G, Hossein J, Malena M, Cruciani M, Bassetti M. Penetration of dapsone into cerebrospinal fluid of patients with AIDS. *J Antimicrob Chemother*, **1997**, 40:113–115.
- Ginsburg AS, Woolwine SC, Hooper N, *et al*. The rapid development of fluoroquinolone resistance in *M. tuberculosis*. *N Engl J Med*, **2003**, 349:1977–1978.
- Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, *et al*. An official ATS/IDSA statement: Diagnosis, treatment, and prevention of non-tuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med*, **2007**, 175:367–416.
- Gumbo T, Louie A, Deziel MR, *et al*. Concentration-dependent *Mycobacterium tuberculosis* killing and prevention of resistance by rifampin. *Antimicrob Agents Chemother*, **2007a**, 51:3781–3788.
- Gumbo T, Louie A, Deziel MR, *et al*. Selection of a moxifloxacin dose that suppresses drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*, by use of an in vitro pharmacodynamic infection model and mathematical modeling. *J Infect Dis*, **2004**, 190:1642–1651.
- Gumbo T, Louie A, Liu W, *et al*. Isoniazid bactericidal activity and resistance emergence: integrating pharmacodynamics and pharmacogenomics to predict efficacy in different ethnic populations. *Antimicrob Agents Chemother*, **2007b**, 51: 2329–2336.
- Gumbo T, Louie A, Liu W, *et al*. Isoniazid's bactericidal activity ceases because of the emergence of resistance, not depletion of *Mycobacterium tuberculosis* in the log phase of growth. *J Infect Dis*, **2007c**, 195:194–201.
- Gumbo T, Siyambalapitiyage Dona CS, Meek C, Leff R. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of pyrazinamide in a novel in vitro model of tuberculosis for sterilizing effect: a paradigm for faster assessment of a new antituberculosis drugs. *Antimicrob Agents Chemother*, **2009**, 53:3197–3204.
- Hazbón MH, Brimacombe M, Bobadilla del Valle M, *et al*. Population genetics study of isoniazid resistance mutations and evolution of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*, **2006**, 50:2640–2649.
- Heifets LB. Antituberculosis drugs: Antimicrobial activity in vitro. In: *Drug Susceptibility in the Chemotherapy of Mycobacterial Infections* (Heifets LB, ed.), CRC Press, Boca Raton, FL, **1991**, pp.13–57.
- Huitric E, Verhasselt P, Andries K, Hoffner SE. In vitro antimycobacterial spectrum of a diarylquinoline ATP synthase inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother*, **2007**, 51:4202–4204.
- Jayaram R, Shandil RK, Gaonkar S, *et al*. Isoniazid pharmacokinetics-pharmacodynamics in an aerosol infection model of tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*, **2004**, 48:2951–2957.
- Ji B, Perani EG, Petinom C, Grosset JH. Bactericidal activities of combinations of new drugs against *Mycobacterium leprae* in nude mice. *Antimicrob Agents Chemother*, **1996**, 40:393–399.
- Johnson JL, Hadad DJ, Boom WH, *et al*. Early and extended early bactericidal activity of levofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin in pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, **2006**, 10:605–612.
- Kasperbauer SH, Daley CL. Diagnosis and treatment of infections due to *Mycobacterium avium* complex. *Semin Respir Crit Care Med*, **2008**, 29:569–576.
- Kinzig-Schippers M, Tomalik-Scharte D, Jetter A, *et al*. Should we use N-acetyltransferase type 2 genotyping to personalize isoniazid doses? *Antimicrob Agents Chemother*, **2005**, 49:1733–1738.
- Koul A, Dendouga N, Vergauwen K, *et al*. Diarylquinolines target subunit c of mycobacterial ATP synthase. *Nat Chem Biol*, **2007**, 3:323–324.
- Kroger A, Pannikar V, Htoon MT, *et al*. International open trial of uniform multi-drug therapy regimen for 6 months for all types of leprosy patients: Rationale, design and preliminary results. *Trop Med Int Health*, **2008**, 13:594–602.
- Langdon G, Wilkins J, McFadyen L, *et al*. U. S. Population pharmacokinetics of rifapentine and its primary desacetyl metabolite in South African tuberculosis patients. *Antimicrob Agents Chemother*, **2005**, 49:4429–4436.
- Larsen MH, Vilcheze C, Kremer L, *et al*. Overexpression of inhA, but not kasA, confers resistance to isoniazid and ethionamide in *Mycobacterium smegmatis*, *M. bovis* BCG and *M. tuberculosis*. *Mol Microbiol*, **2002**, 46:453–466.
- Levis WR, Ernst JD. *Mycobacterium leprae* (Leprosy, Hansen's disease). In: *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practices of Infectious Diseases* (Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds.), Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia, **2005**, pp. 2886–2896.
- Lewis M. Antimycobacterial agents: Ethambutol. In: *Antimicrobial Therapy and Vaccines* (Yu LV, Merigan TC, Barriere SL, eds.), Williams & Wilkins, Baltimore, **1999**, pp. 643–650.
- Lounis N, Veziris N, Chauffour A, *et al*. Combinations of R207910 with drugs used to treat multidrug-resistant tuberculosis have the potential to shorten treatment duration. *Antimicrob Agents Chemother*, **2006**, 50:3543–3547.
- Malone RS, Fish DN, Spiegel DM, *et al*. The effect of hemodialysis on cycloserine, ethionamide, para-aminosalicylate, and clofazimine. *Chest*, **1999a**, 116:984–990.
- Malone RS, Fish DN, Spiegel DM, *et al*. The effect of hemodialysis on isoniazid, rifampin, pyrazinamide, and ethambutol. *Am J Respir Crit Care Med*, **1999b**, 159:1580–1584.
- Mathys V, Wintjens R, Lefevre P, *et al*. Molecular genetics of para-aminosalicylic acid (PAS) resistance in clinical isolates and spontaneous mutants of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*, **2009**, 53:2100–2109.
- Morris RP, Nguyen L, Gatfield J, *et al*. Ancestral antibiotic resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Proc Natl Acad Sci USA*, **2005**, 102:12200–12205.
- Nightingale SD, Cameron DW, Gordin FM, *et al*. Two controlled trials of rifabutin prophylaxis against *Mycobacterium avium* complex infection in AIDS. *N Engl J Med*, **1993**, 329:828–833.
- Nix DE, Adam RD, Auclair B, *et al*. Pharmacokinetics and relative bioavailability of clofazimine in relation to food, orange juice and antacid. *Tuberculosis (Edinb)*, **2004**, 84:365–373.
- Nouvel LX, Kassa-Kelembho E, Dos Vultos T, *et al*. Multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*, Bangui, Central African Republic. *Emerg Infect Dis*, **2006**, 12:1454–1456.
- Okamoto S, Tamaru A, Nakajima C, *et al*. Loss of a conserved 7-methylguanosine modification in 16S rRNA confers low-level streptomycin resistance in bacteria. *Mol Microbiol*, **2007**, 63:1096–1106.
- Orenstein EW, Basu S, Shah NS, *et al*. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, **2009**, 9:153–161.

- Parsons LM, Salfinger M, Clobridge A, *et al.* Phenotypic and molecular characterization of *Mycobacterium tuberculosis* isolates resistant to both isoniazid and ethambutol. *Antimicrob Agents Chemother*, **2005**, 49:2218–2225.
- Peloquin CA, Bulpitt AE, Jaresko GS, *et al.* Pharmacokinetics of ethambutol under fasting conditions, with food, and with antacids. *Antimicrob Agents Chemother*, **1999**, 43:568–572.
- Peloquin CA, Zhu M, Adam RD, *et al.* Pharmacokinetics of para-aminosalicylic acid granules under four dosing conditions. *Ann Pharmacother*, **2001**, 35:1332–1338.
- Prasad K, Singh MB. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*, **2008**, CD002244.
- Rad ME, Bifani P, Martin C, *et al.* Mutations in putative mutator genes of *Mycobacterium tuberculosis* strains of the W-Beijing family. *Emerg Infect Dis*, **2003**, 9:838–845.
- Roy PD, Majumder M, Roy B. Pharmacogenomics of anti-TB drugs-related hepatotoxicity. *Pharmacogenomics*, **2008**, 9:311–321.
- Rustomjee R, Diacon AH, Allen J, *et al.* Early bactericidal activity and pharmacokinetics of the diarylquinoline TMC207 in treatment of pulmonary tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*, **2008a**, 52:2831–2835.
- Rustomjee R, Lienhardt C, Kanyok T, *et al.* A Phase II study of the sterilising activities of ofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin in pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, **2008b**, 12:128–138.
- Safi H, Sayers B, Hazbón MH, Alland D. Transfer of embB codon 306 mutations into clinical *Mycobacterium tuberculosis* strains alters susceptibility to ethambutol, isoniazid, and rifampin. *Antimicrob Agents Chemother*, **2008**, 52: 2027–2034.
- Salfinger M, Heifets LB. Determination of pyrazinamide MICs for *Mycobacterium tuberculosis* at different pHs by the radiometric method. *Antimicrob Agents Chemother*, **1988**, 32:1002–1004.
- Simpson JA, Hughes D, Manyando C, *et al.* Population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of the antimalarial chemotherapy chloroquine/dapsone. *Br j Clin Pharmacol*, **2006**, 61:289–300.
- Singh R, Manjunatha U, Boshoff HI, *et al.* PA-824 kills nonreplicating *Mycobacterium tuberculosis* by intracellular NO release. *Science*, **2008**, 322:1392–1395.
- Somaskovi A, Parsons LM, Salfinger M. The molecular basis of resistance to isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in *Mycobacterium tuberculosis*. *Respir Res*, **2001**, 2:164–168.
- Spies FS, da Silva PE, Ribeiro MO, *et al.* Identification of mutations related to streptomycin resistance in clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* and possible involvement of efflux mechanism. *Antimicrob Agents Chemother*, **2008**, 52:2947–2949.
- Stover CK, Warrenner P, VanDevanter DR, *et al.* A small-molecule nitroimidazopyran drug candidate for the treatment of tuberculosis. *Nature*, **2000**, 405:962–966.
- Sullivan EA, Geoffroy P, Weisman R, *et al.* Isoniazid poisonings in New York City. *J Emerg Med*, **1998**, 16:57–59.
- Tasneen R, Tyagi S, Williams K, *et al.* Enhanced bactericidal activity of rifampin and/or pyrazinamide when combined with PA-824 in a murine model of tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*, **2008**, 52:3664–3668.
- Timmins GS, Deretic V. Mechanisms of action of isoniazid. *Mol Microbiol*, **2006**, 62:1220–1227.
- Vannelli TA, Dykman A, Ortiz de Montellano PR. The antituberculosis drug ethionamide is activated by a flavoprotein monooxygenase. *J Biol Chem*, **2002**, 277:12824–12829.
- Volmink J, Garner P. Directly observed therapy for treating tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev*, **2007**, CD003343.
- Warner DF, Mizrahi V. Tuberculosis chemotherapy: The influence of bacillary stress and damage response pathways on drug efficacy. *Clin Microbiol Rev*, **2006**, 19:558–570.
- Weiner M, Burman W, Luo CC, *et al.* Effects of rifampin and multidrug resistance gene polymorphism on concentrations of moxifloxacin. *Antimicrob Agents Chemother*, **2007**, 51:2861–2866.
- Wilkins JJ, Langdon G, McIlleron H, *et al.* Variability in the population pharmacokinetics of pyrazinamide in South African tuberculosis patients. *Eur J Clin Pharmacol*, **2006**, 62:727–735.
- Wilkins JJ, Savic RM, Karlsson MO, *et al.* Population pharmacokinetics of rifampin in pulmonary tuberculosis patients, including a semimechanistic model to describe variable absorption. *Antimicrob Agents Chemother*, **2008**, 52:2138–2148.
- Wolf R, Matz H, Orion E, Tuzun B, Tuzun Y. Dapsone. *Dermatol Online J*, **2002**, 8:2.
- Zhang Y, Permar S, Sun Z. Conditions that may affect the results of susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* to pyrazinamide. *J Med Microbiol*, **2002**, 51:42–49.
- Zhang Y, Scorpio A, Nikaido H, Sun Z. Role of acid pH and deficient efflux of pyrazinoic acid in unique susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to pyrazinamide. *J Bacteriol*, **1999**, 181:2044–2049.
- Zhang Y, Wade MM, Scorpio A, *et al.* Mode of action of pyrazinamide: Disruption of *Mycobacterium tuberculosis* membrane transport and energetics by pyrazinoic acid. *J Antimicrob Chemother*, **2003**, 52:790–795.
- Zhu M, Burman WJ, Starke JR, *et al.* Pharmacokinetics of ethambutol in children and adults with tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, **2004**, 8:1360–1367.
- Zhu M, Namdar R, Stambaugh JJ, *et al.* Population pharmacokinetics of ethionamide in patients with tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)*, **2002**, 82:91–96.
- Zhu M, Nix DE, Adam RD, *et al.* Pharmacokinetics of cycloserine under fasting conditions and with high-fat meal, orange juice, and antacids. *Pharmacotherapy*, **2001**, 21:891–897.
- Zimhony O, Cox JS, Welch JT, *et al.* Pyrazinamide inhibits the eukaryotic-like fatty acid synthetase I (FASI) of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nat Med*, **2000**, 6:1043–1047.

Existem 200.000 espécies conhecidas de fungos, e a estimativa do tamanho total do Reino Fungi oscila bem acima de 1 milhão. Os residentes do reino são bastante diversos e incluem leveduras, mofos, cogumelos, pragas de plantas, os patógenos *Aspergillus fumigatus* e *Candida albicans* e a fonte de penicilina, *Penicillium chrysogenum*. Felizmente, apenas ~ 400 fungos causam doenças em animais e menos ainda causam doenças significativas em humanos. Entretanto, as infecções fúngicas estão se tornando mais comuns: pacientes com Aids e pacientes cujos sistemas imunes estão comprometidos por terapia com fármacos são especialmente suscetíveis a infecções micóticas. Os fungos são eucariotos com paredes celulares características contendo glicanos e quitina e sua erradicação requer diferentes estratégias além daquelas utilizadas para o tratamento de infecções bacterianas. Os agentes disponíveis apresentam efeitos sobre a síntese de componentes da parede e da membrana celulares, sobre a permeabilidade da membrana, sobre a síntese de ácidos nucleicos e sobre o funcionamento do fuso de microtúbulos/mitótico (Figura 57-1).

Os agentes antifúngicos descritos neste capítulo são discutidos em dois títulos principais, sistêmicos e tópicos, embora essa distinção seja um tanto arbitrária. Os agentes antifúngicos imidazóis, triazóis e poliênicos podem ser ministrados por via sistêmica ou tópica e muitas micoses superficiais podem ser tratadas sistêmica ou topicamente.

Embora o *Pneumocystis jirovecii*, responsável por uma pneumonia potencialmente fatal que acomete pacientes imunocomprometidos, seja um fungo e não um protozoário, seu tratamento será discutido em outro capítulo,

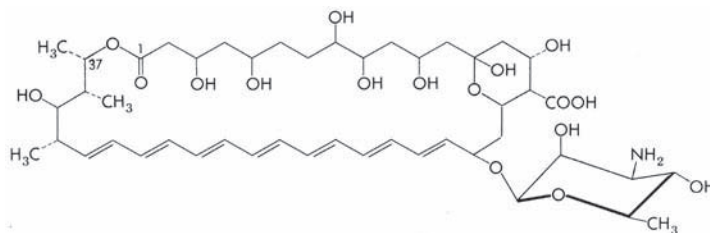
visto que os fármacos utilizados são principalmente mais antibacterianos ou antiprotzoários que antifúngicos.

As principais companhias farmacêuticas encerraram seus programas de desenvolvimento antifúngico, embora umas poucas firmas pequenas continuem a financiar a pesquisa nesse campo. Portanto, é provável que o futuro próximo nesta área esteja limitado à expansão da experiência com compostos existentes (Quadro 57-1). Os mais recentes antifúngicos sistêmicos a alcançar o desenvolvimento clínico, posaconazol e isavuconazol (em ensaios de fase III nos EUA) são ambos triazóis.

AGENTES ANTIFÚNGICOS SISTÊMICOS: FÁRMACOS SISTÊMICOS PARA INFECÇÕES FÚNGICAS FORTEMENTE INVASIVAS

Anfotericina B

Química. A anfotericina B pertence a uma família de ~ 200 compostos macrolídeos poliênicos com atividade antifúngica. Aqueles estudados até hoje compartilham as características de possuírem 4-7 ligações duplas conjugadas, um éster cíclico interno, pouca hidrossolubilidade, toxicidade considerável após administração parenteral e mecanismo comum de ação antifúngica. A anfotericina B (ver estrutura adiante) é um macrolídeo heptaênico, que contém sete ligações duplas conjugadas na posição *trans* e uma 3-amino-3,6-didesoximanoose (micosamina) ligada ao anel principal por uma ligação glicosídica. O comportamento anfotérico que deu nome ao fármaco provém da presença de um grupo carboxila no anel principal e de um grupo amino primário na micosamina; esses grupos conferem hidrossolubilidade em valores extremos de pH. A cristalografia por raios X demonstrou ser a molécula rígida e em forma de bastonete, com os grupos hidroxila hidrofílicos do anel macrolídeo formando uma face oposta à porção poliênica lipofílica.



ANFOTERICINA B

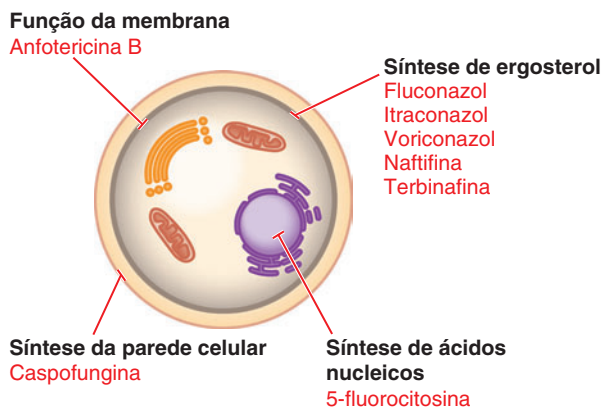


Figura 57-1 *Sítios de ação dos fármacos antifúngicos.* Anfotericina B e outros polienos, como a nistatina, ligam-se ao ergosterol nas membranas celulares fúngicas e aumentam a permeabilidade da membrana. Os imidazóis e triazóis, como o itraconazol e o fluconazol, inibem a 14- α -esterol demetilase, impedindo a síntese do ergosterol e levando ao acúmulo de 14- α -metilesteróis. As alilaminas, como a naftifina e a terbinafina, inibem a esqualeno epoxidase e impedem a síntese do ergosterol. As equinocandinas, como a caspofungina, inibem a formação de glicanos na parede celular fúngica.

Formulações do fármaco. Existem atualmente quatro formulações de anfotericina B comercialmente disponíveis: anfotericina B convencional (C-AMB), anfotericina B lipossomal (L-AMB), complexo lipídico de anfotericina B (ABLC) e dispersão coloidal de anfotericina B (ABCD). O Quadro 57-2 resume as propriedades farmacocinéticas destas preparações.

C-AMB (anfotericina B convencional). A anfotericina B é insolúvel em água, mas é formulada para infusão intravenosa por meio da formação de um complexo do fármaco com o sal biliar, desoxicolato. O complexo é comercializado em pó liofilizado para injeção. C-AMB forma um coloide na água, com partículas cujo diâmetro é, em grande parte, $\leq 0,4 \mu\text{m}$. O uso de filtros no equipamento de infusão intravenosa que retém as partículas $> 0,22 \mu\text{m}$ de diâmetro removerá quantidades significativas do fármaco. A adição de eletrólitos às soluções de infusão provoca agregação do coloide.

ABCD. A dispersão coloidal de anfotericina B contém quantidades aproximadamente equimolares de anfotericina B e de sulfato de colesterol formuladas para injeção. A exemplo da C-AMB, a ABCD forma uma solução coloidal quando dispersa em solução aquosa. A ABCD alcança níveis sanguíneos muito mais baixos que a C-AMB em camundongos e humanos. Em um estudo realizado em pacientes com febre neutropênica, para comparar a ABCD (4 mg/kg) diariamente com a C-AMB (0,8 mg/kg), a ocorrência de calafrios e de hipoxia foi significativamente mais comum com a ABCD do que com a C-AMB (White e cols., 1998). A hipoxia esteve associada a reações febris graves. Em um estudo clínico comparativo de ABCD (6 mg/kg) e C-AMB (1-1,5 mg/kg) em pacientes com aspergilose invasiva, a ABCD foi menos nefrotóxica que a C-AMB (49% *versus* 15%), porém provocou mais febre (27% *versus* 16%) e calafrios (53% *versus* 30%) (Bowden e cols., 2002). É aconselhável a administração da dose recomendada de ABCD durante 3-4 h e o uso de pré-medicação para reduzir as reações febris, particularmente nas infusões iniciais. A ABCD está aprovada com uma dose recomendada de 3-4 mg/kg diárias por via intravenosa, para pacientes com aspergilose invasiva, que não estão respondendo ou que são incapazes de tolerar a C-AMB.

L-AMB. A anfotericina B lipossomal é uma formulação de pequenas vesículas unilamelares. É fornecida na forma de pó liofilizado, que é reconstituído com água estéril para injeção. Os níveis sanguíneos após infusão intravenosa são quase equivalentes aos obtidos com a C-AMB, e como a L-AMB pode ser administrada em doses mais altas, foram obtidos níveis sanguíneos que ultrapassam aqueles atingidos com a C-AMB (Boswell e cols., 1998) (Quadro 57-2). O acúmulo de anfotericina B no fígado e no baço é maior com L-AMB do que com C-AMB. Os efeitos adversos consistem em nefrotoxicidade, hipopotassemia e reações relacionadas com a infusão, como febre, calafrios, hipoxia, hipotensão e hipertensão; todavia, essas reações raramente levam à interrupção do fármaco. Em alguns pacientes, ocorre dor relacionada com a infusão nas costas, no abdome ou no tórax, geralmente com as primeiras doses. Foi também relatada a ocorrência de anafilaxia. Como terapia empírica ou profilaxia em pacientes neutropênicos febris, C-AMB e L-AMB são equivalentes. Como terapia de indução de histoplasmose disseminada em pacientes com Aids, o uso de 3 mg/kg de L-AMB foi superior à 0,7 mg/kg de C-AMB (Johnson, 2002). L-AMB está aprovada para terapia inicial da meningite criptocócica de pacientes com Aids e está listada como uma alternativa à C-AMB para terapia de indução, tanto no caso de histoplasmose disseminada quanto na meningoencefalite criptocócica de pacientes com Aids (Kaplan e cols., 2009). L-AMB foi aprovada para terapia empírica da febre no hospedeiro neutropênico que não responde a agentes antibacterianos apropriados, bem como para terapia de recuperação da aspergilose e da candidíase. A dose intravenosa diária recomendada para terapia empírica é de 3 mg/kg; para o tratamento das micoses, a dose é de 3-5 mg/kg. L-AMB também é eficaz na leishmaniose visceral, em doses de 3-4 mg/kg/dia. O fármaco é administrado em soro glicosado a 5%, com doses iniciais infundidas durante 2 h. Se for bem tolerada, a duração da infusão pode ser reduzida para 1 hora. Foram utilizadas doses de até 10 mg/kg; todavia, estão associadas a uma maior toxicidade e, em um ensaio randomizado de aspergilose, à ausência de melhora em sua eficácia (Cornely, 2007a).

ABLC. O complexo lipídico de anfotericina B é um complexo de anfotericina B com lipídeos (dimiristoilfosfatidilcolina e dimiristoilfosfatidilglicerol). O ABLC é administrado em uma dose de 5 mg/kg em solução de água com 5% de glicose, infundida por via intravenosa 1 vez/dia durante 2 h. Os níveis sanguíneos de anfotericina B observados são muito mais baixos com o uso do ABLC do que com a mesma dose de C-AMB. O ABLC mostrou-se eficaz em uma variedade de micoses, com a possível exceção da meningite criptocócica. O fármaco é aprovado para a terapia de recuperação das micoses profundas.

As três formulações de lipídeos parecem reduzir coletivamente o risco da creatinina sérica do paciente sofrer duplicação durante a terapia próximo de 58% (Barrett e cols., 2003). Em pacientes com alto risco de nefrotoxicidade, o ABLC é mais nefrotóxico do que a L-AMB (Wingard e cols., 2000). Em alguns pacientes, a carga aditiva da nefrotoxicidade da anfotericina B pode contribuir para precipitar insuficiência renal avançada, com consequente morbidade. As reações relacionadas com a infusão não são consistentemente reduzidas com o uso das preparações lipídicas. A ABCD provoca mais reações relacionadas com a infusão do que a C-AMB. Embora se tenha relatado que a L-AMB provoca menos reações relacionadas com a infusão do que o ABLC durante a primeira dose (Wingard e cols., 2000), a diferença depende do uso de pré-medicação e varia consideravelmente entre pacientes. Tipicamente, as reações relacionadas com a infusão diminuem nas infusões subsequentes.

Quadro 57-1

Farmacoterapia das Micoses

MICOSES PROFUNDAS	FÁRMACOS	MICOSES SUPERFICIAIS	FÁRMACOS
Aspergilose invasiva Imunossuprimida	Voriconazol, anfotericina B	Candidíase Vulvovaginal	<i>Tópicos</i> Butoconazol, clotrimazol, miconazol, nistatina, terconazol, tioconazol
Não imunossuprimido	Voriconazol, anfotericina B, itraconazol		
Blastomicose Rapidamente progressiva ou relacionada ao SNC	Anfotericina B	Orofaringea	<i>Orais</i> Fluconazol
Indolente e não relacionada ao SNC	Itraconazol		<i>Tópicos</i> Clotrimazol, nistatina
Candidíase Profundamente invasiva	Anfotericina B, fluconazol, voriconazol, caspofungina, micafungina, anidulafungina	Cutânea	<i>Orais (sistêmicos)</i> Fluconazol, itraconazol Posaconazol
Coccidioidomicose Progresso rápido	Anfotericina B	Dermatófitos	<i>Tópicos</i> Anfotericina B, clotrimazol, ciclopirox, econazol, cetoconazol, miconazol, nistatina
Indolente	Itraconazol, fluconazol		<i>Tópicos</i> Butenafina, ciclopirox, clotrimazol, econazol, haloprogina, cetoconazol, miconazol, naftifina, oxiconazol, sertaconazol, sulconazol, terbinafina, tolnaftato, undecilenato
Meníngea	Fluconazol, anfotericina B intratecal		<i>Sistêmicos</i> Griseofulvina, itraconazol, terbinafina
Criptococose Não relacionada à Aids e à fase inicial da Aids	Anfotericina B, flucitosina		
Manutenção da Aids	Fluconazol		
Histoplasmosse Pulmonar crônica	Itraconazol		
Disseminada	Anfotericina B		
<i>Progressão rápida ou relacionada ao SNC</i>	Itraconazol		
<i>Indolente não relacionada ao SNC</i>	Itraconazol		
<i>Manutenção da Aids</i>	Itraconazol		
Mucormicose	Anfotericina B		
Pseudallescheriasse	Voriconazol, itraconazol		
Esporotricose Cutânea	Itraconazol		
Extracutânea	Anfotericina B, itraconazol		
Profilaxia do hospedeiro imunocomprometido	Fluconazol Posaconazol Micafungina		
Terapia empírica no hospedeiro imunocomprometido (categoria não reconhecida pelo FDA)	Anfotericina B Caspofungina Fluconazol		

O custo de formulações lipídicas de anfotericina B excede enormemente o de C-AMB, tornando-as inacessíveis em diversos países.

Mecanismo de ação. A atividade antifúngica da anfotericina B depende principalmente de sua ligação com a porção esterol, primariamente o ergosterol da membrana dos fungos sensíveis. Em virtude de sua interação com esses esteróis, os agentes poliênicos parecem

formar poros ou canais que aumentam a permeabilidade da membrana, permitindo o extravasamento de uma variedade de pequenas moléculas (Figura 57-1).

Absorção, distribuição e excreção. A absorção gastrointestinal (GI) de todas as formulações de anfotericina B é insignificante. As propriedades farmacocinéticas diferem fortemente entre as preparações, com a L-AMB apresentando as maiores concentrações plasmáticas

Quadro 57-2

Parâmetros farmacocinéticos para as formulações de anfotericina B após administrações múltiplas em humanos

PRODUTO	DOSE (mg/kg)	C _{máx} (µg/mL)	ASC _(1-24h) (µg·h/mL)	V (L/kg)	DEPURAÇÃO (mL/h/kg)
L-AMB	5	83 ± 35,2	555 ± 311	0,11 ± 0,08	11 ± 6
ABCD	5	3,1	43	4,3	117
ABLC	5	1,7 ± 0,8	14 ± 7	131 ± 7,7	426 ± 188,5
C-AMB	0,6	1,1 ± 0,2	17,1 ± 5	5 ± 2,8	38 ± 15

Para detalhes, ver Boswell e cols., (1998). De Boswell GW, Buell D, Bekersky I. AmBisome (liposomal amphotericin B): A comparative review. *J Clin Pharmacol*, 1998, 38:583-592. © 1998 The American College of Clinical Pharmacology. Reimpresso com permissão de SAGE Publications.

em doses terapêuticas (Quadro 57-2). A C-AMB é liberada de seu complexo com desoxicolato na corrente sanguínea, e > 90% da anfotericina B que permanece no plasma liga-se às proteínas, em grande parte à beta-lipoproteína. A excreção pela urina é desprezível no caso de todas as formulações. Azotemia, insuficiência hepática ou hemodiálise não causam impacto mensurável sobre as concentrações plasmáticas. As concentrações de anfotericina B (via C-AMB) nos líquidos da pleura, peritônio, sinóvia e humor aquoso inflamados correspondem a ~ 66% das concentrações mínimas no plasma. Uma pequena quantidade de anfotericina B de qualquer formulação penetra no líquido cerebrospinal (LCS), no humor vítreo e no líquido amniótico normal.

Atividade antifúngica. A anfotericina B possui atividade clínica útil contra *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Sporothrix schenckii*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Aspergillus* spp., *Penicillium marneffei* e contra os agentes da mucormicose. A anfotericina B exibe atividade limitada contra os protozoários *Leishmania braziliensis* e *Naegleria fowleri*. O fármaco não tem nenhuma atividade antibacteriana.

Resistência fúngica. Alguns isolados de *Candida lusitanae* mostraram-se relativamente resistentes à anfotericina B. O *Aspergillus terreus* pode ser mais resistente à anfotericina B que outras espécies de *Aspergillus*, embora a resposta imunológica do hospedeiro constitua o fator mais significativo na determinação do desfecho na aspergilose invasiva (Steinbach e cols., 2004). Os mutantes selecionados *in vitro* para resistência à nistatina ou à anfotericina B substituem o ergosterol por determinados esteróis precursores. O aparecimento raro de resistência significativa à anfotericina B durante a terapia não permitiu esclarecer se os mutantes deficientes em ergosterol retêm uma patogenicidade suficiente para sobreviver nos tecidos profundos.

Usos terapêuticos. As doses recomendadas foram informadas anteriormente para cada formulação. A esofagite por *Candida* responde a doses muito menores que as micoses profundamente invasivas. A infusão intratecal de C-AMB mostra-se útil em pacientes com meningite causada por *Coccidioides*. Sabe-se muito pouco a respeito da administração intratecal de formulações lipídicas para recomendá-las. C-AMB pode ser injetada no LCS da coluna lombar, na cisterna magna ou no ventrículo cerebral lateral. As reações comuns, que consistem em febre e cefaleia, podem ser diminuídas com a administração intratecal de 10-15 mg de hidrocortisona. As injeções locais de anfotericina B em uma articulação ou no líquido de diálise peritoneal provocam comumente irritação e dor. A injeção

intraocular após vitrectomia da parte plana tem sido utilizada com sucesso na endoftalmite fúngica.

A administração intravenosa de anfotericina B constitui a terapia de escolha para a mucormicose e é utilizada para tratamento inicial da meningite criptocócica, da histoplasmose rapidamente progressiva, da blastomicose, da coccidioidomicose e da peniciliose *marneffei*, bem como para pacientes que não respondem à terapia com agentes azóis na aspergilose invasiva, da esporotricose extracutânea, da fusariose, alternariose e da tricosporonose. A anfotericina B (C-AMB ou L-AMB) é frequentemente administrada a indivíduos selecionados com neutropenia profunda, cuja febre não responde a agentes antibacterianos de amplo espectro administrados durante 5-7 dias.

Efeitos adversos. As principais reação agudas às formulações de anfotericina B por via intravenosa consistem em febre e calafrios. As reações relacionadas com a infusão são as piores com ABCD, levemente mais fracas com C-AMB, menores com ABLC e ainda menores com L-AMB. Podem ocorrer também taquipneia e estridor respiratório ou hipotensão moderada, porém o broncospasmo verdadeiro ou a anafilaxia são raros. Os pacientes com cardiopatia ou doença pulmonar pré-existentes podem exibir pouca tolerância às demandas metabólicas da reação e desenvolvem hipoxia ou hipotensão. A reação cessa espontaneamente em 30-45 min; a administração de meperidina pode encurtá-la. O pré-tratamento com paracetamol oral ou o uso de hemissuccinato de hidrocortisona por via intravenosa, em uma dose de 0,7 mg/kg no início da infusão, diminuem as reações. As reações febris cedem nas infusões subsequentes. Os lactentes, as crianças e os pacientes que recebem doses terapêuticas de glicocorticoides têm menos tendência a sofrer reações.

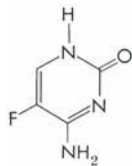
Ocorre azotemia em 80% dos indivíduos que recebem C-AMB para tratamento de micoses profundas (Carlson e Condon, 1994). Formulações lipídicas são menos nefrotóxicas, sendo mais fracas com ABLC, menores com L-AMB e mínimas com ABCD. A toxicidade, que depende da dose, é transitória e aumenta com terapia concomitante com outros agentes nefrotóxicos, como os aminoglicosídeos ou a ciclosporina. Embora ocorram alterações histológicas permanentes nos túbulos renais, mesmo durante ciclos de C-AMB de curta duração, o comprometimento funcional permanente é incomum em adultos com função renal normal antes do tratamento, a não ser que a dose cumulativa ultrapasse 3-4 g. Além disso, pode-se observar a ocorrência de acidose tubular e perda renal de K⁺ e Mg²⁺ durante a terapia e por várias semanas depois. Em 33% dos pacientes submetidos à terapia prolongada, é necessária uma suplementação de K⁺. O uso de uma carga de solução fisiológica diminuiu a nefrotoxicidade, mesmo na ausência de privação de água ou de sal. A administração de 1 L de solução fisiológica normal por via

intravenosa, no dia da administração de C-AMB, tem sido recomendada para adultos capazes de tolerar a carga de Na^+ e que ainda não estão recebendo essa quantidade nos líquidos intravenosos.

A anemia normocítica hipocrômica normalmente ocorre durante o tratamento com C-AMB. A anemia é menor com formulações lipídicas e normalmente não é observada durante as primeiras duas semanas. É principalmente decorrente da produção reduzida de eritropoietina. Os pacientes com baixos níveis plasmáticos de eritropoietina podem responder à administração de eritropoietina recombinante. A anemia regride lentamente após interrupção da terapia. Eventos comuns incluem cefaleia, náuseas, vômitos, mal-estar, perda ponderal e flebite nos locais de infusão periférica. Raramente, observa-se o aparecimento de trombocitopenia ou leucopenia leve. A hepatotoxicidade não está firmemente estabelecida com qualquer formulação de anfotericina B. Foi observada a ocorrência de arachnoidite como complicação da injeção de C-AMB no LCS.

Flucitosina

Química. A flucitosina é uma 5-fluorocitosina, uma pirimidina fluorretada relacionada com a fluoruracila e a floxuridina.



FLUCITOSINA

Mecanismo de ação. Todos os fungos sensíveis são capazes de desaminar a flucitosina a 5-fluoruracila (Figura 57-2), um potente antimetabólito utilizado na quimioterapia do câncer (Capítulo 61). A fluoruracila é inicialmente metabolizada a monofosfato de 5-fluoruracila-ribose (5-FUMP) pela enzima uracila fosforribosil transferase (UPRTase, também denominada monofosfato de uridina pirofosforilase). Como ocorre nas células dos mamíferos, a 5-FUMP é, em seguida, incorporada ao RNA (através da síntese de trifosfato de 5-fluoruridina) ou metabolizada a 5-fluoro-2'-desoxiuridina-5'-monofosfato (5-FdUMP), um potente inibidor da timidilato sintetase. Ocorre comprometimento da síntese do DNA como resultado final dessa última reação. A ação seletiva da flucitosina é decorrente da ausência ou da presença de baixos níveis de citosina desaminase nas células dos mamíferos, que impede o metabolismo da fluoruracila.

Atividade antifúngica. A flucitosina possui atividade clinicamente útil contra *Cryptococcus neoformans*, *Candida* spp. e os agentes da cromoblastomicose. Nessas espécies, a determinação da sensibilidade *in vitro* é extremamente dependente do método empregado, e os testes de sensibilidade efetuados em microrganismos isolados, obtidos antes do tratamento, não exibiram nenhuma correlação com o desfecho clínico.

Resistência fúngica. A resistência a fármacos que surge durante a terapia (resistência secundária) constitui uma importante causa de fracasso terapêutico quando a flucitosina é utilizada isoladamente no tratamento da criptococose e da candidíase. Na cromoblastomicose, o reaparecimento de lesões após a obtenção de uma resposta inicial levou à pressuposição de resistência secundária ao fármaco. Em isolados de espécies de *Cryptococcus* e *Candida*, a resistência secundária ao fármaco tem sido acompanhada por uma alteração na concentração inibitória mínima $< 2,5 \mu\text{g/mL}$ para $> 360 \mu\text{g/mL}$.

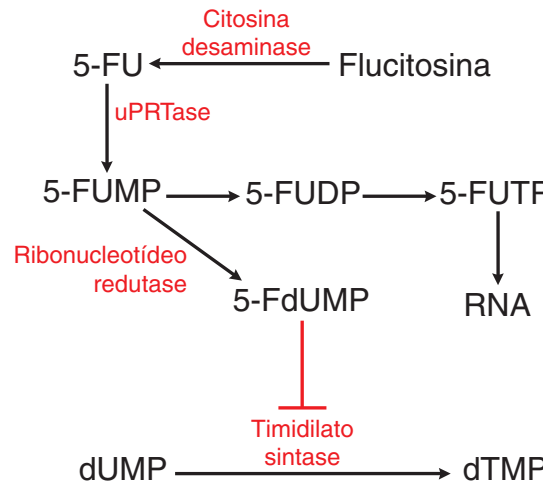


Figura 57-2 Ação da flucitosina nos fungos. A flucitosina é transportada pela citosina permease na parede do fungo, onde é desaminada a 5-fluoruracila (5-FU). A 5-FU é então convertida em monofosfato de 5-fluoruracila-ribose (5-FUMP) e, a seguir, é convertida em trifosfato de 5-fluoruridina (5-FUTP) e incorporada ao RNA ou convertida pela ribonucleotídeo redutase em 5-fluoro-2'-desoxiuridina-5'-monofosfato (5-FdUMP), que é um potente inibidor da timidilato sintetase. 5-FUDP, 5-fluoruridina-5'-difosfato; dUMP, desoxiuridina-5'-monofosfato; dTMP, desoxiuridina-5'-monofosfato.

O mecanismo dessa resistência pode consistir na perda da permease necessária para o transporte da citosina ou na redução da atividade da UPRTase ou da citosina desaminase (Figura 57-2). Na *Candida albicans*, a substituição da citosina por timidina no nucleotídeo 301 do gene que codifica a UPRTase (*FURL*) faz com que uma cisteína se transforme em arginina, aumentando moderadamente a resistência à flucitosina (Dodgson e cols., 2004). A resistência à flucitosina aumenta ainda mais se houver mutação de ambos os alelos *FURL* no fungo diploide.

Absorção, distribuição e excreção. A flucitosina é eficiente e rapidamente absorvida pelo trato GI. Distribui-se de forma ampla pelo organismo, com volume de distribuição que se aproxima ao da água corporal total. A sua ligação às proteínas plasmáticas é mínima. Em pacientes com função renal normal, a concentração plasmática máxima é de $\sim 70\text{--}80 \mu\text{g/mL}$, alcançada em 1-2 h após uma dose de $37,5 \text{ mg/kg}$. Aproximadamente 80% de uma dose administrada é excretada de modo inalterado na urina; as concentrações urinárias variam de $200\text{--}500 \mu\text{g/mL}$. A meia-vida do fármaco é de 3-6 h nos indivíduos normais. Na insuficiência renal, a meia-vida pode atingir até 200 h. A depuração da flucitosina é aproximadamente equivalente ao da creatinina. A redução da posologia é necessária em pacientes com redução da função renal, devendo-se proceder uma determinação periódica das concentrações plasmáticas do fármaco. As concentrações máximas devem variar entre $50\text{--}100 \mu\text{g/mL}$. A flucitosina é depurada por hemodiálise e os pacientes submetidos a esse tipo de tratamento devem receber dose única de $37,5 \text{ mg/kg}$ após a diálise; o fármaco também é removido por diálise peritoneal.

A concentração de flucitosina no LCS corresponde a $\sim 65\text{--}90\%$ da concentração simultânea no plasma. O fármaco também parece penetrar no humor aquoso.

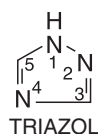
Usos terapêuticos. A flucitosina é administrada por via oral, $50\text{--}150 \text{ mg/kg/dia}$, em quatro doses fracionadas a intervalos de 6 h. A posologia deve ser ajustada na redução da função renal. A flucitosina é utilizada predominantemente em combinação com a anfotericina

B. Não causou toxicidade aditiva quando associada a 0,7 mg/kg de anfotericina B nas duas primeiras semanas de terapia da meningite criptocócica, em pacientes com Aids. Embora se tenha observado uma diminuição mais rápida da contagem de colônias no LCS com a terapia de combinação, não houve nenhum impacto aparente sobre a mortalidade ou a morbidade (van der Horst e cols., 1997). Foi também recomendado um esquema, administrado totalmente por via oral, de flucitosina mais *fluconazol* para a terapia de pacientes com Aids acometidos de criptococose; entretanto, a combinação apresenta toxicidade GI considerável, e não há evidências de que a flucitosina possa contribuir com efeito benéfico (Larsen e cols., 1994). Na meningite criptocócica de pacientes sem Aids, o papel da flucitosina é mais conjectural. A adição de flucitosina à terapia ≥ 6 semanas com C-AMB está associada a um risco considerável de supressão da medula óssea ou colite, se a dose de flucitosina não for imediatamente reduzida quando ocorrer azotemia induzida pela anfotericina B. Nas orientações de 2008 do IDSA para o tratamento de meningoencefalite criptocócica, a adição de flucitosina (100 mg/kg oral em quatro doses divididas) é recomendada para as primeiras duas semanas de tratamento com anfotericina B em pacientes com Aids. Uma prática semelhante também é comum em pacientes HIV-negativos, porém o benefício é desconhecido (Pappas e cols., 2001).

Efeitos adversos. A flucitosina pode deprimir a medula óssea e levar ao desenvolvimento de leucopenia e trombocitopenia; os pacientes têm mais tendência a sofrer essa complicação quando apresentam algum distúrbio hematológico subjacente, quando estão sendo tratados com radioterapia ou fármacos que causam lesão da medula óssea, ou quando apresentam história de tratamento com esses agentes. Foram observados outros efeitos adversos, incluindo exantema, náuseas, vômitos, diarreia e enterocolite grave. Em ~ 5% dos pacientes, os níveis plasmáticos das enzimas hepáticas estão elevados, porém esse efeito é revertido com a interrupção da terapia. A toxicidade é mais frequente em pacientes com Aids ou com azotemia (incluindo aqueles em uso concomitante de anfotericina B) e quando as concentrações plasmáticas do fármaco ultrapassam 100 $\mu\text{g/mL}$. A toxicidade observada pode resultar da conversão da flucitosina em 5-fluoruracila pela flora microbiana do trato intestinal do hospedeiro.

Imidazóis e triazóis

Os antifúngicos azóis abrangem duas grandes classes, os imidazóis e os triazóis, que compartilham o mesmo espectro antifúngico e o mesmo mecanismo de ação. Os triazóis sistêmicos são metabolizados mais lentamente e exercem menos efeito sobre a síntese de esteróis humanos que os imidazóis. Devido a essas vantagens, os novos congêneres em fase de desenvolvimento são, em sua maior parte, triazóis. Entre os fármacos atualmente comercializados nos EUA, o clotrimazol, o miconazol, o cetoconazol, o econazol, o butoconazol, o oxiconazol, o sertaconazol e o sulconazol são imidazóis; o terconazol, o itraconazol, o fluconazol, o voriconazol, o posaconazol e o isavuconazol (um fármaco em fase de investigação) são triazóis. O uso tópico dos antifúngicos azóis é descrito na segunda seção deste capítulo. A estrutura básica de um triazol é:



Mecanismo de ação. Nas concentrações alcançadas após administração sistêmica, o principal efeito dos imidazóis e dos triazóis sobre os fungos consiste na inibição da 14- α -esterol desmetilase, uma CYP microsomal (Figura 57-1). Por conseguinte, os imidazóis e os triazóis comprometem a biossíntese do ergosterol na membrana citoplasmática e levam ao acúmulo de 14- α -metilesteróis. Esses metilesteróis podem desagregar o arranjo compacto das cadeias acil dos fosfolípidos, comprometendo as funções de determinados sistemas enzimáticos ligados à membrana, inibindo, assim, o crescimento dos fungos. Alguns azóis aumentam diretamente a permeabilidade da membrana citoplasmática do fungo, porém as concentrações necessárias são provavelmente obtidas apenas com aplicação tópica.

Atividade antifúngica. Os azóis como grupo exibem atividade clinicamente útil contra *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata*, *Cryptococcus neoformans*, *Blasatomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides* spp., *Paracoccidioides brasiliensis* e fungos dermatófitos. *Aspergillus* spp., *Scedosporium apiospermum* (*Pseudallescheria boydii*), *Fusarium* e *Sporothrix schenckii* possuem sensibilidade intermediária. A *Candida krusei* e os agentes causadores da mucormicose mostram-se resistentes. Por conseguinte, esses fármacos não têm nenhuma atividade antibacteriana ou antiparasitária, com possível exceção de seu efeito antiprotozoário contra *Leishmania major*. O posaconazol teve a sua atividade *in vitro* levemente melhorada contra a mucormicose.

Resistência. A resistência aos azóis tem surgido gradualmente durante a terapia prolongada, causando fracassos clínicos em pacientes com infecção muito avançada pelo HIV e candidíase orofaríngea ou esofágica. O mecanismo primário de resistência em *C. albicans* consiste no acúmulo de mutações no *ERG11*, o gene que codifica a 14- α -esterol desmetilase. Essas mutações protegem o heme na bolsa enzimática de sua ligação ao azol, porém permitem o acesso do substrato natural da enzima, o lanosterol. Ocorre resistência cruzada a todos os azóis. O aumento do efluxo dos azóis através do cassete de ligação ao ATP (ABC) e os transportadores da superfamília de facilitadores principais podem contribuir para a resistência de *C. albicans* e *C. glabrata* ao fluconazol. O aumento da produção da C14- α -esterol desmetilase constitui outra causa potencial de resistência. A mutação do gene *ERG3* da C5,6 esterol redutase também pode aumentar a resistência aos antifúngicos azóis em algumas espécies.

A resistência primária aos azóis tem sido descrita em alguns isolados de *Aspergillus fumigatus* com transporte de azóis aumentado e conteúdo de ergosterol reduzido, porém o significado clínico é desconhecido. A suscetibilidade reduzida ao fluconazol tem sido descrita em *Cryptococcus neoformans* isolados de pacientes aidéticos que não respondem à terapia prolongada.

Interação dos antifúngicos azóis com outros fármacos. Os azóis interagem com as CYPs hepáticas como substratos e inibidores (Quadro 57-3), fornecendo diversas possibilidades para a interação dos azóis com muitos outros medicamentos. Portanto, os azóis podem elevar os níveis plasmáticos de alguns fármacos administrados simultaneamente (Quadro 57-4). Outros fármacos administrados em conjunto reduzem as concentrações plasmáticas dos agentes antifúngicos azóis (Quadro 57-5). Como consequência destas diversas interações, as combinações de certos fármacos com medicamentos antifúngicos azóis poderão ser contraindicadas (Quadro 57-6).

Cetoconazol

O cetoconazol, administrado por via oral, foi substituído pelo itraconazol no tratamento de todas as micoses, exceto quando o menor custo do cetoconazol supera as vantagens do itraconazol.

Quadro 57-3

Interação dos agentes azóis antifúngicos com as CYPs hepáticas

FLUCONAZOL	VORICONAZOL	ITRACONAZOL	POSACONAZOL
Inibidor de CYP3A4 Inibidor de CYP2C9 Inibidor de CYP2C19	Inibidor e substrato de CYP2C9 Inibidor de CYP3A4 Inibidor de CYP2C19	Inibidor de CYP3A4	Inibidor de CYP3A4

Quadro 57-4

Fármacos exibindo concentrações plasmáticas elevadas quando administrados simultaneamente aos agentes azóis antifúngicos

Alfentanila	Eplerenona	Losartano	Saquinavir
Alprazolam	Alcaloides do ergot	Lovastatina	Sildenafil
Astemizol	Erlotinibe	Metadona	Sirolimos
Buspirona	Eszopiclona	Metilprednisolona	Solifenacina
Bussulfano	Felodipina	Midazolam	Sunitinibe
Carbamazepina	Fexofenadina	Nevirapina	Tacrolimos
Cisaprida	Gefitinibe	Omeprazol	Triazolam
Ciclosporina	Glimepirida	Fenitoína	Vardenafila
Digoxina	Glipizida	Pimozida	Alcaloides da vinca
Docetaxel	Halofantrina	Quinidina	Varfarina
Dofetilida	Haloperidol	Ramelteon	Zidovudina
Efavirenzo	Imatinibe	Ranolazina	Zolpidem
Eletriptana	Irinotecano	Pisperidona	

O mecanismo de interação ocorre provável e principalmente no nível das CYPs hepáticas, especialmente as CYPs 3A4, 2C9 e 2D6, porém também pode envolver a glicoproteína P e outros mecanismos. Nem todos os fármacos listados interagem igualmente com os azóis. Para detalhes, ver Capítulo 6 e Zonios (2008).

Quadro 57-5

Alguns fármacos que reduzem a concentração de azol quando administrados simultaneamente

FÁRMACO	FLUCONAZOL	VORICONAZOL	ITRACONAZOL	POSACONAZOL
Antiácidos (simultâneo)	—		+	—
Barbituratos		+	+ ^a	
Carbamazepina	+	+	+	+
Antagonistas do H ₂			+	+
Didanosina			+	
Efavirenzo		+	+	
Nevirapina		+	+	
Inibidores da bomba de próton	—	— ^b	+	+
Fenitoína	—	+	+	+
Rifampicina	+	+	+	+
Rifabutina		+	+	+
Ritonavir		+	+	

^aSomente fenobarbital. ^bOmeprazol e voriconazol aumentam suas concentrações plasmáticas reciprocamente; reduzir a dose de omeprazol em 50% quando for iniciada a terapia com voriconazol. Para informações adicionais, ver Zonios, 2008.

Quadro 57-6

Algumas combinações adicionais de azóis contraindicadas

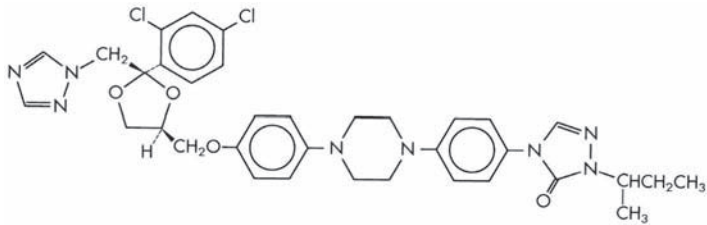
FÁRMACO	FLUCONAZOL	VORICONAZOL	ITRACONAZOL	POSACONAZOL
Alfuzosina		X	X	X
Artemeter	X	X		
Bepiril	X			
Clopidogrel	X			
Conivaptana	X	X	X	X
Dabigatrana			X	
Darunavir		X		
Dronedaron	X	X	X	X
Everolimos	X	X	X	X
Lopinavir		X		
Lumefantrino	X	X		
Mesoridazina	X			
Nilotinibe	X	X	X	X
Nisoldipina	Usar com cautela	X	X	X
Quinino	X	X		
Rifapentina		X	Usar com cautela	Usar com cautela
Ritonavir		X	Usar com cautela	
Rivaroxabana		X	X	
Salmeterol		X	X	X
Silodosina		X	X	X
Sinvastatina	Usar com cautela		X	
Erva-de-são-joão		X		
Tetrabenazina	X	X		
Tioridazina	X	X		
Tolvaptana	X	X		X
Tolvaptana	X		X	
Topotecana			X	
Ziprasidona	X	X		

O itraconazol carece do efeito de supressão dos corticosteroides do cetoconazol, enquanto mantém a maioria das propriedades farmacológicas dele, com expansão do espectro antifúngico. O cetoconazol é algumas vezes utilizado para inibir a produção excessiva de glicocorticoides em pacientes com síndrome de Cushing (Capítulo 42) e está disponível para uso tópico, como será descrito mais adiante.

Itraconazol

Esse agente triazólico sintético é uma mistura racêmica equimolar de quatro diastereoisômeros (dois pares enantioméricos), exibindo, cada um, três centros quirais. A estrutura é semelhante àquela do cetoconazol imidazol.

Absorção, distribuição e excreção. O itraconazol está disponível na forma de cápsulas e em uma solução em hidroxipropil-β-ciclodextrina para administração oral. O fármaco em forma de cápsulas é mais bem absorvido no estado pós-prandial, enquanto a solução oral sofre melhor absorção em jejum, produzindo concentrações plasmáticas máximas > 150% daquelas obtidas com as cápsulas. O itraconazol é metabolizado no fígado. Trata-se de um substrato e, ao mesmo tempo, de um potente inibidor da CYP3A4. É encontrado no plasma na concentração aproximadamente igual à de um metabólito biologicamente ativo, o hidroxiiitraconazol. Os ensaios biológicos podem registrar até 3,3 vezes mais itraconazol no plasma que os métodos físicos, como a cromatografia líquida de alto desempenho, dependendo da sensibilidade do microrganismo do bioensaio ao hidroxiiitraconazol. Mais de 99% do fármaco nativo



ITRACONAZOL

e do metabólito ligam-se às proteínas plasmáticas. Nenhum deles aparece na urina nem no LCS. A meia-vida do itraconazol no estado de equilíbrio dinâmico é de ~ 30-40 h, e os níveis são alcançados apenas em quatro dias, enquanto os do hidroxi-itraconazol são atingidos em sete dias; por conseguinte, recomenda-se a administração de doses de ataque no tratamento das micoses profundas. A hepatopatia grave aumenta as concentrações plasmáticas de itraconazol, enquanto a azotemia e a hemodíalise não exercem nenhum efeito. O itraconazol não é carcinogênico, porém teratogênico em ratos e contraindicado para o tratamento da onicomiose durante a gravidez ou para mulheres que pretendem engravidar (categoria C).

Interações medicamentosas. Os Quadros 57-4, 57-5 e 57-6 fornecem uma relação das interações seletas dos azóis com outros fármacos. Muitas das interações podem resultar em toxicidade grave do fármaco concomitante, como a indução de arritmias cardíacas potencialmente fatais quando utilizado com quinidina, halofantrina (um fármaco órfão usado para malária), levometadila (um fármaco órfão usado para dependência de heroína), pimizida ou cisaprida (apenas disponível em um programa de acesso limitado investigacional nos EUA). Outros fármacos podem diminuir os níveis séricos de itraconazol abaixo das concentrações terapêuticas (Quadro 57-5).

Usos terapêuticos. O itraconazol constitui o fármaco de escolha para pacientes com infecções não meníngeas indolentes causadas por *B. dermatitidis*, *H. capsulatum*, *P. brasiliensis* e *C. immitis*. O fármaco também é útil no tratamento da aspergilose invasiva indolente fora do SNC, particularmente após estabilização da infecção com anfotericina B. Aproximadamente metade dos pacientes com onicomioses subungueais distais responde ao itraconazol (Evans e Sigurgeirsson, 1999). Embora não seja aprovado para esse uso, o itraconazol constitui uma escolha razoável para o tratamento da pseudallesqueriase, uma infecção que não responde à terapia com anfotericina B, bem como da esporotricose cutânea e extracutânea, tinha do corpo e tinha versicolor extensa. Os pacientes infectados pelo HIV com histoplasmose disseminada ou com infecções por *Penicillium marneffei* apresentam uma incidência diminuída de recidiva quando recebem terapia de “manutenção” prolongada com itraconazol. De acordo com as orientações de 2008 do CDC/IDSA, a interrupção do itraconazol pode ser considerada em pacientes com Aids com histoplasmose disseminada e que tenham completado um ano de tratamento com o fármaco, tenham respondido à terapia antirretroviral intensamente ativa (HAART) com uma quantidade de células CD4 > 150/mm³ durante seis meses, apresentem < 2 unidades de antígeno histoplasmático na urina e uma hemocultura negativa para o histoplasma (Kaplan e cols., 2009) (Capítulo 59). O itraconazol não é recomendado para terapia de manutenção da meningite criptocócica em pacientes infectados pelo HIV, devido a uma elevada incidência de recidiva. A terapia a longo prazo tem sido utilizada em pacientes não infectados pelo HIV com aspergilose broncopulmonar alérgica para diminuir a dose de glicocorticoides e reduzir as crises de broncospasmo agudo (Salez e cols., 1999).

A solução de itraconazol mostra-se eficaz e foi aprovada para uso na candidíase orofaríngea e esofágica. Como a solução apresenta mais efeitos colaterais GI do que os comprimidos de fluconazol, a solução de itraconazol costuma ser reservada para pacientes que não respondem ao fluconazol.

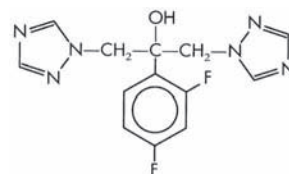
Efeitos adversos. Podem ocorrer efeitos adversos do itraconazol em consequência de interações com muitos outros fármacos (Quadros 57-3 e 57-4). A hepatotoxicidade grave raramente tem levado à insuficiência hepática e morte. Se surgirem sintomas de hepatotoxicidade, o fármaco deve ser interrompido, devendo-se avaliar a função hepática. O itraconazol intravenoso provoca efeito inotrópico dependente

da dose, que pode resultar em insuficiência cardíaca congestiva em pacientes com comprometimento da função ventricular. Na ausência de fármacos que interagem, o itraconazol em forma de cápsulas e em suspensão são bem tolerados na dose de 200 mg/dia. Alguns pacientes se queixam do sabor da solução e os efeitos colaterais GI são comuns, embora a aderência não se apresente normalmente comprometida. A ocorrência de diarreia, cólicas abdominais, anorexia e náuseas é mais comum do que com o uso de cápsulas. Em uma série de pacientes tratados com 50-400 mg/dia em cápsulas, foi relatada a ocorrência de náuseas e vômitos em 10%, hipertrigliceridemia em 9%, hipopotassemia em 6%, aumento dos níveis séricos de aminotransferase em 5%, exantema em 2% e pelo menos um efeito colateral em 39%. Em certas ocasiões, o exantema exige a interrupção do fármaco, porém a maioria dos efeitos adversos pode ser controlada com a redução da dose. Foi observada a ocorrência de hipopotassemia profunda em pacientes tratados com ≥ 600 mg ao dia e naqueles que recentemente receberam terapia prolongada com anfotericina B. A administração de doses de 300 mg, 2 vezes/dia resultou em outros efeitos colaterais, incluindo insuficiência suprarrenal, edema dos membros inferiores, hipertensão e, em pelo menos um caso, rabdomiólise. As doses > 400 mg/dia não são recomendadas para uso a longo prazo. A anafilaxia tem sido raramente observada, bem como erupções graves, incluindo a síndrome de Stevens-Johnson.

Posologia. Para o tratamento das micoses profundas (potencialmente fatais), administra-se uma dose de ataque de 200 mg de itraconazol, 3 vezes/dia nos primeiros três dias. Após as doses de ataque, são administradas duas cápsulas de 100 mg, 2 vezes/dia, associadas ao alimento. Alega-se que as doses fracionadas aumentam a área sob a curva (ASC) de concentração plasmática *versus* tempo, apesar da meia-vida ser de ~ 30 h. Para a terapia de manutenção de pacientes infectados pelo HIV com histoplasmose disseminada, utiliza-se uma dose de 200 mg/dia. A onicomiose pode ser tratada com 200 mg, 1 vez/dia durante 12 semanas ou, para os casos de infecções restritas às unhas dos dedos da mão, dois ciclos mensais de 200 mg, 2 vezes/dia durante uma semana, seguidos por um período de três semanas sem terapia — constituindo a denominada terapia em pulsos (Evans e Sigurgeirsson, 1999). A retenção do fármaco ativo na ceratina ungueal permite um tratamento intermitente. Algumas autoridades preferem a terapia diária para infecções que tendem a ser mais refratárias, porém seus custos são duas vezes aqueles da terapia em pulsos. Entretanto, a terbinafina (250 mg), 1 vez/dia é superior à terapia em pulsos com itraconazol. Na candidíase orofaríngea, a solução oral de itraconazol deve ser tomada em jejum, na dose de 100 mg (10 mL), 1 vez/dia, que deve ser agitada vigorosamente na boca antes de sua deglutição para otimizar o efeito tópico. Os pacientes com afta não esofágica responsiva ou refratária ao tratamento com fluconazol recebem 100 mg da solução, 2 vezes/dia durante 2-4 semanas.

Fluconazol

O fluconazol é um bistriazol fluorado.



FLUCONAZOL

Absorção, distribuição e excreção. O fluconazol sofre absorção quase completa pelo trato GI. As concentrações plasmáticas são essencialmente iguais, seja quando administrado por via oral ou por via

intravenosa, e a biodisponibilidade não é alterada pela presença de alimento nem pela acidez gástrica. As concentrações plasmáticas máximas atingem 4-8 µg/mL após doses repetidas de 100 mg. A excreção renal é responsável por > 90% da eliminação do fármaco, e a sua meia-vida de eliminação é de 25-30 h. O fluconazol difunde-se rapidamente nos líquidos corporais, incluindo leite, escarro e saliva. As concentrações no LCS podem atingir 50-90% dos níveis plasmáticos simultâneos. O intervalo entre as doses deve ser aumentado de 24-48 h quando a depuração de creatinina for de 21-40 mL/minuto e para 72 h com um depuração de 10-20 mL/min. Deve-se administrar uma dose de 100-200 mg após cada sessão de hemodiálise. Aproximadamente 11-12% do fármaco no plasma estão ligados às proteínas.

Interações medicamentosas. O fluconazol é um inibidor da CYP3A4 e da CYP2C9. As interações fármaco-fármaco do fluconazol estão mostradas nos Quadros 57-3 e 57-4. Os pacientes que recebem > 400 mg/dia ou aqueles com azotemia que apresentam níveis sanguíneos elevados de fluconazol podem exibir interações medicamentosas que não são observadas em outras circunstâncias.

Usos terapêuticos. Candidíase. O fluconazol, na dose de 200 mg no primeiro dia e, em seguida, 100 mg/dia, durante pelo menos duas semanas, mostra-se eficaz na candidíase orofaríngea. Doses de 100-200 mg/dia têm sido utilizadas para diminuir a candidúria em pacientes de alto risco. A administração de uma dose única de 150 mg é eficaz na candidíase vaginal não complicada. Uma dose de 400 mg/dia diminui a incidência de candidíase profunda em receptores de transplante de medula óssea alogênica e mostra-se útil no tratamento da candidemia em pacientes não imunossuprimidos. Naqueles pacientes que não receberam profilaxia com fluconazol, o fármaco tem sido utilizado com sucesso como tratamento empírico da neutropenia febril em indivíduos que não respondem a agentes antibacterianos e que não são considerados de alto risco para infecções fúngicas. Embora a resposta às infecções sanguíneas por *C. glabrata* em ensaios randomizados, utilizando fluconazol, tenham sido comparáveis àqueles com *C. albicans*, a *C. glabrata* torna-se mais resistente após exposição prolongada ao fluconazol. O uso empírico de fluconazol em caso de suspeita de candidemia pode não ser aconselhável em pacientes que tenham recebido profilaxia com fluconazol a longo prazo e poderão ser colonizados com *C. glabrata* resistente ao azol. Com base na resistência observada *in vitro*, não se deve esperar que *Candida krusei* responda ao fluconazol ou a outros agentes azóis.

Criptococose. De acordo com as normas da IDSA (Perfect e cols., 2010), o fluconazol, na dose de 400 mg/dia, é utilizado nas primeiras oito semanas de tratamento da meningite criptocócica em pacientes com Aids, após estabilização do seu estado clínico com pelo menos duas semanas de anfotericina B intravenosa. Depois de oito semanas, em pacientes não mais sintomáticos, a dose é reduzida para 200 mg/dia e mantida indefinidamente. Se o paciente tiver completado 12 meses de tratamento para criptococose, responder à HAART, tiver uma contagem de células CD4 que se mantém > 200/mm³ durante pelo menos seis meses e for assintomático para meningite criptocócica, é razoável suspender o fluconazol de manutenção enquanto a resposta das células CD4 for mantida. Pode-se acrescentar que uma carga viral indetectável por três meses é necessária. O fluconazol, em dose de 400 mg/dia, tem sido recomendado como terapia de continuação em pacientes sem Aids, com meningite criptocócica, que responderam a um ciclo inicial de C-AMB ou L-AMB, bem como para pacientes com criptococose pulmonar.

Outras micoses. O fluconazol constitui o fármaco de escolha para o tratamento da meningite por coccidioide, devido à boa penetração

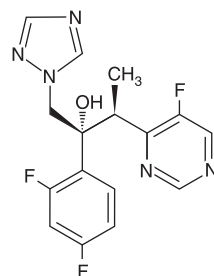
no LCS e à sua morbidade bem menor em comparação com a anfotericina B intratecal. Em outras formas de coccidiodomicose, o fluconazol é comparável ao itraconazol. O fluconazol não possui atividade útil contra a histoplasmose, a blastomicose ou esporotricose. O fluconazol não é eficaz na prevenção nem no tratamento da aspergilose, e apresenta certa atividade sobre os dermatófitos, porém não está aprovado para esta indicação. A exemplo de outros antifúngicos azóis, com possível exceção do posaconazol, ele não apresenta nenhuma atividade na mucormicose.

Efeitos adversos. Os efeitos colaterais naqueles que recebem o tratamento durante > 7 dias, independentemente da dose, incluem os seguintes: náuseas, 3,7%; cefaleia, 1,9%; exantema, 1,8%; vômitos, 1,7%; dor abdominal, 1,7%; e diarreia, 1,5%. O uso de altas doses poderá ser limitado por náuseas. Pode ocorrer alopecia reversível com terapia prolongada, em dose de 400 mg/dia. Foram relatados casos raros de morte por insuficiência hepática ou por síndrome de Stevens-Johnson. O fluconazol é teratogênico em roedores e foi associado a deformidades esqueléticas e cardíacas em pelo menos três lactentes nascidos de duas mulheres que tomaram altas doses durante a gravidez. O fluconazol é um agente de Categoria C que deveria ser evitado durante a gravidez, a menos que os benefícios potenciais justifiquem o possível risco para o feto.

Posologia. O fluconazol é comercializado nos EUA em forma de comprimidos de 50, 100, 150 e 200 mg para administração oral, pó para suspensão oral, de 10 e 40 mg/mL e soluções intravenosas contendo 2 mg/mL em soro fisiológico ou soro glicosado. A dose diária de fluconazol deve ser baseada no organismo infectante e na resposta do paciente à terapia. As dosagens geralmente recomendadas são de 50-400 mg diárias para administração oral ou intravenosa. Uma dose de ataque correspondente a duas vezes a dose de manutenção diária é geralmente administrada no primeiro dia de terapia. O tratamento de manutenção prolongada poderá ser necessário para impedir a recorrência. As crianças são tratadas com 3-12 mg/kg 1 vez/dia (máximo: 600 mg/dia).

Voriconazol

O voriconazol é um triazol, com estrutura semelhante a do fluconazol, porém com atividade aumentada *in vitro*, espectro ampliado e hidrossolubilidade baixa.



VORICONAZOL

Absorção, distribuição e excreção. A biodisponibilidade oral é de 96%, e 56% do fármaco ligam-se às proteínas (Jeu e cols., 2003). O volume de distribuição apresenta-se elevado (4,6 L/kg), com extensa distribuição do fármaco pelos tecidos. O seu metabolismo ocorre através da CYP2C19 e, em menor grau, a CYP2C9; a CYP3A4 desempenha um papel limitado. Menos de 2% do fármaco parental são recuperados da urina, embora 80% dos metabólitos inativos sejam excretados ali. A dose oral não precisa ser ajustada na presença de azotemia ou em caso de hemodiálise. Após o uso de doses orais de

200 mg, 2 vezes/dia, as concentrações plasmáticas máximas são de ~3 µg/mL. Foram relatadas concentrações de 1-3 µg/mL no LCS de um paciente com meningite fúngica.

A meia-vida de eliminação plasmática é de 6 h. O voriconazol sofre metabolismo não linear, de modo que o uso de doses mais altas produz aumentos mais que lineares na exposição sistêmica ao fármaco. Os polimorfismos genéticos da CYP2C19 podem produzir diferenças de até quatro vezes na exposição ao fármaco; 15-20% dos asiáticos são homozigotos para hipometabolização, em comparação com 2% de brancos e negros. Os pacientes com > 65 anos de idade e os pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada apresentaram áreas elevadas sobre a curva (ASCs). Os pacientes com cirrose leve a moderada devem receber a mesma dose de ataque de voriconazol, porém metade da dose de manutenção. Não se dispõe de dados para orientar a posologia naqueles com insuficiência hepática grave.

A formulação intravenosa do voriconazol contém sulfobutil éter β-ciclodextrina (SBECD). Quando o voriconazol é administrado por via intravenosa, a SBECD é totalmente excretada pelo rim. Ocorre acúmulo significativo de SBECD quando a depuração da creatinina é < 50 mL/minuto. Como a toxicidade da SBECD em altas concentrações plasmáticas não está bem estabelecida, o voriconazol oral é preferido para pacientes com azotemia.

Interações medicamentosas. O voriconazol é metabolizado pelas CYPs 2C19, 2C9 e CYP3A4 e também as inibe (em ordem decrescente de potência). O principal metabólito do voriconazol, o voriconazol N-óxido, também inibe estas CYPs. Os inibidores ou os indutores dessas CYPs podem aumentar ou diminuir as concentrações plasmáticas de voriconazol, respectivamente. Além disso, existe o potencial do voriconazol e de seu metabólito principal em aumentar as concentrações plasmáticas de outros fármacos metabolizados por essas enzimas (Quadros 57-3, 57-4 e 57-5). Como a ASC do sirolimos (rapamicina) aumenta em 11 vezes quando o voriconazol é administrado, a administração simultânea é contraindicada. *Quando for iniciada a administração de voriconazol em um paciente que estiver recebendo > 40 mg/dia de omeprazol, a dose deste último deverá ser reduzida pela metade.*

Usos terapêuticos. Em um estudo clínico randomizado aberto, o voriconazol demonstrou uma eficiência superior à C-AMB na terapia primária da aspergilose invasiva (Herbrecht e cols., 2002). Em análise secundária, a sobrevida também foi superior no braço de estudo do voriconazol. O voriconazol foi comparado com a L-AMB em um estudo clínico randomizado aberto de terapia empírica em pacientes neutropênicos, cuja febre não respondeu à terapia antibacteriana de > 96 h de duração. Como o intervalo de confiança de 95% nesse estudo clínico de não inferioridade permitiu a possibilidade de que o voriconazol fosse > 10% inferior à L-AMB, a *Food and Drug Administration* não o aprovou para esse uso (Walsh e cols., 2002). Entretanto, em análise secundária, houve menos infecções inesperadas com o voriconazol (1,9%) que com a L-AMB (5%). O voriconazol foi aprovado para uso no tratamento da candidíase esofágica, com base em um estudo randomizado de comparação duplo-cego com fluconazol (Ally e cols., 2001). Em pacientes não neutropênicos com candidemia, o voriconazol teve eficácia semelhante e foi menos tóxico do que a C-AMB inicial seguida de fluconazol (Kullberg, 2005). O voriconazol é aprovado para tratamento inicial de candidemia e aspergilose invasiva, bem como para terapia de recuperação em pacientes com infecções causadas por *Pseudallescheria boydii* (*Scedosporium apiospermum*) e por *Fusarium*. A resposta positiva de pacientes com fungo cerebral sugere que o fármaco penetra o cérebro infectado.

Efeitos adversos. O voriconazol é teratogênico em animais, e o seu uso é geralmente contraindicado durante a gravidez (Categoria D).

Mulheres que podem engravidar deverão usar contraceptivos eficazes durante o tratamento. Apesar de ser geralmente bem tolerado, foram relatados casos esporádicos de hepatotoxicidade, de modo que a função hepática deve ser monitorada. O voriconazol, a exemplo de alguns outros antifúngicos azóis, provoca prolongamento do intervalo QTc, que pode tornar-se significativo em pacientes com outros fatores de risco para *torsade de pointes*. Os pacientes devem ser alertados quanto aos possíveis efeitos visuais do fármaco. Alucinações auditivas ou visuais transitórias são frequentes após a primeira dose, normalmente à noite e particularmente com administração intravenosa. Os sintomas diminuem com o tempo (Zonios e cols., 2008). Os pacientes, ao receberem sua primeira infusão intravenosa, têm apresentado reações anafilatoides, com desmaio, náuseas, rubor, estado febril e exantema. Nestes, deve-se interromper a infusão. Foi relatada a ocorrência de exantema em 5,8% dos pacientes.

Posologia. O voriconazol para infusão intravenosa é apresentado na forma de 200 mg com 3,2 g de SBECD. O tratamento é habitualmente iniciado com infusão intravenosa de 6 mg/kg, a cada 12 h, em duas doses, seguidas de 3-4 mg/kg, a cada 12 h. Deve ser administrado com velocidade de até 3 mg/kg/hora (p. ex., durante 1-2 h e não sob a forma de injeção intravenosa). Com a melhora do paciente, continua-se com a administração oral, 200 mg, a cada 12 h. Os indivíduos que não respondem podem receber 300 mg a cada 12 h. O voriconazol está disponível em comprimidos de 50 ou 200 mg ou em suspensão de 40 mg/mL quando hidratada. Os comprimidos, mas não a suspensão, contêm lactose. Como as refeições ricas em gorduras diminuem a biodisponibilidade do voriconazol, o fármaco por via oral deve ser administrado 1 hora antes ou depois das refeições. Crianças metabolizam o voriconazol mais rapidamente do que adultos (Walsh, 2004a).

Posaconazol

O posaconazol é um análogo estrutural sintético do itraconazol, que apresenta o mesmo amplo espectro antifúngico, porém apresenta uma atividade *in vitro* até quatro vezes maior contra leveduras e fungos filamentosos, incluindo os agentes da mucormicose (Guinea e cols., 2008; Frampton, 2008). A atividade contra leveduras *in vitro* é semelhante à do voriconazol. O mecanismo de ação é o mesmo dos outros imidazóis, a inibição da esterol 14-α demetilase.

Absorção, distribuição e excreção. O posaconazol está disponível em uma suspensão com aroma de cereja que contém 40 mg/mL. A biodisponibilidade é significativamente aumentada pela presença do alimento (Courtney e cols., 2003; Krieter, 2004). O fármaco possui uma longa meia-vida de fase terminal (25-31 h), um amplo volume de distribuição (331-1.341 L) e uma extensa ligação à proteína (98%), predominantemente albumina. A exposição sistêmica é quatro vezes superior nos metabolizadores lentos, com CYP2C19 em homozigose, do que nos metabolizadores homozigotos do tipo selvagem. As concentrações do estado de equilíbrio são alcançadas em 7-10 dias no caso de serem administradas quatro doses diárias. A saturação de absorção ocorre com 800 mg/dia (Ezzer e cols., 2005; Ullmann e cols., 2006). O comprometimento renal não altera as concentrações plasmáticas; o comprometimento hepático leva a um modesto aumento (Moton, 2008). Com a administração do fármaco radiomarcado a voluntários, foi observada a excreção de 77% nas fezes e o aparecimento de 66% da dose administrada inalterada. A principal via metabólica é a glicoronidação hepática de UDP (Krieter, 2004). A hemodiálise não remove quantidades detectáveis deste fármaco altamente ligado à proteína da circulação. O ácido gástrico melhora a absorção, na qual uma bebida ácida, *ginger ale**, aumentou o ASC em 70% durante o

* N. de R.T. A *ginger ale* não é comercializada no Brasil.

jejum (Krishna e cols., 2009b). Os fármacos que reduzem o ácido gástrico (p. ex., cimetidina e esomeprazol) diminuem a exposição ao posaconazol em 32-50% (Frampton e Scott, 2008). A diarreia reduziu a concentração plasmática média em 37% (Smith e cols., 2009). As concentrações plasmáticas em receptores de transplante de células progenitoras alogeneicas foram 52% inferiores às observadas em pacientes que não foram submetidos a este procedimento (Ullmann e cols., 2006). Embora o monitoramento das concentrações plasmáticas seja estimulado (Smith e cols., 2009), o limite inferior do efeito terapêutico para qualquer indicação é desconhecido.

Uso terapêutico. O posaconazol não é inferior ao fluconazol para o tratamento da candidíase orofaríngea, embora este último seja o fármaco preferido devido à segurança, ao custo e à extensa experiência. A dose recomendada é de 100 mg administrada 2 vezes no primeiro dia e 1 vez/dia por mais 13 dias. O posaconazol está aprovado para a profilaxia contra candidíase e aspergilose em pacientes com > 13 anos de idade, que apresentam neutropenia prolongada ou doença enxerto-versus-hospedeiro (DEVH) grave (Ullmann e cols., 2007). O posaconazol e outros azóis têm sido recentemente comparados quanto ao seu efeito profilático em pacientes com neutropenia (Cornely e cols., 2007b). A ampla aplicabilidade do posaconazol para a profilaxia de pacientes com neutropenia prolongada ou DEVH ainda não está estabelecida, embora o fármaco permaneça claramente como uma opção para essas indicações (De Pauw, 2007).

O posaconazol está aprovado na União Europeia como terapia de recuperação para a aspergilose e diversas outras infecções, assim como o itraconazol e o voriconazol. Uma série de registros clínicos da resposta favorável ao posaconazol como terapia de recuperação na mucormicose apareceram na literatura, deixando o assunto não resolvido (Dannaoui e cols., 2003; Greenberg e cols., 2006). A falta de uma formulação intravenosa continua limitando os estudos de pacientes criticamente doentes.

Interações medicamentosas. O posaconazol inibe a CYP3A4. A administração simultânea com rifabutina ou fenitoína aumenta a concentração plasmática desses fármacos e reduz a exposição ao posaconazol pela metade. O mecanismo da depuração induzida do posaconazol é desconhecido, porém envolve a fase 2 da glicuronidação, no lugar das enzimas oxidantes da fase 1. Os produtos oxidantes não foram recuperados do soro de pacientes tratados. O posaconazol aumenta a ASC de ciclosporina, tacrolimos (121%), sirolimos (790%), midazolam (83%) e outros substratos de CYP3A4 (Quadro 57-4) (Frampton e Scott, 2008; Krishna e cols., 2009a; Moton e cols., 2009). O posaconazol não é conhecido por prolongar a repolarização cardíaca, como fazem outros azóis, porém ele não deve ser administrado simultaneamente com fármacos que sejam substrato para CYP3A4 e prolonguem o intervalo QTc, como metadona, haloperidol, pimozida, quinidina, risperidona, sunitinibe, tacrolimo e halofantrina (Quadro 57-6).

Efeitos adversos. O perfil de segurança do posaconazol é bom, sendo as náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal e dor de cabeça os efeitos adversos mais comumente encontrados (Smith e cols., 2009). Embora os efeitos adversos ocorram pelo menos em um terço dos pacientes, a interrupção do fármaco em estudo de longo prazo devido aos efeitos adversos tem sido de apenas 8%. O posaconazol causa malformação óssea do feto em ratos prenhes e foi classificado como Categoria C na gravidez. A segurança em crianças com < 8 anos de idade não foi estabelecida.

Posologia. A dosagem para adultos e crianças com > 8 anos de idade é de 200 mg (suspensão de 5 mL), 3 vezes/dia, como profilaxia. O tratamento da infecção ativa é iniciado com 200 mg, 4 vezes/dia e alterado para 400 mg 2 vezes/dia, uma vez que a infecção tenha

melhorado. Todas as doses deverão ser administradas durante uma refeição completa.

Isavuconazol

A isavuconazol (BAL8557) é um pró-fármaco do triazol sintético BAL4815 hidrossolúvel, em fase investigacional.

O pró-fármaco é rapidamente clivado por esterases no corpo humano para liberar o triazol ativo. Sua atividade *in vitro* é comparável à do voriconazol (Guinea e cols., 2008; Perkhofer e cols., 2009).

Absorção, distribuição e excreção. A administração oral de doses únicas diárias equivalentes a 100 mg de BAL4815 de ataque seguidas por 50 mg diárias e de 200 mg de ataque seguidas de 100 mg levou a concentrações plasmáticas máximas em 21 dias de 1,37 µg/mL e 3,5 µg/mL em 2,25 e 3,5 h, respectivamente. As ASCs_{0-24h} foram de 21,6 e 40,3 µg·h/mL, respectivamente (Schmitt-Hoffman e cols., 2006). Com a administração intravenosa, a dose resposta foi quase linear, com um acúmulo de cinco vezes ao longo de 14 dias, uma meia-vida de 84,5-117 h e um volume de distribuição de 308-542 L no estado de equilíbrio. A excreção é feita pelo fígado, com a maior parte do fármaco aparecendo nas fezes.

Uso terapêutico. O efeito do isavuconazol tem sido comparável ao do fluconazol na esofagite por *Candida*, com os três esquemas terapêuticos sendo testados: carga de ataque de 200 seguida por 50 mg diárias, carga de ataque de 400 mg seguidas por 100 mg diárias ou 400 mg 1 vez por semana durante 14 dias (Odds, 2006). O fármaco foi bem tolerado. Os ensaios de fase III envolvem pacientes com candidíase profundamente invasiva e aspergilose.

Equinocandinas

A procura de produtos naturais de fermentação fúngica na década de 1970 levou à descoberta das *equinocandinas*, que possuem atividade contra *Candida*, tendo sua atividade biológica dirigida contra a formação de 1,3-β-D-glicanos na parede celular (Wiederhold e Lewis, 2003). A inibição da síntese de glicano reduz a integridade estrutural da parede celular fúngica (Figura 57-3), levando à instabilidade osmótica e à morte celular. Três equinocandinas estão aprovadas para uso clínico: a caspofungina, a anidulafungina e a micafungina. Todas são lipopeptídeos cíclicos com um núcleo hexapeptídico, e todas possuem o mesmo mecanismo de ação, porém diferem em suas propriedades farmacológicas. Os fungos sensíveis incluem espécies de *Candida* e de *Aspergillus* (Bennett, 2006).

Características farmacológicas gerais. As equinocandinas diferem um pouco entre si em termos farmacocinéticos (Quadro 57-7), porém compartilham a falta de biodisponibilidade oral, a extensa ligação à proteína (> 97%), a incapacidade de penetrar no LCS, a ausência de depuração renal e o fato de ocasionar apenas um leve a modesto efeito de insuficiência hepática acompanhando a concentração plasmática do fármaco (Kim e cols., 2007; Wagner e cols., 2006). Os efeitos adversos são mínimos e raramente levam à interrupção do fármaco (Kim e cols., 2007). Todos os três agentes são classificados em Categoria C para gravidez. Para uma revisão da farmacologia básica e clínica das equinocandinas, ver Wiederhold e Lewis (2007).

A concentração inibitória mínima (CIM) da *Candida albicans* e de diversas outras espécies de *Candida* encontra-se na faixa

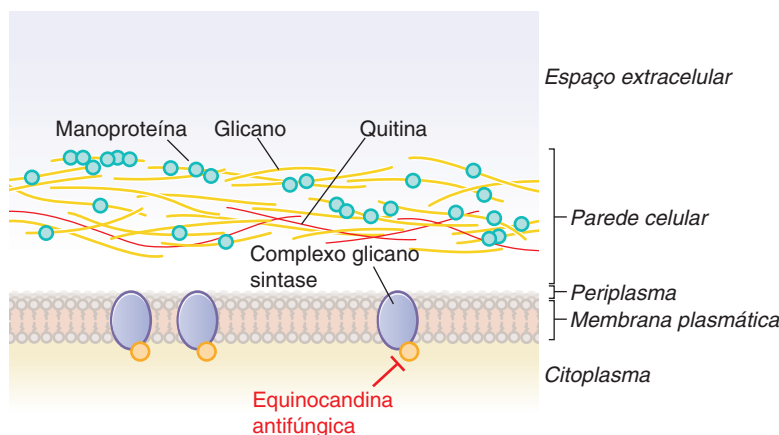


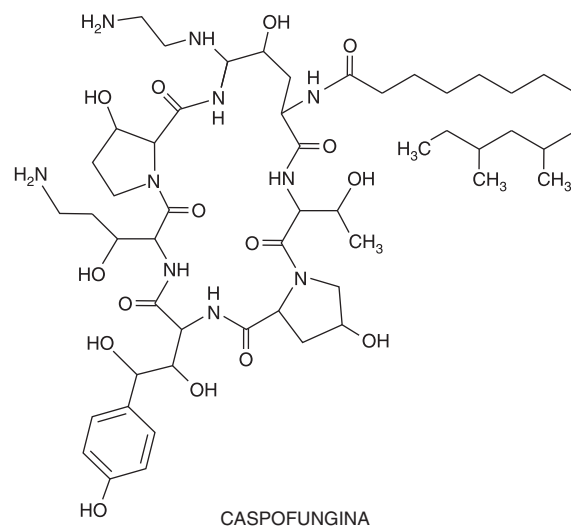
Figura 57-3 A parede e a membrana celular fúngica e a ação das equinocandinas. A resistência da parede celular fúngica é mantida pelos polissacarídeos fibrilares, principalmente o β -1,3-glicano e a quitina, que ligam-se de forma covalente um ao outro e às proteínas. Um complexo glicano sintase na membrana plasmática catalisa a síntese do β -1,3-glicano; o glicano é expulso para o interior do periplasma e incorporado à parede celular. Uma subunidade da glicano sintase designada Fks1p é tida como alvo da equinocandina. Mutações em Fks1p, codificada por *FKS1*, levam à resistência às equinocandinas.

de 0,015-0,5 $\mu\text{g/mL}$, sendo mais elevada para a caspofungina do que para a micafungina ou anidulafungina. Em *Candida* spp., as equinocandinas causam morte celular em concentrações apenas 2-4 vezes superiores às necessárias para inibir o crescimento. As espécies de *Candida* resistentes ao azol continuam suscetíveis às equinocandinas. As CIM de *Candida parapsilosis* e *C. guilliermondii* são consistentemente mais elevadas do que as outras espécies de *Candida*, geralmente de 2 $\mu\text{g/mL}$ com as três equinocandinas. Em nenhum dos ensaios clínicos realizados com as três equinocandinas, uma CIM mais elevada de *C. parapsilosis* foi refletida em menores taxas de resposta. Foi observado um efeito de aumento sobre o crescimento, inexplicado e paradoxal, em concentrações acima da CIM, mais frequentemente em *C. parapsilosis* do que com outras espécies de *Candida* e mais comumente com caspofungina do que com micafungina ou anidulafungina (Chamilos e cols., 2007). Em *Aspergillus*, as equinocandinas não matam, porém alteram a forma das hifas; assim, foi feito um teste de suscetibilidade *in vitro* com um ponto final “morfológico” (alteração na forma da hifa). Modelos animais não sugerem atividade contra fungos dimórficos como o *Histoplasma capsulatum*. As equinocandinas não apresentam atividade contra o *Cryptococcus neoformans*, *Trichosporon* spp., ou agentes causadores de mucormicose. Estudos *in vitro* falharam consistentemente em demonstrar sinergismo ou antagonismo entre as equinocandinas e a anfotericina B. Não existe antagonismo entre as equinocandinas e os azóis; um efeito aditivo tem sido registrado com *Aspergillus* em alguns sistemas *in vitro* e modelos animais. A resistência à equinocandina pode ser selecionada em *Candida albicans* sob pressão do fármaco e clinicamente durante a terapia prolongada na sua presença. A resistência resulta de mutações em

uma região conservada do gene *FKS1*, codificando os aminoácidos Fen⁶⁴¹-Asp⁶⁵⁸ (Park e cols., 2005). A proteína FKS1 é um componente essencial do complexo 1,3- β -D-glicano sintase (Figura 57-3).

Caspofungina

O acetato de caspofungina é um lipopeptídeo semissintético hidrossolúvel, sintetizado a partir do produto de fermentação de *Glarea lozoyensis* (Johnson e Perfect, 2003; Keating e Figgitt, 2003).



Quadro 57-7

Farmacocinética das equinocandinas em humanos

FÁRMACO	DOSE (mg)	C _{máx} ($\mu\text{g/mL}$)	ASC _{0-24h} (mg·h/L)	MEIA-VIDA (h)	DEPURAÇÃO (mL/min/kg)	V _d (L)
Caspofungina	70	12	93,5	10	0,15	9,5
Micafungina	75	7,1	59,9	13	0,16	14
Anidulafungina	200	7,5	104,5	25,6	0,16	33,4

Para detalhes, ver Wagner e cols., (2006).

Metabolismo e excreção. O catabolismo ocorre, em grande parte, por hidrólise e *N*-acetilação, sendo os metabólitos excretados na urina e nas fezes. A presença de insuficiência hepática leve e moderada aumenta a ASC em 55 e 76%, respectivamente.

Interações medicamentosas. A caspofungina aumenta os níveis de tacrolimos em 16%, que deverá ser controlado por monitoramento padrão. A ciclosporina eleva levemente os níveis de caspofungina. A rifampicina e outros fármacos que ativam CYP3A4 podem causar uma leve redução nos níveis de caspofungina.

Uso terapêutico. A caspofungina foi aprovada para terapia inicial da candidíase profundamente invasiva e como terapia de recuperação para pacientes com aspergilose invasiva que não respondem ou que não toleram os fármacos aprovados, como formulações de anfotericina B ou voriconazol. A aprovação para terapia de recuperação da aspergilose teve como base um estudo de 63 pacientes em ensaio clínico de recuperação não comparativa. A caspofungina também foi aprovada para a candidíase esofágica, com base em estudos clínicos randomizados que não demonstraram qualquer inferioridade ao fluconazol e à C-AMB (Villanueva e cols., 2001). Um estudo clínico cego randomizado da caspofungina na candidíase profundamente invasiva revelou não haver inferioridade em relação à C-AMB, aprovando-a para essa indicação (Mora-Duarte e cols., 2002). Os pacientes nesse estudo multicêntrico não tinham, em sua maioria, neutropenia e apresentaram candidemia adquirida por cateter. Sua eficácia foi comparada à do fluconazol em outros estudos da mesma população geral de pacientes. A caspofungina também foi aprovada para o tratamento de indivíduos persistentemente neutropênicos e febris, com suspeita de infecções fúngicas, com base na não inferioridade de L-AMB em um estudo randomizado (Walsh e cols., 2004b).

Efeitos adversos. A caspofungina tem sido notavelmente bem tolerada, com exceção da ocorrência de flebite no local de infusão. Foram relatados efeitos semelhantes aos da histamina, com a infusão rápida. Outros sintomas foram equivalentes àqueles observados em pacientes tratados com fluconazol no braço comparativo.

Posologia. A caspofungina é administrada por via intravenosa, 1 vez/dia durante 1 hora. Na candidemia e na terapia de recuperação da aspergilose, a dose inicial é de 70 mg, seguida de 50 mg/dia. A dose poderá ser aumentada para 70 mg/dia nos pacientes que recebem rifampicina, bem como naqueles que não conseguem responder a 50 mg. A candidíase esofágica é tratada com 50 mg/dia. Na insuficiência hepática moderada, a dose deverá ser reduzida para 35 mg diárias.

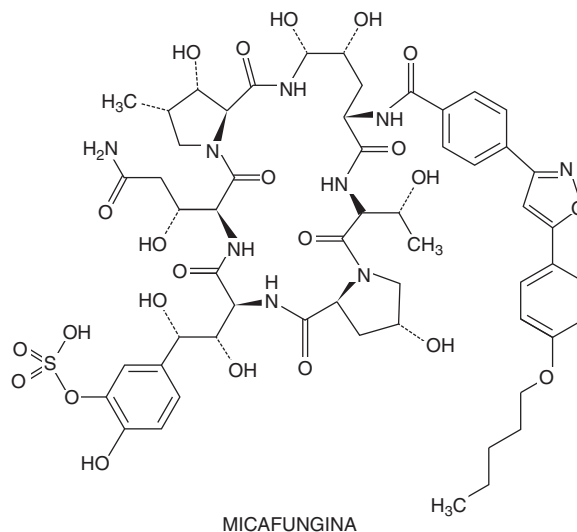
Micafungina

A micafungina é uma equinocandina semissintética hidrossolúvel derivada do fungo *Coleophoma empedri*.

Absorção, distribuição e excreção. A micafungina apresenta farmacocinética linear em uma faixa ampla de doses (1-3 mg/kg) e idades (bebês prematuros a indivíduos mais velhos). As fezes contêm 71% do fármaco radiomarcado administrado por via intravenosa, incluindo o fármaco nativo e seus metabólitos (Wiederhold e Lewis, 2007). Pequenas quantidades do fármaco são metabolizadas no fígado pela arilsulfatase e a catecol *O*-metiltransferase. A hidroxilação por CYP3A4 é fracamente detectada. A redução da dose na insuficiência hepática moderada não é necessária. A depuração

é mais rápida em bebês prematuros e intermediária em crianças de 2-8 anos de idade, quando comparado ao observado em crianças mais velhas e em adultos.

Interações medicamentosas. Em voluntários normais, a micafungina parece ser um fraco inibidor de CYP3A4, aumentando a ASC da nifedipina em 18% e do sirolimo em 21%. A micafungina não apresenta efeito sobre a depuração do tacrolimo.

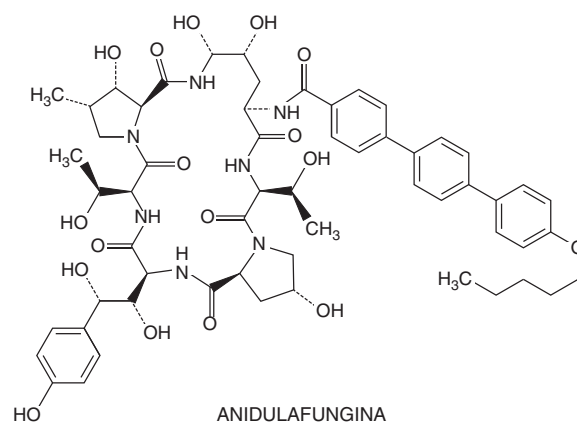


Uso terapêutico. A micafungina está aprovada para o tratamento da candidíase profundamente invasiva (Fritz e cols., 2008). Doses de 100 mg e 150 mg diárias de micafungina foram equivalentes à caspofungina (Pappas e cols., 2007). A micafungina, 100 mg/dia, também não foi inferior à L-AMB, 3 mg/kg (Kuse e cols., 2007). A micafungina também está aprovada para o tratamento da candidíase esofageana e para a profilaxia da candidíase profundamente invasiva em receptores de transplantes de células progenitoras hematopoiéticas.

Doses. A micafungina é administrada por via intravenosa em 100 mg diárias durante 1 hora em adultos, sendo 50 mg recomendadas para profilaxia e 150 mg para a candidíase esofageana. Não é necessário o uso de uma dose de ataque.

Anidulafungina

A anidulafungina é um composto semissintético hidrossolúvel extraído do fungo *Aspergillus nidulans*, do qual deriva o nome do fármaco.



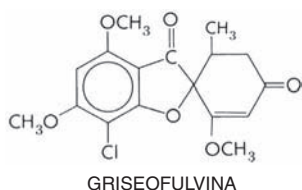
Absorção, distribuição e excreção. A anidulafungina é depurada do corpo por degradação química lenta, primeiramente pela abertura do anel hexapeptídico e, em seguida, pela proteólise das ligações peptídicas (Vazquez e Sobel, 2006). Não ocorre nenhum metabolismo pelo fígado ou excreção renal do fármaco ativo. Não é necessário o ajuste da dose em casos de insuficiência hepática ou renal. O diluente do fármaco para infusão intravenosa contém 3 mg de etanol para cada 50 mg de anidulafungina, uma quantidade de etanol insuficiente para apresentar qualquer dano farmacológico.

Interações medicamentosas. Não são conhecidas.

Uso Terapêutico. Em um ensaio clínico duplo-cego randomizado, a anidulafungina não foi inferior ao fluconazol na candidemia de pacientes não neutropênicos (Reboli e cols., 2007). A anidulafungina também está aprovada para o tratamento da candidíase esofágica.

Dose. O fármaco dissolvido no diluente fornecido é infundido 1 vez/dia, em soro fisiológico ou glicose a 5% em água, a uma taxa que não exceda 1,1 mg/minuto. No caso da candidíase profundamente invasiva, a anidulafungina é administrada diariamente com uma dose de ataque de 200 mg seguida por 100 mg diárias. Para a candidíase esofageana, a dose de ataque de 100 mg é seguida por 50 mg diárias.

Griseofulvina



O fármaco é praticamente insolúvel em água.

Mecanismo de ação. A griseofulvina inibe a função dos microtúbulos e consequentemente rompe o arranjo do fuso mitótico. Portanto, uma manifestação morfológica notável da ação da griseofulvina consiste na produção de células multinucleadas, visto que o fármaco inibe a mitose do fungo. Embora os seus efeitos sejam semelhantes aos da *colchicina* e dos alcaloides da vinca, os locais de ação da griseofulvina sobre a proteína microtubular são distintos. Além de sua ligação à tubulina, a griseofulvina interage com uma proteína associada aos microtúbulos.

Absorção, distribuição e excreção. A administração oral de uma dose de 0,5 g de griseofulvina produz concentrações plasmáticas máximas de ~ 1 µg/mL em ~ 4 h. Entretanto, os níveis sanguíneos são muito variáveis. Alguns estudos mostraram uma melhora da absorção quando o fármaco é ingerido com uma refeição gordurosa. Como as taxas de dissolução e de desagregação limitam a biodisponibilidade da griseofulvina, são utilizados atualmente pós em preparações de dimensões microscópicas e ultramicroscópicas. Embora se diga que a biodisponibilidade da preparação ultramicrocristalina é 50% maior que a do pó convencional de dimensões microscópicas, é possível que isso nem sempre seja verdade. A griseofulvina possui meia-vida plasmática de aproximadamente um dia, e é possível detectar ~ 50% da dose oral na urina dentro de cinco dias, principalmente na forma de metabólitos. O metabólito primário é a 6-metilgriseofulvina. Os barbitúricos diminuem a absorção da griseofulvina pelo trato GI.

A griseofulvina deposita-se nas células precursoras da ceratina. Quando essas células se diferenciam, o fármaco encontra-se firmemente

ligado à ceratina, onde persiste, proporcionando uma resistência prolongada à invasão fúngica. Por esse motivo, os cabelos ou as unhas de crescimento recente são os primeiros a ficarem livres da doença. À medida que é eliminada, a ceratina que contém fungos é substituída por tecido normal. A griseofulvina é detectável no extrato córneo da pele em 4-8 h após sua administração oral. A sudorese e a perda de líquido transepidermica desempenham um importante papel na transferência do fármaco para o extrato córneo. Apenas uma fração muito pequena da dose é encontrada nos líquidos corporais e tecidos.

Atividade antifúngica. A griseofulvina é fungistática *in vitro* para várias espécies dos dermatófitos *Microsporum*, *Epidermophyton* e *Trichophyton*. O fármaco não apresenta efeito sobre bactérias ou sobre outros fungos. Embora não seja rara a ausência de melhora nas lesões de dermatofitoses, os isolados destes pacientes em geral ainda se apresentam suscetíveis à griseofulvina *in vitro*.

Usos terapêuticos. As doenças micóticas da pele, dos cabelos e das unhas causadas por *Microsporum*, *Trichophyton* ou *Epidermophyton* respondem à terapia com griseofulvina. Nos casos infantis de tinha da cabeça, a griseofulvina permanece como fármaco de escolha devido à sua eficácia, segurança e disponibilidade como suspensão oral; a eficácia é melhor no caso de tinha da cabeça causada por *Microsporum canis*, *Microsporum audouinii*, *Trichophyton schoenleinii* e *Trichophyton verrucosum*. A griseofulvina também se mostra eficiente nas dermatofitoses da pele glabra; tinha crural e tinha do corpo causadas por *M. canis*, *Trichophyton rubrum*, *T. verrucosum* e *Epidermophyton floccosum*; e tinha das mãos (*T. rubrum* e *T. mentagrophytes*) e da barba (espécies de *Trichophyton*). A griseofulvina também é altamente eficaz no tratamento da tinha dos pés, cuja forma vesiculosa é mais comumente causada por *T. mentagrophytes*, e o tipo hiperqueratótico por *T. rubrum*. A terapia tópica é suficiente para a maioria dos casos de tinha dos pés. As infecções causadas por *T. rubrum* e *T. mentagrophytes* podem exigir doses mais altas que as convencionais.

Posologia. A dose diária recomendada de griseofulvina é de 2,3 mg/kg (até 500 mg) para crianças e de 500 mg-1 g para adultos. Podem-se utilizar doses de 1,5-2 g/dia por curtos períodos no tratamento de infecções graves ou extensas. Os melhores resultados são obtidos quando a dose diária é fracionada e administrada a intervalos de 6 h, embora o fármaco seja frequentemente administrado 1 ou 2 vezes/dia. O tratamento deve ser mantido até que o tecido infectado seja substituído por cabelos, pele ou unhas normais, o que exige um mês para as dermatofitoses do couro cabeludo e dos cabelos, 6-9 meses para as unhas das mãos e pelo menos um ano para as unhas dos pés. O itraconazol ou a terbinafina são mais eficientes para o tratamento da onicomicose.

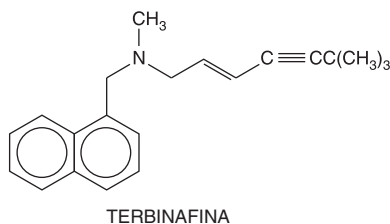
Efeitos adversos. A incidência de reações decorrentes do uso da griseofulvina é muito baixa. Um dos efeitos menores consiste em cefaleia (com a incidência podendo atingir até 15%), que algumas vezes é intensa, mas que desaparece habitualmente com a continuação do tratamento. Outras manifestações do sistema nervoso incluem neurite periférica, letargia, confusão mental, comprometimento no desempenho de tarefas rotineiras, fadiga, síncope, vertigem, visão embaçada, edema macular transitório e aumento dos efeitos do álcool. Entre os efeitos colaterais que afetam o trato alimentar destacam-se as náuseas, vômitos, diarreia, pirose, flatulência, ressecamento da boca e estomatite angular. Foi também observada a ocorrência de hepatotoxicidade. Os efeitos hematológicos incluem leucopenia, neutropenia, basofilia pontilhada e monocitose; com frequência, esses efeitos desaparecem apesar da continuação do tratamento. Devem-se efetuar exames hematológicos pelo menos uma vez por semana durante o primeiro mês de tratamento ou por

mais tempo. Os efeitos renais comuns incluem albuminúria e cilindrúria, sem qualquer evidência de insuficiência renal. As reações que acometem a pele consistem em urticária do frio e do calor, fotossensibilidade, líquen plano, eritema, exantema semelhante ao eritema multiforme e erupções vesiculares e morbiliformes. Raramente verifica-se desenvolvimento de síndromes da doença do soro e angioedema grave durante o tratamento com griseofulvina. Foram observados efeitos semelhantes aos dos estrogênios em crianças. Com o uso crônico do fármaco foi constatada uma elevação moderada, porém inconsistente, das protoporfirinas fecais.

A griseofulvina induz as CYPs, aumentando, assim, a taxa de metabolismo da varfarina; em alguns pacientes, pode ser necessário efetuar um ajuste na dose de varfarina. A griseofulvina pode reduzir a eficácia de anticoncepcionais orais com baixo conteúdo de estrogênio, provavelmente através de um mecanismo semelhante.

Terbinafina

A terbinafina é uma alilamina sintética, estruturalmente semelhante ao agente tópico naftifina.



A terbinafina é bem absorvida, porém sua biodisponibilidade é reduzida para ~ 40% em virtude do metabolismo hepático de primeira passagem. As proteínas do plasma ligam-se à > 99% do fármaco. A terbinafina acumula-se na pele, nas unhas e na gordura. A meia-vida inicial é ~ 12 h, mas estende-se para 200-400 h no estado de equilíbrio dinâmico. Não se recomenda o uso da terbinafina em pacientes com azotemia pronunciada ou insuficiência hepática, visto que, nesta última condição, os níveis plasmáticos do fármaco aumentam até quantidades imprevisíveis. A rifampicina diminui as concentrações plasmáticas de terbinafina, enquanto a cimetidina as aumenta. A terbinafina é bem tolerada, com baixa incidência de desconforto GI, cefaleia ou exantema. Muito raramente, podem ocorrer hepatotoxicidade, neutropenia grave, síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica. O fármaco situa-se como categoria B durante a gravidez e recomenda-se que a terapia sistêmica com terbinafina para a onicomise seja adiada até o seu final. Seu mecanismo de ação consiste na inibição da squaleno epoxidase fúngica, bloqueando a biossíntese de ergosterol. O squaleno intracelular aumentado também prejudica o crescimento celular.

A terbinafina, administrada na forma de comprimido de 250 mg/dia em adultos, é de certa forma mais eficaz do que 200 mg de itraconazol ao dia para tratamento da onicomiose das unhas, e definitivamente mais eficaz que a terapia com itraconazol em pulso (Fernandez-Obregon e cols., 2007). A duração do tratamento, que varia de acordo com o local tratado, é tipicamente de 6-12 semanas. Pode-se melhorar a eficácia na onicomiose pelo uso simultâneo de um esmalte de unhas contendo 5% de amorolfina (Baran e cols., 2007). A terbinafina (250 mg/dia) também é eficaz no tratamento da tinha da cabeça e é usada informalmente para tratar dermatofitoses em outras partes do corpo. Grânulos orais estão disponíveis para o tratamento da tinha da cabeça, que costuma ser uma doença que ocorre em crianças. A dose recomendada é de 125-250 mg (dependendo do peso) diárias durante seis semanas. O uso tópico da terbinafina será discutido mais adiante.

Agentes antifúngicos tópicos

O tratamento tópico mostra-se útil em muitas infecções fúngicas superficiais, isto é, aquelas limitadas ao extrato córneo, à mucosa escamosa ou à córnea. Essas doenças incluem as dermatofitoses, a candidíase, a tinha versicolor, a pedra, a tinha negra e a ceratite fúngica. Em geral, a administração tópica de agentes antifúngicos não tem sucesso para as micoses das unhas (onicomicose) e dos cabelos (tinha do couro cabeludo) e não tem nenhuma aplicação no tratamento das micoses subcutâneas, como a esporotricose e a cromoblastomicose. A eficácia dos agentes tópicos no tratamento das micoses superficiais depende não apenas do tipo de lesão e do mecanismo de ação do fármaco, mas também da viscosidade, da hidrofobicidade e da acidez da formulação. Independentemente da formulação, a penetração dos agentes tópicos nas lesões hiperkeratóticas é, com frequência, precária. A remoção da ceratina infectada e espessa é algumas vezes útil na terapia e constitui o principal modo de ação da pomada de Whitfield. Da mesma forma, um creme com 40% de ureia pode ser aplicado sob a oclusão para amolecer as unhas infectadas.

Entre os agentes tópicos, a formulação preferida para aplicação cutânea consiste habitualmente em creme ou solução. As pomadas são incômodas e muito oclusivas para as lesões intertriginosas maceradas ou fissuradas. O uso de pós, aplicados na forma de *sprays* aerossóis, limita-se, em grande parte, aos pés e às lesões úmidas das virilhas e de outras áreas intertriginosas.

Os agentes sistêmicos utilizados no tratamento das micoses superficiais foram discutidos anteriormente. Alguns deles também são administrados topicamente; seus usos são descritos aqui, bem como no Capítulo 65.

Imidazóis e triazóis de uso tópico

Estas classes de fármacos estritamente relacionadas são agentes antifúngicos sintéticos, utilizados de forma tópica ou sistêmica. As indicações para uso tópico incluem as dermatofitoses, a tinha versicolor e a candidíase mucocutânea. A resistência aos imidazóis ou triazóis é muito rara entre os fungos que causam dermatofitoses. A seleção de um desses agentes para uso tópico deve basear-se no seu custo e na sua disponibilidade, porque os testes *in vitro* para sensibilidade dos fungos a esses fármacos não são preditivos das respostas clínicas.

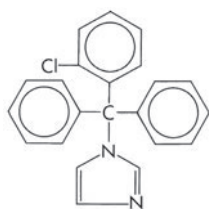
Aplicação cutânea. As preparações para uso cutâneo descritas adiante são eficazes no tratamento da tinha do corpo, tinha do pé, tinha crural, tinha versicolor e candidíase cutânea. Devem ser aplicadas 2 vezes/dia durante 3-6 semanas. Apesar de exibirem alguma atividade *in vitro* contra bactérias, esse efeito não tem utilidade clínica. As formulações cutâneas não são apropriadas para uso oral, vaginal ou ocular.

Aplicação vaginal. Os cremes, os supositórios e os comprimidos vaginais para tratamento da candidíase vaginal são utilizados 1 vez/dia durante 1-7 dias, de preferência ao deitar para facilitar a sua retenção. Nenhum destes se mostra útil na tricomoníase, apesar de alguma atividade *in vitro*. Os cremes vaginais são administrados, em sua maioria, em quantidades de 5 g. Três formulações vaginais — comprimidos de clotrimazol, supositórios de miconazol e creme de terconazol — são fornecidas em preparações com doses altas e baixas. Recomenda-se menor duração do tratamento para as doses mais altas

de cada uma dessas formulações. Essas preparações são administradas durante 3-7 dias. Aproximadamente 3-10% da dose vaginal é absorvida. Embora alguns imidazóis sejam teratogênicos em roedores, nenhum efeito adverso sobre o feto humano foi atribuído ao uso vaginal de imidazóis ou triazóis. O efeito colateral mais comum consiste em queimação ou prurido vaginais. O parceiro sexual masculino pode apresentar irritação discreta do pênis. Acredita-se que exista alergenidade cruzada entre esses compostos, com base nas suas semelhanças estruturais.

Uso oral. O uso de trocistos* de clotrimazol é apropriadamente considerado como terapia tópica. A única indicação para essa pastilha de 10 mg consiste na candidíase orofaríngea. A atividade antifúngica deve-se totalmente à concentração local do fármaco; não ocorre nenhum efeito sistêmico.

Clotrimazol



CLOTTRIMAZOL

A absorção do clotrimazol é < 0,5% após aplicação na pele intacta; na vagina, a absorção é de 3-10%. As concentrações fungicidas permanecem na vagina por um período de até três dias após a sua aplicação. A pequena quantidade absorvida é metabolizada no fígado e excretada na bile. Nos adultos, uma dose oral de 200 mg/dia inicialmente produz concentrações plasmáticas de 0,2-0,35 µg/mL, seguidas de declínio progressivo.

Em um pequeno número de pacientes, o clotrimazol aplicado à pele pode causar ardência, eritema, edema, formação de vesículas, descamação, prurido e urticária. Quando aplicado à vagina, ~ 1,6% das pacientes queixam-se de leve sensação de queimação e, raramente, de cólicas abdominais baixas, ligeiro aumento da frequência urinária ou exantema. Em certas ocasiões, o parceiro sexual pode apresentar irritação peniana ou uretral. O clotrimazol por via oral pode causar irritação GI. Nos pacientes que utilizam pastilhas, a incidência desse efeito colateral é de ~ 5%.

Usos terapêuticos. O clotrimazol está disponível na forma de creme a 1%, loção, pó, solução aerossol e solução, creme vaginal a 1 ou 2% ou comprimidos vaginais de 100, 200 ou 500 mg e pastilhas de 10 mg. Na pele, as aplicações são feitas 2 vezes/dia. Para aplicação vaginal, os esquemas convencionais consistem em 1 comprimido de 100 mg, 1 vez/dia, ao deitar, durante sete dias, 1 comprimido de 200 mg/dia durante três dias, 1 comprimido de 500 mg inserido apenas 1 vez ou 5 g de creme 1 vez/dia, durante três dias (creme a 2%) ou sete dias (creme a 1%). Para a candidíase orofaríngea, os trocistos devem ser dissolvidos lentamente na boca, 5 vezes/dia durante 14 dias.

O uso tópico do clotrimazol cura as infecções por dermatófitos em 60-100% dos casos. Os índices de cura na candidíase cutânea atingem 80-100%. Na candidíase vulvovaginal, a taxa de cura é habitualmente > 80% quando se utiliza um esquema de sete dias.

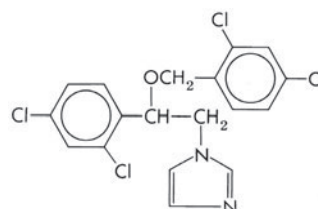
* N. de R.T. Trocisto — preparação farmacêutica sólida que tem por veículo o açúcar e que assume formas variadas. Em seu lugar poderíamos usar a palavra pastilha.

O esquema de três dias com 200 mg, 1 vez/dia, parece ser igualmente eficaz, assim como o tratamento em dose única (500 mg). As recidivas são comuns após todos os esquemas. O índice de cura com os trocistos no tratamento da candidíase oral e faríngea pode atingir 100% no hospedeiro imunocompetente.

Econazol

O econazol é o derivado descloro do miconazol. O econazol penetra rapidamente no extrato córneo, onde é encontrado em concentrações eficazes até a metade da derme. Entretanto, < 1% de uma dose aplicada parece ser absorvido no sangue. Aproximadamente 3% dos pacientes apresentam eritema local, queimação, ardência ou prurido. O nitrato de econazol está disponível como creme miscível em água (1%) para se aplicado 2 vezes ao dia.

Miconazol



MICONAZOL

O miconazol penetra rapidamente no extrato córneo da pele e persiste por > 4 dias após sua aplicação. Ocorre absorção de menos de 1% no sangue. A absorção não ultrapassa 1,3% quando aplicado à vagina.

Os efeitos adversos da aplicação tópica na vagina consistem em queimação, prurido ou irritação em ~ 7% das pacientes e, raramente, cólica pélvica (0,2%), cefaleia, urticária ou exantema cutâneo. A irritação, a queimação e a maceração são raras após aplicação cutânea. O miconazol é considerado seguro durante a gravidez, apesar de alguns autores evitarem seu uso vaginal durante o primeiro trimestre.

Usos terapêuticos. O nitrato de miconazol está disponível em forma de creme a 2%, pomada, loção, pó, gel, pó em aerossol e solução em aerossol. Para evitar a maceração, apenas a loção deve ser aplicada nas áreas intertriginosas. O miconazol está disponível na forma de creme vaginal a 2 e 4% e como supositórios vaginais de 100, 200 ou 1.200 mg, aplicados na parte alta da vagina ao deitar durante 7, 3 ou 1 dias, respectivamente.

No tratamento da tinha do pé, tinha crural e tinha versicolor, a taxa de cura pode ser > 90%. No tratamento da candidíase vulvovaginal, a taxa de cura micológica ao final de um mês é de ~ 80-95%. Algumas vezes, o prurido é aliviado após uma única aplicação. Algumas infecções vaginais causadas por *Candida glabrata* também respondem ao tratamento.

Terconazol e butoconazol

O terconazol é um triazol cetil. O mecanismo de ação do terconazol assemelha-se aos dos imidazóis. O supositório vaginal de 80 mg é introduzido ao deitar durante três dias; o creme vaginal a 0,4% é utilizado durante sete dias, e o creme a 0,8%, durante três dias. A eficácia clínica e a aceitação do paciente a ambas as preparações são pelo menos tão boas quanto as do clotrimazol em pacientes com candidíase vaginal.

O butoconazol é um imidazol que, do ponto de vista farmacológico, é muito semelhante ao clotrimazol. O nitrato de butoconazol

está disponível como creme vaginal a 2%; é usado na hora de dormir em mulheres não grávidas. Devido à resposta mais lenta durante a gravidez, recomenda-se um período de seis dias (durante o segundo e terceiro trimestres).

Tioconazol

O tioconazol é um imidazol comercializado para o tratamento da vulvovaginite por *Candida*. Aplica-se uma dose única de 4,6 g de pomada (300 mg) ao deitar.

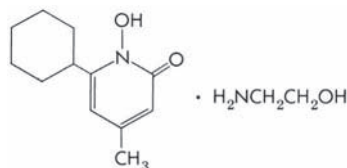
Oxiconazol, sulconazol e sertaconazol

Esses derivados imidazóis são utilizados para tratamento tópico de infecções causadas por dermatófitos patogênicos comuns. O nitrato de oxiconazol está disponível na forma de creme a 1% e loção; o nitrato de sulconazol é fornecido em forma de solução a 1% e/ou creme. O sertaconazol é um creme a 2%, comercializado para tratamento da tinha do pé.

Cetoconazol

Este imidazol está disponível como um creme a 0,5%, espuma, gel e xampu para infecções cutâneas por dermatófitos, tinha versicolor e dermatite seborreica.

Ciclopirox olamina



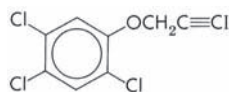
CICLOPIROX OLAMINA

O ciclopirox olamina tem atividade antifúngica de amplo espectro. É fungicida para *C. albicans*, *E. floccosum*, *M. canis*, *T. mentagrophytes* e *T. rubrum*. Inibe também o crescimento de *Malassezia furfur*. Após ser aplicado na pele, penetra através da epiderme até a derme; entretanto, mesmo sob oclusão, ocorre absorção < 1,5% na circulação sistêmica. Como a meia-vida é de 1,7 h, não há acúmulo sistêmico do fármaco. O ciclopirox olamina penetra nos folículos pilosos e nas glândulas sebáceas. Algumas vezes pode causar hipersensibilidade. Está disponível na forma de creme a 0,77%, gel, suspensão e loção para tratamento da candidíase cutânea e para as tinhas do corpo, crural, do pé e versicolor. Um esmalte de unhas a 8% está disponível para o tratamento da onicomicose. Foram registradas taxas de cura de 81-94% nas dermatomicoses e infecções por *Candida*. Não foi observada nenhuma toxicidade tóxica.

O ciclopirox em gel a 0,77% e xampu a 1% também são usados para o tratamento da dermatite seborreica do couro cabeludo. Uma solução tópica a 8% (esmalte de unhas) é um tratamento eficaz para a onicomicose branca superficial moderada. Seria preferível um agente oral para o caso da onicomicose lateral ou distal.

Haloprogina

A haloprogina é um éter fenólico halogenado:



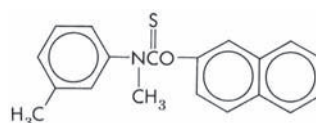
HALOPROGINA

É fungicida para várias espécies de *Epidermophyton*, *Pityrosporum*, *Microsporum*, *Trichophyton* e *Candida*. Durante o tratamento com esse fármaco, verifica-se a ocorrência ocasional de irritação, prurido, sensação de queimação, vesiculação, maceração aumentada e “sensibilização” (ou exacerbação da lesão), particularmente no pé, quando são utilizadas meias ou calçados fechados. A haloprogina é pouco absorvida pela pele; é convertida em triclorofenol no corpo. A toxicidade sistêmica da aplicação tópica parece ser baixa.

O creme ou a solução de haloprogina é aplicada 2 vezes/dia durante 2-4 semanas. O fármaco é utilizado principalmente contra a tinha do pé, com taxa de cura de ~ 80%; por conseguinte, sua eficácia é aproximadamente igual à do tolnaftato. A haloprogina também é utilizada contra a tinha crural, do corpo, da mão e versicolor. A haloprogina não está mais disponível nos EUA.

Tolnaftato

O tolnaftato é um tiocarbamato com a seguinte estrutura:

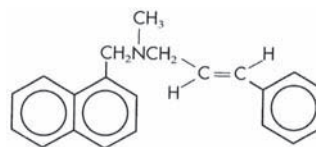


TOLNAFTATO

O tolnaftato mostra-se eficaz no tratamento da maioria das micoses cutâneas causadas por *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. tonsurans*, *E. floccosum*, *M. canis*, *M. audouinii*, *Microsporum gypseum* e *M. furfur*; porém é ineficaz contra *Candida*. Na tinha do pé, a taxa de cura é de ~ 80%, em comparação com ~ 95% para o miconazol. Não foram relatadas reações tóxicas ou alérgicas ao tolnaftato.

O tolnaftato está disponível em concentração de 1% na forma de creme, gel, pó, pó em aerossol e solução tópica, ou como líquido em aerossol tópico. As preparações são aplicadas no local, 2 vezes/dia. Em geral, o prurido é aliviado em 24-72 h. A involução das lesões interdigitais causadas por fungos sensíveis está frequentemente completa em 7-21 dias.

Naftifina



NAFTIFINA

A naftifina é representativa da classe alilamina dos agentes sintéticos que inibem a esqualeno-2,3-epoxidase, inibindo, portanto, a biossíntese fúngica de ergosterol. O fármaco possui atividade fungicida de amplo espectro *in vitro*. O cloridrato de naftifina está disponível na forma de creme ou gel a 1%. A naftifina é eficaz no tratamento tópico das tinhas crural e do corpo; recomenda-se uma aplicação 2 vezes/dia. O fármaco é bem tolerado, embora tenha-se observado a ocorrência de irritação local em 3% dos pacientes tratados. Foi também relatado o desenvolvimento de dermatite de contato alérgica. A naftifina também pode ser eficaz no tratamento da candidíase cutânea e tinha versicolor, embora ainda não esteja aprovada para esses usos.

Terbinafina

A terbinafina na forma de creme ou aerossol a 1% é aplicada 2 vezes/dia e mostra-se eficaz nas tinhas do corpo, crural e do pé.

A terbinafina é menos ativa contra espécies de *Candida* e *Malassezia furfur*, mas o creme também pode ser utilizado na candidíase cutânea e na tinha versicolor. O uso sistêmico da terbinafina foi descrito anteriormente.

Butenafina

O *cloridrato de butenafina* é um derivado benzilaminico com mecanismo de ação semelhante ao da terbinafina e naftifina. Seu espectro de atividade antifúngico e uso são também semelhantes aos das alilaminas.

Antibióticos antifúngicos poliênicos

Nistatina. A nistatina foi descoberta no *New York State Health Laboratory* e foi designada concordantemente com o local da descoberta; trata-se de um macrolídeo tetraênico produzido pelo *Streptomyces noursei*, é estruturalmente semelhante à anfotericina B e possui o mesmo mecanismo de ação. O fármaco não é absorvido pelo trato GI, pela pele ou pela vagina. Existe uma formulação lipossômica para a candidemia em fase de estudo clínico.

A nistatina é útil apenas para a candidíase e é fornecida em preparações para a administração cutânea, vaginal ou oral para esse propósito. As infecções das unhas e as lesões cutâneas hiperqueratinizadas ou crostosas não respondem ao fármaco. Os pós são preferidos para as lesões úmidas e são aplicados 2-3 vezes/dia. Os cremes ou as pomadas são utilizados 2 vezes/dia. Dispõe-se também de combinações de nistatina com antibacterianos ou corticosteroides. As reações alérgicas à nistatina são muito incomuns. Embora os comprimidos vaginais de nistatina sejam bem tolerados, os imidazóis ou triazóis são agentes mais eficazes para o tratamento da candidíase vaginal.

A suspensão de nistatina é normalmente eficaz para o tratamento da candidíase oral de hospedeiros imunocompetentes. Deve-se instruir os pacientes a bochecharem o medicamento pela parte interna da mucosa bucal e, em seguida, degluti-lo; senão o paciente poderá expectorar o líquido amargo e não tratar a mucosa infectada na parte posterior da faringe ou do esôfago. Além do gosto amargo e das queixas ocasionais de náuseas, os efeitos adversos são incomuns.

Agentes antifúngicos diversos

Ácido undecilênico. O ácido undecilênico é o ácido 10-undecenoico, um composto insaturado de 11 átomos de carbono. Trata-se de um líquido amarelo de odor rançoso característico. É primariamente fungistático, embora se possa observar uma atividade fungicida com exposição prolongada para altas concentrações do agente. O fármaco mostra-se ativo contra uma variedade de fungos, incluindo os que causam dermatofitoses. O ácido undecilênico está disponível na forma de creme, pó, pó em aerossol, sabão e líquido. O undecilenato de zinco é comercializado em combinação com outros ingredientes. O zinco proporciona uma ação adstringente, que ajuda na supressão da inflamação. A pomada composta de ácido undecilênico contém tanto o ácido (~5%) quanto undecilenato de zinco (~20%). O undecilenato de cálcio está disponível sob a forma de pó.

As preparações de ácido undecilênico são utilizadas no tratamento de diversas dermatomycoses, particularmente a tinha do pé. Podem-se aplicar à pele concentrações do ácido de até 10%, bem como as do ácido e sal na pomada composta. As preparações assim formuladas não costumam ser irritantes para os tecidos, e a sensibilização a elas é incomum. O fármaco possui benefício incontestável ao retardar o crescimento do fungo na tinha do pé, porém a infecção frequentemente persiste, apesar do tratamento intensivo com

preparações do ácido e do sal de zinco. Na melhor das hipóteses, a taxa de “cura” clínica é de ~50%, sendo, portanto, muito menor que a obtida com os imidazóis, haloprogina ou tolnaftato. A eficácia no tratamento da tinha do couro cabeludo é marginal, de modo que o fármaco não é mais utilizado para esse propósito. As preparações de ácido undecilênico também foram aprovadas para uso no tratamento da dermatite das fraldas, tinha crural e outras afecções dermatológicas de menor gravidade.

Ácido benzoico e ácido salicílico. A pomada de Whitfield contém os ácidos benzoico e salicílico. Combina a ação fungistática do benzoato com a ação ceratolítica do salicilato. Contém ácidos benzoico e salicílico em proporção de 2:1 (habitualmente 6-3%) e é utilizada principalmente no tratamento da tinha do pé. Como o ácido benzoico é apenas fungistático, a erradicação da infecção só ocorre após a eliminação do extrato córneo infectado, sendo necessário o uso contínuo da medicação por várias semanas a meses. O ácido salicílico acelera a descamação. A pomada também é utilizada algumas vezes no tratamento da tinha do couro cabeludo. Pode ocorrer uma leve irritação no local de aplicação.

BIBLIOGRAFIA

- Ally R, Schürmann D, Kreisel W, *et al.*, for the Esophageal Candidiasis Study Group. A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis*, **2001**, 33:1447-1454.
- Baran R, Sigurgeirsson B, de Berker D, *et al.* A multicentre, randomized, controlled study of the efficacy, safety and cost-effectiveness of a combination therapy with amorolfine nail lacquer and oral terbinafine compared with oral terbinafine alone for the treatment of onychomycosis with matrix involvement. *Br J Dermatol*, **2007**, 157:149-157.
- Barrett JP, Vardulaki KA, Conlon C, *et al.*, for the Amphotericin B Systematic Review Study Group. A systematic review of the antifungal effectiveness and tolerability of amphotericin B formulations. *Clin Ther*, **2003**, 25:1295-1320.
- Bennett JE. Echinocandins for candidemia in adults without neutropenia. *N Engl J Med*, **2006**, 355:1154-1159.
- Boswell GW, Buell D, Bekersky I. AmBisome (liposomal amphotericin B): A comparative review. *J Clin Pharmacol*, **1998**, 38:583-592.
- Bowden R, Chandrasekar P, White MH, *et al.* A double-blind, randomized, controlled trial of amphotericin B colloidal dispersion versus amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis*, **2002**, 35:359-366.
- Carlson MA, Condon RE. Nephrotoxicity of amphotericin B. *J Am Coll Surg*, **1994**, 179:361-381.
- Chamilos G, Lewis RE, Albert N, Kontoyiannis DP. Paradoxical effect of echinocandins across *Candida* species in vitro: Evidence for echinocandin-specific and *Candida* species-related differences. *Antimicrob Agents Chemother*, **2007**, 51:2257-2259.
- Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, *et al.* Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: A randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). *Clin Infect Dis*, **2007a**, 44:1289-1297.
- Cornely OA, Maertens J, Winston DJ. Posaconazole vs fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med*, **2007b**, 356:348-359.
- Courtney R, Wexler D, Radwanski E, *et al.* Effect of food on the relative bioavailability of posaconazole in healthy adults. *Br J Clin Pharmacol*, **2003**, 57:218-222.

- Dannaoui R, Meis JGM, Loebenberg D, Verweij P. Activity of posaconazole in treatment of disseminated zygomycosis. *Antimicrob Agents Chemother*, **2003**, 47:3647–3650.
- De Pauw BE, Donnelly JP. Prophylaxis and aspergillosis—has the principle been proven? *N Engl J Med*, **2007**, 356:409–411.
- Dodgson AR, Dodgson KJ, Pujol C, *et al*. Clade-specific flucytosine resistance is due to a single nucleotide change in the *FURI* gene of *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother*, **2004**, 48:2223–2227.
- Evans EG, Sigurgeirsson B. Double blind, randomised study of continuous terbinafine compared with intermittent itraconazole in treatment of toenail onychomycosis. The LION Study Group. *BMJ*, **1999**, 318:1031–1035.
- Ezzet F, Wexler D, Courtney R, *et al*. Oral bioavailability of posaconazole in fasted healthy subjects. *Clin Pharmacokinet*, **2005**, 44:211–220.
- Fernandez-Obregon AC, Rohrback J, Reichel MA, *et al*. Current use of anti-infectives in dermatology. *Expert Rev Anti Infect Ther*, **2005**, 3:557–591.
- Frampton JE, Scott LJ. Posaconazole. A review of its use in the prophylaxis of invasive fungal infections. *Drugs*, **2008**, 68:99–1016.
- Fritz JM, Brielmaier BD, Dubberke ER. Micafungin for the prophylaxis and treatment of Candida infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*, **2008**, 6:153–162.
- Greenberg RN, Mullane K, van Burik J-AH, *et al*. Posaconazole as salvage therapy for zygomycosis. *Antimicrob Agents Chemother*, **2006**, 50:126–133.
- Guinea J, Peláez T, Recio S, *et al*. In vitro antifungal activities of isavuconazole (BAL4815), voriconazole, and fluconazole against 1,007 isolates of Zygomycete, *Candida*, *Aspergillus*, *Fusarium* and *Scedosporium* species. *Antimicrob Agents Chemother*, **2008**, 52:1396–1400.
- Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, *et al*. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med*, **2002**, 347:408–415.
- Jeu L, Piacenti FJ, Lyakhovetskiy AG, Fung HB. Voriconazole. *Clin Ther*, **2003**, 25:1321–1381.
- Johnson MD, Perfect JR. Caspofungin: First approved agent in a new class of antifungals. *Expert Opin Pharmacother*, **2003**, 4:807–823.
- Johnson PC, Wheat LJ, Cloud GA, *et al*. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. *Ann Intern Med*, **2002**, 137:105–109.
- Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, *et al*. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents. Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*, **2009**, 58:1–207.
- Keating G, Figgitt D. Caspofungin: A review of its use in oesophageal candidiasis, invasive candidiasis and invasive aspergillosis. *Drugs*, **2003**, 63:2235–2263.
- Kim R, Khachikian D, Reboli AC. A comparative evaluation of properties and clinical efficacy of the echinocandins. *Expert Opin Pharmacother*, **2007**, 8:1479–1492.
- Krieter P, Flannery B, Musick T, *et al*. Disposition of posaconazole following single-dose oral administration in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother*, **2004**, 48:3543–3551.
- Krishna G, Moton A, Ma L, *et al*. Effects of oral posaconazole on the pharmacokinetics properties of oral and intravenous midazolam: A phase I, randomized, open-label, crossover study in healthy volunteers. *Clin Ther*, **2009a**, 31: 286–298.
- Krishna G, Moton A, Ma L, *et al*. Pharmacokinetics and absorption of posaconazole oral suspension under various gastric conditions in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*, **2009b**, 53:948–966.
- Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, *et al*. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: A randomized non-inferiority trial. *Lancet*, **2005**, 366:1435–1442.
- Kuse E-R, Chetchotisakd P, daCunha CA, *et al*. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: A phase III randomized double blind trial. *Lancet*, **2007**, 369:1519–1527.
- Larsen RA, Bozzette SA, Jones BE, *et al*. Fluconazole combined with flucytosine for treatment of cryptococcal meningitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis*, **1994**, 19:741–745.
- Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, *et al*. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med*, **2002**, 347:2020–2029.
- Moton A, Ma L, Krishna G, *et al*. Effects of oral posaconazole on the pharmacokinetics of serolimus. *Curr Med Res Opin*, **2009**, 25:701–707.
- Odds FC. Drug evaluation: BAL-8577—a novel broad-spectrum triazole antifungal. *Curr Opin Investig Drugs*, **2006**, 7:766–772.
- Pappas PG, Perfect JR, Cloud GA, *et al*. Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients in the era of effective azole therapy. *Clin Infect Dis*, **2001**, 33:690–699.
- Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, *et al*. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis*, **2007**, 45:883–893.
- Park S, Kelly R, Nielsen Kahn J, *et al*. Specific substitutions in the echinocandin target Fks1p account for reduced susceptibility of rare laboratory and clinical *Candida* sp isolates. *Antimicrob Agents Chemother*, **2005**, 49:3264–3273.
- Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, *et al*. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, **2010**, 50:291–322.
- Perkhofer S, Lechner V, Lass-Flörl C. In vitro activity of isavuconazole against *Aspergillus* species and Zygomycetes according to the methodology of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. *Antimicrob Agents Chemother*, **2009**, 53:1645–1647.
- Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, *et al*. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med*, **2007**, 356:2472–2482.
- Salez F, Brichet A, Desurmont S, *et al*. Effects of itraconazole therapy in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest*, **1999**, 116:1665–1668.
- Schmitt-Hoffman A, Roos B, Marres J, *et al*. Multiple dose pharmacokinetics and safety of the new antifungal triazole BAL4815 after intravenous infusion and oral administration of its prodrug, BAL8557, in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*, **2006**, 50:286–293.
- Smith WJ, Drew RH, Perfect JR. Posaconazole's impact on prophylaxis and treatment of invasive fungal infections: An update. *Expert Rev Anti Infective Ther*, **2009**, 7:165–181.
- Steinbach WJ, Perfect JR, Schell WA, *et al*. In vitro analyses, animal models, and 60 clinical cases of invasive *Aspergillus terreus* infection. *Antimicrob Agents Chemother*, **2004**, 48: 3217–3225.
- Ullmann AJ, Cornely OA, Burchardt A, *et al*. Pharmacokinetics, safety and efficacy of posaconazole in patients with persistent febrile neutropenia or refractory invasive fungal infections. *Antimicrob Agents Chemother*, **2006**, 50:658–666.
- Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, *et al*. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med*, **2007**, 356:335–347.

- van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, *et al.* Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group and AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med*, **1997**, 337:15–21.
- Vazquez JA, Sobel JD. Anidulafungin: A novel echinocandin. *Clin Infect Dis*, **2006**, 43:215–222.
- Villanueva A, Arathoon EG, Gotuzzo E, *et al.* A randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin for the treatment of candidal esophagitis. *Clin Infect Dis*, **2001**, 33:1529–1535.
- Wagner C, Graninger W, Presterl E, Joukhadar C. The echinocandins: Comparison of their pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical applications. *Pharmacology*, **2006**, 78:161–177.
- Walsh TJ, Karlsson MO, Driscoll T, *et al.* Pharmacokinetics and safety of intravenous voriconazole in children after single- or multiple-dose administration. *Antimicrob Agents Chemother*, **2004a**, 48:2166–2172.
- Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, *et al.*, for the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med*, **2002**, 346:225–234.
- Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, *et al.* Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med*, **2004**, 351:1391–1402.
- White MH, Bowden RA, Sandler ES, *et al.* Randomized, double-blind clinical trial of amphotericin B colloidal dispersion vs. amphotericin B in the empirical treatment of fever and neutropenia. *Clin Infect Dis*, **1998**, 27:296–302.
- Wiederhold NP, Lewis JS 2nd. The echinocandin micafungin: A review of the pharmacology, spectrum of activity, clinical efficacy and safety. *Expert Opin Pharmacother*, **2007**, 8:1155–1166.
- Wiederhold NP, Lewis RE. The echinocandin antifungals: An overview of the pharmacology, spectrum and clinical efficacy. *Expert Opin Invest Drugs*, **2003**, 12:1313–1333.
- Wingard JR, White MH, Anaissie E, *et al.* A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. *Clin Infect Dis*, **2000**, 31:1155–1163.
- Zonios DI, Bennett JE. Update on azole antifungals. *Semin Respir Crit Care Med*, **2008**, 29:198–210.
- Zonios DI, Gea-Banacloche J, Childs R, Bennett JE. Hallucinations during voriconazole use. *Clin Infect Dis*, **2008**, 47:e7–10.

Agentes antivirais (não retrovirais)

Edward P. Acosta
e Charles Flexner

Os agentes antivirais atualmente disponíveis nos EUA, em sua maioria, foram desenvolvidos e aprovados nas últimas duas décadas. Essa expansão de atividade foi impelida pelo sucesso no planejamento racional e na aprovação de fármacos que teve início com o análogo nucleosídico anti-herpesvírus aciclovir, cuja descoberta e desenvolvimento resultaram na indicação de um Prêmio Nobel a Gertrude Elion e a George Hitchings em 1988. Como vírus são microrganismos intracelulares obrigatórios, dependem do mecanismo biossintético do hospedeiro para reproduzir, surgiram dúvidas acerca da possibilidade do desenvolvimento de fármacos antivirais com toxicidade seletiva, porém tais questões foram há muito dirimidas. Os vírus são hoje alvos óbvios para a quimioterapia antimicrobiana eficaz, e está comprovado que o número de agentes disponíveis nesta categoria continuará a aumentar.

Os vírus são microrganismos simples que consistem em DNA ou RNA de filamento único ou duplo circundado por um envoltório proteico denominado *capsídeo*. Alguns vírus também possuem um envelope lipídico que, da mesma forma que o capsídeo, pode conter glicoproteínas antigênicas. Existem estágios distintos de replicação viral e as classes de agentes antivirais capazes de atuar em cada estágio (Quadro 58-1). Os agentes antivirais eficazes inibem eventos específicos da replicação do vírus ou inibem preferencialmente a síntese de ácidos nucleicos ou de proteínas *dirigidas pelo vírus, e não pela célula hospedeira*. Moléculas da célula hospedeira que são essenciais para a replicação viral também podem proporcionar alvos para intervenção. Alguns agentes antivirais eficazes (p. ex., interferonas; ver Capítulo 35) possuem mecanismos múltiplos de ação que incluem modulação das respostas imunes do hospedeiro. A Figura 58-1 fornece um diagrama esquemático do ciclo de replicação de vírus típicos de DNA e RNA. Os vírus de DNA (e as doenças que causam) incluem poxvírus (varíola), herpesvírus (catapora, herpes-zóster, herpes oral e genital), adenovírus (conjuntivite, faringite), hepadnavírus (hepatite B [HBV]) e papilomavírus (verrugas). A maioria dos vírus de DNA penetra no núcleo da célula hospedeira, onde o DNA viral é transcrito em mRNA pela polimerase da célula hospedeira; o mRNA é traduzido de modo

habitual pela célula hospedeira em proteínas específicas do vírus. Uma exceção a essa estratégia são os poxvírus, que conduzem sua própria RNA polimerase e replicam-se no citoplasma da célula hospedeira.

Quanto aos vírus de RNA, a estratégia de replicação baseia-se em enzimas no virion para sintetizar mRNA ou o RNA viral passa a atuar como o seu próprio mRNA. O mRNA é traduzido em diversas proteínas virais, incluindo a RNA-polimerase, que dirige a síntese de mais mRNA viral e RNA genômico (Figura 58-1B). A maioria dos vírus de RNA completa sua replicação no citoplasma; entretanto, a transcrição de alguns deles, como o vírus da influenza, ocorre no núcleo da célula hospedeira. Os exemplos de vírus de RNA (e as doenças que causam) incluem o vírus da rubéola, os rabdovírus (raiva), os picornavírus (poliomielite, meningite, resfriados, hepatite A), os arenavírus (meningite, febre de Lassa), os flavivírus (meningoencefalite do Nilo ocidental, febre amarela, hepatite C), os ortomixovírus (influenza), os paramixovírus (sarampo, caxumba) e os coronavírus (resfriados, síndrome da distrição respiratória do adulto [SDRA]). Os retrovírus são um grupo especial de vírus de RNA que inclui o vírus da imunodeficiência humana (HIV); a quimioterapia para retrovírus é descrita no Capítulo 59.

O Quadro 58-2 resume os fármacos atualmente aprovados para infecções não retrovirais. Suas propriedades farmacológicas são apresentadas adiante, de acordo com sua classe, conforme relacionado no quadro.

AGENTES ANTI-HERPESVÍRUS

A infecção pelo herpesvírus simples tipo 1 (HSV-1) causa tipicamente doenças na boca, na face, no esôfago ou no cérebro. O herpesvírus simples tipo 2 (HSV-2) geralmente provoca infecções a genitália, o reto, a pele, as mãos ou as meninges. Ambos causam infecções graves em recém-nascidos. A infecção pelo HSV pode ser primária em um hospedeiro sem infecção viral anterior, não primária inicial em um hospedeiro previamente infectado por outros vírus ou resultar da ativação de uma infecção latente.

Quadro 58-1

Estágios de replicação viral e possíveis alvos de ação de agentes antivirais

ESTÁGIO DE REPLICAÇÃO	CLASSES DE INIBIDORES SELETIVOS
Entrada na célula	
Fixação	Chamarizes receptores solúveis, anticorpos antirreceptores, inibidores de proteínas de fusão
Penetração	Bloqueadores de canais iônicos, estabilizadores do capsídeo
Desnudamento	
Liberção do genoma viral	
Transcrição do genoma viral ^a	Inibidores da DNA-polimerase, da RNA-polimerase, da transcriptase reversa, da helicase, da primase ou da integrase
Transcrição do RNA mensageiro viral	
Replicação do genoma viral	
Tradução de proteínas virais	Interferonas, oligonucleotídeos antissentido, ribozimas
Proteínas reguladoras (precoces)	Inibidores de proteínas reguladoras
Proteínas estruturais (tardias)	
Modificações pós-tradução	
Clivagem proteolítica	Inibidores da protease
Miristoilação, glicosilação	
Montagem de componentes do vírion	Interferonas, inibidores de proteínas de montagem
Liberção	Inibidores da neuraminidase, anticorpos antivirais, linfócitos citotóxicos
Brotamento, lise celular	

^aDepende da estratégia específica de replicação do vírus, mas é necessária uma enzima definida pelo vírus para a realização de parte do processo.

O primeiro agente anti-herpesvírus de administração sistêmica, a vidarabina (não mais comercializada nos EUA) foi aprovado pelo FDA em 1977. Entretanto, toxicidades restringiram o uso do fármaco a infecções potencialmente fatais e ameaçadoras da visão causadas pelo HSV e pelo vírus varicela-zóster (VZV). A descoberta e o desenvolvimento do *aciclovir*, aprovado em 1982, proporcionou o primeiro tratamento eficaz contra infecções menos graves pelo HSV e VZV em pacientes ambulatoriais. O aciclovir intravenoso demonstrou ser superior à vidarabina quanto à sua eficácia e toxicidade na encefalite por HSV e em infecções por VZV em pacientes imunocomprometidos. O aciclovir é o protótipo de um grupo de agentes antivirais que sofrem fosforilação intracelular por uma cinase viral e que são subsequentemente transformados, por enzimas da célula hospedeira, em inibidores da síntese do DNA viral. Outros agentes que empregam essa estratégia incluem o penciclovir e o ganciclovir.

Aciclovir e valaciclovir

Química e atividade antiviral. O aciclovir é um análogo acíclico do nucleosídeo guanina, que carece de uma 3'-hidroxila na cadeia lateral. O valaciclovir é o pró-fármaco éster L-valil do aciclovir. As estruturas químicas do aciclovir e do valaciclovir estão representadas na Figura 58-2.

O espectro antiviral clinicamente útil do aciclovir limita-se aos herpesvírus. O aciclovir *in vitro* é mais ativo contra o HSV-1 (0,02-0,9 µg/mL), ~ 2 vezes menos

ativo contra o HSV-2 (0,03-2,2 µg/mL), 10 vezes menos potente contra o VZV (0,8-4,0 µg/mL) e o vírus Epstein-Barr (EBV) e menos ativo contra o citomegalovírus (CMV) (em geral, ≥ 20 µg/mL) e o herpesvírus humano 6 (HHV-6). Em geral, o crescimento de células de mamíferos não infectadas não é afetado por altas concentrações de aciclovir (> 50 µg/mL).

Mecanismos de ação e de resistência. O aciclovir inibe a síntese de DNA viral por um mecanismo delineado na Figura 58-3 (Elion, 1986). Sua seletividade de ação depende da sua interação com duas proteínas virais distintas: a HSV timidinacina e a DNA-polimerase. A captação celular e a fosforilação inicial são facilitadas pela HSV timidinacina. A afinidade do aciclovir pela HSV timidinacina é ~ 200 vezes maior do que pela enzima de mamíferos. As enzimas celulares convertem o monofosfato em trifosfato de aciclovir, encontrado em concentrações 40-100 vezes maiores nas células infectadas pelo HSV do que nas células não infectadas, competindo pelo trifosfato de desoxiguanosina (dGTP) endógeno.

O agente imunossupressor micofenolato mofetila (Capítulo 35) potencializa a atividade anti-herpes do aciclovir e de agentes relacionados por depleção das reservas intracelulares de dGTP. O trifosfato de aciclovir inibe competitivamente as DNA-polimerases virais e, em menor grau, as DNA-polimerases celulares. O trifosfato de aciclovir também é incorporado no DNA viral, onde atua como elemento de terminação da cadeia, devido à falta de um grupo 3'-hidroxila. Por meio de um mecanismo denominado *inativação suicida*, o modelo de DNA interrompido que contém aciclovir liga-se à DNA-polimerase viral, resultando em sua inativação irreversível.

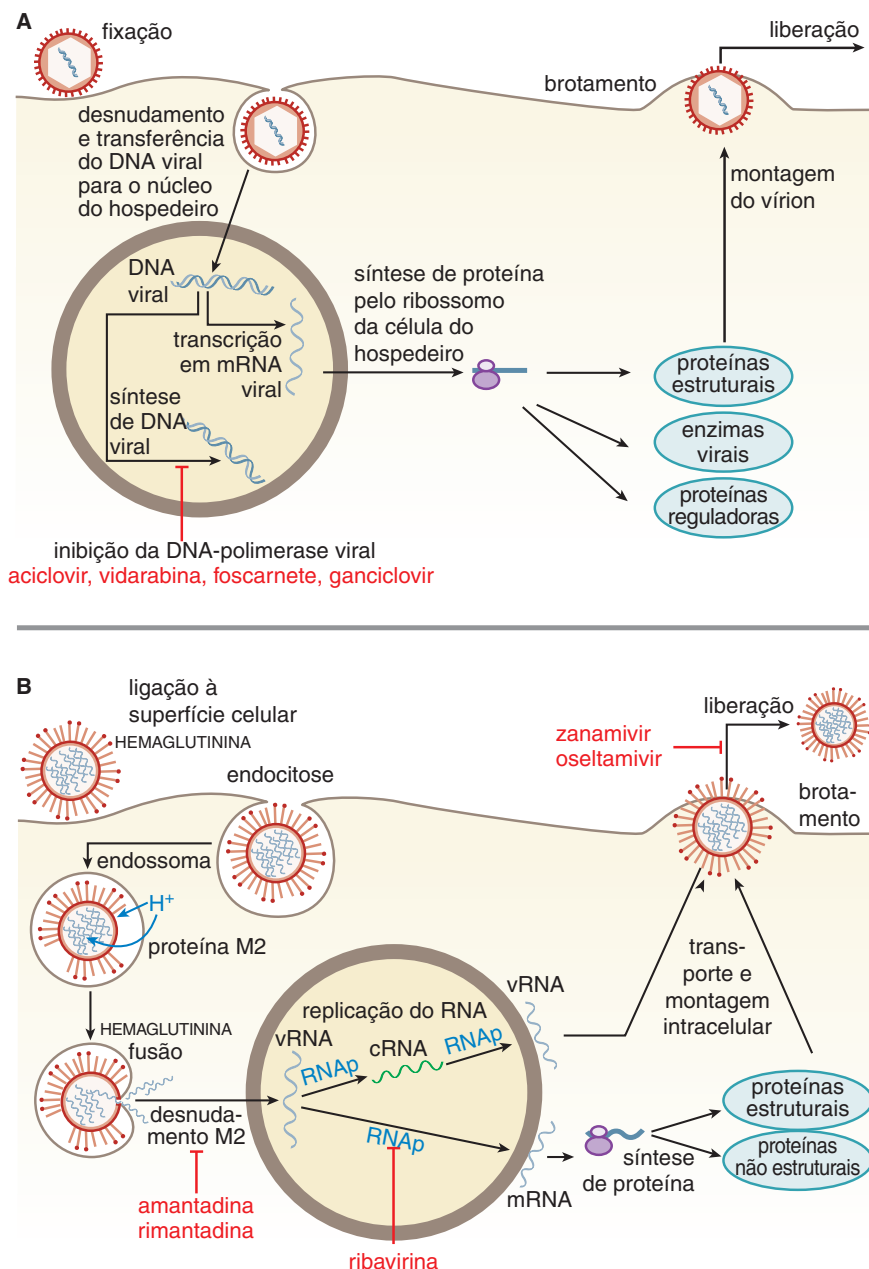


Figura 58-1 Ciclos de replicação dos vírus de DNA (A) e de RNA (B). Os ciclos de replicação do herpesvírus (A) e do vírus da influenza (B) são exemplos de vírus codificados por DNA e RNA, respectivamente. São também indicados os locais de ação dos agentes antivirais. Legenda: mRNA, RNA mensageiro; cDNA, DNA complementar; vRNA, RNA viral; DNAp, DNA-polimerase; RNAp, RNA-polimerase; cRNA, RNA complementar. O símbolo —| indica bloqueio do crescimento do vírus.

A. Ciclo de replicação do herpesvírus simples, um vírus de DNA, e os prováveis locais de ação dos agentes antivirais. A replicação dos herpesvírus é um processo regulado em múltiplas etapas. Após infecção, ocorre transcrição de um pequeno número de genes imediatos-precoces; esses genes codificam proteínas que regulam a sua própria síntese e são responsáveis pela síntese dos genes precoces envolvidos na replicação do genoma, como as timidinases, DNA-polimerases etc. Após replicação do DNA, a maior parte dos genes do herpesvírus (denominados genes tardios) é expressa e codifica proteínas que são incorporadas nos virions da progênie ou que ajudam a sua montagem.

B. Ciclo de replicação do vírus da influenza, um vírus de RNA, e os locais dos efeitos dos agentes antivirais. A célula de mamífero ilustrada é uma célula epitelial das vias respiratórias. A proteína M2 do vírus da influenza permite o influxo de íons hidrogênio no interior do vírion, o que, por sua vez, promove a dissociação dos segmentos da RNP (proteína ribonuclear) e sua liberação no citoplasma (desnudamento). A síntese do mRNA do vírus da influenza exige um iniciador (*primer*) clivado do mRNA celular e utilizado pelo complexo RNAp viral. Os inibidores da neuraminidase, zanamivir e oseltamivir inibem especificamente a liberação do vírus da progênie. As letras minúsculas indicam proteínas virais.

Quadro 58-2

Nomenclatura de agentes antivirais

NOME GENÉRICO	OUTROS NOMES	FORMAS POSOLÓGICAS DISPONÍVEIS
Agentes anti-herpesvírus		
Aciclovir	ACV, acicloguanosina	IV, O, T, oft ^a
Cidofovir	HPMPC, CDV	IV
Fanciclovir	FCV	O
Foscarnete	PFA, fosfonoformato	IV, O ^a
Fomivirseno	ISIS 2922	Intravítrea
Ganciclovir	GCV, DHPG	IV, O, intravítrea
Idoxuridina	IDUR	Oft
Penciclovir	PCV	T, IV ^a
Trifluridina	TFT, trifluorotimidina	Oft
Valaciclovir		O
Valganciclovir		O
Agentes anti-influenza		
Amantadina		O
Oseltamivir	GS4104	O
Rimantadina		O
Zanamivir	GC167	Inalação
Agentes anti-hepatite		
Adefovir dipivoxila	Bis-pom-PMEA	O
Entecavir		O
Interferona alfa-N1		Injetável
Interferona alfa-N3		Injetável
Interferona alfacon-1		Injetável
Interferona alfa-2B		Injetável
Interferona alfa-2A		Injetável
Lamivudina	3TC	O
Peginterferona alfa-2A		SC
Peginterferona alfa-2B		SC
Outros agentes antivirais		
Ribavirina		O, inalação, IV
Telbivudina		O
Tenofovir disoproxil fumarato	TDF	O
Imiquimode		T

^aAtualmente não aprovado para uso nos EUA. ABREVIATURAS: IV, intravenosa; O, oral; T, tópica; oft, oftálmica.

A resistência do HSV ao aciclovir tem sido associada a um de três mecanismos: ausência ou produção parcial de timidinaquinase viral, alteração da especificidade do substrato da timidinaquinase (p. ex., fosforilação da timidina, mas não do aciclovir) ou alteração da DNA-polimerase viral. As alterações nas enzimas virais são causadas por mutações pontiformes e por inserções ou supressões de bases nos genes correspondentes. Existem variantes resistentes em populações nativas de vírus, e ocorrem misturas heterogêneas do vírus em isolados obtidos de pacientes tratados. O mecanismo mais comum de resistência em isolados clínicos de HSV consiste na ausência ou deficiência de atividade da timidinaquinase viral; os mutantes de DNA-polimerase viral são raros. Tipicamente, a resistência fenotípica é definida por concentrações inibitórias *in vitro* superiores a 2-3 µg/mL, que prenunciam uma falha terapêutica em pacientes imunocomprometidos.

A resistência de isolados de VZV ao aciclovir é causada por mutações da timidinaquinase do vírus e, com menos frequência, por mutações na DNA-polimerase viral.

Absorção, distribuição e eliminação. A biodisponibilidade oral do aciclovir varia de 10-30% e diminui com o aumento da dose (Wagstaff e cols., 1994). As concentrações plasmáticas máximas atingem, em média, 0,4-0,8 µg/mL após uma dose de 200 mg, e 1,6 µg/mL após uma dose de 800 mg. Após administração intravenosa, as concentrações plasmáticas máximas e mínimas são, em média de 9,8 e 0,7 µg/mL após uma dose de 5 mg/kg a cada 8 h e de 20,7 e 2,3 µg/mL após uma dose de 10 mg/kg a cada 8 h, respectivamente.

O valganciclovir sofre conversão rápida e praticamente completa em aciclovir após administração oral a adultos saudáveis. Acredita-se que essa conversão resulta do metabolismo intestinal e

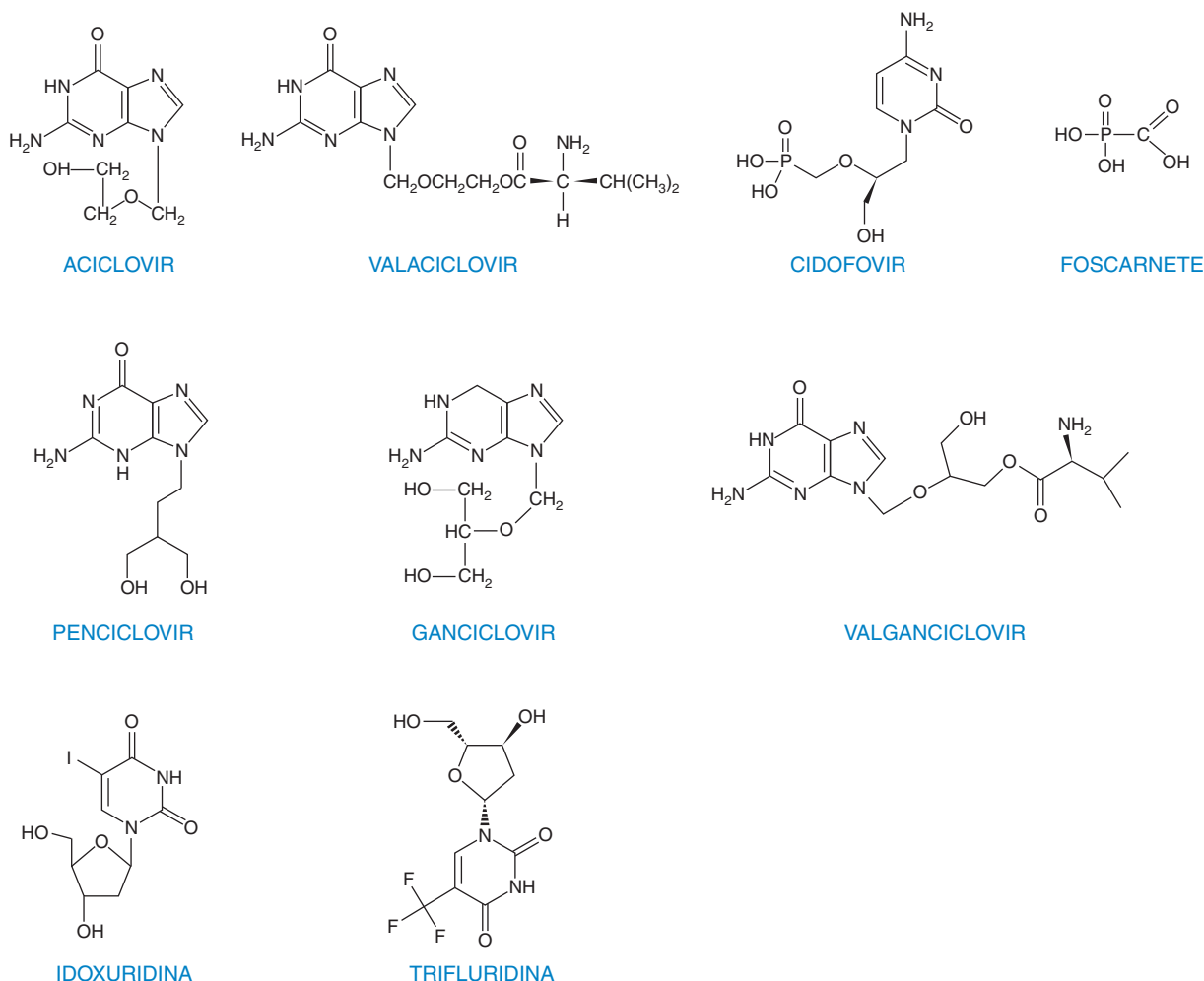


Figura 58-2 Estruturas químicas dos fármacos antivirais.

hepático de primeira passagem através de hidrólise enzimática. Ao contrário do aciclovir, o valaciclovir é um substrato de transportadores peptídicos intestinais e renais. A biodisponibilidade oral relativa do aciclovir aumenta 3-5 vezes para ~ 70% após a administração de valaciclovir (Steingrimsdottir e cols., 2000). As concentrações máximas de aciclovir atingem, em média, 5-6 $\mu\text{g/mL}$ após doses únicas de 1.000 mg de valaciclovir oral e ocorrem aproximadamente 2 h após a administração. As concentrações plasmáticas máximas de valaciclovir correspondem a apenas 4% dos níveis de aciclovir. Menos de 1% de uma dose administrada de valaciclovir é recuperado na urina, sendo a maior parte eliminada na forma de aciclovir.

O aciclovir distribui-se amplamente pelos líquidos corporais, incluindo fluido vesicular, humor aquoso e líquido cerebrospinal (LCS). Em comparação com o plasma, as concentrações salivares são baixas, e as concentrações nas secreções vaginais variam amplamente. O aciclovir concentra-se no leite materno, no líquido amniótico e na placenta. Os níveis plasmáticos em recém-nascidos assemelham-se aos da mãe. A absorção percutânea do aciclovir após administração tópica é baixa.

A meia-vida plasmática média de eliminação do aciclovir é de ~ 2,5 h (variação: 1,5-6 h em adultos com função renal normal). A meia-vida de eliminação do aciclovir é de ~ 4 h no recém-nascido e aumenta para 20 h em pacientes anúricos (Wagstaff e cols., 1994). A excreção renal do aciclovir não metabolizado por filtração glomerular

e secreção tubular constitui a principal via de eliminação do fármaco. Menos de 15% são excretados na forma de 9-carboximetoximetilguanina ou metabólitos de menor importância. A farmacocinética do aciclovir e do valaciclovir por via oral parece ser semelhante em mulheres grávidas e não grávidas (Kimberlin e cols., 1998).

Efeitos adversos. Em geral, o aciclovir é bem tolerado. O aciclovir tópico em uma base de polietilenoglicol pode causar irritação das mucosas e queimação transitória quando aplicado em lesões genitais.

O aciclovir oral raramente é associado a náuseas, diarreia, exantema ou cefaleia e muito raramente a insuficiência renal ou neurotoxicidade.

O valaciclovir também pode estar associado à cefaleia, náusea, diarreia, nefrotoxicidade e sintomas no sistema nervoso central (SNC). O valaciclovir em altas doses tem sido associado à confusão e alucinações, nefrotoxicidade e, raramente, a síndromes trombocitopênicas graves, algumas vezes fatais, em pacientes imunocomprometidos. O aciclovir tem sido associado à ocorrência de neutropenia em recém-nascidos. A supressão crônica do herpes genital com aciclovir tem sido efetuada com segurança durante períodos de até 10 anos. Não foi constatada nenhuma frequência excessiva de anormalidades congênitas em lactentes nascidos de mulheres expostas ao aciclovir durante a gravidez (Ratanajamit e cols., 2003).

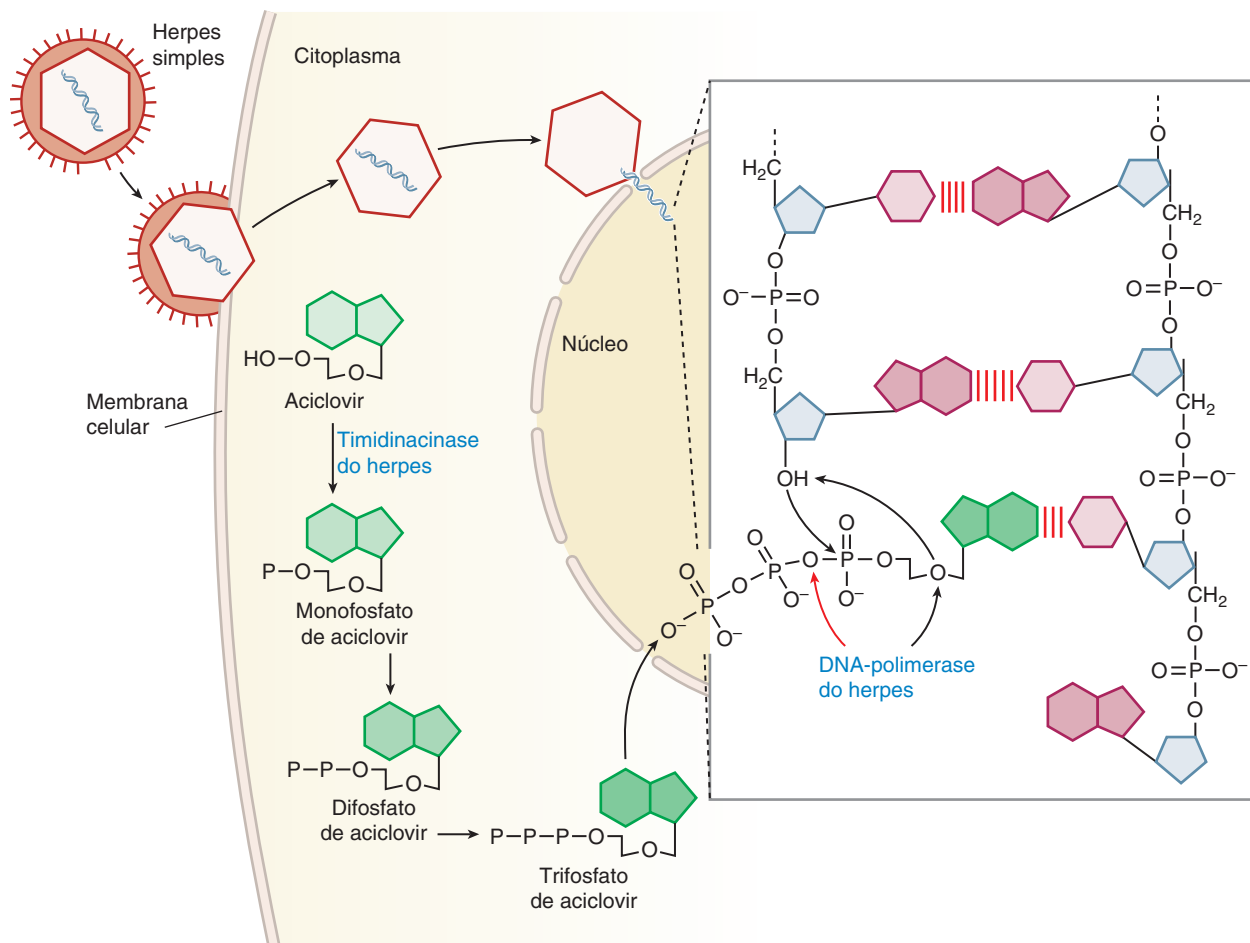


Figura 58-3 Mecanismo de ação do aciclovir em células infectadas pelo herpesvírus simples. É mostrado um vírion do herpes simples fixando-se a uma célula hospedeira suscetível, fundindo seu envoltório com a membrana da célula e liberando capsídeos descobertos que transferem DNA viral para o núcleo, onde ele inicia a síntese de DNA viral. Moléculas de aciclovir que penetram na célula são convertidas em monofosfato de aciclovir pela timidinacina induzida pelo vírus. Enzimas da célula hospedeira adicionam mais dois fosfatos para formar trifosfato de aciclovir, que é transportado para o núcleo. Depois que a DNA-polimerase do herpes cliva pirofosfato a partir de trifosfato de aciclovir (o que é indicado pela seta vermelha no detalhe), a DNA-polimerase viral insere monofosfato de aciclovir, e não monofosfato de 2'-desoxiguanosina no DNA viral (o que é indicado pelas setas pretas no detalhe). Um prolongamento adicional da cadeia é impossível porque o monofosfato de aciclovir carece do grupo 3'-hidroxila necessário para a inserção de um nucleotídeo adicional, e a exonuclease associada à DNA-polimerase viral é incapaz de remover o radical aciclovir. Em contraste, o ganciclovir e o penciclovir possuem um grupo 3'-hidroxila; portanto, é possível síntese extra de DNA viral na presença de tais fármacos. O foscarnete atua no local de ligação do pirofosfato da DNA-polimerase viral e impede a clivagem do pirofosfato a partir de pirofosfatos nucleosídicos, bloqueando assim o prolongamento de um molde de *primer* adicional. As faixas vermelhas entre os filamentos do DNA viral no detalhe indicam ligação de hidrogênio dos pares de bases. (Adaptada com permissão de Balfour HH. *Antiviral drugs*, *N Engl J Med*, 1999, 340:1255–1268. Copyright © 1999. Massachusetts Medical Society. Todos os direitos reservados.)

A insuficiência renal e os efeitos colaterais no SNC constituem as principais toxicidades que limitam a dose do aciclovir por via intravenosa. A existência prévia de insuficiência renal, o uso de altas doses e a presença de níveis plasmáticos elevados de aciclovir ($> 25 \mu\text{g/mL}$) constituem fatores de risco para ambos os efeitos. Ocorre disfunção renal reversível em $\sim 5\%$ dos pacientes, provavelmente relacionada com níveis urinários elevados que causam nefropatia cristalina. As manifestações incluem náuseas, vômitos, dor no flanco e azotemia crescente. Infusão rápida, desidratação e fluxo de urina inadequado aumentam o risco. As infusões devem ser administradas em uma taxa constante durante pelo menos 1 hora. Em geral, a nefrotoxicidade desaparece com a interrupção do fármaco e a expansão do volume. Em 1-4% dos pacientes ocorre neurotoxicidade, que pode se manifestar por alteração do sensorio, tremor,

mioclonias, delírio, convulsões ou sinais extrapiramidais. Foi também descrita a ocorrência de flebite após extravasamento, exantema, diaforese, náuseas, hipotensão e nefrite intersticial. A hemodiálise pode ser útil nos casos graves.

Podem ocorrer sonolência e letargia intensas com combinações de zidovudina e aciclovir. A administração concomitante de ciclosporina e provavelmente de outros agentes nefrotóxicos potencializa o risco de nefrotoxicidade. O probenecida diminui a depuração do aciclovir e prolonga a meia-vida plasmática de eliminação. O aciclovir pode diminuir a depuração renal de outros fármacos eliminados por secreção renal ativa, como o metotrexato.

Usos terapêuticos. Nos indivíduos imunocompetentes, os benefícios clínicos do aciclovir e do valaciclovir são maiores nas infecções

iniciais pelo HSV do que nas recidivantes, que tipicamente possuem menor gravidade. Esses fármacos mostram-se particularmente úteis em pacientes imunocomprometidos, visto que esses indivíduos são acometidos por infecções mais frequentes e mais graves por HSV e VZV. Como o VZV é menos sensível ao aciclovir que o HSV, é necessário utilizar doses mais altas para o tratamento de varicela-zóster do que para o tratamento de infecções pelo HSV. O valaciclovir oral é tão eficaz quanto o aciclovir oral nas infecções pelo HSV e mais ativo no tratamento do herpes-zóster.

Infecções pelo herpesvírus simples. Nas infecções genitais iniciais pelo HSV, o aciclovir oral (200 mg, 5 vezes/dia, ou 400 mg, 3 vezes/dia durante 7-10 dias) e o valaciclovir (1.000 mg, 2 vezes/dia durante 7-10 dias) estão associados a reduções significativas na propagação do vírus, nos sintomas e no tempo de cicatrização (Kimberlin e Rouse, 2004). O aciclovir intravenoso (5 mg/kg a cada 8 h) exerce efeitos semelhantes em pacientes hospitalizados com infecções genitais primárias graves por HSV. O aciclovir tópico é muito menos eficaz do que a sua administração sistêmica. Nenhum desses esquemas diminui de modo reproduzível o risco de lesões genitais recidivantes. O aciclovir (200 mg, 5 vezes/dia, ou 400 mg, 3 vezes/dia durante 5 dias, ou 800 mg, 3 vezes/dia durante 2 dias) ou de valaciclovir (500 mg, 2 vezes/dia durante 3 ou 5 dias) reduz a duração das manifestações dos episódios genitais recorrentes pelo HSV em 1-2 dias. O herpes genital com recidivas frequentes pode ser suprimido de forma eficaz pela administração crônica oral de aciclovir (400 mg, 2 vezes/dia, ou 200 mg, 3 vezes/dia) ou de valaciclovir (500 mg ou, para recidivas muito frequentes, 1.000 mg 1 vez/dia). Durante o uso do fármaco, a taxa de recidivas clínicas diminui em aproximadamente 90%, e a propagação subclínica é acentuadamente reduzida, embora não seja eliminada. A supressão do herpes genital pelo valaciclovir diminui o risco de transmissão da infecção a um parceiro suscetível em ~ 50% no decorrer de um período de 8 meses (Corey e cols., 2004). A supressão crônica pode ser útil em pacientes com recidivas incapacitantes de paroníquia herpética ou eritema multiforme relacionado ao HSV.

O aciclovir oral mostra-se eficaz na gengivostomatite herpética primária (600 mg/m², 4 vezes/dia durante 10 dias em crianças), porém proporciona um benefício clínico apenas modesto no herpes orolabial recidivante. Em curto prazo, o valaciclovir em alta dose (2 g, 2 vezes durante 1 dia) diminui a duração do herpes orolabial recidivante em ~ 1 dia (Elish e cols., 2004). O FDA aprovou uma combinação de aciclovir/hidrocortisona para tratamento inicial de herpes simples recidivante. O creme tópico de aciclovir é moderadamente eficaz nas infecções labiais (Spruance e cols., 2002) e genitais recidivantes pelo herpesvírus simples. A profilaxia antes de exposição com aciclovir (400 mg, 2 vezes/dia durante uma semana) reduz o risco global de recidiva em 73% nos pacientes com recidivas de infecção pelo HSV induzidas por exposição ao sol. O aciclovir durante o último mês de gravidez diminui a probabilidade de propagação do vírus e a frequência de parto cesáreo em mulheres com herpes genital primário ou recorrente (Corey e Wald, 2009).

Nos pacientes imunocomprometidos com infecção mucocutânea pelo HSV, o aciclovir intravenoso (250 mg/m² a cada 8 h durante 7 dias) diminui o tempo de cicatrização, a duração da dor e o período de eliminação viral. O aciclovir oral (800 mg, 5 vezes/dia), e o valaciclovir (1.000 mg, 2 vezes/dia) durante 5-10 dias também são eficazes. As recidivas são comuns após a interrupção da terapia e podem exigir supressão a longo prazo. Em pacientes com infecções labiais ou faciais muito localizadas por HSV, o aciclovir tópico pode proporcionar algum benefício. O aciclovir por via intravenosa

pode ser benéfico na disseminação visceral do HSV em pacientes imunocomprometidos e naqueles com feridas de queimaduras infectadas pelo HSV.

A profilaxia sistêmica com aciclovir é altamente eficaz na prevenção de infecções mucocutâneas por HSV em pacientes soropositivos submetidos à imunossupressão. O aciclovir intravenoso (250 mg/m² a cada 8-12 h), iniciado antes do transplante e mantido por várias semanas, impede a doença por HSV em receptores de transplante de medula óssea. Para pacientes que podem tolerar medicações orais, o aciclovir oral (400 mg, 5 vezes/dia) mostra-se eficaz, e o aciclovir oral administrado a longo prazo (200-400 mg, 3 vezes/dia durante 6 meses) também diminui o risco de infecção por VZV (Steer e cols., 2000). Na encefalite por HSV, o aciclovir (10 mg/kg, a cada 8 h por um período mínimo de 10 dias) diminui a taxa de mortalidade em > 50% e melhora o desfecho neurológico global em comparação com a vidarabina. Muitos especialistas recomendam o uso de doses mais altas (15-20 mg/kg, a cada 8 h) e um tratamento prolongado (até 21 dias). O aciclovir intravenoso (20 mg/kg a cada 8 h, durante 21 dias) é mais eficaz do que doses mais baixas nas infecções neonatais por HSV visceralmente invasivas (Kimberlin e cols., 2001). Nos recém-nascidos e pacientes imunossuprimidos e, raramente, em indivíduos previamente saudáveis, podem ocorrer recidivas de encefalite após o uso do aciclovir. O valor de manter uma supressão a longo prazo com valaciclovir após completar o tratamento com aciclovir intravenoso está sendo estudado.

Uma formulação oftálmica de aciclovir (que não está disponível nos EUA) é pelo menos tão eficaz quanto a vidarabina ou a trifluridina tópica na ceratoconjuntivite herpética.

A infecção por HSV resistente é rara em indivíduos imunocompetentes; entretanto, em hospedeiros imunocomprometidos, os isolados de HSV resistentes ao aciclovir podem causar doença mucocutânea extensa e, raramente, meningoencefalite, pneumonite ou doença visceral. O HSV resistente pode ser isolado a partir de 6-17% dos pacientes imunocomprometidos submetidos a tratamento com aciclovir (Bacon e cols., 2003). As recidivas observadas após interrupção do aciclovir devem-se habitualmente a vírus sensíveis, mas podem ser causadas por vírus resistentes ao aciclovir em pacientes com Aids. Nos pacientes com doença progressiva, a terapia com foscarnete intravenoso é eficaz, mas não com vidarabina (Chilukuri e Rosen, 2003).

Infecções pelo vírus varicela-zóster. Se iniciado em 24 h após o aparecimento de exantema, o aciclovir oral possui efeitos terapêuticos na varicela em crianças e adultos. Em crianças com até 40 kg de peso corporal, o aciclovir (20 mg/kg, até 800 mg por dose, 4 vezes/dia durante cinco dias) diminui a febre e a formação de novas lesões em aproximadamente um dia. Não é recomendado o uso rotineiro do fármaco na varicela pediátrica não complicada; todavia, deve ser considerado em pacientes com risco de doença moderada a grave (indivíduos com > 12 anos de idade, casos domiciliares secundários, indivíduos com distúrbios cutâneos ou pulmonares crônicos e aqueles em tratamento com corticosteroides ou salicilatos a longo prazo) (Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics, 2003). Em adultos tratados em 24 h, o aciclovir oral (800 mg, 5 vezes/dia durante 7 dias) reduz o tempo levado para a formação de crostas nas lesões em cerca de dois dias, o número máximo de lesões à metade e a duração da febre. O aciclovir intravenoso parece ser eficaz na pneumonia ou na encefalite da varicela em adultos previamente saudáveis. O aciclovir oral (10 mg/kg, 4 vezes/dia), administrado em 7-14 dias após exposição, pode reduzir o risco de varicela.

Em adultos de idade mais avançada com herpes-zóster localizado, o aciclovir oral (800 mg, 5 vezes/dia durante 7 dias)

diminui a dor e o tempo de cicatrização se o tratamento for iniciado 72 h após o aparecimento de exantema. Ocorre redução das complicações oculares, particularmente ceratite e uveíte anterior, com o tratamento do zóster oftálmico. O tratamento prolongado com aciclovir e a administração concomitante de prednisona, durante 21 dias, aceleram a cura do zóster e melhoram as medidas de qualidade de vida, em comparação com cada um dos fármacos isoladamente. O valaciclovir (1.000 mg, 3 vezes/dia durante 7 dias) proporciona alívio mais imediato da dor associada ao zóster do que o aciclovir em adultos de mais idade (≥ 50 anos) com zóster.

Nos pacientes imunocomprometidos com herpes-zóster, o aciclovir intravenoso (500 mg/m², a cada 8 h durante 7 dias) diminui a eliminação viral, o tempo de cicatrização e os riscos de disseminação cutânea e complicações viscerais, bem como o tempo de hospitalização, no zóster disseminado. Em crianças imunossuprimidas com varicela, o aciclovir intravenoso diminui o tempo de cicatrização e o risco de complicações viscerais.

Raramente, foram observados isolados de VZV resistentes ao aciclovir em crianças e adultos infectados pelo HIV, que podem manifestar lesões hiperkeratóticas ou verrucosas crônicas e, algumas vezes, meningoradiculite. O foscarnete por via intravenosa também parece ser eficaz no tratamento das infecções por VZV resistentes ao aciclovir.

Outros vírus. O aciclovir é terapêuticamente ineficaz nas infecções estabelecidas por citomegalovírus (CMV), porém tem sido utilizado para profilaxia do CMV em pacientes imunocomprometidos. O aciclovir intravenoso em alta dose (500 mg/m², a cada 8 h durante 1 mês), administrado a receptores de transplante de medula óssea soropositivos para CMV, está associado a um risco $\sim 50\%$ menor de doença por CMV e, quando combinado com uso prolongado de aciclovir oral (800 mg, 4 vezes/dia durante 6 meses) melhora a sobrevida. Após enxerto, o valaciclovir (2.000 mg, 4 vezes/dia, até 100 dias) parece ser tão eficaz quanto a profilaxia com ganciclovir intravenoso nesses pacientes (Winston e cols., 2003). A supressão com altas doses de aciclovir ou valaciclovir oral (2.000 mg, 4 vezes/dia) durante três meses pode reduzir o risco de doença por CMV e suas sequelas em determinados receptores de transplante de órgãos sólidos (Lowance e cols., 1999); entretanto, o valganciclovir oral constitui o agente preferido para receptores de enxerto não tipados (Pereyra e Rubin, 2004). Em comparação com o aciclovir, o valaciclovir em altas doses reduz a doença por CMV na infecção avançada pelo HIV, porém está associado a uma maior toxicidade e, possivelmente, a uma sobrevida mais curta.

Na mononucleose infecciosa, o aciclovir está associado a efeitos antivirais transitórios, porém sem nenhum benefício clínico. A leucoplaquia pilosa oral relacionada com o EBV pode melhorar com aciclovir. O aciclovir oral em associação com corticosteroides sistêmicos parece ser benéfico no tratamento da paralisia de Bell, porém o valaciclovir é ineficaz na neurite vestibular aguda.

Cidofovir

Química e atividade antiviral. O cidofovir é um análogo nucleotídico da citidina com atividade inibitória contra o herpesvírus humano, o papilomavírus, o poliomavírus, o poxvírus e os adenovírus (Hitchcock e cols., 1996). Sua estrutura é mostrada na Figura 58-2.

As concentrações inibitórias *in vitro* variam de $> 0,2$ - $0,7$ $\mu\text{g/mL}$ para o CMV, de $0,4$ - 33 $\mu\text{g/mL}$ para o HSV e de $0,02$ - 17 $\mu\text{g/mL}$ para o adenovírus. Como o cidofovir é um fosfonato, fosforilado por

enzimas celulares, mas não virais, inibe as cepas de HSV ou VZV com deficiência ou alteração da timidinacina (TK) resistentes ao aciclovir, as cepas de CMV resistentes ao ganciclovir com mutações UL97, mas não aquelas com mutações da DNA-polimerase, e algumas cepas de CMV resistentes ao foscarnete. O cidofovir inibe sinergicamente a replicação do CMV em combinação com o ganciclovir ou o foscarnete.

Mecanismos de ação e resistência. O cidofovir inibe a síntese de DNA viral ao retardar e, por fim, interromper o alongamento da cadeia. O cidofovir é metabolizado a sua forma difosfato ativa por enzimas celulares; os níveis dos metabólitos fosforilados são semelhantes nas células infectadas e não infectadas. O difosfato atua tanto como inibidor competitivo em relação ao dCTP quanto como substrato alternativo para a DNA-polimerase viral. O difosfato possui meia-vida intracelular prolongada e inibe competitivamente as DNA-polimerases do CMV e do HSV em concentrações 8-600 vezes menores do que as necessárias para inibir as DNA-polimerases humanas (Hitchcock e cols., 1996). Um metabólito de fosfocolina apresenta meia-vida intracelular prolongada (~ 87 h) e pode atuar como reservatório intracelular do fármaco. A meia-vida intracelular prolongada do difosfato de cidofovir permite esquemas posológicos infrequentes, e a administração de doses únicas mostra-se eficaz nas infecções experimentais por HSV, varicela e poxvírus.

A resistência do CMV ao cidofovir deve-se a mutações na DNA-polimerase viral. Verifica-se o desenvolvimento de resistência de baixo nível ao cidofovir em até $\sim 30\%$ dos pacientes com retinite após três meses de terapia. Os isolados de CMV altamente resistentes ao ganciclovir, que possuem mutações de DNA-polimerase e UL97 cinase, são também resistentes ao cidofovir, podendo a terapia prévia com ganciclovir selecionar cepas com resistência ao cidofovir. Alguns isolados de CMV resistentes ao foscarnete exibem resistência cruzada ao cidofovir, e ocorrem variantes com mutações da DNA-polimerase resistentes a três fármacos.

Absorção, distribuição e eliminação. O cidofovir é dianiónico em pH fisiológico e apresenta biodisponibilidade oral muito baixa (Cundy, 1999). Os níveis plasmáticos após administração intravenosa do fármaco declinam em um padrão bifásico, com meia-vida terminal que atinge, em média, 2,6 h. O volume de distribuição aproxima-se da água corporal total. A penetração no SNC ou no olho não foi bem caracterizada, porém os níveis no LCS são baixos. O gel de cidofovir tópico extemporâneo pode resultar em baixas concentrações plasmáticas ($< 0,5$ $\mu\text{g/mL}$) em pacientes com grandes lesões mucocutâneas.

O cidofovir é depurado pelo rim por filtração glomerular e secreção tubular. Mais de 90% da dose são recuperados em sua forma inalterada na urina, sem metabolismo significativo em humanos. O transportador de ânions orgânicos 1 sensível à probenecida medeia a captação do cidofovir nas células epiteliais do túbulo renal proximal (Ho e cols., 2000). A probenecida em altas doses (2 g, 3 h antes e 1 g, 2 e 8 h depois de cada infusão) bloqueia o transporte tubular do cidofovir e diminui a depuração renal e a nefrotoxicidade associada. Com doses de 5 mg/kg de cidofovir, as concentrações plasmáticas máximas aumentam de 11,5-19,6 $\mu\text{g/mL}$ com probenecida,

e a depuração renal diminui para o nível de filtração glomerular. A eliminação exibe uma relação linear com a depuração da creatinina, e a meia-vida aumenta para 32,5 h em pacientes submetidos à diálise peritoneal ambulatorial crônica (DPAC). A hemodiálise remove > 50% da dose administrada (Cundy, 1999).

Efeitos adversos. A nefrotoxicidade constitui o principal efeito colateral que limita a dose do cidofovir intravenoso. A disfunção tubular proximal inclui proteinúria, azotemia, glicosúria, acidose metabólica e, raramente, síndrome de Fanconi. A administração concomitante de probenecida oral e a pré-hidratação com soro fisiológico diminuem o risco de toxicidade renal. Com doses de manutenção de 5 mg/kg, a cada duas semanas, até 50% dos pacientes apresentam proteinúria, 10-15% exibem elevação das concentrações séricas de creatinina e 15-20% desenvolvem neutropenia. Com a administração de cidofovir intravenoso, é comum a ocorrência de uveíte anterior que responde a corticosteroides tópicos e de cicloplegia, enquanto pressão intraocular baixa é infrequente. A administração concomitante de probenecida está associada a desconforto gastrointestinal (GI), sintomas constitucionais e reações de hipersensibilidade, incluindo febre, exantema e, raramente, manifestações anafilactoides. A administração do fármaco com alimento e o pré-tratamento com antieméticos, anti-histamínicos e/ou paracetamol podem melhorar a tolerância.

O probenecida, mas não o cidofovir, altera a farmacocinética da zidovudina, de modo que a dose desta última deve ser reduzida nos dias em que é administrado probenecida, assim como as doses de outros fármacos cuja secreção renal é inibida pelo probenecida (p. ex., antibióticos β -lactâmicos, anti-inflamatórios não esteroides [AINEs], aciclovir, lorazepam, furosemida, metotrexato, teofilina e rifampicina). A administração concomitante de agentes nefrotóxicos está contraindicada, e pelo menos sete dias devem transcorrer entre o fim da terapia com aminoglicosídeos e o início do cidofovir. O mesmo intervalo deve existir entre pentamidina intravenosa, anfotericina B, foscarnete, AINE ou meio de contraste e cidofovir. Cidofovir e ganciclovir por via oral em combinação são pouco tolerados nas doses integrais.

A aplicação tópica de cidofovir está associada a reações no local de aplicação, relacionadas com a dose (p. ex., queimação, dor e prurido) em até 33% dos pacientes e, em certas ocasiões, a ulceração. O cidofovir intravítreo, que pode causar vitreíte, hipotonia e perda visual, está contraindicado.

Estudos pré-clínicos realizados indicam que o cidofovir exerce efeitos mutagênicos, gonadotóxicos, embriotóxicos e teratogênicos. Como o cidofovir é carcinogênico em ratos, é considerado um carcinógeno humano potencial. Pode causar infertilidade e foi classificado na categoria C da gravidez.

Usos terapêuticos. O cidofovir intravenoso está aprovado para o tratamento da retinite por CMV em pacientes infectados pelo HIV. O cidofovir intravenoso (5 mg/kg, 1 vez/semana durante duas semanas, seguido de uma dose a cada duas semanas) aumenta o tempo para a progressão da retinite por CMV em pacientes previamente não tratados e naqueles que não responderam ou foram intolerantes à terapia com ganciclovir e foscarnete. A viremia por CMV pode persistir durante a administração de cidofovir. As doses de manutenção de 5 mg/kg são mais eficazes, porém menos bem toleradas, do que as de 3 mg/kg. O cidofovir intravenoso tem sido utilizado no tratamento da infecção mucocutânea por HSV resistente ao aciclovir, da doença por adenovírus em receptores de transplante (Ljungman e cols., 2003) e de molusco contagioso extenso em pacientes infectados pelo HIV. A administração de doses reduzidas (0,25-1 mg/kg, a cada 2-3 semanas) sem probenecida pode

ser benéfica na nefropatia por vírus BK em pacientes submetidos a transplante renal (Vats e cols., 2003).

O gel de cidofovir tópico extemporâneo elimina a propagação do vírus e as lesões em alguns pacientes infectados pelo HIV com infecções mucocutâneas por HSV resistente ao aciclovir, e tem sido utilizado no tratamento de verrugas anogenitais e do molusco contagioso em pacientes imunocomprometidos, bem como no tratamento da neoplasia intraepitelial cervical em mulheres. O cidofovir intralesional induz remissões em adultos e em crianças com papilomatose respiratória.

Fanciclovir e penciclovir

Química e atividade antiviral. O fanciclovir é o pró-fármaco éster diacetil do 6-desoxi penciclovir, que carece de atividade antiviral intrínseca. O penciclovir é um análogo acíclico do nucleosídeo guanina. A cadeia lateral difere estruturalmente visto que o oxigênio foi substituído por um carbono, e um grupo hidroximetila adicional está presente (Figura 58-2).

O penciclovir assemelha-se ao aciclovir no seu espectro de atividade e potência contra o HSV e VZV. As concentrações inibitórias do penciclovir dependem do tipo celular, porém são habitualmente duas vezes maiores do que as do aciclovir para o HSV e VZV. O fármaco também é inibitório para o HBV.

Mecanismos de ação e resistência. O penciclovir é um inibidor da síntese de DNA viral. Nas células infectadas pelo HSV ou pelo VZV, o penciclovir é inicialmente fosforilado pela timidinacinaase viral. O trifosfato de penciclovir atua como inibidor competitivo da DNA polimerase viral (Figura 58-3). Embora o trifosfato de penciclovir seja ~ 100 vezes menos potente do que o trifosfato de aciclovir na inibição da DNA-polimerase viral, ocorre em concentrações muito mais elevadas e permanece por períodos mais prolongados nas células infectadas do que o trifosfato de aciclovir. A meia-vida intracelular prolongada do trifosfato de penciclovir, que é de 7-20 h, está associada a efeitos antivirais prolongados. Em razão da presença de um grupo 3'-hidroxila, o penciclovir não é um elemento obrigatório de interrupção da cadeia, porém inibe o alongamento do DNA.

É possível selecionar variantes resistentes oriundas de mutações da timidinacinaase ou da DNA-polimerase através de passagem *in vitro*, porém a ocorrência de resistência durante o uso clínico do fármaco é comumente baixa (Bacon e cols., 2003). Os herpesvírus com deficiência de timidinacinaase e resistentes ao aciclovir exibem resistência cruzada ao penciclovir.

Absorção, distribuição e eliminação. O penciclovir oral possui baixa biodisponibilidade (< 5%). Em contraste, o fanciclovir é bem absorvido por via oral (biodisponibilidade de ~ 75%) e sofre rápida conversão em penciclovir por desacetilação da cadeia lateral e oxidação do anel de purina durante e após sua absorção intestinal (Gill e Wood, 1996). Assim, a biodisponibilidade do penciclovir é de aproximadamente 75% após administração oral de fanciclovir. A presença de alimento retarda a absorção, mas não diminui a biodisponibilidade global.

Após a administração de doses únicas de 250 ou 500 mg de fanciclovir, a concentração plasmática máxima de penciclovir atinge, em média, 1,6 e 3,3 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente. Uma pequena quantidade do precursor 6-desoxi, mas não de fanciclovir é detectada no plasma. Após infusão intravenosa de penciclovir, em uma dose de 10 mg/kg, os níveis plasmáticos máximos atingem, em média, 12 $\mu\text{g/mL}$. O volume de distribuição é cerca de duas vezes o volume da água corporal total. A meia-vida plasmática de eliminação do penciclovir é de aproximadamente 2 h, e > 90% são excretados de modo inalterado na urina, provavelmente por filtração e secreção tubular ativa. Após administração oral de fanciclovir, a depuração não renal é responsável por ~ 10% de cada dose, primariamente através de excreção fecal, enquanto o penciclovir (60% da dose) e seu precursor 6-desoxi (< 10% da dose) são eliminados sobretudo na urina. A meia-vida plasmática é, em média, de 9,9 h na presença de insuficiência renal ($\text{Cl}_{\text{cr}} < 30 \text{ mL/min}$); a hemodiálise remove eficientemente o penciclovir. Na insuficiência hepática crônica compensada, ocorrem concentrações plasmáticas máximas mais baixas de penciclovir, porém sem redução na sua biodisponibilidade global (Boike e cols., 1994).

Efeitos adversos. O fanciclovir oral é bem tolerado, mas pode estar associado a cefaleia, diarreia e náuseas. Foi relatada a ocorrência de urticária, exantema e alucinações ou estados confusionais (predominantemente no idoso). O penciclovir tópico, que é formulado em propileno glicol a 40% e em uma base cetomacrogol, está raramente associado a reações no local de aplicação (~ 1%). A tolerância do fanciclovir a curto prazo é comparável à do aciclovir.

O penciclovir é mutagênico em altas concentrações *in vitro*. Embora os estudos realizados em animais de laboratório tenham indicado que a administração crônica de fanciclovir é tumorigênica e diminui a espermatogênese e a fertilidade em roedores e cães, a sua administração a longo prazo (um ano) não afeta a espermatogênese no homem. Não foi observado nenhum efeito teratogênico em animais, porém a segurança do fármaco durante a gravidez ainda não foi estabelecida.

Não foram identificadas interações medicamentosas de importância clínica até hoje com o fanciclovir ou o penciclovir (Gill e Wood, 1996).

Usos terapêuticos. O fanciclovir oral, o penciclovir tópico e o penciclovir intravenoso são aprovados para o tratamento das infecções causadas por HSV e VZV (Sacks e Wilson, 1999). O fanciclovir oral (250 mg, 3 vezes/dia durante 7-10 dias) é tão eficaz quanto o aciclovir no tratamento do primeiro episódio de herpes genital (Kimberlin e Rouse, 2004). Em pacientes com infecção genital recorrente por HSV, o tratamento com fanciclovir (125 ou 250 mg, 2 vezes/dia durante cinco dias) diminui o tempo de cicatrização e a duração dos sintomas em cerca de um dia. O fanciclovir (250 mg, 2 vezes/dia por um período de até um ano) mostra-se eficaz na supressão da infecção genital recorrente pelo HSV, porém o uso em doses únicas diárias é menos eficaz. A administração de doses mais altas (500 mg 2 vezes/dia) diminui as recidivas por HSV nos indivíduos infectados pelo HIV. O penciclovir intravenoso (5 mg/kg, a cada 8-12 h durante sete dias) (não disponível nos EUA) é comparável ao aciclovir intravenoso no tratamento de infecções mucocutâneas pelo HSV em hospedeiros imunocomprometidos. Em indivíduos imunocompetentes com infecção orolabial recorrente pelo HSV, a aplicação tópica do creme de penciclovir a 1% (a cada 2 h durante o dia, durante quatro dias) diminui o tempo de cicatrização e a duração dos sintomas em ~ 1 dia (Raborn e cols., 2002).

Nos adultos imunocompetentes com herpes-zóster de ≤ 3 dias de duração, o fanciclovir (500 mg 3 vezes/dia durante 10 dias) é pelo menos tão eficaz quanto o aciclovir (800 mg, 5 vezes/dia) para

reduzir o tempo de cicatrização e a dor associada ao zoster, particularmente em pacientes com ≥ 50 anos de idade. O fanciclovir é comparável ao valaciclovir no tratamento do zóster e na redução da dor associada em adultos de mais idade (Tyring e cols., 2000). O fanciclovir (500 mg 3 vezes/dia, no período de 7-10 dias) também é comparável ao aciclovir oral em altas doses no tratamento do zóster em pacientes imunocomprometidos, bem como naqueles com zóster oftálmico (Tyring e cols., 2001).

O fanciclovir está associado a reduções relacionadas com a dose nos níveis de DNA do HBV e transaminase em pacientes com hepatite crônica por HBV, porém é menos eficaz do que a lamivudina (Lai e cols., 2002). O fanciclovir é ineficaz no tratamento das infecções por HBV resistentes à lamivudina, devido ao aparecimento de variantes com múltipla resistência.

Fomivirseno

O fomivirseno, um fosforotionato oligonucleotídeo de 21 bases, constituiu a primeira terapia com mecanismo de antissentido aprovado pelo FDA para infecções virais. É complementar à sequência do RNA mensageiro para a principal região de transcrição imediata precoce do CMV e inibe a replicação desse vírus por mecanismos específicos e não específicos de sequência, incluindo inibição da ligação do vírus às células. O fomivirseno mostra-se ativo contra cepas de CMV resistentes ao ganciclovir, ao foscarnete e ao cidofovir. Foram selecionadas variantes de CMV com uma sensibilidade 10 vezes menor ao fomivirseno por passagem *in vitro*.

O fomivirseno é administrado por injeção intravítrea no tratamento da retinite por CMV em pacientes que não toleram ou que não respondem a outras terapias. Após injeção, o fomivirseno é depurado lentamente do vítreo (meia-vida de ~ 55 h) por meio de sua distribuição pela retina e provável digestão por exonuclease (Geary e cols., 2002). O metabolismo local por exonucleases é responsável pela eliminação do fármaco. Em pacientes infectados pelo HIV com retinite por CMV refratária e ameaçando a visão, as injeções de fomivirseno (330 $\mu\text{g/sem}$ durante três semanas, e, a seguir, a cada duas semanas ou nos dias 1 e 15, seguidos de administração mensal) retardam significativamente a progressão da retinite (Vitravene Study Group, 2002). Os efeitos colaterais oculares incluem irite em até 25% dos pacientes, que pode ser tratada com corticosteroides tópicos; vitreíte; cataratas; e aumento da pressão intraocular em 15-20% dos pacientes. O uso recente do cidofovir pode aumentar o risco de reações inflamatórias. O fármaco não está mais disponível nos EUA.

Foscarnete

Química e atividade antiviral. O foscarnete (fosfonoformato trissódico) é um análogo do pirofosfato inorgânico que inibe todos os herpesvírus e o HIV.

As concentrações inibitórias *in vitro* são, em geral, de 100-300 μM para o CMV e de 80-200 μM para outros herpesvírus, incluindo a maioria das cepas de CMV resistentes ao ganciclovir e cepas de HSV e VZV resistentes ao aciclovir. As combinações de foscarnete e ganciclovir inibem de modo sinérgico a replicação do CMV *in vitro*. Concentrações de 500-1.000 μM inibem reversivelmente a proliferação e a síntese de DNA das células não infectadas.

Mecanismos de ação e resistência. O foscarnete inibe a síntese de ácidos nucleicos ao interagir diretamente com a DNA-polimerase dos herpesvírus ou a transcriptase reversa do HIV (Figura 58-3). É lentamente captado pelas células e não sofre metabolismo intracelular significativo. O foscarnete bloqueia de modo reversível o local de ligação do pirofosfato da polimerase viral de forma não competitiva e inibe a clivagem do pirofosfato a partir dos trifosfatos de desoxinucleotídeos. O foscarnete exerce efeito inibitório ~ 100 vezes maior contra as DNA-polimerases dos herpesvírus do que contra a DNA-polimerase- α celular. Os herpesvírus resistentes ao foscarnete têm mutações puntiformes na DNA-polimerase viral e estão associados a reduções de 3-7 vezes na atividade do foscarnete *in vitro*.

Absorção, distribuição e eliminação. A biodisponibilidade oral do foscarnete é baixa. Após uma infusão intravenosa de 60 mg/kg, a cada 8 h, as concentrações plasmáticas máximas e mínimas são de ~ 450-575 e de 80-150 μ M, respectivamente. Os níveis no vítreo aproximam-se daqueles observados no plasma, e os níveis no LCS correspondem, em média, a 66% daqueles no plasma no estado de equilíbrio dinâmico.

Mais de 80% do foscarnete são excretados de modo inalterado na urina por filtração glomerular e, provavelmente, por secreção tubular. A depuração plasmática diminui proporcionalmente com a depuração da creatinina, e indica-se um ajuste da dose na presença de pequena redução da função renal. A eliminação plasmática é complexa, com meia-vida bimodal inicial de 4-8 h e meia-vida terminal prolongada de eliminação que atinge, em média, 3-4 dias. O sequestro do fármaco no osso, com liberação gradual, responde pelo destino de 10-20% de uma dose administrada. O foscarnete é removido de modo eficiente por hemodiálise (~ 50% de uma dose).

Efeitos adversos. Nefrotoxicidade e hipocalcemia sintomática constituem as principais toxicidades que limitam a dose de foscarnete. Ocorrem elevações da creatinina sérica em até metade dos pacientes; todavia, esse aumento é reversível na maioria após interrupção do fármaco. Os fatores de risco incluem administração de altas doses, infusão rápida, desidratação, insuficiência renal prévia e uso concomitante de fármacos nefrotóxicos. Foi descrita a ocorrência de necrose tubular aguda, glomerulopatia por cristais, diabetes insípido nefrogênico e nefrite intersticial. A administração com soro fisiológico pode reduzir o risco de nefrotoxicidade.

O foscarnete é altamente ionizado em pH fisiológico, e é muito comum a ocorrência de anormalidades metabólicas, incluindo aumentos ou reduções do Ca^{2+} e do fosfato, hipomagnesemia e hipopotassemia. A diminuição dos níveis séricos de Ca^{2+} ionizado pode causar parestesias, arritmias, tetania, convulsões e outros distúrbios no SNC. A administração intravenosa concomitante de pentamidina aumenta o risco de hipocalcemia sintomática. O sulfato de magnésio por via parenteral não altera a hipocalcemia ou os sintomas induzidos pelo foscarnete (Huycke e cols., 2000).

Os efeitos colaterais no SNC incluem cefaleia em ~ 25% dos pacientes, tremor, irritabilidade, convulsões e alucinação. Outros efeitos colaterais relatados consistem em exantema generalizado, febre, náuseas ou vômitos, anemia, leucopenia, anormalidades das provas de função hepática, alterações eletrocardiográficas, tromboflebite relacionada com a infusão e ulcerações genitais dolorosas. O foscarnete tópico pode causar irritação e ulceração locais, e o uso do foscarnete oral pode provocar distúrbios GI. Estudos pré-clínicos realizados indicam que o foscarnete em altas concentrações é mutagênico e pode causar anormalidades nos dentes e

no esqueleto em animais de laboratório em desenvolvimento. A segurança do fármaco durante a gravidez ou na infância permanece incerta.

Usos terapêuticos. O foscarnete intravenoso mostra-se eficaz no tratamento da retinite por CMV, incluindo infecções resistentes ao ganciclovir, de outros tipos de infecção por CMV e das infecções por HSV e VZV resistentes ao aciclovir. Ele é pouco solúvel em soluções aquosas e exige grandes volumes para a sua administração.

Na retinite por CMV em pacientes com Aids, o foscarnete (60 mg/kg, a cada 8 h, ou 90 mg/kg, a cada 12 h durante 14-21 dias, sendo esse esquema seguido de manutenção crônica com 90-120 mg/kg/dia, em dose única) está associado a uma estabilização clínica em ~ 90% dos pacientes. Em um estudo clínico comparativo de foscarnete com ganciclovir, foi constatado um controle comparável da retinite por CMV em pacientes com Aids, porém com melhora da sobrevida global no grupo de pacientes tratados com foscarnete (Studies of Ocular Complications of Aids, 1992). É possível que essa melhor sobrevida com seu uso esteja relacionada com a atividade anti-HIV intrínseca do fármaco; entretanto, os pacientes deixam de tomá-lo em uma frequência três vezes maior do que o ganciclovir, devido à ocorrência de efeitos colaterais. A combinação de foscarnete e ganciclovir é mais eficaz do que qualquer um dos fármacos isoladamente na retinite refratária, e pode ser útil no tratamento de infecções por CMV resistentes ao ganciclovir em pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos. O foscarnete mostra-se benéfico em outras síndromes de CMV em pacientes com Aids ou submetidos a transplante, porém é ineficaz como monoterapia da pneumonia por CMV em pacientes submetidos a transplante de medula óssea (possivelmente eficaz se iniciado precocemente). Quando utilizado como terapia preferencial da viremia por CMV em receptores de transplante de medula óssea, o foscarnete (60 mg/kg, a cada 12 h durante duas semanas, seguidos de 90 mg/kg/dia durante duas semanas) mostra-se tão eficaz quanto o ganciclovir intravenoso e provoca menos neutropenia (Reusser e cols., 2002). Quando utilizado para infecções causadas por CMV, pode reduzir o risco de sarcoma de Kaposi em pacientes infectados pelo HIV. Foram também utilizadas injeções intravítreas de foscarnete.

Nas infecções mucocutâneas por HSV resistentes ao aciclovir, o foscarnete em doses mais baixas (40 mg/kg a cada 8 h durante ≥ 7 dias) está associado a uma interrupção da eliminação do vírus e a uma cicatrização completa das lesões em ~ 75% dos pacientes. O foscarnete também parece eficaz nas infecções causadas por VZV resistente ao aciclovir. O creme de foscarnete tópico é ineficaz no tratamento da infecção genital recorrente por HSV em indivíduos imunocompetentes, mas parece ser útil nas infecções crônicas resistentes ao aciclovir em pacientes imunocomprometidos.

Surgiram isolados clínicos resistentes de herpesvírus durante o uso terapêutico, que podem estar associados a uma resposta clínica primária ao tratamento com foscarnete.

Ganciclovir e valganciclovir

Química e atividade antiviral. O ganciclovir é um análogo nucleosídico da guanina acíclico cuja estrutura se assemelha à do aciclovir com exceção da presença de um grupo hidroximetila adicional na cadeia lateral acíclica. O valganciclovir é o pró-fármaco éster L-valil do ganciclovir. Sua estrutura é mostrada na Figura 58-2.

O ganciclovir possui atividade inibitória contra todos os herpesvírus, porém é particularmente ativo contra o CMV (Noble e Faulds, 1998). As concentrações inibitórias assemelham-se àsquelas do aciclovir para o HSV

e o VZV, porém são 10-100 vezes menores para cepas humanas de CMV (0,2-2,8 µg/mL).

As concentrações inibitórias para células progenitoras da medula óssea humana assemelham-se àquelas que inibem a replicação do CMV, um achado que indica o desenvolvimento de mielotoxicidade do ganciclovir durante seu uso clínico. Ocorre também inibição de respostas blastogênicas de linfócitos humanos em concentrações clínicas de 1-10 µg/mL.

Mecanismos de ação e resistência. O ganciclovir inibe a síntese de DNA viral. Sofre monofosforilação intracelular pela timidinacina viral durante a infecção por HSV e por uma fosfotransferase viral codificada pelo gene UL97 durante a infecção pelo CMV. O difosfato e o trifosfato de ganciclovir são formados por enzimas celulares. Verifica-se a presença de concentrações de trifosfato de ganciclovir pelo menos 10 vezes maiores em células infectadas por CMV do que em células não infectadas. O trifosfato é um inibidor competitivo da incorporação do trifosfato de desoxiguanosina no DNA e inibe preferencialmente a DNA-polimerase viral do que as DNA-polimerases das células hospedeiras. O ganciclovir é incorporado no DNA tanto viral quanto celular. A incorporação no DNA viral provoca, em última análise, a interrupção do alongamento da cadeia de DNA (Figuras 58-1B e 58-3).

As concentrações intracelulares de trifosfato de ganciclovir são 10 vezes maiores do que as do trifosfato de aciclovir e declinam muito mais lentamente, com meia-vida intracelular de eliminação > 24 h. Essas diferenças podem explicar, em parte, a maior atividade anti-CMV do ganciclovir e proporcionam a base racional para a administração diária de doses únicas na supressão das infecções humanas por CMV.

O CMV pode tornar-se resistente ao ganciclovir por meio de um de dois mecanismos: redução da fosforilação intracelular do ganciclovir, devido a mutações na fosfotransferase viral codificada pelo gene UL97 e a mutações na DNA-polimerase viral (Schreiber e cols., 2009). Os isolados clínicos resistentes do CMV apresentam aumentos de 4 a > 20 vezes nas concentrações inibitórias. A resistência tem sido associada primariamente a um comprometimento da fosforilação, porém algumas vezes apenas a mutações da DNA-polimerase. As variantes altamente resistentes com duplas mutações do UL97 e da polimerase exibem resistência cruzada ao cidofovir e resistência cruzada variável ao foscarnete. O ganciclovir também é muito menos ativo contra cepas de HSV com deficiência de timidinacina e resistentes ao aciclovir.

Absorção, distribuição e eliminação. A biodisponibilidade oral do ganciclovir é, em média, de 6-9% após ser administrado com alimento. Os níveis plasmáticos máximos e mínimos são de ~ 0,5-1,2 e de 0,2-0,5 µg/mL, respectivamente, após doses de 1.000 mg a cada 8 h. O valganciclovir oral é bem absorvido e hidrolisado rapidamente a ganciclovir; a biodisponibilidade do ganciclovir atinge, em média, 61% após a administração de valganciclovir (Curran e Noble, 2001). A presença de alimento aumenta a biodisponibilidade do valganciclovir em aproximadamente 25%, e as concentrações máximas do fármaco atingem, em média, 6,1 µg/mL após doses de 875 mg. A administração do valganciclovir oral em altas doses no estado pós-prandial proporciona uma exposição ao ganciclovir comparável à administração intravenosa (Brown e cols., 1999). Após a

administração intravenosa de doses de 5 mg/kg de ganciclovir, as concentrações plasmáticas máximas e mínimas atingem em média 8-11 e 0,6-1,2 µg/mL, respectivamente. Após doses intravenosas, os níveis no humor vítreo assemelham-se ou são superiores às concentrações plasmáticas, atingindo, em média, ~ 1 µg/mL. Os níveis no humor vítreo declinam de acordo com uma meia-vida de 23-26 h. Implantes de ganciclovir intraoculares de liberação prolongada proporcionam níveis no humor vítreo de ~ 4,1 µg/mL.

A meia-vida plasmática de eliminação é de aproximadamente 2-4 h em pacientes com função renal normal. Mais de 90% do ganciclovir são eliminados de modo inalterado por excreção renal, que ocorre através de filtração glomerular e secreção tubular. Por conseguinte, a meia-vida plasmática aumenta de modo quase linear quando a depuração de creatinina declina, podendo atingir 28-40 h em pacientes com insuficiência renal grave.

Efeitos adversos. A mielossupressão constitui a principal toxicidade do ganciclovir que limita a sua dose. Ocorrem neutropenia em aproximadamente 15-40% dos pacientes e trombocitopenia em 5-20%. A neutropenia é observada mais comumente durante a segunda semana de tratamento e, em geral, mostra-se reversível em uma semana após a interrupção do fármaco. Foi relatada a ocorrência de neutropenia persistente fatal. O valganciclovir oral está associado a cefaleia e a distúrbios GI (*i.e.*, náuseas, dor e diarreia), além das toxicidades associadas ao ganciclovir intravenoso, incluindo neutropenia. O fator de estimulação de colônias de granulócitos recombinante (G-CSF; filgrastim, lenograstim), pode ser útil no tratamento da neutropenia induzida pelo ganciclovir (Capítulo 37).

Os efeitos colaterais no SNC, que são observados em 5-15% dos pacientes, variam quanto à sua gravidade desde a ocorrência de cefaleia até alterações do comportamento, convulsões e coma. Em ~ 33% dos pacientes, foi necessário interromper ou suspender prematuramente a terapia com ganciclovir intravenoso em consequência de toxicidade da medula óssea ou do SNC. Foi também descrita a ocorrência de flebite relacionada com a infusão, azotemia, anemia, febre, anormalidades das provas de função hepática, náuseas ou vômitos e eosinofilia.

Em animais, foi constatada a ocorrência de teratogenicidade, embriotoxicidade, toxicidade reprodutiva irreversível e mielotoxicidade com doses de ganciclovir comparáveis àquelas utilizadas em humanos. O ganciclovir é classificado na categoria C da gravidez.

A zidovudina e, provavelmente, outros agentes citotóxicos aumentam o risco de mielossupressão, assim como os agentes nefrotóxicos que comprometem a excreção do ganciclovir. A probenecida e, possivelmente, o aciclovir reduzem a depuração renal do ganciclovir. O ganciclovir oral aumenta a absorção e as concentrações plasmáticas máximas de didanosina em ~ 2 vezes e as da zidovudina em ~ 20%.

Usos terapêuticos. O ganciclovir mostra-se eficaz no tratamento e na supressão crônica da retinite por CMV em pacientes imunocomprometidos, bem como na prevenção da doença por CMV em pacientes submetidos a transplante.

Na retinite por CMV, o tratamento de indução inicial (5 mg/kg por via intravenosa, a cada 12 h, durante 10-21 dias) está associado a uma melhora ou estabilização em ~ 85% dos pacientes (Faulds e Heel, 1990). A redução da excreção viral torna-se habitualmente evidente em uma semana, com melhora dos achados na oftalmoscopia em duas semanas. Em virtude do elevado risco de recidiva, os pacientes com Aids que apresentam retinite necessitam de terapia de supressão com altas doses de ganciclovir (5 mg/kg/dia). O ganciclovir oral (1.000 mg, 3 vezes/dia) é eficaz para supressão de retinite após tratamento intravenoso inicial, mas foi substituído na prática pelo valganciclovir oral. O valganciclovir oral (tratamento

inicial com 900 mg, 2 vezes/dia durante 21 dias) é comparável com a posologia intravenosa para controle inicial e supressão duradoura (900 mg/dia) da retinite por CMV (Schreiber e cols., 2009). Foram utilizadas injeções intravítreas de ganciclovir em alguns pacientes, e o implante intraocular de ganciclovir de liberação prolongada é mais eficaz do que a administração por via sistêmica na supressão da progressão da retinite.

A terapia com ganciclovir (5 mg/kg a cada 12 h durante 14-21 dias) pode beneficiar outras síndromes por CMV em pacientes com Aids ou em receptores de transplante de órgãos sólidos (Infectious Disease Community of Practice e cols., 2004). Foram observadas taxas de resposta de $\geq 67\%$ em associação com uma redução da terapia imunossupressora. A duração da terapia depende da demonstração da eliminação da viremia; é possível mudar precocemente o ganciclovir intravenoso para o valganciclovir oral. É comum a ocorrência de doença recorrente por CMV após tratamento inicial. Em receptores de transplante de medula óssea com pneumonia por CMV, o ganciclovir isoladamente parece ser ineficaz. Entretanto, em combinação com imunoglobulina intravenosa ou imunoglobulina anti-CMV diminui a taxa de mortalidade da pneumonia por CMV em cerca da metade. O tratamento com ganciclovir melhorou os prognósticos de audição em lactentes com infecções congênicas sintomáticas envolvendo o SNC (Kimberlin e cols., 2003).

O ganciclovir tem sido utilizado tanto na profilaxia quanto na terapia preferencial de infecções por CMV em receptores de transplante (Schreiber e cols., 2009). Nos receptores de transplante de medula óssea, o tratamento preferencial com ganciclovir (5 mg/kg a cada 12 h durante 7-14 dias, seguidos de 5 mg/kg/dia nos dias 100-120 após o transplante), iniciado quando o CMV é isolado do lavado broncoalveolar ou de outros locais, é altamente eficaz na prevenção da pneumonia por CMV e parece reduzir a taxa de mortalidade nesses pacientes. A instituição do tratamento com ganciclovir por ocasião do enxerto também reduz as taxas de doença por CMV, porém não melhora a sobrevida, em parte devido a infecções em consequência da neutropenia relacionada ao ganciclovir.

A administração de ganciclovir intravenoso, ganciclovir oral e valganciclovir oral diminui o risco de doença por CMV em receptores de transplante de órgãos sólidos (Infectious Disease Community of Practice e cols., 2004). O ganciclovir oral (1.000 mg, 3 vezes/dia durante 3 meses) diminui o risco de doença por CMV em receptores de transplante de fígado, incluindo pacientes de alto risco com infecção primária ou aqueles que recebem anticorpos antilinfócitos. Em geral, a profilaxia com valganciclovir oral é mais eficaz do que com aciclovir oral em altas doses. O valganciclovir oral (900 mg, 1 vez/dia) proporciona efeitos antivirais ligeiramente maiores e reduções semelhantes na taxa de doença por CMV em comparação com o ganciclovir oral em receptores de transplante de órgãos sólidos não compatíveis (Schreiber e cols., 2009). O valganciclovir foi recentemente aprovado para prevenção de CMV em pacientes de transplante pediátricos.

Na doença avançada pelo HIV, o ganciclovir oral (1.000 mg, 3 vezes/dia) pode reduzir o risco de doença por CMV e, possivelmente, a taxa de mortalidade em pacientes que não recebem didanosina (Brosgart e cols., 1998), mas foi substituído pelo valganciclovir oral para profilaxia. A adição de ganciclovir oral em altas doses (1.500 mg, 3 vezes/dia) ao implante intraocular de ganciclovir retarda ainda mais o tempo de progressão da retinite e diminui o risco de nova doença por CMV e, possivelmente, o risco de sarcoma de Kaposi.

Verifica-se o aparecimento de resistência ao ganciclovir em uma minoria de pacientes submetidos a transplante, particularmente receptores de órgãos sólidos não tipados (Limaye e cols., 2000), estando essa resistência associada a um prognóstico mais sombrio. O uso de globulina antitímócito e a exposição prolongada ao ganciclovir constituem fatores de risco. O isolamento de cepas de CMV resistentes

ao ganciclovir tem sido associado a doença progressiva por CMV em pacientes com Aids e em outros pacientes imunocomprometidos. Em mais de 25% dos pacientes com retinite, foram observados isolados resistentes com 9 meses de terapia, e foram isoladas cepas resistentes de CMV do LCS, do humor vítreo e de locais viscerais.

A formulação do gel oftálmico de ganciclovir é eficaz no tratamento de ceratite causada por HSV (Colin e cols., 1997). O ganciclovir oral também reduz os níveis de DNA do HBV e os níveis de aminotransferase na infecção pelo vírus da hepatite B crônica (Hadziyannis e cols., 1999), mas o fármaco não é aprovado para esta indicação.

Docosanol

O docosanol é um álcool saturado de cadeia longa aprovado pelo FDA como um creme a 10% de venda livre para o tratamento do herpes orolabial recidivante. O docosanol inibe a replicação *in vitro* de muitos vírus com envoltório de lipídeo, incluindo o HSV, em concentrações milimolares. Não inativa o HSV diretamente, mas parece bloquear a fusão entre as membranas celular e do envoltório viral e inibe a entrada do vírus na célula. O tratamento tópico iniciado 12 h após os sintomas prodrômicos ou o surgimento de lesões reduz o tempo de cicatrização em aproximadamente 1 dia e parece ser bem tolerado (Elish e cols., 2004). O início do tratamento em estágio papuloso ou tardio não proporciona nenhum benefício.

Idoxuridina

A idoxuridina (5-iodo-2'-desoxiuridina) é um análogo iodado da timidina que inibe a replicação *in vitro* de diversos vírus de DNA, incluindo herpesvírus e poxvírus (Prusoff, 1988).

As concentrações inibitórias de idoxuridina para o HSV-1 são de 2-10 $\mu\text{g/mL}$, isto é, pelo menos 10 vezes maiores do que as do aciclovir. A idoxuridina carece de seletividade, visto que a sua presença em baixas concentrações inibe o crescimento das células não infectadas. O trifosfato inibe a síntese de DNA viral e é incorporado no DNA tanto viral quanto celular. Esse DNA alterado mostra-se mais suscetível a ruptura e também resulta em defeitos da transcrição. Verifica-se o rápido desenvolvimento de resistência à idoxuridina *in vitro*, que ocorre em isolados virais obtidos de pacientes com ceratite por HSV tratados com idoxuridina.

Nos EUA, a idoxuridina está apenas aprovada para o tratamento tópico (oftálmico) da ceratite pelo HSV. A idoxuridina formulada em dimetilsulfóxido está disponível fora dos EUA para tratamento tópico do herpes labial, genital e zóster. Nas infecções oculares causadas por HSV, o uso da idoxuridina tópica é mais eficaz nas infecções epiteliais, particularmente nos episódios iniciais, do que nas infecções do estroma. As reações adversas consistem em dor, prurido, inflamação e edema acometendo o olho ou as pálpebras; raramente ocorrem reações alérgicas.

Trifluridina

A trifluridina (5-trifluorometil-2'-desoxiuridina) é um nucleosídeo fluorado de pirimidina que possui atividade inibitória *in vitro* contra o HSV dos tipos 1 e 2, o CMV, a vacínia e, em menor grau, certos adenovírus.

As concentrações de trifluridina de 0,2-10 µg/mL inibem a replicação do herpesvírus, incluindo cepas resistentes ao aciclovir. A trifluridina também inibe a síntese do DNA celular em concentrações relativamente baixas.

O monofosfato de trifluridina inibe de modo irreversível a timidilato sintase, e o trifosfato de trifluridina é um inibidor competitivo da incorporação do trifosfato de timidina no DNA; a trifluridina é incorporada no DNA viral e celular. É possível selecionar *in vitro* cepas de HSV resistentes à trifluridina com especificidade alterada do substrato da timidinacina, tendo sido descrito o desenvolvimento de resistência em isolados clínicos.

Na atualidade, a trifluridina está aprovada nos EUA para o tratamento da ceratoconjuntivite primária e ceratite epitelial recorrente por HSV dos tipos 1 e 2. A trifluridina tópica é mais ativa do que a idoxuridina e é comparável à vidarabina nas infecções oculares causadas por HSV. As reações adversas consistem em desconforto durante a instilação e edema palpebral. É incomum a ocorrência de reações de hipersensibilidade, irritação e ceratopatia epitelial ou puntiforme superficial. A trifluridina tópica também parece ser eficaz em alguns pacientes com infecções cutâneas por HSV resistentes ao aciclovir.

AGENTES ANTI-INFLUENZA

Quatro fármacos estão atualmente aprovados para tratamento e prevenção de infecção pelo vírus da influenza. No passado durante vários anos, houve preocupação crescente acerca da possibilidade de novas pandemias de influenza, que surgiu por ocasião de pequenos, porém graves, surtos de influenza aviária causada pelo H5N1 e da recente influenza A H1N1 em 2009, embora seja de origem suína. Isto estimulou o armazenamento de agentes existentes e motivou a descoberta de novos fármacos. Ações reguladoras incluem a Autorização de Uso de Emergência (EUA, do inglês *Emergency Use Authorization*) concedida pelo FDA, pelos *Centers for Disease Control and Prevention* (CDCs) e pela Organização Mundial de Saúde para permitir tratamento e profilaxia do H1N1 em pacientes pediátricos ≤ 1 ano de idade, ainda que os quatro agentes disponíveis nunca tenham tido aprovação convencional concedida para esse grupo de idade. Além disso, o peramivir, um inibidor da neuraminidase em processo de investigação, foi disponibilizado para uso intravenoso mediante concessão dos EUA.

Na temporada de influenza de 2008 a 2009, praticamente todas as cepas de influenza A H1N1 foram resistentes ao inibidor da neuraminidase oseltamivir (Moscona, 2009). Isto se originou como consequência de uso excessivo desses fármacos, incluindo emprego em veterinária. Felizmente, os vírus “suínos” H1N1 em 2009, em sua maioria, foram sensíveis ao oseltamivir; entretanto, casos esporádicos de resistência ao oseltamivir foram detectados ainda com esta cepa. Todos esses vírus testados até hoje foram resistentes aos antivirais derivados da adamantina — amantadina e rimantadina. O desenvolvimento de resistência a tais fármacos, e a disseminação de vírus resistentes, constitui um desafio primordial na quimioterapia e na quimioprofilaxia da influenza e provavelmente resultará

em futuras recomendações para o uso desses fármacos em populações globais.

Amantadina e rimantadina

Química e atividade antiviral. A amantadina (cloridrato de 1-adamantanamina) e seu derivado α-metil rimantadina (cloridrato de α-metil-1-adamantano metilamina) são aminas tricíclicas de configuração singular. Suas estruturas são representadas na Figura 58-4.

Ambos os agentes inibem especificamente a replicação dos vírus da influenza A em baixas concentrações (Schmidt, 2004). Dependendo do método de ensaio e da cepa, as concentrações inibitórias dos fármacos variam de 0,03-1,0 µg/mL para os vírus da influenza A. Em geral, a rimantadina é 4-10 vezes mais ativa que a amantadina. Concentrações de ≥ 10 µg/mL inibem outros vírus com envelope, porém não são atingidas em humanos e podem ser citotóxicas. A rimantadina é inibitória *in vitro* para *Trypanosoma brucei*, causa da doença do sono africana, em concentrações de 1-2,5 µg/mL. Esses agentes não inibem as enzimas do vírus da hepatite C (HCV) nem a tradução mediada pelo local de entrada ribossômico interno, porém bloqueiam a atividade dos canais iônicos da proteína p7 do HCV *in vitro* (Griffin e cols., 2003).

Mecanismos de ação e resistência. A amantadina e a rimantadina compartilham dois mecanismos de ação antiviral. Elas inibem uma etapa inicial da replicação viral, provavelmente o desnudamento do vírus; para algumas cepas, ambos os fármacos também exercem efeito sobre uma etapa final da montagem do vírus, provavelmente mediada por uma alteração do processamento da hemaglutinina. O principal local de ação é a proteína M2 do vírus da influenza A, uma proteína de membrana integral, que atua como canal iônico. Por interferir nessa função da proteína M2, os fármacos inibem a dissociação mediada por ácido do complexo ribonucleoproteína precoce na replicação e potencializam alterações induzidas por pH ácido na configuração da hemaglutinina durante seu transporte intracelular em uma fase posterior da replicação.

Absorção, distribuição e eliminação. A amantadina e a rimantadina são bem absorvidas após administração oral (Schmidt, 2004) (Quadro 58-3). As concentrações plasmáticas máximas de amantadina atingem, em média, 0,5-0,8 µg/mL com um esquema de 100 mg 2 vezes/dia em adultos jovens saudáveis. Doses comparáveis de rimantadina produzem concentrações plasmáticas máximas e mínimas de ~0,4-0,5 e de 0,2-0,4 µg/mL, respectivamente. Os indivíduos idosos necessitam apenas de metade da dose de amantadina ajustada para o peso corporal administrada a adultos jovens para alcançar níveis plasmáticos mínimos equivalentes de 0,3 µg/mL. Ambos os fármacos apresentam volumes de distribuição muito grandes. A secreção nasal e os níveis salivares de amantadina aproximam-se daqueles observados no soro. A amantadina é excretada no leite materno. As concentrações de rimantadina no muco nasal são, em média, 50% maiores que os níveis plasmáticos.

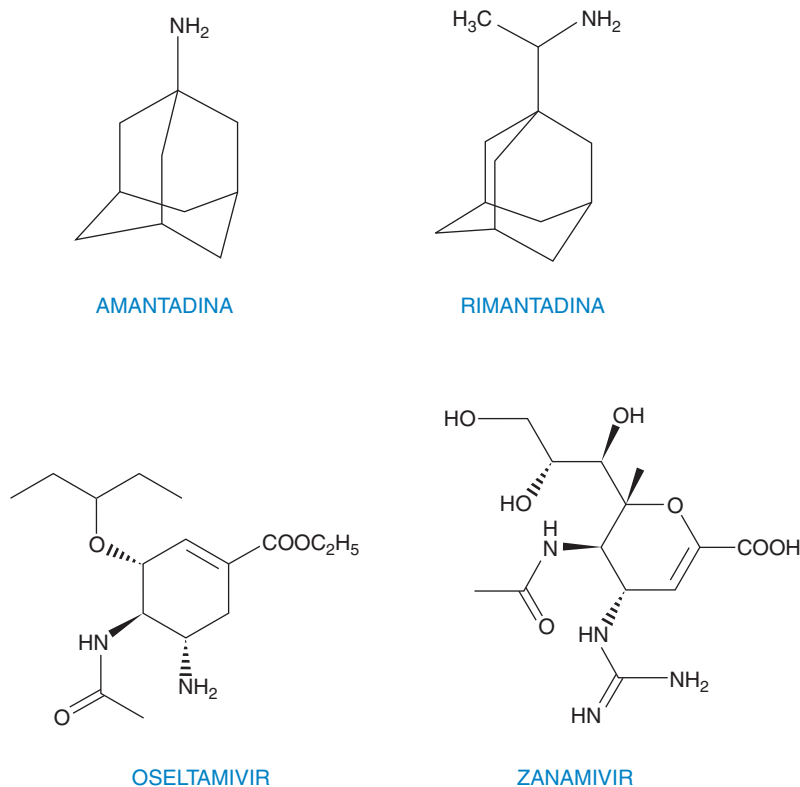


Figura 58-4 Estruturas químicas dos fármacos anti-influenza.

A amantadina é excretada, em grande parte, na forma não metabolizada na urina, através de filtração glomerular e, provavelmente, secreção tubular. A meia-vida plasmática de eliminação é de aproximadamente 12-18 h em adultos jovens. Como a eliminação da amantadina depende muito da função renal, a meia-vida de eliminação aumenta em até duas vezes no indivíduo idoso e ainda mais naqueles com comprometimento renal. Aconselha-se um ajuste da dose em pacientes com declínio leve da função renal. Em contrapartida, a rimantadina é extensamente metabolizada por hidroxilação, conjugação e glicuronidação antes de sua excreção renal. Após administração oral, a meia-vida de eliminação da rimantadina atinge, em média, 24-36 h, e são excretados 60-90% na urina sob a forma de metabólitos. A depuração renal da rimantadina inalterada assemelha-se à depuração da creatinina.

Efeitos adversos. Os efeitos colaterais mais comuns provocados pela amantadina e pela rimantadina consistem em queixas GI e do SNC de pouca importância e relacionadas com a dose (Schmidt, 2004). Incluem nervosismo, tontura, dificuldade de concentração, insônia e perda do apetite ou náuseas. Ocorrem efeitos colaterais do SNC em 5-33% dos pacientes tratados com amantadina, em doses de 200 mg/dia; todavia, esses efeitos são significativamente menos frequentes com a rimantadina. Os efeitos neurotóxicos da amantadina parecem aumentar com a ingestão concomitante de anti-histamínicos e agentes psicotrópicos ou anticolinérgicos, particularmente no indivíduo idoso. São necessárias reduções da dose de amantadina em adultos de mais idade (100 mg/dia) por causa de diminuição da função renal; entretanto, 20-40% dos idosos enfermos apresentam efeitos colaterais, mesmo com essa dose menor. Em doses comparáveis de 100 mg/dia, a rimantadina é significativamente mais bem tolerada do que a amantadina em residentes de clínicas geriátricas (Keyser e cols., 2000).

Concentrações plasmáticas elevadas de amantadina (1,0-5,0 µg/mL) têm sido associadas a reações neurotóxicas graves, incluindo delírio, alucinação, convulsões e coma, e arritmias cardíacas. Podem ocorrer exacerbações de distúrbios convulsivos pré-existent e sintomas psiquiátricos com o uso da amantadina e, possivelmente, da rimantadina. A amantadina é teratogênica em animais. Ambos os fármacos são considerados categoria C da gravidez visto que sua segurança não foi estabelecida durante a gravidez.

Usos terapêuticos. A profilaxia sazonal tanto com amantadina quanto com rimantadina (um total de 200 mg/dia, em uma ou duas doses fracionadas para adultos jovens) proporciona uma proteção de ~ 70-90% contra a doença causada pelo vírus da influenza A.

Foi constatada eficácia de ambos os fármacos durante pandemia de influenza, na prevenção de influenza hospitalar e no combate a surtos hospitalares. Doses de 100 mg/dia são mais bem toleradas e ainda parecem proteger o indivíduo contra a influenza. A profilaxia após exposição com qualquer um desses fármacos proporciona uma proteção para contatos familiares expostos quando crianças enfermas de pouca idade não são tratadas concomitantemente (Schmidt, 2004).

A profilaxia sazonal constitui uma alternativa em pacientes de alto risco, quando a vacina contra a influenza não pode ser administrada ou pode ser ineficaz (*i.e.*, em pacientes imunocomprometidos). A profilaxia deve ser iniciada tão logo seja identificada a influenza na comunidade ou na região, devendo ser mantida durante todo o período de risco (habitualmente 4-8 semanas), devido à perda de qualquer efeito protetor vários dias após a interrupção da terapia. Alternativamente, esses dois fármacos podem ser iniciados em associação com a imunização e mantidos por duas semanas até o desenvolvimento de uma resposta imune protetora.

As amantadinas são eficazes contra influenza A H1N1 em adultos e crianças se o tratamento for iniciado em dois dias após o

aparecimento dos sintomas (Schmidt, 2004). A terapia reduz a duração da excreção viral, a febre e outras queixas sistêmicas, mas disseminação de resistência tornou-se mais comum com o uso. A duração da doença é reduzida em aproximadamente 1 dia. Na doença por influenza A não complicada do adulto, o tratamento precoce com amantadina ou com rimantadina (200 mg/dia durante 5 dias) diminui a duração da febre e das queixas sistêmicas em 1-2 dias, acelera a recuperação funcional e, algumas vezes, elimina mais rapidamente o vírus (Schmidt, 2004). Em crianças, o tratamento com rimantadina pode estar associado a menos enfermidade e a títulos virais mais baixos durante os primeiros dois dias de tratamento; todavia, em crianças tratadas com esse fármaco, a eliminação do vírus é maior. O esquema usual em crianças (≥ 1 ano de idade) é 5 mg/kg/dia, até 150 mg, administrados 1 vez ou 2 vezes/dia.

Foram isoladas variantes resistentes em ~ 30% das crianças ou adultos ambulatoriais tratados em cinco dias de terapia (Schmidt, 2004). É também comum observar o aparecimento de variantes resistentes em pacientes imunocomprometidos (Englund e cols., 1998). Foram documentadas doenças devido à transmissão aparente de vírus resistentes associados à falha da profilaxia farmacológica em contatos de indivíduos doentes tratados com esses fármacos em seus lares ou em clínicas geriátricas (Schmidt, 2004). As variantes resistentes parecem ser patogênicas e podem causar doença incapacitante típica da influenza.

Embora ambos os fármacos sejam úteis para a prevenção e para o tratamento de infecções causadas pelo vírus da *influenza A*, a vacinação contra influenza constitui uma medida de maior relação custo-benefício para redução de surtos da doença. A utilidade das amantadinas foi limitada pelo desenvolvimento de resistência. A amantadina e a rimantadina são ativas apenas contra vírus da *influenza A* sensíveis (e não da *influenza B*); a rimantadina é 4-10 vezes mais ativa do que a amantadina. Hoje, praticamente todas as cepas H3N2 de influenza que circulam pelo mundo são resistentes a tais fármacos. Essa resistência resulta de uma mutação na sequência do RNA que codifica o domínio transmembrana da proteína M2 (Schmidt, 2004), e isolados resistentes em geral aparecem 2-3 dias após o início de terapia no paciente tratado.

Oseltamivir

Química e atividade antiviral. O carboxilato de oseltamivir (Figura 58-4) é um análogo de estado de transição do ácido siálico que atua como potente inibidor seletivo das neuraminidases dos vírus da *influenza A* e *B*. O fosfato de oseltamivir é um pró-fármaco éster etil que carece de atividade antiviral.

O carboxilato de oseltamivir possui espectro e potência antivirais semelhantes aos do zanamivir. O oseltamivir inibe os vírus da *influenza A* resistentes à amantadina e à rimantadina, bem como algumas variantes resistentes ao zanamivir.

Mecanismos de ação e resistência. A neuraminidase do vírus da *influenza* cliva resíduos de ácido siálico terminais e destrói os receptores reconhecidos pela hemaglutinina viral, que estão presentes na superfície celular, em virions da progênie e nas secreções respiratórias (Schirmer e Holodniy, 2009). Essa ação enzimática é essencial para a liberação do vírus das células infectadas. A interação do carboxilato de oseltamivir com a neuraminidase

provoca uma alteração de configuração no local ativo da enzima, inibindo a sua atividade. A inibição da atividade da neuraminidase resulta em agregação viral na superfície celular e redução da disseminação do vírus no trato respiratório.

Variantes do vírus da *influenza* selecionadas *in vitro* para a resistência ao carboxilato de oseltamivir contêm mutações da hemaglutinina e/ou da neuraminidase. As variantes mais comumente identificadas (mutações nas posições 292 da N2 e 274 da N1 neuraminidase) apresentam redução da infectividade e da virulência em modelos de animais. A terapia ambulatorial com oseltamivir tem sido associada ao isolamento de variantes resistentes em ~ 0,5% dos adultos e 5,5% das crianças; observa-se uma frequência mais alta (~ 18%) em crianças hospitalizadas. A *influenza A* (H1N1) sazonal tornou-se praticamente 100% resistente ao oseltamivir em todo o mundo (Moscona, 2009; Schirmer e Holodniy, 2009). Um aspecto importante é que a recente H1N1 (nH1N1 ou *influenza* suína) permanece sensível ao oseltamivir.

Absorção, distribuição e eliminação. O fosfato de oseltamivir oral é rapidamente absorvido (Quadro 58-3) e clivado por esterases no trato GI e hepáticas no carboxilato ativo. Podem ser detectados baixos níveis sanguíneos do fosfato, porém a exposição é apenas 3-5% daquela do metabólito. A biodisponibilidade do carboxilato é estimada em ~ 80%. O tempo necessário para atingir concentrações plasmáticas máximas do carboxilato é de ~ 2,5-5 h. A presença de alimento não diminui a disponibilidade do fármaco, mas reduz o risco de intolerância GI. Após a administração de doses de 75 mg, as concentrações plasmáticas máximas atingem, em média, 0,07 µg/mL para o fosfato de oseltamivir e 0,35 µg/mL para o carboxilato. Este último apresenta um volume de distribuição semelhante ao da água extracelular. Em animais, os níveis do fármaco no lavado broncoalveolar e, nos seres humanos, as concentrações alcançadas no líquido do ouvido médio e seios são comparáveis aos níveis plasmáticos. Após administração oral, a meia-vida plasmática do fosfato de oseltamivir é de 1-3 h, enquanto a do carboxilato varia de 6-10 h. Tanto o pró-fármaco quanto o metabólito ativo são eliminados primariamente em sua forma inalterada pelo rim. A probenecida aumenta duas vezes a meia-vida plasmática do carboxilato, indicando secreção tubular pela via aniônica. Crianças < 2 anos de idade exibem alterações relacionadas com a idade na depuração do carboxilato de oseltamivir e na exposição ao fármaco total (Kimberlin e cols., 2009).

Efeitos adversos. O oseltamivir oral está associado a náuseas, desconforto abdominal e, com menos frequência, vômitos, provavelmente devido a uma irritação local. Em geral, as queixas GI são de intensidade leve a moderada, desaparecendo tipicamente em 1-2 dias apesar de administração contínua do fármaco, e podem ser evitadas mediante administração junto com alimento. A frequência dessas queixas é de ~ 10-15% quando o oseltamivir é utilizado no tratamento da *influenza* e < 5% quando administrado como profilaxia. Foi relatada uma frequência aumentada de cefaleia em um estudo de profilaxia em indivíduos idosos.

O fosfato e o carboxilato de oseltamivir não interagem com CYP *in vitro*. Sua ligação a proteínas é baixa. Até o momento, não foram relatadas interações medicamentosas de importância clínica. O oseltamivir não parece comprometer a fertilidade nem ser teratogênico em estudos realizados em animais, porém a sua segurança durante a gravidez permanece incerta (categoria C). O oseltamivir em doses muito altas tem sido associado a um aumento da mortalidade, talvez relacionado a concentrações elevadas no cérebro, em ratos não desmamados.

Quadro 58-3

Características farmacológicas dos antivirais contra influenza

	AMANTADINA	RIMANTADINA	ZANAMIVIR	OSELTAMIVIR
Espectro (tipos de influenza)	A	A	A, B	A, B
Via/formulações	Oral (comprimido/ cápsula/xarope)	Oral (comprimido/ xarope)	Inalação (pó) Intravenosa ^a	Oral (cápsula/xarope) Intravenosa ^a
Biodisponibilidade oral	> 90%	> 90%	< 5% ^b	80% ^c
Efeito de refeições sobre a ASC	Desprezível	Desprezível	Não aplicável	Desprezível
Meia-vida de eliminação plasmática, horas	12-18	24-36	2,5-5	6-10 ^c
Ligação a proteínas, %	67%	40%	< 10%	3% ^c
Metabolismo, %	< 10%	~ 75%	Desprezível	Desprezível
Excreção renal, % (fármaco original)	> 90%	~ 25%	100%	95% ^c
Ajustes da dose	Cl _{cr} ≤ 50 Idade ≥ 65 anos	Cl _{cr} ≤ 10 Idade ≥ 65 anos	Nenhum ^d	Cl _{cr} ≤ 30

Um quinto agente, permavir, encontra-se em pesquisa nos EUA e foi aprovado no Japão em uma dose de 600 mg IV 1 vez/dia em adultos. É eliminado principalmente pelos rins, sendo necessário ajuste da dose em caso de insuficiência renal.

^aEm fase de pesquisa no momento atual. ^bAbsorção sistêmica de 4-17% após inalação. ^cPara o carboxilato de oseltamivir com atividade antiviral.

^dFormulação por inalação apenas.

Cl_{cr}, depuração de creatinina.

Usos terapêuticos. O oseltamivir oral mostra-se eficaz no tratamento e na prevenção de infecções causadas pelos vírus da influenza A e B. O tratamento de adultos previamente saudáveis (75 mg 2 vezes/dia durante 5 dias) ou de crianças de 1-12 anos de idade (dose ajustada para o peso corporal) com influenza aguda diminui a duração da doença em ~ 1-2 dias, acelera a recuperação funcional e diminui o risco de complicações que levam ao uso de antibióticos em 40-50% (Whitley e cols., 2001). O tratamento está associado a uma redução de ~ 50% na hospitalização subsequente de adultos (Kaiser e cols., 2003). Quando utilizado para profilaxia durante a estação típica de influenza, o oseltamivir (75 mg 1 vez/dia) mostra-se eficaz (~ 70-90%) na redução da probabilidade de influenza em adultos ativos não imunizados e em residentes de clínicas geriátricas imunizados; seu uso a curto prazo (7-10 dias) protege os contatos domiciliares contra influenza (Schirmer e Holodniy, 2009).

Em virtude do desenvolvimento global de resistência do vírus da influenza sazonal H1N1, as recomendações de tratamento publicadas pelos CDC para a estação de influenza de 2008 a 2009 exigiram a administração concomitante de uma adamantina e um inibidor da neuraminidase. Uma formulação intravenosa de oseltamivir está sendo avaliada em adultos e crianças sob a *Emergency Use Authorization* (EUA) de 2009. Até recentemente, o oseltamivir foi aprovado somente para pacientes > 2 anos de idade; entretanto, com a introdução da cepa H1N1 em 2009, os EUA permitem terapia para todas as idades (Centers for Disease Control and Prevention, 2009).

Zanamivir

Química e atividade antiviral. O zanamivir (Figura 58-4) é um análogo do ácido siálico, que atua como inibidor potente e específico das neuraminidases dos vírus da influenza A e B.

Dependendo da cepa, o zanamivir inibe competitivamente a atividade da neuraminidase em concentrações de ~ 0,2-3 ng/mL, porém só afeta as neuraminidases de outros patógenos e de fontes mamíferas em concentrações

106 vezes maiores. O zanamivir inibe a replicação dos vírus da influenza A e B *in vitro*, incluindo cepas resistentes à amantadina e à rimantadina e diversas variantes resistentes ao oseltamivir. O zanamivir mostra-se ativo após administração tópica a modelos animais de influenza.

Mecanismos de ação e resistência. A exemplo do oseltamivir, o zanamivir inibe a neuraminidase viral e, portanto, provoca agregação viral na superfície celular e redução na disseminação do vírus no trato respiratório (Eiland e Eiland, 2007).

A seleção de vírus resistentes ao zanamivir *in vitro* está associada a mutações na hemaglutinina e/ou neuraminidase virais. As variantes de hemaglutinina geralmente exibem mutações no local de ligação do receptor ou próximo a ele que as tornam menos dependentes da ação da neuraminidase para liberação do vírus das células *in vitro*, embora tipicamente mantenham a sua sensibilidade *in vivo*. As variantes de hemaglutinina exibem resistência cruzada com outros inibidores da neuraminidase. As variantes de neuraminidase contêm mutações no local ativo da enzima, que diminuem a ligação do zanamivir; todavia, as enzimas alteradas exibem uma redução de atividade ou estabilidade. Em geral, variantes resistentes ao zanamivir têm redução da infectividade em animais. A resistência não foi documentada até o momento em hospedeiros imunocompetentes, porém tem sido observada em raras ocasiões em pacientes altamente imunocomprometidos (Eiland e Eiland, 2007).

Absorção, distribuição e eliminação. A biodisponibilidade oral do zanamivir é baixa (< 5%) (Quadro 58-3), e a forma comercial é administrada por inalação oral de pó seco em carreador de lactose. O inalador comercial funciona com a respiração e exige a cooperação do paciente. Após inalação do pó seco, ocorre deposição de ~ 15% nas vias respiratórias inferiores e de ~ 80% na orofaringe. A biodisponibilidade global é de 4-17%, e os níveis plasmáticos após doses inaladas de 10 mg alcançam, em média, ~ 35-100 ng/mL

em adultos e crianças. As concentrações medianas de zanamivir em amostras de escarro induzido são de 1.336 ng/mL em 6 h e de 47 ng/mL em 24 h após a administração de uma dose única de 10 mg a voluntários saudáveis. A meia-vida plasmática do zanamivir é, em média, de 2,5-5 h após inalação oral, porém de apenas 1,7 h após administração intravenosa. Mais de 90% do fármaco são eliminados na urina na forma do composto original (Eiland e Eiland, 2007).

Efeitos adversos. Em geral, o zanamivir inalado por via oral é bem tolerado em adultos e crianças ambulatoriais com influenza. Foi relatada a ocorrência de sibilos e broncospasmo em alguns pacientes infectados pelo vírus da influenza sem doença conhecida das vias respiratórias, e ocorreram deteriorações agudas da função pulmonar, incluindo casos de desfecho fatal, em pacientes com asma ou doença obstrutiva crônica das vias respiratórias subjacentes. A tolerabilidade nos distúrbios broncopulmonares mais graves ou em pacientes intubados é incerta. Em geral, não se recomenda o zanamivir para tratamento de pacientes com doença subjacente das vias respiratórias (p. ex., asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica) em razão do risco de eventos adversos graves.

Estudos pré-clínicos do zanamivir não revelaram nenhuma evidência de efeitos mutagênicos, teratogênicos ou oncogênicos (categoria C da gravidez). Até o momento, não foi identificada nenhuma interação medicamentosa clinicamente significativa. O zanamivir não diminui a resposta imune à injeção de vacina contra a influenza.

Usos terapêuticos. O zanamivir inalado mostra-se eficaz na prevenção e no tratamento das infecções pelos vírus da influenza A e B.

O tratamento precoce da influenza febril com zanamivir (10 mg [duas inalações] 2 vezes/dia durante 5 dias) em adultos ambulatoriais e crianças ≥ 5 anos de idade diminui o tempo de resolução da doença em 1-3 dias (Eiland e Eiland, 2007); em adultos, reduz em 40% o risco de complicações das vias respiratórias inferiores que levam ao uso de antibióticos (Kaiser e cols., 2000). O zanamivir inalado 1 vez/dia, mas não por via intranasal, é extremamente protetor contra a influenza adquirida na comunidade e, quando administrado durante 10 dias, protege contra transmissão domiciliar (Eiland e Eiland, 2007). O zanamivir intravenoso protege contra influenza humana experimental e está sendo avaliado para o H1N1 de 2009.

AGENTES CONTRA O VÍRUS DA HEPATITE

Dispõe-se de vários agentes para o tratamento de infecções causadas pelo vírus da hepatite B (HBV) e pelo vírus da hepatite C (HCV). Diversos agentes (p. ex., interferonas, ribavirina e os análogos nucleosídicos/nucleotídicos lamivudina, telbivudina e tenofovir) têm seu uso estendido também a outras situações (Capítulos 59 e 65). As estratégias terapêuticas para essas duas infecções virais crônicas, as hepatites B e C, são muito diferentes e são descritas separadamente.

Fármacos usados principalmente para infecção pelo vírus da hepatite C

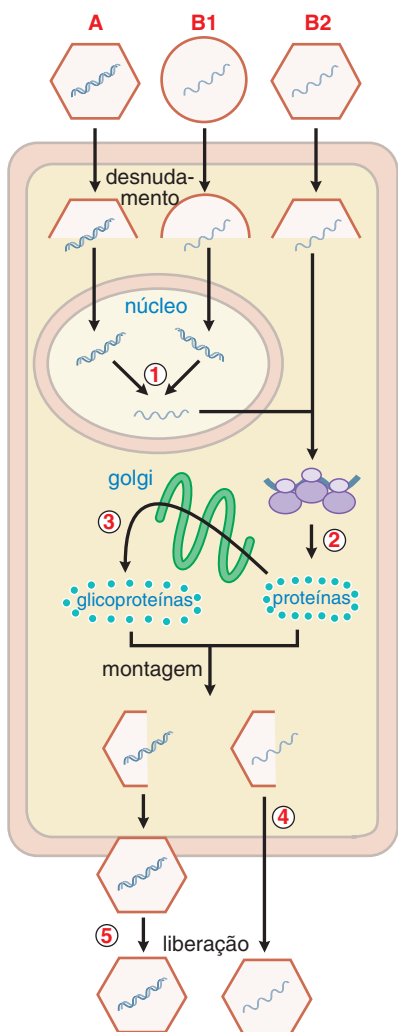
A hepatite C é uma das infecções virais crônicas mais comuns no mundo desenvolvido e está associada a morbidade e mortalidade significativas. Sem tratamento, esse

vírus pode causar lesão hepatocelular progressiva com fibrose que evolui para cirrose. A infecção crônica pelo HCV é também um fator de risco importante para carcinoma hepatocelular. Embora o vírus seja muito prolífero, produzindo vários bilhões de novas partículas em um período de poucos dias em um indivíduo infectado, esse vírus de RNA não se integra ao DNA cromossômico e não estabelece latência por si só. Portanto, a infecção é, em teoria, curável em todos os indivíduos acometidos. O padrão atual de cuidado para tratamento consiste em uma combinação de peginterferona alfa e ribavirina, que produz uma elevada taxa de cura apenas em genótipos virais selecionados (McHutchison e cols., 2009). O advento recente de agentes altamente eficazes que são farmacologicamente seletivos para esse patógeno, incluindo inibidores da protease e inibidores da polimerase do HCV, trouxe esperança para combinações curativas de agentes orais. É provável que as recomendações para tratamento dessa infecção sejam alteradas na próxima década.

Interferonas

Classificação e atividade antiviral. As interferonas (IFN) são citocinas potentes que possuem atividades antivirais, imunomoduladoras e antiproliferativas (Biron, 2001; Samuel, 2001) (Capítulo 35). Essas proteínas são sintetizadas por células do hospedeiro, em resposta a diversos indutores; por sua vez, provocam alterações bioquímicas que levam a um estado antiviral nas células. Na atualidade, são reconhecidas três classes principais de interferonas humanas com atividade antiviral significativa: α (> 18 espécies individuais), β e γ . As IFN- α recombinantes clinicamente úteis (Quadro 58-2) são proteínas não glicosiladas de ~ 19.500 Da, as formas pegiladas predominam no mercado dos EUA.

A IFN- α e a IFN- β podem ser produzidas por quase todas as células em resposta à infecção viral e a uma variedade de outros estímulos, incluindo RNA de filamento duplo e determinadas citocinas (p. ex., interleucina 1, interleucina 2 e fator de necrose tumoral). A produção da IFN- γ limita-se aos linfócitos T e às células destruidoras naturais (*natural killer*) que respondem a estímulos antigênicos, mitógenos e citocinas específicas. A IFN- α e a IFN- β exibem ações antivirais e antiproliferativas; estimulam a atividade citotóxica dos linfócitos, das células destruidoras naturais e dos macrófagos; e exercem suprarregulação dos antígenos de histocompatibilidade principal (MHC) da classe I e outros marcadores de superfície. A IFN- γ exibe menos atividade antiviral, porém possui efeitos imunorreguladores mais potentes, em particular a ativação dos macrófagos, a expressão de antígenos MHC da classe II e a mediação de respostas inflamatórias locais. Além disso, as interferonas subregulam a produção de diversas proteínas celulares, o que pode ser um mediador igualmente importante do benefício farmacológico de tais agentes.

**Vírus****A. DNA
B. RNA**

1. ortomixovírus e retrovírus
2. picornavírus e a maioria dos vírus RNA

Efeitos do IFN**① inibição da transcrição**

ativa a proteína Mx
bloqueia a síntese de mRNA

② inibição da tradução

ativa a metilase, reduzindo portanto a metilação cap do mRNA

ativa a 2'-5'-oligoadenilato sintetase
→ 2'5'A → inibe a junção do mRNA
e ativa a RNase L → cliva o RNA viral

ativa a proteína cinase P1 → bloqueia a função do eIF-2α → inibe a iniciação da tradução do mRNA

ativa a fosfodiesterase → bloqueia a função do tRNA

③ inibição do processamento pós-tradução

inibe a glicosiltransferase, reduzindo portanto a glicosilação de proteínas

④ inibição da maturação viral

inibe a glicosiltransferase, reduzindo portanto a maturação de glicoproteínas

⑤ inibição da liberação de vírus

causa alterações na membrana → bloqueia o processo de brotamento

Figura 58-5 A atividade antiviral mediada por interferona ocorre por meio de mecanismos múltiplos. A ligação da IFN a moléculas receptoras específicas da superfície celular fornece informação à célula para produzir uma série de proteínas antivirais. São mostrados os estágios de replicação viral que são inibidos por várias proteínas antivirais induzidas pela IFN. Em sua maioria, eles atuam inibindo a transdução de proteínas virais (mecanismo 2), mas outras etapas na replicação viral também são afetadas (mecanismos 1, 3 e 4). Os papéis desses mecanismos nas outras ações das IFNs estão em estudo. Legenda: IFN = interferona; mRNA = RNA mensageiro; Mx = proteína celular induzida por IFN com atividade antiviral; tRNA = RNA de transferência; RNase L = endorribonuclease celular latente; 2'5'A = 2'-5'-oligoadenilatos; eIF-2α = fator de iniciação da síntese de proteínas. (Modificada de Baron e cols., 1992, com permissão.)

Os vírus de animais são inibidos, em sua maioria, pelas IFNs, embora muitos vírus de DNA sejam relativamente insensíveis. Existem diferenças consideráveis na sensibilidade aos efeitos das IFN entre diferentes vírus e sistemas de ensaio. Em geral, a atividade biológica da IFN é medida em termos de efeitos antivirais em cultura de células e geralmente é expressa em unidades internacionais (UI) em relação a padrões de referência.

Mecanismos de ação. Após ligação a receptores celulares específicos, as IFNs ativam a via de transdução de sinais JAK/STAT e levam à translocação nuclear de um complexo proteico celular, que liga-se a genes contendo um elemento de resposta específico de IFN. Esse processo, por sua vez, leva à síntese de 24 proteínas, que contribuem para a resistência viral mediada em diferentes estágios de penetração do vírus (Samuel, 2001) (Figura 58-5).

A inibição da síntese de proteínas constitui o principal efeito inibitório sobre muitos vírus. As proteínas induzidas por IFN incluem 2'-5'-oligoadenilato [2-5(A)] sintetase e uma proteinocinase, que podem inibir a síntese de proteína na presença de RNA de filamento duplo. A 2-5(A) sintetase produz oligômeros de adenilato, que ativam uma endorribonuclease celular latente (RNase L) para a clivagem de RNA de filamento único tanto celulares quanto virais. A proteinocinase fosforila e inativa seletivamente uma proteína envolvida na síntese proteica, o fator de iniciação eucariótico 2 (eIF-2). A proteinocinase induzida por IFN também pode atuar como efetor importante da apoptose. Além disso, a IFN induz uma fosfodiesterase, que cliva uma porção do RNA de transferência, impedindo, assim, o alongamento do peptídeo. Um determinado vírus pode ser inibido em várias etapas, e o principal efeito inibitório difere entre as famílias de vírus. Além disso, determinados vírus são capazes de neutralizar os efeitos da IFN ao bloquear a produção ou a atividade de proteínas selecionadas induzíveis por IFN. Por exemplo, a resistência do vírus da hepatite C a IFN é atribuível à inibição da proteinocinase induzida por IFN, entre outros mecanismos.

Existem interações complexas entre as IFNs e outras partes do sistema imune, de modo que as IFNs podem melhorar as infecções virais ao exercer efeitos antivirais diretos e/ou ao modificar a resposta imune à infecção (Biron, 2001). Por exemplo, a expressão de antígenos MHC induzida por IFN pode contribuir para as ações antivirais da IFN ao aumentar os efeitos líticos dos linfócitos T citotóxicos. Por outro lado, as IFNs podem mediar alguns dos sintomas sistêmicos associados a infecções virais e contribuir para a lesão tecidual imunologicamente mediada em certas doenças virais.

Absorção, distribuição e eliminação. A administração oral não resulta em níveis séricos detectáveis de IFN ou em aumentos da atividade da 2-5(A) sintetase nas células mononucleares do sangue periférico (utilizada como marcador da atividade biológica da IFN). Após injeção intramuscular ou subcutânea de IFN- α , a absorção ultrapassa 80%. Os níveis plasmáticos, que estão relacionados com a dose, atingem um pico em 4-8 h e retornam a seu valor basal em 18-36 h. Os níveis de 2-5(A) sintetase nas células mononucleares do sangue periférico começam a aumentar em 6 h e persistem por quatro dias após uma injeção única. O estado antiviral alcançado nas células mononucleares do sangue periférico atinge um pico em 24 h e declina lentamente para valores basais em seis dias após a injeção. As injeções intramusculares ou subcutâneas de IFN- β resultam em níveis plasmáticos insignificantes, embora possam ocorrer elevações dos níveis de 2-5(A) sintetase. Após administração sistêmica, são detectados baixos níveis de IFN nas secreções respiratórias, no LCS, no olho e no cérebro.

Como as IFNs induzem efeitos celulares de longa duração, suas atividades não são facilmente previsíveis a partir de medidas habituais de farmacocinética. Após administração intravenosa, a depuração da IFN do plasma ocorre de modo complexo (Bocci, 1992). Com administração de doses subcutâneas ou intramusculares, a meia-vida plasmática da IFN- α é variável, de ~3-8 h. A eliminação da interferona do sangue está relacionada com a sua distribuição nos tecidos, captação celular e catabolismo principalmente no rim e no fígado. Ocorre excreção de quantidades insignificantes na urina. A depuração da IFN- α 2B encontra-se reduzida em aproximadamente 80% nos pacientes submetidos a hemodiálise (Uchihara e cols., 1998).

A ligação de proteínas de interferona a grandes moléculas de polietilenoglicol inertes (PEG) (pegilação) diminui a absorção e a depuração e proporciona concentrações séricas mais elevadas e mais prolongadas, permitindo a administração do fármaco 1 vez/semana (Bruno e cols., 2004). Dispõe-se no comércio de duas IFNs pegiladas: a peginterferona α -2A e a peginterferona α -2B. A pegIFN α -2B possui um tipo de PEG de cadeia retilínea de 12.000 Da que aumenta a meia-vida plasmática de ~2-3 h para ~30-54 h (Glue e cols., 2000). A pegIFN α -2A consiste em um derivado éster de PEG de cadeia ramificada de 40.000 Da ligada à IFN α -2A, com meia-vida plasmática média de ~80-90 h. A pegIFN α -2A é mais estável e distribuída em solução, enquanto a pegIFN α -2B exige reconstituição antes de seu uso. No caso da pegIFN α -2A, são observadas concentrações séricas máximas em até 120 h após a administração de uma dose, que permanecem detectáveis durante todo o intervalo semanal entre as doses (Bruno e cols., 2004); os níveis no estado de equilíbrio dinâmico são alcançados em 5-8 semanas após o início da dose semanal (Keating e Curran, 2003). Para a pegIFN α -2A, concentrações plasmáticas máximas relacionadas com a dose são alcançadas em 15-44 h após a administração e declinam em 96-168 h. Essas diferenças farmacocinéticas podem estar associadas a diferenças nos efeitos antivirais (Bruno e cols., 2004). O aumento do tamanho do PEG está associado a uma meia-vida mais longa e a uma menor depuração renal. Cerca de 30% da pegIFN α -2B são depurados pelos rins; a pegIFN α -2A também é depurada

principalmente pelo fígado. Indica-se uma redução nas doses de ambas as IFNs pegiladas na presença de doença renal terminal.

Efeitos adversos. A injeção de doses de IFN recombinante de ≥ 1 -2 milhões de unidades (MU) está habitualmente associada a uma síndrome aguda semelhante à influenza que começa várias horas após a injeção. Os sintomas consistem em febre, calafrios, cefaleia, mialgia, artralgia, náuseas, vômitos e diarreia. A febre desaparece habitualmente em 12 h. Na maioria dos pacientes, verifica-se o desenvolvimento gradual de tolerância. As respostas febris podem ser moderadas através de tratamento prévio com antipiréticos. Até metade dos pacientes que recebem terapia intralesional para verrugas genitais apresenta inicialmente a doença por influenza, bem como desconforto no local da injeção e leucopenia.

As principais toxicidades da IFN sistêmica que limitam a dose administrada consistem em depressão, mielossupressão com granulocitopenia e trombocitopenia; neurotoxicidade que se manifesta por sonolência, confusão mental, distúrbio do comportamento e, raramente, convulsões, neurastenia debilitante e depressão, distúrbios autoimunes incluindo tireoidite; e, raramente, efeitos cardiovasculares com hipotensão e taquicardia. O risco de depressão parece ser maior em pacientes com infecção crônica por HCV do que por HBV (Marcellin e cols., 2004). Podem ocorrer elevações das enzimas hepáticas e triglicerídeos, alopecia, proteinúria e azotemia, nefrite intersticial, formação de autoanticorpos, pneumonia e hepatotoxicidade. A alopecia e as alterações de personalidade são comuns em crianças tratadas com IFN (Sokal e cols., 1998). O desenvolvimento de anticorpos neutralizantes séricos contra as IFNs exógenas raramente pode estar associado a uma perda da resposta clínica. A IFN pode comprometer a fertilidade, e sua segurança durante a gravidez não está estabelecida.

As IFNs podem aumentar a toxicidade hematológica de determinados fármacos como zidovudina e ribavirina e também podem aumentar a neurotoxicidade e os efeitos cardiotoxícos de outros fármacos. A função tireóidea e as enzimas hepáticas devem ser monitoradas durante terapia com IFN.

As IFNs pegiladas são em geral mais bem toleradas do que as IFNs-padrões, com taxas de interrupção de 2-11%, embora a frequência de febre, náuseas, inflamação no local de injeção e neutropenia pareça ser ligeiramente maior. As anormalidades laboratoriais, incluindo neutropenia grave e necessidade de mudança das doses, são maiores nos indivíduos coinfectados pelo HIV.

Usos terapêuticos. As IFNs recombinantes, naturais e pegiladas são atualmente aprovadas nos EUA, dependendo do tipo específico de IFN, para o tratamento do condiloma acuminado, da infecção crônica pelo HCV, da infecção crônica pelo HBV, do sarcoma de Kaposi em pacientes infectados pelo HIV, de outras neoplasias malignas e da esclerose múltipla. Além disso, as interferonas têm sido aceitas como fármacos órfãos para uma variedade de estados patológicos raros incluindo fibrose pulmonar idiopática, papilomatose laríngea, artrite reumatoide juvenil e infecções associadas à doença granulomatosa crônica.

Vírus da hepatite B. Em pacientes com infecção crônica pelo HBV, a administração parenteral de várias IFNs está associada à perda do DNA do HBV, perda do HBeAg e desenvolvimento de anticorpos anti-HBe, bem como a uma melhora bioquímica e histológica em ~25-50% dos pacientes.

As respostas duradouras exigem doses moderadamente altas de IFN e administração prolongada (tipicamente, 5 MU/dia ou 10 MU em adultos e 6 MU/m² em crianças 3 vezes/semana de IFN α -2B durante 4-6 semanas (Sokal e cols., 1998). O nível plasmático de DNA do HBV e a atividade da polimerase declinam

imediatamente na maioria dos pacientes, porém o seu desaparecimento completo só persiste em ~ 33% dos pacientes ou menos. Os níveis séricos baixos de DNA do HBV antes da terapia e os níveis elevados de aminotransferases são indicadores da resposta. As respostas duradouras são raras em pacientes com infecção adquirida verticalmente, positividade para anti-HBe ou imunossupressão concomitante devido ao HIV. A pegIFN α -2A parece ser superior à IFN α -2A convencional em pacientes HBeAg-positivos (Cooksley e cols., 2003), e o tratamento (180 μ g 1 vez/semana durante 24-48 semanas) está associado a uma normalização das aminotransferases em ~ 60% e em supressão duradoura do vírus em ~ 20% dos pacientes HBeAg-negativos (Marcellin e cols., 2004). As respostas com soroconversão para anti-HBe estão habitualmente associadas a elevações das aminotransferases e, com frequência, a uma doença semelhante à hepatite durante o segundo ou o terceiro mês de terapia, provavelmente relacionada com a eliminação imune dos hepatócitos infectados. A IFN em altas doses pode causar mielossupressão e deterioração clínica em pacientes com hepatopatia descompensada.

As remissões na hepatite B crônica induzidas por IFN são duradouras em > 80% dos pacientes tratados e, com frequência, são seguidas de perda do antígeno de superfície do HBV (HbsAg), melhora ou estabilização histológica e redução do risco de complicações relacionadas com o fígado e da taxa de mortalidade (Lau e cols., 1997). A IFN pode ser benéfica em alguns pacientes com síndrome nefrótica e glomerulonefrite, devido à infecção crônica pelo HBV. Ocorrem efeitos antivirais e melhora em cerca da metade das infecções crônicas pelo vírus da hepatite D (HDV); entretanto, é comum a ocorrência de recidiva, a não ser que o HbsAg desapareça. A IFN não parece ser benéfica nas infecções agudas por HBV ou HDV.

Vírus da hepatite C. Na infecção crônica por HCV, a monoterapia com IFN α -2B (3 MU, 3 vezes/semana) está associada a uma taxa aproximada de 50-70% de normalização das aminotransferases e perda do RNA viral plasmático; entretanto, as taxas de recidiva são elevadas, e observa-se uma remissão virológica duradoura (ausência de RNA do HCV detectável) em apenas ~ 10-25% dos pacientes. Respostas virais prolongadas estão associadas a uma melhora histológica a longo prazo e, provavelmente, a uma redução do risco de carcinoma hepatocelular e insuficiência hepática (Coverdale e cols., 2004). O genótipo viral e o nível de RNA antes do tratamento influenciam a resposta à terapia; todavia, a eliminação precoce do vírus constitui o melhor indicador de resposta duradoura. A incapacidade de obter uma resposta viral precoce (RNA do HCV indetectável ou redução $\geq 2 \log_{10}$ de unidades em comparação com os valores basais em 12 semanas) indica ausência de resposta viral duradoura com a continuação do tratamento (Seeff e Hoofnagle, 2002). Os pacientes que não respondem geralmente não se beneficiam de nova monoterapia com IFN; entretanto, esses pacientes e aqueles que sofrem recidiva após monoterapia frequentemente respondem ao tratamento de combinação com IFN pegilada e ribavirina. O tratamento com IFN pode ser benéfico para a crioglobulinemia e glomerulonefrite associadas ao HCV. A administração de IFN durante a infecção aguda por HCV parece reduzir o risco de cronicidade (Alberti e cols., 2002).

As IFNs pegiladas são superiores à monoterapia convencional com IFN, 3 vezes/semana, na indução de remissões duradouras em pacientes que anteriormente não receberam nenhum tratamento. A monoterapia com pegIFN α -2A (180 μ g por via subcutânea, 1 vez/semana durante 48 semanas) ou com pegIFN α -2B (doses de 1,5 μ g/kg/semana ajustadas de acordo com o peso corporal) está associada a respostas duradouras em 30-39% dos casos, incluindo

pacientes cirróticos estáveis (Heathcote e cols., 2000), constituindo uma opção de tratamento para pacientes incapazes de tomar ribavirina. Estudos de monoterapia de manutenção prolongada (quatro anos) com IFNs pegilados estão em andamento para pacientes que não respondem a combinações de IFN-ribavirina. Um grande estudo de comparação randomizado de pegIFN α -2A *versus* α -2B em combinação com ribavirina não constatou diferença nas taxas de resposta (McHutchison e cols., 2009).

A eficácia das IFNs convencionais e pegiladas é aumentada pela adição de ribavirina ao esquema de tratamento, particularmente para as infecções por genótipo 1. A terapia combinada de pegIFN α -2A (180 μ g, 1 vez/semana durante 48 semanas) e ribavirina (1.000-1.200 mg/dia, em doses fracionadas) produz uma taxa de resposta viral duradoura mais alta do que as combinações de IFN-ribavirina em pacientes previamente não tratados (Fried e cols., 2002). Uma menor duração da terapia (24 semanas) e uma dose mais baixa de ribavirina (800 mg/dia) são eficazes nas infecções por genótipo 2 e genótipo 3; entretanto, a terapia prolongada e o uso de doses mais altas de ribavirina são necessários para as infecções causadas pelos genótipos 1 e 4 (Hadziyannis e cols., 2004). Aproximadamente 15-20% dos pacientes que não respondem à terapia combinada com IFN-ribavirina apresentam respostas duradouras ao uso combinado de pegIFN-ribavirina. Pode-se observar uma melhora histológica em pacientes que não obtêm uma resposta viral duradoura. Nos pacientes com cirrose compensada, o tratamento pode reverter as alterações cirróticas e, possivelmente, reduzir o risco de carcinoma hepatocelular (Poynard e cols., 2002).

Papilomavírus. No condiloma acuminado (verrugas genitais) refratário, a injeção intralesional de várias IFNs naturais e recombinantes está associada a uma eliminação completa das verrugas tratadas em 36-62% dos pacientes; entretanto, outros tratamentos são preferidos (Wiley e cols., 2002). Ocorre recidiva em 20-30% dos pacientes. A verruga comum pode responder à administração intralesional de IFN- α . A administração intramuscular ou subcutânea está associada a alguma regressão no tamanho das verrugas, porém observa-se uma maior toxicidade. A IFN sistêmica pode proporcionar benefício complementar na papilomatose laríngea juvenil recorrente, bem como no tratamento da doença laríngea em pacientes de mais idade.

Outros vírus. Foi constatado que as IFNs exercem efeitos virológicos e clínicos em diversas infecções por herpesvírus, incluindo infecções genitais por HSV, infecção localizada pelo herpes-zóster em pacientes com câncer ou adultos de mais idade, e infecções por CMV em pacientes submetidos a transplante renal. Entretanto, a IFN geralmente está associada a mais efeitos colaterais e a benefícios clínicos inferiores quando comparada a terapias antivirais convencionais. As combinações de IFN e trifluridina de aplicação tópica parecem ser ativas nas infecções mucocutâneas por HSV resistentes ao aciclovir.

Nos indivíduos infectados pelo HIV, as IFNs têm sido associadas a efeitos antirretrovirais. Entretanto, na infecção avançada, a combinação de zidovudina e IFN está associada a um benefício apenas transitório e a uma toxicidade hematológica excessiva. A IFN- α (3 MU, 3 vezes/semana) mostra-se eficaz no tratamento da trombocitopenia relacionada ao HIV resistente à terapia com zidovudina.

À exceção dos adenovírus, a IFN possui atividade antiviral de amplo espectro contra vírus respiratórios *in vitro*. Entretanto, a profilaxia com IFN- α nasal só é protetora contra os resfriados por rinovírus, e o uso crônico do fármaco é restrito pela ocorrência de efeitos colaterais nasais. A IFN intranasal é terapeuticamente ineficaz nos resfriados por rinovírus já estabelecidos. A administração sistêmica de IFN- α pode ser benéfica no tratamento inicial da SARG (Loutfy e cols., 2003).

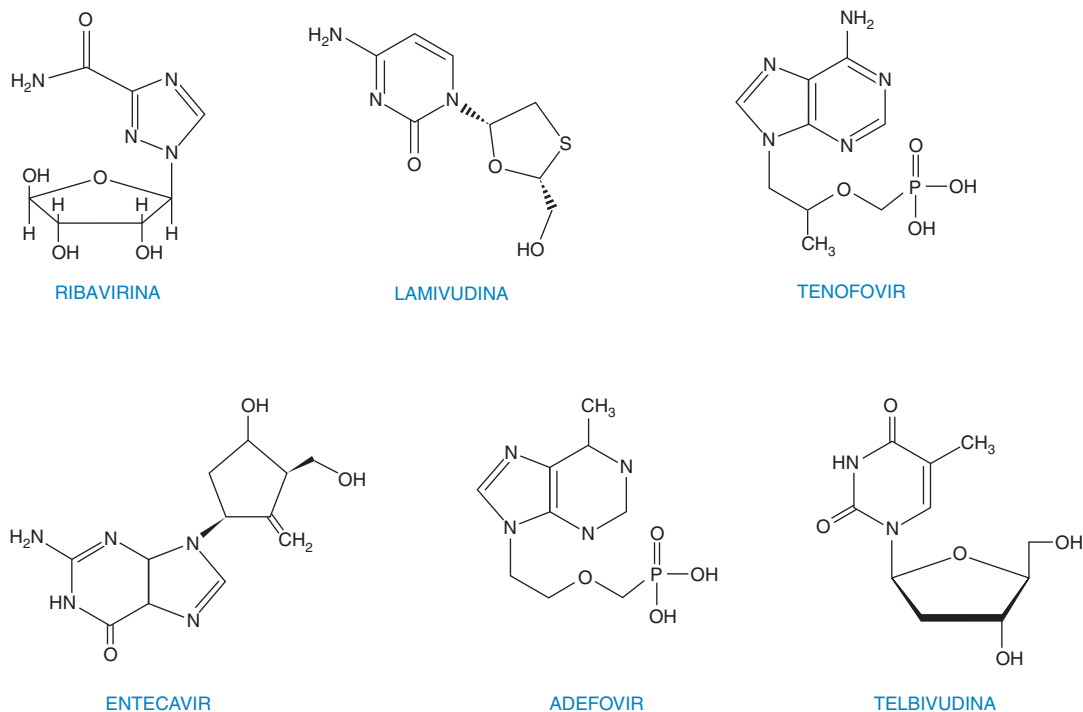


Figura 58-6 Estruturas químicas dos fármacos anti-hepatite.

Ribavirina

Química e atividade antiviral. A ribavirina é um análogo do nucleosídeo purina com uma base modificada e um açúcar D-ribose (Figura 58-6).

A ribavirina inibe a replicação de uma ampla variedade de vírus de RNA e de DNA, que incluem ortomixovírus, paramixovírus, arnavírus, fumiavírus e flavivírus *in vitro*. As concentrações inibitórias *in vitro* variam de 3-10 µg/mL para os vírus da influenza, da parainfluenza e o vírus sincicial respiratório (VSR). A presença de concentrações semelhantes pode inibir reversivelmente a síntese de macromoléculas e a proliferação de células não infectadas, suprimir as respostas dos linfócitos e alterar o perfil das citocinas *in vitro*.

Mecanismos de ação e resistência. O mecanismo antiviral da ribavirina não está totalmente elucidado, porém está relacionado com uma alteração dos reservatórios de nucleotídeos celulares e a uma inibição da síntese de RNA mensageiro viral (Tam e cols., 2002). A fosforilação intracelular nos derivados mono, di e trifosfato é mediada por enzimas da célula hospedeira. Tanto nas células não infectadas quanto naquelas infectadas pelo VSR, o derivado predominante (> 80%) é o trifosfato, que tem meia-vida intracelular de < 2 h.

O monofosfato de ribavirina inibe competitivamente a inosina-5'-fosfato desidrogenase celular e interfere na síntese de GTP e, portanto, na síntese de ácidos nucleicos em geral. O trifosfato de ribavirina também inibe competitivamente o capeamento dependente de GTP da

posição 5' do RNA mensageiro viral e especificamente a atividade da transcriptase do vírus da influenza. A ribavirina parece ter múltiplos locais de ação, e alguns deles (p. ex., inibição da síntese de GTP) podem potencializar outros (p. ex., inibição das enzimas dependentes de GTP). A ribavirina também pode aumentar a mutagênese viral a ponto de alguns vírus poderem sofrer inibição de replicação eficaz, constituindo a denominada mutagênese letal (Hong e Cameron, 2002).

O aparecimento de resistência viral à ribavirina não foi documentado na maioria dos vírus, porém tem sido relatada em vírus Sindbis e no HCV (Young e cols., 2003); foi possível selecionar células que não fosforilam ribavirina em suas formas ativas.

Absorção, distribuição e eliminação. A ribavirina é ativamente captada por transportadores de nucleosídeos no intestino delgado proximal; a sua biodisponibilidade oral atinge, em média, ~ 50% (Glue, 1999). Ocorre acúmulo extenso do fármaco no plasma, que atinge um estado de equilíbrio dinâmico em ~ 4 semanas. A presença de alimento aumenta consideravelmente os níveis plasmáticos (Glue, 1999). Após doses orais únicas ou múltiplas de 600 mg, as concentrações plasmáticas máximas atingem, em média, ~ 0,8 e 3,7 µg/mL, respectivamente. Após doses intravenosas de 1.000 e 500 mg, as concentrações plasmáticas são, em média, de ~ 24 e 17 µg/mL, respectivamente. Com a administração do fármaco na forma de aerossol, os níveis plasmáticos aumentam com a duração da exposição e variam de 0,2-1,0 µg/mL após cinco dias (Englund e cols., 1990). Os níveis nas secreções respiratórias são muito mais elevados, porém variam até 1.000 vezes.

O volume de distribuição aparente da ribavirina é grande (~ 10L/kg) em virtude de sua captação celular. A ligação às proteínas plasmáticas é insignificante. A eliminação da ribavirina é complexa. A meia-vida plasmática aumenta para ~ 200-300 h no estado de equilíbrio

dinâmico. Os eritrócitos concentram o trifosfato de ribavirina; o fármaco abandona gradualmente os eritrócitos, com meia-vida de ~ 40 dias. O metabolismo hepático e a excreção renal da ribavirina e de seus metabólitos constituem as principais vias de eliminação. O metabolismo hepático envolve desribosilação e hidrólise, produzindo triazol carboxamida. A depuração da ribavirina sofre redução de dois terços em pacientes com insuficiência renal avançada ($Cl_{cr} = 10-30$ mL/min); o fármaco deve ser utilizado com cautela em pacientes com depuração de creatinina < 50 mL/min (Glue, 1999).

Efeitos adversos. A ribavirina na forma de aerossol pode causar irritação conjuntival, exantema, síbils transitórios e deterioração reversível ocasional da função pulmonar. Quando utilizada em associação com ventilação mecânica, são necessárias modificações do equipamento, bem como monitoração frequente para evitar o tamponamento das valvas do ventilador e da tubulação com ribavirina. Recomendam-se técnicas para reduzir a exposição ambiental de profissionais de saúde.

A ribavirina sistêmica provoca anemia reversível relacionada com a dose, devido à hemólise extravascular e à supressão da medula óssea. São observados aumentos associados nas contagens de reticulócitos e nas concentrações séricas de bilirrubina, ferro e ácido úrico. Os níveis elevados de trifosfato de ribavirina podem causar lesão oxidativa das membranas, resultando em eritrofagocitose pelo sistema reticuloendotelial. Cerca de 20% dos pacientes com infecção crônica por HCV, que recebem terapia de combinação com IFN-ribavirina, interrompem precocemente o tratamento, devido ao aparecimento de efeitos colaterais. Além da toxicidade da IFN, a ribavirina oral aumenta o risco de fadiga, tosse, exantema, prurido, náuseas, insônia, dispneia, depressão e, particularmente, anemia. Estudos pré-clínicos indicam que a ribavirina é teratogênica, embriotóxica, oncogênica e, possivelmente, gonadotóxica. Para evitar possíveis efeitos teratogênicos, são necessários até seis meses para a eliminação do fármaco após interrupção de tratamento a longo prazo (Glue, 1999). A injeção intravenosa em dose maciça pode causar calafrios.

Mulheres grávidas não devem cuidar diretamente de pacientes que usam ribavirina na forma de aerossol (categoria X da gravidez pelo FDA).

A ribavirina inibe a fosforilação e a atividade antiviral dos inibidores nucleosídeos de pirimidina da transcriptase reversa do HIV, como a zidovudina e a estavudina, porém aumenta a atividade dos inibidores nucleosídeos de purina da transcriptase reversa *in vitro* (p. ex., didanosina). Parece aumentar o risco de toxicidade mitocondrial da didanosina (Capítulo 59).

Usos terapêuticos. A ribavirina oral em combinação com injeção de pegIFN α -2A ou -2B tornou-se o tratamento-padrão para infecção crônica pelo HCV (Reddy e cols., 2009; Seeff e Hoofnagle, 2002). A monoterapia com ribavirina durante 6-12 meses diminui reversivelmente as elevações das aminotransferases para valores normais em ~ 30% dos pacientes, mas não afeta os níveis de RNA do HCV. A terapia de combinação com pegIFN α -2A e ribavirina oral (500 mg, ou 600 mg com peso corporal > 75 kg, 2 vezes/dia durante 24-48 semanas) aumenta a probabilidade de respostas bioquímicas e virológicas duradouras em ~ 56%, dependendo do genótipo (Fried e cols., 2002). A combinação é superior à monoterapia com IFN ou pegIFN e combinações de pegIFN α -2 e ribavirina tanto em pacientes que não receberam tratamento anterior quanto naqueles que não respondem à monoterapia com IFN ou que sofrem recidiva após esse tratamento. Parece necessária uma terapia de maior duração (48 semanas) em pacientes com infecções por genótipo 1, enquanto uma terapia de 24 semanas mostra-se adequada nas infecções pelos genótipos 2 e 3 (Hadziyannis e cols., 2004). A terapia combinada com ribavirina e pegIFN α -2a ou -2B é eficaz para obter respostas virais duradouras

em uma minoria de pacientes coinfectados por HCV/HIV (Reddy e cols., 2009). Terapia combinada tem sido utilizada no tratamento de infecção recorrente por HCV após transplante de fígado.

A ribavirina em aerossol foi aprovada nos EUA para o tratamento da bronquiolite e da pneumonia por VSR em crianças hospitalizadas. A ribavirina na forma de aerossol (dose habitual de 20 mg/mL como solução inicial no reservatório de fármaco da unidade geradora de aerossóis de pequenas partículas durante uma exposição de 18 h por dia durante 3-7 dias) pode reduzir alguns parâmetros da doença; entretanto, o seu uso geralmente não é recomendado (Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics, 2003). Não foi constatado nenhum efeito benéfico consistente sobre a duração da hospitalização, o suporte ventilatório, a taxa de mortalidade ou a função pulmonar a longo prazo. A terapia de duração reduzida com altas doses (60 mg/mL no reservatório de fármaco da unidade geradora de aerossóis de pequenas partículas durante 2 h, 3 vezes/dia) tem sido utilizada. A ribavirina em aerossol combinada com imunoglobulina intravenosa parece reduzir a taxa de mortalidade da infecção por VSR em pacientes submetidos a transplante de medula óssea e em outros pacientes altamente imunocomprometidos (Ghosh e cols., 2000).

A ribavirina intravenosa e/ou em aerossol tem sido algumas vezes utilizada no tratamento de infecção grave pelo vírus da influenza, bem como no tratamento de pacientes imunossuprimidos com infecções por adenovírus, vacínia, vírus da parainfluenza ou vírus do sarampo. A ribavirina na forma de aerossol está associada a uma redução da duração da febre; entretanto, não foram observados outros efeitos clínicos ou antivirais nas infecções pelo vírus da influenza em crianças hospitalizadas. A ribavirina intravenosa diminui a taxa de mortalidade na febre de Lassa e tem sido utilizada no tratamento de outras febres hemorrágicas relacionadas com arnavírus. Na febre hemorrágica com síndrome renal decorrente de infecção por hantavírus, a ribavirina intravenosa é benéfica, porém parece ser ineficaz na síndrome cardiopulmonar associada à hantavírus ou na SRAG. A ribavirina oral tem sido utilizada no tratamento e na prevenção da febre hemorrágica da Crimeia-Congo e no tratamento das infecções pelo vírus Nipah (Mardani e cols., 2003). A ribavirina intravenosa está em fase de investigação nos EUA.

Fármacos usados para infecção pelo vírus da hepatite B

Ao contrário do vírus da hepatite C, o vírus da hepatite B é transcrito no DNA que pode ser integrado no DNA cromossômico do hospedeiro e é capaz de estabelecer infecção crônica vitalícia em ~ 10% dos pacientes. Aqueles com infecção crônica pelo HBV podem desenvolver hepatite ativa com possibilidade de evoluir para fibrose e cirrose, mas todos esses indivíduos têm incidência substancialmente aumentada de carcinoma hepatocelular.

A interferona, ou uma combinação de interferona e ribavirina, pode curar pacientes com infecção crônica, mas está associado à elevada taxa de efeitos colaterais, quase sempre resultando em interrupção prematura do tratamento. Vários inibidores da polimerase análogos nucleosídicos ou nucleotídicos antirretrovirais, incluindo lamivudina, telbivudina e tenofovir, exercem potente atividade anti-HBV e têm proporcionado uma terapia alternativa popular: agente único oral supressor crônico ou tratamento de combinação. Esses esquemas são muito mais bem tolerados do que esquemas contendo IFN, mas em geral não são curativos.

Química e atividade antiviral. O adefovir dipivoxila (9-[2-[bis(pivaloiloxi)metoxi]fosfinil]metoxil]etil]adenina, bis-POM PMEAs) é um pró-fármaco diéster do adefovir, um análogo nucleotídico fosfonato acíclico de monofosfato de adenosina (Figura 58-6).

É inibitório *in vitro* contra uma variedade de vírus de DNA e RNA, mas seu uso clínico é restrito a infecções pelo HBV (De Clercq, 2003). As concentrações inibitórias para o HBV variam de 0,2-1,2 μ M em cultura celular, e é ativo contra cepas de HBV resistentes à lamivudina. O adefovir dipivoxila oral exibe inibição dependente da dose da replicação de hepadnavírus em modelos animais. Combinações *in vitro* de adefovir e lamivudina ou outros nucleosídeos anti-HBV revelaram atividade anti-hepadnavírus aumentada *in vitro* (Delaney e cols., 2004), e estudos de terapia com os dois agentes estão em progresso.

Mecanismos de ação e resistência. O adefovir dipivoxila penetra nas células e é desesterificado em adefovir. O adefovir é convertido por enzimas celulares no difosfato, que atua como um inibidor competitivo de DNA-polimerases e transcriptases reversas virais em relação ao trifosfato de desoxiadenosina e também age interrompendo a cadeia da síntese de DNA viral (Cundy, 1999). Sua seletividade está relacionada com uma elevada afinidade pela DNA-polimerase do HBV em comparação com polimerases celulares.

A meia-vida intracelular do difosfato é prolongada, variando de 5-18 h, de modo que a administração uma só vez ao dia é possível. Resistência ao adefovir foi detectada em uma pequena proporção (~4%) de pacientes, cronicamente infectados pelo HBV, durante três anos de tratamento. Tais variantes têm mutações puntiformes singulares na polimerase do HBV, mas conservam sensibilidade à lamivudina. As consequências do aparecimento de resistência ainda não foram determinadas.

Absorção, distribuição e eliminação. O composto original tem biodisponibilidade oral baixa (<12%), ao passo que o pró-fármaco dipivoxila é absorvido rapidamente e hidrolisado por esterases no intestino e no sangue em adefovir com liberação de ácido pivalico, proporcionando uma biodisponibilidade de ~30-60%. Após a administração de doses de 10 mg do pró-fármaco, as concentrações séricas máximas atingem a média de 0,02 μ g/mL, e o pró-fármaco não é detectável. A presença de alimento não interfere na biodisponibilidade. O adefovir liga-se escassamente a proteínas (<5%), e seu volume de distribuição é semelhante ao da água corporal (~0,4 L/Kg).

O adefovir é eliminado inalterado por excreção renal através de uma combinação de filtração glomerular e secreção tubular. Após administração oral de adefovir dipivoxila, um percentual de ~30-45% é recuperado em 24 h; a meia-vida sérica de eliminação é de 5-7,5 h. Reduções na dose são recomendadas para valores de Cl_{cr} < 50 mL/min. O adefovir é removido por hemodiálise, mas os efeitos da diálise peritoneal ou de insuficiência hepática grave sobre a farmacocinética são desconhecidos.

O ácido pivalico é um produto do metabolismo do adefovir dipivoxila que pode causar níveis reduzidos de carnitina livre.

Embora a L-carnitina tenha sido administrada em alguns estudos de pesquisa do adefovir envolvendo o HIV, em geral não se recomenda suplementação nas doses usadas em infecção crônica pelo HBV.

Efeitos adversos. O adefovir dipivoxila causa nefrotoxicidade e disfunção tubular relacionadas com a dose, que manifestam-se por azotemia e hipofosfatemia, acidose, glicosúria e proteinúria que frequentemente são reversíveis meses após a interrupção. A dose mais baixa (10 mg/dia) usada em pacientes com infecção crônica pelo HBV tem sido associada a poucos eventos adversos (p. ex., cefaleia, desconforto abdominal, diarreia e astenia) e toxicidade renal não significativa em comparação com uma dose três vezes mais elevada (Hadziyannis e cols., 2003; Marcellin e cols., 2003). Eventos adversos resultam em interrupção prematura do tratamento em ~2% dos pacientes. Após dois anos de tratamento, o risco de os níveis séricos de creatinina serem superiores a 0,5 mg/dL é de ~2%, porém é mais alto em indivíduos com insuficiência renal pré-existente. Exacerbações agudas e por vezes graves de hepatite podem ocorrer em pacientes que interrompem o tratamento com adefovir ou com outros agentes anti-HBV. Monitoração rigorosa é necessária, e pode ser preciso retomar a terapia antiviral em alguns pacientes.

Nenhuma interação medicamentosa importante foi descoberta até o momento, embora fármacos que reduzem a função renal ou competem com a secreção tubular ativa possam reduzir a depuração do adefovir. O ibuprofeno aumenta modestamente a exposição ao adefovir. Pode haver risco aumentado de acidose láctica e esteatose quando o adefovir for usado em combinação com análogos nucleosídicos ou outros agentes antirretrovirais. O adefovir é transportado eficientemente para o epitélio tubular por um transportador de ânion orgânico sensível ao probenecida (hOAT1).

O adefovir é genotóxico, e doses elevadas causam hepatotoxicidade, toxicidade linfóide e nefropatia tubular renal em animais. Os efeitos inibitórios do difosfato sobre a adenilciclase renal podem contribuir para a nefrotoxicidade. O adefovir dipivoxila não está associado à toxicidade na esfera reprodutiva, embora doses intravenosas elevadas de adefovir causem toxicidade materna e do embrião com o aparecimento de malformações em ratos (categoria C da gravidez).

Usos terapêuticos. O adefovir dipivoxila está aprovado para tratamento de infecções crônicas pelo HBV.

Em pacientes com hepatite B crônica positiva para o antígeno — e do HBV (HBeAg), o adefovir dipivoxila (10 mg/dia) reduz os níveis séricos de DNA do HBV em 99% e, em aproximadamente metade dos pacientes, melhora a histologia hepática e a normalização dos níveis de aminotransferase em 48 semanas (Marcellin e cols., 2003). Terapia contínua está associada a frequências progressivas de normalização da aminotransferase e soroconversão do HBeAg (De Clercq, 2003). Em pacientes com infecção crônica pelo HBV negativa para o HBeAg, o adefovir está relacionado a benefícios bioquímicos e histológicos semelhantes (Hadziyannis e cols., 2003). Pode ocorrer regressão de cirrose em alguns pacientes.

Em pacientes com infecções pelo HBV resistentes à lamivudina, a monoterapia com adefovir dipivoxila resulta em reduções persistentes nos níveis séricos de DNA do HBV, mas a lamivudina isoladamente ou combinada com adefovir não é benéfica (Peters e cols., 2004). Em pacientes com infecções simultâneas pelo HBV resistentes à lamivudina e pelo HIV, o adefovir dipivoxila (10 mg/dia) proporciona reduções significativas nos níveis de DNA do HBV (Benhamou e cols., 2001) e também foi usado com sucesso em pacientes com infecções pelo HBV resistentes à lamivudina tanto antes quanto depois de transplante hepático. A duração ideal do tratamento em diferentes populações, os possíveis efeitos a longo prazo sobre complicações do HBV e o uso combinado com outros agentes anti-HBV estão em estudo.

Entecavir

Química e atividade antiviral. O entecavir é um análogo nucleosídico da guanosina com atividade seletiva contra a polimerase do HBV (Figura 58-6).

Mecanismos de ação e resistência. O entecavir requer fosforilação intracelular. O trifosfato de entecavir compete com o trifosfato de desoxiguanosina e inibe todas as três atividades da polimerase do HBV (transcriptase reversa):

- iniciação da sequência de bases
- transcrição reversa da banda negativa a partir do RNA mensageiro pré-genômico
- síntese da banda positiva do DNA do HBV

O trifosfato de entecavir é um inibidor fraco das DNA-polimerases celulares α , β e δ e da DNA-polimerase γ mitocondrial. A concentração inibitória contra o HBV é de 0,004 μM em células transfectadas e varia de 0,01-0,059 μM contra o HBV resistente à lamivudina (L180M, M204V). Reduções de 8 a 30 vezes na sensibilidade do entecavir foram observadas em cepas resistentes à lamivudina em estudos com células (Scott e Keating, 2009).

O entecavir selecionou uma substituição M184I na transcriptase reversa do HIV, com concentrações de μM em cultura celular, e variantes do HIV contendo a substituição M184V exibiram perda de sensibilidade ao entecavir. Em pacientes, o entecavir reduziu o RNA do HIV-1 em três pessoas com HIV-1 coinfectadas pelo HBV e resultou em variantes do HIV-1 com a mutação M184V resistente à lamivudina em um indivíduo (McMahon e cols., 2007). A resistência à lamivudina e à telbivudina confere sensibilidade diminuída ao entecavir. Em pacientes com resistência pré-existente à lamivudina, a resistência ao entecavir ocorreu em 7% e 43% após 1 e 4 anos, respectivamente (Dienstag, 2009).

Absorção, distribuição e eliminação. Após múltiplas doses diárias que variaram entre 0,1-1,0 mg, a $C_{\text{máx}}$ e a área sob a curva de concentração-tempo (ASC) em estado de equilíbrio estável aumentaram em proporção à dose. O tempo para que concentrações máximas sejam atingidas é de 0,5-1,5 h. O estado de equilíbrio estável é alcançado após 6-10 dias após o início de administração diária. O comprimido e a solução oral podem ser intercambiáveis. A administração com alimentos reduz a $C_{\text{máx}}$ em 44-46% e a ASC em 18-20%; portanto, o entecavir deve ser administrado com o estômago vazio.

O entecavir é amplamente distribuído nos tecidos, e uma proporção de 13% liga-se a proteínas plasmáticas. É eliminado inalterado principalmente pelos rins. A depuração renal independe da dose e varia de 360-471 mL/min, sugerindo que o entecavir é submetido à filtração glomerular e secreção tubular final. O entecavir exibe eliminação bifásica, com meia-vida terminal de 128-149 h; o trifosfato ativo tem meia-vida de eliminação de 15 h. Reduções na dose são necessárias em pacientes com $\text{Cl}_{\text{Cr}} < 50 \text{ mL/min}$, em geral por prolongamento do intervalo entre doses (Scott e Keating, 2009).

Efeitos adversos. Exacerbações agudas graves de hepatite B têm sido relatadas em pacientes que interromperam a terapia anti-HBV, incluindo entecavir. A função hepática deve ser monitorada rigorosamente com acompanhamento clínico e laboratorial por no mínimo vários meses em pacientes que descontinuaram a terapia anti-HBV. Há um potencial para o desenvolvimento de resistência a inibidores

nucleosídicos da transcriptase reversa em coinfeção HBV/HIV especialmente se a infecção pelo HIV não está sendo tratada. Acidose láctica e hepatomegalia intensa com esteatose, incluindo casos fatais, foram relatadas, sobretudo em mulheres que usam alguns análogos nucleosídicos antirretrovirais (Capítulo 59) à exceção do entecavir. Outras reações adversas comuns incluem cefaleia, fadiga, tontura e náusea (Scott e Keating, 2009).

Usos terapêuticos. O entecavir é indicado para o tratamento de infecção crônica pelo HBV em adultos com replicação viral ativa e evidência de elevações persistentes nas aminotransferases séricas ou doença histologicamente ativa.

A dose recomendada para adultos virgens de tratamento com nucleosídeos (> 16 anos de idade) é de 0,5 mg 1 vez/dia. Em pacientes com resistência à lamivudina e à telbivudina, a dose é de 1 mg 1 vez/dia. O entecavir é superior à lamivudina no grau de supressão e está associado a uma queda mais frequente no DNA do HBV até níveis indetectáveis (Dienstag, 2009). A durabilidade das respostas ao HBeAg é comparável à de outros agentes orais. O entecavir é passível de resistência não significativa ($\leq 1\%$) por até quatro anos e é ativo contra o HBV resistente ao adefovir.

Lamivudina

Química e atividade antiviral. A lamivudina, o (–)-enantiômero de 2',3'-dideoxi-3'-tiacitidina, é um análogo nucleosídico que inibe a transcriptase reversa do HIV e a DNA-polimerase do HBV (Figura 58-6). Seu uso como agente antirretroviral é discutido no Capítulo 59. A lamivudina inibe 50% da replicação do HBV *in vitro* em concentrações de 4-7 ng/mL com citotoxicidade celular não significativa. Enzimas celulares convertem a lamivudina no trifosfato, que inibe competitivamente a DNA-polimerase do HBV e causa término da cadeia.

Mecanismos de ação e resistência. O trifosfato de lamivudina é um potente inibidor da DNA-polimerase/transcriptase reversa do HBV; a meia-vida intracelular do trifosfato é, em média, de 17-19 h em células infectadas pelo HBV, o que torna possível a administração somente uma vez ao dia.

A lamivudina oral é ativa em modelos animais de infecção por hepadnavírus. A lamivudina exibe atividade antiviral aumentada em combinação com adefovir ou penciclovir contra hepadnavírus. Mutações puntiformes na porção *YMDD* da DNA-polimerase do HBV resultam em uma redução de 40-104 vezes na sensibilidade *in vitro* (Ono e cols., 2001). Resistência à lamivudina confere resistência cruzada a agentes relacionados como entricitabina e o agente em pesquisa clevudina e costuma estar associada a uma mutação adicional não *YMDD* que confere resistência cruzada ao fanciclovir. O HBV resistente à lamivudina conserva sensibilidade ao adefovir, ao tenofovir e parcialmente ao entecavir (Ono e cols., 2001). Vírus que mantêm mutações *YMDD* têm menos capacidade de replicação *in vitro* do que o HBV do tipo selvagem. Entretanto, resistência à lamivudina está associada a níveis elevados de DNA do HBV, probabilidade diminuída de perda do HBeAg ou soroconversão, exacerbações da hepatite e fibrose progressiva e perda de tecido em receptores de transplante (Dienstag e cols., 2003; Lai e cols., 2002).

Absorção, distribuição e eliminação. As propriedades farmacocinéticas da lamivudina são descritas em detalhes no Capítulo 59. Em crianças infectadas pelo HBV, doses de 3 mg/kg/dia proporcionam exposição plasmática e níveis plasmáticos mais baixos comparáveis àqueles de adultos que recebem 100 mg diários (Sokal e cols., 2000). Reduções das doses são indicadas em casos de insuficiência renal moderada (depuração de creatinina < 50 mL/min). A trimetoprima reduz a depuração renal da lamivudina.

Efeitos adversos. Nas doses usadas para infecção crônica pelo HBV, a lamivudina em geral foi bem tolerada. Elevações dos níveis de aminotransferases após terapia ocorrem com maior frequência em indivíduos que fazem uso de lamivudina e elevações exacerbadas pós-tratamento (> 500 UI/mL) são observadas em ~ 15% dos pacientes subsequentemente a interrupção.

Usos terapêuticos. A lamivudina está aprovada para o tratamento de hepatite crônica pelo HBV em adultos e crianças.

Em adultos, doses de 100 mg/dia durante um ano causam supressão dos níveis de DNA do HBV, normalização das taxas de aminotransferase em ≥ 41% dos pacientes e reduções na inflamação hepática em > 50% dos pacientes (Dienstag e cols., 1999; Lai e cols., 2002). Soroconversão com anticorpo contra o HBeAg ocorre em < 20% dos receptores em um ano. Em crianças de 2-17 anos de idade, a lamivudina (3 mg/kg/dia até um máximo de 100 mg/dia durante um ano) está associada a normalização dos níveis de aminotransferase em aproximadamente metade e soroconversão anti-HBe em cerca de um quinto dos casos (Jonas e cols., 2002). Naqueles em que não há aparecimento de variantes resistentes, a terapia prolongada está associada a supressão persistente do DNA do HBV, melhora histológica contínua e aumento da proporção de pacientes que desenvolvem resposta virológica (perda de HBeAg e DNA do HBV indetectável). Terapia prolongada proporciona aproximadamente metade do risco de progressão clínica e desenvolvimento de carcinoma hepatocelular em pacientes com fibrose avançada ou cirrose (Liaw e cols., 2004). Entretanto, a frequência de variantes resistentes à lamivudina aumenta progressivamente à medida que a administração do fármaco é continuada, atingindo 67% após quatro anos de tratamento (Liaw e cols., 2004). O risco do desenvolvimento de resistência é mais elevado após transplante e em pacientes coinfectados por HIV/HBV.

O uso combinado de IFN ou pegIFN α -2A com lamivudina não melhorou as respostas em pacientes persistentemente HBeAg-positivos. A adição de lamivudina à pegIFN α -2A durante um ano de terapia não melhorou as taxas de resposta pós-tratamento em pacientes HBeAg-negativos (Marcellin e cols., 2004). Em infecções concomitantes por HIV e HBV, doses mais elevadas de lamivudina estão associadas a efeitos antivirais e raramente a soroconversão anti-HBe. A administração de lamivudina antes e depois de transplante de fígado pode suprimir a infecção por HBV recidivante.

Telbivudina

Química e atividade antiviral. A telbivudina (Figura 58-6) é um análogo nucleosídico sintético da timidina com atividade contra a DNA-polimerase do HBV.

Mecanismos de ação e resistência. A telbivudina é fosforilada por cinases celulares na forma trifosfato ativa, que tem meia-vida de 14 h. O 5'-trifosfato de telbivudina inibe a DNA-polimerase (transcriptase reversa) do HBV

por competição com o substrato natural, 5'-trifosfato de timidina. A incorporação do 5'-trifosfato de telbivudina no DNA viral causa término da cadeia. O 5'-trifosfato de telbivudina em concentrações de até 100 μ M não inibe as DNA-polimerases α , β e γ celulares humanas.

Em estudos com células, cepas de HBV resistentes à lamivudina que expressam a substituição M204I ou a dupla substituição L180M/M204V tiveram a sensibilidade reduzida em ≥ 1.000 vezes. A telbivudina conserva atividade fenotípica do tipo selvagem contra a substituição isolada M204V associada a resistência à lamivudina. O HBV que codifica a mutação A181V para adefovir mostrou sensibilidade 3-5 vezes reduzida, mas a N236T permanece sensível. As substituições A181S e A181T conferiram reduções de 2,7-3,5 vezes na sensibilidade à telbivudina, respectivamente. A substituição A181T está associada à resposta clínica diminuída em pacientes com HBV tratados com adefovir e entecavir (Hadziyannis e Vassilopoulos, 2008).

Em um modelo de cultura celular, a CE_{50} para inibição da síntese de DNA viral pela telbivudina foi de 0,2 μ M. A atividade anti-HBV da telbivudina é aditiva com a do adefovir em cultura celular e não é antagonizada pelos análogos nucleosídicos do HIV-1 didanosina e estavudina (Hadziyannis e Vassilopoulos, 2008).

Absorção, distribuição e eliminação. Na dose de 600 mg 1 vez/dia, as concentrações máximas em estado de equilíbrio estável são de ~ 3,7 μ g/mL 2 h em média após a administração. O estado de equilíbrio estável é alcançado após ~ 5-7 dias de administração 1 vez/dia com acumulação de ~ 1,5 vezes. A ligação a proteínas *in vitro* é baixa (3,3%) e a telbivudina é amplamente distribuída nos tecidos. As concentrações de telbivudina declinam bioexponencialmente com uma meia-vida de eliminação de 40-49 h. O fármaco é eliminado inalterado na urina. Pacientes com disfunção renal moderada a grave e aqueles que são submetidos à diálise requerem ajustes da dose.

Efeitos adversos. A telbivudina é geralmente bem tolerada e segura. Os eventos adversos mais comuns que resultam na descontinuação da telbivudina incluíram aumento da creatinínase, náuseas, diarreia, fadiga, mialgia e miopatia. Elevações na atividade da creatinínase, principalmente de graus 3 a 4 assintomático, foram mais comuns em pacientes tratados com telbivudina após dois anos de terapia do que com lamivudina.

Usos terapêuticos. Semelhantemente a outros agentes anti-HBV orais, a telbivudina é indicada para o tratamento de infecção crônica pelo HBV em pacientes adultos com evidência de replicação viral e evidência de elevações persistentes nas aminotransferases séricas (ALT ou AST) ou doença histologicamente ativa.

A dose recomendada é de 600 mg VO 1 vez/dia sem necessidade de alimento. Uma solução oral também está disponível. Essa dose é fundamentada em análises farmacodinâmicas que mostram uma relação entre a dose de telbivudina e alterações no DNA do HBV a partir de um padrão básico de quatro semanas (Lai e cols., 2004). A dose que produz o efeito máximo foi estabelecida entre 400 e 800 mg/dia. O fármaco não foi estudado em pacientes com infecção concomitante por HBV/HIV. A resistência à telbivudina é substancial (25%) após dois anos de tratamento e mais elevada do que a resistência a outros agentes anti-HBV orais (Dienstag, 2009; Hadziyannis e Vassilopoulos, 2008). Resistência cruzada e resistência que surge com o tratamento têm limitado o uso de telbivudina em pacientes com infecção crônica pelo HBV em comparação com agentes alternativos.

Tenofovir

O tenofovir é um análogo nucleotídico com atividade tanto contra o HIV-1 quanto ao HBV (Figura 58-6). É administrado por via oral como o pró-fármaco disoproxila. *A química, as propriedades farmacocinéticas, os efeitos adversos, as precauções e as interações* referentes a este fármaco são descritos em mais detalhes no Capítulo 59.

Em culturas celulares *in vitro*, a CE_{50} para o tenofovir contra o HBV variaram de 0,14-1,5 μ M, com concentrações de citotoxicidade > 100 μ M. Nenhuma atividade antagonista foi observada quando em combinação com outros agentes anti-HBV orais. Em estudos com células, HBV mutante (V173L, L180M e M204I/V) associado à resistência à lamivudina e à telbivudina exibiu sensibilidade ao tenofovir de 0,7-3,4 vezes a do vírus do tipo selvagem. Em termos gerais, o tenofovir teve um perfil de resistência favorável e foi eficaz no tratamento do HBV resistente à lamivudina (Dienstag, 2009).

Usos terapêuticos. O tenofovir está aprovado para tratamento de infecção pelo HBV em adultos na dose de 300 mg 1 vez/dia sem necessidade de alimento. Em pacientes HBeAg-negativos, o tenofovir reduziu o DNA do HBV para < 400 cópias/mL em 93% dos indivíduos em um período de 48 semanas, em comparação com 63% no caso do adefovir. Resistência ao tenofovir não foi evidente em 48 semanas de tratamento. Em virtude da segurança, da eficácia e do perfil de resistência do tenofovir, ele provavelmente substituirá o uso do adefovir, em sua maioria, para o tratamento de infecção crônica pelo HBV.

A dose de tenofovir deve ser ajustada em casos de comprometimento da função renal: para Cl_{cr} de 30-49 mL/min, 300 mg a cada 48 h; 10-29 mL/min, 300 mg a cada 72-96 h. Em pacientes submetidos a hemodiálise, a dose é de 300 mg a cada 7 dias ou 12 h após o procedimento.

Clevudina

A clevudina é um análogo nucleosídico com potente atividade contra o HBV. O fármaco oral está aprovado para uso na Coreia do Sul e nas Filipinas. Entretanto, o fármaco causou miopatia em grandes estudos clínicos de Fase 3, lançando dúvida sobre sua futura aprovação nos EUA.

OUTROS AGENTES

Imiquimode

O *imiquimode* [1-(2-metilpropil)-1H-imidazol[4,5-c]quinolino-4-amina] é um novo agente imunomodulador eficaz no tratamento tópico do condiloma acuminado, do molusco contagioso e de algumas outras afecções dermatológicas associadas a infecções por vírus de DNA (Skinner, 2003). O fármaco carece de efeitos antivirais ou antiproliferativos diretos *in vitro*, porém induz as citocinas e as quimiocinas com efeitos antivirais e imunomoduladores.

O imiquimode exibe atividade antiviral em modelos animais após administração sistêmica ou tópica. Quando aplicado topicamente na forma de creme a 5% em verrugas genitais em seres humanos, o fármaco induz respostas locais das IFN- α , - β e - γ e da

TNF α e produz reduções da carga viral e do tamanho das verrugas. Quando aplicado topicamente (3 vezes/semana durante um período de até 16 semanas), o creme de imiquimode está associado a uma regressão completa das verrugas genitais e perianais em ~ 50% dos pacientes, com taxa de resposta maior nas mulheres do que nos homens (Skinner, 2003; Wiley e cols., 2002). O tempo mediano para regressão é de 8-10 semanas, e recidivas são comuns. A aplicação está associada a eritema local em ~ 20% dos pacientes, a escoriação/depuração em 18-26%, a prurido em 10-20%, a queimação em 5-12% e, com menos frequência, a erosões e ulcerações.

BIBLIOGRAFIA

- Alberti A, Boccatto S, Vario A, Benvegno L. Therapy of acute hepatitis C. *Hepatology*, **2002**, 36:S195-S200.
- Bacon TH, Levin MJ, Leary JJ, et al. Herpes simplex virus resistance to acyclovir and penciclovir after two decades of antiviral therapy. *Clin Microbiol Rev*, **2003**, 16:114-128.
- Baron S, Coppenhaver DH, Dianzani F, et al. Introduction to the interferon system. In: *Interferons: Principles and Medical Applications*. (Baron S, Dianzani F, Stanton GJ, et al., eds.), University of Texas Medical Branch Dept. of Microbiology, Galveston, TX, **1992**, pp. 1-15.
- Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, et al. Safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients co-infected with HIV-1 and lamivudine-resistant hepatitis B virus: An open-label pilot study. *Lancet*, **2001**, 358:718-723.
- Biron C. Interferons alpha and beta as immune regulators: A new look. *Immunity*, **2001**, 14:661-664.
- Bocci, V. Physicochemical and biologic properties of interferons and their potential uses in drug delivery systems. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*, **1992**, 9:91-133.
- Boike S, Pue M, Audet P, et al. Pharmacokinetics of famciclovir in subjects with chronic hepatic disease. *J Clin Pharmacol*, **1994**, 34:1199-1207.
- Brosgrat C, Louis T, Hillman D, et al. A randomized, placebo-controlled trial of the safety and efficacy of oral ganciclovir for prophylaxis of cytomegalovirus disease in HIV-infected individuals. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *AIDS*, **1998**, 12:269-277.
- Brown F, Banken L, Saywell K, Arum I. Pharmacokinetics of valganciclovir and ganciclovir following multiple oral dosages of valganciclovir in HIV and CMV-seropositive volunteers. *Clin Pharmacokinet*, **1999**, 37:167-176.
- Bruno R, Sacchi P, Ciappina V, et al. Viral dynamics and pharmacokinetics of peginterferon alpha-2a and peginterferon alpha-2b in naïve patients with chronic hepatitis C: A randomized, controlled study. *Antiviral Ther*, **2004**, 9:491-497.
- Centers for Disease Control and Prevention. Emergency use authorization of Tamiflu. Available from: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/eua/tamiflu.htm>. Accessed January 4, **2010**.
- Chilukuri S, Rosen T. Management of acyclovir-resistant herpes simplex virus. *Dermatol Clin*, **2003**, 21:311-320.
- Chrisp P, Clissold SP. Foscarnet: A review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use in immunocompromised patients with cytomegalovirus retinitis. *Drugs*, **1991**, 41:104-129.
- Colin J, Hoh H, Easty D, et al. Ganciclovir ophthalmic gel (Virgan: 0.15%) in the treatment of herpes simplex keratitis. *Cornea*, **1997**, 16:393-399.
- Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics, *Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases*. American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL, **2003**.

- Cooksley W, Piratvisuth T, Lee S, *et al.* Peginterferon alpha2a (40 kDa): An advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat*, **2003**, *10*: 298–305.
- Corey L, Wald A. Maternal and neonatal herpes simplex virus infections. *N Engl J Med*, **2009**, *361*:1376–1385.
- Corey L, Wald A, Patel R, *et al.* Once-daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. *N Engl J Med*, **2004**, *350*:11–20.
- Coverdale S, Khan M, Byth K, *et al.* Effects of interferon treatment response on liver complications of chronic hepatitis C: 9year followup study. *Am J Gastroenterol*, **2004**, *99*:636–644.
- Cundy K. Clinical pharmacokinetics of the antiviral nucleotide analogues cidofovir and adefovir. *Clin Pharmacokinet*, **1999**, *36*:127–143.
- Curran N, Noble S. Valganciclovir. *Drugs*, **2001**, *61*:1145–1150.
- De Clercq E. Clinical potential of the acyclic nucleoside phosphonates cidofovir, adefovir, and tenofovir in treatment of DNA virus and retrovirus infections. *Clin Microbiol Rev*, **2003**, *16*:569–596.
- Delaney W, Yang H, Miller M, *et al.* Combinations of adefovir with nucleoside analogs produce additive antiviral effects against hepatitis B virus *in vitro*. *Antimicrob Agents Chemother*, **2004**, *48*:3702–3710.
- Dienstag JL. Benefits and risks of nucleoside analog therapy for hepatitis B. *Hepatology*, **2009**, *49*:S112–S121.
- Dienstag J, Goldin R, Heathcote E, *et al.* Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology*, **2003**, *124*:105–117.
- Dienstag J, Schiff E, Wright T, *et al.* Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med*, **1999**, *341*:1256–1263.
- Eiland LS, Eiland EH. Zanamivir for the prevention of influenza in adults and children age 5 years and older. *Ther Clin Risk Manag*, **2007**, *3*:461–465.
- Elion GB. History, mechanism of action, spectrum and selectivity of nucleoside analogs. In: *Antiviral Chemotherapy: New Directions for Clinical Application and Research* (Mills J, Corey L, eds.), Elsevier, New York, **1986**, pp. 118–137.
- Elish D, Singh F, Weinberg JM. Therapeutic options for herpes labialis. II: Topical agents. *Cutis*, **2004**, *74*:35–40.
- Fried M, Shiffman M, Reddy K, *et al.* Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*, **2002**, *347*:975–982.
- Geary R, Henry S, Grillone L. Fomivirsen: Clinical pharmacology and potential drug interactions. *Clin Pharmacokinet*, **2002**, *41*:255–260.
- Ghosh S, Champlin RI, Englund J, *et al.* Respiratory syncytial virus upper respiratory tract illnesses in adult blood and marrow transplant recipients: Combination therapy with aerosolized ribavirin and intravenous immunoglobulin. *Bone Marrow Transplant*, **2000**, *25*:751–755.
- Gill KS, Wood MJ. The clinical pharmacokinetics of famciclovir. *Clin Pharmacokinet*, **1996**, *31*:1–8.
- Glue P. The clinical pharmacology of ribavirin. *Semin Liver Dis*, **1999**, *19*(suppl 1):17–24.
- Glue P, Fang J, Rouzier-Panis R, *et al.* Pegylated interferonalpha2b: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and preliminary efficacy data. Hepatitis C Intervention Therapy Group. *Clin Pharmacol Ther*, **2000**, *68*:556–567.
- Griffin S, Beales L, Clarke D, *et al.* The P7 protein of hepatitis C virus forms an ion channel that is blocked by the antiviral drug, amantadine. *FEBS Lett*, **2003**, *535*:34–38.
- Hadziyannis SJ, Manesis EK, Papakonstantinou A. Oral ganciclovir treatment in chronic hepatitis B virus infection: A pilot study. *J Hepatol*, **1999**, *31*:210–214.
- Hadziyannis S, Sette H, Morgan T, *et al.* Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: A randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med*, **2004**, *140*:346–355.
- Hadziyannis S, Tassopoulos N, Heathcote E, *et al.* Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, **2003**, *348*:800–807.
- Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Telbivudine in the treatment of chronic hepatitis B. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, **2008**, *2*:13–22.
- Hayden F. Perspectives on antiviral use during pandemic influenza. *Phil Trans Soc Lond*, **2001**, *356*:1877–1884.
- Hayden F, Belshe R, Villanueva C, *et al.* Management of influenza in households: A prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without post-exposure prophylaxis. *J Infect Dis*, **2004**, *189*:440–449.
- Heathcote J, Shiffman M, Cooksley G, *et al.* Peginterferon alfa2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med*, **2000**, *343*:1673–1680.
- Hitchcock M, Jaffe H, Martin J, Stagg R. Cidofovir, a new agent with potent anti-herpesvirus activity. *Antiviral Chem Chemother*, **1996**, *7*:115–127.
- Ho E, Lin D, Mendel D, Cihlar T. Cytotoxicity of antiviral nucleotides adefovir and cidofovir is induced by the expression of human renal organic anion transporter 1. *J Am Soc Nephrol*, **2000**, *11*:383–393.
- Hong Z, Cameron C. Pleiotropic mechanisms of ribavirin antiviral activities. *Prog Drug Res*, **2002**, *59*:41–69.
- Infectious Disease Community of Practice, American Society of Transplantation, Guidelines for the prevention and management of infectious complications of solid organ transplantation: Cytomegalovirus. *Am J Transplant*, **2004**, *4*(suppl 10): 51–58.
- Jonas M, Kelly D, Mizerski J, *et al.* Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, **2002**, *346*:1706–1713.
- Kaiser L, Keene O, Hammond J, *et al.* Impact of zanamivir on antibiotics use for respiratory events following acute influenza in adolescents and adults. *Arch Intern Med*, **2000**, *160*: 3234–3240.
- Kaiser L, Wat C, Mills T, *et al.* Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch Intern Med*, **2003**, *163*:1667–1672.
- Keating G, Curran M. Peginterferon-alpha-2a (40 kDa) plus ribavirin: A review of its use in the management of chronic hepatitis C. *Drugs*, **2003**, *63*:701–730.
- Keyser L, Karl M, Nafziger A, Bertino J Jr. Comparison of central nervous system adverse effects of amantadine and rimantadine used as sequential prophylaxis of influenza A in elderly nursing home patients. *Arch Intern Med*, **2000**, *160*: 1485–1488.
- Kimberlin D, Weller S, Whitley R, *et al.* Pharmacokinetics of oral valacyclovir and acyclovir in late pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, **1998**, *179*:846–851.
- Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, *et al.* Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatrics*, **2001**, *108*: 230–238.
- Kimberlin DW, Lin CY, Sanchez PJ, *et al.* Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: A randomized, controlled trial. *J Pediatr*, **2003**, *143*:16–25.
- Kimberlin D, Rouse D. Clinical practice: Genital herpes. *N Engl J Med*, **2004**, *350*:1970–1977.
- Kimberlin D, Acosta E, Sanchez P, *et al.* Oseltamivir pharmacokinetics (PK) in infants: Interim results from multicenter trial. Paper presented at: 47th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America (IDSA); Philadelphia, PA; **2009**.

- Lai C, Yuen M, Hui C, *et al.* Comparison of the efficacy of lamivudine and famciclovir in Asian patients with chronic hepatitis B: Results of 24 weeks of therapy. *J Med Virol*, **2002**, 67:334–338.
- Lai CL, Lim SG, Brown NA, *et al.* A dose-finding study of once-daily oral telbivudine in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*, **2004**, 40:719–726.
- Lau D, Everhart J, Kleiner D, *et al.* Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis B treated with interferon alfa. *Gastroenterology*, **1997**, 113:1660–1667.
- Liaw Y, Sung J, Chow W, *et al.* Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med*, **2004**, 351:1521–1531.
- Limaye A, Corey L, Koelle D, *et al.* Emergence of ganciclovir-resistant cytomegalovirus disease among recipients of solid-organ transplants. *Lancet*, **2000**, 356:645–649.
- Ljungman P, Ribaud P, Eyrieh M, *et al.* Cidofovir for adenovirus infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A survey by the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*, **2003**, 31:481–486.
- Loutfy MR, Blatt LM, Siminovich KA, *et al.* Interferon alfacon-1 plus corticosteroids in severe acute respiratory syndrome: A preliminary study. *JAMA*, **2003**, 290:3222–3228.
- Lowance D, Neumayer H, Legendre CM, *et al.* Valacyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. *N Engl J Med*, **1999**, 340:1462–1470.
- Marcellin P, Chang TT, Lim SG, *et al.* Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen–positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, **2003**, 348:808–816.
- Marcellin P, Lau GK, Bonino F. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, **2004**, 351:1206–1217.
- Mardani M, Jahromi MK, Naieni KH, Zeinali M. The efficacy of oral ribavirin in the treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Iran. *Clin Infect Dis*, **2003**, 36:1613–1618.
- McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, *et al.* Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*, **2009**, 360:1827–1838.
- McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, *et al.* Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med*, **2009**, 361:580–593.
- McMahon MA, Jilek BL, Brennan TP, *et al.* The HBV drug entecavir—effects on HIV-1 replication and resistance. *N Engl J Med*, **2007**, 356:2614–2621.
- Moscona A. Global transmission of oseltamivir-resistant influenza. *N Engl J Med*, **2009**, 360:953–956.
- Noble S, Faulds D. Ganciclovir: An update of its use in the prevention of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Drugs*, **1998**, 56:115–146.
- Ono SK, Kato N, Shiratori Y, *et al.* The polymerase L528M mutation cooperates with nucleotide binding-site mutations, increasing hepatitis B virus replication and drug resistance. *J Clin Invest*, **2001**, 107:449–455.
- Peters MG, Hann H, Martin P, *et al.* Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, **2004**, 126: 91–101.
- Poynard T, McHutchison J, Manns M, *et al.* Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, **2002**, 122:1303–1313.
- Prusoff WH. Idoxuridine or how it all began. In: *Clinical Use of Antiviral Drugs*. (DeClercq, E, ed.), Martinus Nijhoff, Boston, **1988**, pp. 15–24.
- Raborn GW, Martel AY, Lassonde M, *et al.* Effective treatment of herpes simplex labialis with penciclovir cream: Combined results of two trials. *J Am Dent Assoc*, **2002**, 133:303–309.
- Ratanajamit C, Vinther S, Jepsen P, *et al.* Adverse pregnancy outcome in women exposed to acyclovir during pregnancy: A population-based observational study. *Scand J Infect Dis*, **2003**, 35:255–259.
- Reddy KR, Nelson DR, Zeuzem S. Ribavirin: Current role in the optimal clinical management of chronic hepatitis C. *J Hepatol*, **2009**, 50:402–411.
- Reusser P, Einsele H, Lee J, *et al.* Randomized multicenter trial of foscarnet versus ganciclovir for preemptive therapy of cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*, **2002**, 99:1159–1164.
- Sacks SL, Wilson B. Famciclovir/penciclovir. *Adv Exp Med Biol*, **1999**, 458:135–147.
- Samuel CE. Antiviral actions of interferons. *Clin Microbiol Rev*, **2001**, 14:778–809.
- Schirmer P, Holodniy M. Oseltamivir for treatment and prophylaxis of influenza infection. *Expert Opin Drug Saf*, **2009**, 8:357–371.
- Schmidt AC. Antiviral therapy for influenza: A clinical and economic comparative review. *Drugs*, **2004**, 64:2031–2046.
- Schreiber A, Härter G, Schubert A, *et al.* Antiviral treatment of cytomegalovirus infection and resistant strains. *Expert Opin Pharmacother*, **2009**, 10:191–209.
- Scott LJ, Keating GM. Entecavir: A review of its use in chronic hepatitis B. *Drugs*, **2009**, 69:1003–1033.
- Seeff LB, Hoofnagle JH. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement: Management of hepatitis C. *Hepatology*, **2002**, 36(5 suppl 1):S1–S2. Skinner RB Jr. Imiquimod. *Dermatol Clin*, **2003**, 21:291–300. Sokal EM, Conjeevaram HS, Roberts EA, *et al.* Interferon alfa therapy for chronic hepatitis B in children: A multinational randomized, controlled trial. *Gastroenterology*, **1998**, 114: 988–995.
- Sokal EM, Roberts EA, Mieli-Vergani G, *et al.* Dose ranging study of the pharmacokinetics, safety, and preliminary efficacy of lamivudine in children and adolescents with chronic hepatitis B. *Antimicrob Agents Chemother*, **2000**, 44: 590–597.
- Spruance SL, Nett R, Marbury T, *et al.* Acyclovir cream for treatment of herpes simplex labialis: Results of two randomized, doubleblind, vehicle-controlled, multicenter clinical trials. *Antimicrob Agents Chemother*, **2002**, 46:2238–2243.
- Steer CB, Szer J, Sasadeusz J, *et al.* Varicella-zoster infection after allogeneic bone marrow transplantation: Incidence, risk factors and prevention with low-dose aciclovir and ganciclovir. *Bone Marrow Transplant*, **2000**, 25:657–664.
- Steingrimsdottir H, Gruber A, Palm C, *et al.* Bioavailability of aciclovir after oral administration of acyclovir and its prodrug valaciclovir to patients with leukopenia after chemotherapy. *Antimicrob Agents Chemother*, **2000**, 44:207–209.
- Studies of Ocular Complications of AIDS (SOCA) Research Group, in Collaboration with the AIDS Clinical Trials Group. Mortality in patients with the acquired immunodeficiency syndrome treated with either foscarnet or ganciclovir for cytomegalovirus retinitis (published erratum appears in *N Engl J Med*, **1992**, 326:1172). *N Engl J Med*, **1996**, 326: 213–220.
- Tam RC, Lau JY, Hong Z. Mechanisms of action of ribavirin in antiviral therapies. *Antiviral Chem Chemother*, **2002**, 12: 261–272.
- Tyring S, Engst R, Corriveau C. Famciclovir for ophthalmic zoster: A randomised acyclovir controlled study. *Br J Ophthalmol*, **2001**, 85:576–581.
- Tyring SK, Beutner K, Tucker BA, *et al.* Antiviral therapy for herpes zoster. *Arch Fam Med*, **2000**, 9:863–869.
- Vats A, Shapiro R, Singh R, *et al.* Quantitative viral load monitoring and cidofovir therapy for the management of BK virus-associated nephropathy in children and adults. *Transplantation*, **2003**, 75:105–112.

Vitravene Study Group. Randomized dose-comparison studies of intravitreal foscarnet for treatment of cytomegalovirus retinitis that has reactivated or is persistently active despite other therapies in patients with AIDS. *Am J Ophthalmol*, **2002**, *133*:475–483.

Wagstaff AJ, Faulds D, Goa KL. Acyclovir: A reappraisal of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs*, **1994**, *47*:153–205.

Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger K, *et al.* Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J*, **2001**, *20*:127–133.

Wiley DJ, Douglas J, Beutner K, *et al.* External genital warts: Diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Infect Dis*, **2002**, *35*:S210–S224.

Winston DJ, Yeager AM, Chandrasekar PH, *et al.* Randomized comparison of oral valacyclovir and intravenous ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis*, **2003**, *36*:749–758.

Young KC, Lindsay KL, Lee KJ. Identification of a ribavirin resistant NS5B mutation of hepatitis C virus during ribavirin monotherapy. *Hepatology*, **2003**, *38*:869–878.

I. Visão geral da infecção pelo HIV e seu tratamento

Existem atualmente milhões de pessoas em uso de terapia crônica antirretroviral de combinação para suprimir a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), incluindo > 3 milhões na África Subsaariana isoladamente. Isto é fato um feito surpreendente para uma doença que foi uniformemente fatal e com poucas opções de tratamento até duas décadas atrás. A terapia de combinação antirretroviral prolonga a vida e impede a progressão da doença causada pelo HIV. A farmacoterapia da infecção pelo HIV constitui uma área em rápida expansão. Em 2009, havia 24 agentes antirretrovirais disponíveis nos EUA. Como o padrão mínimo para o tratamento dessa infecção consiste em combinações de três fármacos, os agentes atualmente disponíveis permitem a elaboração de milhares de esquemas possíveis. O tratamento a longo prazo de um paciente submetido à terapia antirretroviral pode ser desanimador, mesmo para o médico experiente. Para desenvolver uma abordagem racional quanto à terapia, é fundamental conhecer as características essenciais da fisiopatologia dessa doença e os mecanismos pelos quais os agentes quimioterápicos são capazes de afetar o vírus e o hospedeiro. *As características exclusivas dessa classe de fármacos consistem na administração ininterrupta desses agentes durante toda a vida do indivíduo, para controlar a replicação do vírus, bem como na possibilidade do rápido aparecimento de resistência permanente a esses fármacos, se não forem utilizados de modo apropriado.*

O impacto dessa epidemia sobre a saúde pública tem atingido cada vez mais as regiões com menos condições de oferecer tratamento. Como a terapia de combinação antirretroviral tem a capacidade de melhorar a qualidade da saúde humana e proporcionar expectativas de vida quase normal (Lee e cols., 2001), há um forte ímpeto de fornecer tais fármacos a tantos indivíduos infectados quanto possível. Por intermédio de uma combinação de ajuda externa cada vez maior, acesso a antirretrovirais

genéricos e concordância por parte de companhias farmacêuticas em permitir violação da lei de propriedade intelectual para esta classe de fármacos, o tratamento para o HIV é atualmente uma possibilidade para muitas pessoas no mundo. Como o número de opções de tratamento eficaz é grande, a ênfase é transferida da eficácia para a conveniência, tolerabilidade e segurança por período prolongado. Um resultado foi o desenvolvimento de combinações de fármacos com dose fixada em um único comprimido que pode ser ingerido por via oral 1 ou 2 vezes/dia. Visto que o tratamento é estendido por anos, senão décadas, o potencial de efeitos adversos de cada fármaco adquire importância cada vez maior.

PATOGÊNESE DA DOENÇA RELACIONADA COM O HIV

Os vírus da imunodeficiência humana (HIV) são lentivírus — uma família de retrovírus de mamíferos que estabelecem infecções persistentes crônicas, com instalação gradual dos sintomas clínicos. Ao contrário dos herpesvírus, a replicação do vírus é constante após a infecção e, embora algumas células infectadas possam abrigar vírus que não estão em fase de replicação durante anos, na ausência de tratamento, em geral, não existe um verdadeiro período de latência viral após infecção (Greene e Peterlin, 2002). Seres humanos e primatas não humanos constituem os únicos hospedeiros naturais desses vírus.

Existem duas grandes famílias de HIV. A maioria das epidemias envolve o HIV-1. O HIV-2 é um vírus mais estreitamente relacionado com o vírus da imunodeficiência de símios (SIV), cuja distribuição concentra-se na África Ocidental. O HIV-1 é geneticamente distinto, com pelo menos cinco subfamílias distintas ou ramos. O HIV-1 e o HIV-2 apresentam sensibilidade *in vitro* semelhante à maioria dos agentes antirretrovirais, embora os inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa (INNTs) sejam específicos para o HIV-1 e careçam de atividade contra o HIV-2. Quanto aos isolados do HIV-1, o ramo por si só não parece ter um efeito importante sobre a sensibilidade a fármacos.

Estrutura do vírus. O HIV é um retrovírus típico com pequeno genoma de RNA de 9.300 pares de bases. O vírus contém duas cópias do genoma dentro de um nucleocapsídeo, circundado por uma dupla camada lipídica ou envelope, que deriva da membrana plasmática da célula hospedeira (Figura 59-1). O genoma viral codifica três fases de leitura aberta principais: o *gag* codifica uma poliproteína processada para liberar as principais proteínas estruturais do vírus; o *pol* superpõe-se ao *gag* e codifica três atividades enzimáticas importantes — uma DNA polimerase RNA-dependente ou transcriptase reversa com atividade de RNAase, uma protease e a integrase viral; e o *env* codifica a grande proteína transmembrana do envelope, responsável pela fixação à célula e pela entrada do vírus. Vários genes pequenos codificam proteínas reguladoras que aumentam a produção de virions ou combatem as defesas do hospedeiro, incluindo *tat*, *rev*, *nef* e *vpr* (Greene e Peterlin, 2002).

Ciclo de vida do vírus. O tropismo do HIV é controlado pela proteína do envelope gp160 (*env*) (Figura 59-1). O principal alvo de ligação da *env* é o receptor de CD4 presente nos linfócitos e nos macrófagos, embora a entrada do HIV na célula também exija a sua ligação a um coreceptor, geralmente o receptor de quimiocina CCR5 ou CXCR4 (Greene e Peterlin, 2002). O CCR5 é encontrado em células da linhagem dos macrófagos. A maioria dos indivíduos infectados abriga predominantemente o vírus com tropismo CCR5; o HIV com esse tropismo é responsável por quase todas as infecções adquiridas

naturalmente. Uma mudança na utilização do CCR5 para o CXCR4 está associada ao progresso da doença, e a afinidade do HIV-1 pelo CXCR4 permite a infecção da linhagem dos linfócitos T (Berger e cols., 1999). A mudança fenotípica do CCR5 para o CXCR4 anuncia a perda acelerada das células T auxiliares CD4⁺ e o risco aumentado de imunossupressão. Ainda não se sabe se a mudança de coreceptor representa uma causa ou uma consequência de progresso da doença, mas é possível desenvolver Aids clínica sem essa mudança.

O domínio gp41 da *env* controla a fusão da dupla camada lipídica do vírus com a da célula hospedeira. Após a fusão, o RNA viral completo penetra no citoplasma, onde sofre replicação, produzindo um duplex RNA-DNA de vida curta; o RNA original é degradado pela RNase H para permitir a produção de uma cópia de DNA do vírus de filamento duplo e comprimento total (Figura 59-1). Como a transcriptase reversa do HIV está sujeita a erro e carece de uma função de revisão, as mutações são muito frequentes, e estima-se que ocorrem em cerca de três bases em cada replicação completa (9.300 pares de bases) (Coffin, 1995). O DNA viral é transportado até o núcleo, onde é integrado em um cromossomo do hospedeiro pela integrase viral, em uma localização randômica ou quase randômica (Greene e Peterlin, 2002).

Após a sua integração, o vírus pode permanecer em um estado quiescente, sem produção de RNA ou proteína, porém sofrendo replicação com a divisão da célula. Quando uma célula infectada pelo vírus é ativada, ocorre produção de RNA e proteínas virais. As proteínas

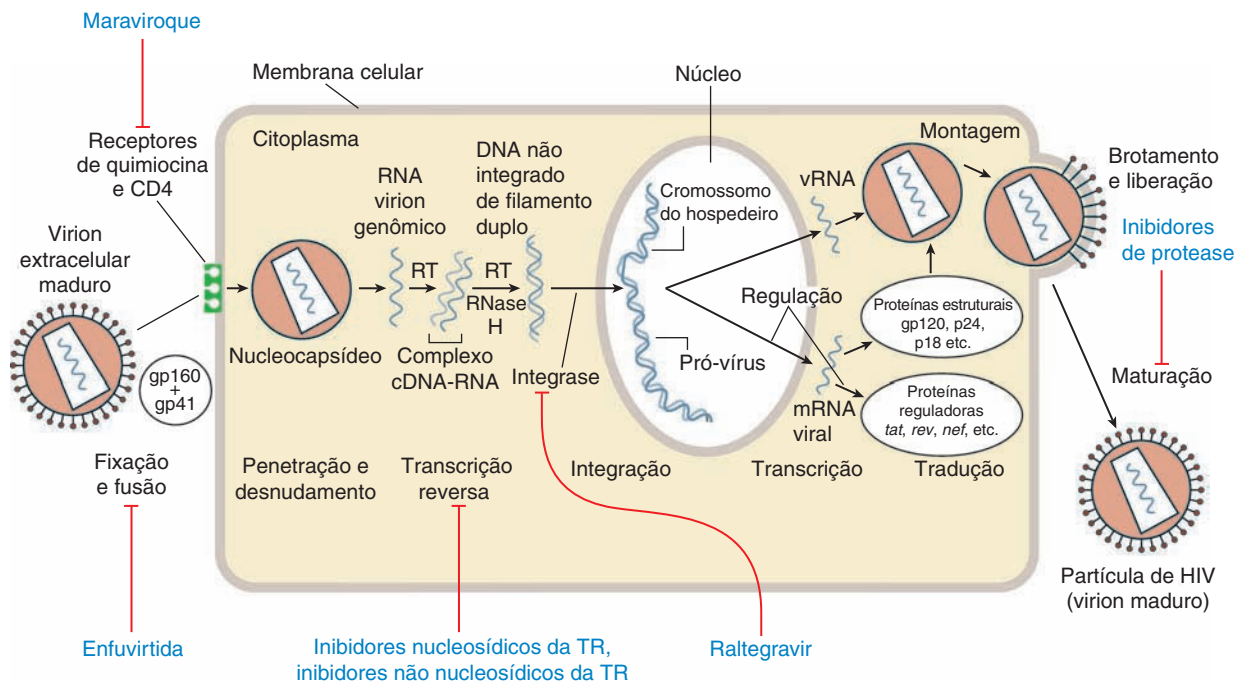


Figura 59-1 Ciclo de replicação do HIV-1, mostrando os locais de ação dos agentes antirretrovirais disponíveis. Os agentes antirretrovirais disponíveis estão indicados em azul. Legenda: TR, transcriptase reversa; cDNA, DNA complementar; mRNA, RNA mensageiro; RNase H, ribonuclease H; gp120 + gp41, domínios extracelular e intracelular, respectivamente, da glicoproteína do envelope. (Adaptada de Hirsch e D'Aquila, 1993.)

estruturais organizam-se em torno do RNA genômico completo, formando um nucleocapsídeo (Figura 59-1). As proteínas do envelope e outras proteínas estruturais organizam-se na superfície da célula, concentradas em balsas lipídicas ricas em colesterol. Os cernes de nucleocapsídeo deslocam-se até esses locais e sofrem brotamento através da membrana celular, criando novas partículas de HIV com envelope, que contém dois genomas de RNA de filamento simples. A transcriptase reversa é incorporada nessas partículas virais, de modo que a replicação pode começar imediatamente após a entrada do vírus em uma nova célula (Greene e Peterlin, 2002).

Como o vírus provoca a doença. Acredita-se que a aquisição sexual do HIV seja mediada por uma ou, no máximo, por algumas partículas virais infecciosas. Pouco depois da infecção, ocorre um rápido surto de replicação, que atinge o seu nível máximo em 2-4 semanas, com infecção de $\geq 10^9$ células. Esse pico está associado a um declínio transitório no número de linfócitos T (auxiliares) $CD4^+$ periféricos. Em consequência das novas respostas imunes do hospedeiro e da depleção de células alvo, o número de virions infecciosos, indicado pela concentração plasmática de RNA do HIV (também conhecida como *carga viral*), declina até um estado de quase equilíbrio dinâmico. Esse nível de atividade viral tem sido denominado *ponto de ajuste* e reflete a interação entre a imunidade do hospedeiro e a patogenicidade do vírus infectante (Coffin, 1995). Os vírus derivam, em sua maioria, de células $CD4^+$, que se renovam com meia-vida de 2,2 dias (Perelson e cols., 1996). Por isso, no indivíduo com infecção média, são produzidos vários bilhões de partículas virais infecciosas em intervalos de poucos dias.

Por fim, a contagem de linfócitos T $CD4^+$ do hospedeiro começa a sofrer um declínio constante, acompanhado de elevação nas concentrações plasmáticas de RNA do HIV. Quando a contagem periférica de células $CD4$ cai abaixo de 200 células/mm³, existe um risco cada vez maior de doenças oportunistas e, finalmente, de morte. A aquisição sexual do HIV-1 com tropismo CCR5 está associada a um período mediano de Aids clínica de 8-10 anos. Alguns pacientes, designados como *indivíduos sem progressão a longo prazo*, podem abrigar o HIV por mais de duas décadas, sem sofrer nenhum declínio significativo na contagem periférica de células $CD4$ ou imunossupressão clínica. Essa característica pode refletir uma combinação de imunogenética e respostas imunes favoráveis do hospedeiro (Fauci, 1996).

Uma importante questão relativa ao tratamento é estabelecer se a doença causada pelo HIV representa puramente uma consequência da depleção dos linfócitos $CD4^+$ isoladamente. A maioria dos dados obtidos da história natural da doença sugere que isto é verdadeiro, embora tanto o número de vírus presentes na circulação do paciente quanto a contagem de células $CD4$ sejam indicadores independentes de progressão da doença (Mellors e cols.,

1996, 1997). De qualquer modo, a terapia bem-sucedida baseia-se na inibição da replicação do HIV; as intervenções direcionadas especificamente para reforçar a resposta imune do hospedeiro sem exercer um efeito antiviral direto não tiveram nenhum benefício clínico seguro.

História da terapia antirretroviral. O primeiro agente antirretroviral efetivo, a zidovudina, foi sintetizado por Horwitz, em 1964, como falso nucleosídeo, com atividade antineoplásica decepcionante. Em 1972, Osterag verificou que o fármaco inibia a replicação *in vitro* de um retrovírus murino tipo D (McLeod e Hammer, 1992). Mitsuya e Broder, trabalhando em Bethesda em 1985, publicaram que esse fármaco exercia uma poderosa atividade anti-HIV *in vitro* (Mitsuya e cols., 1985). Os estudos clínicos da zidovudina começaram naquele mesmo ano, e, em 1987, o fármaco foi aprovado e comercializado para o controle da infecção pelo HIV com base nos resultados de um estudo clínico randomizado de pequeno porte, porém definitivo (Fischl e cols., 1987). Vários análogos nucleosídicos já foram sintetizados como agentes antineoplásicos e imunomoduladores potenciais, possibilitando que inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa (INTRs) semelhantes sejam testados eficientemente e aprovados.

Inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa (INNTRs) seletivos foram identificados por triagem iterativa utilizando-se enzima viral purificada (Pauwels e cols., 1990). O desenvolvimento clínico desses fármacos foi dificultado pelo rápido aparecimento de resistência (Wei e cols., 1995). Entretanto, três fármacos dessa classe foram aprovados em 1998 (Quadro 59-1). Os inibidores da protease (IPs) do HIV foram o resultado de um planejamento racional, com base na tecnologia desenvolvida para identificar antagonistas peptidomiméticos de estado de transição de proteases na cascata da renina-angiotensina (Flexner, 1998). Foram desenvolvidos antagonistas altamente seletivos da protease do HIV em 1987. Os estudos clínicos de fase 1 do primeiro desses fármacos, o saquinavir, começaram em 1989, e esse fármaco foi aprovado para uso em 1995. Dois outros inibidores da protease, o ritonavir e o indinavir, foram aprovados nos quatro meses seguintes.

As inovações na aprovação e na regulação dos fármacos facilitaram a disponibilidade de inúmeros agentes capazes de combater essa infecção. Em 1989, o FDA concordou em liberar agentes promissores para uso em pacientes com doença avançada por meio de um programa de acesso ampliado. A capacidade de determinar as concentrações plasmáticas de RNA do HIV e as contagens de células $CD4$ e a comprovação do valor prognóstico desses parâmetros substitutos (Mellors e cols., 1996) permitiram reduzir o período de tempo requerido para o desenvolvimento de fármacos destinados a uso clínico. As combinações de fármacos mais promissoras foram identificadas pelos seus efeitos sobre esses parâmetros em estudos clínicos em um prazo de apenas seis meses.

Uma compreensão detalhada da base molecular da resistência a fármacos orienta a pesquisa de novos agentes e propicia a seleção de estratégias de combinação com fármacos disponíveis. O grande número de combinações possíveis de fármacos dá ao paciente uma maior oportunidade de controle do vírus, mas também complica a prática do tratamento da infecção pelo HIV. Os desafios atuais a enfrentar incluem o acesso a um tratamento eficaz e prolongado nos países de poucos recursos e a necessidade continuada de identificação de novos fármacos para pacientes tratados que têm resistência aos fármacos aprovados. Embora muitas etapas no ciclo de vida do HIV constituam pontos potenciais para intervenção antiviral, apenas três são alvos de agentes disponíveis: fusão entre o vírus e a célula, transcrição reversa e processamento proteolítico (Flexner, 2007).

Quadro 59-1

Agentes antirretrovirais aprovados para uso nos EUA

NOME GENÉRICO	ABREVIATURA; NOMES QUÍMICOS
Inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa	
Zidovudina ^a	ZDV; azidotimidina (AZT)
Didanosina	ddI; didesoxinosina
Estavudina	d4T; didesidrodesoxitimidina
Zalcitabina ^c	DDC; didesoxicitidina
Lamivudina ^a	3TC; didesoxitiacitidina
Abacavir ^a	ABC; ciclopropilamino-purinilciclopenteno
Tenofovir desoproxila ^a	TDF; fosfinilmetoxipropiladenina (PMPA)
Entricitabina ^a	FTC; fluoro-oxatolilanil citosina
Inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa	
Nevirapina	NVP
Efavirenzo ^a	EFV
Delavirdina	DLV
Etravirina	ETV
Inibidores da protease	
Saquinavir	SQV
Indinavir	IDV
Ritonavir	RTV
Nelfinavir	NFV
Amprenavir ^c	APV
Lopinavir ^b	LPV/r
Atazanavir	ATV
Fosamprenavir	FPV
Tipranavir	TPV
Darunavir	DRV
Inibidores da fusão	
Enfuvirtida	T-20
Maraviroque	MVC
Inibidor da integrase	
Raltegravir	RAL

^aDiversas coformulações em dose fixa estão disponíveis: zidovudina + lamivudina; zidovudina + lamivudina + abacavir; abacavir + lamivudina; tenofovir + entricitabina. ^bO lopinavir está disponível apenas como parte de uma coformulação em dose fixa com ritonavir. ^cNão mais comercializado mundialmente.

os linfócitos T CD4⁺. Todos os esquemas de tratamento associados a uma supressão a longo prazo da replicação do HIV (determinada pela redução dos níveis plasmáticos de RNA do HIV) e a repleção das células CD4 periféricas são clinicamente benéficos (Lee e cols., 2001). A terapia tem por objetivo suprimir a replicação do vírus ao máximo e pelo maior tempo possível.

A decisão quanto ao momento de iniciar a terapia antirretroviral tem sido uma questão evasiva durante a epidemia. As diretrizes atuais nos EUA recomendam iniciar a terapia em todos aqueles que apresentam uma contagem de CD4 ≤ 350 células/mm³ (*Department of Health and Human Services*, 2010). O tratamento é também recomendado para gestantes infectadas pelo HIV, aquelas com nefropatia causada pelo HIV e aquelas com infecção pelo vírus da hepatite B que requerem tratamento independentemente da contagem de CD4. Uma evidência crescente sustenta o proveito clínico e o custo-benefício de se iniciar o tratamento no caso de contagens de CD4 mais elevadas. Combinações de fármacos mais ativos, amplas revisões sistemáticas de estudos observacionais e alguns estudos clínicos randomizados sugerem benefício clínico mensurável quanto mais precocemente o tratamento for iniciado, iniciando em contagens ≤ 500 (Kitahata e cols., 2009; *When to Start Consortium*, 2009). No futuro previsível, o tratamento pode ser recomendado para todos os adultos e crianças infectados (Flexner, 2007).

Uma evidência crescente garante o valor da terapia antirretroviral na prevenção da transmissão do vírus de uma pessoa para outra. Embora a maioria da terapia antirretroviral seja usada em tratamento crônico de infecção estabelecida, esses medicamentos são também empregados em esquema terapêutico curto para impedir infecção em casos de pós-exposição e impedir a transmissão da mãe para a criança (*Department of Health and Human Services*, 2010). O modelo epidemiológico sugere que as taxas gerais de transmissão provavelmente caiam em áreas endêmicas em que a terapia antirretroviral é amplamente usada (Granich e cols., 2009). O possível valor da terapia entirretroviral para reduzir novas infecções, ou mesmo para reduzir ou eliminar uma transmissão epidêmica, não foi adequadamente explorado (Dieffenbach e Fauci, 2009).

Diversos estudos confirmaram a baixa probabilidade de que o HIV possa ser erradicado com terapia farmacológica. Vários grupos de pesquisadores identificaram, independentemente, um reservatório de células T quiescentes de longa vida abrigando o DNA do HIV infeccioso integrado ao cromossomo do hospedeiro (Chun e cols., 1998; Finzi e cols., 1997). Essas células quiescentes podem produzir HIV infeccioso após ativação química *ex vivo* (e, presumivelmente, se as células forem ativadas por estímulos imunes *in vivo*), porém a forma do genoma viral sem replicação não é sensível a fármacos antirretrovirais. A maioria das estimativas sugere que pelo menos algumas dessas células sobrevivem durante

PRINCÍPIOS DE QUIMIOTERAPIA ANTI-HIV

O tratamento atual parte do princípio de que todos os aspectos da doença derivam dos efeitos tóxicos diretos do HIV sobre as células do hospedeiro, principalmente

várias décadas e, provavelmente, durante a vida do paciente (Siliciano e cols., 2003) independentemente do tipo de tratamento anti-HIV. Felizmente, na presença de terapia antirretroviral de combinação supressora, parece que a viremia residual é a consequência da liberação de vírus de reservatórios latentes pré-formados, e o risco de desenvolvimento de resistência a fármacos em tais pacientes tratados é desprezível (Nettles e cols., 2005). A detecção episódica de níveis plasmáticos baixos de RNA do HIV em indivíduos aparentemente suprimidos (também conhecidos como *blips*) quase certamente representa liberação de vírus recém-formados oriundos de células em repouso. A detecção intermitente de RNA do HIV em concentrações < 500 cópias/mL não está associada a risco aumentado de falha do tratamento ou resistência a fármacos, a menos que se acompanhe de não aquiescência (Kieffer e cols., 2004).

A resistência aos fármacos representa um problema fundamental que deve ser impedido e evitado mediante uma combinação de seleção do esquema terapêutico e educação do paciente. Existe uma alta probabilidade de que todos os indivíduos infectados e não tratados venham a abrigar vírus com mutações de um único aminoácido, conferindo algum grau de resistência a qualquer agente antirretroviral conhecido, devido à elevada taxa de mutação do HIV e ao enorme número de virions infecciosos (Coffin, 1995). Iniciar o tratamento com apenas um único agente antirretroviral inevitavelmente resulta no aparecimento de vírus resistentes a fármacos, em alguns casos em apenas algumas semanas (Wei e cols., 1995). A terapia farmacológica não provoca mutações, mas, em vez disso, fornece a pressão seletiva necessária para promover o crescimento de vírus resistentes a fármacos que surgem naturalmente (Coffin, 1995). Consequentemente, é necessário utilizar uma combinação de fármacos ativos para evitar o desenvolvimento de resistência a fármacos, de modo análogo à estratégia empregada no tratamento da tuberculose (Capítulo 56). A interrupção temporária e deliberada dos fármacos, também conhecida como *interrupção estruturada do tratamento*, permite mais uma vez a replicação do vírus e aumenta o risco de resistência a fármacos e de progressão da doença (Lawrence e cols., 2003). A replicação recrudescente do HIV após interrupção da terapia está associada a um aumento agudo no risco de morte, principalmente por eventos cardiovasculares (El-Sadr e cols., 2006), o que pode ser a consequência de aumento da ativação imune que acompanha a replicação do vírus. A infecção com o HIV está associada à disfunção de células endoteliais, embora o aumento absoluto no risco cardiovascular após o controle de outros fatores de risco seja pequeno (Aberg, 2009).

O padrão atual de tratamento consiste na administração simultânea de pelo menos três fármacos durante toda a duração do tratamento. O resultado esperado da terapia inicial em um paciente anteriormente não tratado é uma carga viral indetectável (nível plasmático

de RNA do HIV < 50 cópias/mL) em 24 semanas após a instituição do tratamento (*Department of Health and Human Services*, 2004). Em estudos clínicos comparativos prospectivos, os esquemas de dois fármacos foram mais eficazes que os esquemas de monoterapia (Fischl e cols., 1995; Hammer e cols., 1996; Saag e cols., 1998), e os esquemas de três fármacos foram ainda mais eficazes (Collier e cols., 1996; Gulick e cols., 1997; Hammer e cols., 1997). Os modelos matemáticos de replicação do HIV sugerem que o número mínimo de agentes necessários é de três, para assegurar uma supressão efetiva a longo prazo da replicação do HIV sem desenvolvimento de resistência (Muller e Bonhoeffer, 2003). Entretanto, modelos mais antigos podem não predizer adequadamente os efeitos antirretrovirais mais novos e mais potentes.

Estudos controlados randomizados revelaram que uma combinação de dois fármacos potentes (p. ex., INNTR mais um IP) teve eficácia virológica equivalente a qualquer um dos agentes mais dois INTR (Riddler e cols., 2008). Em pacientes que ainda não receberam tratamento, um esquema constituído de um inibidor não nucleosídico da transcriptase reversa mais dois inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa foi tão eficaz quanto um esquema contendo um inibidor nucleosídico adicional (Shafer e cols., 2003), indicando a equivalência dos esquemas de três e de quatro fármacos. Quatro ou mais fármacos podem ser usados simultaneamente em pacientes pré-tratados que abrigam vírus resistentes a fármacos (Piketty e cols., 1999); entretanto, o número de agentes que um paciente pode tomar é limitado pela sua toxicidade e inconveniência. Mesmo em pacientes que foram submetidos a tratamento intenso, um esquema de três fármacos contendo pelo menos dois agentes ativos potentes costuma ser tão eficaz quanto esquemas contendo outros agentes ativos (Steigbigel e cols., 2008).

Diversos pequenos estudos mostraram atualmente que pacientes com replicação viral inteiramente suprimida (RNA plasmático do HIV < 50 cópias/mL) durante meses em uma combinação tripla de fármacos podem ser alterados para um único inibidor da protease “auxiliado” (p. ex., lopinavir/ritonavir ou atazanavir/ritonavir) e manter supressão plena de replicação viral durante anos com monoterapia antirretroviral. Tais estratégias de simplificação são de caráter investigativo, devendo apenas ser usadas em pacientes cuja elevada adesão ao tratamento é conhecida e que são rigorosamente monitorados, porque estudos randomizados verificaram taxas mais altas de insucesso em pacientes mantidos com apenas um agente ativo (Wilkin e cols., 2009).

O sinergismo farmacodinâmico provavelmente não representa um aspecto importante na seleção de um esquema, embora a maioria dos médicos prefira prescrever fármacos que ataquem pelo menos dois locais moleculares diferentes. Esses fármacos podem incluir INTR que são dirigidos contra o local ativo da enzima combinados com um INNTR que se liga a um local diferente da mesma enzima ou um inibidor de uma enzima diferente, tal como a protease ou a integrase do HIV. Os esquemas contendo um INNTR ou um IP mais dois INTR têm eficácia semelhante a longo prazo.

A falha de um esquema antirretroviral é definida como um aumento persistente das concentrações plasmáticas de RNA do HIV em um paciente com vírus previamente indetectáveis, a despeito de tratamento

contínuo com esse esquema (*Department of Health and Human Services*, 2004). Essa situação indica uma resistência a um ou mais fármacos do esquema e exige uma mudança de tratamento. Uma vez estabelecida a resistência, as cepas resistentes permanecem indefinidamente nas células (principalmente linfócitos T), mesmo que os vírus resistentes possam não ser detectáveis no plasma. Por exemplo, mulheres que receberam uma única dose de nevirapina para impedir a transmissão do HIV da mãe para a criança (e, portanto mais provavelmente abrigavam vírus resistentes à nevirapina) tiveram uma taxa mais elevada de insucesso no tratamento quando a terapia com nevirapina foi iniciada em seis meses, em comparação com mulheres tratadas que nunca receberam nevirapina (Lockman e cols., 2007). A seleção de novos agentes é indicada pela história de tratamento do paciente, bem como pelo teste de resistência do HIV, obtido, de preferência, enquanto o paciente ainda está usando um esquema inadequado, a fim de facilitar o isolamento e a caracterização do vírus do paciente (Kuritzkes, 2004). Em geral, a falha do tratamento exige a implantação de uma combinação totalmente diferente de fármacos. A adição de um único agente ativo a um esquema inadequado consiste em monoterapia funcional, caso o paciente seja resistente a todos os fármacos do esquema e que provavelmente produza resistência ao novo agente.

A falha no tratamento em geral é a consequência de não adesão. O risco de insucesso em um esquema depende da porcentagem das doses prescritas usadas durante qualquer dado período de tratamento, mas também depende dos fármacos empregados no esquema. Esquemas à base de efavirenzo podem ser mais condescendentes em caso de doses ocasionais omitidas e, portanto mais úteis em virtude da longa meia-vida deste fármaco. Esquemas com IP auxiliado por ritonavir podem ser relativamente condescendentes por causa de sua barreira genética mais elevada à resistência (Gardner e cols., 2009).

Como a terapia antirretroviral se torna mais eficaz e mais fácil de administrar, a toxicidade desses fármacos a longo prazo é de grande preocupação. Uma consequência importante da terapia a longo prazo consiste no desenvolvimento de uma síndrome metabólica caracterizada por resistência à insulina, redistribuição da gordura e hiperlipidemia, conhecida como *síndrome de lipodistrofia do HIV*. A lipodistrofia, que ocorre em 10-40% dos pacientes tratados, tem sido observada com a maioria das combinações de fármacos utilizados nos estudos clínicos. As manifestações sintomáticas têm sido mais fortemente ligadas à geração mais antiga de INTR, especialmente estavudina, que toxicidades mitocondriais mais substanciais. Tais fármacos são agora menos comumente usados no mundo desenvolvido. A patogênese é um tanto misteriosa, porém envolve alterações fenotípicas e metabólicas semelhantes àsquelas observadas em outras síndromes de lipodistrofia humanas (Garg, 2004). As manifestações consistem em perda de gordura periférica (lipoatrofia), acúmulo de gordura central, incluindo aumento das mamas e giba de búfalo, resistência à insulina, hiperglicemia e elevação dos níveis séricos de colesterol e triglicerídeos. A substituição de um esquema de fármacos por outro pode não reverter os sintomas, reforçando a sua natureza ubíqua e o possível papel da própria infecção pelo HIV. O tratamento é sintomático e

deve incluir o controle da hiperlipidemia de acordo com as recomendações da American Heart Association (Capítulo 31). A lipodistrofia tem sido associada a um risco aumentado de infarto do miocárdio em pacientes com controle virológico, ressaltando a importância da redução dos fatores de risco cardiovasculares.

Há evidência de que a própria infecção crônica pelo HIV aumenta os riscos futuros cardiovasculares, mas a contribuição quantitativa da terapia farmacológica para esse risco não está bem definida. Anormalidades metabólicas associadas à infecção crônica pelo HIV e possivelmente exacerbada por alguns fármacos incluem resistência à insulina, hiperglicemia e risco aumentado de diabetes melito, assim como osteopenia e suas complicações resultantes (Calmy e cols., 2009). Uma preocupação potencial que se aplica a todos os inibidores da protease e à INNTR consiste em interações medicamentosas farmacocinéticas clinicamente significativas (Piscitelli e Gallicano, 2001). Todos os agentes destas duas classes de fármacos podem agir como inibidores e/ou indutores de CYP hepáticas e outras enzimas metabolizadoras de fármacos e também como proteínas transportadoras de fármacos. Os métodos de prescrição devem ser guiados por conhecimento atualizado desses possíveis efeitos. As fontes educacionais na Internet são atualizadas frequentemente (ver, p. ex., Flexner e Pham, 2009) e constituem um excelente meio de se adquirir conhecimento atual acerca dos efeitos indesejáveis de fármacos usados em combinação com antirretrovirais.

Uma complicação cada vez mais admitida, associada ao início de terapia antirretroviral, é a reação inflamatória acelerada a infecções oportunistas evidentes ou subclínicas, ou a neoplasias. Isto parece refletir uma inversão da imunodeficiência, resultando em defesas do hospedeiro a novos antimicrobianos. Essa *síndrome inflamatória de reconstituição imune (SIRI)* é mais comumente observada quando se inicia a terapia em indivíduos com contagens baixas de CD4 e/ou doença pelo HIV avançada e está associada a uma melhor resposta virológica à terapia (Manabe e cols., 2007). Não é surpresa que isto hoje é mais prevalente em países de poucos recursos, onde pode ocorrer em > 10% dos pacientes recém-tratados. Infecções mais comumente associadas à SIRI incluem tuberculose e outras doenças micobacterianas, criptococose, infecções pelo vírus da hepatite e pneumonia por *Pneumocystis*. A duração dos sintomas varia de poucos dias a mais de um ano. Alívio sintomático pode ser obtido com fármacos anti-inflamatórios, mas corticosteróides sistêmicos não parecem encurtar o curso dos sintomas (Manabe e cols., 2007).

II. Fármacos utilizados no tratamento da infecção pelo HIV

INIBIDORES NUCLEOSÍDICOS E NUCLEOTÍDICOS DA TRANSCRIPTASE REVERSA

A DNA-polimerase RNA-dependente codificada pelo HIV, também denominada *transcriptase reversa*, converte o RNA viral em DNA pró-viral, que é então incorporado em um cromossomo da célula hospedeira. Os inibidores disponíveis dessa enzima são análogos nucleosídicos/nucleotídicos ou inibidores não nucleosídicos (Figura 59-2 e Quadro 59-2).

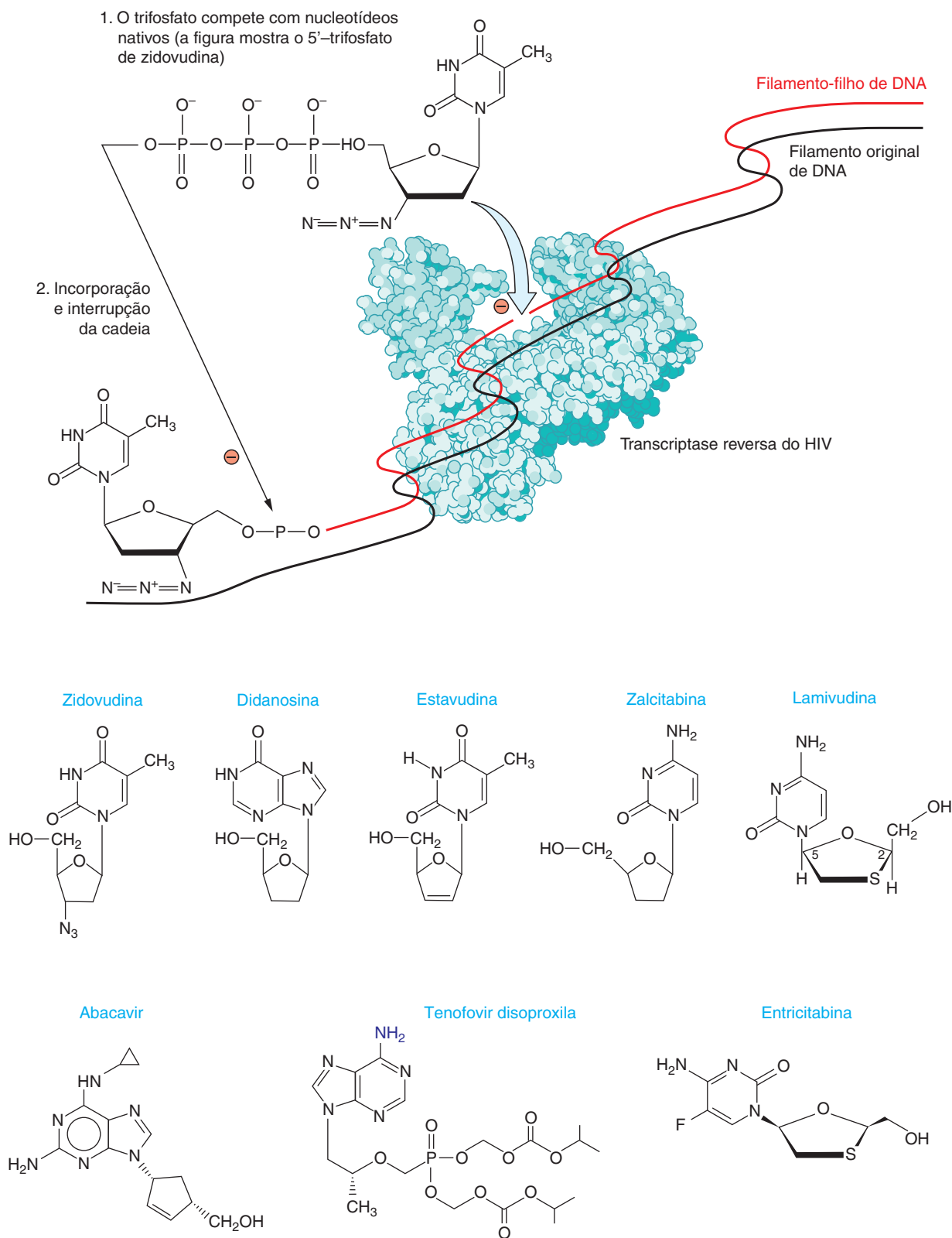


Figura 59-2 Estruturas e mecanismo dos inibidores nucleosídicos e nucleotídicos da transcriptase reversa.

Propriedades farmacocinéticas de inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa^a

PARÂMETRO	ZIDOVUDINA	LAMIVUDINA	ESTAVUDINA ^b	DIDANOSINA ^c	ABACAVID	TENOFOVIR	ENTRÍCITA BINA
Biodisponibilidade oral, %	64	86-87	86	42	83	25	93
Efeito de refeições sobre a ASC	↓24% (teor elevado de gordura)	↔	↔	↓55% (acidez)	↔	↑40% (teor elevado de gordura)	↔
Meia-vida plasmática, elim, h	1,0	5-7	1,1-1,4	1,5	0,8-1,5	14-17	10
Meia-vida intracelular, elim de trifosfato, h	3-4	12-18	3,5	25-40	21	10-50	39
Ligação a proteínas plasmáticas, %	20-38	< 35	< 5	< 5	50	< 8	< 4
Metabolismo, %	60-80 (glicuronidação)	< 36	ND	50 (metabolismo de purinas)	> 80 (desidrogenação e glicuronidação)	ND	13
Excreção renal do fármaco original, %	14	71	39	18-36	< 5	70-80	86

^aValores médios relacionados em adultos com funções renal e hepática normais. ^bParâmetros relacionados para a formulação em cápsulas da estavudina. ^cParâmetros relacionados para a formulação em comprimidos mastigáveis da didanosina.

A exemplo de todos os agentes antirretrovirais disponíveis, os inibidores nucleosídicos e nucleotídicos da transcriptase reversa impedem a infecção de células suscetíveis, porém não erradicam o vírus de células que já abrigam o DNA pró-viral integrado. Os análogos nucleosídicos e nucleotídicos devem penetrar nas células e sofrer fosforilação para gerar substratos sintéticos para a enzima (Quadro 59-2). Os análogos totalmente fosforilados bloqueiam a replicação do genoma viral tanto inibindo competitivamente a incorporação dos nucleotídeos nativos quanto interrompendo o alongamento do DNA pró-viral nascente, visto que carecem de um grupo 3-hidroxila (Dudley, 1995).

Todos os fármacos dessa classe, com exceção de um, são nucleosídeos que devem ser trifosforilados no grupo 5'-hidroxila para exercer a sua atividade. O tenofovir, a única exceção, é um análogo de monofosfato de nucleotídeo que necessita de dois fosfatos adicionais para adquirir toda a sua atividade. Esses compostos inibem tanto o HIV-1 quanto o HIV-2, e vários deles possuem atividade de amplo espectro contra outros retrovírus humanos e de animais. A entricitabina, a lamivudina e o tenofovir mostram-se ativos contra o vírus da hepatite B (HBV), e o tenofovir também possui atividade contra herpesvírus (Capítulo 58; De Clercq, 2003).

A toxicidade seletiva desses fármacos depende de sua capacidade de inibir a transcriptase reversa do HIV sem inibir as DNA polimerases da célula hospedeira. Embora os trifosfatos intracelulares de todos esses

fármacos tenham baixa afinidade pela DNA polimerase α e β humanas, alguns são capazes de inibir a DNA polimerase- γ humana, que é enzima mitocondrial. Em consequência, os efeitos tóxicos importantes comuns a essa classe de fármacos resultam, em parte, da inibição da síntese de DNA mitocondrial (Lee e cols., 2003). Esses efeitos tóxicos consistem em anemia, granulocitopenia, miopatia, neuropatia periférica e pancreatite. A acidose láctica, com ou sem hepatomegalia e esteatose hepática, constitui uma complicação rara, porém potencialmente fatal, observada com o uso de estavudina, zidovudina e didanosina; é provável que não esteja associada independentemente a outros fármacos (Tripuraneni e cols., 2004). A entricitabina, a lamivudina e o tenofovir fosforilados têm baixa afinidade pela DNA polimerase- γ e são, em grande parte, desprovidos de toxicidade mitocondrial.

As estruturas químicas dos inibidores nucleosídicos e nucleotídicos da transcriptase reversa aprovados para tratar a infecção pelo HIV são apresentadas na Figura 59-2; suas propriedades farmacocinéticas estão resumidas no Quadro 59-2. As vias de fosforilação desses oito fármacos estão resumidas na Figura 59-3. Os inibidores nucleosídicos e nucleotídicos da transcriptase reversa são, em sua maioria, eliminados do corpo primariamente por excreção renal. Entretanto, a zidovudina e o abacavir são depurados principalmente por glicuronidação hepática. A maioria dos compostos

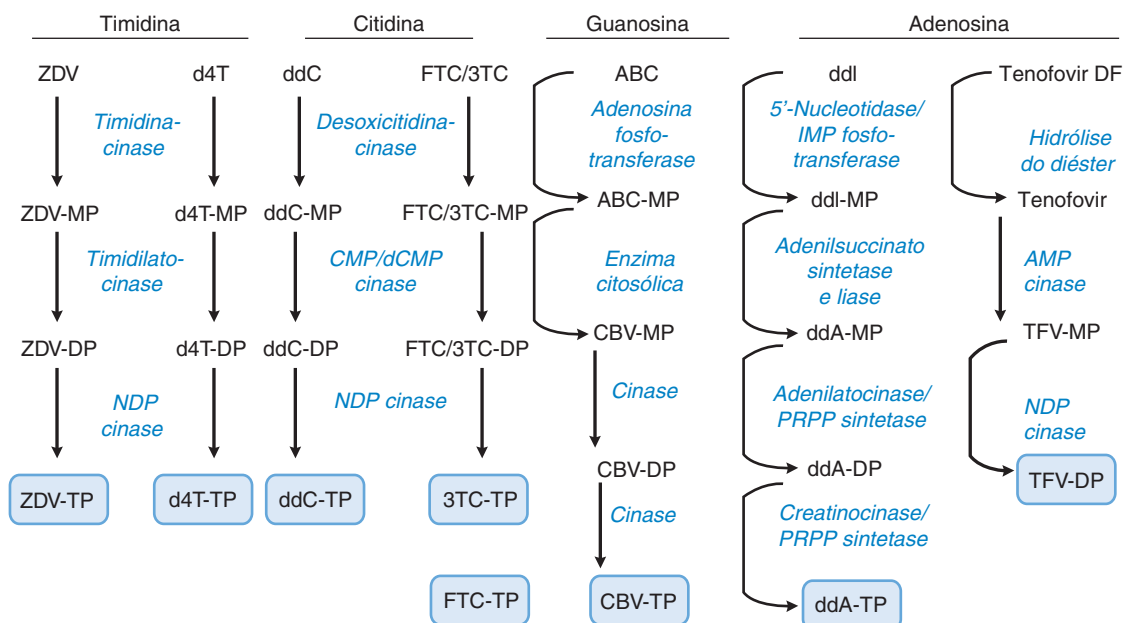


Figura 59-3 Ativação intracelular dos análogos de nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa. Os fármacos e os análogos fosforilados estão abreviados; as enzimas responsáveis por cada conversão estão indicadas por extenso. O análogo antirretroviral ativo de cada fármaco está indicado no box azul. Abreviaturas: ZDV, zidovudina; d4T, estavudina; ddC, didesoxicitidina; FTC, entricitabina; 3TC, lamivudina; ABC, abacavir; ddl, didanosina; DF, disoproxila fumarato; MP, monofosfato; DP, difosfato; TP, trifosfato; AMP, monofosfato de adenosina; CMP, monofosfato de citidina; dCMP, monofosfato de desoxicitidina; IMP, 5'-monofosfato de inosina; PRPP, fosforribosil pirofosfato; NDP, nucleosídeo difosfato. (Adaptada, com permissão, de Khoo e cols., 2002. Copyright Elsevier.)

originais é rapidamente eliminada do plasma, com meia-vida de eliminação de 1-10 h, com exceção do tenofovir (meia-vida ~14-17 h) (Quadro 59-2). Apesar da rápida depuração do plasma, a via farmacológica crítica desses agentes consiste na produção e na eliminação do trifosfato de nucleosídeo ou difosfato de nucleotídeo intracelulares, que são os anabólitos ativos. Em geral, os anabólitos fosforilados são eliminados das células de modo muito mais gradual e que o fármaco original eliminado do plasma. As meias-vidas de eliminação estimadas dos trifosfatos intracelulares variam de 2-50 h (Quadro 59-2). Isso permite a administração menos frequente de doses do que o previsto com base na meia vida plasmática dos compostos originais. Todos os inibidores nucleosídicos e nucleotídicos da transcriptase reversa são administrados 1 ou 2 vezes/dia.

Em geral, esses fármacos não estão envolvidos em interações medicamentosas farmacocinéticas clinicamente significativas, visto que não são substratos importantes de CYP hepáticas. Presume-se que as interações medicamentosas farmacocinéticas que envolvem o tenofovir e os inibidores da protease sejam explicadas por inibição de transportadores de fármacos do tipo OATP (Chapman e cols., 2003; ver Capítulo 5).

Uma resistência de nível elevado a inibidores nucleosídeos/nucleotídeos da transcriptase reversa, especialmente análogos da timidina, ocorre lentamente em comparação com INNTRs e inibidores da protease de primeira geração. Por exemplo, foi observada a ocorrência de resistência à zidovudina em apenas 33% dos indivíduos tratados depois de um ano de monoterapia (Fischl e cols., 1995). A resistência de nível elevado pode ocorrer rapidamente com a lamivudina e a entricitabina. Na maioria dos casos, a resistência de nível elevado exige o acúmulo de um mínimo de três a quatro substituições de códons, embora uma inserção de dois aminoácidos esteja associada a uma resistência a todos os fármacos dessa classe (Gallant e cols., 2003). A resistência cruzada é comum, porém limita-se frequentemente a fármacos com estruturas químicas semelhantes; a zidovudina é um análogo da timidina, e um isolado resistente à zidovudina tem muito mais probabilidade de exibir resistência cruzada à estavudina, um análogo da timidina, do que à lamivudina, um análogo da citidina.

Os análogos de nucleosídeos/nucleotídeos são em geral menos ativos como agentes únicos do que outros fármacos antirretrovirais. Quando utilizados em investigação clínica como monoterapia, esses fármacos induzem, em sua maioria, apenas uma redução máxima de 30-90%, em média, nas concentrações plasmáticas de RNA do HIV; entretanto, a monoterapia com abacavir produziu uma redução de até 99% (Hervey e Perry, 2000). Os aumentos observados nas contagens de linfócitos CD4 também foram moderados quando se utilizou a monoterapia com nucleosídeos (elevações médias de 50-100 células/mm³, dependendo do estágio da doença). Entretanto, esses fármacos são um componente crítico da terapia, e quase todos os pacientes submetidos à terapia antirretroviral fazem uso de pelo menos, um fármaco dessa classe. Embora a sua potência antiviral seja moderada, vários análogos nucleosídicos possuem perfis de segurança e tolerabilidade favoráveis e mostram-se úteis para suprimir o desenvolvimento de isolados de HIV resistentes aos fármacos mais potentes nos esquemas de combinação.

Zidovudina

Química e atividade antiviral. A zidovudina (3'-azido-3'-desoxitimidina; AZT) é um análogo sintético da timidina com potente atividade *in vitro* contra um amplo espectro de retrovírus, incluindo o HIV-1, o HIV-2 e os vírus linfotróficos de células T humanas (HTLV) I e II (McLeod e Hammer, 1992). A sua IC₅₀ contra vírus isolados laboratoriais e clínicos do HIV-1 varia de 10-48 nM.

A zidovudina mostra-se ativa em linhagens de células linfoblásticas e monocíticas, porém exibe atividade bem menor nas células cronicamente infectadas (Geleziunas e cols., 1993), provavelmente pelo fato de não ter nenhum impacto sobre células já infectadas pelo HIV. A zidovudina parece ser mais ativa nos linfócitos que nos monócitos-macrófagos, devido à maior fosforilação nas primeiras células. Pelo mesmo motivo, o fármaco é mais potente nos linfócitos ativados do que naqueles em repouso, visto que a enzima de fosforilação, a timidinacina, é específica da fase S (Gao e cols., 1994).

Mecanismo de ação e resistência. Como outros análogos de nucleosídeos, a zidovudina intracelular é fosforilada pela timidinacina em 5'-monofosfato de zidovudina, que é então fosforilado pela timidinacina em difosfato e pelo nucleosídeo difosfatocina em 5'-trifosfato de zidovudina (Figura 59-3). A zidovudina 5'-trifosfatase interrompe o alongamento do DNA pró-viral, pois ela é incorporada pela transcriptase reversa ao DNA nascente, mas não tem um grupo 3'-hidroxila. O monofosfato inibe competitivamente a timidilatoquina celular, o que pode reduzir a quantidade de timidina trifosfato intracelular. A zidovudina 5'-trifosfato inibe apenas fracamente a DNA polimerase- α celular, mas é um inibidor potente da polimerase mitocondrial.

Como a conversão do 5'-monofosfato de zidovudina em difosfato é muito ineficiente, verifica-se o acúmulo de altas concentrações do monofosfato no interior das células (Dudley 1995), que pode servir como depósito precursor para a formação de trifosfato. Em consequência, existe pouca correlação entre as concentrações extracelulares do fármaco original e as concentrações intracelulares de trifosfato. Assim, as concentrações plasmáticas mais elevadas de zidovudina não aumentam proporcionalmente às concentrações intracelulares de trifosfato.

A resistência à zidovudina está associada a mutações nos códons 41, 44, 67, 70, 210, 215 e 219 da transcriptase reversa (Gallant e cols., 2003). Essas mutações são denominadas *mutações de análogos de timidina* (TAM), devido à sua capacidade de conferir resistência cruzada a outros análogos da timidina, como a estavudina. Ocorrem comumente dois grupos de mutações de resistência. O padrão de 41L, 210W e 215Y está associado a uma resistência de alto nível à zidovudina, bem como à resistência cruzada a outros fármacos dessa classe, incluindo tenofovir e abacavir. O padrão 67N, 70R, 215F e 219Q é menos comum e também está associado a níveis mais baixos de resistência e resistência cruzada. As TAM associadas à resistência à zidovudina e estavudina promovem a excisão dos anabólitos de nucleotídeos incorporados através de pirofosforólise (Naeger e cols., 2002). Foi constatado que as mutações se acumulam gradualmente quando se utiliza a zidovudina como único agente

antirretroviral, assim como o desenvolvimento de resistência clínica em apenas 31% dos pacientes depois de um ano de monoterapia com zidovudina (Fischl e cols., 1995). Foi relatada a ocorrência de resistência cruzada a múltiplos análogos de nucleosídeos após terapia prolongada, associada a um grupo de mutações envolvendo os códons 62, 75, 77, 116 e 151. Uma mutação no códon 69 (tipicamente T69S), seguida de inserção de dois aminoácidos, provoca resistência cruzada a todos os análogos de nucleosídeos e nucleotídeos disponíveis (Gallant e cols., 2003).

A substituição M184V no gene da transcriptase reversa associada ao uso de lamivudina ou entricitabina restaura substancialmente a sensibilidade à zidovudina (Gallant e cols., 2003). A combinação de zidovudina e lamivudina produz maior supressão a longo prazo do RNA do HIV plasmático do que a zidovudina isoladamente (Eron e cols., 1995). Como resultado, este agente, em geral, é combinado com lamivudina na prática clínica.

Absorção, distribuição e eliminação. A zidovudina é rapidamente absorvida e atinge concentrações plasmáticas máximas em 1 h (Dudley, 1995). A exemplo de outros análogos de nucleosídeos, a meia-vida de eliminação do fármaco original (~1 h) é consideravelmente mais curta que a do trifosfato intracelular, que é de 3-4 h (Quadro 59-2). O não reconhecimento desse fato levou a uma grave superdosagem do fármaco quando foi inicialmente aprovado; a dose recomendada era de 250 mg a cada 4 h, em 1987, em comparação com 300 mg, duas vezes/dia, atualmente.

A zidovudina sofre um rápido metabolismo hepático de primeira passagem através de sua conversão em 5-glicuronil zidovudina, o que limita a biodisponibilidade sistêmica para 64%. A presença de alimento pode retardar a absorção, porém não altera a *ASC* (área sob a curva de concentração plasmática-tempo) (Quadro 59-2), e o fármaco pode ser administrado, independentemente da ingestão de alimento (Dudley, 1995). O perfil farmacocinético da zidovudina não sofre alteração significativa durante a gravidez, e as concentrações do fármaco no recém-nascido aproximam-se daquelas da mãe. O fármaco original atravessa a barreira hematoencefálica relativamente bem e atinge uma relação líquido cefalorraquiano (LCS)-plasma de ~0,6. A zidovudina também pode ser detectada no leite materno, no sêmen e nos tecidos fetais. As concentrações de zidovudina são maiores no trato genital masculino do que na circulação periférica, sugerindo um transporte ativo ou sequestro.

Efeitos adversos. Os pacientes que iniciam o tratamento com zidovudina se queixam frequentemente de fadiga, mal-estar, mialgia, náuseas, anorexia, cefaleia e insônia. Em geral, esses sintomas desaparecem nas primeiras semanas de tratamento. Com mais frequência, ocorre supressão da medula óssea, principalmente com anemia e granulocitopenia, em indivíduos com doença avançada pelo HIV e contagens muito baixas de células CD4, e esse efeito adverso também era mais comum com as doses mais altas prescritas quando o fármaco foi inicialmente aprovado.

A administração crônica de zidovudina tem sido associada à hiperpigmentação das unhas. Pode ocorrer miopatia musculoesquelética, associada à depleção do DNA mitocondrial, mais provavelmente em consequência da inibição da DNA polimerase. A hepatotoxicidade grave, com ou sem esteatose e acidose láctica, é rara, mas pode ser fatal. Os fatores de risco para a síndrome de acidose láctica-esteatose incluem sexo feminino, obesidade e exposição prolongada ao fármaco (Tripuraneni e cols., 2004).

Precauções e interações. A zidovudina não é um substrato nem inibidor das CYP. Entretanto, a probenecida, o fluconazol, a atovaquona e o ácido valproico podem aumentar as concentrações

plasmáticas de zidovudina, provavelmente pela inibição da glicuronosil transferase (Dudley, 1995). A importância clínica dessas interações não é conhecida, visto que os níveis intracelulares de trifosfato podem não ser alterados, apesar das concentrações plasmáticas mais elevadas. A zidovudina pode causar mielossupressão, devendo ser administrada com cautela a pacientes com anemia ou granulocitopenia pré-existent e a aqueles em uso de outros agentes mielossupressores. A estavudina e a zidovudina competem pela fosforilação intracelular e, portanto, não devem ser administradas concomitantemente. Três estudos clínicos conduzidos observaram um desfecho virológico significativamente mais grave em pacientes que tomaram juntos esses dois fármacos, em comparação com seu uso isolado (Havir e cols., 2000).

Uso terapêutico. A zidovudina foi aprovada pelo FDA para o tratamento de adultos e crianças com infecção pelo HIV e para prevenção de transmissão da infecção pelo HIV da mãe para o filho. Ela é ainda recomendada para profilaxia após exposição em profissionais de saúde expostos ao HIV em virtude da grande quantidade de dados que defendem sua eficácia em tais casos (*Centers for Disease Control and Prevention*, 2005).

Apesar de ser o mais antigo agente antirretroviral, a zidovudina é ainda muito difundida, sobretudo em condições em que há escassez de recursos. Isso se deve a uma ampla experiência com o fármaco e a seu perfil bem conhecido de tolerabilidade, toxicidade e eficácia. A zidovudina é comercializada em comprimidos, cápsulas e soluções e também como uma solução para injeção intravenosa. A zidovudina está disponível em comprimidos coformulada com lamivudina ou com lamivudina e abacavir. A monoterapia com zidovudina reduziu o risco de transmissão perinatal do HIV em 67% (Connor e cols., 1994), e a combinação de zidovudina com outros fármacos antirretrovirais é até mesmo mais eficaz neste caso.

Estavudina

Química e atividade antiviral. A estavudina (2',3'-didesidro-2'-3'-didesoxitimidina, d4T) é um análogo sintético da timidina inibidor da transcriptase reversa que possui atividade *in vitro* contra o HIV-1 e o HIV-2. Sua IC₅₀ em linhagens de células linfoblastoides e monocíticas e em células mononucleares primárias varia de 0,009-4 µM (Hurst e Noble, 1999).

Mecanismo de ação e resistência. A estavudina intracelular é fosforilada pela timidinacinaase a 5'-monofosfato de estavudina, que, a seguir, sofre fosforilação pela timidilatoquinase em difosfato e pela nucleosídeo difosfatocinaase em 5'-trifosfato de estavudina (Hurst e Noble, 1999) (Figura 59-3). Ao contrário do monofosfato de zidovudina, o monofosfato de estavudina não se acumula na célula, e a etapa que limita a taxa de ativação parece ser a geração do monofosfato. A exemplo da zidovudina, a estavudina é mais potente nas células ativadas, provavelmente pelo fato de a timidinacinaase ser uma enzima específica da fase S (Gao e cols., 1994). A estavudina e a zidovudina são antagonistas *in vitro*, e a timidinacinaase possui maior atividade pela zidovudina que pela estavudina.

Uma resistência à estavudina é observada mais frequentemente com mutações nos códons 41, 44, 67, 70, 210, 215 e 219 da transcriptase reversa (Gallant e cols., 2003), que são as mesmas mutações associadas à resistência à zidovudina. Os grupos de mutações de resistência, que incluem M41L, K70R e T215Y, estão associados a um nível mais baixo de resistência *in vitro* do que aquele observado com a zidovudina; todavia, são encontrados em até 38% dos pacientes que não respondem à estavudina. As TAMs associadas à resistência à zidovudina e à estavudina promovem a excisão dos anabólitos de trifosfato incorporados pela pirofosforólise (Naeger e cols., 2002). Como no caso da zidovudina, as mutações de resistência à estavudina parecem acumular-se lentamente. Foi relatada a ocorrência de resistência cruzada a múltiplos análogos de nucleosídeos após terapia prolongada, associada a um grupo de mutação envolvendo os códons 62, 75, 77, 116 e 151. Além disso, uma mutação no códon 69 (tipicamente T69S), seguida de inserção de dois aminoácidos, produz resistência cruzada a todos os análogos atuais de nucleosídeos e nucleotídeos (Gallant e cols., 2003).

Absorção, distribuição e eliminação. A estavudina é bem absorvida e atinge concentrações plasmáticas máximas em uma hora (Hurst e Noble, 1999). A biodisponibilidade não é afetada pela presença de alimento. O fármaco sofre secreção tubular ativa, e a eliminação renal responde por ~ 40% do fármaco original.

As concentrações de estavudina são maiores em pacientes com baixo peso corporal, e a dose do fármaco deve ser diminuída de 40 para 30 mg, 2 vezes/dia, em pacientes com peso < 60 kg, embora a OMS recomende 30 mg 2 vezes/dia em todos os pacientes. A dose também deve ser ajustada em pacientes com insuficiência renal (Jayasekara e cols., 1999).

A ligação da estavudina às proteínas plasmáticas é < 5%. O fármaco penetra bem no LCS, atingindo concentrações que correspondem a ~ 40% dos níveis plasmáticos. As concentrações placentárias de estavudina são cerca da metade daquelas da zidovudina, refletindo, possivelmente, a menor lipossolubilidade da estavudina.

Efeitos adversos. O efeito tóxico grave mais comum da estavudina consiste em neuropatia periférica.

Foi constatada a ocorrência de neuropatia em até 71% dos pacientes em estudos clínicos de monoterapia inicial, com uma dose de 4 mg/kg/dia. Com a dose atualmente recomendada de 40 mg, 2 vezes/dia, a incidência de neuropatia é de ~ 12% (Hurst e Noble, 1999). Embora se acredite que isso reflita uma toxicidade mitocondrial, a estavudina é um inibidor menos potente da DNA polimerase- γ do que a didanosina ou a zalcitabina, sugerindo a atuação de outros mecanismos. A neuropatia periférica é mais comum com doses ou concentrações mais altas de estavudina, tendo maior prevalência em pacientes com neuropatia subjacente relacionada com o HIV ou naqueles tratados com outros fármacos neurotóxicos. A estavudina também está associada a uma neuropatia motora progressiva caracterizada por fraqueza e, em alguns casos, insuficiência respiratória, semelhante à síndrome de Guillain-Barré (HIV Neuromuscular Syndrome Study Group, 2004).

O uso de estavudina tem sido associado ao desenvolvimento de acidose láctica e esteatose hepática. Isso pode ser mais comum com a combinação de estavudina e didanosina. A elevação dos níveis séricos de lactato é mais frequente com a estavudina do que com a zidovudina ou o abacavir (Tripuraneni e cols., 2004), mas o risco comparativo de esteatose hepática é desconhecido. Pancreatite aguda não está altamente associada ao uso de estavudina, porém é mais comum quando o fármaco é combinado com didanosina do que quando esta é administrada isoladamente (Havir e cols., 2001).

Entre todos os análogos nucleosídicos, a estavudina está mais fortemente associada a uma perda de gordura ou *lipotrofia*

(Calmy e cols., 2009). Ainda não foi estabelecido se isso representa uma consequência do uso extenso desse fármaco combinado com a sua toxicidade mitocondrial, ou se reflete um mecanismo patogênico que ainda não foi elucidado. A estavudina foi desaprovada no mundo desenvolvido, principalmente por causa de sua toxicidade. Outros efeitos adversos relatados incluem elevação das transaminases hepáticas, cefaleia, náuseas e exantema; entretanto, esses efeitos colaterais quase nunca são graves o suficiente para exigir a interrupção do fármaco.

Precauções e interações. A estavudina é depurada principalmente pelos rins e não está sujeita a interações medicamentosas metabólicas. A incidência e a gravidade de neuropatia periférica podem aumentar quando a estavudina é combinada com outras medicações neuropáticas, razão pela qual é necessário evitar o uso de certos fármacos, como etambutol, isoniazida, fenitoína e vincristina.

A combinação de estavudina com didanosina resulta em aumento no risco e na gravidade de neuropatia periférica e pancreatite potencialmente fatal; por isso, *esses dois fármacos não devem ser utilizados concomitantemente* (Havir e cols., 2001). A estavudina e a zidovudina competem pela fosforilação intracelular e não devem ser administradas concomitantemente. Três estudos clínicos conduzidos verificaram um desfecho virológico significativamente mais grave em pacientes tratados com esses dois fármacos, em comparação com o uso isolado de ambos os agentes (Havir e cols., 2000).

Uso terapêutico. A estavudina é aprovada para uso em adultos e crianças, incluindo neonatos, infectados pelo HIV.

Em estudos clínicos iniciais de monoterapia, a estavudina reduziu os níveis plasmáticos de RNA do HIV em 70-90% e retardou a progressão da doença, em comparação com a terapia contínua com zidovudina. A lamivudina melhora a resposta virológica a longo prazo à estavudina, refletindo, possivelmente, os efeitos da mutação M184V (Kuritzkes e cols., 1999). Vários estudos clínicos prospectivos de grande porte demonstraram uma supressão pronunciada e durável da viremia e aumentos duradouros das contagens de células CD4⁺ quando a estavudina é combinada com outros análogos de nucleosídeos mais INNTRs ou inibidores da protease (Hurst e Noble, 1999). A estavudina não é mais um fármaco popular no mundo desenvolvido por causa da sua toxicidade. Entretanto, ela continua a ser amplamente usada em condições de escassez de recursos em virtude de sua disponibilidade como uma versão genérica barata, quase sempre formulada concomitantemente com nevirapina e lamivudina.

Lamivudina

Química e atividade antiviral. A lamivudina [(–)2', 3'-didesoxi, 3'-tiacitidina, 3TC] é um inibidor da transcriptase reversa análogo da citidina que possui atividade contra o HIV-1, o HIV-2 e o HBV.

A molécula possui dois centros quirais e é produzida como *cis*(–)-enantiômero 2R puro (Figura 59-2). A mistura racêmica a partir da qual se origina a lamivudina possui atividade antirretroviral, porém é menos potente e consideravelmente mais tóxica do que o enantiômero (–) puro. Em comparação com o enantiômero (+), o

enantiômero (–) fosforilado é mais resistente à clivagem de duplex RNA/DNA nascentes por 3'-5' exonucleases celulares, o que pode contribuir para a sua maior potência. A IC₅₀ da lamivudina contra cepas laboratoriais de HIV-1 varia de 2-670 nM, embora a IC₅₀ em células mononucleares primárias de sangue periférico humano alcance 15 µM (Perry e Faulds, 1997).

Mecanismos de ação e resistência. A lamivudina penetra nas células por difusão passiva, é convertida em monofosfato pela desoxicitidinacina e sofre fosforilação pela monofosfato de desoxicitidinacina e pela difosfato de nucleosídeo, com formação de 5'-trifosfato de lamivudina, que é o anábolo ativo (Perry e Faulds, 1997) (Figura 59-3). A lamivudina sofre fosforilação mais eficiente nas células em repouso, o que pode explicar a sua potência reduzida em células mononucleares primárias do sangue periférico, em comparação com linhagens celulares (Gao e cols., 1994). A lamivudina possui baixa afinidade pelas DNA polimerases humanas, explicando a sua baixa toxicidade para o hospedeiro.

Verifica-se o aparecimento de resistência de alto nível à lamivudina com mutações de um único aminoácido, M184V ou M184I. Essas mutações podem reduzir a sensibilidade *in vitro* à lamivudina em até 1.000 vezes (Perry e Faulds, 1997). As mesmas mutações conferem resistência cruzada de alto nível à entricitabina e resistência de menor grau ao abacavir (Gallant e cols., 2003). A mutação M184V restaura a sensibilidade à zidovudina no HIV resistente a esse fármaco (Larder e cols., 1995) e também restabelece parcialmente a sensibilidade ao tenofovir no HIV resistente a esse fármaco que possui a mutação K65R (Wainberg e cols., 1999). A mesma mutação K65R confere resistência à lamivudina, à entricitabina, à didanosina, à estavudina e ao abacavir.

Os isolados de HIV-1 que apresentam a mutação M184V exibem maior fidelidade de transcrição *in vitro* (Wainberg e cols., 1996) e capacidade diminuída de replicação (Miller e cols., 1999). As variantes com a mutação M184I estão ainda mais afetadas quanto à sua capacidade de replicação *in vitro* (Larder e cols., 1995) e são habitualmente substituídas pela mutação M184V em pacientes tratados com lamivudina. A competência reduzida dos vírus resistentes à lamivudina que abrigam essas mutações e a sua capacidade de impedir ou reverter parcialmente o efeito das mutações para análogos da timidina podem contribuir para os benefícios virológicos duradouros da terapia de combinação com zidovudina e lamivudina (Eron e cols., 1995).

A lamivudina é usada no tratamento de infecção pelo HBV (Capítulo 58) e é conveniente citar alguns paralelos na resistência a fármacos. Observa-se uma resistência de alto nível à lamivudina com mutação única no gene da DNA polimerase do HBV; à semelhança do HIV, essa mutação consiste em uma substituição de metionina por valina (M204I) no local ativo da enzima. Ocorre resistência à lamivudina em até 90% dos pacientes coinfectados com HIV/HBV depois de quatro anos de tratamento. Entretanto, os benefícios virológicos persistem em alguns pacientes tratados que abrigam HBV resistente à lamivudina, possivelmente pelo fato de o vírus com mutação apresentar uma acentuada redução na sua capacidade de replicação (Leung e cols., 2001).

Absorção, distribuição e eliminação. A biodisponibilidade oral da lamivudina é > 80% e não é afetada pela presença de alimento. Embora a lamivudina tenha sido originalmente comercializada com uma

dose recomendada de 150 mg, 2 vezes/dia, com base na meia-vida plasmática curta do composto original, a meia-vida intracelular do 5'-trifosfato de lamivudina é de 12-18 h e atualmente, o fármaco é aprovado para uso em uma dose de 300 mg, uma vez/dia (Moore e cols., 1999). A lamivudina é excretada primariamente na sua forma inalterada na urina, e recomenda-se um ajuste da dose para pacientes cuja depuração de creatinina é inferior a 50 mL/min (Jayasekara e cols., 1999). A lamivudina não se liga significativamente às proteínas plasmáticas e atravessa livremente a placenta na circulação fetal. A exemplo da zidovudina, as concentrações de lamivudina são maiores no trato genital masculino do que na circulação periférica, sugerindo um transporte ativo ou sequestro. A penetração do fármaco no SNC parece ser moderada, com relação entre concentração no LCS e concentração plasmática de ≤ 0,15 (Perry e Faulds, 1997). A importância clínica dessa baixa penetração da lamivudina no LCS não é conhecida.

Efeitos adversos. A lamivudina é um dos agentes antirretrovirais de menor toxicidade, com poucos efeitos adversos significativos. Foi relatada a ocorrência de neutropenia, cefaleia e náuseas com doses mais altas do que as recomendadas. Foi constatada a ocorrência de pancreatite em pacientes pediátricos, porém essa complicação não foi confirmada em estudos clínicos controlados de adultos ou crianças. Como a lamivudina também possui atividade contra o HBV e reduz consideravelmente as concentrações plasmáticas de DNA do HBV, é preciso ter cautela no uso desse fármaco em pacientes coinfectados com HBV ou em áreas endêmicas do HBV. A interrupção da lamivudina pode estar associada a um rebote da replicação do HBV e exacerbação da hepatite.

Precações e interações. Como a lamivudina e a entricitabina apresentam padrões quase idênticos de resistência e de atividade, não existe nenhuma justificativa racional para o seu uso combinado. A lamivudina possui ação sinérgica com a maioria dos outros análogos de nucleosídeos *in vitro* (Perry e Faulds, 1997).

Uso terapêutico. A lamivudina é aprovada para infecção pelo HIV em adultos e crianças ≥ 3 meses de idade.

Nos estudos iniciais de monoterapia, foi constatada a ocorrência de uma redução inicial das concentrações plasmáticas do RNA do HIV-1 de até 90% em 14 dias; entretanto, foi observado um rápido rebote com o aparecimento de HIV resistente à lamivudina (Perry e Faulds, 1997). Os pacientes randomizados para a combinação de lamivudina mais zidovudina apresentaram reduções médias consideravelmente mais acentuadas dos níveis plasmáticos de RNA do HIV-1 em 52 semanas (redução de 97% *versus* 70% no número de cópias/mL) e aumentos das contagens de linfócitos CD4⁺ (+ 61 *versus* -53 células/mm³), em comparação com aqueles que receberam monoterapia com zidovudina (Eron e cols., 1995). Em um estudo clínico duplo-cego randomizado de grande porte, a combinação de lamivudina com zidovudina ou estavudina produziu um declínio de 12 vezes na carga viral em 24 semanas em comparação com a monoterapia com zidovudina ou estavudina (Kuritzkes e cols., 1999); nesse mesmo estudo clínico, a combinação de lamivudina com didanosina não produziu nenhum benefício adicional. A lamivudina tem sido efetiva em associação com outros agentes antirretrovirais em pacientes que não receberam tratamento anterior, bem como naqueles já tratados (Perry e Faulds, 1997), sendo um componente comum da terapia, em virtude de sua segurança, conveniência e eficácia.

A lamivudina também é aprovada para tratamento de hepatite B crônica.

Química e atividade antiviral. O abacavir é um análogo carbocíclico sintético da purina (Figura 59-2).

O carbovir, um análogo da guanina relacionado, teve o seu desenvolvimento clínico abandonado devido à sua pouca biodisponibilidade oral (Hervey e Perry, 2000). A IC_{50} do abacavir para isolados clínicos primários de HIV-1 é de 0,26 μM , e sua IC_{50} para cepas laboratoriais varia de 0,07-5,8 μM .

Mecanismos de ação e resistência. O abacavir é o único agente antirretroviral aprovado ativo como análogo da guanosina. É inicialmente monofosforilado pela adenosina fosfotransferase. A seguir, o monofosfato é convertido em 3'-monofosfato de (-)-carbovir, que é então fosforilado a di e trifosfato por cinases celulares (Figura 59-3). O 5'-trifosfato de carbovir interrompe o alongamento do DNA pró-viral, devido à sua incorporação pela transcriptase reversa no DNA nascente; todavia, não possui um grupo 3'-hidroxila.

A resistência clínica ao abacavir está associada a quatro substituições específicas de códons: K65R, L74V, Y115F e M184V (Gallant e cols., 2003). Cada uma dessas substituições produz uma resistência apenas moderada (2-4 vezes) ao abacavir, mas, em combinação, podem reduzir a sensibilidade em até 10 vezes. A mutação Y115F é observada exclusivamente com o abacavir e causa resistência de nível baixo. A mutação L74V está associada a uma resistência cruzada ao análogo da purina didanosina. K65R confere resistência cruzada a todos os nucleosídeos, exceto à zidovudina. Uma via alternativa para a resistência ao abacavir envolve mutações nos códons 41, 210 e 215 que têm sido associadas a uma redução da probabilidade de resposta virológica. A sensibilidade ao abacavir é acentuadamente reduzida pelos grupos de resistência a múltiplos nucleosídeos, incluindo aquele associado à substituição Q151M, bem como inserção de dois aminoácidos após o códon 69 (Gallant e cols., 2003).

Absorção, distribuição e eliminação. A biodisponibilidade oral do abacavir é superior a > 80%, independentemente da ingestão de alimentos (Quadro 59-2). O abacavir é eliminado através de seu metabolismo em ácido 5'-carboxílico pela ação da álcool desidrogenase e por glicuronidação em 5'-glicuronídeo (Figura 59-3). Esses metabólitos são responsáveis por 30-36% da eliminação do fármaco, respectivamente (Hervey e Perry, 2000). O abacavir não é um substrato nem um inibidor das CYP. Ocorre ligação de 50% do abacavir às proteínas plasmáticas, e a ASC do LCS-plasma é de aproximadamente 0,3. Embora a dose inicialmente recomendada de abacavir fosse de 300 mg, 2 vezes/dia, o trifosfato de carbovir acumula-se no interior das células e sua meia-vida de eliminação é de até 21 h (Hervey e Perry, 2000); por isso, foi aprovado um esquema de 600 mg, 1 vez/dia.

Efeitos adversos. O efeito adverso mais importante do abacavir consiste em uma síndrome de hipersensibilidade peculiar e potencialmente fatal. Essa síndrome caracteriza-se por febre, dor abdominal e outras queixas gastrintestinais, exantema maculopapular leve, mal-estar ou fadiga. As queixas respiratórias (tosse, faringite, dispneia), as queixas musculoesqueléticas, a ocorrência de cefaleia e parestesias são relatadas com menos frequência. O tempo mediano para o aparecimento dos sintomas é de 11 dias, e 93% dos casos ocorrem no decorrer de seis semanas após a instituição da terapia (Hetherington e

cols., 2002). A presença de febre, dor abdominal e exantema em seis semanas após iniciar a terapia com abacavir é diagnóstica e exige a interrupção imediata do fármaco. Os pacientes que só apresentam um desses sintomas podem ser observados quanto ao aparecimento de sintomas adicionais. Ao contrário de muitas síndromes de hipersensibilidade, essa afecção agrava-se com a continuação do tratamento. *O abacavir nunca deve ser reiniciado uma vez interrompido pela ocorrência de hipersensibilidade, visto que a reintrodução do fármaco leva a uma rápida recidiva dos sintomas graves, acompanhada de hipotensão, estado semelhante ao choque e, possivelmente, morte.* A taxa de mortalidade relatada com o reinício da terapia com abacavir em indivíduos sensíveis é de 4% (Hervey e Perry, 2000).

Ocorre hipersensibilidade ao abacavir em 2-9% dos pacientes, dependendo da população estudada. A causa consiste em uma resposta imune geneticamente mediada, ligada ao locus *HLA-B*5701* e ao alelo M493T no locus do choque térmico *Hsp70-Hom* (Mallal e cols., 2008). Este último gene está implicado na apresentação de antígeno, e esse haplótipo está associado à liberação aberrante do fator α de necrose tumoral após exposição de linfócitos humanos ao abacavir *ex vivo*. Esta é uma das associações farmacocinéticas mais fortes jamais descritas. Em uma população branca, a combinação desses dois marcadores foi observada em 94,4% dos casos e em < 0,5% dos controles, para um valor preditivo positivo de 93,8% e um valor preditivo negativo de 99,5% (Mallal e cols., 2008). O abacavir não deve ser administrado a pacientes com o genótipo *HLA-B*5701*; em todos os outros, o risco de hipersensibilidade verdadeira é essencialmente zero (Mallal e cols., 2008). Exceto a ocorrência de hipersensibilidade, o abacavir é um fármaco bem tolerado. O 5'-trifosfato de carbovir é um inibidor fraco das DNA polimerases humanas, incluindo a DNA polimerase- γ (Hervey e Perry, 2000). Devido a isso, o abacavir não tem sido associado a eventos adversos resultantes de toxicidade mitocondrial. Associações epidemiológicas ligam o uso de abacavir a risco aumentado de infarto do miocárdio (D:A:D Study Group e cols., 2008).

Precações e interações. O abacavir não está associado a nenhuma interação medicamentosa farmacocinética clinicamente significativa. Entretanto, o etanol em uma dose grande (0,7 g/kg) aumentou em 41% a ASC plasmática do abacavir e prolongou em 26% a meia-vida de eliminação (McDowell e cols., 2000), devido, possivelmente, à competição pela álcool-desidrogenase.

Uso terapêutico. O abacavir é aprovado para o tratamento de infecção pelo HIV, em combinação com outros agentes antirretrovirais. Em estudos de monoterapia iniciais, o abacavir reduziu as concentrações plasmáticas de RNA do HIV em até 300 vezes mais do que a redução obtida com outros nucleosídeos antirretrovirais e aumentou as contagens de linfócitos $CD4^+$ para 80-200 células/ mm^3 (Hervey e Perry, 2000). O abacavir não é um inibidor mais potente da replicação do HIV do que outros nucleosídeos *in vitro*, e o mecanismo responsável pela sua atividade monoterápica mais potente *in vivo* ainda não foi explicado.

O abacavir mostra-se efetivo em combinação com outros análogos nucleosídicos, INNTRs e inibidores da protease. A adição do abacavir à zidovudina e lamivudina resultou em diminuição consideravelmente maior dos níveis plasmáticos de RNA do HIV-1, em comparação com o esquema de dois fármacos de zidovudina mais lamivudina em adultos ou crianças (Hervey e Perry, 2000).

O abacavir está disponível em uma coformulação com zidovudina e lamivudina para administração 2 vezes/dia. Entretanto, em um estudo clínico duplo-cego, controlado por placebo e randomizado de pacientes virgens de tratamento, a combinação de abacavir, zidovudina e lamivudina foi menos efetiva do que a combinação de zidovudina, lamivudina e efavirenzo, ou do que o esquema de quatro fármacos de zidovudina, lamivudina, abacavir e efavirenzo. Cerca de 79% dos pacientes no grupo do abacavir, zidovudina e lamivudina tiveram níveis plasmáticos indetectáveis de RNA do HIV em 32 semanas, em comparação com 89% daqueles que receberam os outros esquemas (Gulick e cols., 2004).

O abacavir está disponível em uma coformulação com lamivudina para uma dose diária, que é a mais comumente usada. O abacavir está aprovado para uso em adultos e pacientes pediátricos ≥ 3 meses de idade, com uma dose posterior com base no peso corporal.

Tenofovir

Química e atividade antiviral. O tenofovir disoproxila é um derivado do 5'-monofosfato de adenosina, que não possui um anel de ribose completo. Trata-se do único análogo nucleotídico atualmente comercializado para o tratamento da infecção pelo HIV (Figura 59-2).

Como o composto original tinha uma biodisponibilidade oral muito baixa, o tenofovir só está disponível na forma do pró-fármaco disoproxila, que melhora significativamente a absorção oral e a penetração celular. A semelhança da lamivudina e da entricitabina, o tenofovir mostra-se ativo contra o HIV-1, o HIV-2 e o HBV. A IC_{50} do tenofovir disoproxila contra cepas laboratoriais do HIV-1 varia de 2-7 nM, de modo que o pró-fármaco é 100 vezes mais ativo *in vitro* do que o composto original (Chapman e cols., 2003).

Mecanismos de ação e resistência. O tenofovir disoproxila é rapidamente hidrolisado a tenofovir e, a seguir, sofre fosforilação por cinases celulares a seu metabólito ativo, o difosfato de tenofovir, que é, na verdade, um trifosfato: o fármaco original é um monofosfato (Figura 59-3). O difosfato de tenofovir é um inibidor competitivo de transcriptases reversas virais e é incorporado ao DNA do HIV, resultando em interrupção da cadeia, devido a um anel de ribose incompleto. Embora o difosfato de tenofovir exiba uma atividade de amplo espectro contra as DNA polimerases virais, possui baixa afinidade pelas DNA polimerases α -, β - e γ -humanas, constituindo a base de sua toxicidade seletiva.

Ocorre uma resistência específica com uma única substituição no códon 65 da transcriptase reversa (K65R). Essa mutação reduz a sensibilidade *in vitro* em apenas 3-4 vezes, porém tem sido associada a uma falha terapêutica dos esquemas contendo tenofovir (Chapman e cols., 2003). A sensibilidade ao tenofovir e à sua eficácia virológica também estão reduzidas em pacientes que abrigam isolados de HIV com resistência de alto nível à zidovudina ou stavudina, especificamente aqueles que apresentam três ou mais TAM, incluindo M41L ou L120W. Entretanto, as variantes de HIV resistentes à zidovudina exibem resistência apenas parcial ao tenofovir, possivelmente refletindo excisão menos eficiente do difosfato de tenofovir por pirofosforólise

(Naeger e cols., 2002). A mutação M184V associada à resistência à lamivudina ou à entricitabina restabelece parcialmente a sensibilidade dos isolados de HIV resistentes ao tenofovir que abrigam a mutação K65R (Wainberg e cols., 1999).

A mutação K65R foi relatada em apenas 2-3% dos pacientes tratados com tenofovir em estudos clínicos iniciais, e essa mutação não está habitualmente associada a uma falha terapêutica. Os pacientes que não respondem à maioria dos esquemas contendo tenofovir têm mais probabilidade de apresentar resistência genotípica aos outros fármacos do esquema. As exceções notáveis incluem esquemas de combinação de três nucleosídeos administrados 1 vez/dia, especificamente tenofovir mais didanosina e lamivudina e tenofovir mais abacavir e lamivudina. Ambos os esquemas foram associados a taxas iniciais muito elevadas de falha virológica ou ausência de resposta, e, por ocasião da falha, foi constatada a presença da mutação K65R em 36-64% dos vírus isolados dos pacientes (Department of Health and Human Services, 2010); essas combinações devem ser evitadas.

Absorção, distribuição e eliminação. A biodisponibilidade oral do tenofovir disoproxila é de 25%. As refeições ricas em gordura aumentam a biodisponibilidade para 39%, porém o fármaco pode ser tomado independentemente da presença ou não de alimento (Chapman e cols., 2003). O tenofovir não se liga significativamente às proteínas plasmáticas. A meia-vida plasmática de eliminação do tenofovir varia de 14-17 h. A meia-vida relatada do difosfato de tenofovir intracelular é de 11 h em células mononucleares ativadas do sangue periférico e de ≥ 49 h nas células em repouso (Chapman e cols., 2003). Por isso, o fármaco pode ser administrado em dose única ao dia. O tenofovir sofre filtração glomerular e secreção tubular ativa. Após uma dose intravenosa, 70-80% do fármaco são recuperados em sua forma inalterada na urina. Deve-se reduzir a dose em pacientes com insuficiência renal (Chapman e cols., 2003).

Efeitos adversos. Em geral, o tenofovir é bem tolerado, e são observados poucos efeitos adversos significativos, com exceção de flatulência.

Em estudos clínicos duplo-cegos controlados por placebo, o fármaco não apresentou outros efeitos adversos relatados com mais frequência do que o placebo após um tratamento de até 24 semanas de duração. Ao contrário dos nucleotídeos antivirais adefovir e didanosina (Capítulo 58), o tenofovir não é tóxico para as células tubulares renais humanas *in vitro* (Chapman e cols., 2003). Entretanto, foram relatados raros episódios de insuficiência renal aguda e de síndrome de Fanconi com o uso do tenofovir, de modo que esse fármaco deve ser utilizado com cautela em pacientes com doença renal pré-existente. O uso de tenofovir está associado a pequenos declínios na depuração de creatinina estimada após meses de tratamento em alguns pacientes (Gallant e Moore, 2009). Como a dose precisa ser reduzida se houver a presença de insuficiência renal, a função renal (creatinina e fósforo) deve ser monitorada regularmente em pacientes que estão fazendo uso deste fármaco. Como o tenofovir também possui atividade contra o HBV e pode reduzir as concentrações plasmáticas de DNA do HBV, é preciso ter cautela quando se administra o fármaco a pacientes coinfectados pelo HBV e em regiões com elevada soroprevalência do HBV, porque a interrupção do tenofovir pode estar associada a um rebote da replicação do HBV e exacerbação de hepatite.

Precauções e interações. O tenofovir não é metabolizado em grau significativo pelas CYP e não inibe nem induz essas enzimas. Entretanto, o fármaco tem sido associado a poucas interações medicamentosas farmacocinéticas potencialmente importantes.

O tenofovir, em uma dose de 300 mg, aumentou a ASC da didanosina em 44-60%, provavelmente em consequência da inibição da purina nucleosídeo fosforilase pelo tenofovir e monofosfato de tenofovir (Robbins e cols., 2003). Esses dois fármacos provavelmente não devem ser utilizados ao mesmo tempo; se a combinação for indispensável, a dose de didanosina deve ser reduzida de 400 para 250 mg/dia (Chapman e cols., 2003). Embora o tenofovir aparentemente não induza CYP, foi relatada uma redução da ASC do atazanavir em ~26%. Além disso, o ritonavir em baixas doses (100 mg 2 vezes/dia) aumenta em 34% a ASC média do tenofovir, a associação lopinavir/ritonavir aumenta a ASC em 32% e o atazanavir produz um aumento na ASC de 25%. Essas interações são mais provavelmente mediadas por interação do tenofovir com proteínas transportadoras do fármaco.

Uso terapêutico. O tenofovir foi aprovado pelo FDA para o tratamento da infecção pelo HIV em adultos, em combinação com outros agentes antirretrovirais.

O uso do tenofovir em pacientes anteriormente tratados com agentes antirretrovirais resultou em diminuição mais duradoura das concentrações plasmáticas do RNA do HIV de 4,5-7,4 vezes em relação ao placebo depois de 48 semanas de tratamento (Chapman e cols., 2003). Vários estudos clínicos de grande porte confirmaram a atividade antirretroviral do tenofovir em esquemas de três fármacos, incluindo outros análogos nucleosídicos, inibidores da protease e/ou INNTs. Em um estudo clínico comparativo duplo-cego randomizado em que pacientes virgens de tratamento também receberam lamivudina e efavirenzo, o tenofovir, em uma dose de 300 mg 1 vez/dia, foi tão efetivo quanto a estavudina, em uma dose de 40 mg duas vezes/dia, e menos tóxico (Gallant e cols., 2004). O tenofovir está sendo investigado como um componente de esquemas profiláticos, entre eles a prevenção de transmissão da mãe para a criança, podendo ter vantagens sobre a zidovudina em tais circunstâncias (Foster e cols., 2009).

O tenofovir é também aprovado para o tratamento de hepatite B crônica em adultos.

Entricitabina

Química e atividade antiviral. A entricitabina é um análogo da citidina quimicamente relacionado com a lamivudina e compartilha muitas das propriedades farmacodinâmicas desse fármaco.

À semelhança da lamivudina, a entricitabina possui dois centros quirais e é produzida na forma do enantiômero puro (2*R*,5*S*)-5-fluoro-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-5-yl]citosina (FTC) (Figura 59-2). A entricitabina mostra-se ativa contra o HIV-1, o HIV-2 e o HBV. A IC₅₀ da entricitabina contra cepas laboratoriais do HIV-1 varia de 2-530 nM, embora o fármaco seja, em média, 10 vezes mais ativo do que a lamivudina *in vitro* (Saag, 2006).

Mecanismos de ação e resistência. A entricitabina penetra nas células por difusão passiva e sofre fosforilação pela desoxicitidinacina e por cinases celulares em seu metabólito ativo, o 5'-trifosfato de entricitabina (Figura 59-3). Assim como a lamivudina, a entricitabina possui baixa afinidade pelas DNA polimerases humanas, explicando a sua baixa toxicidade para o hospedeiro.

Ocorre resistência de alto nível à entricitabina com as mesmas mutações que afetam a lamivudina (principalmente a substituição de metionina por valina no códon 184), embora pareça ocorrer menos frequentemente com a entricitabina. Em três estudos, a frequência de M184V/I observada foi próxima da metade em esquemas contendo entricitabina, quando comparada com a obtida para a lamivudina, e os pacientes com falha virológica apresentaram uma probabilidade duas a três vezes maior de abrigar o vírus tipo selvagem por ocasião da falha, em comparação com a lamivudina (Saag, 2006). A mutação M184V restabelece a sensibilidade à zidovudina no HIV resistente a esse fármaco e também restaura parcialmente a sensibilidade ao tenofovir no HIV resistente a esse fármaco que abriga a mutação K65R (Wainberg e cols., 1999). A mesma mutação K65R confere resistência à entricitabina e ao outro análogo da citidina lamivudina, bem como à didanosina, à estavudina e ao abacavir.

Absorção, distribuição e eliminação. A entricitabina é absorvida rapidamente e apresenta biodisponibilidade oral de 93%. A presença de alimento reduz a C_{máx}, porém não afeta a ASC, e o fármaco pode ser tomado independentemente do horário das refeições. Não ocorre ligação significativa da entricitabina às proteínas plasmáticas. Em comparação com outros análogos nucleosídicos, o fármaco apresenta uma depuração sistêmica lenta e meia-vida de eliminação longa de 8-10 h (Saag, 2006). Além disso, a meia-vida estimada do trifosfato intracelular é longa, de até 39 h, fornecendo uma justificativa racional farmacocinética para a administração 1 vez/dia. A entricitabina é excretada primariamente em sua forma inalterada na urina e sofre filtração glomerular e secreção tubular ativa. A dose deve ser reduzida em pacientes com depuração estimada de creatinina de > 50 mL/minuto.

Efeitos adversos. A entricitabina é um dos agentes antirretrovirais menos tóxicos e, à semelhança da lamivudina quimicamente relacionada, exerce poucos efeitos adversos significativos e nenhum efeito sobre o DNA mitocondrial *in vitro* (Saag, 2006).

A exposição prolongada ao fármaco tem sido associada à hiperpigmentação da pele, sobretudo nas áreas expostas ao sol. Foi relatada a ocorrência de elevação das transaminases hepáticas, hepatite e pancreatite, que também foram observadas em associação a outros fármacos que produzem essas toxicidades. Como a entricitabina possui atividade *in vitro* contra o HBV, é preciso ter cautela no uso desse fármaco em pacientes coinfectados pelo HBV e em regiões com elevada soroprevalência de HBV; a interrupção da lamivudina, que está estreitamente relacionada com a entricitabina, tem sido associada a um rebote da replicação do HBV e à exacerbação de hepatite.

Precauções e interações. A entricitabina não é metabolizada em grau significativo pelas CYP e não tem tendência a nenhuma interação medicamentosa metabólica conhecida. A possibilidade de interação farmacocinética envolvendo a secreção tubular renal, como entre trimetoprima e lamivudina, não foi investigada no caso da entricitabina, apesar de o fármaco não alterar a farmacocinética do tenofovir.

Uso terapêutico. A entricitabina é aprovada pelo FDA para o tratamento da infecção pelo HIV em adultos associada a outros agentes antirretrovirais. A entricitabina está disponível coformulada com tenofovir ± efavirenzo.

Dois estudos clínicos de monoterapia de pequeno porte mostraram a obtenção do efeito antiviral máximo da entricitabina (redução média de 1,9 unidade log nas concentrações plasmáticas de RNA do HIV) com uma dose de 200 mg/dia. Vários estudos clínicos de grande porte confirmaram a atividade antirretroviral da entricitabina em esquemas de três fármacos com outros agentes, incluindo

análogos nucleosídicos ou nucleotídicos, inibidores da protease e/ou INNTRs. Em dois estudos comparativos randomizados, os esquemas de combinação de três fármacos com entricitabina e lamivudina tiveram eficácia semelhante (Saag, 2006).

Didanosina

Química e atividade antiviral. A didanosina (2',3'-dideoxiinosina; ddI) é um análogo nucleosídico da purina ativo contra o HIV-1, o HIV-2 e outros retrovírus que incluem o HTLV-1 (Preedy e Noble, 1999). Sua IC₅₀ contra o HIV-1 varia de 10 nM, em células de monócitos-macrófagos, a 10 µM em linhagens celulares de linfoblastos. A didanosina foi substituída por fármacos menos tóxicos.

Mecanismos de ação e resistência. A didanosina é conduzida para as células por um transportador nucleobásico e sofre fosforilação inicial pela 5'-nucleotidase e pela inosina 5'-monofosfatase fosfotransferase (Dudley, 1995; Khoo e cols., 2002). A didanosina 5'-monofosfato é então convertida em didesoxiadenosina 5'-monofosfato pela adenilossuccinato sintetase e pela adenilossuccinato liase (Figura 59-3). A adenilatocinase e a fosforribosil pirofosfato sintetase produzem didesoxiadenosina 5'-difosfato, que é convertida no trifosfato pela creatinacina e pela fosforribosil pirofosfato sintetase. A didesoxiadenosina 5'-trifosfato é o metabólito ativo da didanosina, que age, portanto, como um análogo antiviral da adenosina. A didesoxiadenosina 5'-trifosfato interrompe o alongamento do DNA pró-viral, porque é incorporada pela transcriptase reversa ao DNA do HIV nascente, mas carece de um grupo 3'-hidroxila.

A resistência à didanosina está associada a mutações nos códons 65 e 74 da transcriptase reversa. A substituição L74V, que reduz a sensibilidade em 5-26 vezes *in vitro*, é observada mais comumente em pacientes que não respondem à didanosina. Outras mutações de análogos nucleosídicos, incluindo mutações de análogos da timidina, podem contribuir para resistência à didanosina mesmo que o fármaco não pareça selecionar essas novas mutações. As mutações de inserção na transcriptase reversa no códon 69 produzem resistência cruzada a todos os análogos nucleosídicos atuais, incluindo a didanosina (Gallant e cols., 2003). A mutação M184V observada em resposta à entricitabina e à lamivudina reduz a sensibilidade de didanosina *in vitro*, mas provavelmente não desempenha nenhum papel em resistência clínica a esta medicação.

Absorção, distribuição e eliminação. A didanosina é instável a ácido e degradada em pH gástrico baixo (Dudley, 1995). Um tampão antiácido é usado em algumas formulações para melhorar a biodisponibilidade. Comprimidos mastigáveis contêm carbonato de cálcio e hidróxido de magnésio, ao passo que as formulações tipo pó contêm tampão citrato-fosfato. A formulação em pó pediátrica não contém tampão e é reconstituída com água purificada e misturada com uma preparação antiácida líquida. A presença de alimento reduz a biodisponibilidade da didanosina (ASC) em 55%, de modo que todas as suas formulações devem ser administradas pelo menos 30 min antes ou 2 h depois das refeições (Moreno e cols., 2007). Isto complica a administração de didanosina em combinação com fármacos

antirretrovirais que devem ser fornecidos com alimento, como é o caso da maioria dos inibidores da protease do HIV. A enzima purina nucleosídeo fosforilase (PNP) provavelmente contribui para a depuração pré-sistêmica da didanosina, porque o tenofovir, que inibe a PNP, aumenta em muito as concentrações de didanosina administrada por via oral (Robbins e cols., 2003). A PNP converte didanosina em hipoxantina, que é por fim convertida em ácido úrico.

Concentrações plasmáticas máximas de didanosina são alcançadas 1 hora após a administração oral dos comprimidos mastigáveis ou de formulações em pó ou 2 h após a ingestão de cápsulas de liberação lenta. A meia-vida de eliminação plasmática do fármaco original é ~1,5 hora, mas a meia-vida intracelular estimada de didesoxiadenosina 5'-trifosfato é substancialmente mais longa, 25-40 h (Moreno e cols., 2007). Em consequência, a didanosina pode ser administrada 1 vez/dia. A didanosina é excretada tanto por filtração glomerular quanto por secreção tubular e não sofre metabolismo em grau significativo. Portanto, as doses do fármaco devem ser ajustadas em pacientes com perda da função renal (Jayasekara, e cols., 1999). A didanosina não se liga a proteínas de modo significativo. A penetração cerebrospinal da didanosina é menor do que a da zidovudina, com uma relação LCS-plasma de 0,2, mas o significado clínico dessa ocorrência é desconhecido.

Efeitos adversos. As toxicidades sérias associadas à didanosina, em sua maioria, incluem neuropatia periférica e pancreatite, ambas as quais parecem ser consequência de toxicidade mitocondrial. Até 20% dos pacientes relataram neuropatia periférica em estudos clínicos preliminares (Moreno e cols., 2007). Como ocorre com outros didesoxinucleosídeos, a neuropatia periférica é mais comum com doses ou concentrações mais elevadas de didanosina, e sua prevalência é maior em pacientes com neuropatia subjacente relacionada com o HIV, contagem baixa de CD4 ou naqueles pacientes em uso de outros fármacos neurotóxicos. De modo geral, trata-se de uma neuropatia sensorial distal simétrica que começa no pé e nos membros inferiores, mas pode envolver as mãos à medida que evolui (distribuição em meia-lua). Os pacientes queixam-se de dor, dormência e formigamento nos membros afetados. Se o fármaco for interrompido imediatamente após o aparecimento dos sintomas, a neuropatia estabilizará e deverá melhorar ou resolver-se. Entretanto, pode ocorrer neuropatia irreversível se o uso for continuado. Alterações na retina e neurite óptica também têm sido relatadas com o uso de didanosina, e os pacientes devem submeter-se a exames periódicos da retina.

Pancreatite aguda é uma complicação rara, porém potencialmente fatal da didanosina. A pancreatite aguda está associada a doses e concentrações elevadas de didanosina, mas tem ocorrido em até 7% dos pacientes que fazem uso da dose recomendada de 200 mg 2 vezes/dia (Moreno e cols., 2007). Pacreatite é mais comum em casos de doença avançada pelo HIV, e outros fatores de risco incluem história prévia de pancreatite, uso de álcool ou drogas ilícitas e hipertrigliceridemia. A combinação de didanosina com estavudina, que está também associada à neuropatia periférica e pancreatite, aumenta o risco e a gravidade de ambas as toxicidades (Havir e cols., 2001). Como é comum ocorrer com o uso de outros didesoxinucleosídeos e de zidovudina, a toxicidade hepática séria — com ou sem esteatose, hepatomegalia e acidose láctica — sobrevém muito raramente, mas pode ser fatal. Os fatores de risco para a síndrome de acidose láctica-esteatose incluem sexo feminino, obesidade e exposição prolongada ao fármaco (Tripuraneni e cols., 2004).

Outros efeitos adversos relatados incluem transaminases hepáticas elevadas, cefaleia e hiperuricemia e hipertensão portal assintomáticas. O impacto da didanosina no risco de ataque cardíaco está em revisão. A diarreia é relatada com mais frequência relacionada com a didanosina do que com outros análogos nucleosídicos e foi

atribuída ao antiácido nas preparações orais tamponadas (Moreno e cols., 2007). Os comprimidos mastigáveis de didanosina contêm 36,5 mg de fenilalanina e devem ser evitados em pacientes com fenilcetonúria. O pó tamponado para solução oral contém 1,4 g de sódio por embalagem e deve ser usado com cautela naqueles em dietas com restrição de sódio.

Precauções e interações. Os agentes de tamponamento incluídos nas formulações de didanosina podem interferir na biodisponibilidade de alguns fármacos administrados concomitantemente em consequência de alteração do pH ou quelação com cátions presentes no tampão. Por exemplo, a ASC do ciprofloxacino é reduzida em até 98% quando é administrada com didanosina, e as concentrações de cetoconazol e itraconazol, cuja absorção depende do pH, também são diminuídas (Piscitelli e Gallicano, 2001). Uma dose de 200 mg de didanosina tamponada reduziu a ASC do indinavir em 84%. Tais interações, em geral, podem ser evitadas permitindo-se um intervalo entre a administração de didanosina e a de outros agentes de pelo menos duas horas depois ou seis horas antes do fármaco interagente. A formulação com revestimento entérico não altera a absorção de ciprofloxacino ou de indinavir.

A didanosina é excretada pelos rins, e os mecanismos de excreção renal compartilhados fornecem uma base para interações medicamentosas. O ganciclovir oral pode aumentar as concentrações plasmáticas de didanosina em ~ 2 vezes e estar associado a um aumento na toxicidade da didanosina. O alopurinol pode aumentar ASC da didanosina em mais de quatro vezes e está contraindicado. O tenofovir aumenta a ASC da didanosina em 44-60% e também pode aumentar o risco de toxicidade da didanosina. Se for necessário que esses dois fármacos sejam administrados concomitantemente, recomenda-se reduzir a dose de didanosina de 400 para 250 mg 1 vez/dia em pacientes com > 60 kg (Chapman e cols., 2003). A metadona diminui a ASC da didanosina em 57-63% (Rainey e cols., 2000) possivelmente como consequência de alteração da motilidade GI e retardo da absorção, embora isto não tenha sido associado a risco maior de insucesso no tratamento com didanosina.

A didanosina deve ser evitada em pacientes com história de pancreatite ou neuropatia em virtude de aumento no risco e na gravidade de ambas as complicações. A administração de outros fármacos que causam pancreatite ou neuropatia também aumentará o risco e a gravidade desses sintomas. Etambutol, isoniazida, vincristina, cisplatina e pentamidina também devem ser evitados.

A combinação de didanosina e hidroxiureia foi usada para tirar proveito de uma interação benéfica que cria uma relação intracelular favorável de concentrações entre o didesoxiadenosina 5'-trifosfato e o desoxitimidina 5'-trifosfato (Frank e cols., 2004). Embora essa combinação possa potencializar moderadamente a atividade antiviral da didanosina, ela também aumenta a toxicidade, produzindo neuropatia periférica e pancreatite fatal, devendo, portanto ser evitada (Havir e cols., 2001).

Uso terapêutico. A didanosina é aprovada pelo FDA para adultos e crianças com infecção pelo HIV em combinação com outros agentes antirretrovirais. A didanosina tem eficácia prolongada quando combinada com outros análogos nucleosídicos e inibidores da protease do HIV ou INNTRs. A didanosina como um componente da terapia de combinação também proporcionou efeitos benéficos em lactentes e crianças (Moreno e cols., 2007). Contudo, esse fármaco não mais é prescrito amplamente no mundo desenvolvido em razão da disponibilidade de outros agentes menos tóxicos.

Zalcitabina

A zalcitabina (2',3'-didesoxicitidina; ddC) é um inibidor da transcriptase reversa, análogo da citidina e designado como um fármaco órfão para o tratamento de infecção avançada pelo HIV. Não é mais comercializada em razão de toxicidade (principalmente neuropatia periférica) e da necessidade de três doses diárias. É ativa contra o HIV-1, o HIV-2 e o vírus da hepatite B (HBV). Informação adicional sobre este fármaco pode ser encontrada na 11ª edição deste livro.

INIBIDORES NÃO NUCLEOSÍDICOS DA TRANSCRIPTASE REVERSA

Os inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa (INNTRs) incluem uma variedade de substratos químicos que se ligam a uma bolsa hidrofóbica na subunidade p66 da transcriptase reversa do HIV-1. A bolsa de ligação dos INNTR não é essencial para a função da enzima e tem a sua localização distante do local ativo. Esses compostos induzem uma alteração de configuração na estrutura tridimensional da enzima, que reduz acentuadamente a sua atividade, atuando, dessa maneira, como inibidores não competitivos. Ao contrário dos inibidores nucleosídicos e nucleotídicos da transcriptase reversa, esses compostos não precisam sofrer fosforilação intracelular para a sua atividade. Como o local de ligação dos INNTRs é específico da cepa viral, os agentes aprovados mostram-se ativos contra o HIV-1, mas não contra o HIV-2 ou outros retrovírus, e, portanto, não devem ser utilizados no tratamento da infecção pelo HIV-2 (Harris e Montaner, 2000). Esses compostos também carecem de atividade contra as DNA polimerases da célula hospedeira. Os dois agentes mais comumente utilizados dessa categoria, o efavirenzo e a nevirapina, são muito potentes e diminuem transitoriamente as concentrações plasmáticas de RNA do HIV em duas ordens ou mais de magnitude quando utilizados como monoterapia (Havir e cols., 1995; Wei e cols., 1995). As estruturas químicas dos quatro INNTRs aprovados estão ilustradas na Figura 59-4, e as suas propriedades farmacocinéticas estão resumidas no Quadro 59-3.

Todos os INNTRs aprovados são eliminados do corpo por metabolismo hepático. A nevirapina e a delavirdina são substratos primariamente da isoforma CYP3A4, e o efavirenzo é um substrato das CYPs 2B6 e 3A4, e a etravirina está sujeita a metabolismo hepático. As meias-vidas de eliminação do efavirenzo e da nevirapina em estado de equilíbrio dinâmico variam de 24-72 h, permitindo a administração de uma única dose ao dia. O efavirenzo, a etravirina e a nevirapina são indutores moderadamente potentes das enzimas envolvidas no metabolismo hepático dos fármacos, incluindo a CYP3A4, ao passo que a delavirdina é principalmente um inibidor da CYP3A4. Por isso, as interações medicamentosas farmacocinéticas constituem um aspecto importante nessa classe de compostos, representando uma toxicidade potencial.

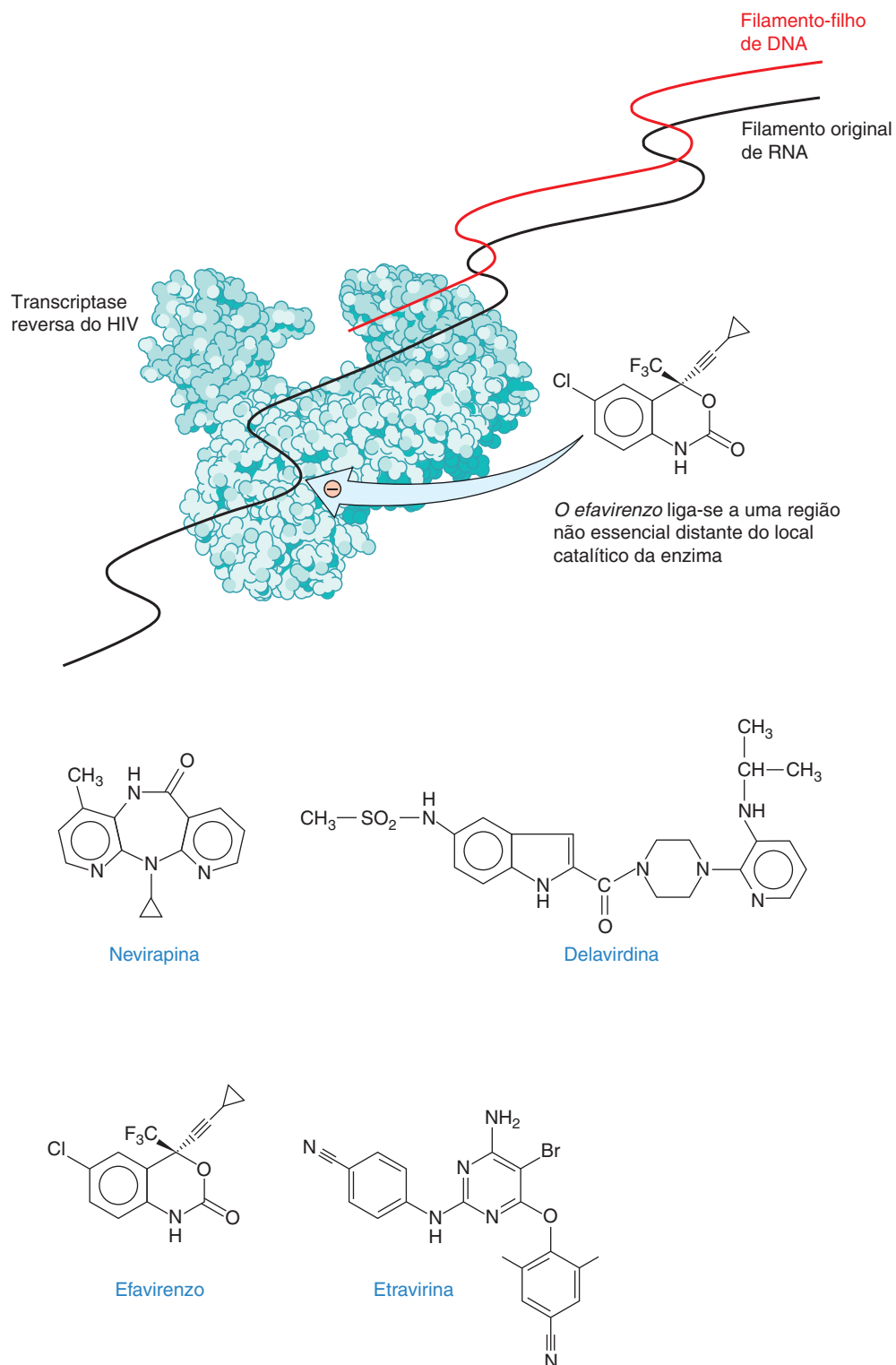


Figura 59-4 Estruturas e mecanismo dos inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa.

Quadro 59-3

Propriedades farmacocinéticas dos inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa^a

PARÂMETRO	NEVIRAPINA ^b	EFAVIRENZO ^b	ETRAVIRINA
Biodisponibilidade oral, %	90-93	50	NR
Efeito de refeições sobre a ASC	↔	↑17-28%	↑33-102%
Meia-vida plasmática, elim, h	25-30	40-55	41
Ligação a proteínas plasmáticas, %	60	99	99,9
Metabolismo	CYP3A4 > CYP2B6	CYP2B6 > CYP3A4	CYP3A4, 2C9, 2C19, UGT
Excreção renal do fármaco original, %	< 3	< 3	1%
Autoindução de metabolismo	Sim	Sim	NR
Inibição de CYP3A	Não	Sim	Não

ABREVIATURAS: ASC, área sob a curva de concentração plasmática-tempo; meia-vida, elim, meia-vida de eliminação; ↑, aumento; ↓, diminuição; ↔, sem efeito. NR, não relatado; CYP, citocromo P450; UGT, UDP-glicuronosiltransferase.

^aValores médios publicados para adultos com funções renal e hepática normais. ^bValores em estado de equilíbrio dinâmico após múltiplas doses orais.

Os INNTRs, com exceção da etravirina, são mais suscetíveis à resistência de alto nível causada por alterações de um único aminoácido na bolsa de ligação dos INNTR (habitualmente nos códons 103 ou 181). Ao contrário dos análogos nucleosídicos ou dos inibidores da protease, o efavirenzo ou a nevirapina podem induzir resistência e recidiva virológica dentro de poucos dias ou semanas quando administrados na forma de monoterapia (Wei e cols., 1995). Até mesmo a exposição a uma única dose de nevirapina na ausência de outros agentes antirretrovirais está associada a mutações de resistência em até 33% dos pacientes (Eshleman e cols., 2004). *Esses agentes são potentes e altamente efetivos, porém devem ser combinados com pelo menos dois outros fármacos ativos para evitar o desenvolvimento de resistência.*

O uso do efavirenzo ou da nevirapina em combinação com outros agentes antirretrovirais está associado a uma supressão favorável da viremia a longo prazo e a uma elevação das contagens de linfócitos CD4⁺ (Sheran, 2005). O efavirenzo, em particular, é um componente comum dos primeiros esquemas para pacientes virgens de tratamento, em virtude de sua conveniência, tolerabilidade e potência. É frequente a ocorrência de exantema com todos os INNTRs, habitualmente nas primeiras quatro semanas de terapia. Em geral, o exantema é leve e autolimitado; entretanto, foram relatados raros casos de síndrome de Stevens-Johnson potencialmente fatal com o uso de nevirapina, efavirenzo e etravirina. Pode-se observar um acúmulo de gordura após uso a longo prazo de INNTRs (Calmy e cols., 2009), e o uso de nevirapina tem sido associado à hepatite fatal.

Nevirapina

Química e atividade antiviral. A nevirapina é um INNTR dipiridodiazepinona com potente atividade contra o HIV (Figura 59-4).

A IC₅₀ *in vitro* desse fármaco varia de 10-100 nM. Da mesma forma que outros compostos dessa classe, a nevirapina não possui atividade significativa contra o HIV-2 ou outros retrovírus (Sheran, 2005).

Mecanismos de ação e resistência. Uma única mutação no códon 103 ou no códon 181 da transcriptase reversa diminui em mais de duas ordens de magnitude a sensibilidade (Kuritzkes, 2004). A resistência à nevirapina também está associada a mutações nos códons 100, 106, 108, 188 e 190, porém as mutações K103N ou Y181C são suficientes para produzir falha no tratamento clínico (Eshleman e cols., 2004). *A resistência cruzada estende-se ao efavirenzo e à delavirdina, e todo paciente cujo tratamento com aquele INNTR falha não deve ser tratado com tais fármacos.*

Absorção, distribuição e eliminação. A nevirapina é bem absorvida, e a sua biodisponibilidade não é alterada pela presença de alimentos ou antiácidos. O fármaco atravessa facilmente a placenta e tem sido encontrado no leite materno, uma característica que incentivou o uso da nevirapina para prevenção da transmissão do HIV da mãe para o filho (Mirochnick e cols., 1998).

A nevirapina é eliminada principalmente por metabolismo oxidativo, envolvendo a CYP3A4 e a CYP2B6. Menos de 3% do fármaco original são eliminados em sua forma inalterada na urina. A nevirapina apresenta uma longa meia-vida de eliminação de 25-30 h no estado de equilíbrio dinâmico, mas a meia-vida pode ser mais prolongada em alguns indivíduos, sobretudo aqueles de descendência africana (Sheran, 2005). O fármaco é um indutor moderado das CYP, incluindo a CYP3A4; assim, induz o seu próprio metabolismo, com consequente redução da meia-vida de 45 h após a primeira dose para 25-30 h depois de duas semanas. Para compensar essa redução, recomenda-se que a nevirapina seja iniciada com uma dose de 200 mg 1 vez/dia, durante 14 dias, sendo a dose então aumentada para 200 mg, 2 vezes/dia se não tiverem ocorrido quaisquer reações adversas. Estudos clínicos sobre a nevirapina investigaram o seu uso em uma única dose ao dia, mas esse esquema de administração não está aprovado.

Efeitos adversos. O evento adverso mais frequente associado à nevirapina consiste em exantema, que ocorre em 16% dos pacientes. As erupções maculares ou papulares leves acometem frequentemente o tronco, a face e os membros e, em geral, surgem nas primeiras seis semanas de terapia. É também comum haver prurido. Na maioria dos pacientes, o exantema regride com a administração contínua

do fármaco. Até 7% dos pacientes interrompem a terapia devido ao exantema; a administração de glicocorticoides pode causar exantema mais grave. A síndrome de Stevens-Johnson potencialmente fatal é rara, porém ocorre em até 0,3% dos pacientes (Sheran, 2005).

São observados níveis elevados das transaminases hepáticas em até 14% dos pacientes. Em até 1% dos pacientes, ocorre hepatite clínica. A hepatite grave e fatal tem sido associada ao uso de nevirapina, e a sua ocorrência pode ser mais comum em mulheres com contagens de CD4 > 250 células/mm³, particularmente durante a gravidez (Sheran, 2005). Outros efeitos colaterais relatados incluem febre, fadiga, cefaleia, sonolência e náuseas.

Precauções e interações. Como a nevirapina induz a CYP3A4, esse fármaco pode reduzir as concentrações plasmáticas dos substratos da CYP3A4 coadministrados. Foi relatada a ocorrência de abstinência de metadona em pacientes em uso de nevirapina, presumivelmente em consequência da depuração aumentada da metadona. As concentrações plasmáticas de etinilestradiol e noretindrona diminuem em 20% com o uso da nevirapina, e aconselham-se métodos alternativos de contracepção.

Uso terapêutico. A nevirapina foi aprovada pelo FDA para o tratamento da infecção pelo HIV-1 em adultos e crianças, em combinação com outros antirretrovirais.

Nos estudos de monoterapia originais, foi constatada uma rápida queda das concentrações plasmáticas do RNA do HIV de $\geq 99\%$ seguida de retorno para os valores basais em oito semanas, devido ao rápido desenvolvimento de resistência (Havir e cols., 1995; Wei e cols., 1995). *A nevirapina nunca deve ser usada como um agente isolado ou como o único fármaco destinado a um esquema de tratamento malsucedido.* A nevirapina é aprovada para uso em lactentes e crianças ≥ 15 dias de vida, com um esquema de doses com base na área de superfície corporal.

A nevirapina em dose única tem sido utilizada comumente em gestantes infectadas pelo HIV para evitar sua transmissão vertical. Uma única dose oral intraparto de 200 mg de nevirapina, seguida de dose única administrada ao recém-nascido, reduziu a infecção neonatal pelo HIV em 13%, em comparação com 21,5% quando foi utilizado um esquema mais complicado com zidovudina (Sheran, 2005). Embora esse esquema seja muito econômico e, em geral, bem tolerado, a elevada prevalência de resistência à nevirapina após a dose oral única (Eshleman e cols., 2004), juntamente com o reconhecimento recente de hepatite fatal causada pela nevirapina, levou a uma reavaliação do papel desempenhado por esse esquema na prevenção da transmissão vertical (Department of Health and Human Services, 2010).

Efavirenzo

Química e atividade antiviral. O efavirenzo é um INNTR 1,4-diidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona (Figura 59-4) com potente atividade contra o HIV-1. A IC₅₀ *in vitro* desse fármaco varia de 3-9 nM (Sheran e cols., 2005). A exemplo de outros compostos dessa classe, o efavirenzo não exibe atividade significativa contra o HIV-2 ou outros retrovírus.

Mecanismos de ação e resistência. A mutação de resistência mais comum ao efavirenzo observada clinicamente ocorre no códon 103 da transcriptase reversa (K103N), diminuindo em até ≥ 100 vezes a sensibilidade (Kuritzkes, 2004). Foram observadas outras mutações de resistência nos códons 100, 106, 108, 181, 188, 190 e 225,

porém as mutações K103N ou Y181C são suficientes para produzir falha no tratamento clínico. A resistência cruzada estende-se à nevirapina e à delavirdina.

Absorção, distribuição e eliminação. O efavirenzo é bem absorvido pelo trato GI e atinge concentrações plasmáticas máximas em cinco horas. A absorção do fármaco diminui com doses crescentes. A biodisponibilidade (ASC) aumenta em 22% com uma refeição rica em gordura.

A ligação do efavirenzo a proteínas plasmáticas é $> 99\%$ e, como consequência, tem uma relação LCS-plasma de 0,01. O significado clínico dessa baixa penetração no SNC é desconhecido, especialmente porque as principais toxicidades do efavirenzo envolvem o SNC. O fármaco deve ser tomado inicialmente com o estômago vazio, à hora de dormir, para reduzir os efeitos colaterais (Sheran, 2005).

O efavirenzo é depurado por metabolismo oxidativo, principalmente pela CYP2B6 e, em menor grau, pela CYP3A4. O fármaco original não é excretado em grau significativo pelos rins. O efavirenzo é lentamente depurado, com meia-vida de eliminação de 40-55 h no estado de equilíbrio dinâmico. Isso permite a administração de uma única dose ao dia. A depuração é até mais lenta em pacientes com os genótipos 516G→T e 983C→T CYP 2B6 (Haas e cols., 2009), um polimorfismo comum em ancestrais de japoneses e africanos.

Efeitos adversos. Os efeitos adversos mais importantes do efavirenzo são observados no SNC. Até 53% dos pacientes apresentam alguns efeitos colaterais do SNC ou psiquiátricos, porém $< 5\%$ interrompem o uso do fármaco por esse motivo. Os sintomas do SNC podem surgir com a primeira dose e persistir por várias horas; os sintomas mais graves podem levar várias semanas para regredir. Os pacientes queixam-se comumente de tontura, comprometimento da concentração, disforia, sonhos vívidos ou anormais e insônia. A administração inicial de efavirenzo tem sido associada a episódios de psicose franca (depressão, alucinações e/ou mania). Felizmente, os efeitos colaterais do SNC tornam-se, em geral, mais toleráveis e regredem no decorrer das primeiras quatro semanas de terapia.

Exantemas ocorrem frequentemente com o uso de efavirenzo em até 27% dos pacientes adultos (Sheran, 2005). O exantema ocorre em geral nas primeiras semanas de tratamento, mas regride de forma espontânea e raramente exige interrupção do fármaco. Erupções cutâneas ameaçadoras à vida, como a síndrome de Stevens-Johnson, têm sido relatadas durante experiência com o efavirenzo pós-comercialização, mas são raras.

Outros efeitos colaterais relatados com o efavirenzo incluem cefaleia, aumento das transaminases hepáticas e níveis séricos elevados de colesterol. Além disso, podem-se obter resultados falso-positivos nos testes de triagem urinária para metabólitos da maconha, dependendo do ensaio utilizado (Sheran, 2005).

O efavirenzo é o único agente antirretroviral que é inequivocamente teratogênico em primatas. Quando o efavirenzo foi administrado a fêmeas grávidas de macacos cinomolgos, 25% dos fetos apresentaram malformações. Em 13 casos conhecidos em que houve exposição de mulheres ao efavirenzo durante o primeiro trimestre de gravidez, os fetos ou lactentes apresentaram malformações significativas, principalmente do cérebro e da medula espinal. *Por isso, as mulheres com possibilidade de engravidar devem utilizar dois métodos de contracepção para evitar a gravidez durante o tratamento com efavirenzo.*

Precauções e interações. O efavirenzo é um indutor moderado das enzimas hepáticas, particularmente da CYP3A4, mas também um inibidor fraco a moderado de CYP; em virtude de sua meia-vida longa, não há necessidade de modificar a dose do fármaco durante as primeiras semanas de tratamento.

O efavirenzo diminui as concentrações de fenobarbital, fenitoína e carbamazepina; a ASC da metadona é reduzida em 33-66%

no estado de equilíbrio dinâmico. As concentrações de rifampicina não são alteradas pela administração concomitante de efavirenzo, porém a rifampicina pode reduzir discretamente as concentrações de efavirenzo. O efavirenzo diminui a ASC da rifabutina em 38% em média. O efavirenzo possui um efeito variável sobre os inibidores da protease do HIV. Ocorre redução nas concentrações de indinavir, saquinavir e amprenavir, ao passo que as concentrações de ritonavir e nelfinavir são aumentadas. Pode-se esperar que os fármacos que induzem a CYPs 2B6 ou 3A4 (p. ex., fenobarbital, fenitoína e carbamazepina) aumentem a depuração do efavirenzo, de modo que o seu uso deve ser evitado (Sheran, 2005).

Uso terapêutico. O efavirenzo foi o primeiro agente antirretroviral aprovado pelo FDA para administração uma vez/dia. Os estudos iniciais de monoterapia a curto prazo mostraram uma redução considerável nos níveis plasmáticos de RNA do HIV, porém o fármaco só deve ser utilizado em combinação com outros agentes efetivos, não devendo ser adicionado como único agente a um esquema que não teve sucesso. O efavirenzo também foi eficaz em pacientes nos quais a terapia prévia antirretroviral, não contendo um INNTR, foi malsucedida (Sheran, 2005).

O efavirenzo é amplamente utilizado nos países desenvolvidos, em virtude de sua conveniência, eficiência e tolerabilidade a longo prazo. Particularmente popular é a coformulação de efavirenzo, tenofovir e entricitabina em uma única pílula 1 vez/dia. Em estudos clínicos prospectivos randomizados, nenhum esquema antirretroviral até hoje produziu respostas a longo prazo mais satisfatórias do que esquemas contendo efavirenzo. Em consequência, o esquema de efavirenzo mais dois inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa permanece como o preferido para pacientes virgens de tratamento. Versões genéricas de efavirenzo são cada vez mais usadas em países com recursos escassos por causa desse perfil de toxicidade preferível do fármaco em comparação com a nevirapina. O efavirenzo pode ser seguramente combinado com rifampicina e é útil para pacientes que também estão em tratamento de tuberculose.

O efavirenzo é aprovado para adultos e pacientes pediátricos ≥ 3 anos de idade e com, no mínimo, 10 kg. O efavirenzo está disponível apenas como comprimidos e cápsulas; as doses pediátricas se baseiam na variação de peso.

Etravirina

Química e atividade antiviral. A etravirina é um INNTR diarilpirimidínico que é ativo contra o HIV-1 (Figura 59-4). A IC_{50} para o HIV em vários ensaios *in vitro* varia de 1-5 nM, mas como outros INNTR, a etravirina não exerce atividade contra o HIV-2 (Deeks e Keating, 2008).

Mecanismos de ação e resistência. A etravirina é singular em sua capacidade de inibir a transcriptase reversa que é resistente a outros INNTR disponíveis. Especificamente, a atividade do fármaco não é afetada pelas mutações K103N, Y181C ou Y188L ou pelas mutações duplas K103N/Y181C que conferem alto nível de resistência ao efavirenzo, à nevirapina e à delavirdina.

A etravirina parece ter flexibilidade de configuração e posição nas bolsas de ligação dos INNTR que a permitem inibir a função da transcriptase reversa do HIV na presença de mutações de resistência

aos INNTR (Deeks e Keating, 2008). Resistência medicamentosa e insucesso no tratamento requerem a presença de mutações múltiplas, incluindo V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V e G190A/S. A resposta mais apropriada a um esquema contendo etravirina é vista em pacientes que abrigam três ou mais mutações de resistência, embora a probabilidade de benefício virológico diminua com cada mutação adicional. Uma limitação dos dados de resistência à etravirina é que a maioria da informação se origina de pacientes que também estão recebendo darunavir, e poucos dados de resistência e resposta estão disponíveis para outros esquemas (Fulco e McNicholl, 2009).

Absorção, distribuição e eliminação. A etravirina é absorvida rapidamente após administração oral com concentrações máximas ocorrendo 2,5-4 h após a ingestão. A presença de alimento aumenta a ASC da etravirina em 50% (Deeks e Keating, 2008) e, portanto, recomenda-se que o fármaco seja administrado com alimento. Metabólitos metil e dimetil-hidroxilados são produzidos no fígado principalmente por CYP 3A4, 2C9 e 2C19, contribuindo para a maior parte da eliminação desse fármaco. Nenhum resíduo do fármaco não alterado foi detectado na urina. A meia-vida de eliminação terminal é ~ 41 h. O esquema de duas doses diárias, desse fármaco é a consequência histórica de enormes cargas de pílulas das formulações antigas que não estão mais em uso, e é provável que o fármaco seja administrado uma vez diariamente (Deeks e Keating, 2008). A etravirina liga-se a proteínas plasmáticas em uma taxa de 99%, principalmente a albumina e a α_1 -glicoproteína ácida.

Efeitos adversos. Em estudos randomizados controlados por placebo combinando etravirina com darunavir em pacientes submetidos a tratamento, o único efeito colateral que ocorreu mais comumente com a etravirina do que com placebo foi exantema (17% *versus* 9%), quase sempre surgindo poucas semanas após a instituição da terapia e regredindo em 1-3 semanas. Em termos gerais, 2% dos pacientes nesses estudos descontinuaram a etravirina em razão de exantema. Diversos exantemas, incluindo a síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica, foram relatados. A etravirina não foi associada a mais efeitos colaterais neuropsiquiátricos ou hepáticos do que o placebo (Deeks e Keating, 2008).

Precauções e interações. A etravirina é um indutor de CYP3A4 e glicuronil transferases e um inibidor de CYPs 2C9 e 2C19, podendo, portanto, estar envolvida em diversas interações medicamentosas farmacocinéticas clinicamente significativas.

A etravirina pode ser combinada com darunavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir e saquinavir/ritonavir sem a necessidade de ajustes na dose. A dose de maraviroque deve ser duplicada para 600 mg 2 vezes/dia quando esses dois fármacos são combinados. A etravirina não deve ser administrada com tipranavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir ou atazanavir/ritonavir na ausência de dados mais adequados para orientar o estabelecimento da dose. A etravirina não deve ser combinada com efavirenzo, nevirapina ou delavirdina. Ao contrário de outros INNTRs, a etravirina não parece alterar a depuração da metadona (Fulco e McNicholl, 2009).

Uso terapêutico. A etravirina é aprovada para uso somente em adultos infectados pelo HIV submetidos a tratamento. Pacientes submetidos a tratamento com INNTR não devem receber etravirina mais INTR isoladamente. A etravirina não foi ainda aprovada para uso pediátrico.

Em uma análise de grupo que reuniu > 1.200 pacientes em tratamento com darunavir/ritonavir, 61% dos pacientes escolhidos ao acaso para usar etravirina alcançaram < 50 cópias/mL de RNA do HIV em 48 semanas em comparação com 40% do grupo placebo

($p < 0,0001$). Pacientes tratados com etravirina também tiveram aumento na contagem de células CD4 moderadamente melhor em 48 semanas (98 vs. 73 células/mm³). As respostas virológicas de 48 semanas foram dependentes do número de mutações de resistência basal à etravirina, com um diferencial do placebo de 75% *versus* 44% se nenhuma mutação estivesse presente, declinando para 25% *versus* 17% se quatro ou mais estivessem presentes (Fulco e McNicholl, 2009). Em estudos de pequeno porte, a resposta virológica com etravirina foi ruim, a não ser que o esquema contivesse pelo menos outro antirretroviral ativo.

Delavirdina

A delavirdina é um INNTR bis-heteroarilpiperazínico que inibe seletivamente o HIV-1 (Figura 59-4). A IC₅₀ *in vitro* varia de 6-30 nM para isolados laboratoriais do HIV a 1-700 nM para isolados clínicos (Scott e Perry, 2000). A delavirdina não mais é usada amplamente por causa de sua meia-vida curta e da exigência de três doses diárias.

A delavirdina não exerce atividade significativa contra o HIV-2 ou outros retrovírus. Ela compartilha mutações de resistência com efavirenz e nevirapina, e todos os pacientes que não obtiveram sucesso no tratamento com INNTR não devem ser tratados com este fármaco.

A delavirdina é bem absorvida, especialmente em pH < 2. Antiácidos, antagonistas dos H₂ da histamina, inibidores da bomba de prótons e acloridria podem reduzir sua absorção. Refeições-padrões não alteram a ASC da delavirdina, e o fármaco pode ser administrado independentemente de alimento. O fármaco pode ter farmacocinética não linear, porque a meia-vida plasmática aumenta de acordo com o aumento progressivo das doses (Scott e Perry, 2000). A depuração da delavirdina ocorre principalmente mediante metabolismo oxidativo pela CYP3A4, com < 5% de uma dose recuperada em estado não alterado na urina. Na dose recomendada de 400 mg, 3 vezes/dia, a meia-vida média de eliminação e de 5,8 h (oscilação: 2-11 h em virtude da variabilidade considerável na depuração entre pacientes).

À semelhança de todos os fármacos desta classe, o efeito colateral mais comum da delavirdina é o exantema, que ocorre em 18-36% dos indivíduos. O exantema, em geral, é encontrado nas primeiras semanas de tratamento e costuma regredir apesar de continuação da terapia. Dermatite intensa, incluindo eritema multiforme e síndrome de Stevens-Johnson, foi relatada, mas é rara. Transaminases hepáticas elevadas e insuficiência hepática foram igualmente relatadas. Neutropenia também pode ocorrer raramente (Scott e Perry, 2000).

A delavirdina age tanto como um substrato e um inibidor para CYP3A4 quanto pode alterar o metabolismo de outros substratos para CYP3A4. Indutores potentes de CYP3A4, como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina e rifampicina, podem diminuir as concentrações de delavirdina, devendo ser evitados. A delavirdina aumenta as concentrações plasmáticas da maioria dos inibidores da protease do HIV (Scott e Perry, 2000).

Estudos iniciais de monoterapia com delavirdina produziram apenas reduções transitórias nas concentrações plasmáticas de RNA do HIV em razão do rápido surgimento de resistência. Estudos posteriores que empregaram a combinação de delavirdina com análogos nucleosídicos mostraram reduções contínuas no RNA do HIV-1.

INIBIDORES DA PROTEASE DO HIV

Os inibidores da protease do HIV são substâncias químicas semelhantes a peptídeos, que inibem competitivamente a ação da aspartil protease viral (Figura 59-5). Essa protease é um homodímero composto de dois

monômeros de 99 aminoácidos; cada monômero contribui com um resíduo de ácido aspártico, que é essencial para o processo catalítico (Flexner, 1998). O local de clivagem preferido dessa enzima é o lado N-terminal dos resíduos de prolina, particularmente entre a fenilalanina e a prolina. As aspartil proteases humanas (*i.e.*, renina, pepsina, gastricsina e catepsinas D e E) contêm apenas uma cadeia polipeptídica e não são significativamente inibidas por inibidores da protease do HIV.

Esses fármacos impedem a clivagem proteolítica dos polipeptídeos precursores gag e pol do HIV, que incluem componentes estruturais essenciais (p17, p24, p9 e p7) e enzimáticos (transcriptase reversa, protease e integrase) do vírus. Esse processo impede a transformação das partículas virais de HIV em sua forma infecciosa madura (Flexner, 1998). Os pacientes infectados tratados com inibidores da protease do HIV como únicos agentes apresentaram, em média, uma redução de 100-1.000 vezes nas concentrações plasmáticas de RNA do HIV em 12 semanas, um efeito cuja magnitude se assemelha ao produzido pelos INNTRs (Ho e cols., 1995).

As propriedades farmacocinéticas dos inibidores da protease do HIV são caracterizadas por elevada variabilidade entre indivíduos, que pode refletir uma atividade diferencial de CYPs intestinais e hepáticas (Flexner, 1998). A depuração ocorre principalmente por meio de metabolismo oxidativo hepático. Todos, exceto o nelfinavir, são metabolizados predominantemente pela CYP3A4 (e o principal metabólito do nelfinavir é depurado pela CYP3A4). As meias-vidas de eliminação dos inibidores da protease do HIV variam de 1,8-10 h (Quadro 59-4), e a maioria desses fármacos pode ser administrada 1 ou 2 vezes/dia. Os inibidores da protease do HIV são, em sua maioria, proteínas altamente ligadas no plasma, e a adição de proteínas plasmáticas aumentará sua IC₅₀ *in vitro* (Molla e cols., 1998). A penetração fracionada da maioria desses agentes no LCS é também baixa, embora o significado clínico seja desconhecido.

Uma importante toxicidade comum a todos os inibidores da protease do HIV aprovados consiste no potencial de interações medicamentosas metabólicas. A maioria desses fármacos inibe a CYP3A4 nas concentrações clinicamente alcançadas, embora haja uma acentuada variação na magnitude da inibição, sendo o ritonavir, sem dúvida alguma, o mais potente nesse aspecto (Piscitelli e Gallicano, 2001). É atualmente prática comum combinar os inibidores da protease do HIV com uma baixa dose de ritonavir, em virtude da notável capacidade desse fármaco de inibir o metabolismo da CYP3A4 (Flexner, 2000).

Embora a dose aprovada de ritonavir para tratamento antirretroviral seja de 600 mg, 2 vezes/dia, é suficiente utilizar doses de 100 ou 200 mg, 1 ou 2 vezes/dia, para inibir a CYP3A4 e aumentar ("potencializar") as concentrações da maioria dos substratos da CYP3A4 administrados concomitantemente. Doses mais baixas de ritonavir são mais bem toleradas. O melhor perfil farmacocinético dos inibidores da protease do HIV administrados com ritonavir reflete a inibição do metabolismo de primeira passagem e da depuração sistêmica, resultando em melhor biodisponibilidade oral e meia-vida de eliminação mais longa do fármaco coadministrado. Isso permite uma

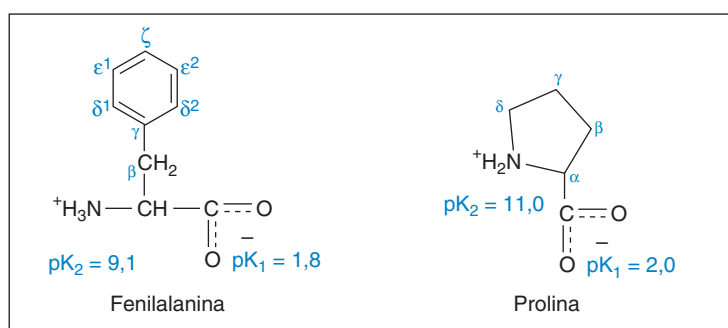
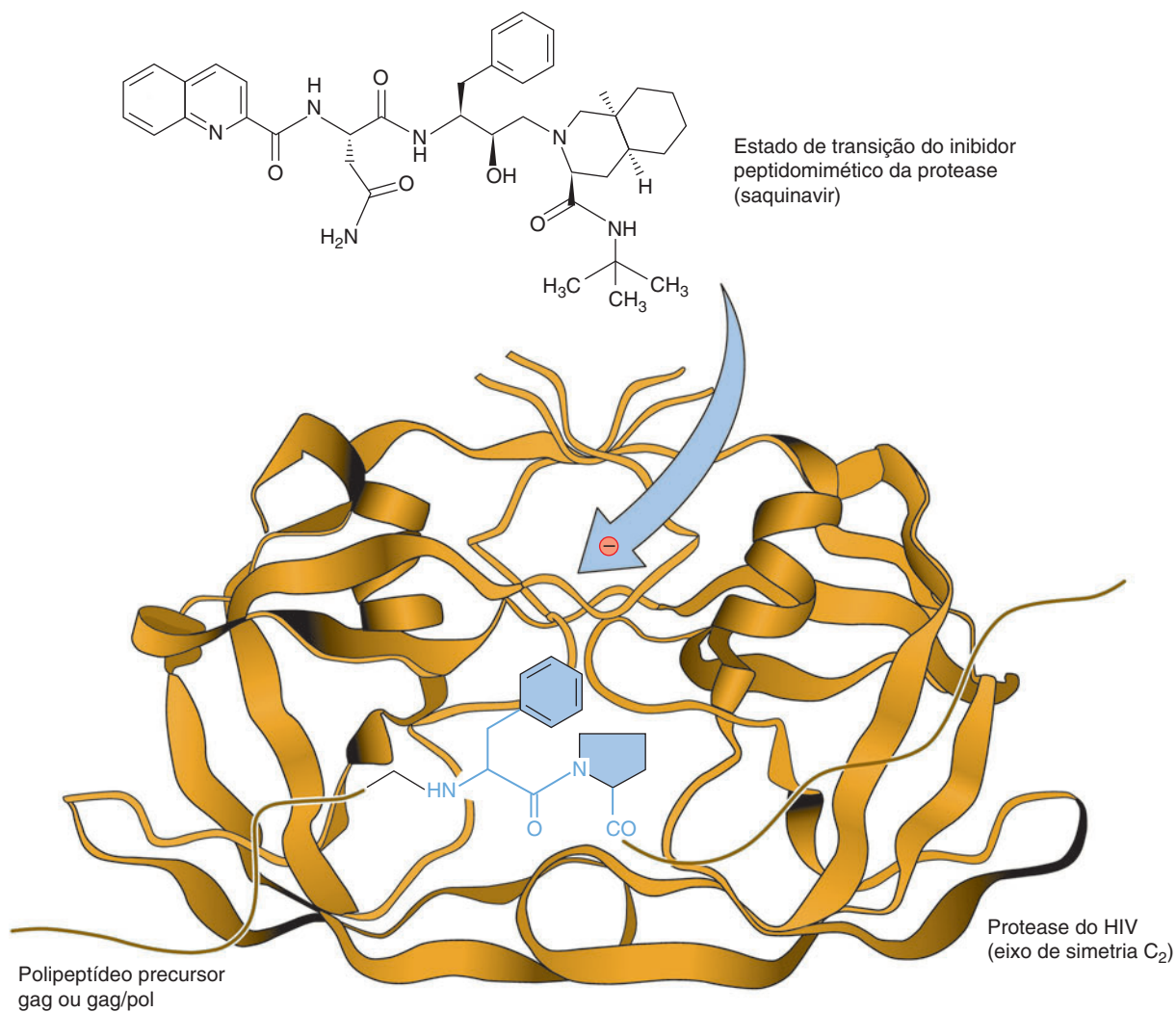


Figura 59-5 Mecanismo de ação de um inibidor da protease do HIV. Aqui é mostrada uma sequência peptídica-alvo de fenilalanina-prolina (em azul) para a enzima protease (em castanho-dourado) com estruturas químicas do aminoácido nativo (no box inferior) para enfatizar a homologia de suas estruturas em relação à do saquinavir (em cima).

Quadro 59-4

Propriedades farmacocinéticas dos inibidores da protease do HIV-1^a

PARÂMETRO	SAQUINAVIR ^b	INDINAVIR	RITONAVIR	NELFINAVIR	FOSAMPRENAVIR	LOPINAVIR ^c	ATAZANAVIR	TIPRANAVIR	DARUNAVIR
Biodisponibilidade oral, %	13	60-65	> 60	20-80 (dependente da formulação e da presença de alimento)	ND	ND	ND	ND	82
Efeito de refeições sobre a ASC	↑570% (alto teor de gordura)	↓77% (alto teor de gordura)	↑13% (cápsula)	↑100-200%	↔	↑27% (teor de gordura moderado)	↑70% (refeição leve)	↔	↑30%
Meia-vida plasmática, h	1-2	1,8	3-5	3,5-5	7,7	5-6	6,5-7,9	4,8-6,0	15
Ligação a proteínas plasmáticas	98	60	98-99	> 98	90	98-99	86	99,9	95
Metabolismo	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4 > CYP2D6	CYP2C19 > CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4
Autoindução de metabolismo	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Sim	ND
Excreção renal do fármaco original, %	< 3	9-12	3,5	1-2	1	< 3	7	0,5	8
Inibição de CYP3A4	+	++	+++	++	++	+++	++	+++	+++

ABREVIATURAS: ASC, área sob a curva de concentração plasmática-tempo; meia-vida, meia-vida de eliminação; ↑, aumento; ↓, redução; ↔, sem efeito; CYP, citocromo P450; ND, não determinado; +, fraco; ++, moderado; +++, substancial. ^aValores médios relatados em adultos com funções renal e hepática normais. ^bParâmetros relatados para a formulação de saquinavir em cápsulas de gelatina mole. ^cOs valores para lopinavir, tipranavir e darunavir refletem coadministração com ritonavir.

redução na dose e na frequência de doses do fármaco, com aumento das concentrações sistêmicas (Flexner, 2000). As combinações de darunavir, lopinavir, fosamprenavir e atazanavir com ritonavir foram aprovadas para administração 1 vez/dia.

Os inibidores da protease do HIV, em sua maioria, são substratos para bomba de efluxo da P-glicoproteína (P-gp) (Capítulo 5).

A P-gp nas células endoteliais da barreira hematoencefálica limita a penetração dos inibidores da protease do HIV no cérebro (Kim e cols., 1998), embora a relação da concentração farmacológica entre o LCS e o cérebro de tais fármacos também possa refletir uma extensa ligação a proteínas plasmáticas. A maior parte dos inibidores da protease do HIV penetra menos facilmente no sêmen do que os inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa e os INNTs. As respostas virológicas no plasma, no LCS e no sêmen geralmente são correspondentes (Taylor e cols., 1999), e o significado clínico dos efeitos da P-gp e da ligação a proteínas não são conhecidos.

Efeitos GI, incluindo náuseas, vômitos e diarreia, são comuns, embora os sintomas geralmente regredam em quatro semanas após o início do tratamento.

A velocidade com que ocorre desenvolvimento de resistência do HIV aos inibidores da protease não potencializados é intermediária entre a dos análogos nucleosídicos e dos INNTs. Em estudos de monoterapia iniciais, o tempo mediano para rebote das concentrações plasmáticas de RNA do HIV de um log ou mais foi de três a quatro meses (Flexner, 1998). Em contraste com os INNTs, a resistência de alto nível a esses fármacos geralmente requer o acúmulo de quatro a cinco substituições de códons, no mínimo, o que pode levar muitos meses.

As mutações de resistência iniciais (primárias) no local ativo enzimático resultam apenas em um declínio de 3-5 vezes na sensibilidade à maioria dos fármacos; essas mutações são seguidas de mutações secundárias frequentemente distantes do local ativo, que compensam a redução da eficiência proteolítica. O acúmulo de mutações de resistência secundárias aumenta a probabilidade de resistência cruzada a outros IP (Flexner, 1998; Kuritzkes, 2004). Pacientes com insucesso em esquemas de combinação com base em IP potencializados provavelmente têm mutações de resistência a outros fármacos do esquema, especialmente INNTs (Kuritzkes, 2004), sugerindo uma elevada barreira genética à resistência.

Esses fármacos, com perfis de potente atividade e resistência favorável, constituem um componente comum de esquemas para pacientes que já receberam tratamento. Entretanto, os benefícios virológicos desses fármacos devem ser avaliados em relação às toxicidades a curto e longo prazos, incluindo risco de resistência à insulina e lipodistrofia (Garg, 2004). Os aperfeiçoamentos na carga de pílulas, na conveniência e na tolerabilidade têm melhorado substancialmente a aderência a fármacos nesta classe (Gardner e cols., 2009).

Saquinavir

Química e atividade antiviral. O saquinavir — o primeiro inibidor da protease do HIV aprovado — é um

peptidomimético hidroxietilamínico (Figura 59-6). Trata-se de um análogo de estado de transição, com um local de clivagem fenilalanina-prolina em uma das sequências de substratos nativos da aspartil protease do HIV, desenvolvido por meio de um programa de planejamento farmacológico racional (Roberts e cols., 1990). O saquinavir inibe a replicação tanto do HIV-1 quanto do HIV-2 e apresenta uma IC_{50} *in vitro* nos linfócitos do sangue periférico que varia de 3,5-10 nM (Noble e Faulds, 1996).

Mecanismos de ação e resistência. Como é típico dos inibidores da protease do HIV, resistência de alto nível requer acúmulo de mutações de multirresistência.

A replicação viral na presença de saquinavir leva à seleção de vírus resistentes ao fármaco. Ocorre mutação de resistência primária ao saquinavir no códon 90 da protease do HIV (substituição de leucina por metionina), embora se tenha relatado também uma resistência primária com uma substituição de glicina por valina no códon 48. Ocorrem mutações de resistência secundárias nos códons 36, 46, 82, 84 e outros códons, que estão associadas a uma resistência clínica ao saquinavir, bem como a uma resistência cruzada à maioria dos outros inibidores da protease do HIV (Noble e Faulds, 1996).

Absorção, distribuição e eliminação. A biodisponibilidade oral fracionada é baixa (~ 4%), principalmente por causa do extenso metabolismo de primeira passagem (Flexner, 1998) e, portanto, esse fármaco deve sempre ser administrado em combinação com ritonavir. Doses baixas de ritonavir aumentam a ASC do saquinavir em estado de equilíbrio estável em 20-30 vezes (Flexner, 2000), permitindo administração 1 ou 2 vezes/dia.

As substâncias que inibem a CYP3A4 intestinal, mas não a hepática, como o suco de pomelo, aumentam a ASC do saquinavir em três vezes no máximo (Flexner, 2000). O saquinavir é metabolizado primariamente pelas CYP3A4 intestinais e hepáticas (Fitzsimmons e Collins, 1997); seus metabólitos não são ativos contra o HIV-1. O fármaco original e seus metabólitos são eliminados pelo sistema biliar e pelas fezes (> 95% do fármaco), com excreção urinária mínima (< 3%).

Efeitos adversos. Os efeitos colaterais mais frequentes do saquinavir são GI: náuseas, vômitos, diarreia e desconforto abdominal. Os efeitos colaterais do saquinavir são, em sua maioria, leves e de curta duração, embora o seu uso a longo prazo esteja associado à lipodistrofia.

Precações e interações. A depuração do saquinavir aumenta com a indução da CYP3A4; assim, a coadministração de indutores de CYP3A4, como rifampicina, fenitoína ou carbamazepina, reduz as concentrações de saquinavir e deve ser evitada (Flexner, 1998). Os efeitos da nevirapina ou do efavirenz sobre o saquinavir podem ser parcial ou totalmente revertidos com o ritonavir. A maior parte das interações medicamentosas vistas com saquinavir/ritonavir reflete o efeito do agente potencializador.

Uso terapêutico. O saquinavir está disponível como uma cápsula de gelatina dura. Em estudos clínicos iniciais, o saquinavir, na dose aprovada (600 mg, 3 vezes/dia), produziu benefício virológico apenas moderado, devido à sua fraca biodisponibilidade oral. Quando combinado com o ritonavir e análogos nucleosídicos, o saquinavir produz reduções da carga viral comparáveis com aquelas obtidas com outros

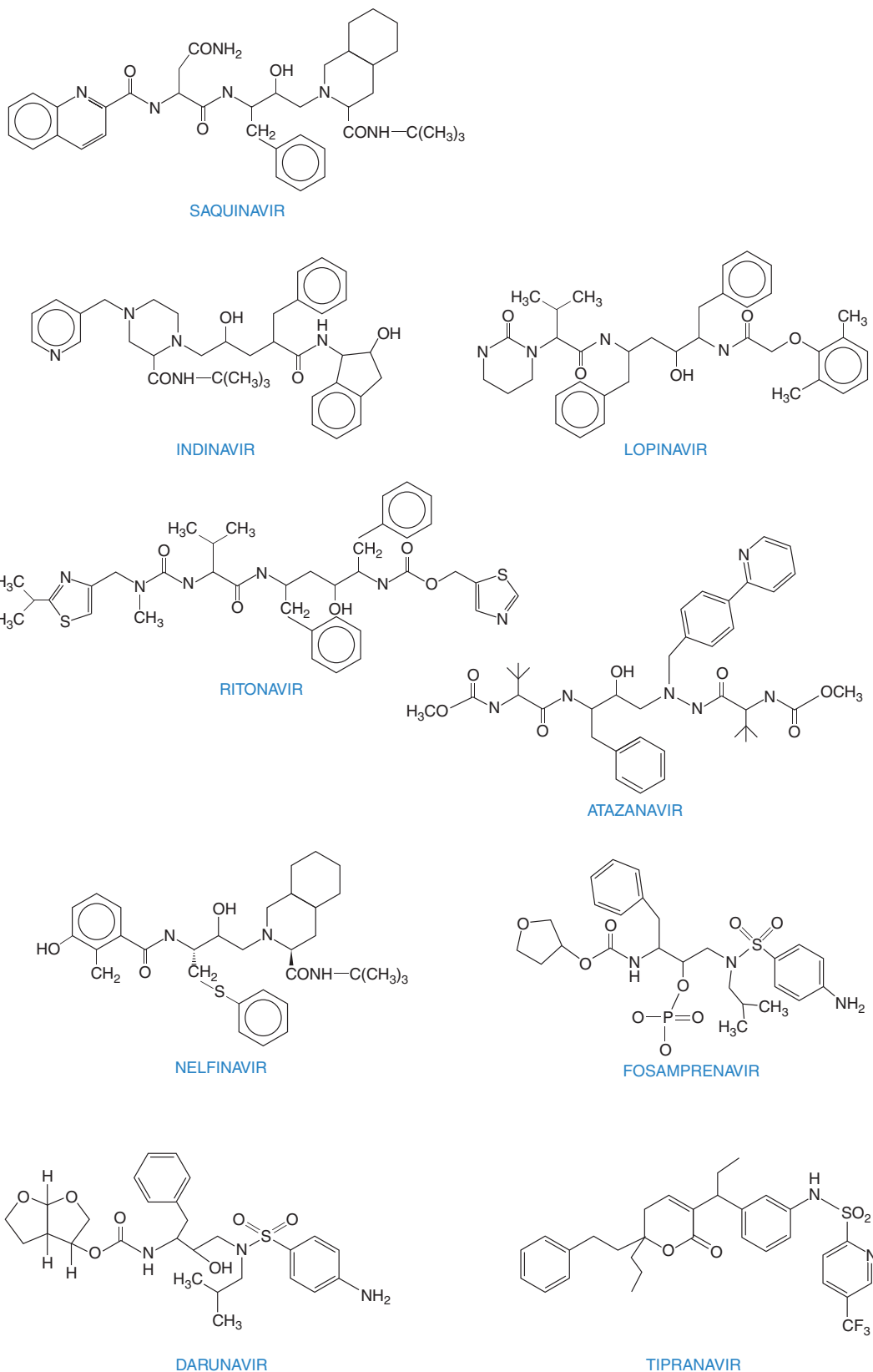


Figura 59-6 Estrutura dos inibidores da protease do HIV disponíveis.

esquemas de inibidores da protease do HIV (Flexner, 2000). O saquinavir não é mais amplamente prescrito no mundo desenvolvido por causa de sua carga de pílulas relativamente alta, mas o fármaco permanece popular como uma combinação genérica com ritonavir em circunstâncias de limitação de recursos em virtude de sua toxicidade favorável e seu perfil de eficácia.

Ritonavir

Química e atividade antiviral. O ritonavir é um inibidor da protease do HIV peptidomimético planejado para complementar o eixo de simetria C_2 do local ativo enzimático (Flexner, 1998) (Figura 59-5). O ritonavir mostra-se ativo contra o HIV-1 e o HIV-2, embora possa exibir uma atividade ligeiramente menor contra o segundo. A sua IC_{50} para variantes do HIV-1 tipo selvagem varia de 4-150 nM na ausência de soro humano.

Mecanismos de resistência. O ritonavir é principalmente usado como um intensificador farmacocinético (inibidor da CYP 3A4), e não se sabe se as baixas doses empregadas com este objetivo induzem mutações de resistência ao ritonavir.

A mutação de resistência primária ao ritonavir situa-se habitualmente no códon 82 da protease (várias substituições possíveis da valina) ou no códon 84 (substituição de isoleucina por valina). Outras mutações associadas a uma resistência crescente ocorrem nos códons 20, 32, 46, 54, 63, 71, 84 e 90. A resistência de alto nível requer o acúmulo de múltiplas mutações.

Absorção, distribuição e eliminação. A absorção do ritonavir é rápida e apenas ligeiramente afetada pela presença de alimento, dependendo da formulação. A absorção global do ritonavir na formulação em cápsulas aumenta em 13% quando a cápsula é ingerida com as refeições, porém a biodisponibilidade da solução oral diminui em 7% (Flexner, 1998). Uma formulação em comprimidos termoestáveis está agora disponível. A variabilidade interpessoal na farmacocinética do ritonavir é alta, observando-se uma variabilidade que excede seis vezes nas concentrações mínimas do fármaco entre pacientes que recebem 600 mg a cada 12 h (Hsu e cols., 1998).

O ritonavir é metabolizado primariamente pela CYP3A4 e, em menor grau, pela CYP2D6. O ritonavir e seus metabólitos são eliminados principalmente nas fezes (86% do fármaco original e seus metabólitos), e apenas 3% do fármaco são eliminados em sua forma inalterada na urina. O ritonavir induz seu próprio metabolismo; concentrações em estado de equilíbrio estável são alcançadas em duas semanas. Ocorre ligação de 98-99% do ritonavir às proteínas plasmáticas, principalmente à glicoproteína α_1 -ácida. As concentrações fisiológicas da glicoproteína α_1 -ácida aumentam a IC_{50} *in vitro* por um fator de 10, e a albumina aumenta a IC_{50} por um fator de quatro (Molla e cols., 1998).

Efeitos adversos. Os principais efeitos colaterais do ritonavir são GI e consistem em náuseas, vômitos, diarreia, anorexia, dor abdominal e alteração do paladar dependentes da dose. A toxicidade GI pode ser reduzida se o fármaco for tomado com as refeições. Parestesias periféricas e periorais podem ocorrer na dose terapêutica de 600 mg 2 vezes/dia. Em geral, esses efeitos colaterais regredem em poucas semanas após o início da terapia.

O ritonavir também causa elevações nos níveis séricos de colesterol total e triglicerídeos que dependem da dose, bem como

outros sinais de lipodistrofia, podendo aumentar o risco a longo prazo de aterosclerose em alguns pacientes.

Precauções e interações. O ritonavir é um dos mais potentes inibidores conhecidos da CYP 3A4, aumentando acentuadamente a concentração plasmática e prolongando a eliminação de muitos fármacos. O ritonavir deve ser usado com cautela em combinação com qualquer substrato da CYP3A4, não devendo ser combinado com fármacos que tenham um índice terapêutico estreito, como midazolam, triazolam, fentanila e derivados do esporão-do-centeio (Flexner, 1998). O ritonavir é um inibidor competitivo e irreversível da CYP 3A4 e seus efeitos podem persistir por 2-3 dias após descontinuação do fármaco (Washington e cols., 2003). O ritonavir também é um inibidor fraco da CYP 2D6. Os indutores potentes da atividade da CYP 3A4, como a rifampicina, podem reduzir as concentrações de ritonavir e devem ser evitados, ou deve-se considerar um ajuste da dose. As formulações de ritonavir em cápsulas e em solução contêm álcool e não devem ser administradas com dissulfiram ou metronidazol (Capítulo 23).

O ritonavir é também um indutor moderado da CYP 3A4, da glicuronosil *S*-transferase e possivelmente de outras enzimas hepáticas e proteínas de transporte de fármacos. Em consequência, as concentrações de alguns fármacos irão diminuir na presença de ritonavir. O ritonavir diminui em 40% a *ASC* do etinilestradiol, devendo-se utilizar formas alternativas de contracepção (Piscitelli e Gallicano, 2001).

Uso terapêutico. Entre pacientes com cepas sensíveis de HIV-1, o ritonavir, administrado como único agente, reduz as concentrações plasmáticas de RNA do HIV-1 em 100-1.000 (Ho e cols., 1995). Em um estudo em pacientes com doença avançada pelo HIV, a adição de ritonavir à terapia reduziu a taxa de mortalidade relacionada com o HIV e a progressão da doença em ~ 50%, no decorrer de um período mediano de acompanhamento de seis meses (Cameron e cols., 1998). O ritonavir é raramente utilizado como único inibidor da protease em esquemas de combinação, devido à toxicidade GI. Entretanto, muitos estudos clínicos mostraram benefício do ritonavir como um potencializador farmacocinético em várias combinações de dois inibidores da protease (Flexner, 2000).

Uso do ritonavir como inibidor da CYP3A4. O ritonavir inibe o metabolismo de todos os inibidores da protease do HIV atualmente disponíveis e, com frequência, é usado em combinação com a maioria desses fármacos, com exceção do nelfinavir, para aumentar o seu perfil farmacocinético e permitir uma redução da dose e da frequência de doses do fármaco coadministrado (Flexner, 2000). O ritonavir também supera os efeitos deletérios do alimento sobre a biodisponibilidade do indinavir. Na maioria das circunstâncias, o ritonavir em baixas doses (100 ou 200 mg, 1 vez/dia) é do mesmo modo eficaz na inibição da CYP3A4 e muito mais bem tolerado do que a dose de 600 mg, 2 vezes/dia.

Fosamprenavir

Química e atividade antiviral. O fosamprenavir é um pró-fármaco fosfonoxi do amprenavir dotado da vantagem de ter hidrossolubilidade substancialmente aumentada

e biodisponibilidade oral melhorada (Arvieux Tribut, 2005). Isto permite redução na carga de pílulas de 16 cápsulas para quatro comprimidos por dia. O fosamprenavir é tão eficaz, mais conveniente e em geral mais bem tolerado do que o amprenavir e como resultado o amfrenavir não é mais comercializado.

O amprenavir é uma (hidroxietil) amino sulfonamida *N,N*-dissubstituída, inibidor não peptídico da protease do HIV. Embora tenha sido desenvolvido a partir de um programa aprimorado de planejamento de fármacos com base na estrutura, o mesmo composto havia sido identificado previamente por uma triagem direta mais tradicional de um arquivo químico disponível (Werth, 1994). O amprenavir contém um radical sulfonamida, que pode desempenhar um papel nos seus efeitos colaterais dermatológicos. O fármaco mostra-se ativo contra o HIV-1 e o HIV-2, com IC_{90} para o HIV-1 tipo selvagem de ~ 80 nM.

Mecanismos de ação e resistência. Ocorre mutação de resistência primária ao amprenavir no códon 50 da protease do HIV; essa substituição de isoleucina para valina resulta em uma diminuição de apenas duas vezes na sensibilidade *in vitro*. Ocorre resistência primária menos frequentemente no códon 84. São observadas mutações de resistência secundárias nos códons 10, 32, 46, 47, 54, 73 e 90, aumentando acentuadamente a resistência e a resistência cruzada (Arvieux e Tribut, 2004).

Absorção, distribuição e eliminação. O fosamprenavir é rapidamente desfosforilado em amprenavir na mucosa intestinal. O pró-fármaco fosforilado é ~ 2.000 vezes mais hidrossolúvel do que o amprenavir. As refeições não têm nenhum efeito significativo sobre a farmacocinética do fosamprenavir (Arvieux e Tribut, 2005). Ocorre ligação de 90% do amprenavir às proteínas plasmáticas, principalmente à glicoproteína α_1 -ácida. Essa ligação é relativamente fraca, e as concentrações fisiológicas da glicoproteína α_1 -ácida aumentam em apenas 3-5 vezes a IC_{50} *in vitro*. O amprenavir é depurado principalmente pela CYP3A4 hepática, sendo o fármaco excretado por via biliar. O amprenavir é um inibidor e indutor moderado da CYP3A4. O ritonavir aumenta as concentrações de amprenavir ao inibir a CYP3A4, permitindo o uso de doses mais baixas de amprenavir. A dose diária de fosamprenavir pode ser reduzida de 1.400 mg 2 vezes/dia para 1.400 mg mais 200 mg de ritonavir quando administrado 1 vez/dia ou 700 mg (um comprimido) mais 100 mg de ritonavir 2 vezes/dia.

Efeitos adversos. Os efeitos adversos mais comuns associados ao fosamprenavir são GI e consistem em diarreia, náuseas e vômitos. Foi também relatada a ocorrência de hiperglicemia, fadiga, parestesias e cefaleia. O fosamprenavir pode produzir erupções cutâneas; exantema moderado a intenso é relatado em até 8% dos pacientes, surgindo, em geral, em duas semanas após o início da terapia (Arvieux e Tribut, 2005). O fosamprenavir tem menos efeitos sobre os perfis dos lipídeos plasmáticos do que esquemas à base de lopinavir.

Precauções e interações. Os indutores da atividade da CYP3A4 hepática (p. ex., rifampicina e efavirenzo) podem reduzir as concentrações de amprenavir. Como o amprenavir é tanto inibidor quanto indutor da CYP3A4, podem ocorrer interações medicamentosas farmacocinéticas, que podem ser imprevisíveis. Por exemplo, as concentrações de atorvastatina, cetoconazol e rifabutina aumentam significativamente quando fosamprenavir é administrado sem ritonavir, e as concentrações de metadona diminuem.

Uso terapêutico. Estudos clínicos demonstraram um benefício virológico a longo prazo em pacientes virgens de tratamento quando recebem fosamprenavir, com ou sem ritonavir, em combinação com análogos nucleosídicos (Avieux e Tribut, 2005).

Uma associação fosamprenavir/ritonavir 2 vezes/dia produz resultados virológicos equivalentes a uma associação lopinavir/ritonavir tanto em pacientes virgens de tratamento quanto naqueles que se encontram em tratamento (Arvieux e Tribut, 2005). Entretanto, o esquema fosamprenavir/ritonavir 1 vez/dia é inferior a um esquema lopinavir/ritonavir em pacientes com experiência de tratamento com um inibidor da protease, e o fármaco deve apenas ser administrado 2 vezes/dia nessa população de pacientes. O fosamprenavir é aprovado para uso em pacientes pediátricos ≥ 2 anos de idade virgens de tratamento e em pacientes ≥ 6 anos em tratamento, em uma dose de 30 mg/kg 2 vezes/dia ou 18 mg/kg mais ritonavir, 3 mg/kg, 2 vezes/dia.

Lopinavir

Química e atividade antiviral. O lopinavir é um inibidor da protease do HIV peptidomimético, estruturalmente semelhante ao ritonavir (Figura 59-6), porém 3-10 vezes mais potente contra o HIV-1 *in vitro*. O lopinavir mostra-se ativo contra o HIV-1 e o HIV-2; sua IC_{50} para variantes de HIV tipo selvagem, na presença de 50% de soro humano, é da ordem de 65-290 nM. O lopinavir só está disponível em coformulação com baixas doses de ritonavir, que é utilizado para inibir o metabolismo da CYP3A4 e aumentar as concentrações de lopinavir (Oldfield e Plosker, 2006).

Mecanismos de ação e resistência. Os pacientes virgens de tratamento que não respondem a um primeiro esquema contendo lopinavir geralmente não apresentam mutações de protease do HIV, mas podem ter resistência genética aos outros fármacos incluídos no esquema (Oldfield e Plosker, 2006). Para os pacientes que já receberam tratamento, o acúmulo de quatro ou mais mutações de resistência a inibidores da protease do HIV está associado a uma probabilidade reduzida de supressão viral após iniciar o lopinavir (Kuritzkes, 2004).

É mais provável que as mutações estejam associadas à resistência envolvendo I47A/V, V32I e L76V. Outras mutações associadas à falha do lopinavir em pacientes que já receberam tratamento incluem as dos códons 10, 20, 24, 33, 46, 50, 53, 54, 63, 71, 73, 82, 84 e 90 da protease do HIV (Oldfield e Plosker, 2006). Não há evidências de que a exposição às baixas doses de ritonavir na coformulação lopinavir-ritonavir possa resultar em seleção de mutações de resistência específicas do ritonavir.

Absorção, distribuição e eliminação. O lopinavir é absorvido rapidamente após administração oral. A presença de alimento exerce um efeito mínimo sobre a biodisponibilidade dos comprimidos de lopinavir/ritonavir, e o fármaco pode ser tomado com ou sem alimento. Embora os comprimidos contendam lopinavir/ritonavir em uma proporção fixa de 4:1, a proporção da concentração plasmática observada para esses dois fármacos após administração oral é próxima de 20:1, indicando a sensibilidade do lopinavir ao efeito

inibitório do ritonavir sobre a CYP3A4. O lopinavir sofre extenso metabolismo oxidativo hepático pela CYP3A4. Aproximadamente 90% do fármaco total no plasma consistem no composto original, e < 3% de uma dose são eliminados inalterados na urina. Tanto o lopinavir quanto o ritonavir são altamente ligados a proteínas plasmáticas, principalmente a α_1 -glicoproteína ácida, e têm penetração fracionada baixa no LCS e no sêmen.

Quando administrado por via oral sem ritonavir, as concentrações plasmáticas de lopinavir alcançadas são extremamente baixas, devido, em grande parte, ao metabolismo de primeira passagem. Tanto o metabolismo de primeira passagem quanto a depuração sistêmica do lopinavir são muito sensíveis à inibição pelo ritonavir.

Uma dose única de 50 mg de ritonavir aumentou em 77 vezes a ASC do lopinavir, em comparação com aquela produzida com 400 mg de lopinavir isoladamente; o uso de 100 mg de ritonavir aumentou a ASC do lopinavir em 155 vezes. As concentrações mínimas de lopinavir foram aumentadas 50-100 vezes pela coadministração de baixas doses de ritonavir (Oldfield e Plosker, 2006). Não foram conduzidos estudos farmacocinéticos de múltiplas doses com lopinavir na ausência de ritonavir. A adição de 100 mg de ritonavir, 2 vezes/dia, à coformulação lopinavir/ritonavir (um total de 200 mg de ritonavir, 2 vezes/dia) só exerceu um efeito moderado sobre as concentrações de lopinavir, aumentando em 46% a ASC média no estado de equilíbrio dinâmico.

Efeitos adversos. Os eventos adversos mais comuns relatados com a coformulação de lopinavir/ritonavir têm sido GI, incluindo evacuação de fezes moles, diarreia, náuseas e vômitos. Esses efeitos adversos são menos frequentes e menos graves do que aqueles relatados com a dose-padrão de ritonavir de 600 mg, 2 vezes/dia, porém mais comuns em comparação com aqueles do atazanavir e do darunavir potencializados. As anormalidades laboratoriais mais comuns consistem em elevações dos níveis totais de colesterol e triglicerídeos. Como os mesmos efeitos adversos são observados com o uso do ritonavir, não se sabe ao certo se esses efeitos colaterais são devidos ao ritonavir, ao lopinavir ou a ambos.

Precauções e interações. Como o metabolismo do lopinavir depende altamente da CYP3A4, a administração concomitante de agentes que induzem a CYP3A4, como a rifampicina, pode reduzir consideravelmente as concentrações plasmáticas de lopinavir. A erva-de-são-jão é um indutor conhecido da CYP3A4, resultando em concentrações mais baixas de lopinavir e possível perda da eficiência antiviral. A coadministração de outros agentes antirretrovirais passíveis de induzir a CYP3A4, incluindo amprenavir, nevirapina ou efavirenzo, pode exigir um aumento na dose de lopinavir (Oldfield e Plosker, 2006).

Embora o lopinavir seja um inibidor fraco da CYP3A4 *in vitro*, o ritonavir na coformulação em cápsula inibe fortemente a atividade da CYP3A4 e, provavelmente, reduz qualquer efeito do lopinavir. A formulação líquida de lopinavir contém 42% de etanol e não deve ser administrada com dissulfiram ou metronidazol (ver Capítulo 23). O ritonavir também é um indutor moderado da CYP na dose empregada na coformulação e pode diminuir adversamente as concentrações de alguns fármacos coadministrados (p. ex., anticoncepcionais orais). Não há nenhuma prova direta de que o lopinavir seja um indutor da CYP *in vivo*; entretanto, as concentrações de alguns fármacos coadministrados (p. ex., amprenavir e fenitoína) são mais baixas com a coformulação lopinavir/ritonavir do que seria esperado com baixas doses de ritonavir isoladamente (Oldfield e Plosker, 2006).

Uso terapêutico. Em estudos clínicos comparativos, o lopinavir possui atividade antirretroviral pelo menos comparável àquela de outros potentes inibidores da protease

do HIV e atividade superior à do nelfinavir. O lopinavir também possui atividade antirretroviral considerável e duradoura em pacientes que não responderam a esquemas anteriores contendo inibidores da protease do HIV.

Em um estudo, 70 indivíduos que não responderam à terapia anterior com um inibidor da protease do HIV foram tratados com lopinavir durante duas semanas, quando foi então adicionada nevirapina. Em 48 semanas, 60% dos indivíduos apresentaram níveis plasmáticos de RNA do HIV-1 de < 50 cópias/mL, apesar da resistência fenotípica significativa a outros inibidores da protease do HIV (Oldfield e Plosker, 2006). Como as concentrações plasmáticas de lopinavir são, em geral, muito mais altas do que as necessárias para suprimir a replicação do HIV *in vitro*, o fármaco pode ser capaz de suprimir isolados de HIV com baixo nível de resistência aos inibidores da protease.

A dose de lopinavir/ritonavir para adultos é de 400/100 mg (dois comprimidos) 2 vezes/dia, ou 800/200 mg (quatro comprimidos) 1 vez/dia, com ou sem alimento. A associação lopinavir/ritonavir não deve ser administrada 1 vez/dia a pacientes que já foram tratados. A associação lopinavir/ritonavir está aprovada para uso em pacientes pediátricos ≥ 14 dias, com a posologia com base no peso corpóreo ou na área de superfície corpórea. Uma formulação pediátrica em comprimidos está disponível para uso em crianças > 6 meses de idade.

Atazanavir

Química e atividade antiviral. O atazanavir é um inibidor da protease azapeptídico, com estrutura química C_2 -simétrica, que é ativo contra o HIV-1 e o HIV-2 (Croom e cols., 2009) (Figura 59-6). A IC_{50} para o HIV-1 em diversos ensaios *in vitro* varia de 2-15 nM. Na presença de 40% de soro humano, a IC_{50} é aumentada em 3 a 4 vezes (Croom e cols., 2009).

Mecanismos de ação e resistência. Ocorre mutação de resistência primária ao atazanavir no códon 50 da protease do HIV, conferindo uma redução de nove vezes na sensibilidade. Trata-se de uma substituição de isoleucina por leucina (I50L) distinta da substituição de isoleucina por valina observada com o fosamprenavir e o darunavir.

Essa mutação ocorreu em 100% dos vírus isolados de pacientes que não responderam à terapia em um estudo clínico (Croom e cols., 2009). Os isolados que só apresentam essa mutação são ainda sensíveis à inibição por outros inibidores da protease. A sensibilidade ao atazanavir é afetada por várias mutações primárias e secundárias que se acumulam em pacientes que não respondem a outros inibidores da protease do HIV, sendo mais provável a ocorrência de resistência de alto nível na presença de cinco ou mais mutações adicionais (Croom e cols., 2009).

Absorção, distribuição e eliminação. O atazanavir é absorvido rapidamente após administração oral, com concentrações máximas em ~ 2 h após a administração de uma dose. A absorção do fármaco mostra-se sensível à presença de alimento: uma refeição leve aumenta em 70% a ASC, ao passo que uma refeição rica em gordura produz um aumento de 35% (Croom e cols., 2009). Por isso, recomenda-se que o atazanavir seja administrado com alimentos, o que também diminui a variabilidade interpessoal na farmacocinética, a menos que seja administrado com ritonavir. A absorção depende do pH, e inibidores da bomba de prótons ou outros agentes

acidorreduzores diminuem consideravelmente as concentrações de atazanavir após administração oral; esse efeito é apenas parcialmente revertido por ritonavir concomitante.

O atazanavir sofre metabolismo oxidativo no fígado, primariamente pela CYP 3A4, que é responsável pela maior parte da eliminação desse fármaco. Apenas 7% do fármaco original são excretados de modo inalterado na urina. A meia-vida média de eliminação do atazanavir na dose-padrão de 400 mg 1 vez/dia é de ~7 h; entretanto, o fármaco possui farmacocinética não linear, e a meia-vida aumenta para quase 10 h com uma dose de 600 mg (Croom e cols., 2009). Ocorre ligação de 86% do atazanavir a proteínas plasmáticas, tanto albumina quanto glicoproteína α_1 -ácida. O atazanavir é encontrado no LCS em uma concentração de < 3% dos níveis plasmáticos, porém apresenta excelente penetração no líquido seminal (Croom e cols., 2009).

Efeitos adversos. A exemplo do indinavir, o atazanavir provoca, com frequência, hiperbilirrubinemia não conjugada, embora esse efeito colateral seja principalmente estético, não estando associado a nenhuma outra hepatotoxicidade. Em estudos clínicos iniciais, ~ 40% dos indivíduos tratados com 400 mg de atazanavir, 1 vez/dia, desenvolveram um aumento significativo da bilirrubina total (Croom e cols., 2009), embora apenas 5% tenham desenvolvido icterícia. Isto resulta de inibição da UDP-glicuronosil transferase pelo atazanavir, e os efeitos colaterais ocorrem mais proeminentemente em pacientes com deficiência genética desta enzima, como indivíduos com a síndrome de Gilbert (Rotger e cols., 2005). Relatos pós-comercialização incluem reações adversas hepáticas como colecistite, colelitíase, colestase e outras anormalidades da função hepática.

Outros efeitos colaterais relatados com o uso do atazanavir incluem diarreia e náuseas, principalmente durante as primeiras semanas de terapia. De modo global, 6% dos pacientes interromperam o uso do atazanavir, devido ao aparecimento de efeitos colaterais durante 48 semanas de tratamento. Os pacientes tratados com atazanavir em estudos clínicos randomizados apresentaram concentrações significativamente mais baixas de colesterol e triglicerídeos em jejum do que pacientes tratados com nelfinavir, lopinavir ou efavirenzo (Croom e cols., 2009), sugerindo uma tendência reduzida a causar esses efeitos colaterais. Além disso, o atazanavir aparentemente não provoca intolerância à glicose nem alterações na sensibilidade à insulina.

Precauções e interações. Como o atazanavir é metabolizado pela CYP 3A4, a administração concomitante de agentes que induzem essa enzima (p. ex., rifampicina) está contraindicada. O efavirenzo, em uma dose de 600 mg 1 vez/dia, reduziu em 74% a ASC do atazanavir potencializado. O atazanavir é um inibidor moderado da UGT 1A1, e quando administrado com ou sem ritonavir aumenta em 41-72% a ASC do raltegravir e aumenta ~ 2 vezes a C_{12h} do raltegravir. Não se sabe se o atazanavir induz enzimas hepáticas metabolizadoras de fármacos.

O ritonavir aumenta significativamente a ASC do atazanavir e diminui a sua depuração sistêmica. O ritonavir, 100 mg 1 vez/dia, aumenta em 2,5 vezes a ASC em estado de equilíbrio dinâmico do atazanavir, em uma dose de 300 mg 1 vez/dia, e também aumenta a C_{min} em 6,5 vezes (Croom e cols., 2009). O ritonavir em baixas doses também anula o efeito de alguns indutores, como o efavirenzo, sobre a ASC do atazanavir. Os inibidores da bomba de prótons reduzem consideravelmente as concentrações de atazanavir com administração concomitante. Esses fármacos, bem como os bloqueadores H_2 devem ser evitados em pacientes tratados com atazanavir.

Uso terapêutico. Em pacientes que já receberam tratamento, a administração de 400 mg de atazanavir, 1 vez/dia, sem ritonavir foi inferior à coformulação de lopinavir-ritonavir administrada 2 vezes/dia; 81% dos pacientes

tratados com lopinavir/itonavir apresentaram concentrações plasmáticas de RNA do HIV < 400 cópias/mL em 24 semanas, em comparação com 61% nos pacientes tratados com atazanavir. A combinação de atazanavir com ritonavir em baixas doses teve um efeito sobre a carga viral semelhante ao da coformulação de lopinavir/ritonavir em um estudo (Croom e cols., 2009), sugerindo que esse fármaco deve ser combinado com ritonavir em pacientes que já receberam tratamento — e, talvez, em pacientes virgens de tratamento com elevada carga viral em condições basais —, a fim de aproveitar o melhor perfil farmacocinético.

Além do seu uso para tratamento em adultos virgens de tratamento e adultos que já receberam tratamento, o atazanavir, em combinação com ritonavir, está aprovado para tratamento de pacientes pediátricos > 6 anos de idade, com a posologia com base no peso.

Darunavir

Química e atividade antiviral. O darunavir é um inibidor não peptídico da protease que é ativo contra o HIV-1 e o HIV-2 (Figura 59-6). A IC_{50} para o HIV-1, segundo vários estudos *in vitro*, varia de 1-5 nM, embora o soro humano e a glicoproteína α_1 -ácida aumentem a IC_{50} em 20 vezes (McKeage e cols., 2009).

Mecanismos de ação e resistência. O darunavir liga-se firmemente, porém de modo reversível, ao local ativo da protease do HIV, mas também foi verificado que impede a dimerização da protease.

O significado clínico de resistência medicamentosa requer acúmulo de mutações primárias múltiplas. Pelo menos três mutações de resistência associada ao darunavir são necessárias para conferir resistência, e as observadas mais comumente são V32I, L33F, I47V, I54L e L89V (McKeage e cols., 2009). A resistência pré-tratamento ao darunavir não é altamente provável em pacientes virgens de tratamento e ocorre em < 10% dos pacientes que receberam um inibidor da protease.

Absorção, distribuição e eliminação. O darunavir é absorvido rapidamente após administração oral com ritonavir, e concentrações máximas ocorrem 2-4 h depois. O ritonavir aumenta a biodisponibilidade do darunavir e eleva a ASC do darunavir em até 14 vezes. O fármaco deve ser tomado com alimento porque a presença de alimento aumenta a ASC do darunavir em 30% (McKeage e cols., 2009).

O darunavir sofre metabolismo oxidativo no fígado principalmente pela CYP 3A4, contribuindo para a maioria dos eventos de eliminação deste fármaco. Cerca de 8% do fármaco original são excretados inalterados na urina. Quando combinado com ritonavir, a meia-vida média de eliminação do darunavir é de ~ 15 h. Na presença de ritonavir, 100 mg 2 vezes/dia, a ASC subsequente a uma dose de 600 mg administrada 2 vezes/dia foi aumentada 14 vezes (McKeage e cols., 2009). O darunavir está ligado a proteínas plasmáticas em um percentual de 95%, principalmente à glicoproteína α_1 -ácida.

Efeitos adversos. Como o darunavir deve ser combinado com uma dose baixa de ritonavir, a administração do fármaco deve estar acompanhada de todos os efeitos colaterais causados pelo ritonavir,

incluindo queixas GI em até 20% dos pacientes. O darunavir, do mesmo modo que o fosamprenavir, contém um radical sulfâ, e o aparecimento de exantema foi relatado em até 10% dos pacientes que fizeram uso dele.

De modo geral, 3% dos pacientes em estudos clínicos randomizados interromperam a administração do darunavir em razão dos efeitos colaterais durante 48 semanas de tratamento, em comparação com 7% dos pacientes tratados com lopinavir/ritonavir. A associação darunavir/ritonavir está relacionada com aumento nas concentrações plasmáticas de triglicerídeos e colesterol, embora a magnitude do aumento seja inferior àquela observada com lopinavir/ritonavir (McKeage e cols., 2009). Não obstante a causa não esteja comprovadamente estabelecida, o darunavir foi associado a episódios de hepatotoxicidade.

Precauções e interações. Como o darunavir é metabolizado pela CYP 3A4, a administração concomitante de agentes que induzem esta enzima (p. ex., rifampicina) é contraindicada. O perfil de interação medicamentosa da associação darunavir/ritonavir é dominado por aqueles esperados com a administração do ritonavir.

O efavirenzo, 600 mg 1 vez/dia, reduziu a ASC do darunavir em 13% quando combinado com darunavir/ritonavir, 300/100 mg 2 vezes/dia. A associação darunavir/ritonavir, 600/100 mg 2 vezes/dia, aumentou a ASC do maraviroque em 344%, e a dose do maraviroque deve ser reduzida para 150 mg 2 vezes/dia quando combinado com darunavir.

Uso terapêutico. O darunavir em combinação com ritonavir está aprovado para uso em adultos infectados pelo HIV.

Em pacientes virgens de tratamento que estão recebendo tenofovir mais entricitabina randomizados para darunavir/ritonavir, 800/100 mg 1 vez/dia, os resultados virológicos após 48 semanas foram comparáveis àqueles observados com a associação lopinavir/ritonavir, 800/200 mg 1 vez/dia (84% *versus* 78%, respectivamente, com concentração plasmática < 50 cópias/mL de RNA do HIV). Em pacientes tratados com um inibidor da protease que estão recebendo um esquema básico otimizado e randomizado para darunavir/ritonavir, 600/100 mg 2 vezes/dia, os resultados virológicos após 48 semanas foram melhores do que aqueles observados com a associação lopinavir/ritonavir, 400/100 mg 2 vezes/dia (71% *versus* 60%, respectivamente, alcançando concentrações plasmáticas de RNA do HIV < 50 cópias/mL) (McKeage e cols., 2009).

A associação darunavir/ritonavir pode ser usada como um esquema de 1 vez/dia (800/100 mg) ou 2 vezes/dia (600/100 mg) com nucleosídeos em adultos virgens de tratamento e como um esquema de 2 vezes/dia em adultos que já receberam tratamento, juntamente com alimentos. A associação darunavir/ritonavir 2 vezes/dia está aprovada para uso em pacientes pediátricos > 6 anos de idade, com a posologia com base no peso.

Indinavir

Química e atividade antiviral. O indinavir é um inibidor da protease do HIV peptidomimético hidroxietilênico (Figura 59-6) cuja estrutura foi baseada em um inibidor da renina dotado de alguma similaridade com o local de clivagem da fenilalanina-prolina na poliproteína gag do HIV (Plosker e Noble, 1999), embora o indinavir não seja propriamente um inibidor da renina. O indinavir é 10 vezes mais potente contra a protease do HIV-1 do que a do HIV-2, e sua concentração inibitória de 95% (IC₉₅) para o HIV-1 do tipo selvagem varia de 25-100 nM.

Mecanismos de resistência. As mutações de resistência primária ao indinavir ocorrem nos códons da protease do HIV 46 (uma

metionina para isoleucina ou leucina), 82 e 84. Entretanto, mutações de resistência secundária podem acumular-se nos códons 10, 20, 24, 46, 54, 63, 71, 82, 84 e 90 e estão associadas à resistência clínica ao indinavir, assim como a resistência cruzada a outros inibidores da protease (Plosker e Noble, 1999).

Absorção, distribuição e eliminação. O indinavir é absorvido rapidamente após administração oral, com concentrações máximas alcançadas em ~1 hora. Ao contrário de outros fármacos desta classe, a presença de alimento pode interferir adversamente na biodisponibilidade do indinavir. Uma refeição com alto conteúdo de calorias e gordura reduz as concentrações plasmáticas em 75% (Plosker e Noble, 1999). Portanto, o indinavir deve ser administrado com ritonavir ou em jejum ou com uma refeição leve com baixo teor de gordura.

O indinavir apresenta a mais baixa ligação a proteínas de todos os inibidores da protease, com um percentual de apenas 60% ligado a proteínas plasmáticas (Plosker e Noble, 1999). Como consequência, o indinavir é dotado de uma penetração fracionada no LCS mais elevada do que outros fármacos desta classe, embora o significado clínico desse evento seja desconhecido.

A meia-vida curta do indinavir torna necessária a administração 3 vezes/dia (a cada 8 h), a menos que o fármaco seja combinado com ritonavir. A depuração do indinavir é substancialmente reduzida por baixas doses de ritonavir, que também supera os efeitos deletérios de alimentos sobre a biodisponibilidade (Flexner, 2000). Isto permite que o indinavir seja administrado 2 vezes/dia independentemente de refeições.

Efeitos adversos. O efeito adverso singular e comum do indinavir consiste em cristalúria e nefrolitíase. Isto deriva da pouca solubilidade do fármaco, que é mais baixa em pH 7,4 do que em pH 3,5 (Plosker e Noble, 1999). A precipitação do indinavir e seus metabólitos na urina pode causar cólica renal, e nefrolitíase e ocorre em ~3% dos pacientes. Os pacientes devem ingerir líquidos suficientes para manter a urina diluída e evitar complicações renais. O risco de nefrolitíase está relacionado com concentrações plasmáticas mais elevadas do fármaco, que provavelmente produzem concentrações urinárias altas, independentemente de o fármaco ser ou não combinado com ritonavir (Dieleman e cols., 1999).

À semelhança do atazanavir, o indinavir frequentemente causa hiperbilirrubinemia não conjugada, e 10% dos pacientes desenvolvem concentração sérica de bilirrubina indireta > 2,5 mg/dL (Plosker e Noble, 1999). Isto costuma ser assintomático e não está associado a sequelas importantes no futuro. Do mesmo modo que ocorre com outros inibidores da protease do HIV, a administração prolongada de indinavir está relacionada com a síndrome de lipodistrofia associada ao HIV, sobretudo acúmulo de gordura. O indinavir foi implicado no aparecimento de hiperglicemia e pode induzir um estado relativo de resistência à insulina em voluntários soronegativos para o HIV sadios após uma única dose de 800 mg (Noor e cols., 2002). Complicações dermatológicas foram relatadas, incluindo perda capilar, ressecamento da pele e lábios fendidos e crescimento das unhas dos dedos do pé voltado para dentro (Plosker e Noble, 1999).

Precauções e interações. Pacientes em uso de indinavir devem ingerir pelo menos 2 litros de água diariamente para evitar complicações renais. *Isto é especialmente problemático para aqueles que residem em locais de clima quente.* Como a solubilidade do indinavir diminui em pH elevado, antiácidos ou outros agentes de tamponamento não devem ser administrados concomitantemente. Formulações de didanosina contendo um tampão antiácido não devem ser administradas 2 h antes ou até 1 h depois da administração de indinavir. Como a maioria dos outros inibidores da protease do HIV, o indinavir é metabolizado pela CYP3A4 e constitui um inibidor moderadamente potente da CYP3A4. O indinavir não deve ser administrado

simultaneamente com outros substratos da CYP3A4 que têm índice terapêutico estreito. Fármacos que induzem a CYP3A4 podem reduzir as concentrações de indinavir, devendo ser evitadas.

Uso terapêutico. O indinavir não é mais amplamente prescrito em virtude de problemas com nefrolitíase e outras toxicidades e não possui vantagens significativas em relação a outros inibidores da protease do HIV disponíveis. Quando combinado com ritonavir e análogos nucleosídicos, o indinavir administrado 2 vezes/dia produz reduções da carga viral comparáveis àsquelas de outros esquemas de inibidores da protease do HIV (Flexner, 2000).

Nelfinavir

Química e atividade antiviral. O nelfinavir é um inibidor não peptídico da protease, ativo tanto contra o HIV-1 quanto contra o HIV-2 (Bardsley-Elliot e Plosker, 2000) (Figura 59-6). A IC₅₀ média para o HIV-1 em vários estudos *in vitro* é de 59 nM.

Mecanismos de ação e resistência. A principal mutação de resistência ao nelfinavir é única para este fármaco e ocorre no códon 30 da protease do HIV (substituição de ácido aspártico por asparagina); essa mutação resulta em uma redução de sete vezes na sensibilidade. Isolados com apenas essa mutação conservam sensibilidade completa a outros inibidores da protease do HIV (Bardsley-Elliot e Plosker, 2000). Menos comumente, uma mutação de resistência primária ocorre na posição 90, que pode conferir resistência cruzada. Além disso, mutações de resistência secundária podem acumular-se nos códons 35, 36, 46, 71, 77, 88 e 90 e estão associadas à resistência adicional ao nelfinavir, bem como à resistência cruzada a outros inibidores da protease do HIV.

Absorção, distribuição e eliminação. A absorção do nelfinavir é muito sensível a efeitos da presença de alimentos; uma refeição com conteúdo moderado de gordura aumenta a ASC duas a três vezes, e concentrações elevadas são alcançadas com refeições com alto conteúdo de gordura (Bardsley-Elliot e Plosker, 2000). Variabilidades nas concentrações plasmáticas de nelfinavir em um mesmo indivíduo e entre indivíduos são grandes como consequência da absorção irregular. Originalmente aprovado em uma dose de 750 mg 3 vezes/dia, o nelfinavir é hoje administrado na dose de 1.250 mg, 3 vezes/dia, usando-se um comprimido de 625 mg de volume reduzido. A elevada dependência de alimentos gordurosos do nelfinavir para absorção ideal, em combinação com o fato de que o nelfinavir é o único inibidor da protease do HIV cuja farmacocinética não é substancialmente melhorada com ritonavir, reduziu a sua popularidade.

O nelfinavir sofre metabolismo oxidativo, sobretudo pela CYP2C19 e também pelas CYP3A4 e CYP2D6. Seu principal metabólito hidróxi-*t*-butilamida, M8, é formado pela CYP2C19 e possui atividade antiviral *in vitro* similar à do fármaco original. Este é o único metabólito ativo conhecido de qualquer inibidor da protease do HIV. O nelfinavir induz seu próprio metabolismo, e suas concentrações médias mais baixas após uma semana de terapia são aproximadamente metade daquelas encontradas em dois dias de terapia (Bardsley-Elliot e Plosker, 2000).

Efeitos adversos. O efeito colateral mais importante do nelfinavir consiste em diarreia ou fezes soltas, que voltam ao normal nas primeiras quatro semanas de tratamento. Até 20% dos pacientes relatam diarreia ocasional crônica que dura > 3 meses, embora < 2% dos pacientes descontinuem o fármaco em decorrência de diarreia. O nelfinavir aumenta as respostas secretoras intestinais dos canais de cloreto dependentes de cálcio *in vitro*, e a análise de eletrólitos fecais é mais compatível com uma diarreia secretora (Rufo e cols., 2004).

Sob os demais aspectos, o nelfinavir em geral é bem tolerado, mas foi associado à intolerância à glicose, níveis elevados de colesterol e aumento de triglicerídeos, como outros fármacos desta classe.

Precauções e interações. Como o nelfinavir é metabolizado pelas CYPs2C19 e 3A4, a administração concomitante de agentes que induzem tais enzimas pode estar contraindicada (como ocorre com a rifampicina) ou pode ser necessário um aumento na dose de nelfinavir (a exemplo da rifabutina). O nelfinavir é um inibidor moderado da CYP3A4 e pode alterar as concentrações plasmáticas de outros substratos da CYP3A4. O nelfinavir inibe a CYP3A4 em proporção muito menor do que o ritonavir e não parece inibir outras isoformas de CYP3A4. O nelfinavir também induz enzimas hepáticas metabolizadoras de fármacos, reduzindo a ASC do etinilestradiol em 47% e da noretindrona em 18% (Flexner, 1998). A combinação de anticoncepcionais orais, portanto, não deve ser usada como a única forma de contracepção em pacientes que estão em uso de nelfinavir. O nelfinavir reduz a ASC da zidovudina em 35%, sugerindo a indução de glicuronosil *S*-transferase.

Uso terapêutico. O nelfinavir é aprovado para o tratamento de infecção pelo HIV de adultos e crianças em combinação com outros fármacos antivirais. Em grandes estudos comparativos randomizados, a supressão virológica a longo prazo com esquemas de combinação à base de nelfinavir é, do ponto de vista estatístico, significativamente inferior a esquemas à base de lopinavir/ritonavir, atazanavir ou efavirenzo. Isto possivelmente indica a natureza não previsível da absorção do nelfinavir, mas contribui para a popularidade cada vez menor deste fármaco. O nelfinavir é bem tolerado em gestantes infectadas pelo HIV e não demonstra evidência de teratogênese (Bardsley-Elliot e Plosker, 2000), mas a detecção de um contaminante potencialmente carcinogênico em 2007 resultou em uma recomendação de que este fármaco não deve ser usado por gestantes.

Tipranavir

Química e atividade antiviral. O tipranavir é um inibidor não peptídico diidropirônico da protease, ativo tanto contra o HIV-1 quanto contra o HIV-2 (Figura 59-6). A IC₅₀ para o HIV-1 *in vitro* varia de 30-70 nM, embora o plasma humano aumente a IC₅₀ em 4 vezes (Orman e Perry, 2008).

Mecanismos de ação e resistência. A ligação do tipranavir ao local ativo da protease do HIV depende menos da ligação do hidrogênio mediada por água do que de outras moléculas desta classe, o que pode explicar, em parte, seu perfil singular de resistência.

Do ponto de vista clínico, a resistência farmacológica significativa requer acúmulo de mutações múltiplas. As três mutações mais comumente associadas ao insucesso no tratamento foram L33F/I/V, V82T/L e 184V, embora 21 mutações em 16 aminoácidos tenham sido associadas à sensibilidade reduzida a este fármaco. Em geral, o HIV resistente ao tipranavir mantém sensibilidade apenas ao saquinavir e ao darunavir (Orman e Perry, 2008). Menos de 3% dos pacientes que foram malsucedidos no tratamento com outros inibidores da protease são portadores de vírus com resistência > 10 vezes ao tipranavir. Como as cepas de HIV sensíveis ao tipranavir, em sua maioria, são também sensíveis ao darunavir, este último fármaco é preferível para a maior parte dos pacientes que já receberam tratamento por causa de sua melhor tolerabilidade e do seu perfil de toxicidade.

Absorção, distribuição e eliminação. O tipranavir deve ser administrado com ritonavir em razão de sua pequena biodisponibilidade oral. O esquema recomendado de tipranavir/ritonavir de 500/200 mg 2 vezes/dia inclui uma dose de ritonavir mais elevada do que a de outros inibidores da protease do HIV potencializados;

doses menores de ritonavir não devem ser usadas. Alimentos não alteram a farmacocinética do ritonavir, mas podem reduzir os efeitos colaterais GI. O tipranavir está em um percentual de 99,9% ligado a proteínas plasmáticas (Orman e Perry, 2008). O metabolismo é realizado pela CYP 3A4; a meia-vida média de eliminação é de 5-6 h na presença de ritonavir.

Efeitos adversos. O uso de tipranavir foi associado à hepatotoxicidade fatal rara. Durante 48 semanas de tratamento, ocorreu elevação de grau 3 ou 4 de transaminases hepáticas em 20% dos pacientes virgens de tratamento e em 10% de pacientes que já receberam tratamento. O uso de tipranavir foi associado à hemorragia intracraniana rara (incluindo fatalidades) e a episódios de sangramento em pacientes com hemofilia. O fármaco é dotado de propriedades anticoagulantes *in vitro* e em modelos animais, e tais efeitos são potencializados pela vitamina E (Flexner e cols., 2005). O tipranavir tem mais probabilidade de causar elevação nos lipídeos e triglicérides do que outros IP potencializados, possivelmente em decorrência da dose elevada de ritonavir. O tipranavir contém um radical sulfã, e ~ 10% dos pacientes tratados relatam exantema transitório. A formulação atual contém uma elevada quantidade de vitamina E, e os pacientes não devem fazer uso de suplementos contendo esta vitamina lipossolúvel enquanto estiverem em tratamento com tipranavir (Orman e Perry, 2008).

Precauções e interações. A exemplo do ritonavir, o tipranavir é um substrato, um inibidor e um indutor de enzimas CYP. Em combinação, esses dois agentes produzem uma vasta variedade de interações medicamentosas farmacocinéticas clinicamente significativas. A associação tipranavir/ritonavir reduz as concentrações (ASC) de todos os inibidores da protease coadministrados em 44-76% e não deve ser usada com nenhum desses agentes (Orman e Perry, 2008). Isto reflete o efeito combinado da dose de ritonavir aumentada, bem como a capacidade singular do tipranavir entre os IP de induzir expressão do transportador farmacológico P-glicoproteína.

Uso terapêutico. O tipranavir está aprovado para uso apenas no tratamento de pacientes adultos e pediátricos que já receberam tratamento, cujo HIV é resistente a um ou mais dos inibidores da protease. Em quase 1.500 pacientes com pelo menos uma mutação principal de resistência a IP randomizados para tipranavir/ritonavir ou para um esquema de IP de comparação, 34% tiveram no mínimo uma queda logarítmica mantida no RNA do HIV plasmático na 48ª semana em comparação com 15% dos controles. Entretanto, 5,4% dos pacientes que receberam tipranavir interromperam o tratamento em consequência de efeitos adversos, em comparação com 1,6% de controles (Orman e Perry, 2008). A combinação de tipranavir com pelo menos outro fármaco antirretroviral ativo, em geral enfuvirtida, melhorou sobremaneira as respostas virológicas em tais estudos. A associação tipranavir/ritonavir está aprovada para uso em pacientes adultos e pediátricos > 2 anos de idade, com a posologia pediátrica baseada no peso ou na área de superfície corporal.

INIBIDORES DE FUSÃO

Existem dois fármacos disponíveis nesta classe, enfuvirtida e maraviroque, que têm diferentes mecanismos de ação (Figura 59-1). A enfuvirtida inibe a fusão das membranas virais e celulares mediada por interações entre gp41 e CD4. O maraviroque é um antagonista dos receptores de quimiocinas e se liga ao receptor CCR5 da célula hospedeira para bloquear a ligação da gp120 viral. Assim, o maraviroque é o único fármaco antirretroviral aprovado que tem como alvo uma proteína do hospedeiro.

Outro antagonista do receptor CCR5, o vicriviroc, está em desenvolvimento clínico avançado.

CXCR4, o correceptor para HIV que possui tropismo por linfócitos T, parece ser igualmente um bom alvo para o desenvolvimento de fármacos antirretrovirais. Entretanto, dois antagonistas CXCR4 em investigação não produziram redução substancial no RNA plasmático do HIV na maioria dos pacientes tratados, ainda que tenham eliminado eficientemente vírus trópicos por CXCR4 da circulação (Stone e cols., 2007), sugerindo que tais fármacos causam seleção rápida para o HIV que possui tropismo por CCR5. Embora tais compostos não estejam mais em desenvolvimento para infecção pelo HIV, eles promovem aumento de leucócitos circulantes, provavelmente como consequência direta de bloqueio de CXCR4. Um desses compostos, o plerixafor, está atualmente aprovado como um adjuvante para mobilização de células-tronco após quimioterapia do câncer (Capítulo 37).

Maraviroque

Química e mecanismos de ação e resistência. O maraviroque bloqueia a ligação da proteína gp120 do envoltório externo do HIV ao receptor de quimiocina CCR5 (Figura 59-7). O maraviroque é ativo apenas contra cepas do HIV com tropismo por CCR5 e não exerce atividade contra vírus que têm tropismo ou duplo tropismo por CXCR4. A IC₅₀ *in vitro* relatada para o HIV-1 com tropismo para CCR5 varia de 0,1-4,5 nM, dependendo da cepa do vírus e do método de teste empregado (MacArthur e Novak, 2008). O maraviroque mantém atividade contra vírus que têm se tornado resistentes a agentes antirretrovirais de outras classes em virtude de seu mecanismo de ação singular.

O HIV pode desenvolver resistência a este fármaco por meio de duas vias distintas. Um paciente que inicia terapia com maraviroque para HIV predominantemente trópico por CCR5 pode sofrer uma troca no tropismo, ou tropismo duplo/misto por CXCR4. Isto é especialmente provável em pacientes portadores de vírus com tropismo por CXCR4 ou com tropismo duplo/misto por CXCR4 de nível baixo, mas não detectado antes do início do maraviroque. Alternativamente, o HIV pode manter seu tropismo por CCR5, mas ganhar resistência ao fármaco mediante mutações específicas na alça V3 da gp120 que permitem a ligação do vírus na presença de inibidor (MacArthur e Novak, 2008). Isto resulta tanto em aumento na IC₅₀ quanto em diminuição no percentual máximo de inibição da replicação viral em tais vírus *in vitro*.

Absorção, distribuição e eliminação. A biodisponibilidade oral do maraviroque, 23-33%, depende da dose. A presença de alimento reduz a biodisponibilidade (ASC) em até 50%, mas não há exigência alimentar para administração do fármaco porque os estudos sobre eficácia clínica foram conduzidos sem restrição de alimentos. O maraviroque liga-se em um percentual de 76% a proteínas no plasma humano, com um volume de distribuição de 194 litros. A eliminação é feita principalmente por meio da CYP3A4 com meia-vida de eliminação de 10,6 h (MacArthur e Novak, 2008).

Efeitos adversos. O maraviroque geralmente é bem tolerado, com pouca toxicidade significativa. Um caso de hepatotoxicidade grave com características alérgicas foi relatado, mas em estudos controlados (grau 3 ou 4) a frequência de hepatotoxicidade não foi maior com o uso de maraviroque do que com placebo. Há uma preocupação

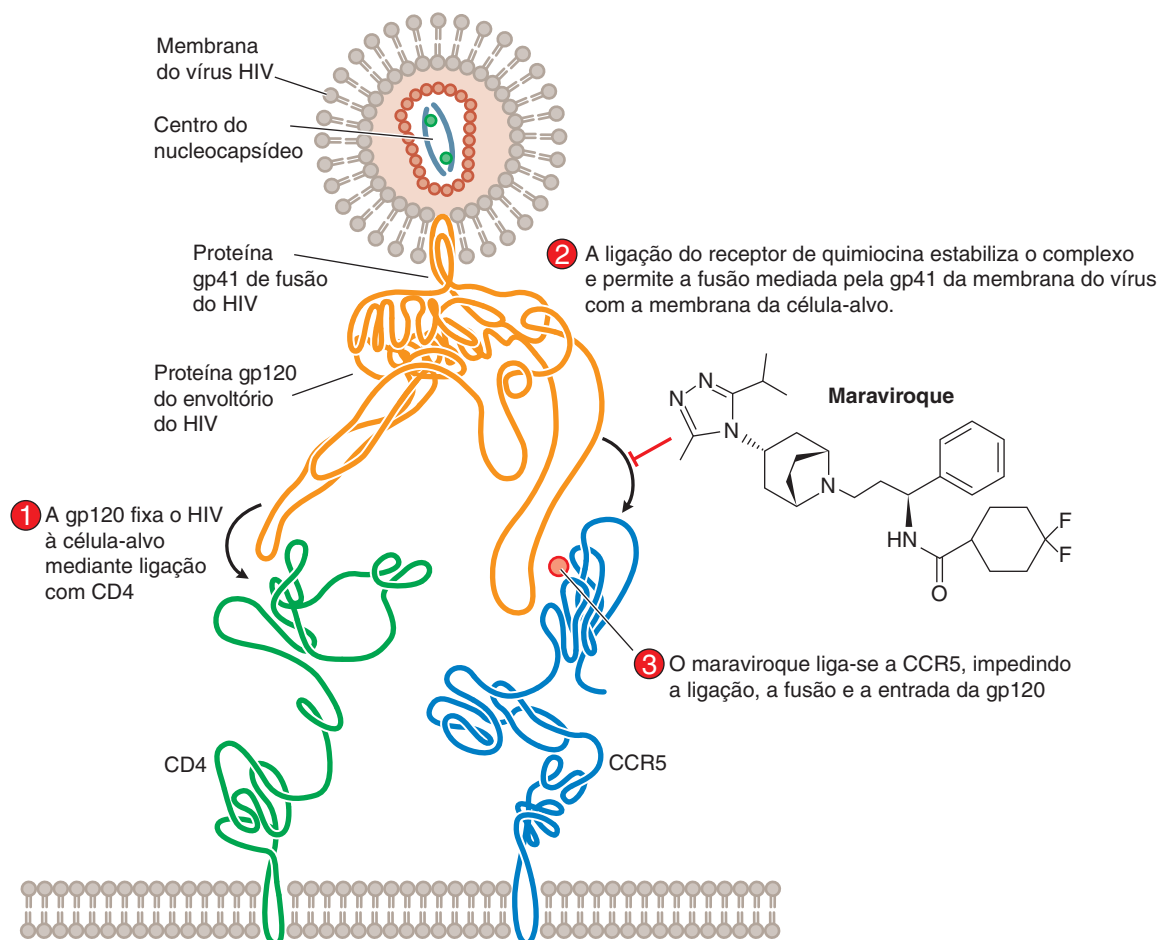


Figura 59-7 Mecanismo de ação do inibidor de fusão do HIV maraviroque

teórica de que a inibição de CCR5 pode interferir na função imune; por exemplo, é mais provável que pessoas com a supressão genética Δ -32 em CCR5 que impede a fusão do HIV também desenvolvam encefalopatia pelo vírus do Nilo Ocidental (MacArthur e Novak, 2008). Contudo, até agora não houve aumento evidente em infecções graves ou em neoplasias associado ao tratamento com maraviroque.

Precauções e interações. O maraviroque é um substrato da CYP3A4 suscetível a interações medicamentosas farmacocinéticas relacionadas com inibidores e indutores da CYP3A4. A posologia recomendada deste fármaco depende das medicações concomitantes. O maraviroque não é propriamente um inibidor ou indutor de CYP *in vivo*, embora doses elevadas de maraviroque (600 mg diárias) tenham aumentado as concentrações do substrato da CYP2D6 de brisoquina.

Uso terapêutico. O maraviroque está aprovado para uso em adultos infectados pelo HIV que tenham evidência basal de vírus predominantemente trópicos por CCR5. O maraviroque é o único fármaco antirretroviral aprovado em três diferentes doses para início de tratamento, dependendo das medicações concomitantes. Quando combinado com a maioria dos inibidores da CYP3A, a dose inicial é de 150 mg 2 vezes/dia; quando combinado com a maioria dos indutores da CYP3A, a dose inicial é de 600 mg 2 vezes/dia; no caso de outras medicações concomitantes, a dose inicial é de 300 mg 2 vezes/dia.

Em estudos clínicos documentados de fase 3, envolvendo pacientes intensamente pré-tratados com HIV-1 resistente a múltiplos fármacos, a adição de maraviroque à terapia de apoio otimizada (TAO) resultou em RNA do HIV-1 plasmático indetectável (< 50 cópias/mL) em 44% dos pacientes após 24 semanas, em comparação com TAO isoladamente; pacientes tratados com maraviroque também tiveram aumento nas contagens médias de linfócitos CD4 mais elevados (120 *versus* 61 células/mL). Um esquema à base de maraviroque foi inferior a um esquema à base de efavirenzo em um estudo clínico com pacientes virgens de tratamento (MacArthur e Novak, 2008). O maraviroque tem pouca ou nenhuma eficácia em pacientes portadores de vírus trópico ou com tropismo duplo/misto por CXCR4 em valor limítrofe. Além disso, a exigência para um teste de fenótipo básico dispendioso limita seu custo-benefício.

Enfuvirtida

Química e atividade antiviral. A enfuvirtida é um peptídeo sintético de 36 aminoácidos cuja sequência deriva de parte da região gp41 transmembrana do HIV-1 envolvida na fusão da dupla camada lipídica da membrana viral com a da célula hospedeira. A enfuvirtida não é ativa contra o HIV-2, porém exibe uma ampla variedade de potências contra isolados laboratoriais e clínicos do HIV-1. A IC_{50} *in vitro* relatada varia de 0,1 nM a 1,7 μ M, dependendo da cepa do HIV-1 e do método de teste empregado (Dando e Perry, 2003).

A enfuvirtida foi originalmente investigada como possível componente de vacina, em parte por causa de um elevado grau de conservação de sequência entre as cepas de HIV-1. Foi constatado

que esse peptídeo tem potente atividade anti-HIV *in vitro*, uma propriedade eventualmente atribuída à inibição seletiva da fusão da membrana mediada pelo HIV (Jiang e cols., 1993; Wild e cols., 1994). A produção da enfuvirtida é de alto custo, e o fármaco deve ser administrado por injeção subcutânea 2 vezes/dia. Devido a isso, tanto o custo quanto a via de administração limitam o seu uso em pacientes sem nenhuma outra opção de tratamento.

Mecanismos de ação e resistência. A enfuvirtida possui um mecanismo peculiar de ação antirretroviral. O peptídeo bloqueia a interação entre as sequências N36 e C34 da glicoproteína gp41 ao ligar-se a um sulco hidrofóbico na espiral N36. Essa ligação impede a formação de um feixe de seis hélices, crítico para a fusão de membrana e a entrada do vírus na célula do hospedeiro. A enfuvirtida inibe a infecção das células CD4⁺ por partículas virais livres, bem como a transmissão intercelular do HIV *in vitro*. A enfuvirtida mantém a sua atividade contra os vírus, que se tornaram resistentes a agentes antirretrovirais de outras classes em virtude de seu mecanismo de ação singular.

O HIV pode desenvolver resistência a esse fármaco por meio de mutações específicas no domínio de ligação da enfuvirtida da gp41. Entre os pacientes que apresentaram falha virológica durante o tratamento com enfuvirtida, 94% tiveram mutações na região gp41 associada à resistência à enfuvirtida *in vitro*. As mutações mais comuns envolvem uma substituição de V38A ou N43D. As substituições de um único aminoácido podem conferir uma resistência *in vitro* de até 450 vezes, embora a resistência clínica de alto nível esteja habitualmente associada a duas ou mais alterações de aminoácidos (Dando e Perry, 2003).

Absorção, distribuição e eliminação. A enfuvirtida é o único agente antirretroviral aprovado que precisa ser administrado por via parenteral. A biodisponibilidade da enfuvirtida por via subcutânea é de 84%, em comparação com uma dose intravenosa (Dando e Perry, 2003). A farmacocinética da enfuvirtida por via subcutânea não é afetada pelo local de injeção.

A principal via de eliminação do fármaco ainda não foi estabelecida; apenas um metabólito na fenilalanina C-terminal foi detectado (Dando e Perry, 2003). A meia-vida de eliminação da enfuvirtida parenteral é, em média, de 3,8 h, exigindo a sua administração 2 vezes/dia. Ocorre ligação de 98% da enfuvirtida às proteínas plasmáticas, principalmente albumina.

Efeitos adversos. Os efeitos adversos mais proeminentes da enfuvirtida consistem em reações no local de injeção. Em 98% dos pacientes, desenvolvem-se efeitos colaterais localizados, incluindo dor, eritema e induração no local de injeção; em 80% dos pacientes, verifica-se o desenvolvimento de nódulos ou cistos (Dando e Perry, 2003). Entre 4 e 5% dos pacientes interrompem o tratamento devido a reações locais. O uso da enfuvirtida foi associado a uma alta incidência de linfadenopatia e pneumonia em, pelo menos, um estudo. A elucidação da causa dessas complicações, isto é, se representam efeitos diretos do fármaco, uma consequência secundária de disfunção imune relacionada com o fármaco ou efeitos de outro mecanismo, está sendo, atualmente, objeto de investigação. A enfuvirtida suprime a produção de interleucina 12 *in vitro* em > 90%, em concentrações iguais ou inferiores às necessárias para inibir a replicação do HIV (Braun e cols., 2001); ainda é desconhecido o seu possível papel na imunossupressão clínica.

Precauções e interações. A enfuvirtida não é metabolizada em grau significativo, e não se sabe se ela altera as concentrações de qualquer fármaco coadministrado. O ritonavir, a rifampicina ou o ritonavir mais saquinavir não alteraram as concentrações de enfuvirtida (Dando e Perry, 2003).

Uso terapêutico. A enfuvirtida foi aprovada para uso pelo FDA apenas em adultos que já receberam tratamento e apresentam evidência de replicação do HIV apesar de terapia antirretroviral contínua.

Em estudos clínicos de fase 3 envolvendo pacientes anteriormente tratados com HIV-1 documentado resistente a múltiplos fármacos, a inclusão de enfuvirtida (90 mg SC 2 vezes/dia) em combinação com um esquema de base otimizado aumentou a fração de pacientes com concentrações plasmáticas indetectáveis de RNA do HIV-1 (< 50 cópias/mL) depois de 24 semanas de tratamento (~16% com enfuvirtida *versus* ~ 6% sem enfuvirtida) (Dando e Perry, 2003). A resposta ao tratamento é muito mais provável em pacientes cujo esquema inclui pelo menos dois outros fármacos ativos, com base na história e no genótipo do HIV. *Em virtude de seu elevado custo, da inconveniência e da toxicidade cutânea deste fármaco, a enfuvirtida é geralmente reservada para pacientes que não responderam a todos os outros esquemas antirretrovirais possíveis.*

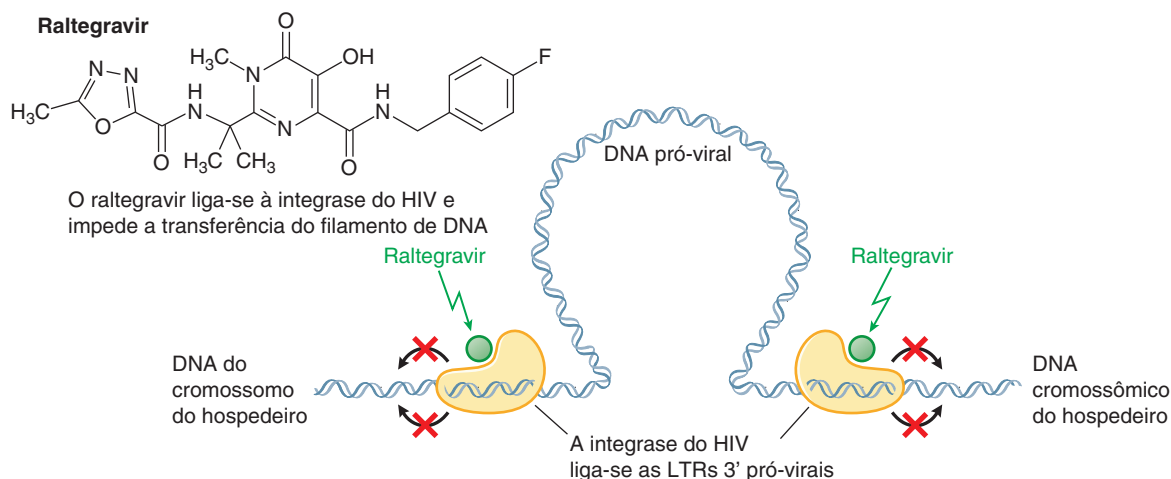


Figura 59-8 Mecanismo de ação do inibidor da integrase do HIV raltegravir.

INIBIDORES DA INTEGRASE

A integração cromossômica é uma característica definidora dos ciclos de vida dos retrovírus e permite que o DNA viral permaneça no núcleo da célula hospedeira por um período prolongado de inatividade ou latência (Figura 59-1). Como não se sabe se o DNA humano sofre excisão ou reintegração, este é um excelente objetivo para intervenção antiviral. O primeiro inibidor da integrase do HIV aprovado, o raltegravir, foi liberado em 2007. Ele impede a formação de ligações covalentes entre o DNA do hospedeiro e o DNA viral — um processo conhecido como *transferência de filamento* — provavelmente por interferir em cátions divalentes essenciais no centro catalítico da enzima (Hicks e Gulick, 2009; Figura 59-8).

Raltegravir

Química e mecanismo de ação. O raltegravir bloqueia a atividade catalítica da integrase codificada pelo HIV, impedindo, assim, a integração do DNA do vírus ao cromossomo do hospedeiro (Figura 59-8).

O raltegravir exerce atividade potente contra o HIV-1 e o HIV-2, com uma variação da IC_{95} *in vitro* de 6-30 nM (Hicks e Gulick, 2009). O raltegravir mantém atividade contra vírus que se tornaram resistentes a agentes antirretrovirais de outras classes, em razão de seu mecanismo de ação singular.

As duas principais vias de resistência ao raltegravir envolvem as mutações primárias Q184R/H/K ou N155H no gene da integrase. Cada mutação pode conferir alterações 25-50 vezes na sensibilidade ao fármaco *in vitro*. A mutação Y143C/H/R também foi observada. Em um estudo clínico de fase 3, 64% dos pacientes que tiveram insucesso na terapia de combinação com raltegravir eram portadores de pelo menos uma dessas mutações primárias de resistência (Hicks e Gulick, 2009). Outras mutações secundárias podem acumular-se e causar resistência de alto nível, incluindo resistência cruzada a inibidores da integrase que estão sob investigação.

Absorção, distribuição e eliminação. Concentrações máximas de raltegravir são alcançadas ~ 1-3 h após administração oral. A eliminação é bifásica, com uma meia-vida de β -fase de ~ 1 h e uma meia-vida de β -fase terminal de 9 h. A farmacocinética do raltegravir é altamente variável. Refeições com conteúdo moderado a elevado de gordura aumentaram a biodisponibilidade (ASC) aparente do raltegravir em até duas vezes; uma refeição com baixo conteúdo de gordura reduziu a ASC modestamente (46%). Não há exigências alimentares para administração do raltegravir, pois foram conduzidos estudos sobre eficácia clínica sem restrições alimentares e os efeitos antivirais iniciais foram máximos em todas as concentrações produzidas com a dose de 400 mg 2 vezes/dia em estudos clínicos. O raltegravir encontra-se ligado, em uma proporção de 83%, às proteínas no plasma humano. O raltegravir é eliminado principalmente por glicuronidação pela UGT 1A1.

Efeitos adversos. O raltegravir é geralmente bem tolerado, com pouca toxicidade clínica observada. Em ensaios clínicos, as queixas mais comuns que ocorreram com frequência mais elevada, quando

comparadas às dos indivíduos que receberam placebo, foram cefaleia, náuseas, astenia e fadiga. Elevações da creatinínase, miopatia e rabdomiólise foram relatadas, embora uma relação causal de exposição ao fármaco não tenha sido comprovada. Exacerbação de depressão foi também relatada (Hicks e Gulick, 2009).

Precauções e interações. Como um substrato da UGT1A1, o raltegravir é suscetível a interações que envolvem inibidores ou indutores desta enzima. O atazanavir, um inibidor moderado da UGT1A1, aumenta a ASC do raltegravir em 41-72%. O tenofovir aumentou a ASC do raltegravir em 49%, mas o mecanismo para essa interação é desconhecido. Quando o raltegravir é combinado com a rifampicina indutora de CYP, a dose de raltegravir deve ser duplicada para 800 mg 2 vezes/dia, embora nenhum dado clínico sobre essa combinação tenha sido publicado. O raltegravir não é um inibidor ou indutor significativo de enzima *in vitro* e exerceu pouco efeito sobre a farmacocinética de fármacos coadministrados.

Uso terapêutico. O raltegravir é aprovado para uso em adultos infectados pelo HIV.

Em estudos clínicos de fase 3 envolvendo pacientes intensamente pré-tratados portadores de HIV-1 resistente a múltiplos fármacos documentado, a adição de raltegravir à terapia de apoio otimizada (TAO) resultou em concentração plasmática de RNA do HIV-1 indetectável (< 50 cópias/mL) em 62% dos pacientes após 48 semanas, em comparação com 33% daqueles que receberam placebo (Hicks e Gulick, 2009). As taxas de resposta nesse estudo variaram de 45-77%, dependendo do número de fármacos ativos adicionais no esquema (0, 1 ou 2). Pacientes tratados com raltegravir também apresentaram aumentos mais substanciais nas contagens médias de linfócitos CD4 (109 *versus* 45 células/mL).

O raltegravir foi também estudado em pacientes virgens de tratamento e foi recentemente aprovado para uso em pacientes que não receberam terapia antirretroviral prévia. Em estudos de monoterapia de 10 dias, o raltegravir reduziu o RNA médio do HIV-1 em 1,7 log na dose de 400 mg 2 vezes/dia. Em uma comparação randomizada prospectiva, o raltegravir foi tão eficaz quanto o efavirenz quando combinado com dois nucleosídeos, estando o RNA do HIV-1 indetectável (< 50 cópias/mL) em 83 e 84% dos indivíduos, respectivamente, após 96 semanas de tratamento. Os indivíduos tratados com raltegravir negatивaram a presença do RNA do HIV mais rapidamente do que aqueles tratados com efavirenz, embora o significado clínico desse efeito seja desconhecido (Hicks e Gulick, 2009).

RESUMO CLÍNICO

Embora tenha havido grande progresso no controle do HIV e suas complicações, desafios enormes ainda permanecem. Há uma década, os tratamentos, em sua maioria, eram realizados em países desenvolvidos; hoje, a maior parte dos pacientes tratados reside em condições de recursos escassos. Nesses locais, a decisão sobre tratamento é determinada pela disponibilidade de fármacos de baixo custo. Além disso, infecções coexistentes, como tuberculose e vírus da hepatite B, são comuns e alteram a escolha dos fármacos antivirais. Interações farmacológicas potencialmente prejudiciais e efeitos de fitoterápicos

tradicionais são de preocupação cada vez maior (Dooley e cols., 2008). Embora a coformulação de agentes antirretrovirais seja uma tendência atual destinada a melhorar a conveniência e a aderência ao tratamento, isto pode complicar a conduta naqueles que requerem individualização da dose, como crianças jovens ou indivíduos com insuficiência hepática ou renal.

Vários grupos de especialistas publicam recomendações periódicas sobre as melhores combinações de agentes antirretrovirais para adultos e crianças virgens de tratamento e para aqueles que já receberam tratamento. Nos EUA, o *Panel on clinical practices for treatment of HIV infection* publica diretrizes atualizadas a cada seis meses aproximadamente; suas diretrizes mais recentes podem ser acessadas em <http://www.aidsinfo.nih.gov/Guidelines> (*Department of Health and Human Services*). Essas recomendações baseiam-se em um consenso sobre a avaliação dos resultados de estudos clínicos publicados. Os médicos precisam estar atentos para o fato de que tais documentos têm por objetivo fornecer uma orientação geral, e não recomendações absolutas, podendo ser necessário modificá-los com base na doença intercorrente, no uso concomitante de medicações e em outras circunstâncias. Algumas vezes, as diretrizes dos EUA são contrárias àquelas destinadas para uso em outros países ou em populações específicas de pacientes. Essas diferenças podem refletir as diversas prioridades atribuídas ao custo dos fármacos, bem como à importância dos efeitos tóxicos a longo e a curto prazos.

As atuais recomendações de tratamento dizem respeito à maneira de como tomar duas importantes decisões:

- O momento de iniciar a terapia em pacientes virgens de tratamento.
- Quando modificar a terapia em pacientes que não respondem ao esquema ministrado.

Em cada uma dessas questões, existe um complexo algoritmo de possíveis escolhas de fármacos, dependendo do paciente e das características virais. Os fármacos específicos recomendados podem mudar de um ano para outro à medida que surgem novas escolhas disponíveis e vão sendo acumulados dados de pesquisa clínica. A seleção de fármacos no mundo desenvolvido será orientada por testes de resistência genotípica e fenotípica. Entretanto, é provável que as diretrizes futuras de tratamento continuem sendo determinadas por três princípios:

- Uso de terapia de combinação para impedir o aparecimento de vírus resistentes.
- Ênfase na conveniência e na tolerabilidade do esquema e na aderência do paciente ao esquema, para obter uma supressão crônica da replicação do HIV.
- Realização da necessidade de tratamento permanente na maioria das circunstâncias.

As diretrizes de tratamento não são suficientes para determinar todos os aspectos do tratamento do paciente. Os médicos que prescrevem terapia antirretroviral devem manter um conhecimento abrangente e atualizado sobre essa doença e sobre sua farmacoterapia. Como o tratamento de infecção pelo HIV é um assunto complexo que se estende por toda a vida do paciente, e visto que qualquer erro pode gerar consequências sombrias e irreversíveis para o paciente, a prescrição desses fármacos deve ser limitada àqueles que possuem treinamento especializado.

BIBLIOGRAFIA

- Aberg JA. Cardiovascular complications in HIV management: Past, present, and future. *J Acquir Immune Defic Syndr*, **2009**, 50:54–64.
- Arvieux C, Tribut O. Amprenavir or fosamprenavir plus ritonavir in HIV infection: pharmacology, efficacy and tolerability profile. *Drugs*, **2005**, 65:633–659.
- Bardsley-Elliott A, Plosker GL. Nelfinavir: An update on its use in HIV infection. *Drugs*, **2000**, 59:581–620.
- Berger EA, Murphy PM, Farber JM. Chemokine receptors as HIV-1 coreceptors: Roles in viral entry, tropism, and disease. *Annu Rev Immunol*, **1999**, 17:657–700.
- Braun MC, Wang JM, Lahey E, et al. Activation of the formyl peptide receptor by the HIV-derived peptide T-20 suppresses interleukin-12 p70 production by human monocytes. *Blood*, **2001**, 97:3531–3536.
- Calmy A, Hirschel B, Cooper DA, Carr A. A new era of antiretroviral drug toxicity. *Antivir Ther*, **2009**, 14:165–179.
- Centers for Disease Control and Prevention. Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR*, **2005**, 54(RR-9):1–17.
- Chapman T, McGavin J, Noble S. Tenofovir disoproxil fumarate. *Drugs*, **2003**, 63:1597–1608.
- Chun TW, Engel D, Berrey MM, et al. Early establishment of a pool of latently infected, resting CD4(+) T cells during primary HIV-1 infection. *Proc Natl Acad Sci USA*, **1998**, 95:8869–8873.
- Coffin JM. HIV population dynamics *in vivo*: Implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy. *Science*, **1995**, 267:483–489.
- Collier AC, Coombs RW, Schoenfeld DA, et al. Treatment of human immunodeficiency virus infection with zidovudine, zalcitabine, and zalcitabine. *N Eng J Med*, **1996**, 334: 1011–1017.
- Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med*, **1994**, 331: 1173–1180.
- Croom KF, Dhillon S, Keam SJ. Atazanavir: A review of its use in the management of HIV-1 infection. *Drugs*, **2009**, 69: 1107–1140.
- D:A:D Study Group, Sabin CA, Worm SW, Weber R, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: A multi-cohort collaboration. *Lancet*, **2008**, 371:1417–1426.
- Dando TM, Perry CM. Enfuvirtide. *Drugs*, **2003**, 63:2755–2766.
- De Clercq E. Clinical potential of the acyclic nucleoside phosphonates cidofovir, adefovir, and tenofovir in treatment of DNA virus and retrovirus infections. *Clin Microbiol Rev*, **2003**, 16:569–596.

- Deeks ED, Keating GM. Etravirine. *Drugs*, **2008**, 68: 2357–2372.
- Department of Health and Human Services (DHHS). AIDS Info: Clinical Guidelines portal. Available at: <http://www.aidsinfo.nih.gov/Guidelines/>. Accessed January 10, 2010.
- Dieffenbach CW, Fauci AS. Universal voluntary testing and treatment for prevention of HIV transmission. *JAMA*, **2009**, 301:2380–2382.
- Dieleman JP, Gyssens IC, van der Ende ME, *et al.* Urological complaints in relation to indinavir plasma concentrations in HIV-infected patients. *AIDS*, **1999**, 13:473–478.
- Dooley K, Flexner C, Andrade ASA. Drug interactions involving combination antiretroviral therapy and other anti-infective agents: Repercussions for resource-limited countries. *J Infect Dis*, **2008**, 198:948–961.
- Dudley MN. Clinical pharmacokinetics of nucleoside antiretroviral agents. *J Infect Dis*, **1995**, 171:S99–112.
- El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, *et al.* CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*, **2006**, 355:2283–2296.
- Eron JJ, Benoit SL, Jemsek J, *et al.* Treatment with lamivudine, zidovudine, or both in HIV-positive patients with 200 to 500 CD4+ cells per cubic millimeter. North American HIV Working Party. *N Engl J Med*, **1995**, 333:1662–1669.
- Eshleman SH, Guay LA, Mwatha A, *et al.* Comparison of nevirapine (NVP) resistance in Ugandan women 7 days vs. 6–8 weeks after single-dose NVP prophylaxis: HIVNET 012. *AIDS Res Hum Retroviruses*, **2004**, 20:595–599.
- Fauci AS. Host factors and the pathogenesis of HIV-induced disease. *Nature*, **1996**, 384:529–534.
- Finzi D, Hermankova M, Pierson T, *et al.* Identification of a reservoir for HIV-1 in patients on highly active antiretroviral therapy. *Science*, **1997**, 278:1295–1300.
- Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, *et al.* The efficacy of zidovudine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex: A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med*, **1987**, 317:185–191.
- Fischl MA, Stanley K, Collier AC, *et al.* Combination and monotherapy with zidovudine and zalcitabine in patients with advanced HIV disease. The NIAID AIDS Clinical Trials Group. *Ann Intern Med*, **1995**, 122:24–32.
- Fitzsimmons ME, Collins JM. Selective biotransformation of the human immunodeficiency virus protease inhibitor saquinavir by human small-intestinal cytochrome P4503A4: Potential contribution to high first-pass metabolism. *Drug Metab Dispos*, **1997**, 25:256–266.
- Flexner C. HIV-protease inhibitors. *N Engl J Med*, **1998**, 338: 1281–1292.
- Flexner C. Dual protease inhibitor therapy in HIV-infected patients: Pharmacologic rationale and clinical benefits. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, **2000**, 40:649–674.
- Flexner C. HIV drug development: The next 25 years. *Nature Rev Drug Disc*, **2007**, 6:959–966.
- Flexner C, Bate G, Kirkpatrick P. Tipranavir. *Nature Rev Drug Disc*, **2005**, 4:955–956.
- Flexner C, Pham P. Drug-drug interactions in HIV-infected patients: An interactive decision support tool. Clinical Care Options, LLC, Washington, DC. First published August 14, 2006; last updated May 30, 2009. Available at <http://clinicaloptions.com/HIV/Treatment%20Updates/Drug-Drug>.
- Foster C, Lyall H, Olmscheid B, *et al.* Tenofovir disoproxil fumarate in pregnancy and prevention of mother-to-child transmission of HIV-1: Is it time to move on from zidovudine? *HIV Med*, **2009**, 10:397–406.
- Frank I, Bosch RJ, Fiscus S, *et al.*, for the ACTG 307 Protocol Team. Activity, safety, and immunologic effects of hydroxyurea added to didanosine in antiretroviral naïve and experienced HIV-1 infected subjects: A randomized, placebo-controlled trial, ACTG 307. *AIDS Res Hum Retroviruses*, **2004**, 20:916–926.
- Fulco PP, McNicholl IR. Etravirine and rilpivirine: Nucleoside reverse transcriptase inhibitors with activity against human immunodeficiency virus type 1 strains resistant to previous non-nucleoside agents. *Pharmacotherapy*, **2009**, 29:281–294.
- Gallant JE, Gerondelis PZ, Wainberg MA, *et al.* Nucleoside and nucleotide analogue reverse transcriptase inhibitors: A clinical review of antiretroviral resistance. *Antivir Ther*, **2003**, 8:489–506.
- Gallant JE, Moore RD. Renal function with use of a tenofovir-containing initial antiretroviral regimen. *AIDS*, **2009**, 23: 1971–1975.
- Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, *et al.*, for the 903 Study Group. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: A 3-year randomized trial. *JAMA*, **2004**, 292:191–201.
- Gao WY, Agbaria R, Driscoll JS, Mitsuya H. Divergent antihuman immunodeficiency virus activity and anabolic phosphorylation of 2',3'-dideoxynucleoside analogs in resting and activated human cells. *J Biol Chem*, **1994**, 269:12633–12638.
- Gardner EM, Burman WJ, Steiner JF, *et al.* Antiretroviral medication adherence and the development of class-specific antiretroviral resistance. *AIDS*, **2009**, 23:1035–1046.
- Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies. *N Engl J Med*, **2004**, 350:1220–1234.
- Geleziunas R, Arts EJ, Boulterice F, *et al.* Effect of 3'-azido-3'-deoxythymidine on human immunodeficiency virus type 1 replication in human fetal brain macrophages. *Antimicrob Agents Chemother*, **1993**, 37:1305–1312.
- Granich RM, Gilks CF, Dye C, *et al.* Universal voluntary HIV 1661 testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. *Lancet*, **2009**, 373:48–57.
- Greene WC, Peterlin BM. Charting HIV's remarkable voyage through the cell: Basic science as a passport to future therapy. *Nature Med*, **2002**, 8:673–680.
- Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, *et al.* Treatment with indinavir, zidovudine and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Eng Med*, **1997**, 337:734–739.
- Gulick RM, Ribaudo HJ, Shikuma CM *et al.* Triple nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *N Eng J Med*, **2004**, 350:1850–1861.
- Haas DW, Gebretsadik T, Mayo G, *et al.* Associations between CYP2B6 polymorphisms and pharmacokinetics after a single dose of nevirapine or efavirenz in African Americans. *J Infect Dis*, **2009**, 199:872–880.
- Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD, *et al.* A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. AIDS Clinical Trials Group Study 175 Study Team. *N Engl J Med*, **1996**, 335:1081–1090.
- Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, *et al.* A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cells counts of 200 per cubic millimeter or less. *N Eng J Med*, **1997**, 337: 725–733.
- Harris M, Montaner JS. Clinical uses of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Rev Med Virol*, **2000**, 10:217–229.
- Havlir DV, Gilbert PB, Bennett K, *et al.*, for the ACTG 5025 Study Group. Effects of treatment intensification with hydroxyurea in HIV-infected patients with virologic suppression. *AIDS*, **2001**, 15:1379–1388.
- Havlir D, McLaughlin MM, Richman DD. A pilot study to evaluate the development of resistance to nevirapine in asymptomatic

- matic human immunodeficiency virus-infected patients with CD4 cell counts of $>500/\text{mm}^3$: AIDS Clinical Trials Group Protocol 208. *J Infect Dis*, **1995**, 172:1379–1383.
- Havliv DV, Tierney C, Friedland GH, *et al.* In vivo antagonism with zidovudine plus stavudine combination therapy. *J Infect Dis*, **2000**, 182:321–325.
- Hervy PS, Perry CM. Abacavir: A review of its clinical potential in patients with HIV infection. *Drugs*, **2000**, 60:447–479.
- Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, *et al.* Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet*, **2002**, 359:1121–1122.
- Hicks C, Gulick RM. Raltegravir: The first HIV type 1 integrase inhibitor. *Clin Infect Dis*, **2009**, 48:931–939.
- Hirsch MS, D'Aquila RT. Therapy for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*, **1993**, 328:1686–1695.
- HIV Neuromuscular Syndrome Study Group. HIV-associated neuromuscular weakness syndrome. *AIDS*, **2004**, 18:1403–1412.
- Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, *et al.* Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature*, **1995**, 373:123–126.
- Hsu A, Granneman GR, Bertz RJ. Ritonavir: Clinical pharmacokinetics and interactions with other anti-HIV agents. *Clin Pharmacokinet*, **1998**, 35:275–291.
- Hurst M, Noble S. Stavudine: An update of its use in the treatment of HIV infection. *Drugs*, **1999**, 58:919–949.
- Jayasekara D, Aweeka FT, Rodriguez R, *et al.* Antiviral therapy for HIV patients with renal insufficiency. *J Acquir Immune Defic Syndr*, **1999**, 21:384–395.
- Jiang S, Lin K, Strick N, Neurath AR. HIV-1 inhibition by a peptide. *Nature*, **1993**, 365:113.
- Khoo SH, Back DJ, Merry C. Pharmacology. In: *Practical Guidelines in Antiviral Therapy* (Boucher CAB, Galasso GAJ, eds.), Elsevier, Amsterdam, **2002**, pp. 13–35.
- Kieffer TL, Finucane MM, Nettles RE, *et al.* Genotypic analysis of HIV-1 drug resistance at the limit of detection: Virus production without evolution in treated adults with undetectable HIV loads. *J Infect Dis*, **2004**, 189:1452–1465.
- Kim RB, Fromm MF, Wandel C, *et al.* The drug transporter P-glycoprotein limits oral absorption and brain entry of HIV-1 protease inhibitors. *J Clin Invest*, **1998**, 101:289–294.
- Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, *et al.* Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med*, **2009**, 360:1815–1826.
- Kuritzkes DR. Preventing and managing antiretroviral drug resistance. *AIDS Patient Care STDs*, **2004**, 18:259–273.
- Kuritzkes DR, Marschner I, Johnson VA, *et al.* Lamivudine in combination with zidovudine, stavudine, or didanosine in patients with HIV-1 infection: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. National Institute of Allergy and Infectious Disease AIDS Clinical Trials Group Protocol 306 Investigators. *AIDS*, **1999**, 13:685–694.
- Larder BA, Kemp SD, Harrigan PR. Potential mechanism for sustained antiretroviral efficacy of AZT-3TC combination therapy. *Science*, **1995**, 269:696–699.
- Lawrence J, Mayers DL, Hullsiek KH, *et al.*, for the 064 Study Team of the Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. Structured treatment interruption in patients with multi-drug-resistant human immunodeficiency virus. *N Engl J Med*, **2003**, 349:837–846.
- Lee H, Hanes J, Johnson KA. Toxicity of nucleoside analogues used to treat AIDS and the selectivity of the mitochondrial DNA polymerase. *Biochemistry*, **2003**, 42:14711–14719.
- Lee LM, Karon JM, Selik R, *et al.* Survival after AIDS diagnosis in adolescents and adults during the treatment era, United States, 1984–1997. *JAMA*, **2001**, 285:1308–1315.
- Leung NW, Lai CL, Chang TT, *et al.*, on behalf of the Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen sero-conversion rates: Results after 3 years of therapy. *Hepatology*, **2001**, 33:1527–1532.
- Lockman S, Shapiro RL, Smeaton LM, *et al.* Response to antiretroviral therapy after a single, peripartum dose of nevirapine. *N Engl J Med*, **2007**, 356:135–147.
- MacArthur RD, Novak RM. Maraviroc: The first of a new class of antiretroviral agents. *Clin Infect Dis*, **2008**, 47:236–241.
- Mallal S, Phillips E, Carosi G, *et al.* HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*, **2008**, 358:568–579.
- Manabe YC, Campbell JD, Sydnor E, Moore RD. Immune reconstitution inflammatory syndrome: Risk factors and treatment implications. *J Acquir Immune Defic Syndr*, **2007**, 46:456–462.
- McDowell JA, Chittick GE, Stevens CP, *et al.* Pharmacokinetic interaction of abacavir (1592U89) and ethanol in human immunodeficiency virus-infected adults. *Antimicrob Agents Chemother*, **2000**, 44:1686–1690.
- McKeage K, Perry CM, Keam SJ. Darunavir: A review of its use in the management of HIV infection in adults. *Drugs*, **2009**, 69:477–503.
- McLeod GX, Hammer SM. Zidovudine: Five years later. *Ann Intern Med*, **1992**, 117:487–501.
- Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, *et al.* Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med*, **1997**, 126:946–954.
- Mellors JW, Rinaldo CR Jr, Gupta P, *et al.* Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science*, **1996**, 272:1167–1170.
- Miller MD, Anton KE, Mulato AS, *et al.* Human immunodeficiency virus type 1 expressing the lamivudine-associated M184V mutation in reverse transcriptase shows increased susceptibility to adefovir and decreased replication capability *in vitro*. *J Infect Dis*, **1999**, 179:92–100.
- Mirochnick M, Fenton T, Gagnier P, *et al.* Pharmacokinetics of nevirapine in human immunodeficiency virus type 1-infected pregnant women and their neonates. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 250 Team. *J Infect Dis*, **1998**, 178:368–374.
- Mitsuya H, Weinhold KJ, Furman PA, *et al.* 3'-Azido-3'-deoxythymidine (BW A509U): An antiviral agent that inhibits the infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus *in vitro*. *Proc Natl Acad Sci USA*, **1985**, 82:7096–7100.
- Molla A, Vasavanonda S, Kumar G, *et al.* Human serum attenuates the activity of protease inhibitors toward wild-type and mutant human immunodeficiency virus. *Virology*, **1998**, 250:255–262.
- Moore KH, Barrett JE, Shaw S, *et al.* The pharmacokinetics of lamivudine phosphorylation in peripheral blood mononuclear cells from patients infected with HIV-1. *AIDS*, **1999**, 13:2239–2250.
- Moreno S, Hernández B, Dronda F. Didanosine enteric-coated capsule: Current role in patients with HIV-1 infection. *Drugs*, **2007**, 67:1441–1462.
- Muller V, Bonhoeffer S. Mathematical approaches in the study of viral kinetics and drug resistance in HIV-1 infection. *Curr Drug Targets Infect Disord*, **2003**, 3:329–344.
- Naeger LK, Margot NA, Miller MD. ATP-dependent removal of nucleoside reverse transcriptase inhibitors by human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase. *Antimicrob Agents Chemother*, **2002**, 46:2179–2184.
- Nettles RE, Kieffer TL, Kwon P, *et al.* Intermittent HIV-1 viremia (blips) and drug resistance in patients receiving HAART. *JAMA*, **2005**, 293:817–829.
- Noble S, Faulds D. Saquinavir: A review of its pharmacology and clinical potential in the management of HIV infection. *Drugs*, **1996**, 52:93–112.

- Noor MA, Seneviratne T, Aweeka FT, *et al.* Indinavir acutely inhibits insulin-stimulated glucose disposal in humans: A randomized, placebo-controlled study. *AIDS*, **2002**, *16*:F1–F8.
- Oldfield V, Plosker GL. Lopinavir/ritonavir: A review of its use in the management of HIV infection. *Drugs*, **2006**, *66*: 1275–1299.
- Orman JS, Perry CM. Tipranavir: A review of its use in the management of HIV infection. *Drugs*, **2008**, *68*:1435–1463.
- Pauwels R, Andries K, Desmyter J, *et al.* Potent and selective inhibition of HIV-1 replication *in vitro* by a novel series of TIBO derivatives. *Nature*, **1990**, *343*:470–474.
- Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, *et al.* HIV-1 dynamics *in vivo*: Virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science*, **1996**, *271*:1582–1586.
- Perry CM, Faulds D. Lamivudine: A review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of HIV infection. *Drugs*, **1997**, *53*:657–680.
- Perry CM, Noble S. Saquinavir soft-gel capsule formulation: A review of its use in patients with HIV infection. *Drugs*, **1998**, *55*:461–486.
- Piscitelli SC, Gallicano KD. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. *N Engl J Med*, **2001**, *344*:984–996.
- Plosker GL, Noble S. Indinavir: A review of its use in the management of HIV infection. *Drugs*, **1999**, *58*:1165–1203.
- Rainey PM, Friedland G, McCance-Katz EF, *et al.* Interaction of methadone with didanosine and stavudine. *J Acquir Immune Defic Syndr*, **2000**, *24*:241–248.
- Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo, *et al.* Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*, **2008**, *358*:2095–2106.
- Robbins BL, Wilcox CK, Fridland A, Rodman JH. Metabolism of tenofovir and didanosine in quiescent or stimulated human peripheral blood mononuclear cells. *Pharmacotherapy*, **2003**, *23*:695–701.
- Roberts NA, Martin JA, Kinchington D, *et al.* Rational design of peptide-based HIV proteinase inhibitors. *Science*, **1990**, *248*:358–361.
- Rotger M, Taffe P, Bleiber G, *et al.* Gilbert syndrome and the development of antiretroviral therapy-associated hyperbilirubinemia. *J Infect Dis*, **2005**, *192*:1381–1386.
- Rufo P, Lin PW, Andrade A, *et al.* Diarrhea-associated HIV-1 aspartyl protease-inhibitors potentiate muscarinic activation of Cl⁻ secretion by T84 cells *via* prolongation of cytosolic Ca²⁺ signaling. *Am J Physiol Cell Physiol*, **2004**, *286*: 998–1008.
- Saag MS. Emtricitabine, a new antiretroviral agent with activity against HIV and hepatitis B virus. *Clin Infect Dis*, **2006**, *42*:126–131.
- Saag MS, Sonnerborg A, Torres RA, *et al.* Antiretroviral effect and safety of abacavir alone and in combination with zidovudine in HIV-infected adults. Abacavir Phase 2 Clinical Team. *AIDS*, **1998**, *12*:F203–F209.
- Scott LJ, Perry CM. Delavirdine: A review of its use in HIV infection. *Drugs*, **2000**, *60*:1411–1444.
- Shafer RW, Smeaton LM, Robbins GK, *et al.*, for the AIDS Clinical Trials Group 384 Team. Comparison of four-drug regimens and pairs of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med*, **2003**, *349*: 2304–2315.
- Sheran M. The nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors efavirenz and nevirapine in the treatment of HIV. *HIV Clin Trials*, **2005**, *6*:158–168.
- Siliciano JD, Kajdas J, Finzi D, *et al.* Long-term follow-up studies confirm the stability of the latent reservoir for HIV-1 in resting CD4⁺ T cells. *Nature Med*, **2003**, *9*:727–728.
- Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, *et al.* Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med*, **2008**, *359*:339–354.
- Stone ND, Dunaway SB, Flexner C, *et al.* Multiple dose escalation study of the safety, pharmacokinetics, and biologic activity of oral AMD070, a selective CXCR4 receptor inhibitor, in human subjects (ACTG A5191). *Antimicrob Agents Chemother*, **2007**, *51*:2351–2358.
- Taylor S, Back DJ, Workman J, *et al.* Poor penetration of the male genital tract by HIV-1 protease inhibitors. *AIDS*, **1999**, *13*:859–860.
- Tripuraneni NS, Smith PR, Weedon J, *et al.* Prognostic factors in lactic acidosis syndrome caused by nucleoside reverse transcriptase inhibitors: Report of eight cases and review of the literature. *AIDS Patient Care STDs*, **2004**, *18*:379–384.
- Wainberg MA, Drosopoulos WC, Salomon H, *et al.* Enhanced fidelity of 3TC-selected mutant HIV-1 reverse transcriptase. *Science*, **1996**, *271*:1282–1285.
- Wainberg MA, Miller MD, Quan Y, *et al.* *In vitro* selection and characterization of HIV-1 with reduced susceptibility to PMPA. *Antivir Ther*, **1999**, *4*:87–94.
- Washington CB, Flexner C, Sheiner LB, *et al.* Effect of simultaneous versus staggered dosing on pharmacokinetic interactions of protease inhibitors. *Clin Pharmacol Ther*, **2003**, *73*: 406–416.
- Wei X, Ghosh SK, Taylor ME, *et al.* Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature*, **1995**, *373*: 117–122.
- When to Start Consortium. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: A collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet*, **2009**, *373*:1352–1363.
- Wild CT, Shugars DC, Greenwell TK, *et al.* Peptides corresponding to a predictive alpha-helical domain of human immunodeficiency virus type 1 gp41 are potent inhibitors of virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA*, **1994**, *91*:9770–9774.
- Wilkin TJ, McKinnon JE, DiRienzo AG, *et al.* Regimen simplification to atazanavir-ritonavir alone as maintenance antiretroviral therapy: Final 48-week clinical and virologic outcomes. *J Infect Dis*, **2009**, *199*:866–871.

Seção

VIII

Quimioterapia das doenças neoplásicas

- | | |
|---------------------|--|
| Capítulo 60. | Princípios gerais da quimioterapia do câncer / 1667 |
| Capítulo 61. | Agentes citotóxicos / 1677 |
| Capítulo 62. | Terapias dirigidas para alvos: inibidores da tirosinocinase, anticorpos monoclonais e citocinas / 1731 |
| Capítulo 63. | Produtos naturais na quimioterapia do câncer: hormônios e agentes relacionados / 1755 |

Introdução. A prática da oncologia clínica passou por mudanças radicais com a identificação de tratamentos curativos para muitas neoplasias malignas anteriormente fatais, como câncer testicular, linfomas e leucemia. A quimioterapia adjuvante e a terapia hormonal podem prolongar a vida e impedir a recidiva da doença após ressecção cirúrgica de cânceres localizados de mama, colorretal e de pulmão. A quimioterapia também é utilizada como parte de uma abordagem multimodal no tratamento de cânceres localmente avançados de cabeça e pescoço, mama, pulmão e esôfago, sarcomas de tecidos moles e tumores sólidos pediátricos, permitindo, assim, uma cirurgia mais limitada e até mesmo a cura desses casos que antigamente eram incuráveis. Os fatores de estimulação de colônias restauram a função da medula óssea e expandem a utilidade da quimioterapia em altas doses. Os agentes quimioterápicos estão sendo cada vez mais utilizados no tratamento de doenças não malignas: os agentes antitumorais citotóxicos tornaram-se fármacos padrões no tratamento de doenças autoimunes, incluindo artrite reumatoide (metotrexato e ciclofosfamida), doença de Crohn (6-mercaptopurina), transplante de órgãos (metotrexato e azatioprina), anemia falciforme (hidroxiureia) e psoríase (metotrexato). Apesar desses sucessos terapêuticos, poucas categorias de fármacos apresentam um índice terapêutico mais estreito e maior potencial de causar efeitos prejudiciais do que os agentes antineoplásicos. É essencial adquirir uma compreensão completa de sua farmacologia, incluindo interações medicamentosas e farmacocinética clínica, para seu uso seguro e efetivo nos seres humanos.

Os compostos utilizados na quimioterapia de doenças neoplásicas exibem acentuada variação em sua estrutura e em mecanismo de ação, incluindo agentes alquilantes; análogos antimetabólitos do ácido fólico, das pirimidinas e das purinas; produtos naturais, hormônios e antagonistas hormonais; e uma variedade de agentes dirigidos para alvos moleculares específicos. Os Quadros 60-1 a 60-5 fornecem um resumo das principais classes e exemplos desses fármacos. A Figura 60-1 mostra os alvos celulares dos agentes quimioterápicos.

A estratégia para a descoberta de fármacos para tratamento do câncer sofreu uma notável transformação nos

últimos 15 anos, devido, em grande parte, aos avanços na elucidação da base molecular da transformação maligna. Antigamente, os fármacos para o tratamento do câncer eram descobertos através de testes, em larga escala, de substâncias químicas sintéticas e produtos naturais utilizados contra sistemas de tumores animais de rápida proliferação, principalmente leucemias murinas (Chabner e Roberts, 2005). Os agentes descobertos nessas triagens interagiam, em sua maioria, com o DNA ou seus precursores, inibindo a síntese de novo material genético e causando lesão ampla do DNA em células tanto normais quanto malignas. A rápida aquisição de conhecimentos sobre a biologia do câncer levou à descoberta de alvos específicos totalmente novos (receptores de fatores de crescimento, vias de sinalização intracelulares, processos epigenéticos, vascularidade dos tumores, defeitos no reparo do DNA e vias de morte celular). Por exemplo, em muitos tumores, a proliferação e a sobrevivência dependem da atividade constitutiva de uma única via de fatores de crescimento ou a denominada adicção de oncogenes (*i.e.*, o “calcanhar de Aquiles”), de modo que a inibição dessa via específica leva à morte celular (Weinstein e Joe, 2006). Assim, o imatinibe ataca a translocação *bcr-abl* singular e específica na leucemia mielocítica crônica. O imatinibe também inibe a *c-kit* e produz controle prolongado de tumores de estroma gastrintestinais, que expressam uma forma de *c-kit* com mutação e constitutivamente ativada. Os anticorpos monoclonais inibem efetivamente antígenos associados a tumores, como o receptor her-2/neu amplificado em células de câncer de mama. Esses exemplos ressaltam que os novos conhecimentos da biologia do câncer resultarão em estratégias totalmente novas para a descoberta e o desenvolvimento de fármacos e em avanços no tratamento dos pacientes. A Figura 60-1 apresenta os alvos comuns dos agentes quimioterápicos para o câncer. Os novos planos de estudos clínicos, destinados a estabelecer os efeitos de novos fármacos em nível molecular, empregam cada vez mais biomarcadores obtidos de amostras de líquidos biológicos ou tumores para avaliar os efeitos desses novos agentes sobre as vias de sinalização, a proliferação e a morte celular de tumores e a angiogênese (Maheswaran e cols.,

Quadro 60-1

Agentes alquilantes

TIPO DE AGENTE	NOMES GENÉRICOS	DOENÇA
Mostardas nitrogenadas	Mecloretamina	Doença de Hodgkin
	Ciclofosfamida	Leucemia linfocítica aguda e crônica; doença de Hodgkin; linfoma não Hodgkin; mieloma múltiplo; neuroblastoma; cânceres de mama, ovário e pulmão; tumor de Wilms; cânceres de colo uterino, testículo; sarcoma de tecidos moles
	Ifosfamida	
Derivado da metilidrazina	Melfalano	Mieloma múltiplo
	Clorambucila	Leucemia linfocítica crônica; macroglobulinemia
	Procarbazina (<i>N</i> -metilidrazina, MIH)	Doença de Hodgkin
Alquil sulfonato	Bussulfano	Leucemia mielógena crônica, transplante de medula óssea
Nitrosureias	Carmustina (BCNU)	Doença de Hodgkin; linfoma não Hodgkin; glioblastoma
	Estreptozocina (estreptozotocina)	Insulinoma pancreático maligno; carcinoide maligno
	Bendamustina	Linfoma não Hodgkin
Triazenos	Dacarbazina (DTIC; dimetiltriazenoimidazol carboxamida),	Melanoma maligno; doença de Hodgkin; sarcomas de tecidos moles; melanoma
	Temozolomida	
	Cisplatina, carboplatina, oxaliplatina	Gliomas malignos
Complexos de coordenação da platina		Cânceres de testículo, ovário, bexiga, esôfago, cabeça e pescoço, cólon e mama

Quadro 60-2

Antimetabólitos

TIPO DE AGENTE	NOMES GENÉRICOS	DOENÇA
Análogo do ácido fólico	Metotrexato (ametofterina)	Leucemia linfocítica aguda; coriocarcinoma; cânceres de mama, cabeça e pescoço e pulmão; sarcoma osteogênico; câncer de bexiga
Análogos da pirimidina	Pemetrexede	Mesotelioma, câncer de pulmão
	Fluorouracila (5-fluorouracila; 5-FU), capecitabina	Cânceres de mama, cólon, esôfago, estômago, pâncreas, cabeça e pescoço; lesão cutânea pré-maligna (tópica)
	Citarabina (citosina arabinosídeo)	Leucemia mielógena aguda e linfocítica aguda; linfoma não Hodgkin
	Gencitabina	Cânceres de pâncreas, ovário e pulmão
Análogos da purina e inibidores relacionados	5-azacitidina	Mielodisplasia
	Desoxi-5-azacitidina	”
	Mercaptopurina (6-mercaptopurina; 6-MP)	Leucemia mielógena e linfocítica aguda; linfoma não Hodgkin de células pequenas
	Pentostatina (2'-desoxicoformicina)	Leucemia de células pilosas; leucemia linfocítica crônica; linfoma não Hodgkin de células pequenas
	Fludarabina	Leucemia linfocítica crônica
	Clofarabina	Leucemia mielógena aguda
	Nelarabina	Leucemia de células T, linfoma

Quadro 60-3

Produtos naturais

TIPO DE AGENTE	NOMES GENÉRICOS	DOENÇA
Alcaloides da vinca	Vimblastina	Doença de Hodgkin; linfoma não Hodgkin; câncer de testículo
	Vinorelbina	Câncer de mama e de pulmão
	Vincristina	Leucemia linfocítica aguda; neuroblastoma; tumor de Wilms; rabdomiossarcoma; doença de Hodgkin; linfoma não Hodgkin
Taxanos	Paclitaxel, docetaxel	Cânceres de ovário, mama, pulmão, próstata, bexiga, cabeça e pescoço
Epipodofilotoxinas	Etopósido	Cânceres de testículo, de pulmão de células pequenas e outros cânceres de pulmão; câncer de mama; doença de Hodgkin; linfomas não Hodgkin; leucemia mielógena aguda; sarcoma de Kaposi
Camptotecinas	Tenopósido	Leucemia linfoblástica aguda em crianças
	Topotecana, irinotecano	Câncer de ovário; câncer de pulmão de células pequenas Câncer de cólon
Antibióticos	Dactinomicina (actinomicina D)	Coriocarcinoma; tumor de Wilms; rabdomiossarcoma; câncer de testículo; sarcoma de Kaposi
	Daunorrubicina (daunomicina, rubidomicina)	Leucemias mielógena aguda e linfocítica aguda
	Doxorrubicina	Sarcomas de tecidos moles, osteogênico e outros sarcomas; doença de Hodgkin; linfoma não Hodgkin; leucemia aguda; cânceres de mama, geniturinário, de tireoide, pulmão e estômago; neuroblastoma e outros sarcomas da infância e do adulto
		Sarcomas de tecidos moles, câncer de ovário
Equinocandinas	Yondelis	Leucemia mielógena aguda; cânceres de mama e de próstata
Antracenediona	Mitoxantrona	Cânceres de testículo e colo uterino; doença de Hodgkin; linfoma não Hodgkin
	Bleomicina	Cânceres de estômago, anal e de pulmão
Enzimas	Mitomicina C	Leucemia linfocítica aguda
	L-Asparaginase	

2008). A obtenção de imagens dos efeitos moleculares, metabólicos e fisiológicos dos fármacos irá se tornar cada vez mais importante na comprovação de que os fármacos atingem efetivamente os seus alvos.

Embora os fármacos dirigidos para alvos moleculares tenham tido notável sucesso em tipos específicos de câncer, é pouco provável que as novas terapias substituam os agentes citotóxicos no futuro próximo. Na verdade, os fármacos dirigidos para alvos e os agentes citotóxicos continuarão sendo utilizados em combinação. Por exemplo, os anticorpos monoclonais ou pequenas moléculas dirigidas para alvos, quando utilizados como monoterapia contra tumores sólidos, produzem baixos índices de resposta e benefícios modestos; entretanto, quando usados em combinação com agentes citotóxicos e nos estágios iniciais da doença, os anticorpos monoclonais, como o trastuzumabe e o bevacizumabe, são extremamente efetivos (Romond e cols., 2005; Slamon e cols., 2001). Ao mesmo tempo, as toxicidades dos agentes citotóxicos tornaram-se mais controláveis com o desenvolvimento de medicamentos antieméticos mais apropriados (Capítulos 13 e 46) e com o fator de estimulação de

colônias de granulócitos e a eritropoietina para restaurar a função da medula óssea (Capítulos 37 e 62). Por fim, os fármacos dirigidos para alvos estão ajudando a vencer a resistência aos agentes quimioterápicos através de normalização do fluxo sanguíneo, promoção da apoptose e inibição de sinais das vias de fatores de crescimento para a sobrevivência. A angiogênese tumoral resulta em aumento da pressão intersticial e diminui a liberação de fármacos nas células tumorais; os inibidores da angiogênese (p. ex., bevacizumabe) normalizam o fluxo sanguíneo e a pressão intersticial (Batchelor e cols., 2007), melhoraram a liberação do fármaco e, portanto, atuam de modo sinérgico com os agentes citotóxicos no tratamento dos cânceres de pulmão, mama e outros cânceres.

A *resistência a fármacos* continua sendo um grande obstáculo ao tratamento bem-sucedido do câncer. A resistência resulta de uma variedade de alterações farmacocinéticas e moleculares, que podem invalidar os tratamentos mais bem planejados, incluindo absorção e liberação deficientes do fármaco; variabilidade geneticamente determinada no transporte, ativação e depuração do fármaco; e mutações, amplificações ou supressões

Quadro 60-4

Hormônios e antagonistas

TIPO DE AGENTE	NOMES GENÉRICOS	DOENÇA
Supressores Córtico-suprarrenais	Mitotano (<i>o,p'</i> -DDD)	Câncer do córtex suprarrenal
Corticosteroides suprarrenais	Prednisona (outras preparações equivalentes disponíveis)	Leucemia linfocítica aguda e crônica; linfoma não Hodgkin; doença de Hodgkin; câncer de mama, mieloma múltiplo
Progestinas	Caproato de hidroxiprogesterona, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol	Câncer endometrial, de mama
Estrogênios	Dietilestilbestrol, etinilestradiol (outras preparações disponíveis)	Cânceres de mama, próstata
Antiestrogênios	Tamoxifeno, toremifeno	Câncer de mama
Inibidores da aromatase	Anastrozol, letrozol, exemestano	Câncer de mama
Androgênios	Propionato de testosterona, fluoximesterona (outras preparações disponíveis)	Câncer de mama
Antiandrogênio	Flutamida, bicalutamida	Câncer de próstata
Análogo do GnRH	Leuprolida	Câncer de próstata

Quadro 60-5

Agentes diversos

TIPO DE AGENTE	NOMES GENÉRICOS	DOENÇA
Ureia substituída	Hidroxiureia	Leucemia mielógena crônica; policitemia vera; trombocitose essencial
Agentes de diferenciação	Tretinoína, trióxido arsênico	Leucemia promielocítica aguda
	Inibidor da histona desacetilase (vorinostat)	Linfoma de células T cutâneo
Inibidores da proteína tirosinocinase	Imatinibe	Leucemia mielógena crônica; tumores de estroma GI (GIST); síndrome de hipereosinofilia
	Dasatinibe, nilotinibe	Leucemia mielógena crônica
	Gefitinibe, erlotinibe	Inibidores do EGFR: Câncer de pulmão de células não pequenas
	Sorafenibe	Câncer hepatocelular, câncer renal
	Sunitinibe	GIST, câncer renal
	Lapatinibe	Câncer de mama
Inibidor do proteassoma	Bortezomibe	Mieloma múltiplo
Modificadores da resposta biológica	Interferona-alfa, interleucina-2	Leucemia de células pilosas; sarcoma de Kaposi; melanoma; carcinoides; câncer de células renais; linfoma não Hodgkin, micose fungoide; leucemia mielógena crônica
Imunomoduladores	Talidomida	Mieloma múltiplo
	Lenalidomida	Mielodisplasia (síndrome de 5q ⁻); mieloma múltiplo
Inibidores do mTOR	Tensirolimo, everolimo	Câncer renal
Anticorpos monoclonais		(ver Quadros 62-1 e 62-2)

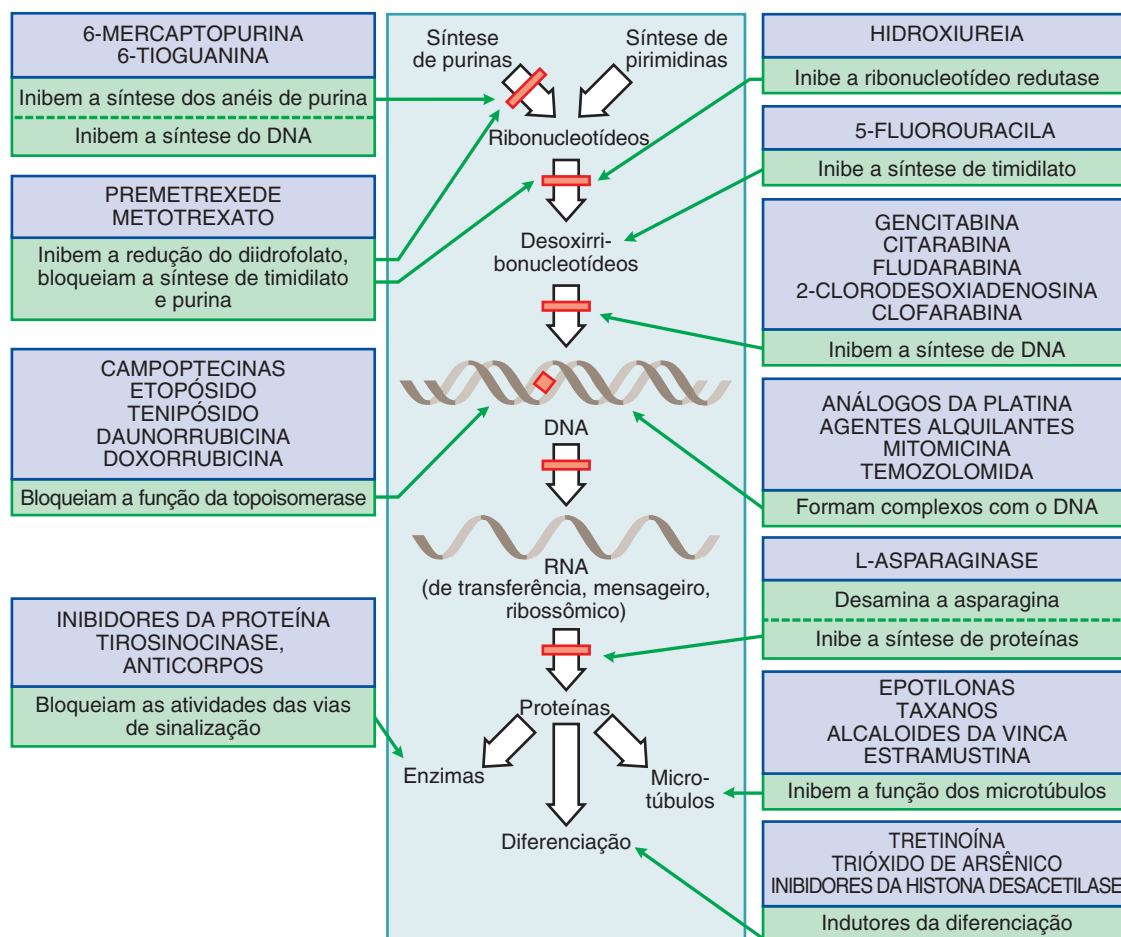


Figura 60-1 Resumo dos mecanismos e locais de ação de alguns agentes quimioterápicos úteis nas doenças neoplásicas.

nos alvos dos fármacos. O processo de resistência é mais bem compreendido para os agentes dirigidos para alvos. Os tumores que desenvolvem resistência a inibidores do bcr-abl e a inibidores do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) expressam mutações na enzima alvo. Existem células que apresentam mutações de resistência a fármacos no paciente antes do tratamento farmacológico, que são então selecionadas com a exposição ao fármaco. Pode ocorrer resistência a inibidores do EGFR através da expressão de um receptor alternativo, c-met que transpõe o bloqueio do EGFR e estimula a proliferação (Engelman e cols., 2008). Os defeitos no reconhecimento de quebras do DNA e a hiperexpressão de enzimas de reparo específicas também podem contribuir para a resistência aos agentes citotóxicos (Holleman e cols., 2006), e a perda das vias apoptóticas pode levar a uma resistência a agentes tanto citotóxicos quanto dirigidos para alvos.

No planejamento de esquemas clínicos específicos, é preciso considerar diversos fatores. Os fármacos em combinação podem anular os efeitos de um mecanismo de resistência específico a determinado agente, e podem ser sinérgicos em virtude de suas interações bioquímicas.

Em condições ideais, as combinações de fármacos não devem levar a uma superposição de suas principais toxicidades. Em geral, os agentes citotóxicos são utilizados em doses o mais próximo possível das doses máximas individuais toleradas e devem ser administrados com a maior frequência possível para desestimular o novo crescimento tumoral. Como a população de células tumorais em pacientes com doença clinicamente detectável ultrapassa 1 g ou 10^9 células, e visto que cada ciclo de terapia mata < 99% das células, é necessário repetir os tratamentos em ciclos múltiplos e de duração cuidadosamente estabelecida para obter a cura.

O ciclo celular. A compreensão do ciclo celular dos tumores é essencial para o uso racional dos agentes anti-neoplásicos (Figura 60-2). Muitos agentes citotóxicos atuam através de lesão do DNA. Sua toxicidade é máxima durante a fase S ou de síntese do DNA do ciclo celular. Outros agentes, como os alcaloides da vinca e os taxanos, bloqueiam a formação de um fuso mitótico funcional na fase M. Esses agentes mostram-se mais efetivos contra células que estão sofrendo mitose, ou seja, que estão na fase mais vulnerável do ciclo celular. Por

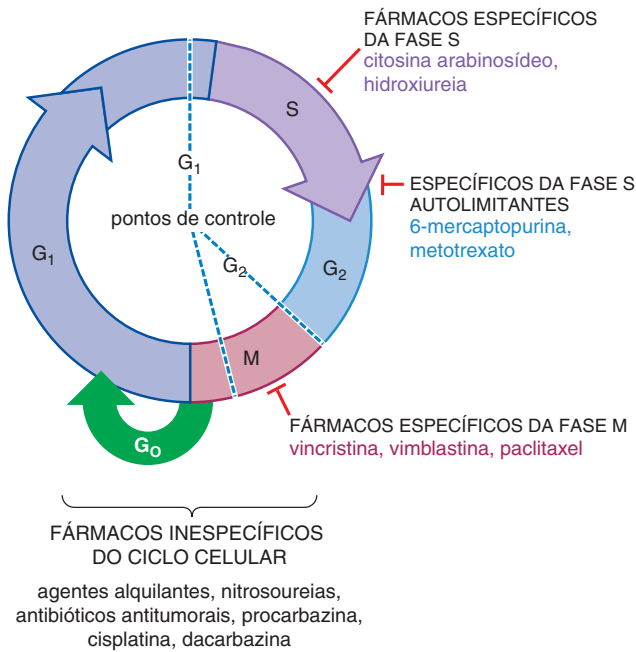


Figura 60-2 Especificidade dos agentes antineoplásicos no ciclo celular.

consequente, as neoplasias humanas mais suscetíveis ao tratamento quimioterápico, incluindo leucemias e linfomas, são aquelas que exibem uma elevada porcentagem de células em fase de proliferação. Como consequência, os tecidos normais que proliferam rapidamente (medula óssea, folículos pilosos e epitélio intestinal) mostram-se altamente suscetíveis à lesão por agentes citotóxicos.

Os tumores de crescimento lento, com pequena fração de crescimento (p. ex., carcinomas do cólon ou câncer de pulmão de células não pequenas), são menos responsivos aos fármacos específicos do ciclo. Os agentes mais efetivos são aqueles que produzem altos níveis de lesão do DNA (p. ex., agentes alquilantes) ou aqueles que permanecem em altas concentrações no interior da célula por períodos prolongados de tempo (p. ex., fluoropirimidinas). Os resultados de estudos clínicos comparativos fornecem evidências sobre os esquemas mais efetivos para tumores específicos. O benefício clínico dos agentes citotóxicos era principalmente determinado por avaliação radiológica dos efeitos dos fármacos sobre o tamanho do tumor; entretanto, os novos agentes dirigidos para alvos podem simplesmente alentar ou interromper o crescimento do tumor, de modo que seus efeitos podem ser mais bem determinados pela avaliação do tempo de progressão da doença. Mais recentemente, houve interesse crescente pelo desenvolvimento de fármacos capazes de matar seletivamente o componente de células tronco dos tumores, visto que se acredita que essas células sejam responsáveis pela contínua proliferação e pelo repovoamento de tumores após exposição tóxica à quimioterapia ou à terapia dirigida para alvos.

Por exemplo, a medula óssea e os tecidos epiteliais contêm um compartimento de células tronco normais que não se dividem; essas células exibem resistência aos agentes citotóxicos e retêm a capacidade de regenerar a população de células normais. As células tronco dos tumores exibem a mesma resistência à quimioterapia, radioterapia e agressões oxidativas e, portanto, podem representar uma barreira significativa à cura das neoplasias (Diehn e cols., 2009).

Embora as células de diferentes tumores exibam diferenças na duração de seu trânsito pelo ciclo celular e na fração de células que se encontram em proliferação ativa, todas apresentam um padrão semelhante de progressão pelo ciclo celular (Figura 60-2):

- uma fase que precede a síntese de DNA (G₁)
- uma fase de síntese de DNA (S)
- um intervalo após o término da síntese de DNA (G₂)
- a fase mitótica (M) durante a qual a célula, que contém um duplo complemento de DNA, divide-se em duas células-filhas G₁
- probabilidade de passar para um estado quiescente (G₀) e permanecer imóvel por longos períodos de tempo

Em cada ponto de transição do ciclo celular, proteínas específicas, como p53 e chk-1 e 2, monitoram a integridade do DNA; caso venham a detectar uma lesão do DNA, essas proteínas podem iniciar processos de reparo do DNA ou, na presença de lesão maciça, direcionar as células para a via da morte celular (apoptose). Alguns agentes quimioterápicos contra o câncer atuam em fases específicas do ciclo celular, principalmente na fase S e na fase M; outros agentes são citotóxicos em qualquer ponto do ciclo celular e são denominados agentes inespecíficos do ciclo celular.

Cada fase de transição no ciclo celular requer a ativação de cinases dependentes de ciclinas específicas (CDK), que, em suas formas ativas, acoplam-se a proteínas reguladoras correspondentes, denominadas ciclinas. Por sua vez, o impacto proliferativo das CDK é atenuado por proteínas inibitórias, como p16. Com frequência, as células tumorais exibem alterações na regulação do ciclo celular, que levam a uma proliferação inexorável (p. ex., mutações ou perda de p16 ou outros componentes inibitórios da denominada via do retinoblastoma, aumento da atividade da ciclina ou CDK). Em consequência, as CDK e suas proteínas efetoras tornaram-se alvos atraentes para o desenvolvimento de agentes antineoplásicos.

Devido à importância central do DNA na identidade e funcionalidade de uma célula, mecanismos elaborados (“pontos de controle”) evoluíram para monitorar a integridade do DNA. Se uma célula tiver uma função de controle normal, a lesão do DNA induzida por fármacos ativar a apoptose quando a célula alcançar o limite G₁/S ou G₂/M. Em caso de mutação ou de

ausência do produto do gene p53 ou de outras proteínas do ponto de controle, e se a função dos pontos de controle falhar, as células lesionadas não serão desviadas para a via da apoptose, mas prosseguirão pela fase S e mitose. As células filhas aparecerão como uma população de células com mutação e potencialmente resistentes a fármacos. Por conseguinte, as alterações na regulação da cinética do ciclo celular e dos pontos de controle constituem fatores críticos na determinação da sensibilidade a agentes citotóxicos e compreensão do sucesso ou fracasso de novos agentes.

Obtenção da integração e eficácia terapêuticas. O tratamento dos pacientes com câncer exige uma habilidosa interação da farmacoterapia com outras modalidades de tratamento (p. ex., cirurgia e radiação). Cada modalidade de tratamento apresenta seus próprios riscos e benefícios, com o potencial de interações tanto antagonistas quanto sinérgicas entre as modalidades, particularmente entre fármacos e irradiação. Além disso, as características individuais de cada paciente determinam a escolha das modalidades. Nem todos os pacientes conseguem tolerar fármacos, e nem todos os esquemas farmacológicos são apropriados para determinado paciente. As funções renal e hepática, a reserva da medula óssea, o estado físico geral e os problemas clínicos concomitantes devem ser todos considerados na realização de um plano terapêutico. Outras considerações menos quantificáveis entram na equação, como a história natural do tumor, a disposição do paciente a enfrentar tratamentos difíceis e potencialmente perigosos e a tolerância física e emocional do paciente quanto aos efeitos colaterais, com o objetivo de atingir um equilíbrio entre os prováveis ganhos e riscos a longo prazo para cada paciente.

Um dos maiores desafios da terapia consiste em ajustar os esquemas de fármacos para obter um resultado terapêutico, porém sem toxicidade. Embora seja costume basear a dose na área de superfície corporal de cada paciente, essa prática não é necessariamente sustentada pelas evidências na literatura (Sawyer e Ratain, 2001). Hoje, os fármacos de administração oral são frequentemente prescritos utilizando uma dose uniforme para todos os pacientes adultos. O ajuste da dose com base na função renal, na função hepática ou na monitoração farmacocinética facilita alcançar alvos específicos, como a concentração plasmática desejada do fármaco ou a área sob a curva (ASC) de concentração-tempo, uma medida do padrão de exposição sistêmica ao agente em questão. Lamentavelmente, existem poucas diretrizes satisfatórias para ajustar a dose com base na obesidade ou na idade do indivíduo. Os pacientes idosos, particularmente aqueles com > 70 anos de idade, apresentam menos tolerância à quimioterapia, devido à diminuição da depuração renal e hepática dos fármacos, menor ligação às proteínas e menor reserva da medula óssea; todavia, existe uma ampla variação entre os indivíduos. A depuração dos

fármacos diminui em pacientes com obesidade mórbida, e a dose nesses pacientes provavelmente não deve exceder 150% da dose usada para pacientes com área de superfície corporal média (1,73 m²) (Rodvold e cols., 1988), com aumento do ajuste para a tolerância depois de cada dose subsequente.

Até mesmo pacientes com funções renal e hepática normais exibem uma variabilidade significativa na farmacocinética dos agentes antineoplásicos, podendo reduzir sua eficácia e causar toxicidade excessiva. Os seguintes exemplos ilustram o potencial do uso de alvos farmacocinéticos para melhorar a terapia:

1. A trombocitopenia causada pela carboplatina é uma função direta da ASC, que, por sua vez, é determinada pela depuração renal do fármaco original. Calvert e Egorin (2002) elaboraram uma fórmula para obter a ASC desejada, com base na depuração da creatinina.
2. A monitoração dos níveis plasmáticos de 5-fluorouracila permite um ajuste da dose para melhorar a taxa de resposta em pacientes com rápida depuração do fármaco e evitar a toxicidade naqueles com depuração lenta do fármaco (Gamelin e cols., 2008).
3. A terapia com metotrexato em altas doses exige uma monitoração dos níveis do fármaco para detectar pacientes com alto risco de insuficiência renal e mielossupressão grave. Os pacientes com concentrações inapropriadamente elevadas de metotrexato em momentos específicos podem ser recuperados dos efeitos tóxicos pela administração de leucovorina e, nos casos extremos, por diálise ou administração de uma enzima de clivagem do metotrexato e fármaco órfão, a glucarpidase (carboxipeptidase G2 recombinante).

Testes moleculares para seleção de pacientes para quimioterapia. Os testes moleculares estão sendo cada vez mais empregados para identificar pacientes passíveis de se beneficiar do tratamento, bem como aqueles que correm maior risco de toxicidade (Roberts e Chabner, 2004). A realização de testes antes do tratamento tornou-se uma prática-padrão para selecionar pacientes para a terapia hormonal do câncer de mama e para o tratamento com anticorpos, como trastuzumabe (receptor her-2/neu) e o rituximabe (CD20). A presença de mutação do gene *k-ras* indica que o tumor em um paciente portador de câncer colorretal não responderá a anticorpos anti-EGFR (Tol e cols., 2009); as mutações do EGFR indicam uma probabilidade de 70% de resposta ao erlotinibe e ao gefitinibe, ambos inibidores desse receptor (Sequist e Lynch, 2008). Embora ainda não sejam utilizados rotineiramente na terapia citotóxica tradicional, os testes moleculares para tumores podem melhorar os resultados ao identificar pacientes para os quais os fármacos provavelmente serão efetivos contra mutações que impulsionam a proliferação ou a sobrevivência do tumor. As mutações de *b-Raf*, *HER 2/neu* e *Alk*, encontradas em subgrupos

de tumores sólidos em seres humanos, representam exemplos de alvos promissores para a quimioterapia de tumores sólidos.

A ocorrência de diferenças herdadas em polimorfismos de sequência de proteínas ou nos níveis de expressão do RNA influenciam tanto a toxicidade quanto a resposta aos agentes antitumorais. Por exemplo, as repetições em série na região promotora do gene que codifica a timidilato sintase, o alvo da 5-fluorouracila, determinam o nível de expressão da enzima. A presença de números aumentados de repetições está associada a um aumento da expressão gênica, menor incidência de toxicidade e diminuição da taxa de resposta em pacientes com câncer colorretal (Pullarkat e cols., 2001). Os polimorfismos do gene da diidropirimidina desidrogenase, cujo produto é responsável pela degradação da 5-fluorouracila, estão associados a uma redução da atividade enzimática e a um risco significativo de toxicidade farmacológica maciça, particularmente nos raros casos de homozigotos para os genes polimórficos (Van Kuilenburg e cols., 2002). Outros polimorfismos parecem afetar a depuração e a atividade terapêutica de agentes antineoplásicos, incluindo tamoxifeno (Schroth e cols., 2007), metotrexato, irinotecana e 6-mercaptopurina (Cheok e Evans, 2006).

Outros aspectos da biologia molecular estão sendo incluídos na tomada de decisão clínica em oncologia. O perfil de expressão gênica, em que os níveis de RNA mensageiro de milhares de genes são randomicamente pesquisados utilizando séries de genes, revelou a existência de perfis tumorais altamente associados a metástases (Ramaswamy e cols., 2003). A expressão do fator de transcrição HOX B13 correlaciona-se com a recidiva da doença em pacientes com câncer de mama submetidas a terapia hormonal adjuvante (Ma e cols., 2004). Os perfis de expressão gênica também fornecem uma previsão quanto ao benefício da quimioterapia adjuvante para pacientes com câncer de mama (Sotiriou e Pusztai, 2009) e resposta do câncer de ovário à terapia baseada em platina (Dressman e cols., 2007).

Os novos testes moleculares e sua aplicação mais disseminada provavelmente irão reduzir o tempo necessário para o desenvolvimento e a aprovação de fármacos, proporcionar uma economia ao evitar o custo e a toxicidade de agentes ineficazes e, por fim, melhorar o desfecho para o paciente (Chabner e Roberts, 2005; Roberts e Chabner, 2004). Sem dúvida alguma, a realização de testes moleculares visando a seleção de pacientes para tratamento específico constituirá um aspecto essencial da quimioterapia do câncer nos próximos anos.

Nota de precaução. Embora os avanços na descoberta de fármacos e no perfil molecular de tumores representem uma grande promessa para melhorar os resultados do tratamento do câncer, uma nota final de precaução acerca de todos os esquemas de tratamento merece ênfase.

A farmacocinética e as toxicidades dos agentes antineoplásicos variam de paciente para paciente. É imperativo reconhecer precocemente os efeitos tóxicos, alterar as doses ou interromper o medicamento agressor para aliviar os sintomas e reduzir os riscos, bem como proporcionar tratamento de suporte vigoroso (transfusões de plaquetas, antibióticos e fatores de crescimento hematopoiéticos). As toxicidades que afetam o coração, os pulmões ou os rins podem ser irreversíveis se forem reconhecidas em uma fase tardia de sua evolução, produzindo lesão orgânica permanente ou morte. Felizmente, essas toxicidades podem ser minimizadas com o reconhecimento precoce e a adesão aos protocolos padronizados e diretrizes para uso dos fármacos.

BIBLIOGRAFIA

- Batchelor TA, Sorensen AG, di Tomaso E, *et al.* AZD2171, a pan-VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor, normalizes tumor vasculature and alleviates edema in glioblastoma patients. *Cancer Cell*, **2007**, *11*:83–95.
- Calvert AH, Egorin MJ. Carboplatin dosing formulae: Gender bias and the use of creatinine-based methodologies. *Eur J Cancer*, **2002**, *38*:11–16.
- Chabner BA, Roberts TG. Timeline: Chemotherapy and the war on cancer. *Nat Rev Cancer*, **2005**, *5*:65–72.
- Cheok MH, Evans WE. Acute lymphoblastic leukaemia: A model for the pharmacogenomics of cancer therapy. *Nat Rev Cancer*, **2006**, *6*:117–129. Erratum in: *Nat Rev Cancer*, **2006**, *6*:249.
- Diehn M, Cho RW, Lobo NA, *et al.* Association of reactive oxygen species levels and radioresistance in cancer stem cells. *Nature*, **2009**, *458*:780–783.
- Dressman HK, Berchuck A, Chan G, *et al.* An integrated genomic-based approach to individualized treatment of patients with advanced-stage ovarian cancer. *J Clin Oncol*, **2007**, *25*:517–525.
- Engelman JA, Chen L, Tan X, *et al.* Effective use of PI3K and MEK inhibitors to treat mutant Kras G12D and PIK3CA H1047R murine lung cancers. *Nat Med*, **2008**, *14*: 1351–1356.
- Gamelin E, Delva R, Jacob J, *et al.* Individual fluorouracil dose adjustment based on pharmacokinetic follow-up compared with conventional dosage: Results of a multicenter randomized trial of patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, **2008**, *26*:2099–2105.
- Holleman A, den Boer ML, de Menezes RX, *et al.* The expression of 70 apoptosis genes in relation to lineage, genetic subtype, cellular drug resistance, and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, **2006**, *107*:769–776.
- Ma XJ, Wang Z, Ryan, PD, *et al.* A two-gene expression ratio predicts clinical outcome in breast cancer patients treated with tamoxifen. *Cancer Cell*, **2004**, *5*:607–616.
- Maheswaran S, Sequist LV, Nagrath S, *et al.* Detection of mutations in EGFR in circulating lung-cancer cells. *N Engl J Med*, **2008**, *359*:366–377.
- Pullarkat ST, Stoehlmacher J, Ghaderi V, *et al.* Thymidylate synthase gene polymorphism determines response and toxicity of 5-FU chemotherapy. *Pharmacogenomics J*, **2001**, *1*:65–70.
- Ramaswamy S, Ross KN, Lander, ES, Golub TR. A molecular signature of metastasis in primary solid tumors. *Nat Genet*, **2003**, *33*:49–54.
- Roberts TG Jr, Chabner BA. Beyond fast track for drug approvals. *N Engl J Med*, **2004**, *351*:501–505.

- Rodvold KA, Rushing DA, Tewksbury DA. Doxorubicin clearance in the obese. *J Clin Oncol*, **1988**, 6:1321–1327.
- Romond EH, Perez EA, Bryant J, *et al.* Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*, **2005**, 353:1673–1684.
- Sawyer M, Ratain MJ. Body surface area as a determinant of pharmacokinetics and drug dosing. *Invest New Drugs*, **2001**, 19:171–177.
- Schroth W, Antoniadou L, Fritz P, *et al.* Breast cancer treatment outcome with adjuvant tamoxifen relative to patient CYP2D6 and CYP2C19 genotypes. *J Clin Oncol*, **2007**, 25:5187–5193.
- Sequist LV, Lynch TJ. EGFR tyrosine kinase inhibitors in lung cancer: An evolving story. *Annu Rev Med*, **2008**, 59:429–442.
- Sotiriou C, Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med*, **2009**, 360:790–800.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, *et al.* Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*, **2001**, 344:783–792.
- Tol J, Koopman M, Cats A, *et al.* Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, **2009**, 360:563–572.
- Van Kuilenburg AB, Meinsma R, Zoetekouw L, Van Gennip AH. High prevalence of the IVS14 + 1G>A mutation in the dihydropyrimidine dehydrogenase gene of patients with severe 5-fluorouracil-associated toxicity. *Pharmacogenetics*, **2002**, 12:555–558.
- Weinstein IB, Joe AK. Mechanisms of disease: Oncogene addiction—a rationale for molecular targeting in cancer therapy. *Nat Clin Pract Oncol*, **2006**, 8:448–457.

Agentes citotóxicos

Bruce A. Chabner, Joseph Bertino, James Cleary,
Taylor Ortiz, Andrew Lane, Jeffrey G. Supko
e David Ryan

I. Agentes alquilantes e complexos de coordenação da platina

Os efeitos tóxicos disseminados do gás mostarda de enxofre foram observados como resultado de seu uso durante a Primeira Guerra Mundial. Esse gás, que é um poderoso vesicante, causava queimadura tópica na pele, nos olhos, nos pulmões e na mucosa e, após exposição maciça, aplasia da medula óssea e do tecido linfóide e ulceração do trato gastrointestinal. Os experimentos clínicos iniciais com a aplicação tópica da mostarda de enxofre levaram a regressão de tumores do pênis. Posteriormente, Goodman e Gilman, os criadores e organizadores deste livro, trabalhando com colaboradores em Yale, em um consórcio organizado pelo U.S. Department of Defense, confirmaram a ação antineoplásica das mostardas nitrogenadas contra um linfoma murino. Em 1942, iniciaram estudos clínicos sobre as mostardas nitrogenadas intravenosas em pacientes portadores de linfoma, inaugurando a era moderna da quimioterapia do câncer (Gilman e Philips, 1946).

Na atualidade, são utilizados seis tipos principais de agentes alquilantes na quimioterapia das doenças neoplásicas:

- mostardas nitrogenadas
- etilenoiminas
- alquilsulfonatos
- nitrosureias
- triazenos
- agentes de metilação do DNA, incluindo procarbazona, temozolomida e dacarbazona

Além disso, devido às semelhanças nos seus mecanismos de ação e de resistência, os complexos da platina são discutidos com os agentes alquilantes clássicos, apesar de não produzirem alquilação do DNA, mas sim a formação de complexos de metais covalentes com o

DNA. O mecanismo de ação dos agentes alquilantes é apresentado na Figura 61-1.

Química. Os agentes alquilantes quimioterápicos compartilham a propriedade de formar intermediários de íon carbônio altamente reativos. Esses intermediários reativos ligam-se de modo covalente a sítios de alta densidade de elétrons, como fosfatos, aminas, grupos sulfidrila e hidroxila. Os efeitos quimioterápicos e citotóxicos estão diretamente relacionados com a alquilação de aminas reativas, oxigênio ou fosfatos no DNA. O átomo de N7 da guanina é particularmente suscetível à formação de uma ligação covalente com agentes alquilantes bifuncionais e pode representar o alvo chave que determina os efeitos biológicos desses agentes. Outros átomos nas bases purínicas e pirimidínicas do DNA, incluindo N1 e N3 do anel de adenina, N3 da citosina e O6 da guanina, reagem com esses agentes, assim como os grupos amino e sulfidrila das proteínas e as sulfidrilas da glutatona.

As possíveis ações dos agentes alquilantes sobre o DNA estão ilustradas na Figura 61-1 com a mecloretamina (mostarda nitrogenada). Em primeiro lugar, uma cadeia lateral 2-cloroetila sofre uma ciclização intramolecular de primeira ordem (S_N1), com a liberação de Cl^- e a formação de um intermediário etilenoimino altamente reativo (Figura 61-1). Em seguida, a amina quaternária instável reage com uma variedade de sítios eletrodensos. Esta última reação prossegue como substituição nucleofílica de segunda ordem (S_N2). A alquilação do N7 da guanina no DNA, uma reação altamente favorecida, exerce diversos efeitos biologicamente importantes. Os resíduos de guanina no DNA existem predominantemente na forma do tautômero enol e formam facilmente pares de bases de Watson-Crick através de pontes de hidrogênio com resíduos de citosina. Entretanto, quando o N7 da guanina é alquilado (transformando-se em nitrogênio de amônio quaternário), o resíduo de guanina torna-se mais ácido, e o tautômero enol é favorecido. A guanina modificada pode emparelhar-se incorretamente com resíduos de timina durante a síntese do DNA, levando à substituição da citosina com timina. Em segundo lugar, a alquilação do N7 cria labilidade no anel imidazol, levando à abertura do anel e excisão do resíduo de guanina danificado. O emparelhamento incorreto e a abertura do anel imidazol podem levar a tentativas de reparo do filamento danificado do DNA, causando ruptura do filamento. Em terceiro lugar, com o uso de agentes alquilantes bifuncionais, como a mostarda nitrogenada, a segunda cadeia lateral 2-cloroetila pode sofrer uma reação de ciclização e alquilar um segundo resíduo de guanina ou outro componente nucleofílico, resultando na ligação cruzada de duas cadeias de ácidos nucleicos ou na ligação de um ácido nucleico a uma proteína, representando alterações que causaríamos uma importante ruptura na função do ácido nucleico. Qualquer

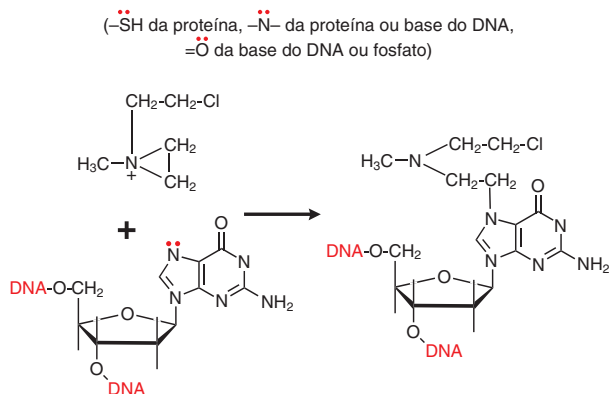
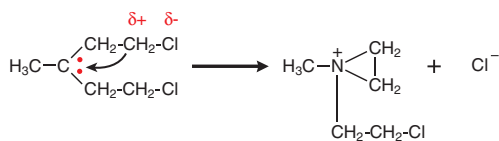


Figura 61-1 Mecanismo de ação dos agentes alquilantes. **A.** Reação de ativação. **B.** Alquilação do N7 da guanina.

um desses efeitos poderia contribuir para os efeitos mutagênicos e citotóxicos dos agentes alquilantes. A citotoxicidade extrema dos agentes alquilantes bifuncionais correlaciona-se de modo muito estreito com a ligação cruzada entre filamentos de DNA (Garcia e cols., 1988).

A causa final da morte celular relacionada com a lesão do DNA permanece desconhecida. As respostas celulares específicas consistem em parada do ciclo celular e tentativas de reparo do DNA. O complexo enzimático específico de reparo utilizado dependerá de dois fatores: da química do complexo formado e da capacidade de reparo da célula envolvida. O processo de reconhecimento e de reparo do DNA geralmente exige a presença de um

complexo de reparo de excisão de nucleotídeos (NER) intacto; entretanto, conforme discutido no restante desta seção, ele pode diferir com cada fármaco e cada tumor. Alternativamente, o reconhecimento da lesão extensa do DNA pela p53 pode deflagrar o processo de apoptose. As mutações de p53 resultam em resistência aos agentes alquilantes (Kastan, 1999).

Relações entre estrutura e atividade. Embora esses agentes alquilantes compartilhem a capacidade de alquilar moléculas biologicamente importantes, a modificação da estrutura básica cloroetilamino modifica a reatividade, a lipofilicidade, o transporte ativo através das membranas biológicas, os locais de ataque macromolecular e os mecanismos de reparo do DNA, que constituem, todos eles, propriedades que determinam a atividade do fármaco *in vivo*. No caso de vários dos fármacos mais importantes (p. ex., ciclofosfamida, ifosfamida), os componentes alquilantes ativos são gerados *in vivo* através do metabolismo hepático.

A atividade biológica dos agentes alquilantes do tipo das mostardas nitrogenadas baseia-se na presença do grupo *bis*-(2-cloroetila). Apesar da mecloretamina ter sido amplamente utilizada no passado, a ligação do grupo *bis*-(2-cloroetila) a substituições ricas em elétrons, como sistemas de anéis não saturados, produziu fármacos de maior estabilidade, com melhores propriedades farmacodinâmicas e maior capacidade seletiva de destruição das células tumorais. Os grupos *bis*-(2-cloroetila) ligados a aminoácidos (fenilalanina) e grupos fenila substituídos (ácido aminofenol butírico, como na clorambucila) criam uma forma mais estável e disponível por via oral. As estruturas das mostardas nitrogenadas importantes são mostradas na Figura 61-2.

Um exemplo clássico do papel do metabolismo do hospedeiro na ativação e degradação de um agente alquilante é fornecido pela ciclofosfamida que, hoje, constitui o agente mais amplamente utilizado dessa classe. O fármaco sofre ativação metabólica (hidroxilação) pela CYP2B (Figura 61-3), com transporte subsequente do intermediário ativado até os locais de ação. A seletividade da ciclofosfamida contra determinados tecidos malignos pode resultar, em parte, da capacidade dos tecidos normais de degradar os intermediários ativados através da aldeído desidrogenase, glutatona transferase e outras vias.

A ifosfamida é uma oxazafosforina, semelhante à ciclofosfamida. A ciclofosfamida possui dois grupos cloroetila no átomo de nitrogênio exocíclico, enquanto um dos grupos 2-cloroetila da

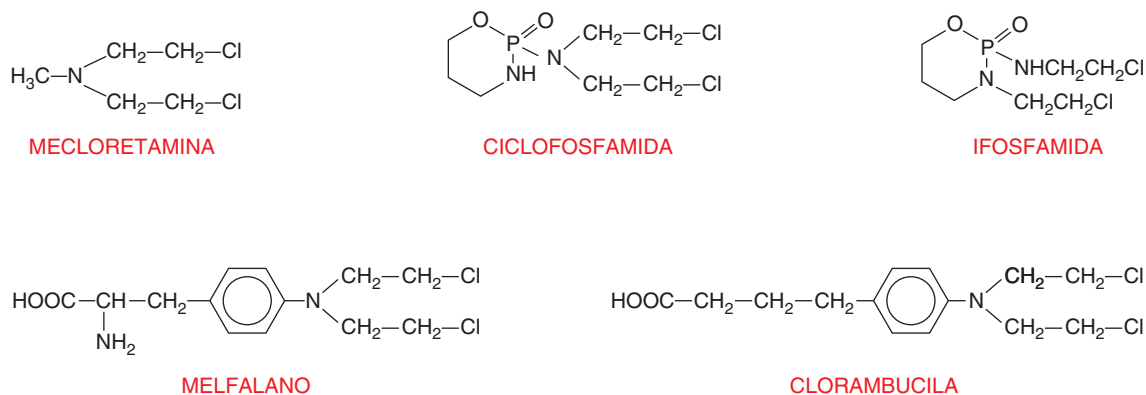


Figura 61-2 Mostardas nitrogenadas empregadas na terapia.

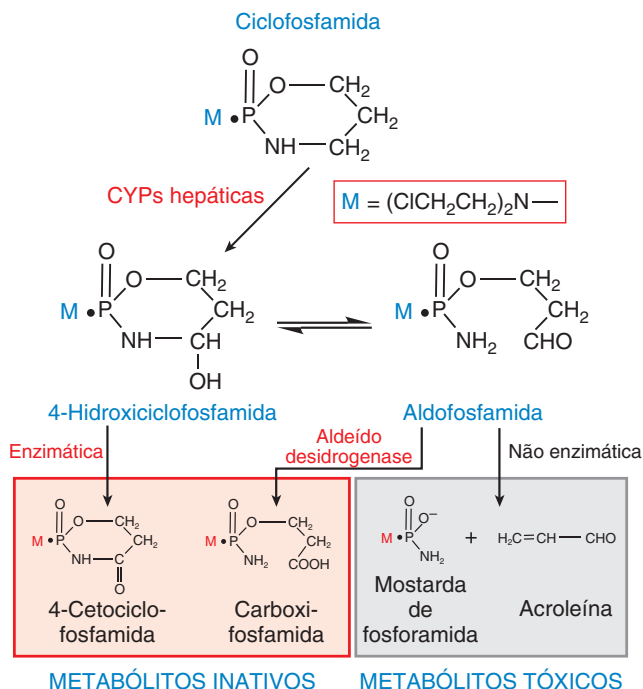
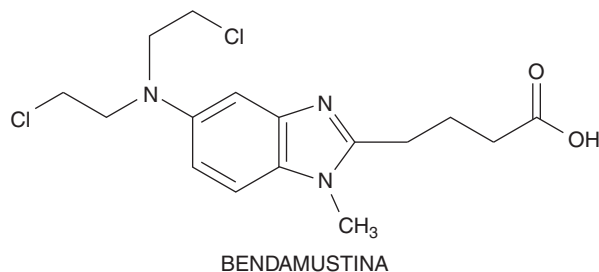


Figura 61-3 Metabolismo da ciclofosfamida.

ifosfamida encontra-se no nitrogênio da fosforamida cíclica do anel oxazafosforina. A ifosfamida é ativada no fígado pela CYP3A4. A ativação da ifosfamida prossegue mais lentamente, com maior produção de metabólitos desclorados e cloroacetaldeído. Essas diferenças no metabolismo provavelmente são responsáveis pelas doses mais altas de ifosfamida necessárias para produzir efeitos equitóxicos, pela maior neurotoxicidade da ifosfamida e pelas possíveis diferenças no espectro antitumoral dos dois agentes.

O mais novo agente alquilante aprovado, a bendamustina, tem os grupos reativos cloroetil típicos ligados a um arcabouço benzimidazol.



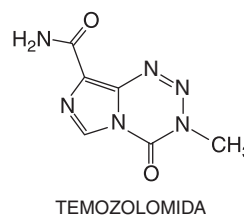
As propriedades singulares e a atividade desse fármaco podem resultar de sua estrutura semelhante à purina; a bendamustina produz ligações cruzadas do DNA de reparo lento, carece de resistência cruzada com outros agentes alquilantes clássicos (Leoni e cols., 2008) e possui atividade significativa na leucemia linfocítica crônica (LLC) e nos linfomas de grandes células refratários aos agentes alquilantes padrões.

Uma classe singular de agentes alquilantes transfere grupos metila em lugar de etila para o DNA. O derivado triazeno 5-(3,3-dimetil-1-triazeno)-imidazol-4-carboxamida, habitualmente

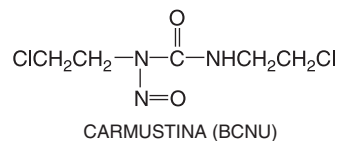
denominado dacarbazina ou DTIC, é o protótipo dos agentes metilantes.



A dacarbazina exige ativação inicial pelas CYP hepáticas através de uma reação de *N*-desmetilação. Na célula alvo, a clivagem espontânea do metabólito, a metil-triazeno-imidazol-carboxamida (MTIC), produz um componente alquilante, o íon metil diazônio. Um triazeno relacionado, a temozolomida, sofre ativação não enzimática espontânea para MTIC e possui atividade significativa contra gliomas.



As nitrosureias, que incluem compostos como a 1,3-*bis*-(2-cloroetil)-1-nitrosureia (carmustina; BCNU), a 1-(2-cloroetil)-3-cicloexil-1-nitrosureia (lomustina; CCNU) e seu derivado metila (semustina; metil-CCNU), bem como o antibiótico estreptozocina (estreptozotocina), exercem sua citotoxicidade através da degradação espontânea em um intermediário alquilante, o íon 2-cloroetil diazônio.



O íon 2-cloroetil diazônio, que é um eletrófilo forte, tem a capacidade de alquilar as bases guanina, citidina e adenina (Ludlum, 1990). O deslocamento do átomo de halogênio pode, então, levar à ligação cruzada interfilamentar ou intrafilamentar do DNA. A formação de ligações cruzadas após a reação de alquilação inicial é relativamente lenta e pode ser revertida pela enzima de reparo do DNA, a *O*⁶-alquil metilguanina metiltransferase (MGMT), que desloca o complexo cloroetil de sua ligação a guanina em uma reação suicida. A mesma enzima, quando expressa em gliomas humanos, produz resistência às nitrosureias e a outros agentes alquilantes, incluindo DTIC, temozolomida e procarbrazina. A semelhança das mostardas nitrogenadas, a ligação cruzada entre filamentos parece constituir a lesão primária responsável pela citotoxicidade das nitrosureias (Ludlum, 1990). As reações das nitrosureias com macromoléculas são mostradas na Figura 61-4.

Como a formação do íon etilenoimino constitui a reação inicial das mostardas nitrogenadas, não é surpreendente que os derivados estáveis de etilenoimina tenham atividade antitumoral. Vários compostos desse tipo, incluindo a trietilenomelamina (TEM) e a

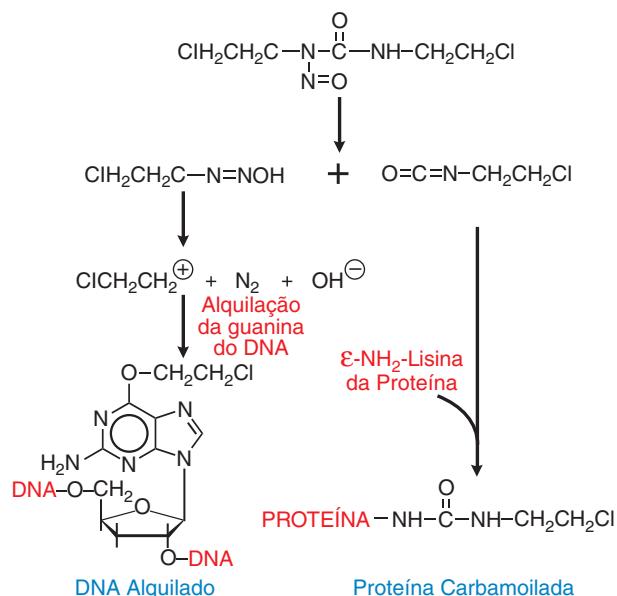
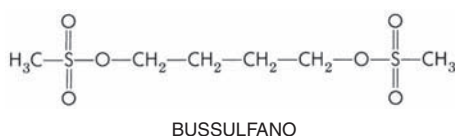


Figura 61-4 Degradação da carmustina (BCNU), com geração de intermediários alquilantes e carbamoilantes.

trietilenotiofosforamida (tiotepa), foram utilizados clinicamente. Quando administrada em doses-padrão, a tiotepa produz pouca toxicidade, além de mielossupressão; é também utilizada para esquemas de quimioterapia em altas doses, quando provoca toxicidade tanto da mucosa quanto do sistema nervoso central. A altretamina (hexametilmelamina; HMM) é mencionada aqui, em virtude de sua semelhança química com a TEM. As metilmelaminas são *N*-desmetiladas pelos microsossomos hepáticos, com liberação de formaldeído, e existe uma relação direta entre o grau de desmetilação e sua atividade contra tumores murinos.

Os ésteres de ácidos alcanossulfônicos alquilam o DNA através da liberação de radicais metila. O bussulfano possui valor no tratamento da quimioterapia em altas doses.



Ações farmacológicas

Ações citotóxicas. A capacidade dos agentes alquilantes de interferir na integridade e na função do DNA e de induzir morte celular nos tecidos de proliferação rápida fornece a base para suas aplicações terapêuticas e propriedades tóxicas. Os efeitos agudos manifestam-se principalmente nos tecidos de proliferação rápida; entretanto, determinados agentes alquilantes podem ter efeitos lesivos sobre tecidos com índices mitóticos normalmente baixos (p. ex., fígado, rim e linfócitos maduros), que são habitualmente afetados de modo tardio. A letalidade da alquilação do DNA depende do reconhecimento do complexo, da criação de rupturas nos filamentos do DNA por enzimas de reparo e de uma resposta apoptótica

intacta. O(s) verdadeiro(s) mecanismo(s) de morte celular relacionado(s) com a alquilação do DNA ainda não está(ão) bem caracterizado(s).

Nas células que não sofrem divisão, a lesão do DNA ativa um ponto de controle, que depende da presença de um gene p53 normal. Por conseguinte, as células bloqueadas na interface G₁/S efetuam o reparo da alquilação do DNA ou sofrem apoptose. As células malignas com p53 mutante ou ausente não conseguem interromper a progressão do ciclo celular, não sofrem apoptose e exibem resistência a esses fármacos.

Apesar de o DNA ser o alvo final de todos os agentes alquilantes, é preciso estabelecer uma distinção fundamental entre os agentes bifuncionais, nos quais predominam os efeitos citotóxicos, e os agentes metilantes monofuncionais (procabazina, temozolomida), que possuem maior capacidade de mutagenese e carcinogênese. Isso sugere que a ligação cruzada dos filamentos de DNA representam uma ameaça muito maior à sobrevivência da célula do que outros efeitos, como a alquilação de uma única base e a despurinação resultante e a cisão de cadeia simples. Por outro lado, a metilação simples pode ser transposta por DNA-polimerase, resultando em reações de emparelhamento incorreto, que modificam permanentemente a sequência do DNA. Essas novas sequências são transmitidas a gerações subsequentes e podem resultar em mutagenese ou carcinogênese. Alguns agentes metilantes, como a procabazina, são altamente carcinogênicos.

Os sistemas de reparo do DNA desempenham um importante papel na remoção de complexos e, por conseguinte, determinam a seletividade de ação contra tipos específicos de células e resistência adquirida a agentes alquilantes. A alquilação de um único filamento de DNA (monocomplexos) é corrigida pela via de reparo de excisão de nucleotídeos, enquanto as ligações cruzadas menos frequentes exigem a participação de junção terminal não homóloga, uma via sujeita a erro, ou a via de recombinação homóloga isenta de erro. Após a infusão do fármaco em seres humanos, aparecem rapidamente monocomplexos, que atingem níveis máximos em 2 h após a exposição ao fármaco, enquanto as ligações cruzadas atingem o seu pico em 8 h. A meia-vida para o reparo de complexos de adição varia entre os tecidos normais e os tumores; nas células mononucleares do sangue periférico, tanto os monocomplexos de adição quanto as ligações cruzadas desaparecem com uma meia-vida de 12-16 h (Souliotis e cols., 1990).

A via de junção terminal homóloga possui múltiplos componentes (Wang e cols., 2001):

- sensores de integridade do DNA (como o p53)
- sinais de ativação como a proteína mutante da ataxia-telangiectasia (ATM) e a proteína relacionada a ataxia-telangiectasia e rad (ATR)
- o complexo de reparo ativado, composto de proteínas da anemia de Fanconi e BRCA2, que localizam-se no sítio de lesão do DNA e iniciam a remoção do segmento do DNA com ligação cruzada
- recombinação homóloga, que permite a ressíntese da sequência do DNA lesado, seguida de religação das sequências corrigidas

O processo depende da presença e do funcionamento acurado de múltiplas proteínas. A sua ausência ou mutação, como na anemia de Fanconi ou na ataxia telangiectasia, levam a uma sensibilidade extrema aos agentes de ligação cruzada do DNA, como a mitomicina, a cisplatina ou os agentes alquilantes clássicos.

Outras enzimas de reparo são específicas para a remoção de complexos de adição de metila e etila do O-6 da guanina (MGMT)

e para o reparo da alquilação do N-3 da adenina e do N-7 da guanina (3-metiladenina-DNA glicosilase) (Matijasevic e cols., 1993). A alta expressão de MGMT protege as células das nitrosureias e dos agentes metilantes e confere resistência aos fármacos, enquanto a metilação e o silenciamento do gene em tumores cerebrais estão associados a uma resposta clínica ao BCNU e à temozolomida (Hegi e cols., 2008).

A bendamustina difere dos agentes cloroetil alquilantes clássicos na ativação do reparo de excisão de bases, em lugar do reparo mais complexo de quebra de filamentos duplos ou MGMT. Compromete a parada fisiológica das células contendo complexos de adição em pontos de controle mitóticos e resulta mais em catástrofe mitótica do que em apoptose; além disso, não exige a presença de p53 intacta para causar citotoxicidade.

Assim, o reconhecimento de produtos de adição do DNA constitui uma etapa essencial na tentativa de reparo e, por fim, na produção de apoptose. A via de Fanconi, que consiste em 12 proteínas, reconhece complexos de adição e sinaliza a necessidade de reparo de uma ampla variedade de fármacos e irradiação causadores de lesão do DNA (Chen e cols., 2007). A ausência ou a inativação de componentes dessa via resultam em aumento da sensibilidade à lesão do DNA. Por outro lado, no caso dos agentes metilantes, das nitrosureias, da cisplatina e carboplatina e dos análogos da tiopurina, a via do reparo de emparelhamento incorreto (MMR) é essencial para a citotoxicidade, causando quebras de filamentos em locais de formação de complexos de adição, produzindo emparelhamento incorreto de resíduos de timina e deflagrando a apoptose.

Mecanismos de resistência aos agentes alquilantes. A resistência a determinado agente alquilante desenvolve-se rapidamente quando o fármaco é utilizado como monoterapia. As alterações bioquímicas específicas implicadas no desenvolvimento da resistência incluem:

- Diminuição da penetração dos fármacos transportados ativamente (mecloretamina e melfalano).
- Aumento nas concentrações intracelulares de substâncias nucleofílicas, principalmente tióis, como a glutatona, que podem conjugar-se com intermediários eletrofílicos e detoxificá-los.
- Aumento nas atividades das vias de reparo do DNA, que podem diferir para os vários agentes alquilantes.

O aumento de atividade da via complexa do NER correlaciona-se com a resistência à maioria dos complexos de cloroetila e platina. A atividade da MGMT determina a resposta ao BCNU e a agentes metilantes, como triazenos, procarbazona, temozolomida e bussulfano. A metilação do gene da MGMT mostrou que o pré-tratamento em 20% dos pacientes com tumores cerebrais diminui a expressão da MGMT e correlaciona-se fortemente com a resposta ao tratamento e a sobrevida após o uso de BCNU ou de temozolomida para gliomas malignos. A atividade da MGMT aumenta a cada ciclo de tratamento com agentes alquilantes e com a progressão da doença (Wiewrodt e cols., 2008).

- Aumento nas taxas de degradação metabólica das formas ativadas da ciclofosfamida e da ifosfamida a seus metabólitos inativos ceto e carboxi pela aldeído desidrogenase (Figura 61-3), e detoxificação da maioria dos intermediários alquilantes por glutatona transferases.

- A perda da capacidade de reconhecer complexos de adição formados pelas nitrosureias e por agentes metilantes, em consequência da capacidade deficiente de MMR, confere resistência, assim como a função deficiente do ponto de controle para praticamente todos os agentes alquilantes.

O componente MSH6 do sistema MMR parece ser particularmente suscetível à mutação em decorrência da exposição a agentes alquilantes; em estudos de resistência de tumores cerebrais à terapia, a perda do MSH6 conferiu resistência à temozolomida e a fármacos relacionados (Cahill e cols., 2008).

- O comprometimento das vias de apoptose, com hiperexpressão de bcl-2, por exemplo, confere resistência.

Para reverter as alterações celulares que levam ao aparecimento de resistência, foram planejadas estratégias que são efetivas em tumores desenvolvidos em experimentos selecionados. Essas estratégias incluem o uso de compostos que causam depleção da glutatona, como l-butionina-sulfoximina; compostos sulfidrílicos, como a amifostina (WR-2721), que efetuam a destoxicação seletiva de espécies alquilantes nas células normais, evitando, assim, a toxicidade; *O*⁶-benzilguanina, que inativa a MGMT; e compostos, como o ácido etacrínico, que inibe as glutatona transferases. Embora cada uma dessas modalidades tenha evidências experimentais para sustentar o seu uso, sua eficácia clínica ainda não foi comprovada.

TOXICIDADE DOS AGENTES ALQUILANTES

Mielotoxicidade

Os agentes alquilantes diferem nos seus padrões de atividade antitumoral e nos locais e gravidade de seus efeitos colaterais. A maioria provoca toxicidade dos elementos da medula óssea que limita a dose do fármaco e, em menor grau, da mucosa intestinal. Os agentes alquilantes (p. ex., melfalano, clorambucila, ciclofosfamida e ifosfamida) causam, em sua maioria, mielossupressão aguda, como contagem mínima de granulócitos do sangue periférico em 6-10 dias e recuperação em 14-21 dias.

A ciclofosfamida exerce menos efeitos sobre as contagens de plaquetas do sangue periférico do que outros agentes. O bussulfano suprime todos os elementos do sangue, particularmente as células-tronco, e pode provocar mielossupressão prolongada e cumulativa, de vários meses ou até mesmo anos de duração. Por esse motivo, é utilizado como esquema preparatório no transplante de medula óssea alogênica. A carmustina e outras cloroetilnitrosureias causam supressão tardia e prolongada das plaquetas e dos granulócitos, que atingem uma contagem mínima em 4-6 semanas após administração do fármaco, com recuperação subsequente lenta.

Tanto a imunidade celular quanto a humoral são suprimidas pelos agentes alquilantes, que têm sido utilizados no tratamento de várias doenças autoimunes.

A imunossupressão é reversível em doses habituais; entretanto, podem ocorrer infecções oportunistas, como pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*, ou infecções fúngicas com tratamento extenso, e foi descrita a ocorrência de reativação da hepatite B, levando alguns autores a recomendar uma profilaxia antiviral em portadores de hepatite B submetidos à quimioterapia intensiva com agentes alquilantes (Grewal e cols., 2007).

Toxicidade da mucosa

Os agentes alquilantes são altamente tóxicos para as células da mucosa em divisão e folículos pilosos, resultando em ulceração da mucosa oral, desnudação intestinal e alopecia.

Os efeitos sobre a mucosa são particularmente lesivos nos protocolos de quimioterapia em altas doses associados à reconstituição da medula óssea, visto que eles predispõem à sepse bacteriana proveniente do trato GI. Nesses protocolos, a ciclofosfamida, o melfalano e o tiotepa têm a vantagem de causar menos lesão da mucosa do que outros fármacos. Entretanto, nos protocolos com altas doses, outras toxicidades passam a constituir um fator limitante, conforme delineado no Quadro 61-1.

Neurotoxicidade

A administração de mostarda nitrogenada ou de BCNU frequentemente ocasiona náuseas e vômitos. A ifosfamida é o agente mais neurotóxico dessa classe de fármacos e pode provocar alteração do estado mental, coma, convulsões generalizadas e ataxia cerebelar. Esses efeitos colaterais resultam da liberação de cloroacetaldéido da cadeia lateral cloroetil ligada ao fosfato da ifosfamida. O bussulfano em altas doses pode provocar convulsões; além disso, ele acelera a depuração da fenitoína, um medicamento anticonvulsivante.

Outras toxicidades orgânicas. Enquanto a toxicidade da mucosa e a mielotoxicidade ocorrem de modo previsível e agudamente com doses convencionais desses fármacos, as toxicidades de outros

órgãos podem surgir após uso prolongado ou em altas doses; esses efeitos podem aparecer em vários meses ou anos e podem ser irreversíveis e até mesmo letais. Todos os agentes alquilantes, incluindo a temozolomida, já causaram fibrose pulmonar, habitualmente em vários meses após o tratamento. Em esquemas com altas doses, particularmente naqueles que empregam bussulfano ou BCNU, a lesão endotelial vascular pode precipitar doença venoclusiva (DVO) hepática, um efeito colateral frequentemente fatal, que é revertido com sucesso através do uso de um fármaco em fase de investigação, a defibrotida (Richardson e cols., 2003). As nitrosureias e a ifosfamida, depois de múltiplos ciclos de terapia, podem levar à insuficiência renal. A ciclofosfamida e a ifosfamida liberam um metabólito nefrotóxico e urotóxico, a acroleína, que provoca cistite hemorrágica grave em esquemas com altas doses. É possível evitar esse efeito adverso pela coadministração de 2-mercaptoetanossulfonato (mesna), que conjuga a acroleína na urina. A ifosfamida, quando administrada em altas doses para transplante, causa toxicidade renal crônica e frequentemente irreversível. Os túbulos proximais e, com menos frequência, os túbulos distais podem ser afetados, resultando em reabsorção deficiente de Ca^{2+} e Mg^{2+} , glicosúria e acidose tubular renal. A nefrotoxicidade está correlacionada com a dose total do fármaco, e a sua frequência aumenta em crianças com < 5 anos de idade. A síndrome pode ser decorrente de cloroacetaldéido e/ou a acroleína excretados na urina.

Os agentes alquilantes mais instáveis (particularmente a mecloretamina e as nitrosureias) possuem propriedades vesicantes acentuadas, causam lesão das veias com uso repetido e, se houver extravasamento, provocam ulceração.

Por fim, todos os agentes alquilantes possuem efeitos tóxicos sobre os sistemas reprodutores masculino e feminino, causando amenorreia frequentemente permanente, sobretudo em mulheres na perimenopausa, e azoospermia irreversível nos homens.

Leucemogênese. Os agentes alquilantes, como classe, são altamente leucemogênicos. A leucemia não linfocítica aguda, que frequentemente está associada a deleções parciais ou totais dos cromossomos 5 ou 7, atinge a sua incidência máxima em aproximadamente quatro anos após a terapia e pode acometer até 5% dos pacientes tratados com esquemas contendo agentes alquilantes. Com frequência, a leucemia é precedida de um período de neutropenia ou anemia e de morfologia da medula óssea compatível com mielodisplasia. O melfalano, as nitrosureias e o agente metilante procarbazona têm maior propensão a causar leucemia, cuja ocorrência é menos comum após o uso da ciclofosfamida.

Quadro 61-1

Toxicidades extramedulares de agentes alquilantes isolados que limitam a dose administrada

FÁRMACO	DMT, ^a mg/m ²	AUMENTO EM RELAÇÃO À DOSE-PADRÃO	PRINCIPAIS TOXICIDADES ORGÂNICAS
Ciclofosfamida	7.000	7 vezes	Cardíaca, DVO hepática
Ifosfamida	16.000	2,7 vezes	Renal, SNC, DVO hepática
Tiotepa	1.000	18 vezes	GI, SNC, DVO hepática
Melfalano	180	5,6 vezes	GI, DVO hepática
Bussulfano	640	9 vezes	GI, DVO hepática
Carmustina (BCNU)	1.050	5,3 vezes	Pulmonar, DVO hepática
Cisplatina	200	2 vezes	NP, renal
Carboplatina	2.000	5 vezes	Renal, NP, DVO hepática

^aDose máxima tolerada (DMT; cumulativa) nos protocolos de tratamento.

SNC, sistema nervoso central; GI, gastrointestinal; NP, neuropatia periférica; DVO, doença venoclusiva.

Mostardas nitrogenadas

A química e as ações farmacológicas dos agentes alquilantes como grupo e das mostardas nitrogenadas foram apresentadas nas seções anteriores. Somente as características farmacológicas singulares de cada agente serão consideradas nesta seção.

Mecloretamina. A mecloretamina foi a primeira mostarda nitrogenada de uso clínico e é a mais reativa entre os fármacos desta classe. É raramente utilizada na prática atual.

Absorção e destino. As reações locais graves dos tecidos expostos exigem a injeção intravenosa rápida da mecloretamina para a maioria dos usos clínicos. Tanto na água quanto nos líquidos corporais, em taxas afetadas acentuadamente pelo pH, a mecloretamina sofre rápida degradação química através de sua combinação com água ou nucleófilos celulares, com desaparecimento do composto original da corrente sanguínea em poucos minutos.

Usos terapêuticos. O cloridrato de mecloretamina era antigamente utilizado no esquema de quimioterapia de combinação MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbazona e prednisona) em pacientes portadores de doença de Hodgkin. A mecloretamina é administrada na forma de injeção intravenosa direta, em doses de 6 mg/m² nos dias 1 e 8 dos ciclos de 28 dias de cada curso de tratamento. Foi substituída, em grande parte, pela ciclofosfamida, pelo melfalano e por outros agentes alquilantes mais estáveis.

É também utilizada topicamente para o tratamento do linfoma de células T cutâneo (LCTC), na forma de solução, que é rapidamente misturada e aplicada às áreas afetadas da pele.

Toxicidade clínica. As principais manifestações tóxicas agudas da mecloretamina consistem em náuseas, vômitos, lacrimejamento e mielossupressão. A leucopenia e a trombocitopenia limitam a quantidade do fármaco que pode ser administrada em um único ciclo.

Ciclofosfamida

Absorção, destino e excreção. A ciclofosfamida é bem absorvida por via oral e ativada ao intermediário 4-hidroxi (Xie e cols., 2003) (Figura 61-3). A 4-hidroxíciclofosfamida ocorre em equilíbrio com o tautômero acíclico, aldofosfamida. A taxa de ativação metabólica da ciclofosfamida exibe uma variabilidade significativa entre pacientes e aumenta com doses sucessivas em esquemas de altas doses; todavia, parece ser saturável com taxas de infusão de > 4 g/90 min e concentrações do composto original > 150 µM (Chen e cols., 1995). A 4-hidroxíciclofosfamida pode ser ainda oxidada pela aldeído oxidase no fígado ou no tecido tumoral a metabólitos inativos. O metabólito hidroxila da ifosfamida é inativado, de modo semelhante, pela aldeído desidrogenase. A 4-hidroxíciclofosfamida e seu tautômero, a aldofosfamida, são transportados na circulação até as células tumorais, onde a aldofosfamida sofre clivagem espontânea, produzindo quantidades estequiométricas de mostarda de fosforamida e acroleína. A mostarda de fosforamida é responsável pelos efeitos antitumorais, enquanto a acroleína provoca cistite hemorrágica, que é frequentemente observada durante a terapia com ciclofosfamida. A cistite pode ser evitada ou ter sua intensidade reduzida pela coadministração parenteral de mesna. A mesna não anula a atividade antitumoral sistêmica do fármaco.

Os pacientes devem receber hidratação intravenosa vigorosa durante o tratamento com altas doses. A ocorrência de hematúria

pronunciada em um paciente submetido a terapia oral diária deve levar à interrupção imediata do fármaco. A hemorragia vesical refratária pode comportar risco de vida, e a cistectomia pode ser necessária para o controle do sangramento.

A secreção inapropriada de hormônio antidiurético tem sido observada em pacientes tratados com ciclofosfamida, habitualmente em doses > 50 mg/kg (ver Capítulo 25). É importante estar atento para a possibilidade de intoxicação hídrica, visto que esses pacientes costumam ser vigorosamente hidratados para evitar a toxicidade vesical.

O tratamento prévio com indutores da CYP, como fenobarbital, aumenta a taxa de ativação dos azoxifosforenos, porém não altera a exposição total aos metabólitos ativos com o passar do tempo, nem afeta a toxicidade ou a atividade terapêutica nos seres humanos. A ciclofosfamida pode ser utilizada em doses totais em pacientes com disfunção renal, visto que ela é eliminada por metabolismo hepático. Os pacientes com disfunção hepática leve (nível de bilirrubina < 3 mg/dL) podem ser tratados com doses integrais do fármaco, porém aqueles com disfunção hepática mais significativa devem ter sua dose reduzida.

A excreção urinária e fecal da ciclofosfamida inalterada é mínima após sua administração intravenosa. As concentrações plasmáticas máximas são alcançadas 1 hora após a administração oral, e a meia-vida do fármaco original no plasma é de aproximadamente 7 h.

Usos terapêuticos. A ciclofosfamida é administrada por via oral ou intravenosa. As doses recomendadas variam amplamente, e é preciso consultar os protocolos padrões para determinar os horários e a dose de ciclofosfamida em combinação com outros agentes quimioterápicos.

Quando utilizada como único agente, tem-se recomendado uma dose oral diária de 100 mg/m² durante 14 dias, para pacientes portadores de linfomas e LLC. São utilizadas doses mais altas de 500 mg/m² por via intravenosa, a cada 2-4 semanas, em combinação com outros fármacos no tratamento do câncer de mama e linfomas. Em geral, a contagem mínima dos neutrófilos de 500-1.000 células/mm³ serve como limite inferior para o ajuste da dose na terapia prolongada. Nos esquemas associados ao resgate da medula óssea ou de células-tronco periféricas, a ciclofosfamida pode ser administrada em doses totais de 5-7 g/m², durante um período de 3-5 dias. Após terapia em altas doses, com doses totais de > 200 mg/kg, podem ocorrer ulceração GI, cistite (controlada com mesna e diurese) e, menos comumente, toxicidades pulmonar, renal, hepática e cardíaca (necrose hemorrágica do miocárdio).

O espectro clínico de atividade da ciclofosfamida é muito amplo. Trata-se de um componente essencial de muitas combinações efetivas de fármacos para linfomas não Hodgkin, outras neoplasias malignas linfóides, cânceres de mama e ovário e tumores sólidos em crianças. Foram relatadas remissões completas e supostas curas quando a ciclofosfamida foi administrada como único agente no tratamento do linfoma de Burkitt. Com frequência, é utilizada em combinação com doxorubicina e com um taxano como terapia adjuvante após cirurgia para carcinoma de mama.

Em virtude de suas potentes propriedades imunossupressoras, a ciclofosfamida tem sido utilizada para o tratamento de distúrbios autoimunes, incluindo granulomatose de Wegener, artrite reumatoide e síndrome nefrótica. Aconselha-se ter cautela quando o fármaco é considerado para uso em condições não neoplásicas, não apenas devido a seus efeitos tóxicos agudos, mas também devido a seu potencial de induzir esterilidade, efeitos teratogênicos e leucemia.

Ifosfamida. A ifosfamida é um análogo da ciclofosfamida. A ocorrência de toxicidade grave do trato urinário e do

sistema nervoso central (SNC) limitou o uso da ifosfamida quando foi introduzida pela primeira vez, no início da década de 1970. Entretanto, a hidratação adequada e a coadministração de mesna reduziram sua toxicidade vesical.

Usos terapêuticos. A ifosfamida foi aprovada para o tratamento da recidiva do câncer testicular de células germinativas e é frequentemente utilizada como tratamento de primeira linha para sarcomas em crianças e adultos. Trata-se de um componente comum de esquemas de quimioterapia em altas doses com resgate da medula óssea ou de células tronco; nesses esquemas, quando administrada em doses totais de 12-14 g/m², pode causar toxicidade neurológica grave, incluindo alucinações, coma e morte, com aparecimento de sintomas em 12 h a 7 dias após o início da infusão. Acredita-se que essa toxicidade decorra de um metabólito, o cloroacetaldéido. Além disso, a ifosfamida provoca náuseas, vômitos, anorexia, leucopenia, nefrotoxicidade e DVO hepática.

Em esquemas não mieloablativos, a ifosfamida é administrada na forma de infusão intravenosa durante pelo menos 30 min, em uma dose de $\leq 1,2$ g/m²/dia durante 5 dias. Administra-se concomitantemente mesna na forma de injeções intravenosas, em uma dose igual a 20% da dose de ifosfamida, e administra-se uma dose adicional de 20% em 4 e 8 h, para uma dose total de mesna de 60% da dose de ifosfamida. Para doses de ifosfamida de ≤ 2 g/m², a mesna oral, em uma dose igual a 40% da dose de ifosfamida, pode substituir a segunda e a terceira doses IV, em 2 e 6 h após cada dose de ifosfamida, para uma dose total de mesna igual à dose de ifosfamida. Como alternativa, a mesna pode ser administrada concomitantemente em dose única igual à dose de ifosfamida. Os pacientes também devem receber pelo menos 2 L de hidratação oral ou intravenosa diariamente. Os ciclos de tratamento são repetidos a cada 3-4 semanas após a recuperação hematológica.

Farmacocinética. O composto original, a ifosfamida, possui uma meia-vida plasmática de eliminação de $\sim 1,5$ hora após doses de 3,8-5 g/m² e uma meia-vida ligeiramente mais curta em doses mais baixas, embora sua farmacocinética seja altamente variável de um paciente para outro, em decorrência das taxas variáveis de seu metabolismo hepático. A hidroxilação pelas CYP gera uma mostarda de fosforamida ativa.

Toxicidade. A ifosfamida tem praticamente o mesmo perfil de toxicidade da ciclofosfamida, embora produza maior supressão das plaquetas, neurotoxicidade, nefrotoxicidade e, na ausência de mesna, lesão urotelial.

Melfalano. Esse agente alquilante é utilizado principalmente para o tratamento do mieloma múltiplo e, menos comumente, na quimioterapia em altas doses com transplante de medula.

Ações farmacológicas e citotóxicas. As ações farmacológicas e citotóxicas gerais do melfalano assemelham-se àquela de outros agentes alquilantes bifuncionais. O fármaco não é vesicante.

Absorção, destino e excreção. O melfalano oral é absorvido de modo inconsistente e, para a maioria das indicações, é administrada por infusão intravenosa. O fármaco possui uma meia-vida plasmática de ~ 45 -90 min, e ocorre excreção de 10-15% da dose administrada em sua forma inalterada na urina. Os pacientes com diminuição da função renal podem desenvolver mielossupressão inesperadamente grave.

Usos terapêuticos. O melfalano para tratamento do mieloma múltiplo é administrada em doses de 4-10 mg VO, por um período de 4-7 dias, a cada 28 dias, com dexametasona ou talidomida. O tratamento é repetido a intervalos de quatro semanas, com base na

resposta e tolerância do paciente. O ajuste da dose deve ser baseado nas contagens de células sanguíneas. O melfalano também pode ser utilizado em esquemas mieloablativos, seguidos de reconstituição com células tronco da medula óssea ou do sangue periférico. Para essa finalidade, a dose é de 180-200 mg/m².

Toxicidade clínica. A toxicidade clínica do melfalano é, em grande parte, hematológica e assemelha-se àquela de outros agentes alquilantes. As náuseas e os vômitos são menos frequentes. O fármaco provoca menos alopecia e, raramente, disfunção renal ou hepática.

Clorambucila. Esse agente é quase exclusivamente utilizado no tratamento da LLC e, nesta doença, foi substituído, em grande parte, pela fludarabina e ciclofosfamida.

Ações farmacológicas e citotóxicas. Os efeitos tóxicos da clorambucila sobre a medula óssea, os órgãos linfoides e os tecidos epiteliais assemelham-se aos observados com as mostardas nitrogenadas. Como agente administrado por via oral, a clorambucila é bem tolerada em pequenas doses diárias e proporciona uma titulação flexível das contagens hematológicas. Podem ocorrer náuseas e vômitos com doses orais únicas de ≥ 20 mg.

Absorção, destino e excreção. A absorção oral da clorambucila é adequada e confiável. O fármaco possui meia-vida plasmática de aproximadamente 1,5 hora e é hidrolisado a produtos inativos.

Usos terapêuticos. No tratamento da LLC, a dose-padrão inicial diária de clorambucila é de 0,1-0,2 mg/kg, administrada 1 vez/dia e mantida por 3-6 semanas. Quando se constata uma queda das contagens totais de leucócitos periféricos, ou quando ocorre melhora clínica, a dose é titulada para manter os neutrófilos e as plaquetas em níveis aceitáveis. Com frequência, a terapia de manutenção (habitualmente 2 mg/dia) é necessária para manter a resposta clínica.

Toxicidade clínica. Na LLC, o tratamento com clorambucila pode ser continuado durante meses ou anos; o fármaco alcança seus efeitos gradualmente e, com frequência, sem toxicidade significativa para a medula óssea comprometida.

Embora seja possível induzir hipoplasia acentuada da medula óssea com doses excessivas de clorambucila, seus efeitos mielossupressores são moderados, graduais e rapidamente reversíveis. Raramente, podem ocorrer desconforto GI, azoospermia, amenorreia, fibrose pulmonar, convulsões, dermatite e hepatotoxicidade. Foi observado um acentuado aumento na incidência de leucemia mielocítica aguda (LMA) e de outros tumores no tratamento da policitemia vera, bem como em pacientes com câncer de mama em uso de clorambucila como quimioterapia adjuvante (Lerner, 1978).

Bendamustina. Esse fármaco foi aprovado para o tratamento da LLC e do linfoma não Hodgkin.

A bendamustina é administrada na forma de infusão intravenosa de 30 min, em doses de 100 mg/m² nos dias 1 e 2 de um ciclo de 28 dias. Pode-se indicar o uso de doses menores em pacientes com tratamento prévio maciço. A bendamustina é rapidamente degradada através de interação com sulfidril e formação de complexos de adição com macromoléculas, e $< 5\%$ do fármaco original são excretados em sua forma intacta na urina. A *N*-desmetilação e a oxidação produzem metabólitos que possuem atividade antitumoral, porém menor que a da molécula original. O fármaco original apresenta meia-vida no plasma de aproximadamente 30 min (Teichert e cols., 2007). O padrão de toxicidade clínica da bendamustina é típico dos agentes alquilantes clássicos, com mielossupressão e mucosite rapidamente reversíveis, que, em geral, são toleráveis no esquema de 28 dias.

Embora as mostardas nitrogenadas contendo grupos cloreto constituam a classe de agentes alquilantes mais amplamente utilizada, os agentes alquilantes alternativos com maior estabilidade química e atividade bem definida em tipos específicos de cânceres possuem valor na prática clínica.

Etilenoiminas e metilmelaminas

Altretamina

Farmacologia e efeitos citotóxicos. A altretamina, anteriormente conhecida como hexametilmelamina, assemelha-se estruturalmente à trietilenomelamina (tretamina). Todavia, testes *in vitro* realizados para estabelecer a atividade alquilante da altretamina e seus metabólitos foram negativos, e o mecanismo preciso de ação citotóxica da altretamina permanece desconhecido. O fármaco fornece um tratamento paliativo para o câncer de ovário persistente ou recorrente, após terapia de combinação baseada em cisplatina.

A dose habitual de altretamina como monoterapia no câncer de ovário é de 260 mg/m²/dia, em quatro doses fracionadas, durante 14 ou 21 dias consecutivos de um ciclo de 28 dias, por até 12 ciclos.

Absorção, destino e excreção. Após administração oral, a altretamina é bem absorvida pelo trato GI e sofre rápida desmetilação no fígado. Os principais metabólitos consistem em pentametilmelamina e tetrametilmelamina, com meia-vida de eliminação de 4-10 h.

Toxicidades clínicas. As principais toxicidades da altretamina consistem em mielossupressão e neurotoxicidade. A altretamina provoca neurotoxicidade tanto periférica quanto central (ataxia, depressão, confusão, sonolência, alucinações, tontura e vertigem). Os sintomas neurológicos desaparecem com a interrupção da terapia. Devem-se efetuar contagens hematológicas do sangue periférico, bem como um exame neurológico, antes de iniciar cada ciclo de terapia. O tratamento deve ser interrompido durante pelo menos 14 dias e, subsequentemente, reiniciado com uma dose mais baixa de 200 mg/m²/dia, se a contagem de leucócitos cair para < 2.000 células/mm³, ou se houver queda das contagens plaquetárias para < 75.000 células/mm³, ou se surgirem sintomas neurotóxicos ou GI intoleráveis. Quando os sintomas neurológicos não conseguem se estabilizar com o esquema de dose reduzida, o fármaco deve ser interrompido. As náuseas e os vômitos, que também constituem efeitos colaterais comuns, podem limitar a dose administrada. A disfunção renal pode exigir a suspensão do fármaco. Outros efeitos adversos raros incluem exantema, alopecia e hepatotoxicidade. Pode-se verificar o desenvolvimento de hipotensão ortostática grave e potencialmente fatal em pacientes em uso de inibidores da monoamina oxidase (MAO), amitriptilina, imipramina ou fenelzina concomitantemente com a altretamina.

Tiotepa

Efeitos farmacológicos e citotóxicos. A tiotepa consiste em três grupos etilenoimina estabilizados pela sua fixação à base tiofosforil nucleofílica. Na atualidade, é

utilizada principalmente em esquemas de quimioterapia em altas doses.

Tanto a tiotepa quanto o seu metabólito primário dessulfurado, a trietilenofosforamida (TEPA), na qual é rapidamente convertida pelas CYP hepáticas, formam ligações cruzadas com o DNA. Os anéis aziridina abrem-se após a protonação do nitrogênio do anel, resultando em uma molécula reativa.

Absorção, destino e excreção. A TEPA passa a constituir a forma predominante do fármaco presente no plasma em poucas horas após a administração de tiotepa. O composto original possui meia-vida plasmática de 1,2-2 h, em comparação com a meia-vida mais longa de 3-24 h da TEPA. A farmacocinética da tiotepa é essencialmente igual em crianças e adultos nas doses convencionais (≤ 80 mg/m²), e as meias-vidas do fármaco e do metabólito permanecem inalteradas em crianças que recebem terapia em altas doses, de 300 mg/m²/dia durante três dias. Menos de 10% do fármaco administrado aparece na urina como composto original ou como metabólito primário. O restante da dose administrada aparece como múltiplos metabólitos secundários e produtos de degradação química.

Toxicidades clínicas. As toxicidades da tiotepa são essencialmente iguais às das outros agentes alquilantes, isto é, mielossupressão e, em menor grau, mucosite. A mielossupressão tende a desenvolver-se um pouco mais tarde em comparação com a ciclofosfamida, com valores leucopênicos mínimos em 2 semanas e contagem mínima de plaquetas em 3 semanas. Nos esquemas em altas doses, a tiotepa pode causar sintomas neurotóxicos, incluindo coma e convulsões.

Alquilsulfonatos

Bussulfano. O bussulfano exerce poucas ações farmacológicas, além da mielossupressão em doses convencionais, e, antes do advento do mesilato de imatinibe, era um agente-padrão para pacientes na fase crônica da leucemia mielocítica e causava pancitopenia grave e prolongada em alguns pacientes.

Hoje, o bussulfano é principalmente utilizado em esquemas de altas doses, cujas toxicidades importantes consistem em fibrose pulmonar, lesão da mucosa GI e doença venoclusiva (DVO) hepática.

Absorção, destino e excreção. O bussulfano é bem absorvido após administração oral, em doses de 2-6 mg/dia, com meia-vida plasmática de 2-3 h. O fármaco é conjugado com GSH pela glutatona S-transferase A1A e metabolizado subsequentemente por vias dependentes de CYP; o principal metabólito urinário é o ácido metanossulfônico. Em altas doses, as crianças com < 18 anos de idade depuram o fármaco 2-4 vezes mais rapidamente do que os adultos e toleram doses mais altas (Vassal e cols., 1993). Dispõe-se de uma preparação intravenosa para esquemas em altas doses. Com doses de 1 mg/kg, a cada 6 h durante quatro dias, as concentrações máximas alcançam 10 μ M nos adultos, porém atingem apenas 1-5 μ M em crianças com 1-3 anos de idade, em virtude de sua depuração mais rápida. A depuração do bussulfano varia de modo considerável entre pacientes. A DVO está associada a uma área sob a curva (ASC) alta ($ASC > 1.500 \times \mu\text{M min}$) com níveis máximos do fármaco e depuração lenta, levando à recomendação de um ajuste da dose com base na monitoração dos níveis do fármaco (Grochow, 1993). Uma concentração-alvo no estado de equilíbrio dinâmico de

600-900 ng/mL no plasma de adultos ou $ASC < 1.000 \mu M \times \text{min}$ em crianças alcançam um equilíbrio apropriado entre toxicidade e benefício terapêutico (Witherspoon e cols., 2001).

Usos terapêuticos. No tratamento da leucemia mielógena crônica (LMC), a dose inicial oral de bussulfano varia de acordo com a contagem total de leucócitos e a gravidade da doença. São utilizadas doses diárias de 2-8 mg em adultos ($\sim 60 \mu g/kg$ ou $1,8 \text{ mg/m}^2$ para crianças) para iniciar a terapia, e essas doses são ajustadas apropriadamente com base nas respostas hematológicas e clínicas subsequentes, com o objetivo de reduzir a contagem total de leucócitos para $\leq 10.000 \text{ células/mm}^3$. Em geral, não se observa redução da contagem de leucócitos durante os primeiros 10-15 dias de tratamento, e, na verdade, a contagem de leucócitos pode aumentar; durante esse período, o aumento da contagem de leucócitos não deve ser interpretado como resistência ao fármaco, e tampouco deve-se aumentar a dose. Como a contagem de leucócitos pode cair durante > 1 mês após a interrupção do fármaco, recomenda-se que o bussulfano seja interrompido quando a contagem total de leucócitos tiver caído para $\sim 15.000 \text{ células/mm}^3$. Em geral, obtém-se uma contagem normal de leucócitos em 12-20 semanas. Durante a remissão, o tratamento diário é reinstituído quando a contagem total de leucócitos atinge aproximadamente $50.000 \text{ células/mm}^3$. As doses de manutenção diárias são de 1-3 mg. Na terapia com altas doses, são administradas doses de 1 mg/kg, a cada 6 h, durante quatro dias, com ajuste da dose baseado na farmacocinética.

Nos esquemas em altas doses, o bussulfano é administrado em uma dose de 0,8 mg/kg, a cada 6 h durante 4 dias. Devem-se administrar anticonvulsivantes concomitantemente para proteger o paciente das toxicidades agudas do SNC, incluindo convulsões tônico-clônicas, que podem ocorrer várias horas após cada dose. O bussulfano induz o metabolismo da fenitoína. Em pacientes que necessitam de medicação anticonvulsivante, recomenda-se o uso de fármacos não indutores de enzimas, como o lorazepam, como alternativa da fenitoína. Quando a fenitoína é utilizada concomitantemente, os níveis plasmáticos de bussulfano devem ser monitorados, e deve-se ajustar sua dose de acordo.

Toxicidade clínica. Os principais efeitos tóxicos do bussulfano estão relacionados às suas propriedades mielossupressoras, e a ocorrência de trombocitopenia prolongada pode constituir um risco. Em certas ocasiões, os pacientes apresentam náuseas, vômitos e diarreia. Seu uso a longo prazo leva à impotência, esterilidade, amenorreia e malformações fetais. Raramente, os pacientes desenvolvem astenia e hipotensão, uma síndrome semelhante à doença de Addison, porém sem qualquer anormalidade na produção de corticosteroides.

O bussulfano em altas doses provoca DVO hepática em $\leq 10\%$ dos pacientes, bem como convulsões, cistite hemorrágica, alopecia permanente e cataratas. A coincidência de DVO e hepatotoxicidade aumenta com a sua coadministração com fármacos que inibem as CYP, incluindo imidazólicos e metronidazol, possivelmente pela inibição da depuração do bussulfano e/ou de seus metabólitos tóxicos (Nilsson e cols., 2003).

Nitrosureias

As nitrosureias desempenham um papel importante no tratamento dos tumores cerebrais e são utilizadas, em certas ocasiões, no tratamento de linfomas e em esquemas de altas doses com reconstituição da medula óssea. Funcionam como agentes alquilantes bifuncionais, porém diferem das mostardas nitrogenadas convencionais nas suas propriedades tanto farmacológicas quanto toxicológicas.

A carmustina (BCNU) e a lomustina (CCNU) são altamente lipofílicas e, portanto, atravessam facilmente a barreira hematoencefálica, representando uma importante propriedade no tratamento dos tumores cerebrais. Infelizmente, com exceção da estreptozocina, as nitrosureias causam mielossupressão profunda e tardia, com recuperação em 4-6 semanas após uma dose única. O tratamento a longo prazo com nitrosureias, particularmente a semustina (metil-CCNU), resultou em insuficiência renal. À semelhança de outros agentes alquilantes, as nitrosureias são altamente carcinogênicas e mutagênicas. Produzem componentes tanto alquilantes quanto carbamóilantes, conforme ilustrado na Figura 61-4.

Carmustina (BCNU). A principal ação da carmustina consiste na alquilação do DNA na posição da O^6 -guanina, um complexo de adição cujo reparo é efetuado pela MGMT. A metilação do promotor da MGMT inibe sua expressão em $\sim 30\%$ dos gliomas primários e está associada a uma sensibilidade às nitrosureias. Em altas doses com resgate da medula óssea, a carmustina produz DVO hepática, fibrose pulmonar, insuficiência renal e leucemia secundária (Tew e cols., 2001).

Absorção, destino e excreção. A carmustina é instável em solução aquosa e nos líquidos corporais. Após infusão intravenosa, a carmustina desaparece do plasma, com meia-vida altamente variável de $\geq 15-90$ min. Cerca de 30-80% do fármaco aparece na urina em 24 h, na forma de produtos de degradação. Os metabólitos alquilantes entram rapidamente no líquido cefalorraquidiano (LCS), e as suas concentrações no LCS alcançam 15-30% dos valores plasmáticos concomitantes.

Usos terapêuticos. Quando utilizada como monoterapia, a carmustina (BCNU) é administrada por via intravenosa, em doses de $150-200 \text{ mg/m}^2$, por infusão durante 1-2 h, sendo repetida a cada seis semanas.

Em virtude de sua capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, a carmustina tem sido utilizada no tratamento dos gliomas malignos, porém tem sido cada vez mais substituída pela temozolomida. Dispõe-se de uma hóstia (obreira [wafer]) de carmustina implantável para uso como adjuvante da cirurgia e radioterapia em pacientes com glioma maligno de alto grau recentemente diagnosticado, e como adjuvante da cirurgia para o glioblastoma multiforme recorrente.

Estreptozocina. Este antibiótico possui uma metilnitrosureia (MNU) fixada ao carbono 2 da glicose. Apresenta alta afinidade pelas células das ilhotas de Langerhans e provoca diabetes em animais de laboratório.

Absorção, destino e excreção. A estreptozocina sofre rápida degradação após sua administração intravenosa. A meia-vida do fármaco é de aproximadamente 15 min. Apenas 10-20% de uma dose é recuperada em sua forma intacta na urina.

Usos terapêuticos. A estreptozocina é utilizada exclusivamente no tratamento do carcinoma de células das ilhotas pancreáticas humano e em tumores carcinóides malignos. É administrada por via intravenosa, em uma dose de 500 mg/m^2 , 1 vez/dia durante cinco dias; esse ciclo é repetido a cada seis semanas. Alternativamente, podem ser administrados 1.000 mg/m^2 por semana, durante duas semanas; a seguir, a dose semanal pode ser aumentada até uma dose máxima de 1.500 mg/m^2 , dependendo da tolerância e da resposta.

Toxicidade clínica. As náuseas são frequentes. Em $\sim 66\%$ dos casos, ocorrem toxicidades renal ou hepática leves e reversíveis; em $< 10\%$

dos pacientes, a toxicidade renal pode ser cumulativa com cada dose, podendo levar à insuficiência renal irreversível. A proteinúria constitui um sinal precoce de lesão tubular e insuficiência renal iminente. A estreptozocina não deve ser administrada com outros fármacos nefrotóxicos. Em 20% dos pacientes, ocorre toxicidade hematológica — anemia, leucopenia ou trombocitopenia.

Triazenos

Dacarbazina (DTIC). A dacarbazina atua como agente metilante após ativação metabólica no metabólito monometil-triazeno, MTIC. Mata as células em todas as fases do ciclo celular. A resistência foi atribuída à remoção de grupos metila das bases de *O*⁶-guanina do DNA pela MGMT.

Absorção, destino e excreção. A dacarbazina é administrada por via intravenosa. Após uma rápida fase inicial de desaparecimento (meia-vida de ~ 20 min), a dacarbazina é depurada do plasma com meia-vida terminal de ~ 5 h. A meia-vida é prolongada na presença de doença hepática ou renal. Quase 50% do composto é excretado em sua forma intacta na urina por secreção tubular. As concentrações urinárias elevadas de 5-aminoimidazol-4-carboxamida refletem o catabolismo da dacarbazina, mais do que a inibição da biossíntese de novo de purinas.

Usos terapêuticos. A dacarbazina (DTIC) para tratamento do melanoma maligno é administrada por via intravenosa, em doses de 2-4,5 mg/kg/dia, durante um período de 10 dias, que é repetido a cada 28 dias. Alternativamente, podem ser administrados 250 mg/m² diariamente, durante 5 dias, sendo o esquema repetido a cada três semanas. O extravasamento do fármaco pode causar lesão tecidual e dor intensa. Em associação com outros fármacos para o tratamento da doença de Hodgkin, a dacarbazina é administrada em doses de 150 mg/m²/dia durante cinco dias, sendo o esquema repetido a cada quatro semanas, ou administra-se uma dose única de 375 mg/m², que é repetida a cada 15 dias.

Na atualidade, a principal indicação clínica da dacarbazina consiste na quimioterapia de combinação para a doença de Hodgkin. É modestamente efetiva contra o melanoma maligno e os sarcomas do adulto.

Toxicidade clínica. A DTIC provoca náuseas e vômitos em > 90% dos pacientes; em geral, os vômitos ocorrem em 1-3 h após o tratamento e podem perdurar por até 12 h. A mielossupressão, com leucopenia e trombocitopenia, é leve e prontamente reversível em 1-2 semanas. Durante o tratamento com DTIC, pode ocorrer uma síndrome semelhante à gripe, consistindo em calafrios, febre, mal-estar e mialgias. Os efeitos adversos menos comuns incluem hepatotoxicidade, alopecia, rubor facial, neurotoxicidade e reações dermatológicas.

Temozolomida. A temozolomida é o agente-padrão em combinação com radioterapia para pacientes portadores de glioma maligno e astrocitoma. A exemplo da dacarbazina, a temozolomida forma o metabólito metilante MTIC e mata as células em todas as fases do ciclo celular. A resistência surge por qualquer um dos mecanismos comuns atribuídos a outros agentes alquilantes, porém particularmente à perda de MLH6, um componente do MMR.

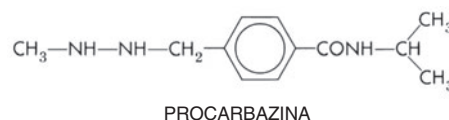
Absorção, destino e excreção. A temozolomida é administrada por via oral, em doses de ~ 200 mg/dia; possui uma biodisponibilidade que se aproxima de 100%. A concentração máxima do fármaco atinge 5 µg/mL ou ~ 10 µM no plasma, em ~ 1 hora após a administração

de uma dose de 200 mg e declina com uma meia-vida de eliminação de 1-2 h. O principal metabólito ativo MTIC atinge uma concentração plasmática máxima de 150 ng/mL, 90 min após a administração de uma dose, e declina com meia-vida de 2 h. Apenas uma pequena quantidade intacta do fármaco é recuperada na urina, e o principal metabólito urinário é a imidazol carboxamida (Baker e cols., 1999).

Toxicidade clínica. A temozolomida está disponível para administração oral e intravenosa. É administrada de modo cíclico, e é necessário proceder a uma monitoração hematológica para orientar os ajustes da dose. As toxicidades da temozolomida assemelham-se às daquelas da DTIC.

Metil-hidrazinas

Procarbazina. Os derivados da metil-hidrazina foram sintetizados durante a pesquisa de inibidores dos neurotransmissores monoamínicos. Vários compostos dessa série exibiam atividade contra o câncer, porém apenas a procarbazina (*N*-isopropil- α -(2-metil-hidrazino)-*p*-toluamida), um agente anteriormente útil no tratamento da doença de Hodgkin e atualmente empregado como terapia de segunda linha para tumores cerebrais malignos, desempenha um papel na quimioterapia clínica.



Ação citotóxica. A atividade antineoplásica da procarbazina resulta de sua conversão, através de metabolismo oxidativo hepático mediado por CYP, em espécies alquilantes altamente reativas, que metilam o DNA. As vias de ativação são complexas e ainda não estão totalmente elucidadas; os intermediários de radicais livres podem ser citotóxicos. A procarbazina ativada pode produzir lesão cromossômica, incluindo quebras e translocações de cromátides, sendo esses efeitos compatíveis com suas ações mutagênicas e carcinogênicas. A resistência à procarbazina surge rapidamente quando utilizada como agente isolado. Um mecanismo resulta da expressão aumentada da MGMT, que realiza o reparo da metilação da guanina.

Absorção, destino e excreção. O comportamento farmacocinético da procarbazina ainda não foi totalmente definido. O fármaco é extensamente metabolizado por isoenzimas CYP a intermediários azo, metilazoxi e benzilazoxi, que são encontrados no plasma e que produzem os metabólitos alquilantes nas células tumorais. Em pacientes com câncer cerebral, é surpreendente que o uso concomitante de agentes anticonvulsivantes, que induzem as CYP hepáticas, não altere significativamente a farmacocinética do fármaco original (He e cols., 2004).

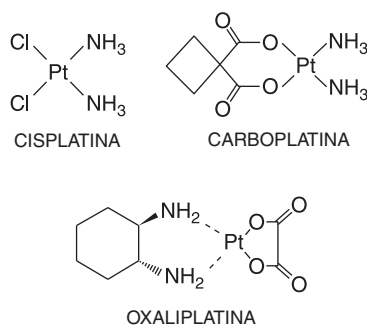
Usos terapêuticos. A dose recomendada de procarbazina para adultos é de 100 mg/m²/dia, durante 10-14 dias em esquemas de combinação, como o MOPP (mostarda nitrogenada, oncovin, procarbazina e prednisona) para o tratamento da doença de Hodgkin. A procarbazina é raramente utilizada na prática atual, e a combinação MOPP foi substituída por fármacos alternativos.

Toxicidade clínica. Os efeitos tóxicos mais comuns consistem em leucopenia e trombocitopenia, que surgem durante a segunda semana de terapia e regredem em duas semanas sem tratamento. Na maioria dos pacientes, ocorrem sintomas GI, como náuseas e vômitos discretos; em 5-10% dos casos, observa-se a ocorrência de diarreia e exantema.

Foram também relatados distúrbios do comportamento. Como a procarbazina aumenta os efeitos sedativos, deve-se evitar o uso concomitante de depressores do SNC. O fármaco é um inibidor fraco da MAO; bloqueia o metabolismo das catecolaminas, dos simpaticomiméticos e da tiramina da dieta e pode provocar hipertensão em pacientes expostos concomitantemente a essas substâncias. A procarbazina possui ações semelhantes ao dissulfiram, e, por conseguinte, deve-se evitar o consumo de álcool. A procarbazina é altamente carcinogênica, mutagênica e teratogênica e está associada a um risco de 5-10% de leucemia aguda em pacientes tratados com MOPP. O maior risco é observado em pacientes que também são submetidos a radioterapia. Além disso, a procarbazina é um potente agente imunossupressor. Causa infertilidade, particularmente nos homens.

COMPLEXOS DE COORDENAÇÃO DA PLATINA

Os complexos de coordenação da platina possuem ampla atividade antineoplásica e tornaram-se a base do tratamento dos cânceres de ovário, cabeça e pescoço, bexiga, esôfago, pulmão e cólon. Os análogos diferem nas suas propriedades farmacológicas, e a oxaliplatina possui diferenças quanto a seu mecanismo, que podem explicar a sua atividade singular no câncer colorretal (ver “Mecanismo de ação”) (Dolan e Fitch, 2007). Apesar de a cisplatina e outros complexos de platina não formarem intermediários de íon carbônio, como outros agentes alquilantes, ou alquilar formalmente o DNA, eles ligam-se de forma covalente a sítios nucleofílicos no DNA e compartilham muitos atributos farmacológicos com os agentes alquilantes.



Química. A cisplatina e a carboplatina são complexos inorgânicos, divalentes e hidrossolúveis que contêm platina. A oxaliplatina, um complexo tetravalente, não exibe resistência cruzada aos compostos divalentes em alguns tumores experimentais. A coordenação da platina divalente ou tetravalente com vários complexos de adição orgânicos reduz sua toxicidade renal e estabiliza o íon metálico, em comparação com o íon de platina divalente inorgânico.

Mecanismo de ação. A cisplatina, a carboplatina e a oxaliplatina penetram nas células através de um transportador ativo de Cu²⁺, o CTR1, e, ao fazê-lo, degradam rapidamente o transportador (Kruh, 2003). Os compostos são ativamente expulsos das células por transportadores de cobre ATP7A e ATP7B e pela proteína de resistência a múltiplos fármacos 1 (MRP 1); a expressão variável desses transportadores pode contribuir para a resistência

clínica (Dolan e Fitch, 2007). No interior da célula, os ligantes cloreto, cicloexano ou oxalato dos três análogos são deslocados por moléculas de água, produzindo uma molécula de carga positiva e altamente reativa. Na reação citotóxica primária, a espécie do fármaco com água reage com sítios nucleofílicos no DNA e em proteínas.

A introdução de água na cisplatina é favorecida na presença de baixas concentrações de cloreto no interior da célula e na urina. As altas concentrações de cloreto estabilizam o fármaco, explicando a eficiência da diurese de cloreto na prevenção da nefrotoxicidade (ver “Toxicidades clínicas”). Os complexos de platina ativados são capazes de reagir com moléculas ricas em elétrons, como as sulfidrilas, e com vários locais no DNA, formando ligações cruzadas intrafilamentares e interfilamentares. O N-7 da guanina constitui um sítio particularmente reativo, resultando em ligações cruzadas da platina entre guaninas adjacentes (ligações cruzadas intrafilamentares GG) no mesmo filamento de DNA; as ligações cruzadas de guanina-adenina formam-se também e podem contribuir para a citotoxicidade. As ligações cruzadas entre filamentos formam-se com menos frequência. Os complexos de adição de platina-DNA inibem a replicação e a transcrição, resultando em quebras de filamento único e de duplo filamento e em erros de codificação e, se forem reconhecidos pela p53 e por outras proteínas de controle, causam indução da apoptose. Embora não se tenha documentado nenhuma relação quantitativa entre a formação de complexos de platina-DNA e a sua eficácia, a capacidade dos pacientes de formar e manter complexos de adição da platina parece constituir um importante indicador de resposta clínica (Reed e cols., 1988). Os análogos diferem na conformação dos complexos de adição e nos efeitos do complexo sobre a estrutura e a função do DNA. A oxiplatina e a carboplatina são mais lentas na formação de complexos de adição. Os complexos de oxaliplatinas são mais volumosos, e seu reparo é realizado com menos facilidade; criam um padrão diferente de distorção da hélice de DNA e diferem dos complexos de adição de cisplatina no padrão de ligação do hidrogênio a segmentos adjacentes de DNA (Sharma e cols., 2007).

Ao contrário dos outros análogos de platina, a oxaliplatina possui citotoxicidade que não depende de um sistema de MMR ativo, o que pode explicar a sua maior atividade no câncer colorretal. Além disso, parece ser menos dependente da presença de proteínas de grupo de mobilidade alto (HMG), que são necessárias para os outros derivados da platina. Os cânceres testiculares apresentam uma concentração elevada de proteínas HMG e são muito sensíveis à cisplatina. Os cânceres de mama do tipo basal, como aqueles que apresentam mutações BRCA1 e BRCA2, carecem de amplificação Her 2 e expressão de receptores hormonais e parecem ser singularmente suscetíveis à cisplatina, pela suprarregulação das vias apoptóticas governadas pela p63 e p73 (Deyoung e Ellisen, 2007). A especificidade da cisplatina em relação à fase do ciclo celular difere entre os tipos de células, embora os efeitos da ligação cruzada sejam mais pronunciados durante a fase S.

Os análogos da platina são mutagênicos, teratogênicos e carcinogênicos. A quimioterapia a base de cisplatina ou de carboplatina para o câncer de ovário está associada a um aumento de quatro vezes no risco de desenvolvimento de leucemia secundária.

Resistência aos análogos da platina. A resistência aos análogos da platina é provavelmente multifatorial, e os compostos diferem quanto ao grau de resistência cruzada. A carboplatina compartilha uma resistência cruzada com a cisplatina na maioria dos tumores experimentais, o que não ocorre com a oxaliplatina. Diversos fatores influenciam a sensibilidade aos análogos da platina em células experimentais,

incluindo acúmulo intracelular do fármaco, conforme determinado pela captação e transportadores de efluxo; níveis intracelulares de glutatona e outras sulfidrilas, como a metalotioneína, que se ligam ao fármaco e o inativam (Meijer e cols., 1990), e taxas de reparo de complexos de adição do DNA. O reparo de complexos de adição de platina-DNA requer a participação da via NER. A inibição ou a perda do NER aumentam a sensibilidade à cisplatina em pacientes com câncer de ovário, enquanto a hiperexpressão de componentes do NER está associada a uma resposta precária à terapia baseada em cisplatina ou oxaliplatina nos cânceres de pulmão, cólon e gástrico (Paré e cols., 2008). Os níveis mais elevados de expressão do componente do NER, ERCC1, em células tumorais e leucócitos do sangue periférico estão associados a uma taxa de resposta mais baixa em pacientes portadores de tumores sólidos (Dolan e Fitch, 2007).

A resistência à cisplatina, mas não à oxaliplatina, parece ser mediada, em parte, pela perda de função das proteínas de MMR (hMLH1, hMLH2 ou hMSH6), que reconhecem complexos de adição de platina-DNA e desencadeiam o processo de apoptose.

Na ausência de reparo efetivo de complexos de adição de platina-DNA, as células sensíveis são incapazes de se replicar ou de transcrever porções afetadas do filamento de DNA. Entretanto, é evidente que algumas DNA-polimerases podem transpor os complexos de adição, particularmente aqueles criados pela cisplatina. Os complexos de adição da oxaliplatina são transpostos com menos facilidade. Ainda não foi comprovado se essas polimerases contribuem ou não para a resistência. Foi demonstrada uma resistência à cisplatina relacionada com a perda de captação ativa em leveduras; a hiperexpressão de transportadores de efluxo de cobre, ATP7A e ATP7B, correlaciona-se com uma sobrevida precária após terapia baseada em cisplatina para o câncer ovariano (Kruh, 2003).

Cisplatina

Absorção, destino e excreção. Após administração intravenosa, a cisplatina apresenta uma meia-vida de eliminação plasmática inicial de 25-50 min; em seguida, as concentrações do fármaco total (ligado e não ligado) declinam, com meia-vida de ≥ 24 h. Mais de 90% da platina no sangue está ligada de modo covalente às proteínas plasmáticas. A fração não ligada, composta predominantemente do fármaco original, diminui em poucos minutos. São encontradas altas concentrações de cisplatina nos tecidos do rim, fígado, intestino e testículos; todavia, ocorre pouca penetração do fármaco no SNC. Apenas uma pequena parte do fármaco é excretada pelos rins durante as primeiras 6 h; em 24 h, são excretados até 25%, e, em cinco dias, até 43% da dose administrada é recuperada na urina, principalmente na forma ligada de modo covalente a proteínas e peptídeos. A excreção biliar ou intestinal da cisplatina é mínima.

Usos terapêuticos. A cisplatina é administrada apenas por via intravenosa. A dose habitual é de 20 mg/m²/dia, durante cinco dias de 20-30 mg/semana, durante 3-4 semanas ou de 100 mg/m², 1 vez a cada quatro semanas. *Para evitar a toxicidade renal, é importante estabelecer uma diurese de cloreto pela infusão de 1-2 L de soro fisiológico antes do tratamento.* A seguir, a quantidade apropriada de cisplatina é diluída em uma solução contendo glicose, soro fisiológico e manitol e administrada por via intravenosa durante 4-6 h. Como o alumínio reage com a cisplatina e a inativa, o fármaco não deve entrar em contato com agulhas ou outro equipamento de infusão que contenham alumínio durante sua preparação ou administração.

A cisplatina, em combinação com a bleomicina, etopósido, ifosfamida ou vimblastina, cura 90% dos pacientes com câncer testicular. Quando utilizadas com o paclitaxel, a cisplatina ou a carboplatina induzem uma resposta completa na maioria das pacientes com carcinoma de ovário. A cisplatina produz respostas em

pacientes portadores de cânceres de bexiga, cabeça e pescoço, colo do útero e endométrio, em todas as formas de carcinoma de pulmão, carcinomas anal e retal e neoplasias da infância. É interessante assinalar que o fármaco também sensibiliza as células à radioterapia e aumenta o controle de tumores de pulmão, esôfago, cabeça e pescoço localmente avançados, quando administrado com irradiação.

Toxicidades clínicas. A nefrotoxicidade induzida pela cisplatina foi, em grande parte, abolida através de tratamento prévio adequado com hidratação e diurese de cloreto. A amifostina é um agente citoprotetor de tiofosfato, que reduz a toxicidade renal associada à administração repetida de cisplatina, embora não seja comumente utilizada. A ototoxicidade causada pela cisplatina não é afetada pela diurese e manifesta-se por zumbido e perda da audição de alta frequência. A ototoxicidade pode ser unilateral ou bilateral, tende a ser mais frequente e grave com doses repetidas e pode ser mais pronunciada em crianças. Em quase todos os pacientes, ocorrem náuseas e vômitos pronunciados, que habitualmente podem ser controlados com antagonistas da 5-HT₃, antagonistas do receptor NK1 e corticosteroides em altas doses (ver Capítulo 46).

Em doses mais altas, ou após múltiplos ciclos de tratamento, a cisplatina provoca neuropatia sensorial e motora periférica progressiva, que pode agravar-se após a suspensão do fármaco e que também pode ser agravada pelo tratamento simultâneo ou subsequente com taxanos ou outros agentes neurotóxicos. A cisplatina provoca mielossupressão leve a moderada, com leucopenia e trombocitopenia transitórias. A anemia pode tornar-se proeminente após múltiplos ciclos de tratamento. Os distúrbios eletrolíticos são comuns, incluindo hipomagnesemia, hipocalcemia, hipopotasemia e hipofosfatemia. A hipocalcemia e a hipomagnesemia secundárias à lesão tubular e perda renal de eletrólitos podem produzir tetania se não forem tratadas. Recomenda-se a determinação rotineira das concentrações plasmáticas de Mg²⁺. A hiperuricemia, a anemia hemolítica e as anormalidades cardíacas constituem efeitos colaterais raros. Poucos minutos após a administração de cisplatina, podem ocorrer reações de tipo anafilático, caracterizadas por edema facial, broncoconstrição, taquicardia e hipotensão, que devem ser tratadas mediante injeção intravenosa de epinefrina e com corticosteroides ou anti-histamínicos. A exemplo de outros fármacos que formam complexos de adição com o DNA, a cisplatina tem sido associada ao desenvolvimento de LMA, habitualmente ≥ 4 anos após o tratamento.

Carboplatina

Os mecanismos de ação e resistência e o espectro de atividade clínica da carboplatina (CBDCA, JM-8) assemelham-se aos da cisplatina (ver “Cisplatina”). Entretanto, os dois fármacos diferem significativamente nas suas propriedades químicas, farmacocinéticas e toxicológicas.

Como a carboplatina é muito menos reativa do que a cisplatina, a maior parte do fármaco no plasma permanece em sua forma original, não ligada às proteínas. O fármaco é eliminado, em sua maior parte, por excreção renal, com meia-vida plasmática de ~ 2 h. Uma pequena fração da platina liga-se de modo irreversível às proteínas plasmáticas e desaparece lentamente, com meia-vida de ≥ 5 dias.

A carboplatina é relativamente bem tolerada, causando menos náuseas, neurotoxicidade, ototoxicidade e nefrotoxicidade do que a cisplatina. Na verdade, a toxicidade que limita a dose de carboplatina é a mielossupressão, principalmente a trombocitopenia. Tem mais tendência a causar reação de hipersensibilidade; em pacientes com reação leve, a pré-medicação, as doses graduadas do fármaco e a infusão mais prolongada levam à dessensibilização.

A carboplatina e a cisplatina são igualmente efetivas no tratamento do câncer ovariano não totalmente extirpado, câncer de

pulmão de células não pequenas e câncer de pulmão de células pequenas em estágio avançado; todavia, a carboplatina pode ser menos efetiva do que a cisplatina nos cânceres de células germinativas, de cabeça e pescoço, e de esôfago (Go e Adjei, 1999). A carboplatina constitui uma alternativa efetiva para tumores responsivos em pacientes incapazes de tolerar a cisplatina, devido ao comprometimento da função renal, náuseas refratárias, comprometimento auditivo significativo ou neuropatia; entretanto, é preciso ajustar as doses para a função renal. Além disso, a carboplatina pode ser utilizada na terapia em altas doses com resgate de células tronco da medula óssea ou periféricas. A dose de carboplatina deve ser ajustada proporcionalmente à redução da depuração da creatinina (CrCl) em pacientes com CrCl < 60 mL/min. A fórmula seguinte é útil para o cálculo da dose:

$$\text{Dose (mg)} = \text{ASC} \times (\text{TFG} + 25)$$

onde a ASC-alvo (área sob a curva de concentração plasmática-tempo) é de ~ 5-7 min/mg/mL para uma toxicidade aceitável em pacientes tratados com carboplatina como único agente (TFG = taxa de filtração glomerular).

A carboplatina é administrada na forma de infusão intravenosa durante pelo menos 15 min, utilizando a fórmula já mencionada para o cálculo da dose, sendo administrada uma vez a cada 21-28 dias.

Oxaliplatina

Absorção, destino e excreção. A exemplo da cisplatina, a oxaliplatina apresenta uma meia-vida plasmática muito curta, provavelmente em consequência de sua rápida captação pelos tecidos e de sua reatividade. As concentrações plasmáticas máximas variam de 1-1,5 µg de platina/mL para pacientes que recebem 80-130mg/m² por via intravenosa; em seguida, essas concentrações declinam, com meia-vida inicial de 0,28 hora. Embora o componente ultrafiltrável apresente uma depuração plasmática terminal lenta, a maior parte da espécie de platina de baixo peso molecular representa produtos de degradação inativos. Esses metabólitos sofrem excreção renal em uma taxa que depende da CrCl. Não há necessidade de ajuste da dose para pacientes com CrCl ≥ 20 mL/min; a diminuição da função renal não afeta a rápida inativação química do fármaco na circulação sistêmica e nos tecidos (Takimoto e cols., 2007). Não há necessidade de ajuste da dose na presença de disfunção hepática (Synold e cols., 2007).

Usos terapêuticos. A oxaliplatina exibe uma faixa de atividade antitumoral (cânceres colorretal e gástrico) que difere daquela de outros agentes de platina. A eficiência da oxaliplatina no câncer colorretal deve-se, talvez, a seus efeitos independentes de MMR e HMG (ver “Mecanismo de ação” em “Complexos de Coordenação da Platina”). Além disso, suprime a expressão da timidilato sintase (TS), a enzima alvo da ação da 5-fluorouracila (5-FU), o que pode promover um sinergismo desses dois fármacos (Fischel e cols., 2002). Em combinação com a 5-FU, foi aprovada para o tratamento de pacientes com câncer colorretal.

Toxicidade clínica. A neuropatia periférica constitui a toxicidade que limita a dose de oxaliplatina. Com frequência, uma forma aguda é desencadeada pela exposição a líquidos frios e manifesta-se na forma de parestesias e/ou disestesias nos membros superiores e inferiores, na boca e na garganta. Pode ser causada pela rápida liberação de oxalato, com depleção de cálcio e de magnésio, e responde à infusão desses eletrólitos. Um segundo tipo de neuropatia periférica está mais estreitamente relacionado com a dose cumulativa e exibe características semelhantes à neuropatia induzida por cisplatina; 75% dos pacientes que recebem uma dose cumulativa de 1.560 mg/m²

apresentam alguma neurotoxicidade sensorial progressiva, com disestesias, ataxia e dormência das extremidades. A toxicidade hematológica é leve a moderada, exceto pelas citopenias raras e imunologicamente mediadas, e as náuseas são bem controladas com antagonistas do receptor 5-HT₃. À semelhança de outros análogos da platina, a oxaliplatina causa leucemia e fibrose pulmonar vários meses a anos após a sua administração. A oxaliplatina pode causar uma resposta alérgica aguda, com urticária, hipotensão e broncoconstrição.

II. Antimetabólitos

ANÁLOGOS DO ÁCIDO FÓLICO

O ácido fólico é um fator nutricional essencial, que é convertido, por redução enzimática, em uma série de cofatores de tetraidrofolato (FH₄), que fornecem grupos metila para a síntese de precursores do DNA (timidilato e purinas) e RNA (purinas). A interferência no metabolismo do FH₄ reduz a capacidade celular de transferência de um carbono e a necessidade das reações de metilação na síntese de ribonucleotídeos de purina e monofosfato de timidina (TMP), inibindo, assim, a replicação do DNA.

História. A quimioterapia com antifolatos ocupa um lugar especial na história do tratamento do câncer: essa classe de fármacos produziu as primeiras remissões notáveis, ainda que temporárias, na leucemia

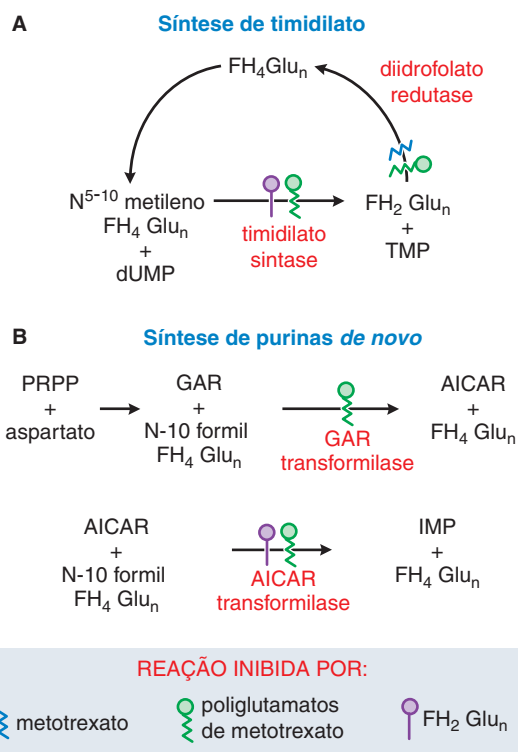


Figura 61-5 Locais de ação do metotrexato e seus poliglutamatos. AICAR, aminoimidazol carboxamida; TMP, monofosfato de timidina; dUMP, monofosfato de desoxiuridina; FH₂Glu_n, diidrofolato poliglutamato; FH₄Glu_n, tetraidrofolato poliglutamato; GAR, glicinamida ribonucleotídeo; IMP, monofosfato de inosina; PRPP, 5-fosforribosil-1-pirofosfato.

(Farber e cols., 1948) e a primeira cura de um tumor sólido, o coriocarcinoma (Berlin e cols., 1963). O interesse pelos antagonistas do folato aumentou ainda mais com o desenvolvimento da terapia de combinação curativa para a leucemia linfoide aguda infantil; nessa forma de terapia, o metotrexato desempenhou um papel crítico tanto no tratamento sistêmico quanto na terapia intratecal. A introdução de esquemas de altas doses com “resgate” da toxicidade do hospedeiro pelo folato reduzido, a leucovorina (ácido folínico, fator citrovorum, 5-formil tetraidrofolato, N⁵-formil FH₄), estendeu ainda mais a eficiência desse fármaco para o tratamento de linfomas tanto sistêmicos quanto do SNC, sarcoma osteogênico e leucemias. Mais recentemente, o pemetrexede, um análogo que difere do metotrexato nas suas propriedades de transporte e locais de ação, demonstrou ser útil no tratamento do mesotelioma e do câncer de pulmão.

O reconhecimento de que o metotrexato, um inibidor da diidrofolato redutase (DHFR), também inibe diretamente as enzimas dependentes de folato da síntese *de novo* de purinas e timidilato levou ao desenvolvimento de análogos de antifolatos, que são especificamente dirigidos contra essas outras enzimas dependentes de folato (Figura 61-5). A realização de modificações sintéticas na molécula básica de folato resultou em novos inibidores (substituição dos nitrogênios N5 e/ou N8 do anel pteridina e do nitrogênio N10 da ponte entre a pteridina e os anéis de benzoato do folato, bem como várias substituições de cadeias laterais). Esses novos agentes possuem maior capacidade de transporte no interior das células tumorais (pralatrexato) e exercem seu efeito inibitório primário sobre a TS (raltitrexede), nas primeiras etapas da biossíntese de purinas (lometrexol) ou ambas (antifolatos de múltiplos alvos, pemetrexede) (Vogelzang e cols., 2003; O'Connor e cols., 2007).

Além de sua atividade antineoplásica, o metotrexato também tem sido utilizado com resultados benéficos na terapia da psoríase (ver Capítulo 65). Além disso, o metotrexato inibe as reações imunes celulares e é empregado para suprimir a doença de enxerto *versus* hospedeiro no transplante de medula óssea alogênica e transplante de órgãos, bem como no tratamento da dermatomiosite, da artrite reumatoide, da granulomatose de Wegener e da doença de Crohn (ver Capítulos 35 e 47).

Relação entre estrutura e atividade. O principal alvo do metotrexato é a enzima DHFR (Figura 61-5). A inibição da DHFR leva à depleção parcial dos cofatores do FH₄ (ácido 5-10 metilenotetraidrofolico e ácido N-10 formiltetraidrofolico), que são necessários para a síntese respectiva de timidilato e purinas. Além disso, o metotrexato, à semelhança de seus correspondentes fisiológicos (os folatos), sofre conversão em uma série de poliglutamatos (MTX-PG) nas células tanto normais quanto tumorais. Esses MTX-PG representam uma forma de armazenamento intracelular de folatos e de análogos do folato, que aumentam notavelmente a potência inibitória do análogo em sítios adicionais, incluindo a TS e duas enzimas iniciais na via de biossíntese das purinas (Figura 61-5). Por fim, os poliglutamatos de ácido diidrofolico que se acumulam nas células, em virtude da reação da DHFR bloqueada, também atuam como inibidores da TS e de outras enzimas (Figura 61-5) (Allegra e cols., 1987b).

Como o ácido fólico e muitos de seus análogos são polares, eles atravessam precariamente a barreira hematoencefálica e necessitam de mecanismos de transporte específicos para penetrar nas

células dos mamíferos. São encontrados três sistemas de transporte de folato para o interior das células dos mamíferos: 1) um receptor de folato, que possui alta afinidade pelo ácido fólico, porém capacidade muito reduzida de transportar o metotrexato e outros análogos; 2) o transportador de folato reduzido, a principal proteína de trânsito do metotrexato, raltitrexede, pemetrexede e a maioria dos análogos (Westerhof e cols., 1995); e 3) um transportador ativo em pH baixo. A importância do transporte na determinação da sensibilidade ao fármaco é ilustrada pelo achado de que o transportador de folato reduzido está altamente expresso no subtipo hiperdiploide de leucemia linfoblástica aguda, devido à presença de múltiplas cópias do cromossomo 21, onde o seu gene reside; essas células exibem extrema sensibilidade ao metotrexato (Pui e cols., 2004). Uma vez no interior da célula, a enzima folilpoliglutamato sintetase adiciona resíduos de glutamila adicionais à molécula. Foram identificados poliglutamatos de metotrexato intracelulares com até seis resíduos de glutamila. Como esses poliglutamatos superiores apresentam uma intensa carga e atravessam as membranas celulares de modo precário, se é que o fazem, a poliglutamação serve como mecanismo de aprisionamento e pode explicar a retenção prolongada do metotrexato no epitélio coriônico (onde atua como potente abortivo); em tumores derivados desse tecido, como células do coriocarcinoma; e em tecidos normais sujeitos a toxicidade farmacológica cumulativa, como o fígado. Os folatos poliglutamilados e análogos exibem afinidade consideravelmente maior do que a forma monoglutamato para as enzimas dependentes de folato, que são necessárias para a síntese de purinas e de timidilato, exibindo uma afinidade pelo menos igual pela DHFR.

Foram identificados novos antagonistas do folato, que são substratos mais adequados para o transportador de folato reduzido. Em um esforço de transportar o sistema obrigatório de transporte da membrana e facilitar a penetração através da barreira hematoencefálica, foram também sintetizados antagonistas do folato lipossolúveis. O trimetrexato, um análogo lipossolúvel que carece de um glutamato terminal, foi um dos primeiros a ser testado quanto à sua atividade clínica. O análogo possui atividade antitumoral modesta, principalmente em combinação com leucovorina como resgate. Todavia, mostra-se benéfico no tratamento da pneumonia por *P. jiroveci* (*Pneumocystis carinii*) (Allegra e cols., 1987a), no qual a leucovorina proporciona um resgate diferencial para o hospedeiro, mais não para o parasito.

O novo análogo de folato mais importante, o MTA ou pemetrexede (Figura 61-6), possui uma estrutura de pirrol-pirimidina. É avidamente transportado para o interior das células através do carreador de folato reduzido. É prontamente convertido em poliglutamatos, que inibem a TS e a glicina amida ribonucleotídeo transformilase, bem como a DHFR. Demonstrou ter atividade contra o câncer de ovário, o mesotelioma e os adenocarcinomas de células não pequenas do pulmão (Vogelzang e cols., 2003).

Os inibidores da DHFR diferem na sua potência relativa no bloqueio das enzimas de diferentes espécies. Foram identificados agentes que exercem pouco efeito sobre a enzima humana, mas que têm forte atividade contra infecções bacterianas e parasitárias (ver discussões da trimetoprima, Capítulo 52, e da pirimetamina, Capítulo 49). Em contrapartida, o metotrexato inibe efetivamente a DHFR em todas as espécies investigadas. Os estudos cristalográficos revelaram a base estrutural para a alta afinidade do metotrexato pela DHFR (Blakley e Sorrentino, 1998) e a especificidade de espécies dos vários inibidores da DHFR.

Mecanismo de ação. Para atuar como cofator em reações de transferência de um carbono, o folato precisa ser inicialmente reduzido pela DHFR a FH₄. Os fragmentos de um carbono são adicionados enzimaticamente ao FH₄ em

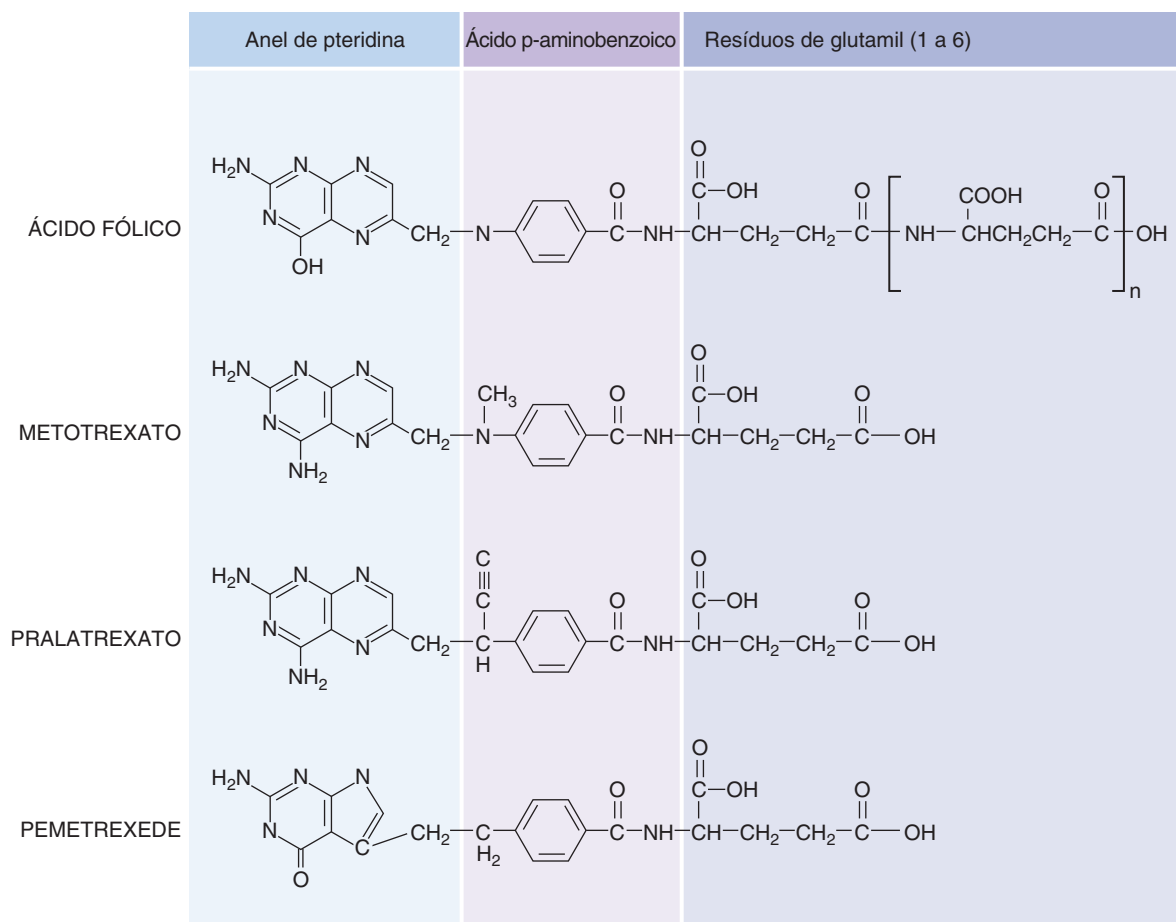


Figura 61-6 Estruturas do ácido fólico e antifolatos. O sombreado identifica as características estruturais comuns e as áreas de modificação.

diversas configurações e, em seguida, podem ser transferidos em reações de síntese específicas. Em um evento metabólico essencial catalisado pela TS (Figura 61-5), o monofosfato de desoxiuridina (dUMP) é convertido em monofosfato de timidina (TMP), um componente essencial do DNA. Nessa reação, um grupo de carbono é transferido para o dUMP a partir do 5,10-metileno FH₄, e o cofator de folato reduzido é oxidado a diidrofolato (FH₂). Para atuar novamente como cofator, o FH₂ precisa ser reduzido a FH₄ pela DHFR. Os inibidores, como o metotrexato, com alta afinidade pela DHFR ($K_i \sim 0,01-0,2$ nM), impedem a formação do FH₄, com consequente acúmulo do substrato inibitório tóxico, o poliglutamato de FH₂, anteriormente à reação bloqueada. A ausência de folatos reduzidos impede a ocorrência das reações de transferência de um carbono essenciais para a síntese *de novo* de nucleotídeos de purina e de timidilato e interrompe a síntese de DNA e de RNA. Os efeitos tóxicos do metotrexato podem ser interrompidos pela administração de leucovorina, uma coenzima do folato totalmente reduzida, cuja função consiste na repleção do reservatório intracelular de cofatores de FH₄.

A exemplo da maioria dos antimetabólitos, o metotrexato é apenas parcialmente seletivo para as células tumorais e mata rapidamente as células normais em divisão, como as do epitélio intestinal e da medula óssea.

Os antagonistas do folato matam as células durante a fase S do ciclo celular e são mais efetivos quando as células estão em rápida proliferação.

O pemetrexede e seus poliglutamatos possuem um espectro ligeiramente diferente de ações bioquímicas. À semelhança do metotrexato, o pemetrexede inibe a DHFR; entretanto, como poliglutamato, ele inibe ainda mais poderosamente a glicinamida ribonucleotídeo formiltransferase (GART) e a timidilato sintase (TS). Ao contrário do metotrexato, provoca pouca alteração no reservatório de folatos reduzidos, indicando o predomínio dos locais distais de inibição (TS e GART). Seu padrão de depleção de desoxinucleotídeos, quando estudado em linhagens celulares, também difere do metotrexato, visto que ele causa uma maior queda do trifosfato de timidina (TTP) do que outros trifosfatos (Chen e cols., 1998). À semelhança do metotrexato, o pemetrexede induz a p53 e a parada do ciclo celular, porém esse efeito não parece depender da indução distal da p21. O pralatrexato foi aprovado para o tratamento do linfoma de células T cutâneo (O'Connor e cols., 2007).

Mecanismos de resistência aos antifolatos. Na quimioterapia experimental e na quimioterapia clínica, a resistência adquirida ao metotrexato afeta cada etapa conhecida de sua ação, incluindo:

- Comprometimento do transporte de metotrexato no interior das células

- Produção de formas alteradas de DHFR, que exibem afinidade diminuída pelo inibidor
- Aumento das concentrações de DHFR intracelular por amplificação gênica ou alteração da regulação gênica
- Capacidade diminuída de sintetizar poliglutamatos de metotrexato
- Expressão aumentada de um transportador de efluxo do fármaco da classe MRP (ver Capítulo 5)

Os níveis de DHFR nas células leucêmicas aumentam em 24 h após o tratamento de pacientes com metotrexato, o que provavelmente reflete a indução da síntese de nova enzima. A proteína DHFR não ligada pode ligar-se a seu próprio mensageiro e inibir a eficiência de tradução de sua própria síntese, enquanto o complexo DHFR-MTX é ineficaz no bloqueio da tradução da DHFR. Durante períodos mais prolongados de exposição ao fármaco, surgem populações de células tumorais que contêm níveis acentuadamente elevados de DHFR. Essas células contêm múltiplas cópias do gene da DHFR em cromossomos pequenos duplos mitoticamente instáveis (elementos extracromossômicos formados por amplificação dos genes da DHFR em resposta ao tratamento com metotrexato) ou em regiões cromossômicas integradas, estáveis e de coloração homogênea ou amplicons. Identificada a princípio como explicação para a resistência ao metotrexato (Schimke e cols., 1978), a amplificação gênica de uma proteína alvo foi, desde então, implicada na resistência a muitos agentes antitumorais, incluindo a 5-FU e a pentostatina (2'-desoxicoformicina) e tem sido observada em pacientes com câncer de pulmão (Curt e cols., 1985) e leucemia. O comprometimento do transporte e da poliglutamação foi implicado como mecanismo de resistência na leucemia infantil.

Para vencer a resistência, o metotrexato em altas doses pode permitir a entrada do fármaco em células com transporte deficiente e pode também possibilitar o acúmulo intracelular de metotrexato em concentrações que inativam níveis elevados da DHFR.

A compreensão da resistência ao pemetrexede permanece incompleta. Em várias linhagens celulares, a resistência a esse fármaco parece surgir em decorrência da perda do transporte de influxo, amplificação da TS, alterações nas vias de biossíntese das purinas ou perda da poliglutamação.

Absorção, destino e excreção. O metotrexato é prontamente absorvido pelo trato GI em doses < 25 mg/m²; entretanto, ocorrem absorções incompletas de doses maiores, que são rotineiramente administradas por via intravenosa. As concentrações máximas no plasma de 1-10 µM são obtidas após doses de 25-100 mg/m², e são alcançadas concentrações de 0,1-1 mM após infusões de altas doses de 1,5-20 g/m². Após administração intravenosa, o fármaco desaparece do plasma de maneira trifásica (Sonneveld e cols., 1986). A fase de distribuição rápida é seguida de uma segunda fase, que reflete a depuração renal (meia-vida de ~ 2-3 h). A terceira fase apresenta uma meia-vida de ~ 8-10 h. Essa fase terminal de desaparecimento, quando indevidamente prolongada pela presença de insuficiência renal, pode ser responsável por efeitos tóxicos importantes do fármaco sobre a medula óssea, o epitélio GI e a pele. A distribuição do metotrexato nos espaços corporais, como a cavidade pleural ou peritoneal, ocorre lentamente. Todavia, se houver expansão desses espaços (p. ex., por ascite ou por derrame pleural), eles podem atuar como local de armazenamento e liberação lenta do fármaco, com consequente elevação prolongada das concentrações plasmáticas e toxicidade mais grave da medula óssea.

Cerca de 50% do metotrexato está ligado às proteínas plasmáticas e pode ser deslocado da albumina plasmática por diversos fármacos, incluindo sulfonamidas, salicilatos, tetraciclina, cloranfenicol

e fenitoína; é preciso ter cautela se esses fármacos forem administrados concomitantemente. Até 90% de uma dose administrada são excretados de modo inalterado na urina em 48 h, principalmente nas primeiras 8-12 h. O metabolismo do metotrexato nos seres humanos é habitualmente mínimo. Entretanto, após a administração de altas doses, os metabólitos são prontamente detectáveis, incluindo o 7-hidroximetotrexato, que é potencialmente nefrotóxico. A excreção renal de metotrexato ocorre por uma combinação de filtração glomerular e secreção tubular ativa. Por conseguinte, o uso concomitante de fármacos que reduzem o fluxo sanguíneo renal (p. ex., anti-inflamatórios não esteroides), que são nefrotóxicos (p. ex., cisplatina) ou que são ácidos orgânicos fracos (p. ex., ácido acetilsalicílico, piperacilina), pode retardar a excreção do fármaco e resultar em mielossupressão grave. É preciso ter cautela especial no tratamento de pacientes com insuficiência renal. Nesses pacientes, a dose deve ser ajustada proporcionalmente ao declínio da função renal, e deve-se evitar o uso de esquemas de altas doses.

O metotrexato é retido na forma de poliglutamatos durante longos períodos — por exemplo, durante várias semanas nos rins e durante vários meses no fígado.

É importante ressaltar que as concentrações de metotrexato no LCS correspondem a apenas 3% daquelas encontradas na circulação sistêmica no estado de equilíbrio dinâmico. Por conseguinte, as células neoplásicas no SNC provavelmente não são destruídas pelos esquemas posológicos convencionais. Quando são administradas altas doses de metotrexato (> 1,5 g/m²; ver “Usos terapêuticos”), o fármaco alcança concentrações citotóxicas no SNC.

A farmacogenética pode influenciar a resposta aos antifolatos e sua toxicidade. A substituição C677T na metilenotetraidrofolato redutase diminui a atividade da enzima que gera metilenotetraidrofolato, o cofator da TS, com consequente aumento da toxicidade do metotrexato (Pullarkat e cols., 2001). A presença desse polimorfismo nas células leucêmicas confere maior sensibilidade ao metotrexato e também pode modular a toxicidade e o efeito terapêutico do pemetrexede, um inibidor predominante da TS. De forma semelhante, os polimorfismos na região promotora da TS governam a eficiência da tradução dessa mensagem e, ao governar os níveis intracelulares de TS, modulam a resposta e a toxicidade dos antifolatos (Pui e cols., 2004) e das fluoropirimidinas.

Usos terapêuticos. O metotrexato (ametofterina) tem sido utilizado no tratamento da psoríase incapacitante grave, em doses de 2,5 mg VO durante cinco dias, seguidos de um período de repouso de pelo menos dois dias, ou 10-25 mg IV, semanalmente. É também utilizado em baixas doses para induzir remissão na artrite reumatoide refratária (Hoffmeister, 1983). O conhecimento da farmacologia, do potencial tóxico e das interações medicamentosas associadas ao metotrexato constitui um pré-requisito para seu uso nas doenças não neoplásicas.

O metotrexato é um fármaco essencial no tratamento da leucemia linfoblástica aguda (LLA) em crianças. O metotrexato em altas doses possui grande valor na indução de remissões e consolidação, bem como na manutenção das remissões nessa doença altamente curável. Uma infusão de doses relativamente grandes de metotrexato 6-24 h pode ser utilizada a cada 2-4 semanas (≥ 1-7,5 g/m²), porém apenas quando a infusão de metotrexato é seguida, em 24 h, de resgate com leucovorina. Esses esquemas produzem concentrações citotóxicas do fármaco no LCS e protegem contra a meningite leucêmica. Para a terapia de manutenção, o metotrexato é administrado semanalmente, em doses de 20 mg/m² por via oral. O resultado do tratamento em crianças correlaciona-se inversamente com a taxa de depuração do fármaco. Durante a infusão de metotrexato, os níveis elevados em estado de equilíbrio dinâmico estão associados a uma menor taxa de recidiva da leucemia (Pui e cols., 2004).

O metotrexato possui valor limitado em adultos com LMA, exceto para o tratamento e a prevenção da meningite leucêmica. A administração intratecal de metotrexato tem sido empregada no tratamento ou na profilaxia da leucemia ou do linfoma meníngeos, bem como para o tratamento da carcinomatose meníngea. Essa via de administração proporciona altas concentrações do fármaco no LCS e mostra-se também efetiva em pacientes cuja doença sistêmica tornou-se resistente ao metotrexato. A dose intratecal recomendada para todos os pacientes com > 3 anos de idade é de 12 mg (Bleyer, 1978). A dose é repetida a cada quatro dias, até não haver mais nenhuma célula maligna evidente no LCS. A leucovorina pode ser administrada para contrabalançar a toxicidade potencial do metotrexato que escapa na circulação sistêmica, embora isso geralmente não seja necessário. Como o metotrexato administrado no espaço lombar distribui-se precariamente nas convexidades cerebrais, o fármaco pode ser administrado através de um reservatório de Ommaya intraventricular no tratamento da doença intratecal ativa. O metotrexato tem valor estabelecido no tratamento do coriocarcinoma e tumores trofoblásticos relacionados em mulheres; obtêm-se cura em ~ 75% dos casos avançados tratados de modo sequencial com metotrexato e dactinomicina e em > 90% dos casos quando se estabelece um diagnóstico precoce. No tratamento do coriocarcinoma, administra-se 1 mg/kg de metotrexato por via intramuscular, em dias alternados, até quatro doses, alternando com leucovorina (0,1 mg/kg em dias alternados). Os ciclos são repetidos a intervalos de três semanas, se a toxicidade permitir, e os títulos urinários de gonadotropina coriônica β -humana são utilizados como guia para a persistência da doença.

São também observados efeitos benéficos na terapia de combinação para o linfoma de Burkitt e outros linfomas não Hodgkin. O metotrexato é um componente de esquemas para tratamento de carcinomas de mama, cabeça e pescoço, ovário e bexiga. O metotrexato em altas doses com leucovorina como resgate (HDM-L) constitui um agente-padrão para a terapia adjuvante do osteossarcoma e produz uma elevada taxa de resposta completa nos linfomas do SNC. A administração de HDM-L tem um potencial de toxicidade renal, provavelmente relacionada com a precipitação do fármaco, um ácido fraco, no líquido tubular ácido. Por conseguinte, a hidratação vigorosa e a alcalinização do pH urinário são necessárias antes da administração do fármaco. O HDM-L só deve ser administrado por médicos experientes, que estão familiarizados com os esquemas de hidratação e que têm acesso a laboratórios que monitoram as concentrações plasmáticas de metotrexato. Se os valores do metotrexato determinados em 48 h após a administração do fármaco forem de 1 μ M ou mais, devem-se administrar doses mais altas (100 mg/m²) de leucovorina até que a concentração plasmática de metotrexato sofra uma queda para < 50 nM (Stoller e cols., 1977). Com hidratação e alcalinização urinária apropriadas em pacientes com função renal normal, a incidência de nefrotoxicidade após a administração de HDM-L é menor que 2%. Nos pacientes que se tornam oligúricos, a hemodiálise intermitente é ineficaz na redução dos níveis de metotrexato. A hemodiálise de fluxo contínuo pode eliminar o metotrexato em ~ 50% da taxa de depuração em pacientes com função renal intacta (Wall e cols., 1996). Alternativamente, pode-se obter uma enzima de clivagem do metotrexato, a carboxipeptidase G2, no *Cancer Therapy Evaluation Program*, no *National Cancer Institute*. Quando administrada por via intravenosa, essa enzima depura rapidamente o fármaco (DeAngelis e cols., 1996). As concentrações plasmáticas de metotrexato caem em $\geq$ 99% em 5-15 min após a administração da enzima, com rebote insignificante. A carboxipeptidase G2 administrada de modo sistêmico tem pouco efeito sobre os níveis de metotrexato no LCS.

Toxicidades clínicas. Conforme assinalado anteriormente, as principais toxicidades dos antifolatos afetam a medula óssea e o epitélio intestinal e são corrigidas em 10-14 dias.

Os pacientes com mielossupressão podem correr risco de hemorragia espontânea ou infecção potencialmente fatal, podendo exigir a transfusão profilática de plaquetas e a administração de antibióticos de amplo espectro se o indivíduo estiver febril. Em geral, os efeitos colaterais desaparecem completamente em duas semanas; entretanto, pode ocorrer mielossupressão prolongada em pacientes com comprometimento da função renal, que apresentam excreção tardia do fármaco. A dose de metotrexato (e, provavelmente, de pemetrexede) deve ser reduzida proporcionalmente a qualquer redução da CrCl.

Outros efeitos tóxicos do metotrexato incluem alopecia, dermatite, pneumonite intersticial alérgica, nefrotoxicidade (após terapia com altas doses), ovogênese ou espermatogênese deficientes, aborto e teratogênese. O metotrexato em baixas doses pode resultar em cirrose após tratamento contínuo a longo prazo, como aquele ministrado a pacientes com psoríase. Com frequência, a administração intratecal de metotrexato causa meningismo e resposta inflamatória no LCS. Raramente, podem ocorrer convulsões, coma e morte. A leucovorina não reverte a neurotoxicidade.

A toxicidade de importância particular na administração crônica de metotrexato a pacientes com psoríase ou artrite reumatoide consiste em fibrose hepática e cirrose. A fibrose porta hepática aumentada é detectada com mais frequência do que nos pacientes de controle depois de $\geq$ 6 meses de tratamento da psoríase com metotrexato oral contínuo. Sua presença exige a interrupção do metotrexato. A administração de altas doses provoca regularmente uma elevação aguda das transaminases hepáticas, porém essas alterações desaparecem rapidamente e não estão associadas a lesão hepática permanente.

Os antagonistas do ácido fólico são tóxicos para embriões em desenvolvimento. O metotrexato é altamente efetivo quando utilizado com o análogo das prostaglandinas, o misoprostol, na indução de aborto no primeiro trimestre de gravidez (Hausknecht, 1995).

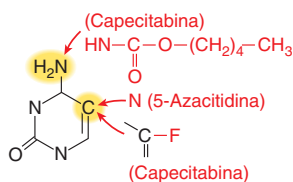
A toxicidade do pemetrexede assemelha-se àquela do metotrexato, com a característica adicional de exantema eritematoso e pruriginoso proeminente em 40% dos pacientes. A dexametasona, na dose de 4 mg 2 vezes/dia, nos dias -1, 0 e +1, diminui acentuadamente essa toxicidade. A mielossupressão imprevisivelmente grave que ocorre com o uso do pemetrexede, observada particularmente em pacientes com homocistinemia pré-existente e refletindo possivelmente uma deficiência de folato, é eliminada, em grande parte, pela administração concomitante de baixas doses de ácido fólico, 350-1.000 mg/dia, iniciando 1-2 semanas antes do pemetrexede e prosseguindo enquanto o fármaco for administrado. Os pacientes devem receber vitamina B₁₂ intramuscular (1 mg) com a primeira dose de pemetrexede para corrigir uma possível deficiência desta vitamina. Essas pequenas doses de folato e de vitamina B₁₂ não comprometem o efeito terapêutico.

ANÁLOGOS DAS PIRIMIDINAS

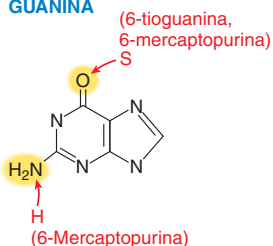
Os antimetabólitos como classe abrangem um grupo diverso de fármacos que inibem a função do RNA e do DNA. As fluoropirimidinas e certos análogos das urinas (6-mercaptopurina e 6-tioguanina) inibem a síntese de precursores essenciais do DNA. Outros, como os análogos nucleosídeos da citidina e da adenosina, incorporam-se no DNA e bloqueiam seu alongamento e sua

Modificação da base

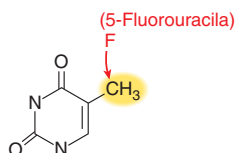
CITOSINA



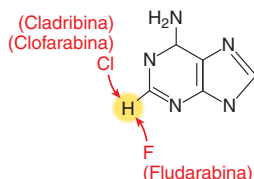
GUANINA



TIMINA



ADENINA



Modificação da Desoxirribose

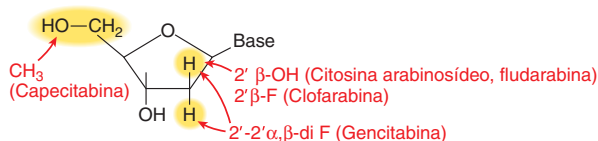


Figura 61-7 Modificação estrutural da base e análogos desoxirribonucleosídeos. As elipses em amarelo indicam os locais modificados para criar antimetabólitos. As substituições específicas estão indicadas em vermelho para cada fármaco. Ocorrem modificações nos sistemas de anéis das bases, nos grupos laterais amino ou hidroxila e no açúcar desoxirribose encontrado nos desoxirribonucleosídeos.

função. Outros efeitos inibitórios desses análogos podem contribuir para a sua citotoxicidade e até mesmo para a sua capacidade de induzir a diferenciação.

Para compreender o papel desses fármacos, é conveniente rever a nomenclatura das bases do DNA e seus intermediários metabólicos. O DNA é formado de quatro bases, ilustradas na Figura 61-7: duas pirimidinas, a timina e a citosina, e duas purinas, a guanina e a adenina. Algumas bases (guanina) são encontradas nas células de mamíferos como bases livres, enquanto outras (as pirimidinas) estão presentes em sua forma ativa apenas como nucleosídeos (uma base fixada a uma ribose ou a uma desoxirribose). Em seguida, essas formas precursoras são convertidas em trifosfato de nucleosídeo (base, açúcar e 5'-fosfato, também conhecido como nucleotídeo). As células de mamíferos carecem da capacidade de utilizar a citosina, a timina e a adenina como bases, e, dessa maneira, essas bases são encontradas na corrente sanguínea como nucleosídeos e nas células, como nucleosídeos ou nucleotídeos. Os vários trifosfatos de purinas e pirimidinas formam o reservatório intracelular de precursores tanto do RNA (com açúcares de ribose) quanto do DNA (com açúcares de desoxirribose). A composição do RNA também difere daquela do DNA, visto que o RNA possui uracila em lugar de timina como uma de suas bases.

As estratégias para inibir a síntese de DNA baseiam-se na capacidade de criar análogos desses precursores, capazes de entrar facilmente nas células tumorais e sofrer ativação por enzimas intracelulares. Por exemplo, o primeiro análogo das pirimidinas bem-sucedido, a 5-FU, é convertida em desoxinucleotídeo, o monofosfato

de fluorodesoxiuridina (FdUMP), que, por sua vez, bloqueia a enzima, a TS, necessária para a conversão fisiológica de dUMP em dTMP, um componente do DNA. Outros análogos incorporam-se no próprio DNA e, portanto, bloqueiam a sua função.

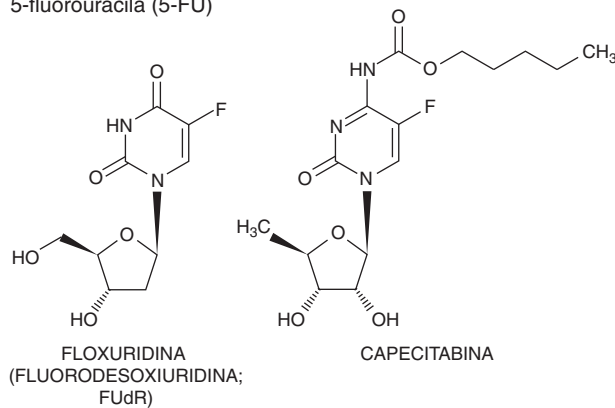
As células podem sintetizar bases de purinas e pirimidinas *de novo* e convertê-las em seus trifosfatos ativos (dNTP). A seguir, os dNTP atuam como substratos da DNA-polimerase e unem-se por meio de ligações de éster 3'-5'-fosfato, formando filamentos de DNA; a sua sequência de bases fornece o código para as sequências subsequentes de RNA e proteínas.

Como alternativa para a síntese de novas moléculas precursoras, as células podem recuperar bases livres ou seus desoxinucleosídeos (Figura 61-7) a partir da corrente sanguínea, constituindo, presumivelmente, os produtos de degradação do DNA. Certas bases, como a uracila, a guanina e seus análogos, podem ser captadas pelas células e convertidas, em seu interior, em (desoxi) nucleotídeos pela adição de grupos de desoxirribose e fosfato. Os análogos antitumorais dessas bases (5-FU, 6-tioguanina) podem ser formulados como bases substituídas simples. Outras bases, incluindo a citosina, a timina e a adenina, e seus análogos só podem ser utilizados como desoxinucleosídeos, que são prontamente transportados no interior das células e ativados a desoxinucleotídeos por cinases intracelulares. Assim, a citarabina (citosina arabinosídeo; Ara-C) a gencitabina, a 5-azacitidina e os análogos da adenosina (cladribina) são nucleosídeos facilmente captados pelas células, convertidos em nucleotídeos e incorporados no DNA (Figura 61-8).

O fosfato de fludarabina, um nucleotídeo, sofre rápida desfosforilação no plasma, liberando o nucleosídeo, que é rapidamente captado pelas células. Os análogos podem diferir das bases fisiológicas em uma variedade de maneiras: através de alteração no anel de purina ou de pirimidina; alteração do açúcar fixado à base, como no arabinosídeo, Ara-C; ou alteração da base e do açúcar, como no fosfato de fludarabina (Figura 61-7). Essas alterações produzem efeitos inibitórios sobre vias enzimáticas vitais e impedem a síntese de DNA.

Fluorouracila, capecitabina e floxuridina (fluorodesoxiuridina)

5-fluorouracila (5-FU)



Mecanismo de ação. A 5-FU exige sua conversão enzimática no nucleotídeo (ribosilação e fosforilação) para exercer sua atividade citotóxica (Figura 61-9). Existem diversas vias disponíveis para a formação do monofosfato de floxuridina (FUMP). A 5-FU pode ser convertida em fluoruridina pela uridina fosforilase e, a seguir, em FUMP pela uridinacinaase, ou pode reagir diretamente com o 5-fosforribosil-1-pirofosfato (PRPP), em uma reação catalisada pela orotato fosforribosil transferase, formando FUMP. Existem vias metabólicas adicionais para o FUMP. Na forma de trifosfato, o FUTP

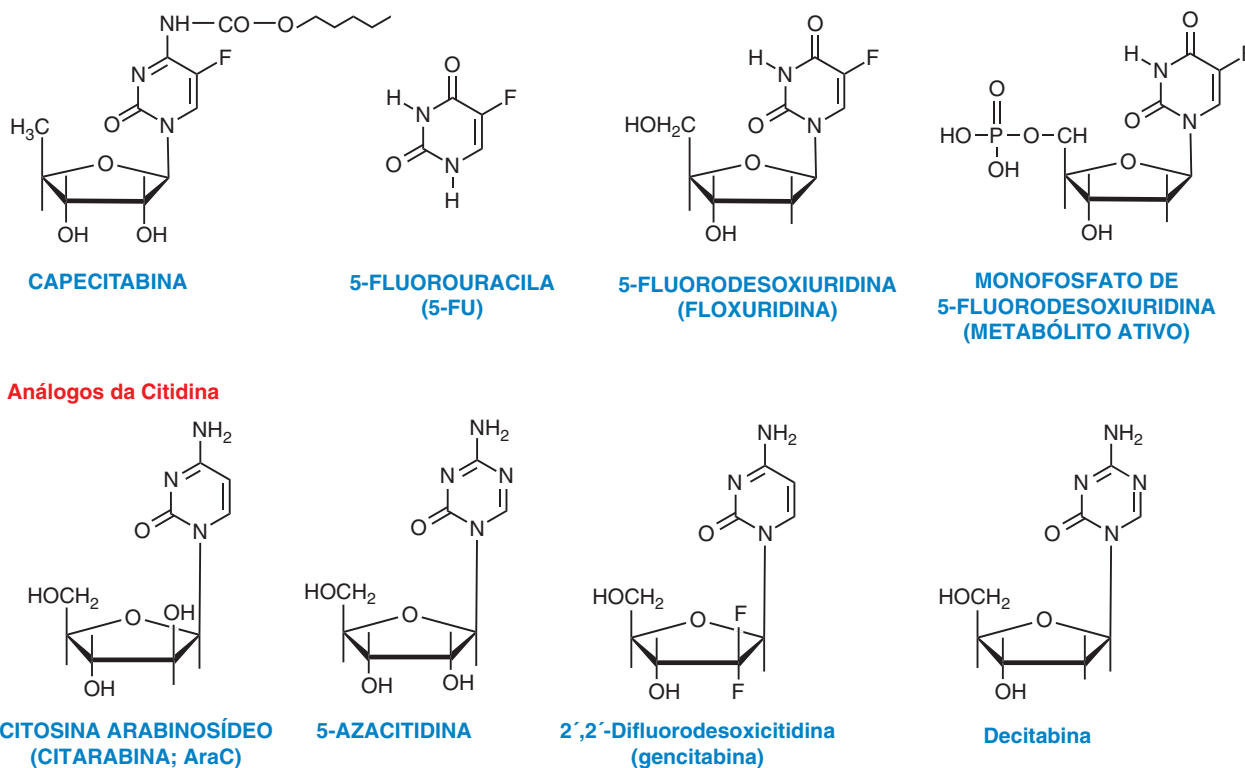


Figura 61-8 Estruturas dos análogos das pirimidinas disponíveis.

é incorporado no RNA. Em uma sequência alternativa de reações de suma importância para a atividade antineoplásica, sofre redução a FUDP pela ribonucleotídeo redutase (RNR) no nível de desoxinucleotídeo, com formação de FdUMP. A 5-FU também pode ser convertida pela timidina fosforilase no desoxirribosídeo, a fluorodesoxiuridina (FdR), e, a seguir, pela timidinacina em FdMP, um potente inibidor da síntese de timidilato. Essa complexa via metabólica para a geração de FdUMP pode ser transposta pela administração de floxuridina (fluorodesoxiuridina; FdR), que é convertida diretamente em FdUMP pela timidinacina. Raramente, a FdR é utilizada na prática clínica.

O FdUMP inibe a TS e bloqueia a síntese de TTP, um constituinte necessário do DNA (Figura 61-10). O cofator de folato, o

5,10-metilenotetraidrofolato, e o FdUMP formam um complexo ternário de ligação covalente com a TS. Esse complexo inibido assemelha-se ao estado de transição formado durante a conversão enzimática de dUMP em timidilato. O complexo fisiológico de TS-folato-dUMP progride para a síntese de timidilato através da transferência do grupo metileno e de dois átomos de hidrogênio do folato para o dUMP; todavia, essa reação é bloqueada no complexo inibido de TS-FdUMP-folato pela estabilidade da ligação de flúor-carbono no FdUMP; em consequência, ocorre inibição sustentada da enzima.

A 5-FU é incorporada tanto ao RNA quanto ao DNA. Em células tratadas com 5-FU, tanto o trifosfato de fluorodesoxiuridina (FdUTP) quanto o trifosfato de desoxiuridina (dUTP) (o substrato que se acumula antes da reação bloqueada da TS) incorporam-se

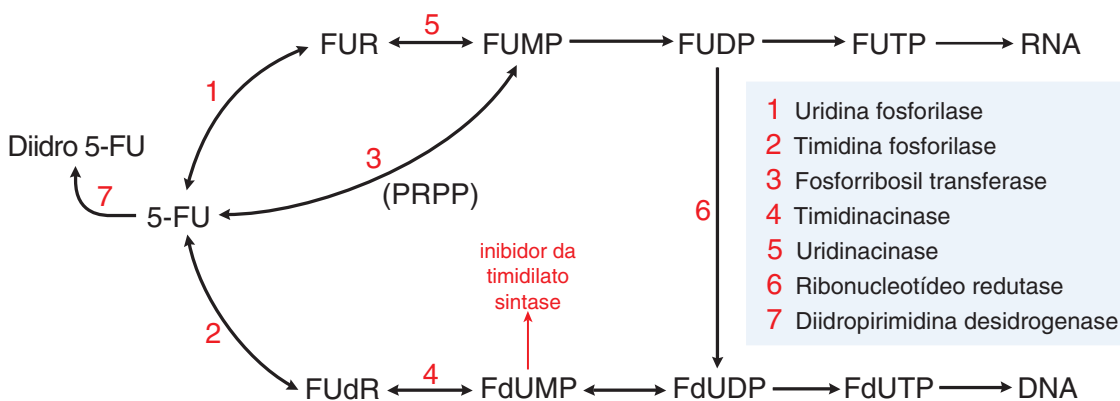


Figura 61-9 Vias de ativação da 5-fluorouracila (5-FU) e da 5-floxuridina (FUR). FUDP, difosfato de floxuridina; FUMP, monofosfato de floxuridina; FUTP, trifosfato de floxuridina; FdR, fluorodesoxiuridina; FdUDP, difosfato de fluorodesoxiuridina; FdUMP, monofosfato de fluorodesoxiuridina; FdUTP, trifosfato de fluorodesoxiuridina; PRPP, 5-fosforribosil-1-pirofosfato.

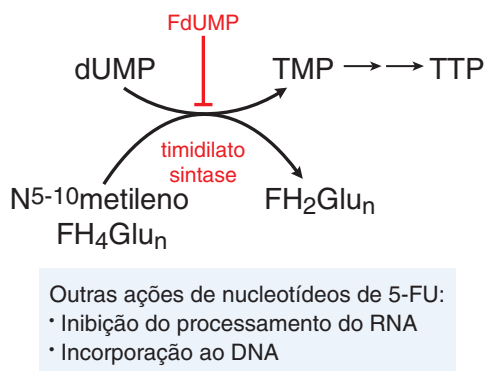


Figura 61-10 Local de ação do 5-fluoro-2'-desoxiuridina-5'-fosfato (5-FdUMP). 5-FU, 5-fluorouracila; dUMP, monofosfato de desoxiuridina; TMP, monofosfato de timidina; TTP, trifosfato de timidina; FdUMP, monofosfato de fluorodesoxiuridina; FH₂Glu_n, poliglutamato de diidrofolato; FH₄Glu_n, poliglutamato de tetraidrofolato.

ao DNA, em lugar do TTP que sofreu depleção fisiológica. O significado da incorporação do FdUTP e do dUTP no DNA ainda não foi esclarecido. Presumivelmente, a incorporação de desoxiuridilato e/ou de fluorodesoxiuridilato ao DNA desencadeia o processo de excisão-reparo. Esse processo pode resultar em quebra dos filamentos de DNA, visto que o reparo do DNA necessita de TTP; entretanto, esse substrato está ausente em consequência da inibição da TS. A incorporação da 5-FU ao RNA também provoca toxicidade, em consequência dos principais efeitos observados sobre o processamento e as funções do RNA.

A resistência aos efeitos tóxicos da 5-FU e da FdUR foi atribuída a uma perda ou diminuição da atividade das enzimas necessárias para a ativação da 5-FU, amplificação da TS (Washtien, 1982), mutação da TS em uma forma que não é inibida pelo FdUMP (Barbour e cols., 1990) e altos níveis das enzimas de degradação, a diidrorouracila desidrogenase e a timidina fosforilase (Van Triest e cols., 2000). Os níveis de TS são primorosamente controlados por um mecanismo de retroalimentação autorregulador, no qual a enzima não ligada interage com a eficiência de tradução de seu próprio mRNA, inibindo-a, o que proporciona a rápida modulação da TS necessária para a divisão celular. Quando a TS está ligada ao FdUMP, a inibição da tradução é liberada, e observa-se uma elevação dos níveis de TS livre, restabelecendo a síntese de timidilato. Por conseguinte, a autorregulação da TS pode constituir um importante mecanismo pelo qual as células malignas tornam-se insensíveis aos efeitos da 5-FU (Chu e cols., 1991).

Algumas células malignas parecem ter concentrações insuficientes de 5,10-metilenotetraidrofolato e, por conseguinte, não são capazes de produzir níveis máximos do complexo ternário inibido com a TS. A adição de folato exógeno na forma de N⁵-formil FH₄ (leucovorina) aumenta a formação do complexo, bem como as respostas à 5-FU em estudos clínicos (Grogan e cols., 1993).

Além da leucovorina, vários outros agentes foram combinados com a 5-FU, na tentativa de aumentar a atividade citotóxica através de modulação bioquímica. O metotrexato, ao inibir a síntese de purinas e aumentar os reservatórios celulares de PRPP, aumenta a ativação e a atividade antitumoral da 5-FU, quando administrado antes da 5-FU, mas não depois. Nos estudos clínicos realizados, a combinação de cisplatina e 5-FU produziu respostas impressionantes em tumores das vias respiratórias e trato digestório superiores, porém a base molecular de sua interação ainda não está bem elucidada. A oxaliplatina, que ineficazmente regula a expressão da TS é comumente utilizada

com 5-FU e com leucovorina no tratamento do câncer colorretal metastático. Talvez a interação mais importante seja o aumento da irradiação pelas fluoropirimidinas, cuja base ainda não foi esclarecida. A 5-FU com irradiação simultânea leva à cura do câncer anal e melhora o controle tumoral local nos cânceres de cabeça e pescoço, colo do útero, reto, gastresofágico e pancreático.

Absorção, destino e excreção. A 5-FU é administrada por via parenteral, visto que a absorção após a ingestão oral do fármaco é imprevisível e incompleta. A degradação metabólica ocorre em muitos tecidos, particularmente no fígado. A 5-FU é inativada por redução do anel de pirimidina, em uma reação realizada pela diidropirimidina desidrogenase (DPD), que é encontrada no fígado, na mucosa intestinal, em células tumorais e em outros tecidos. A deficiência hereditária dessa enzima leva a um acentuado aumento da sensibilidade ao fármaco (Milano e cols., 1999). O indivíduo raro que carece totalmente dessa enzima pode sofrer grave toxicidade farmacológica após doses convencionais do fármaco. A deficiência de DPD pode ser detectada por ensaios enzimáticos ou moleculares, utilizando leucócitos periféricos, ou pela determinação da razão entre a 5-FU e o seu metabólito, a 5-fluoro-5,6-diidrouroacila no plasma.

A administração intravenosa de 5-FU produz concentrações plasmáticas máximas de 0,1-0,5 mM; a depuração plasmática é rápida (com meia-vida de 10-20 min). Apenas 5-10% de uma dose intravenosa única de 5-FU são excretados de forma intacta na urina. Embora o fígado contenha altas concentrações de DPD, a dose não precisa ser modificada em pacientes portadores de disfunção hepática, presumivelmente devido à degradação do fármaco em locais extra-hepáticos. Quando administrada em infusão intravenosa contínua durante 24-120 h, a 5-FU alcança concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio dinâmico na faixa de 0,5-0,8 μM. A 5-FU penetra no LCS em quantidades mínimas.

Usos terapêuticos

5-Fluorouracila. A 5-FU produz respostas parciais em 10-20% dos pacientes com carcinomas metastáticos do cólon, carcinomas do trato GI superior e carcinomas de mama, porém é raramente utilizada como monoterapia. A 5-FU em combinação com leucovorina e oxaliplatina ou irinotecana no contexto da terapia adjuvante está associada a uma vantagem em termos de sobrevida em pacientes com cânceres colorretais.

Para pacientes de risco médio, que se encontram em estado nutricional satisfatório, com função hematopoiética adequada, o esquema posológico semanal emprega 500-600 mg/m², com leucovorina, 1 vez por semana durante 6-8 semanas. Outros esquemas utilizam doses diárias de 500 mg/m² durante cinco dias, repetidas em ciclos mensais. Quando utilizadas com leucovorina, as doses diárias de 5-FU, durante cinco dias, precisam ser reduzidas para 375-425 mg/m², devido à ocorrência de mucosite e diarreia. A 5-FU está sendo cada vez mais utilizada em uma infusão 2 vezes por semana, em que uma dose de ataque é seguida de infusão contínua durante 48 h, um esquema que possui menos toxicidade global, bem como taxa de resposta superior e sobrevida livre de progressão para pacientes portadores de câncer de cólon metastático (De Gramont e cols., 1998).

Floxuridina (FdUR). A FdUR (fluorodesoxouridina) é utilizada principalmente por infusão contínua na artéria hepática para o tratamento do carcinoma metastático do

cólon ou após ressecção de metástases hepáticas (Kemeny e cols., 1999); a taxa de resposta a essa infusão é de 40-50%, ou o dobro daquela observada com a administração intravenosa.

A infusão arterial intra-hepática durante 14-21 dias causa toxicidade sistêmica mínima; entretanto, existe um risco significativo de esclerose biliar se essa via for utilizada para múltiplos ciclos de terapia. O tratamento deve ser interrompido com o aparecimento das primeiras manifestações de toxicidade (habitualmente estomatite ou diarreia), visto que os efeitos máximos de supressão da medula óssea e toxicidade intestinal só se tornam evidentes nos dias 7-14.

Capecitabina. A capecitabina, um pró-fármaco da 5-FU administrado por via oral, foi aprovada para o tratamento do 1) câncer de mama metastático em pacientes que não responderam a um esquema de paclitaxel e a um antibiótico antraciclina; 2) câncer de mama metastático, quando utilizada em combinação com docetaxel em pacientes que anteriormente receberam um esquema contendo antraciclina; e 3) câncer colorretal metastático.

A dose recomendada é de 2.500 mg/m²/dia, administrada em duas doses fracionadas com alimento durante duas semanas, seguida de um período de repouso de uma semana. A capecitabina é bem absorvida por via oral. É rapidamente desesterificada e desaminada, produzindo concentrações plasmáticas elevadas de um pró-fármaco inativo, a 5'-desoxifluorodesoxiuridina (5'-dFdU), que desaparece com uma meia-vida de ~ 1 hora. A conversão da 5'-dFdU em 5-FU pela timidina fosforilase ocorre nos tecidos hepáticos, tecidos periféricos e tumores. Os níveis de 5-FU são menores que 10% daqueles da 5'-dFdU, alcançando um nível máximo de 0,3 mg/L ou 1 µM em 2 h. A disfunção hepática retarda a conversão do composto original em 5'-dFdU e 5-FU, porém não há nenhum efeito consistente sobre a toxicidade (Twelves e cols., 1999).

Terapia de combinação. São observadas taxas mais altas de resposta quando a 5-FU ou a capecitabina são administradas em combinação com outros agentes (p. ex., com cisplatina no câncer de cabeça e pescoço, com oxaliplatina ou irinotecana no câncer de cólon).

A combinação de 5-FU e da oxaliplatina ou irinotecana tornou-se o tratamento-padrão de primeira linha para pacientes com câncer colorretal metastático, embora sejam relatados resultados equivalentes para a capecitabina e a oxaliplatina. O uso da 5-FU em esquemas de combinação melhorou a sobrevida no tratamento adjuvante do câncer de mama e, com oxaliplatina e leucovorina, no câncer colorretal. A 5-FU também é um potente sensibilizador da irradiação. Foram também relatados efeitos benéficos com a combinação da 5-FU com radioterapia como tratamento primário de cânceres localmente avançados de esôfago, estômago, pâncreas, colo do útero, ânus, cabeça e pescoço. A 5-FU produz resultados muito favoráveis no tratamento tópico das ceratoses pré-malignas da pele e de carcinomas basocelulares superficiais múltiplos.

Toxicidades clínicas. As manifestações clínicas da toxicidade produzida pela 5-FU e pela floxuridina são semelhantes. Os primeiros sintomas adversos durante um ciclo de terapia consistem em anorexia e náuseas, seguidos de estomatite e diarreia, que constituem sinais de alerta confiáveis, indicando a administração de uma dose suficiente. Ocorrem ulcerações da mucosa em todo o trato GI, podendo

resultar em diarreia fulminante, choque e morte, particularmente em pacientes com deficiência de DPD. Os principais efeitos tóxicos de esquemas com injeções intravenosas diretas resultam da ação mielossupressora da 5-FU. A leucopenia máxima é habitualmente observada entre 9 e 14 dias após a primeira injeção do fármaco. Além disso, podem ocorrer trombocitopenia e anemia. Pode-se verificar uma queda dos cabelos, que progride, ocasionalmente, para a alopecia total, podendo ocorrer alterações ungueais, dermatite, pigmentação aumentada e atrofia da pele. A síndrome de mão-pé, que constitui um efeito adverso particularmente proeminente da capecitabina, consiste em eritema, descamação, dor e sensibilidade das palmas das mãos e plantas dos pés ao toque. A dor torácica aguda com evidência de isquemia no eletrocardiograma pode resultar de vasospasmos das artérias coronárias durante ou pouco depois da infusão de 5-FU. Em geral, a mielossupressão, a mucosite e a diarreia ocorrem menos frequentemente com esquemas de infusão do que com esquemas que utilizam injeções intravenosas diretas, enquanto a síndrome de mão-pé é observada com mais frequência com o uso de esquemas de infusão do que com esquemas de injeções intravenosas diretas. O risco significativo de toxicidade das fluoropirimidinas ressalta a necessidade de uma supervisão muito cuidadosa por médicos familiarizados nas ações e possíveis riscos.

A capecitabina produz praticamente o mesmo espectro de toxicidades da 5-FU (diarreia, mielossupressão); todavia, a síndrome de mão-pé ocorre com mais frequência e pode exigir uma redução da dose ou a interrupção da terapia.

ANÁLOGOS DA CITIDINA

Citarabina (citosina arabinosídeo; Ara-C)

A citarabina (1-β-D-arabinofuranosilcitosina; Ara-C) é o antimetabólito mais importante empregado na terapia da LMA. Trata-se do único agente mais efetivo para indução de uma remissão nessa doença.

Mecanismo de ação. A Ara-C é um análogo da 2'-desoxicidina, com a 2'-hidroxila em uma posição *trans* à 3'-hidroxila do açúcar (Figura 61-7). A 2'-hidroxila dificulta a rotação da base pirimidina em torno da ligação nucleosídica e interfere no emparelhamento das bases. O fármaco penetra nas células através de um transportador de nucleosídeos e é convertido em sua forma ativa, o 5'-monofosfato ribonucleotídeo, pela desoxicidinaquinase (CdK), uma enzima que exibe expressão polimórfica entre pacientes, conforme descrito detalhadamente nos parágrafos seguintes.

A Ara-C penetra nas células por um processo mediado por carreador, que é compartilhado pelos nucleosídeos fisiológicos. Vários carreadores candidatos transportam os nucleosídeos dentro das células, porém o transportador hENT1 parece constituir o principal mediador do influxo de Ara-C. Em lactentes e adultos com LLA e translocação da leucemia de linhagem mista (LLM) t(4; 11), a Ara-C em altas doses mostra-se particularmente efetiva; nesses pacientes, o transportador de nucleosídeos, hENT1, está altamente expresso (Pui e cols., 2004), e sua expressão correlaciona-se com a sensibilidade à Ara-C. A mutação pontual em hENT1 confere resistência à Ara-C em uma linhagem de células leucêmicas (Cai e cols., 2008). Em concentrações extracelulares do fármaco > 10 µM (níveis que

podem ser obtidos com altas doses de Ara-C), o transportador de nucleosídeos não limita mais o acúmulo do fármaco, e o metabolismo intracelular a trifosfato passa a limitar a velocidade do processo.

A Ara-C deve ser “ativada” pela sua conversão no nucleotídeo 5'-monofosfato (Ara-CMP), uma reação catalisada pela CdK. Os polimorfismos da CdK podem influenciar a taxa de ativação em pacientes individuais (Lamba e cols., 2007). Em seguida, o Ara-CMP reage com desoxinucleotídeos cinases apropriados, formando os difosfato e trifosfato (Ara-CDP e Ara-CTP). O Ara-CTP compete com o substrato fisiológico, o 5'-trifosfato de desoxicitidina (dCTP), pela sua incorporação ao DNA por DNA-polimerases. O resíduo de Ara-CMP incorporado é um potente inibidor da DNA-polimerase, tanto na replicação quanto na síntese para reparo, e bloqueia o alongamento posterior da molécula de DNA nascente. O bloqueio do alongamento ativa cinases de ponto de controle (ATR e chk-1), que iniciam tentativas de remover o nucleotídeo agressor. Se não houver reparo das rupturas do DNA, ocorre apoptose. A citotoxicidade da Ara-C correlaciona-se com a Ara-C total incorporada ao DNA. Por conseguinte, a incorporação de cerca de cinco moléculas de Ara-C por 10^4 bases de DNA diminui a clonogenicidade celular em ~ 50% (Kufe e cols., 1984).

A exposição à Ara-C ativa um complexo sistema de sinais intracelulares secundários, que determinam se uma célula sobreviverá ou sofrerá apoptose; ativa o fator de transcrição AP-1 e estimula a formação de ceramida, um potente indutor da apoptose; provoca aumento do fator de resposta à lesão celular NF- κ B nas células leucêmicas e ativa cinases de ponto de controle. Além disso, o nível de expressão das proteínas antiapoptóticas BCL-2 e BCL-X_L exibe uma correlação inversa com a sensibilidade relativa à Ara-C (Ibrado e cols., 1996). Por conseguinte, a letalidade depende da complexa interação de múltiplos fatores, incluindo transporte, metabolismo intracelular e resposta celular à lesão do DNA.

A Ara-C em baixas concentrações induz a diferenciação terminal das células leucêmicas em cultura de tecido, um efeito acompanhado de diminuição da expressão do oncogene *c-myc*; a análise molecular de amostras de medula óssea de alguns pacientes leucêmicos em remissão após terapia com Ara-C revelou a persistência de marcadores leucêmicos, sugerindo que pode ter ocorrido diferenciação.

A inibição contínua da síntese de DNA por um tempo equivalente a pelo menos um ciclo celular ou 24 h é necessária para expor a maioria das células tumorais durante a fase S do ciclo ou a fase de síntese de DNA. O intervalo ideal entre as doses de Ara-C em injeção intravenosa é de ~ 8-12 h, um esquema que mantém as concentrações intracelulares de Ara-CTP em níveis inibitórios durante um ciclo de tratamento de vários dias. Os esquemas típicos de administração de Ara-C empregam injeções intravenosas diretas, a cada 12 h, ou infusão contínua durante 5-7 dias.

Os subtipos particulares de LMA beneficiam-se do tratamento com Ara-C em altas doses, incluindo t(8;21), inv(16), t(9;16) e del(16), que envolvem, todos eles, fatores de ligação do cerne que regulam a hematopoiese (Widemann e cols., 1997). Cerca de 20% dos pacientes portadores de LMA apresentam células leucêmicas com uma mutação *k-RAS*, e esses pacientes parecem obter maior benefício dos esquemas com Ara-C em altas doses do que os pacientes com *k-RAS* de tipo selvagem (Neubauer e cols., 2008).

Mecanismos de resistência à citarabina. A resposta à Ara-C é fortemente influenciada pelas atividades relativas das enzimas anabólicas e catabólicas que determinam a proporção do fármaco convertido em Ara-CTP. A enzima ativadora que limita a velocidade do processo, a CdK, produz Ara-CMP. Sua ação é contraposta pela enzima de degradação, a citidina desaminase, que converte a Ara-C

em um metabólito atóxico, a ara-uridina (Ara-U). A atividade da citidina desaminase apresenta-se elevada em muitos tecidos normais, incluindo a mucosa intestinal, o fígado e os neutrófilos, enquanto é mais baixa em células da LMA e em outros tumores humanos. Uma segunda enzima de degradação, a dCMP desaminase, converte o Ara-CMP no metabólito inativo, Ara-UMP. O aumento na síntese e retenção de Ara-CTP nas células leucêmicas leva a uma maior duração da remissão completa em pacientes com LMA (Preisler e cols., 1985). Conforme discutido anteriormente, a capacidade das células de transportar a Ara-C também pode afetar a resposta. Os estudos clínicos realizados implicaram uma perda da desoxicitidinacinaase como principal mecanismo de resistência à Ara-C na LMA (Cai e cols., 2008), embora a 5' nucleotidase, que degrada o Ara-CMP, e, possivelmente, as elevações da citidina desaminase possam desempenhar um papel na resistência da LMA à Ara-C.

Absorção, destino e excreção. Em virtude da presença de altas concentrações de citidina desaminase na mucosa GI e no fígado, apenas ~ 20% do fármaco alcançam a circulação após a administração *oral* de Ara-C; por conseguinte, o fármaco precisa ser administrado por via intravenosa. As concentrações plasmáticas máximas de 2-50 μ M podem ser determinadas após uma injeção intravenosa de 30-300 mg/m², porém desaparecem rapidamente (meia-vida de 10 min) do plasma.

Menos de 10% da dose injetada são excretados de modo inalterado na urina em 12-24 h, enquanto a maior parte aparece na forma do produto desaminado inativo, a Ara-U. São encontradas concentrações mais altas de Ara-C no LCS após infusão contínua do que após injeção intravenosa rápida, porém essas concentrações são muito mais baixas ($\leq 10\%$) do que as concentrações no plasma. Após administração *intratecal* de uma dose de 50 mg/m², a desaminação do fármaco ocorre lentamente, com meia-vida de 3-4 h, e são obtidas concentrações máximas de 1-2 μ M. As concentrações no LCS permanecem acima do limiar para citotoxicidade (0,4 μ M) durante ≥ 24 h. A formulação lipossomal de depósito da Ara-C proporciona uma liberação prolongada no LCS. Após a administração de uma dose-padrão de 50 mg, a Ara-C lipossomal permanece acima dos níveis tóxicos durante um período médio de 12 dias, evitando, assim, a necessidade de punções lombares frequentes (Cole e cols., 2003).

Usos terapêuticos. São recomendados dois esquemas posológicos para a administração da citarabina: 1) infusão intravenosa rápida de 100 mg/m², a cada 12 h durante 5-7 dias ou 2) infusão intravenosa contínua de 100-200 mg/m²/dia durante 5-7 dias. Em geral, as crianças toleram doses mais altas do que os adultos. Foram utilizadas doses intratecais de 30 mg/m², a cada 4 dias, para o tratamento da leucemia meníngea ou linfomatosa. A administração intratecal de 50 mg para adultos (ou de 35 mg para crianças) de citarabina lipossomal, a cada duas semanas, parece ser igualmente efetiva, em comparação com o esquema com o fármaco-padrão, a cada 4 dias.

A Ara-C está indicada para indução e manutenção da remissão na LMA e mostra-se útil no tratamento de outras leucemias, como a LLA, a LMC na fase blástica, a leucemia promielocítica aguda e os linfomas de alto grau. Como a concentração do fármaco no plasma declina rapidamente abaixo do nível necessário para saturar o transporte e a ativação intercelular, os médicos têm utilizado esquemas em altas doses (2-3 g/m² a cada 12 h, para 6-8 doses) para obter níveis séricos 20-50 vezes mais altos, com melhores resultados na indução da remissão e consolidação da LMA. A injeção da formulação lipossomal está indicada para o tratamento intratecal da meningite linfomatosa.

Toxicidades clínicas. A citarabina é um potente agente mielossupressor capaz de produzir leucopenia, trombocitopenia e anemia graves agudas, com alterações megaloblásticas notáveis. Outras manifestações tóxicas incluem distúrbios GI, estomatite, conjuntivite, elevações reversíveis das enzimas hepáticas, edema pulmonar não cardiogênico e dermatite.

Cerca de 1-2 semanas após a administração de Ara-C em altas doses, podem ocorrer início de dispneia, febre e infiltrados pulmonares na tomografia computadorizada de tórax, que podem ser fatais em 10-20% dos pacientes, particularmente naqueles que estão sendo tratados para a recidiva de leucemia (Forghieri e cols., 2007). As causas infecciosas ou outras causas de infiltrados pulmonares precisam ser excluídas na avaliação desses pacientes. Nenhuma terapia específica está indicada, a não ser a interrupção da Ara-C. A Ara-C administrada por via intratecal, seja o fármaco livre ou a preparação lipossomal, pode causar aracnoidite, convulsões, delírio, mielopatia ou coma, particularmente quando administrada concomitantemente com metotrexato em altas doses por via sistêmica ou Ara-C por via sistêmica (Jabbour e cols., 2007).

A administração intratecal ou a administração sistêmica de altas doses podem ser acompanhadas de toxicidade cerebelar, que se manifesta na forma de ataxia e fala arrastada, e toxicidade cerebral (convulsões, demência e coma), particularmente em pacientes com mais 40 anos de idade e/ou pacientes com função renal deficiente.

Azacidina (5-azacidina)

A 5-azacidina (Figura 61-8) e a decitabina (2'-desoxi-5-azacidina) estreitamente relacionada possuem atividade antileucêmica e induzem o processo de diferenciação em virtude da inibição da atividade da DNA citosina metiltransferase. Ambos os fármacos foram aprovados para o tratamento da mielodisplasia, induzindo normalização da medula óssea em 15-20% dos pacientes e reduzindo a necessidade de transfusão em ~ 33% dos pacientes. A 5-azacidina melhora a sobrevida.

Os azanucleosídeos penetram nas células através do transportador equilibrador humano, cuja presença se correlaciona com a sensibilidade de linhagens celulares (Stresemann e Lyko, 2008). Os fármacos incorporam-se ao DNA, onde se ligam de modo covalente à metiltransferase através da posição N-5, causando depleção da enzima intracelular e resultando em desmetilação global do DNA e diferenciação e apoptose das células tumorais. A decitabina também induz quebras do DNA de filamento duplo, talvez em consequência do esforço para efetuar o reparo do complexo de adição proteína-DNA. O anel da azacidina abre-se de modo espontâneo em solução alcalina e apresenta maior estabilidade (meia-vida de 7 h) em pH neutro. Após

administração subcutânea da dose-padrão de 75 mg/m², a 5-azacitidina alcança níveis máximos de 10 µM e sofre desaminação muito rápida pela citidina desaminase (meia-vida plasmática de 20-40 min), com hidrólise do produto a metabólitos inativos. Devido à formação de nucleotídeos intracelulares, que se incorporam ao DNA, os efeitos dos azanucleosídeos persistem por muitas horas.

As principais toxicidades dos azanucleosídeos consistem em mielossupressão e sintomas GI discretos. A 5-azacitidina provoca náuseas e vômitos bastante intensos quando administrada em grandes doses por via intravenosa (150-200 mg/m²/dia durante cinco dias). O esquema habitual para a 5-azacitidina na síndrome mielodisplásica (SMD) é de 75 mg/m²/dia durante sete dias, a cada 28 dias, enquanto a decitabina é administrada em uma dose de 20 mg/dia por via intravenosa durante cinco dias, a cada 4 semanas (Oki e cols., 2007). As melhores respostas só se tornam aparentes depois de 2 a 5 ciclos de tratamento.

Gencitabina

A gencitabina (2',2'-difluorodesoxicidina; dFdC) (Figura 61-8), um análogo difluoro da desoxicidina, tornou-se um fármaco importante para pacientes com câncer pancreático metastático, câncer de pulmão não escamoso de células não pequenas, câncer ovariano e câncer vesical.

Mecanismo de ação. A gencitabina é transportada para dentro das células por três transportadores de nucleosídeos distintos: hENT, hCNT e um transportador de nucleobase encontrado em células do mesotelioma maligno. O transportador hENT parece ser o principal carreador. No interior da célula, a desoxicidinaquinase fosforila a gencitabina, produzindo o monofosfato de difluorodesoxicidina (dFdCMP), que é convertido em di e trifosfato de difluorodesoxicidina (dFdCDP e dFdCTP). Embora o anabolismo e os efeitos da gencitabina sobre o DNA simulem, em geral, os da citarabina, existem diferenças definidas na cinética de inibição, locais enzimáticos adicionais de ação, efeitos diferentes de sua incorporação ao DNA e espectro distinto de atividade clínica. Ao contrário da citarabina, a citotoxicidade da gencitabina não se limita à fase S do ciclo celular, e o fármaco mostra-se igualmente efetivo contra células confluentes e células na fase de crescimento logarítmico. A atividade citotóxica pode resultar de várias ações sobre a síntese de DNA. O dFdCTP compete com o dCTP como inibidor fraco da DNA-polimerase. O dFdCDP é um inibidor estequiométrico da RNR (Wang e cols., 2007). Forma um complexo com as subunidades de RNR e com o ATP, resultando em depleção das reservas de desoxirribonucleotídeos necessárias para a síntese de DNA. Mais importante é a incorporação do dFdCTP ao DNA, causando a interrupção do filamento de DNA após a incorporação de mais um nucleotídeo (Heinemann e cols., 1988). Esse nucleotídeo "extra" pode ser importante ao ocultar o dFdCTP das enzimas de reparo do DNA, visto que o dFdCMP incorporado parece ser resistente ao reparo. A capacidade das células de incorporar o dFdCTP ao DNA é decisiva no processo de apoptose induzido pela gencitabina. A gencitabina é inativada pela citidina desaminase, que é encontrada tanto em células tumorais quanto em todo o corpo.

Evidências preliminares sugerem que a resposta à gencitabina em carcinomas pancreáticos correlaciona-se de modo positivo com a elevada expressão do hENT (Giovannetti e cols., 2006) e a baixa expressão de subunidades de RNR, porém observa-se uma resistência em tumores com baixos níveis de desoxicidinaquinase e níveis elevados de citidina desaminase, a enzima de inativação (Ohhashi e cols., 2008). Em tumores murinos, a expressão forçada do fator de transcrição HMGA1 também causou resistência à gencitabina (Liau

e Whang, 2008), possivelmente através de seu efeito sobre as vias de sobrevivência dependentes de Akt.

Absorção, destino e excreção. A gencitabina é administrada na forma de infusão intravenosa. A farmacocinética do composto original é determinada, em grande parte, por desaminação no fígado, no plasma e em outros órgãos, e o produto de eliminação urinária predominante é a difluorodesoxiuridina (dFdU). Embora a dFdU exiba toxicidade modesta nas concentrações habituais encontradas no plasma, em pacientes com disfunção renal significativa, a dFdU e o seu trifosfato acumulam-se até níveis elevados e potencialmente tóxicos (Koolen e cols., 2009). A gencitabina apresenta uma meia-vida plasmática curta de ~ 15 min, e as mulheres e os pacientes idosos possuem uma depuração mais lenta do fármaco (Abbruzzese e cols., 1991). Os níveis máximos alcançam 20-60 μM com doses de 1.000 mg/m^2 administradas por via intravenosa, durante 30 min. A depuração pode variar amplamente entre indivíduos, porém não é afetada pela insuficiência renal.

À semelhança da citarabina, a conversão da gencitabina em dFdCMP pela desoxicitidinasase é saturada em uma taxa de infusão de ~ 10 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{min}$, produzindo concentrações plasmáticas do fármaco de ~ 10-20 μM . Em uma tentativa de aumentar a formação de dFdCTP, a duração da infusão nessa concentração máxima foi estendida para 100-150 min, em uma velocidade fixa de 10 mg/min . A infusão de 150 min produz níveis mais elevados de dFdCTP nas células mononucleares do sangue periférico e aumenta o grau de mielossupressão, porém não melhora a atividade antitumoral (Gandhi, 2007). A inibição do reparo do DNA pela gencitabina pode aumentar a citotoxicidade de outros agentes, particularmente dos compostos de platina, e radioterapia. Os estudos pré-clínicos de linhagens de células tumorais mostraram que a gencitabina aumenta a formação de complexos de adição de cisplatina-DNA, presumivelmente através da supressão do reparo por excisão nuclear.

Usos terapêuticos. O esquema posológico padrão para a gencitabina consiste em uma infusão intravenosa de 30 min de 1-1,25 g/m^2 nos dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 21-28 dias, dependendo da indicação.

Toxicidades clínicas. A mielossupressão constitui a principal toxicidade da gencitabina. As infusões de duração mais longa resultam em maior mielossupressão e hepatotoxicidade. As toxicidades não hematológicas incluem síndrome semelhante à gripe, astenia e, raramente, síndrome de leucoencefalopatia posterior. Pode ocorrer elevação discreta das transaminases hepáticas em $\geq 40\%$ dos pacientes, porém esse aumento é reversível. A pneumonite intersticial, que algumas vezes evolui para a síndrome de distrição respiratória do adulto (SDRA), pode ocorrer nos dois primeiros ciclos de tratamento e, em geral, responde aos corticosteroides. Raramente, os pacientes tratados com gencitabina durante muitos meses podem desenvolver uma síndrome hemolítico-urêmica lentamente progressiva, exigindo a interrupção do fármaco (Humphreys e cols., 2004). A gencitabina é um radiosensibilizador muito potente, provavelmente o resultado de sua ação de inibição do RNR, depleção de dATP e inibição do reparo do DNA (Flanagan e cols., 2007), e não deve ser utilizada com radioterapia, exceto em estudos clínicos rigorosamente monitorados.

ANÁLOGOS DAS PURINAS

Os estudos pioneiros de Hitchings e Elion começaram em 1942, levando à identificação de análogos de bases purínicas de ocorrência natural com propriedades antileucêmicas e imunossupressoras. O trabalho desses pesquisadores levou ao desenvolvimento de fármacos

utilizados não apenas no tratamento de doenças malignas (mercaptopurina, tioguanina), mas também para imunossupressão em doenças autoimunes e transplante de órgãos (azatioprina) e quimioterapia antiviral (aciclovir, ganciclovir, vidarabina, zidovudina) (Figura 61-11). O análogo da hipoxantina, o alopurinol, um potente inibidor da xantina oxidase, constitui um importante subproduto desse esforço (ver Capítulo 34). Outros análogos das purinas desempenham papéis valiosos na terapia do câncer. Incluem a pentostatina (2'-desoxicoformicina), o primeiro agente efetivo contra a leucemia de células pilosas, a cladribina (terapia-padrão para a leucemia de células pilosas), o fosfato de fludarabina (tratamento-padrão para a LLC), a nelarabina (LLA infantil) e a clofarabina (leucemia/linfoma de células T). A atividade preferencial aparente desses fármacos em neoplasias malignas linfoides pode estar relacionada com a sua captação efetiva, ativação e efeitos apoptóticos no tecido linfóide.

Análogos da 6-tiopurina

A 6-mercaptopurina (6-MP) e a 6-tioguanina (6-TG) são agentes aprovados para o tratamento das leucemias humanas, que atuam como análogos das purinas naturais, a hipoxantina e a guanina. A substituição do oxigênio pelo enxofre no C6 do anel de purina cria compostos que são rapidamente transportados no interior das células, incluindo

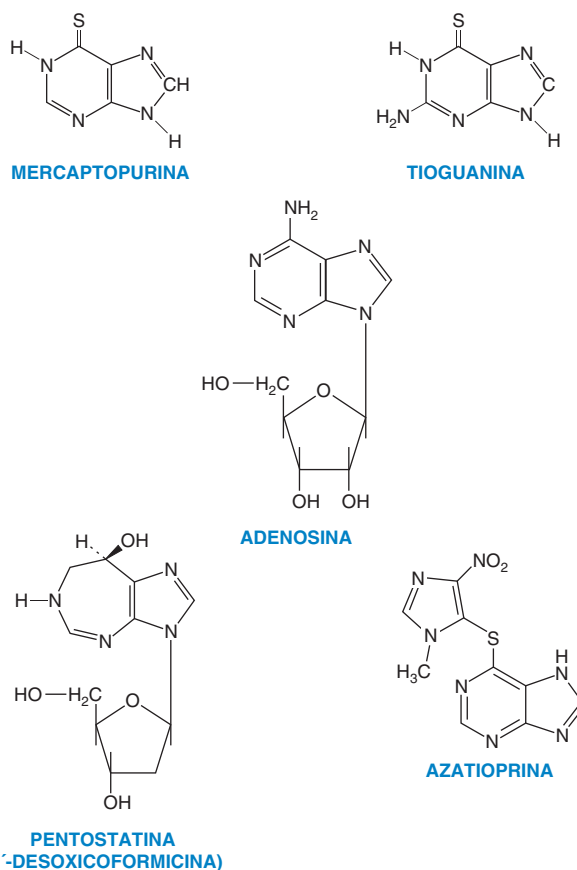


Figura 61-11 Fórmulas estruturais da adenosina e de vários análogos das purinas.

células malignas ativadas. Os nucleotídeos formados a partir da 6-MP e da 6-TG inibem a síntese *de novo* de purinas e também tornam-se incorporados aos ácidos nucleicos. As fórmulas estruturais da 6-MP e de outros análogos das purinas estão apresentadas na Figura 61-11.

Mecanismo de ação. Tanto a 6-TG quanto a 6-MP são excelentes substratos para a hipoxantina guanina fosforribosil transferase (HGPRT) e são convertidas, em uma única etapa, nos ribonucleotídeos 6-tioguanosina-5'-monofosfato (6-tioGMP) e 6-tioinosina-5'-monofosfato (T-IMP), respectivamente. Como o T-IMP é um substrato fraco para guanililcinase, a enzima que converte o monofosfato de guanosina (GMP) em difosfato de guanosina (GMP), ocorre acúmulo intracelular de (GDP); o T-IMP acumula-se no interior da célula e, em uma segunda etapa, é convertido em 6-TGMP. O T-IMP inibe a nova formação de ribosil-5-fosfato, bem como a conversão de inosina-5'-monofosfato (IMP) em nucleotídeos de adenina e guanina. Entre eles, o ponto mais importante de ataque parece ser a reação da glutamina e do PRPP para formar ribosil-5-fosfato, a primeira etapa condicionada na via *de novo*. O nucleotídeo de 6-tioguanina é incorporado ao DNA, onde ele induz quebras de filamentos e emparelhamento incorreto de bases. As quebras de filamentos dependem da presença de um sistema de MMR intacto, cuja ausência leva à resistência.

Mecanismos de resistência aos antimetabólitos de tiopurina. O mecanismo mais comum de resistência à 6-MP observado *in vitro* é a deficiência ou ausência completa da enzima de ativação, a HGPRT, ou o aumento de atividade da fosfatase alcalina. Outros mecanismos de resistência incluem 1) redução da captação do fármaco ou efluxo aumentado, devido a um de vários transportadores ativos; 2) alteração na inibição alostérica da ribosilamina 5-fosfato sintase; e 3) comprometimento do reconhecimento de quebras de DNA e emparelhamento incorreto, devido à perda de um componente (MSH6) do MMR (Karran e Attard, 2008; Cahill e cols., 2007).

Farmacocinética e toxicidade da mercaptopurina. A absorção da mercaptopurina é incompleta (10-50%) após ingestão oral; o fármaco está sujeito ao metabolismo de primeira passagem pela xantina oxidase no fígado. A absorção da mercaptopurina é diminuída pela presença de alimento ou por antibióticos orais. A biodisponibilidade oral aumenta quando a mercaptopurina é combinada com metotrexato em altas doses.

Após uma dose intravenosa, a meia-vida do fármaco no plasma é relativamente curta (~50 min nos adultos), devido à rápida degradação metabólica pela xantina oxidase e pela tiopurina metiltransferase (TPMT). A distribuição restrita da mercaptopurina no cérebro resulta de um sistema de transporte de efluxo eficiente na barreira hematoencefálica. Além do anabolismo da mercaptopurina catalisado pela HGPRT, existem duas outras vias para o seu metabolismo. A primeira envolve a metilação do grupo sulfidril e a oxidação subsequente dos derivados metilados. A atividade da enzima TPMT reflete a herança de alelos polimórficos; até 15% da população branca apresentam uma diminuição da atividade enzimática. Os baixos níveis de atividade da TPMT nos eritrócitos estão associados a um aumento da toxicidade do fármaco em determinados pacientes e a um risco menor de recidiva (Pui e cols., 2004). Nos pacientes com doença autoimune tratados com mercaptopurina, aqueles que apresentam alelos polimórficos podem ter aplasia da medula óssea e toxicidade potencialmente fatal. Recomenda-se a realização de um teste para esses polimorfismos antes de iniciar o tratamento nessa população de pacientes.

São formadas altas concentrações de nucleotídeos de 6-metilmercaptopurina nos leucócitos e na medula óssea após a administração de 6-MP. São menos potentes do que os nucleotídeos de 6-MP como inibidores metabólicos, e o seu significado na contribuição da atividade da 6-MP não é conhecido.

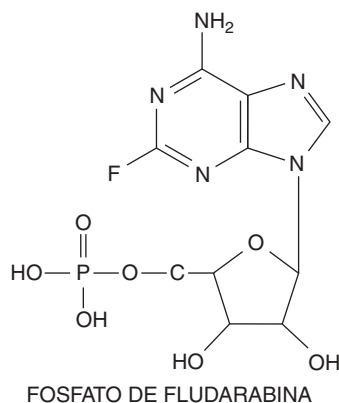
Uma porcentagem relativamente grande do enxofre administrado aparece na urina como sulfato inorgânico, em consequência da dessulfuração enzimática. A segunda via importante do metabolismo da 6-MP envolve a sua oxidação pela xantina oxidase a ácido 6-tioúrico, um metabólito inativo. Em pacientes que recebem o inibidor da xantina oxidase, o alopurinol, deve-se reduzir a dose oral de 6-MP em 75%. Não há necessidade de nenhum ajuste da dose quando o fármaco é administrado por via intravenosa.

Usos terapêuticos. Na terapia de manutenção da LLA, a dose oral diária inicial de mercaptopurina é de 50-100 mg/m²; posteriormente, essa dose é ajustada de acordo com as contagens de leucócitos e de plaquetas. A combinação do metotrexato com 6-MP parece ser sinérgica. Ao inibir as etapas iniciais na síntese de purinas, o metotrexato provoca elevação da concentração intracelular de PRPP, um cofator necessário para a ativação da 6-MP.

Toxicidades clínicas. A principal toxicidade da 6-MP consiste em depressão da medula óssea, embora, em geral, esse efeito colateral se desenvolva mais gradualmente do que com os antagonistas do ácido fólico. Por conseguinte, a trombocitopenia, a granulocitopenia ou a anemia podem tornar-se evidentes apenas em algumas semanas. Quando ocorre depressão dos elementos normais da medula óssea, a redução da dose leva habitualmente a uma recuperação imediata, embora a mielossupressão possa ser grave e prolongada em pacientes com polimorfismo que afeta a TPMT. Em ~ 25% dos adultos, observa-se a ocorrência de anorexia, náuseas ou vômitos, porém estomatite e diarreia são raras. As manifestações dos efeitos GI são menos frequentes em crianças do que em adultos. Ocorrem icterícia e elevações das enzimas hepáticas em até 33% dos pacientes adultos tratados com 6-MP; em geral, observa-se a sua resolução com a interrupção da terapia. Seu aparecimento tem sido associado a estase biliar e necrose hepática na biopsia. A 6-MP e o seu derivado, a azatioprina, predis põem a infecções oportunistas, como reativação da hepatite B, infecção fúngica e pneumonia por *Pneumocystis*, com incidência aumentada de neoplasias espinocelulares da pele. A 6-MP possui efeitos teratogênicos durante o primeiro trimestre de gravidez, e foi relatada a ocorrência de LMA após terapia prolongada com 6-MP para a doença de Crohn (Heizer e Peterson, 1998).

Fosfato de fludarabina

Esse composto é um análogo fosforilado, fluorado e resistente à desaminação do agente antiviral, a vidarabina (9-β-D-arabinofuranosil-adenina). Mostra-se ativo na LLC e nos linfomas de baixo grau. Possui aplicações importantes como agente citotóxico e como imunossupressor potente.



Após desfosforilação extracelular rápida ao nucleosídeo fludarabina, ocorre refosforilação intracelular pela desoxicitidinaquinase ao derivado trifosfato ativo. Esse antimetabólito inibe a DNA-polimerase, a DNA-primase, a DNA-ligase e o RNR e torna-se incorporado ao DNA e ao RNA. O nucleotídeo é efetivo na interrupção da cadeia quando incorporado ao DNA (Kamiya e cols., 1996), e a incorporação da fludarabina ao RNA inibe a função e o processamento do RNA e a tradução do mRNA (Plunkett e Gandhi, 1993).

Em tumores experimentais, a resistência à fludarabina está associada a uma atividade diminuída da desoxicitidinaquinase (a enzima que fosforila o fármaco) (Mansson e cols., 2003), ao aumento do efluxo do fármaco e a uma atividade aumentada do RNR. Seu mecanismo de imunossupressão e estimulação paradoxal da autoimunidade baseia-se na suscetibilidade particular das células linfoides a análogos das purinas e nos efeitos específicos sobre o subgrupo CD4⁺ de células T, bem como na inibição das respostas reguladoras das células T.

Absorção, destino e excreção. O fosfato de fludarabina é administrado por via intravenosa e por via oral e é rapidamente convertido em fludarabina no plasma. O tempo mediano para alcançar concentrações máximas do fármaco no plasma após a sua administração oral é de 1,5 hora, e a biodisponibilidade oral é, em média, de 55-60%. A meia-vida terminal da fludarabina no plasma é de ~ 10 h. O composto é principalmente (40-50%) eliminado por excreção renal.

Usos terapêuticos. O fosfato de fludarabina foi aprovado para uso intravenoso e oral e mostra-se igualmente ativo por ambas as vias (Forconi e cols., 2008). A dose recomendada de fosfato de fludarabina é de 25 mg/m² ao dia durante 5 dias, por infusão intravenosa, ou de 40 mg/m² ao dia durante 5 dias, por via oral. O fármaco é administrado por via intravenosa durante 30 min a 2 h. Deve-se reduzir a dose em pacientes com comprometimento renal, sendo essa a redução proporcional à diminuição da CrCl. O tratamento pode ser repetido a cada quatro semanas, e, em geral, obtém-se uma melhora gradual da LLC em 2-3 ciclos.

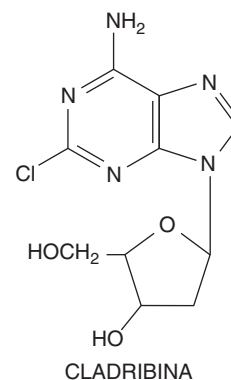
O fosfato de fludarabina mostra-se muito ativo isoladamente ou com rituximabe e ciclofosfamida no tratamento de pacientes com LLC. A atividade na LLC como monoterapia é igual por via oral ou intravenosa, visto que as taxas de resposta global em pacientes anteriormente não tratados aproximam-se de 80%, e a duração da resposta é, em média, de 22 meses. O sinergismo da fludarabina com agentes alquilantes pode derivar da observação de sua capacidade de bloquear o reparo de quebras do DNA de filamento duplo e ligações cruzadas entre filamentos induzidas pelos agentes alquilantes. Além disso, é efetivo em linfomas de células B foliculares refratários à terapia convencional. Está sendo cada vez mais utilizado como potente agente imunossupressor no transplante de medula óssea alogênico não mieloablativo, onde suprime a resposta do hospedeiro e pode estimular células T do doador alorreativas.

Toxicidades clínicas. As terapias oral e intravenosa causam mielossupressão (grau 3 ou 4 da Organização Mundial de Saúde) em cerca da metade dos pacientes, náuseas e vômitos em uma pequena fração e, raramente, calafrios, febre, mal-estar, anorexia, neuropatia periférica e fraqueza. Espera-se a ocorrência de linfopenia e trombocitopenia e efeitos colaterais cumulativos. A depleção das células T CD4⁺ com a terapia predispõe a infecções oportunistas. A síndrome de lise tumoral, uma complicação relativamente infrequente, ocorre principalmente em pacientes portadores de LLC anteriormente não tratados. Foi observada a ocorrência de alteração do estado mental, convulsões, neurite óptica e coma com doses mais altas e em pacientes idosos.

Podem ocorrer eventos autoimunes após tratamento com fludarabina. Os pacientes com LLC podem desenvolver anemia hemolítica aguda ou aplasia eritroide pura durante ou após o tratamento com fludarabina. O tratamento com fludarabina também é complicado por citopenias prolongadas, provavelmente mediadas por autoimunidade. A mielodisplasia e as leucemias agudas podem surgir como complicações tardias (Tam e cols., 2008). A pneumonite é um efeito colateral ocasional, que responde aos corticosteroides. Como uma fração significativa do fármaco é eliminada na urina, os pacientes com comprometimento da função renal devem ser tratados com cautela, e as doses iniciais devem ser reduzidas proporcionalmente à redução da CrCl.

Cladribina

A cladribina (2-clorodesoxiadenosina; 2-CdA), um análogo de purina resistente à adenosina desaminase, possui atividade potente e provavelmente curativa na leucemia de células pilosas, na LLC e nos linfomas de baixo grau. É captada por transporte de nucleosídeo ativo. Após sofrer fosforilação intracelular pela desoxicitidinaquinase e conversão em trifosfato de cladribina, é incorporada ao DNA. Produz quebras dos filamentos de DNA e depleção de NAD e ATP, levando à apoptose. Trata-se de um potente inibidor da RNR. O fármaco não exige a ocorrência de divisão celular para ser citotóxico. A resistência está associada à perda da enzima de ativação, a desoxicitidinaquinase; aumento da expressão da RNR (Cardoen e cols., 2001); ou aumento do efluxo ativo por ABCG2 ou por outros membros da família de transportadores de casete ABC (de Wolf e cols., 2008).



Absorção, destino e excreção. A cladribina é absorvida moderadamente bem por via oral (55%), porém é rotineiramente administrada por via intravenosa. O fármaco é excretado pelos rins, com meia-vida terminal no plasma de 6,7 h (Liliemark e Juliusson, 1991). A cladribina atravessa a barreira hematoencefálica e alcança concentrações no LCS que correspondem a ~ 25% daquelas observadas no plasma. Deve-se ajustar a dose na presença de disfunção renal.

Usos terapêuticos. A cladribina é administrada em ciclo único de 0,09 mg/kg/dia, durante 7 dias por infusão intravenosa contínua.

A cladribina é considerada o fármaco de escolha na leucemia de células pilosas. Em 80% dos pacientes, obtém-se uma resposta completa depois de um único ciclo de terapia. A cladribina também é ativa na LLC, nos linfomas de baixo grau, na histiocitose de células de Langerhans, nos LCCT, incluindo micose fungoide e síndrome de Sézary, e na macroglobulinemia de Waldenström.

Toxicidades clínicas. A mielossupressão constitui a principal toxicidade que limita a dose de cladribina. Pode ocorrer trombocitopenia cumulativa com ciclos repetidos. As infecções oportunistas são comuns e correlacionam-se com a redução das contagens de células CD4⁺. Outros efeitos tóxicos incluem náusea, infecções, febre alta, cefaleia, fadiga, exantemas e síndrome de lise tumoral.

Clofarabina (2-cloro-2'-fluoro-arabinosiladenina)

Esse análogo resultou da incorporação do substituinte 2-cloro resistente à glicosilase da cladribina e de uma substituição 2'-fluoroarabinosil, que fortalece ainda mais a estabilidade e aumenta a captação e a fosforilação. O composto resultante foi aprovado para a LLA infantil após fracasso de duas terapias anteriores.

Para esses pacientes, a clofarabina produz remissões completas em 20-30% dos casos. Possui atividade na LMA tanto infantil quanto do adulto e na mielodisplasia. A sua captação e ativação metabólica nas células tumorais seguem a mesma via da cladribina e de outros nucleosídeos de purina, embora seja mais rapidamente fosforilada pela dCK. Incorpora-se ao DNA, interrompendo a sua síntese e levando ao processo da apoptose.

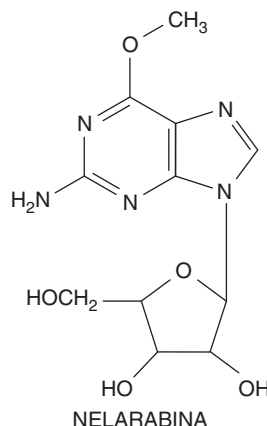
Absorção, destino e distribuição. O trifosfato de clodarabina apresenta meia-vida intracelular longa de 24 h. Sua atividade antitumoral é atribuída à sua incorporação ao DNA, resultando em interrupção da cadeia. À semelhança da fludarabina, a clofarabina inibe a RNR (Bonate e cols., 2006). Em crianças, após a administração de doses habituais de 52 mg/m², na forma de infusão diária de 2 h durante 5 dias, a clofarabina apresenta uma meia-vida de eliminação primária no plasma de 6,5 h, e a maior parte do fármaco é excretada em sua forma inalterada na urina. Deve-se ajustar a dose de acordo com as reduções da CrCl, embora não se disponha de diretrizes precisas.

Toxicidades clínicas. As principais toxicidades consistem em mielossupressão; síndrome clínica de hipotensão, taquifemia, edema pulmonar, disfunção de órgãos e febre, sugerindo a síndrome de extravasamento capilar e liberação de citocinas; elevação das enzimas hepáticas e da bilirrubina; náuseas, vômitos e diarreia; e hipopotassemia e hipofosfatemia. As evidências de extravasamento capilar devem levar à interrupção imediata do fármaco.

Nelarabina (6-metoxi-arabinosil-guanina)

A nelarabina, o único nucleosídeo de guanina de uso clínico, possui atividade seletiva contra a leucemia de células T aguda (20% de respostas completas) e o linfoma linfoblástico de células T estreitamente relacionado. O

fármaco foi aprovado para uso em pacientes com recidiva/refratários. Seu mecanismo de ação básico assemelha-se estreitamente àquele dos outros nucleosídeos de purina, visto que se incorpora ao DNA e interrompe sua síntese. Possui toxicidade seletiva para os linfócitos T e as neoplasias malignas de células T.



Absorção, destino e distribuição. Após sua infusão, o composto metoxi original é rapidamente ativado no sangue e nos tecidos por clivagem do grupo metila mediada pela adenosina desaminase, produzindo a Ara-G resistente à fosforilase, que apresenta uma meia-vida plasmática mais longa de 3 h. O metabólito ativo é transportado dentro das células tumorais, onde é ativado pela CdK ao monofosfato e, em seguida, a um trifosfato. O trifosfato de Ara-G (Ara-GTP) incorpora-se ao DNA e interrompe a sua síntese (Sanford e Lyseng-Williamson, 2008). O fármaco e seu metabólito, Ara-G, são eliminados principalmente por metabolismo a guanina, e uma fração menor é eliminada por excreção renal da Ara-G. A dose não precisa ser ajustada na presença de disfunção renal leve a moderada (CrCl > 50 mg/mL) (Sanford e Lyseng-Williamson, 2008); todavia, o fármaco deve ser utilizado com rigorosa monitoração clínica em pacientes com comprometimento renal mais grave. Os adultos recebem uma dose de 1.500 mg/m² por via intravenosa, na forma de infusão de 2 h, nos dias 1, 3 e 5 de um ciclo de 21 dias, enquanto as crianças recebem uma dose menor de 650 mg/m²/dia por via intravenosa durante 5 dias, repetida a cada 21 dias.

Toxicidades clínicas. Os efeitos colaterais consistem em mielossupressão e anormalidades das provas de função hepática, bem como sequelas neurológicas graves e frequentes, incluindo convulsões, delírio, sonolência, neuropatia periférica ou síndrome de Guillain-Barré. Os efeitos colaterais neurológicos podem não ser reversíveis.

Pentostatina (2'-desoxicoformicina)

A pentostatina (2'-desoxicoformicina; ver Figura 61-11), um análogo em estado de transição do intermediário na reação da adenosina desaminase (ADA), inibe poderosamente a ADA. Seus efeitos imitam o fenótipo da deficiência genética de ADA (imunodeficiência grave que afeta as funções das células T e das células B). Foi isolada de culturas de fermentação de *Streptomyces antibioticus*. A inibição da ADA pela pentostatina leva ao acúmulo intracelular de nucleotídeos de adenosina e desoxiadenosina, que podem bloquear a síntese de DNA ao inibir a RNR. A desoxiadenosina também inativa a S-adenosil homocisteína hidrolase. O consequente acúmulo de S-adenosil homocisteína é particularmente tóxico para os linfócitos.

A pentostatina também pode inibir a síntese de RNA, e o seu derivado trifosfato é incorporado ao DNA, resultando em quebra dos filamentos. Embora não se conheça o mecanismo preciso de citotoxicidade, é provável que o desequilíbrio nas reservas de nucleotídeos de purina seja responsável pelo seu efeito antineoplásico na leucemia de células pilosas e nos linfomas de células T.

Absorção, destino e excreção. A pentostatina é administrada por via intravenosa, e uma dose única de 4 mg/m² possui uma meia-vida terminal média de 5,7 h. O fármaco é eliminado quase totalmente por excreção renal. Recomenda-se uma redução proporcional da dose em pacientes com comprometimento renal, com base na redução da CrCl.

Usos terapêuticos. A dose recomendada é de 4 mg/m² por via intravenosa, administrada em semanas alternadas. Após hidratação com 500-1.000 mL de glicose a 5% em soro fisiológico a 0,45%, o fármaco é administrado por injeção intravenosa rápida ou por infusão durante um período de ≤ 30 min, seguida de 500 mL adicionais de líquidos.

A pentostatina é extremamente efetiva na produção de remissões completas (58%) e obtenção de respostas parciais (28%) na leucemia de células pilosas (Grever e cols., 2003). Foi substituída, em grande parte, pela cladribina.

Toxicidades clínicas. As manifestações tóxicas consistem em mielossupressão, sintomas GI, exantemas cutâneos e anormalidades nas provas de função hepática. Ocorre depleção das células T normais, podendo resultar em febre neutropênica e infecções oportunistas. A imunossupressão pode persistir por vários anos após a interrupção da terapia com pentostatina. Com a administração de altas doses (10 mg/m²), surgem complicações renais e neurológicas importantes. A pentostatina em combinação com fosfato de fludarabina pode resultar em toxicidade pulmonar grave ou até mesmo fatal.

III. Produtos naturais

AGENTES QUE CAUSAM LESÃO NOS MICROTÚBULOS

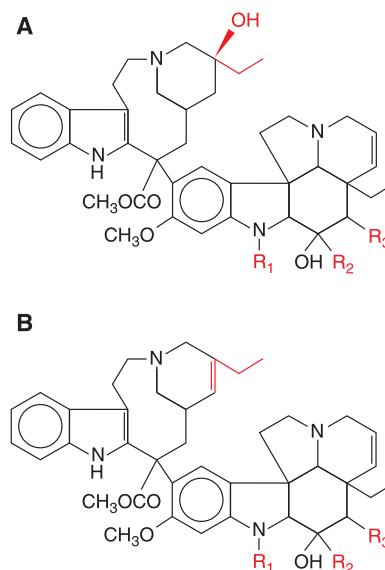
Diversos agentes antineoplásicos atuam através dos microtúbulos, causando estabilização desorganizada dos microtúbulos em áreas distantes do centríolo, ou provocando desestabilização do fuso mitótico, interferindo na mitose. Os alcaloides da vinca mostram-se efetivos no tratamento de neoplasias malignas hematológicas, cânceres de mama, de células germinativas e de pulmão, enquanto os taxanos tornaram-se os principais agentes no tratamento dos cânceres de ovário, mama, cabeça e pescoço e pulmão. Uma nova classe de agentes, as epotilonas, assemelha-se aos taxanos na sua ação, porém exibe resistência cruzada limitada com os taxanos; a única epotilona aprovada nos EUA, a ixabepilona, está indicada para o câncer de mama metastático.

ALCALOIDES DA VINCA

História. As propriedades benéficas da planta pervinca de Madagascar, *Catharanthus roseus* (anteriormente denominada *Vinca rosea*), uma espécie de murta (pervinca), foram descritas no folclore

medicinal. Os extratos da pervinca despertaram interesse em virtude de seus efeitos hipoglicemiantes no diabetes. Os alcaloides purificados, incluindo a vimblastina e a vincristina, produziram regressão de uma leucemia linfocítica aguda em camundongos e foram os primeiros entre os agentes clínicos usados no tratamento de leucemias, linfomas e câncer testicular. A vinorelbina, um derivado estreitamente relacionado, possui atividade importante contra o câncer de pulmão e o câncer de mama.

Química. Os alcaloides da vinca são compostos diméricos assimétricos, formados pela condensação das subunidades vindolina e catartantina.



	R ₁	R ₂	R ₃
Estrutura A			
VIMBLASTINA	—CH ₃	—C(=O)—OCH ₃	—O—C(=O)—CH ₃
VINCRISTINA	—CH=O	—C(=O)—OCH ₃	—O—C(=O)—CH ₃
VINDESINA	—CH ₃	—C(=O)—NH ₂	—OH
Estrutura B			
VINORELBINA	—CH ₃	—C(=O)—OCH ₃	—O—C(=O)—CH ₃

Mecanismo de ação. Os alcaloides da vinca são agentes específicos do ciclo celular que, em comum com outros fármacos, como a colchicina, a podofilotoxina, os taxanos e as epotilonas, bloqueiam as células em mitose. As atividades biológicas dos alcaloides da vinca podem ser explicadas pela sua capacidade de ligar-se especificamente à β tubulina e bloquear a sua polimerização com a α tubulina em microtúbulos.

Quando as células são incubadas com vimblastina, os microtúbulos se dissolvem, e ocorre formação de cristais altamente regulares, que contém 1 mol de vimblastina ligada por mol de tubulina. A divisão celular é interrompida na metáfase. Na ausência de um fuso mitótico intacto, os cromossomos duplicados não podem alinhar-se ao longo da placa equatorial. Sofrem dispersão por todo o citoplasma (mitose explodida), ou podem aglomerar-se em grupos inusitados,

formando bolas ou estrelas. As células bloqueadas durante a mitose sofrem alterações características do processo de apoptose.

Além de seu papel chave na formação dos fusos mitóticos, os microtúbulos são encontrados em alta concentração no cérebro e contribuem com outras funções celulares, como movimento, fagocitose e transporte axônico. Os efeitos colaterais dos alcaloides da vinca, como a neurotoxicidade, podem estar relacionados com a ruptura dessas funções.

Resistência aos fármacos. Apesar de sua semelhança estrutural, os alcaloides da vinca possuem padrões individuais peculiares de eficácia clínica (ver as seções sobre cada um dos alcaloides da vinca). Entretanto, na maioria dos sistemas experimentais, esses fármacos compartilham uma resistência cruzada. Seus efeitos antitumorais são bloqueados por resistência a múltiplos fármacos, mediada pelo gene *mdr* e sua glicoproteína. As células tumorais adquirem resistência cruzada a uma ampla variedade de agentes quimicamente distintos (alcaloides da vinca, epipodofilotoxinas, antraciclinas e taxanos). Foram observadas anormalidades cromossômicas compatíveis com amplificação gênica em células resistentes em culturas, e as células contêm níveis acentuadamente elevados da glicoproteína P, um transportador de efluxo da membrana (Endicott e Ling, 1989). Os bloqueadores dos canais de Ca^{2+} , como o verapamil, são capazes de reverter esse tipo de resistência *in vitro*; entretanto, os estudos clínicos realizados com agentes de reversão da resistência foram decepcionantes. Outros transportadores de membrana, como a MRP e a proteína de resistência do câncer de mama estreitamente relacionada, podem mediar a resistência a múltiplos fármacos. Outras formas de resistência aos alcaloides da vinca envolvem ainda mutações na β tubulina ou na expressão relativa de isoformas da β tubulina; ambas as alterações impedem a ligação efetiva dos inibidores a seus alvos.

Ações citotóxicas. Em virtude de sua ação mielossupressora muito limitada, a vincristina é um valioso componente de vários esquemas de terapia de combinação para a leucemia e o linfoma, enquanto a ausência de neurotoxicidade grave da vimblastina constitui uma vantagem definida no tratamento de linfomas e, em combinação com a cisplatina, contra o câncer testicular. A vinorelbina, que provoca neurotoxicidade leve, bem como mielossupressão, exibe um perfil de toxicidade intermediário. A vincristina é um componente padrão de esquemas utilizados no tratamento de leucemias pediátricas, linfomas e tumores sólidos, como o tumor de Wilms, neuroblastoma e rabdomiossarcoma. Nos linfomas não Hodgkin de células grandes, a vincristina continua sendo um fármaco importante, particularmente quando utilizada no esquema CHOP com ciclofosfamida, doxorubicina e prednisona. A vimblastina é empregada no tratamento do câncer de bexiga, carcinomas testiculares e doença de Hodgkin. A vinorelbina possui atividade contra o câncer de pulmão de células não pequenas e contra o câncer de mama.

Absorção, destino e excreção. Os citocromos hepáticos metabolizam extensamente todos os três agentes, e os metabólitos são excretados na bile (Robieux e cols., 1996). Apenas uma pequena fração de uma dose (< 15%) é encontrada na urina em sua forma inalterada. Em pacientes com disfunção hepática (bilirrubina > 3 mg/dL), é aconselhável uma redução de 50-75% na dose de qualquer um dos alcaloides da vinca, embora não se tenha estabelecido nenhuma diretriz definitiva para o ajuste das doses. A farmacocinética de cada um dos três fármacos é semelhante, com meia-vida de eliminação de 20 h para a vincristina, de 23 h para a vimblastina e de 24 h para a vinorelbina.

Vimblastina

Usos terapêuticos. O sulfato de vimblastina é administrado por via intravenosa; é preciso ter precauções especiais para evitar o

extravasamento subcutâneo do fármaco, visto que isso pode causar irritação dolorosa e ulceração. A vimblastina não deve ser injetada em um membro com circulação comprometida. Após a administração de uma dose única de 0,3 mg/kg de peso corporal, a mielossupressão atinge o seu nível máximo em 7-10 dias. Se não for alcançado um nível moderado de leucopenia (~ 3.000 células/mm³), pode-se aumentar gradualmente a dose semanal em incrementos de 0,05 mg/kg de peso corporal. Nos esquemas planejados para curar o câncer testicular, a vimblastina é utilizada em doses de 0,3 mg/kg, a cada três semanas. As doses devem ser reduzidas em 50% para pacientes com níveis plasmáticos de bilirrubina > 1,5 mg/dL.

Um importante uso clínico da vimblastina consiste em sua associação com bleomicina e cisplatina (ver “Usos terapêuticos”, em “Bleomicina”) na terapia curativa de tumores testiculares metastáticos, embora tenha sido suplantada pelo etopósido ou pela ifosfamida nessa doença. Trata-se de um componente do esquema curativo padrão para a doença de Hodgkin (doxorubicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina [ABVD]). Mostra-se também ativa no sarcoma no Kaposi, no neuroblastoma, na histiocitose de células de Langerhans, no carcinoma de mama e no coriocarcinoma.

Toxicidades clínicas. O nível mais baixo de leucopenia observado após a administração de vimblastina ocorre habitualmente em 7-10 dias, seguido de recuperação em sete dias. Outros efeitos tóxicos da vimblastina incluem manifestações neurológicas discretas. Podem ser observados distúrbios GI, como náuseas, vômitos, anorexia e diarreia. Foi relatada a ocorrência da síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético. Raramente, ocorrem queda dos cabelos, estomatite e dermatite. O extravasamento durante a injeção do fármaco pode levar ao desenvolvimento de celulite e flebite.

Vincristina

Usos terapêuticos. O sulfato de vincristina, quando utilizado com glicocorticoides, constitui o tratamento de escolha para induzir remissões na leucemia infantil e, em associação com agentes alquilantes e antraciclina, para os sarcomas pediátricos; a dose intravenosa comum de vincristina é de 2 mg/m² de área de superfície corporal por semana, ou a intervalos mais longos. A vincristina parece ser mais bem tolerada pelas crianças do que pelos adultos, que podem apresentar grave toxicidade neurológica progressiva, exigindo uma dose menor de 1,4 mg/m². A administração do fármaco com frequência maior do que a cada sete dias ou em doses mais altas aumenta as manifestações tóxicas, sem produzir melhora proporcional na taxa de resposta. Além disso, deve-se ter muita precaução para evitar o extravasamento durante a administração intravenosa de vincristina. As doses devem ser reduzidas em 50 ou 75% para pacientes com níveis plasmáticos de bilirrubina de maiores que 1,5 mg/dL ou 3 mg/dL, respectivamente.

Toxicidades clínicas. A toxicidade clínica da vincristina é, em sua maior parte, neurológica. As alterações sensoriais iniciais não justificam uma redução da dose. As manifestações neurológicas mais graves podem ser evitadas ou revertidas com a suspensão da terapia ou com a redução

da dose com a primeira evidência de disfunção motora. A constipação grave, que algumas vezes resulta em dor abdominal em cólica e obstrução, pode ser evitada por um programa profilático de laxativos e agentes hidrofílicos (formadores de massa) e, em geral, só se torna um problema com o uso de doses $> 2 \text{ mg/m}^2$.

Ocorre alopecia em aproximadamente 20% dos pacientes tratados com vincristina; entretanto, a alopecia é sempre reversível, com frequência sem necessidade de interromper a terapia. A administração de vincristina pode ser seguida de leucopenia modesta. Os efeitos adversos menos comuns consistem em trombocitopenia, anemia, cólica e obstipação GI e síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético. A injeção inadvertida de vincristina no LCS provoca coma irreversível devastador e frequentemente fatal e convulsões (Williams e cols., 1983). A troca de LCS já impediu um desfecho fatal em relatos informais.

Vinorelbina

A vinorelbina é administrada em soro fisiológico, na forma de infusão intravenosa durante 6-10 min. Quando utilizada como monoterapia, é administrada em doses de 30 mg/m^2 , a cada semana ou durante duas semanas a cada três semanas. Quando utilizada com cisplatina para o tratamento do câncer de pulmão de células não pequenas, é administrada em doses de 15 mg/m^2 , semanalmente ou por três semanas a cada quatro semanas. Pode ser necessário uma dose menor ($20\text{-}25 \text{ mg/m}^2$) para pacientes que já receberam quimioterapia, e é necessário um ajuste da dose para a toxicidade hematológica. A principal toxicidade da vinorelbina consiste em granulocitopenia, com trombocitopenia apenas moderada e menos neurotoxicidade do que outros alcaloides da vinca. A vinorelbina pode causar reações alérgicas e alterações reversíveis e discretas das enzimas hepáticas. Uma formulação oral de vinorelbina é ativa no carcinoma de pulmão de células não pequenas, e existem estudos de fase III em andamento (Krzakowski e cols., 2008). A exemplo de outros alcaloides da vinca, é preciso reduzir a dose em 50 ou 75% em pacientes com níveis plasmáticos de bilirrubina de 2,1-3 mg/dL ou $> 3 \text{ mg/dL}$, respectivamente.

TAXANOS

O primeiro composto dessa série, o paclitaxel, foi isolado da casca do teixo ocidental, em 1971, e sua formulação esteve associada a problemas significativos, em virtude de sua pouca solubilidade em meio aquoso. Foi reformulado e aprovado pela *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) em 2005 como solução de nanopartículas ligadas a albumina para infusão (nab-paclitaxel). O paclitaxel e seu congênere, o docetaxel semissintético, exibem propriedades farmacológicas peculiares como inibidores da mitose,

diferindo dos alcaloides da vinca e dos derivados da colchicina pela ligação a um sítio diferente da β -tubulina, bem como pela sua propriedade de promover a formação de microtúbulos, em vez de inibi-la. Os taxanos desempenham um papel central na terapia dos cânceres de ovário, mama, pulmão, GI, geniturinário e de cabeça e pescoço (Rowinsky e Donehower, 1995).

Química. O paclitaxel é um composto diterpenoide, que contém um anel taxano completo de oito membros como núcleo (Figura 61-12). A cadeia lateral ligada ao anel taxano em C13 é essencial para a sua atividade antitumoral. A modificação da cadeia lateral levou à identificação do análogo mais potente, o docetaxel (Figura 61-12), que compartilha o mesmo espectro de atividade clínica do paclitaxel, mas que difere sua toxicidade. Originalmente purificado como molécula original da casca do teixo, o paclitaxel pode ser atualmente obtido para fins comerciais por semissíntese a partir da 10-desacetilbaccatina, um precursor encontrado nas folhas do teixo. Além disso, foi sintetizado com sucesso (Nicolaou e cols., 1994) em uma complexa série de reações. O paclitaxel possui hidrossolubilidade muito limitada e deve ser administrado em um veículo de etanol a 50% e óleo de ricino polietoxilado a 50%; esse veículo é provavelmente responsável pela elevada taxa de reações de hipersensibilidade. Os pacientes que recebem essa formulação são protegidos mediante tratamento prévio com um antagonista dos receptores H_1 de histamina, como a difenidramina, um antagonista dos receptores H_2 , como a cimetidina (ver Capítulo 32), e um glicocorticoide, como a dexametasona (ver Capítulo 42).

O nab-paclitaxel é solúvel em soluções aquosas e pode ser administrado de modo seguro sem anti-histamínicos ou esteroides profiláticos. Essa forma de paclitaxel aumentou a captação celular através de um mecanismo específico da albumina.

O docetaxel, que é ligeiramente mais solúvel do que o paclitaxel, é administrado em polissorbato 80 e está associado a uma menor incidência de reações de hipersensibilidade do que o paclitaxel dissolvido. Entretanto, é necessário o tratamento prévio com

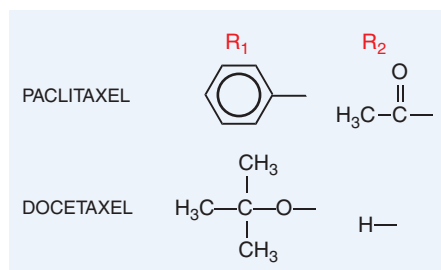
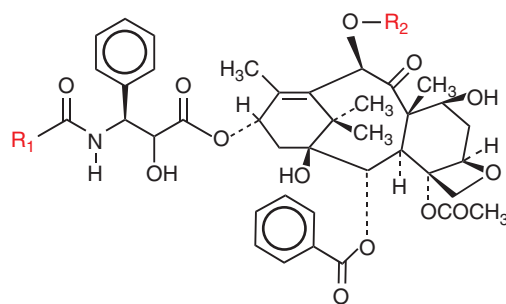


Figura 61-12 Estruturas químicas do paclitaxel e de seu análogo mais potente, o docetaxel.

dexametasona durante 3 dias, iniciando um dia antes da terapia, para evitar a retenção hídrica progressiva e minimizar a gravidade das reações de hipersensibilidade.

Mecanismo de ação. O interesse pelo paclitaxel foi estimulado pela capacidade singular do fármaco de promover a formação de microtúbulos em temperaturas frias e na ausência de GTP. O paclitaxel liga-se especificamente à subunidade β -tubulina dos microtúbulos e antagoniza o desmonte dessa proteína citoesquelética essencial, resultando no aparecimento de feixes de microtúbulos e estruturas aberrantes derivadas de microtúbulos na fase mitótica do ciclo celular. Em consequência, ocorre interrupção da mitose. A destruição da célula depende tanto da concentração do fármaco quanto da duração da exposição da célula. Os fármacos que bloqueiam a progressão do ciclo celular antes da mitose antagonizam os efeitos tóxicos dos taxanos.

Foram observadas interações medicamentosas; a sequência da cisplatina precedendo o paclitaxel diminui a depuração do paclitaxel e provoca maior toxicidade do que o esquema inverso (Rowinsky e Donehower, 1995). O paclitaxel diminui a depuração da doxorubicina e aumenta a cardiotoxicidade, enquanto o docetaxel não tem nenhum efeito aparente sobre a farmacocinética da antraciclina.

Em culturas de células tumorais, a resistência aos taxanos está associada, em algumas linhagens, a um aumento da expressão do gene *mdr* e de seu produto, a glicoproteína P; outras células resistentes apresentam mutações da β -tubulina, e estas células podem exibir maior sensibilidade aos alcaloides da vinca (Cabral, 1983). Outras linhagens de células resistentes apresentam aumento da survivina, um fator antiapoptótico, ou da α auroracina, uma enzima que promove a conclusão da mitose. Os taxanos ligam-se preferencialmente à subunidade β II-tubulina dos microtúbulos; por conseguinte, as células podem tornar-se resistentes através da suprarregulação da isoforma β III da tubulina (Ranganathan e cols., 1998). A base da resistência clínica ao fármaco não é conhecida. Ocorre morte celular por apoptose; entretanto, a eficiência do paclitaxel contra tumores experimentais não depende da integridade do produto gênico p53.

Os estudos pré-clínicos realizados sugeriram que o nab-paclitaxel apresenta maior efeito antitumoral no câncer de mama e concentração intratumoral mais alta em comparação com o paclitaxel dissolvido. As razões não estão bem esclarecidas, mas podem estar relacionadas com a manutenção do fármaco no sistema micelar nanoparticular ou com o aumento da expressão da SPARC (Proteína Secretada, Ácida e Rica em Cisteína; aka osteonectina, uma proteína de ligação da matriz celular, expressa em estados pró-fibróticos e associada a inúmeras patologias [Kos e Wilding, 2010; Chlenski e Cohn, 2010]) nas células tumorais, resultando em aumento de captação do fármaco.

Absorção, destino e excreção. O paclitaxel é administrado na forma de infusão de 135-175 mg/m² durante 3 h, a cada três semanas, ou como infusão semanal de 80-100 mg/m² de 1 hora. As infusões prolongadas (96 h) também foram avaliadas em diferentes histologias tumorais e mostram-se ativas. O fármaco sofre extenso metabolismo pelas CYP hepáticas (principalmente pela CYP2C8, com contribuição da CYP3A4); e 10% de uma dose são excretados de modo inalterado na urina. O principal metabólito identificado até hoje é o 6-OH-paclitaxel, que é inativo; entretanto, são encontrados múltiplos produtos de hidroxilação adicionais no plasma (Creteil e cols., 1994).

A depuração do paclitaxel não é linear e diminui com o aumento da dose ou a taxa de administração da dose. Em estudos de infusões de 140 mg/m² (35 mg/m²/dia) durante 96 h, a presença de metástases hepáticas de > 2 cm de diâmetro diminuiu a depuração e resultou em concentrações plasmáticas elevadas do fármaco e maior mielossupressão. O paclitaxel desaparece do compartimento

plasmático com uma meia-vida de 10-14 h e depuração de 15-18 L/h/m². A concentração plasmática crítica para inibir os elementos da medula óssea depende da duração da exposição, porém situa-se provavelmente em ~ 50-100 nM (Huizing e cols., 1993).

O nab-paclitaxel alcança uma concentração sérica mais alta de paclitaxel em comparação com o paclitaxel solubilizado, porém a depuração aumentada do nab-paclitaxel resulta em uma exposição semelhante ao fármaco (Gardner e cols., 2008). O nab-paclitaxel é administrado mais frequentemente por via intravenosa durante 30 min, em uma dose de 260 mg/m² a cada três semanas; todavia, esquemas de doses alternadas estão sendo avaliados. À semelhança dos outros taxanos, o nab-paclitaxel não deve ser administrado a pacientes com contagem absoluta de neutrófilos de < 1.500 células/mm³. A farmacocinética do docetaxel assemelha-se à do paclitaxel, com meia-vida de eliminação de ~ 12 h. A depuração ocorre principalmente através de hidroxilação mediada pela CYP3A4 e pela CYP3A5, resultando na formação de metabólitos inativos (Clarke e Rivory, 1999). Em contraste com o paclitaxel, a farmacocinética do docetaxel é linear para doses de ≤ 115 mg/m².

Foram sugeridas reduções da dose em pacientes com função hepática anormal, e devem-se utilizar 50-75% das doses de taxanos na presença de metástases hepáticas de > 2 cm de tamanho ou em pacientes com níveis séricos anormais de bilirrubina. Os fármacos que induzem a CYP2C8 ou a CYP3A4, como a fenitoína e o fenobarbital, ou aqueles que inibem os mesmos citocromos, como os antifúngicos imidazólicos, alteram significativamente a depuração e a toxicidade dos taxanos.

A depuração do paclitaxel é acentuadamente retardada pela ciclosporina A e por vários outros fármacos de uso experimental como inibidores da glicoproteína P. Essa inibição pode ser decorrente de um bloqueio do metabolismo mediado pelas CYP, ou a efeitos do fármaco original ou de seus metabólitos sobre a excreção biliar.

Usos terapêuticos. Os taxanos tornaram-se componentes centrais de esquemas utilizados no tratamento dos cânceres de ovário, mama, pulmão, GI, geniturinário e de cabeça e pescoço metastáticos. Nos esquemas atuais, esses fármacos são administrados 1 vez/semana, ou 1 vez a cada três semanas. O uso apropriado do nab-paclitaxel poupador de esteroide ainda está sendo avaliado em estudos clínicos; em um estudo randomizado de fase III, comparando uma dose de 175 mg/m² de paclitaxel com 260 mg/m² de nab-paclitaxel em mulheres portadoras de câncer de mama metastático, o braço tratado com nab-paclitaxel apresentou maior taxa de resposta e maior tempo para progressão em comparação com o braço que utilizou o paclitaxel (Gradishar e cols., 2005).

Toxicidades clínicas. O paclitaxel exerce seus efeitos tóxicos primários sobre a medula óssea. Em geral, ocorre neutropenia em 8-11 dias após a administração de uma dose, com regressão rápida nos dias 15-21. Quando utilizado com filgrastim (fator de estimulação de colônias de granulócitos [G-CSF]), o paclitaxel em doses altas de até 250 mg/m² durante 24 h é bem tolerado, e a neuropatia periférica passa a limitar a dose. Muitos pacientes apresentam mialgias durante vários dias após a administração de paclitaxel. Nos esquemas de altas doses, ou com uso prolongado, ocorre uma neuropatia sensorial em meia-lua, que pode ser incapacitante, particularmente em pacientes com neuropatia diabética subjacente ou terapia concomitante com cisplatina. A mucosite é proeminente com infusões de 72 ou 96 h, bem como no esquema semanal.

Foram observadas reações de hipersensibilidade em pacientes que receberam infusões de paclitaxel de curta duração (1-6 h); todavia, essas reações foram evitadas, em grande parte, mediante tratamento prévio com dexametasona, difenidramina e antagonistas dos receptores H₂ de histamina, conforme descrito anteriormente. Não

há necessidade de pré-medicação com as infusões de 96 h. Muitos pacientes apresentam bradicardia assintomática, e ocorrem também episódios ocasionais de taquicardia ventricular silenciosa, que regredem de modo espontâneo durante as infusões de 3 ou de 24 h.

O nab-paclitaxel produz taxas aumentadas de neuropatia periférica em comparação com o paclitaxel dissolvido; entretanto, raramente causa reações de hipersensibilidade.

O docetaxel causa maiores graus de neutropenia do que o paclitaxel, porém menos neuropatia periférica e astenia, e hipersensibilidade menos frequente. A retenção hídrica constitui um problema progressivo com múltiplos ciclos de terapia com docetaxel, levando à formação de edema periférico, líquido pleural e peritoneal e edema pulmonar em casos extremos. A dexametasona oral, em uma dose de 8 mg/dia, iniciada um dia antes da infusão do fármaco e mantida por três dias, melhora acentuadamente a retenção hídrica. Em casos raros, o docetaxel pode causar pneumonite intersticial progressiva, com desenvolvimento de insuficiência respiratória se o fármaco não for interrompido (Read e cols., 2002).

ESTRAMUSTINA

A estramustina é uma combinação de estradiol acoplado à normustina (mostarda nornitrogenada) através de uma ligação carbamato. A estramustina apresenta atividade estrogênica e antineoplásica mais fraca que o estradiol e outros agentes alquilantes. Embora o propósito da combinação tenha sido aumentar a captação do agente alquilante por células de câncer de próstata sensíveis ao estradiol, a estramustina não funciona *in vivo* como agente alquilante, porém liga-se à β -tubulina e às proteínas associadas aos microtúbulos, provocando desorganização dos microtúbulos e ações antimitóticas.

A estramustina é utilizada isoladamente no tratamento do câncer de próstata metastático refratário a hormônio ou localmente avançado (Kitamura, 2001), em uma dose inicial de 14 mg/kg/dia, em três ou quatro doses fracionadas.

Absorção, destino e excreção. Após administração oral, pelo menos 75% de uma dose de estramustina é absorvida pelo trato GI e rapidamente desfosforilada. A estramustina sofre extenso metabolismo de primeira passagem pela CYP1A2 e pela CYP3A4 a um derivado 17-ceto oxidado ativo, a estromustina, e a múltiplos produtos inativos; ambas as formas ativas acumulam-se na próstata. Ocorre alguma hidrólise da ligação carbamato no fígado, com liberação de estradiol, estrona e grupo normustina. A estramustina e a estromustina apresentam meia-vida plasmática de 10 e 14 h, respectivamente, e são excretadas como metabólitos inativos, principalmente nas fezes (Bergenheim e Henriksson, 1998). A estramustina inibe a depuração dos taxanos.

Toxicidades clínicas. Além da mielossupressão, a estramustina também possui efeitos colaterais estrogênicos (ginecomastia, impotência, risco elevado de trombose e retenção hídrica) e está associada à hipercalcemia, ataques agudos de porfiria, comprometimento da tolerância à glicose e reações de hipersensibilidade, incluindo angioedema.

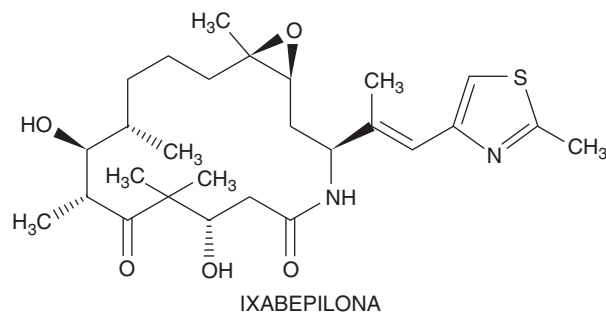
EPOTILONAS

Os compostos que provocam lesão dos microtúbulos são limitados pela dificuldade de sua formulação,

administração do fármaco e suscetibilidade à resistência a múltiplos fármacos. As epotilonas, uma nova classe de fármacos que têm como alvo os microtúbulos, superaram esses problemas em sistemas experimentais. Na atualidade, existem várias epotilonas em diversos estágios de desenvolvimento clínico. A ixabepilona foi aprovada para o tratamento de câncer de mama. Outras em fase de desenvolvimento incluem os análogos da epotilona B, a patupilona (EPO906) e 21-aminoepotilona B (BMS-310705), o análogo da epotilona D KOS-1584 (R1645) e a sagopilona sintética.

Química. As epotilonas são policetídeos de 16 membros descobertos como metabólitos citotóxicos a partir de uma cepa de *Sorangium cellulosum* uma mixobactéria originalmente isolada do solo no banco do Rio Zambezi na África do Sul (Gerth e cols., 1996).

Seis epotilonas naturais (A-F) e análogos sintéticos e semisintéticos encontram-se em vários estágios de desenvolvimento (Lee e Swain, 2008). Até o momento, os estudos clínicos das epotilonas avaliaram, em sua maioria, compostos dos subtipos A, B e D, que diferem nos seus grupos funcionais no carbono 12.



Os estudos iniciais dos compostos naturais das epotilonas A, B e D mostraram uma boa atividade citotóxica *in vitro* em concentrações nanomolares, tendo a epotilona B uma potência duas vezes maior do que as epotilonas A e D (Lee e Swain, 2008). Entretanto, a atividade *in vivo* inicial em animais foi decepcionante, devido à instabilidade do anel lactona. A modificação da epotilona B pela substituição do oxigênio da lactona por um nitrogênio produziu a ixabepilona, que não é suscetível às esterases.

Mecanismo de ação. As epotilonas assemelham-se aos taxanos, uma vez que ligam-se à β -tubulina e desencadeiam a nucleação dos microtúbulos em múltiplos locais distantes do centríolo. Essa estabilização caótica dos microtúbulos deflagra a parada do ciclo celular na interface G2-M e resulta em apoptose. As epotilonas ligam-se a um sítio distinto daquele dos taxanos. Em linhagens de células do câncer de cólon, a p53 e Bax deflagram a apoptose nas células tratadas com ixabepilona.

Os estudos *in vitro* realizados sugerem que a ixabepilona é menos suscetível à resistência a múltiplos fármacos mediada pela glicoproteína P em comparação com os taxanos. Outros mecanismos implicados na resistência às epotilonas incluem a mutação do sítio de ligação da β -tubulina e a suprarregulação de isoformas da β -tubulina.

Absorção, distribuição e excreção. A ixabepilona é administrada por via intravenosa. Em virtude de sua solubilidade aquosa mínima, é administrada no agente solubilizante, óleo de ricino polioxi-etilado/etanol. Esta preparação foi implicada como causa de reações à

infusão associadas ao paclitaxel e a outras formulações; entretanto, essas reações tornam-se infrequentes quando a administração é precedida de medicação prévia com antagonistas H_1 e H_2 . O fármaco é depurado por CYP hepáticas e possui uma meia-vida plasmática de 52 h.

Usos terapêuticos. Em um estudo de fase III para registro, pacientes com câncer de mama metastático resistente às antraciclinas ou com tratamento prévio com antraciclinas e resistente aos taxanos tiveram uma melhora da sobrevida sem progressão da doença de 1,6 mês com a ixabepilona em associação com capecitabina em comparação com a capecitabina isoladamente ($p = 0,0003$) (Thomas e cols., 2007).

A ixabepilona também está indicada como monoterapia para o câncer de mama metastático em pacientes que progrediram previamente com tratamento com antraciclinas, taxanos e capecitabina.

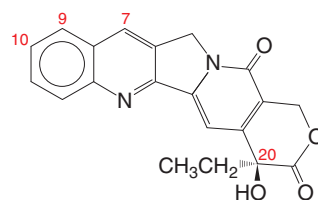
A dose recomendada de ixabepilona como monoterapia ou em combinação com capecitabina é de 40 mg/m², administrada durante 3 h, a cada três semanas. Observe que, em virtude da mielosupressão aditiva, o estudo clínico de fase III utilizou uma dose atenuada de capecitabina (2.000 mg/m²) administrada com ixabepilona em comparação com 2.500 mg/m², quando a capecitabina foi administrada isoladamente. Os pacientes devem ser pré-medicados com antagonista H_1 e H_2 antes da administração da ixabepilona para minimizar as reações de hipersensibilidade.

A combinação de ixabepilona e a capecitabina está contraindicada para pacientes com contagem basal de neutrófilos menor que 1.500 células/mm³, contagem de plaquetas menor que 100.000 células/mm³, níveis séricos de transaminases maiores que $2,5 \times \text{ULN}$ ou bilirrubina acima do normal. Em pacientes que recebem monoterapia com ixabepilona e que apresentam disfunção hepática leve a moderada (bilirrubina menor que $1,5 \times \text{ULN}$ ou $1,5-3 \times \text{ULN}$, respectivamente), são recomendadas doses iniciais de 32 e 20 mg/m², devido à depuração tardia do fármaco.

Toxicidades. As epotilonas apresentam toxicidades semelhantes às das taxanos, isto é, neutropenia periférica, neuropatia sensorial, fadiga, diarreia e astenia. Foi observada neuropatia sensorial periférica de grau 3/4 em 21% dos pacientes que receberam terapia combinada com ixabepilona e capecitabina e em 14% dos pacientes tratados com monoterapia. A ixabepilona em combinação com capecitabina está associada a uma taxa de 68% de neutropenia de grau 3/4; a taxa de neutropenia de grau 3/4 é de 54% quando administrada como monoterapia.

ANÁLOGOS DA CAMPTOTECINA

As camptotecinas são agentes antineoplásicos citotóxicos potentes, cujo alvo é a enzima nuclear, a topoisomerase I. O principal composto dessa classe, a camptotecina, foi isolado da árvore chinesa *Camptotheca acuminata*, em 1966. Os esforços iniciais para desenvolver o composto na forma de sal sódico foram comprometidos pela sua toxicidade grave e imprevisível, principalmente mielosupressão e cistite hemorrágica. A elucidação do mecanismo de ação e a melhor compreensão de suas propriedades físico-químicas durante a década de 1980 levaram ao desenvolvimento de análogos mais solúveis e menos tóxicos. A irinotecana e a topotecana, que atualmente constituem os únicos análogos da camptotecina aprovados para uso clínico, possuem atividade nos cânceres colorretal, de ovário e de pulmão de células pequenas.



	<u>C-10</u>	<u>C-9</u>	<u>C-7</u>
Camptotecina	H	H	H
Topotecana	OH	(CH ₃) ₂ NHCH ₂	H
Irinotecana		H	CH ₂ CH ₃
SN-38	OH	H	CH ₂ CH ₃

Figura 61-13 Estruturas químicas da camptotecina e seus análogos.

Química. Todas as camptotecinas possuem um arcabouço de cinco anéis unidos, que inclui um anel lactona lábil (Figura 61-13). O grupo hidroxila e a conformação S do centro quiral em C20 do anel lactona são necessários para a atividade biológica desses fármacos. As substituições apropriadas nos anéis A e B da subunidade de quinolina aumentam a hidrossolubilidade e a potência para inibir a topoisomerase I. A topotecana [cloridrato de (S)-9-dimetilaminoetil-10-hidroxycamptotecina] é uma molécula semissintética com um grupo dimetilamino básico, que aumenta a sua hidrossolubilidade. A irinotecana (7-etil-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino] carboniloxycamptotecina ou CPT-11) difere da topotecana por ser um pró-fármaco. A ligação carbamato entre a camptotecina e a cadeia lateral bispiperidina dibásica na posição C10 (que torna a molécula hidrossolúvel) é clivada por uma carboxilesterase, formando o metabólito ativo, SN-38 (ver Capítulo 6).

Mecanismo de ação. As DNA topoisomerases são enzimas nucleares, que reduzem o estresse de torção do DNA superespiralado, permitindo que regiões selecionadas do DNA se tornem desespiraladas e relaxadas o suficiente para possibilitar a ocorrência de replicação, reparo e transcrição. Duas classes de topoisomerase (I e II) medeiam a quebra e o reparo de filamentos de DNA, e ambas se tornaram o alvo da quimioterapia do câncer. Os análogos da camptotecina inibem a função da topoisomerase I, enquanto várias entidades químicas diferentes (p. ex., antraciclinas, epipodofilotoxinas, acridinas) inibem a topoisomerase II. A topoisomerase I liga-se de modo covalente ao DNA de filamento duplo através de uma reação de transesterificação reversível. Essa reação produz um complexo intermediário, em que a tirosina da enzima liga-se à extremidade 3'-fosfato do filamento de DNA, criando a quebra de um filamento único do DNA. Esse “complexo passível de clivagem” permite o relaxamento da tensão de torção do DNA pela passagem do filamento intacto através do corte ou pela rotação livre do DNA em torno do filamento não clivado. Uma vez aliviada a tensão de torção do DNA, a topoisomerase I procede ao reparo da clivagem e dissocia-se da dupla hélice recém relaxada.

As camptotecinas ligam-se ao complexo de clivagem DNA-topoisomerase I; normalmente transitório, e o estabilizam. Embora a ação de clivagem inicial da topoisomerase I não seja afetada, a etapa de religação é inibida, levando ao acúmulo de quebras de filamento único no DNA. Essas lesões são reversíveis e por si só não são tóxicas para a célula. Entretanto, a colisão de um garfo de replicação do DNA com esse filamento clivado causa uma quebra

irreversível do DNA de filamento duplo, levando finalmente à morte celular (Tsao e cols., 1993). Por conseguinte, as camptotecinas são fármacos específicos da fase S, visto que é necessária a síntese contínua de DNA para a sua citotoxicidade. Isso possui implicações clínicas importantes. Em geral, os agentes citotóxicos específicos da fase S necessitam de uma exposição prolongada das células tumorais a concentrações do fármaco acima de um limiar mínimo para otimizar a eficácia terapêutica. Com efeito, os estudos pré-clínicos de administração prolongada de análogos da camptotecina em baixas doses mostram uma menor toxicidade e uma atividade antitumoral igual ou maior do que ciclos mais intensos e mais curtos.

A sequência precisa de eventos que levam da lesão do DNA induzida pelo fármaco até a morte celular não foi totalmente elucidada. A lesão do DNA induzida pelas camptotecinas *in vitro* anula a atividade do complexo p34^{cdc2}/ciclina B, resultando em parada do ciclo celular na fase G2 (Tsao e cols., 1993). O tratamento com camptotecinas pode induzir a transcrição dos genes de resposta precoce *c-fos* e *c-jun*, o que ocorre em associação a uma fragmentação internucleossômica do DNA, uma característica da morte celular programada.

Mecanismos de resistência. Diversos mecanismos de resistência aos agentes dirigidos contra a topoisomerase I foram caracterizados *in vitro*, embora pouco se saiba acerca de sua importância no contexto clínico. Uma diminuição do acúmulo intracelular do fármaco pode estar na base da resistência observada em linhagens celulares. A topotecana, mas não o SN-38 ou irinotecana, é um substrato da glicoproteína P. Entretanto, a importância clínica do efluxo mediado pela glicoproteína P como mecanismo de resistência contra a topotecana ainda não foi esclarecida, visto que foi constatado, em estudos pré-clínicos, que a magnitude do efeito é consideravelmente menor do que aquela observada com outros substratos do MDR, como o etopósido ou a doxorubicina. Outros relatos associaram a resistência à topotecana e à irinotecana com a classe de transportadores de MRP (Miyake e cols., 1999). As linhagens celulares que carecem de atividade de carboxilesterase demonstram uma resistência à irinotecana (Van Ark-Otte e cols., 1998); entretanto, nos pacientes, o fígado e os eritrócitos podem ter atividade de carboxilesterase suficiente para converter a irinotecana em SN-38. A resistência à camptotecina também pode resultar da expressão diminuída ou da mutação da topoisomerase I. Embora se tenha constatado a existência de uma boa correlação entre a sensibilidade a análogos da camptotecina e os níveis de topoisomerase I em determinadas linhagens de células tumorais (Sugimoto e cols., 1990), os estudos clínicos realizados não confirmaram essa associação. As supressões de cromossomos ou a hipermetilação do gene da topoisomerase I constituem mecanismos possíveis de redução da expressão da topoisomerase I nas células resistentes. Foi demonstrada uma infraregulação transitória da topoisomerase I após exposição prolongada às camptotecinas *in vitro* e *in vivo*. As mutações que levam a uma redução da atividade catalítica enzimática da topoisomerase ou da afinidade de ligação do DNA têm sido associadas a uma resistência experimental à camptotecina (Tamura e cols., 1991). Além disso, a fosforilação da enzima ou a ribosilação poli-ADP podem reduzir a atividade da topoisomerase I e sua suscetibilidade à inibição. Por fim, a exposição de células a agentes dirigidos contra a topoisomerase I suprarregula a topoisomerase II, uma enzima alternativa para a passagem dos filamentos de DNA.

Sabe-se muito pouco sobre o modo pelo qual a célula processa os complexos estabilizados de DNA-topoisomerase. Os processos de reparo celular podem não reconhecer prontamente o complexo farmacoenzima-DNA. Entretanto, uma enzima com atividade específica de tirosil-DNA fosfodiesterase pode estar envolvida na desorganização dos complexos de topoisomerase I-DNA (Yang e cols., 1996).

Absorção, destino e excreção

Topotecana. A topotecana foi aprovada para administração intravenosa. Entretanto, tem havido interesse no desenvolvimento de uma forma posológica oral do fármaco, que possui biodisponibilidade de 30-40% em pacientes com câncer. A topotecana exibe farmacocinética linear e é rapidamente eliminada da circulação sistêmica. A meia-vida biológica da topotecana total, que varia de 3,5-4,1 h, é relativamente curta em comparação com a de outras camptotecinas. Apenas 20-35% do fármaco total no plasma encontram-se na forma lactona ativa. Em 24 h, 30-40% da dose administrada aparecem na urina. É necessário reduzir as doses proporcionalmente à redução da CrCl. Embora vários metabólitos oxidativos tenham sido identificados, o metabolismo hepático parece constituir uma via relativamente menor de eliminação do fármaco. Ao contrário da maioria das outras camptotecinas consideradas para desenvolvimento clínico, a ligação da topotecana às proteínas plasmáticas é baixa, sendo de apenas 7-35%, que pode explicar sua penetração relativamente maior no SNC.

Irinotecana. A conversão da irinotecana em SN-38 é mediada predominantemente por carboxilesterases no fígado. Embora o SN-38 possa ser determinado no plasma pouco depois do início de uma infusão intravenosa de irinotecana, a ASC do SN-38 corresponde a apenas ~4% da ASC da irinotecana, sugerindo que apenas uma fração relativamente pequena da dose é convertida, em última análise, na forma ativa do fármaco. A irinotecana possui farmacocinética linear nas doses avaliadas em pacientes com câncer. Em comparação com a topotecana, verifica-se a presença de uma fração relativamente grande de irinotecana e de SN-38 no plasma, na forma de lactona intacta biologicamente ativa. Outra vantagem potencial desse análogo reside na meia-vida do SN-38, que é de 11,5 h, ou seja, muito mais longa que a meia-vida da topotecana. Nos seres humanos, a penetração do SN-38 no LCS ainda não foi caracterizada, embora nos macacos *rhesus* seja de apenas 14%, ou seja, significativamente menor do que aquela observada para a topotecana.

Em contraste com a topotecana, o metabolismo hepático constitui uma importante via de eliminação da irinotecana e do SN-38. Foram identificados metabólitos oxidativos no plasma, que resultam de reações mediadas pela CYP3A dirigidas para a cadeia lateral bispiperidina. Esses metabólitos não são convertidos significativamente em SN-38. Foi constatado que a depuração corporal total da irinotecana é duas vezes maior em pacientes com câncer cerebral em uso de agentes anticonvulsivantes que induzem as CYP hepáticas, atestando ainda mais a importância do metabolismo hepático oxidativo como via de eliminação desse fármaco (Gilbert e cols., 2003).

A glicuronidação do grupo hidroxila na posição C10 (resultante da clivagem do pró-componente bispiperidina) produz o único metabólito conhecido do SN-38. A excreção biliar parece constituir a principal via de eliminação da irinotecana, do SN-38 e de seus metabólitos, embora a excreção urinária também contribua de modo significativo (14-37%). A uridina difosfato-glicuronosiltransferase 1A1 (UGT1A1) converte o SN-38 em seu derivado inativo (Iyer e cols., 1998). A extensão da glicuronidação do SN-38 correlaciona-se inversamente com o risco de diarreia grave após terapia com irinotecana. A UGT1A1 também efetua a glicuronidação da bilirrubina. Os polimorfismos dessa enzima estão associados a síndromes de hiperbilirrubinemia familiar, como a síndrome de Crigler-Najjar e a síndrome de Gilbert. A síndrome de Crigler-Najjar é rara (um em 1 milhão de nascimentos), enquanto a síndrome de Gilbert ocorre em até 15% da população geral e resulta em hiperbilirrubinemia leve, que pode ser clinicamente silenciosa. A presença de polimorfismos da enzima UGT pode ter grande impacto sobre o uso clínico da irinotecana. Foi constatada uma correlação positiva entre

a concentração sérica basal de bilirrubina não conjugada e a gravidade da neutropenia e a ASC da irinotecana e do SN-38 em pacientes tratados com irinotecana. Além disso, foi observada uma grave toxicidade da irinotecana em pacientes portadores de câncer com síndrome de Gilbert, presumivelmente devido a uma diminuição da glicuronidação do SN-38. A presença de glicuronidase bacteriana no lúmen intestinal pode contribuir potencialmente para a toxicidade GI da irinotecana através da liberação de SN-38 não conjugado do metabólito glicuronídeo inativo excretado na bile.

Usos terapêuticos

Topotecana. A topotecana está indicada para pacientes com câncer de ovário previamente tratadas e pacientes com câncer de pulmão de células pequenas. Sua toxicidade hematológica significativa tem limitado o seu uso em associação com outros agentes ativos no tratamento dessas doenças (p. ex., cisplatina).

O esquema posológico recomendado de topotecana para o câncer de ovário e o câncer de pulmão de células pequenas consiste em uma infusão de 1,5 mg/m²/dia de 30 min, durante cinco dias consecutivos, a cada três semanas. Para o câncer cervical em associação com cisplatina, a dose de topotecana é de 0,75 mg/m² nos dias 1, 2 e 3, sendo repetida a cada 21 dias. Como uma fração significativa da topotecana administrada é excretada na urina, os pacientes com CrCl diminuída podem apresentar aumento da toxicidade (O'Reilly e cols., 1996). Por conseguinte, é necessário reduzir a dose de topotecana para 0,75 mg/m²/dia em pacientes com disfunção renal moderada (CrCl de 20-40 mL/min), e o fármaco não deve ser administrado a pacientes com grave comprometimento renal (CrCl < 20 mL/min). A disfunção hepática não altera a depuração e a toxicidade da topotecana. Uma contagem basal de neutrófilos de > 1.500 células/mm³ e uma contagem de plaquetas de > 100.000 são necessárias antes da administração de topotecana. Para o câncer de pulmão de células pequenas, pode-se utilizar a terapia oral em uma dose de 2,3 mg/m²/dia, durante cinco dias consecutivos, repetida a cada 21 dias. A dose oral é reduzida para 1,8 mg/m² em pacientes com CrCl de 30-40 mL/min.

Irinotecana. Nos EUA, os esquemas posológicos aprovados da irinotecana como monoterapia incluem 125 mg/m² na forma de infusão de 90 min administrada semanalmente (nos dias 1, 8, 15 e 22) durante quatro de seis semanas, e 350 mg/m², a cada três semanas. Em pacientes com câncer colorretal avançado, a irinotecana é utilizada como terapia de primeira linha em associação com fluoropirimidinas ou como monoterapia ou em combinação com cetuximabe após fracasso do esquema 5-FU/oxaliplatina.

Toxicidades clínicas

Topotecana. A toxicidade que limita a dose administrada em todos os esquemas posológicos consiste em neutropenia, com ou sem trombocitopenia. A incidência de neutropenia grave na dose recomendada em estudos de fase II, de 1,5 mg/m² ao dia durante 5 dias, a cada três semanas, pode atingir 81%, com incidência de 26% de neutropenia febril. Em pacientes com neoplasias hematológicas, os efeitos colaterais GI, como mucosite e diarreia, passam a limitar a dose administrada. Outras toxicidades menos comuns e geralmente leves relacionadas com a topotecana incluem náuseas, vômitos, elevação das transaminases hepáticas, febre, fadiga e exantema.

Irinotecana. A toxicidade que limita a dose administrada em todos os esquemas posológicos consiste em diarreia tardia, com ou sem neutropenia. Nos estudos iniciais, até 35% dos pacientes apresentaram diarreia intensa. A adoção de um esquema intensivo com loperamida (4 mg de loperamida administrada no início de qualquer evacuação de fezes moles, começando algumas horas após receber a terapia, seguida de 2 mg, a cada 2 h) (ver Capítulo 47) reduziu efetivamente essa incidência em mais de 50%. Entretanto, uma vez

instalada a diarreia intensa, as doses-padrão de agentes antidiarreicos tendem a ser ineficazes. Em geral, a diarreia regride em uma semana e raramente é fatal, a não ser que esteja associada a febre e neutropenia.

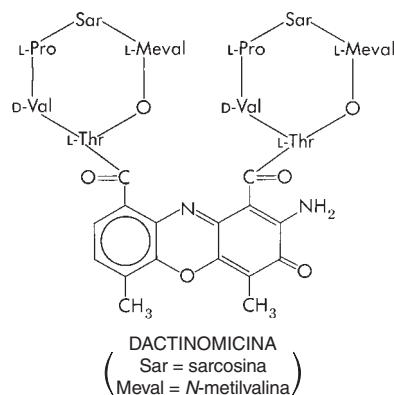
A mielossupressão constitui a segunda toxicidade mais comum associada à irinotecana. Ocorre neutropenia grave em 14-47% dos pacientes tratados com o esquema de administração a cada três semanas, sendo observada com menos frequência entre pacientes tratados com o esquema semanal. A neutropenia febril, que é observada em 3% dos pacientes, pode ser fatal, particularmente quando associada a diarreia concomitante. Nas primeiras 24 h após a administração de irinotecana, pode ocorrer uma síndrome colinérgica, em consequência da inibição da atividade da acetilcolinesterase pela irinotecana. Os sintomas consistem em diarreia aguda, diaforese, hipersalivação, cólicas abdominais, distúrbios de acomodação visual, lacrimejamento, rinorreia e, com menos frequência, bradicardia assintomática. Esses efeitos, que são de curta duração, respondem em poucos minutos à atropina. A atropina pode ser administrada como profilaxia a pacientes que sofreram previamente uma reação colinérgica. Outros efeitos tóxicos comuns e, em geral, passíveis de controle incluem náuseas, vômitos, fadiga, vasodilatação ou rubor cutâneo, mucosite, elevação das transaminases hepáticas e alopecia. Por fim, houve relatos de casos de dispneia e de pneumonite intersticial associadas à terapia com irinotecana em pacientes japoneses com câncer de pulmão (Fukuoka e cols., 1992).

ANTIBIÓTICOS

Dactinomicina (Actinomicina D)

Os primeiros antibióticos contra o câncer consistiram na série de actinomicinas descobertas, em 1940, por Waksman e colaboradores. A mais importante dessas actinomicinas, a actinomicina D, possui efeitos benéficos no tratamento de tumores sólidos em crianças e do coriocarcinoma em mulheres adultas.

Química e relação entre estrutura e atividade. As actinomicinas são cromopeptídeos. A maioria contém o mesmo cromóforo, a fenoxazona planar, actinosina, que é responsável pela cor amarelo-avermelhada. As diferenças entre as actinomicinas de ocorrência natural limitam-se a variações na estrutura dos aminoácidos das cadeias laterais peptídicas.



Mecanismo de ação. A capacidade das actinomicinas de ligar-se ao DNA de dupla hélice é responsável pela sua atividade biológica e citotoxicidade. Os estudos com raios-X de um complexo cristalino

entre a dactinomicina e a desoxiguanosina permitiram a formulação de um modelo que explica a ligação do fármaco ao DNA (Sobell, 1973). O anel fenoxazona planar intercala-se entre pares de bases de guanina-citosina adjacentes do DNA, enquanto as cadeias polipeptídicas estendem-se ao longo do sulco menor da hélice. A soma dessas interações proporciona uma grande estabilidade ao complexo dactinomicina-DNA, e, em consequência da ligação da dactinomicina, a transcrição do DNA pela RNA-polimerase é bloqueada. As RNA-polimerases dependentes de DNA são muito mais sensíveis aos efeitos da dactinomicina do que as DNA-polimerases. Além disso, a dactinomicina provoca quebras de filamentos simples no DNA, possivelmente através de um radical livre intermediário ou em consequência da ação da topoisomerase II.

Ação citotóxica. A dactinomicina inibe as células em rápida proliferação de origem normal e neoplásica e, em uma base molar, está entre os mais potentes agentes antitumorais conhecidos. O fármaco pode provocar alopecia e, quando ocorre extravasamento subcutâneo, causa inflamação local pronunciada. Foi observado o aparecimento de eritema, progredindo algumas vezes para a necrose, em áreas da pele expostas à radiação de raios-X antes, no decorrer ou depois da administração de dactinomicina.

Absorção, destino e excreção. A dactinomicina é administrada por injeção intravenosa. O metabolismo do fármaco é mínimo. O fármaco é excretado tanto na bile quanto na urina e desaparece do plasma com meia-vida terminal de 36 h. A dactinomicina não atravessa a barreira hematoencefálica.

Usos terapêuticos. Utiliza-se uma ampla variedade de esquemas de monoterapia e quimioterapia de combinação com a dactinomicina (actinomicina D). A dose diária habitual de dactinomicina é de 10-15 µg/kg, administrada por via intravenosa durante cinco dias; se não for observada nenhuma manifestação de toxicidade, podem ser administrados ciclos adicionais, a intervalos de 2-4 semanas. Em outros esquemas, foram utilizados 3-6 µg/kg/dia, até um total de 125 µg/kg, bem como doses de manutenção semanais de 7,5 µg/kg. Se houver infiltração durante sua administração, a dactinomicina é extremamente corrosiva para os tecidos moles.

O uso clínico mais importante da dactinomicina consiste no tratamento do rhabdomyosarcoma e do tumor de Wilms em crianças, para os quais é curativa em combinação com a cirurgia primária, radioterapia e outros fármacos, particularmente a vincristina e a ciclofosfâmid. Os sarcomas de Ewing, de Kaposi e de tecidos moles também respondem ao fármaco. A dactinomicina e o metotrexato constituem uma terapia curativa para o coriocarcinoma.

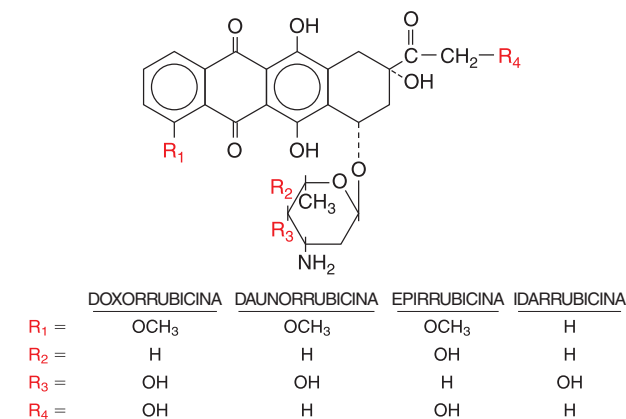
Toxicidades clínicas. As manifestações tóxicas consistem em anorexia, náuseas e vômitos, que habitualmente começam em poucas horas após a administração do fármaco. Pode ocorrer supressão hematopoiética com pancitopenia na primeira semana após o término da terapia. É comum a ocorrência de proctite, diarreia, glossite, queilite e ulcerações da mucosa oral. As manifestações dermatológicas incluem alopecia, bem como eritema, descamação e aumento da inflamação e da pigmentação em áreas submetidas anterior ou concomitantemente à irradiação. Pode ocorrer lesão grave em consequência do extravasamento local do fármaco.

Antraciclinas e antracenedionas

As antraciclinas são derivados do fungo *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. A idarrubicina e a epirrubicina são análogos das antraciclinas naturais, a doxorubicina

e a daunorrubicina, diferindo apenas ligeiramente na sua estrutura química, porém apresentando padrões ligeiramente distintos de atividade clínica. A daunorrubicina e a idarrubicina foram utilizadas principalmente nas leucemias agudas, enquanto a doxorubicina e a epirrubicina exibem atividade mais ampla contra tumores sólidos humanos. Esses agentes, que possuem potencial para a geração de radicais livres, causam cardiomiopatia incomum e, com frequência, irreversível, cuja ocorrência está relacionada com a dose total do fármaco. A mitoxantrona, um agente estruturalmente semelhante, possui atividade útil contra o câncer de próstata e a LMA; é utilizada na quimioterapia em altas doses, porém apresenta menos cardiotoxicidade.

Química. Os antibióticos da antraciclina possuem uma estrutura de anel tetracíclico fixada a um açúcar incomum, a daunosamina. Todos os agentes citotóxicos dessa classe possuem componentes quinona e hidroquinona em anéis adjacentes, que permitem a aquisição e a perda de elétrons. Embora haja diferenças pronunciadas nos usos clínicos da daunorrubicina e da doxorubicina, suas estruturas químicas diferem apenas por um único grupo hidroxila em C-14 (substituinte R₄ no diagrama adiante). A idarrubicina é a 4-desmetoxidaunorrubicina (alteração no substituinte R₁), um derivado sintético da daunorrubicina; a epirrubicina é um epímero na posição 4' do açúcar. A mitoxantrona, uma antracenediona, carece do grupo lateral glicosídico.



Mecanismo de ação. Foram descritos diversos efeitos bioquímicos importantes das antraciclinas e das antracenedionas, e todos podem contribuir para seus efeitos terapêuticos e tóxicos. Esses compostos podem intercalar-se com o DNA, afetando diretamente a transcrição e a replicação. Uma ação mais importante desses fármacos consiste na sua capacidade de formar um complexo tripartido com a topoisomerase II e o DNA. A topoisomerase II é uma enzima dependente de ATP, que se liga ao DNA e que produz quebras de filamentos duplos no arcabouço 3'-fosfato, permitindo a passagem de filamentos e desespiralando o DNA superespiralado. Após a passagem do filamento, a topoisomerase II religa os filamentos de DNA. Essa função enzimática é essencial para a replicação e o reparo do DNA. A formação do complexo tripartido com antraciclinas ou com etopósido inibe a religação dos filamentos rompidos de DNA, levando à apoptose. Os defeitos no reparo de quebras de filamentos duplos do DNA sensibilizam as células à lesão por esses fármacos, enquanto a hiperexpressão do reparo do DNA ligado à transcrição pode contribuir para a resistência.

As antraciclinas, em virtude de seus grupos de quinona, também geram radicais livres em solução e nos tecidos tanto normais quanto

malignos (Myers, 1988). As antraciclina podem formar intermediários de radicais semiquinona, que podem reagir com O_2 para produzir radicais de ânion superóxido. Estes podem gerar tanto peróxido de hidrogênio quanto radicais hidroxila, que atacam o DNA (Serrano e cols., 1999) e oxidam suas bases. A produção de radicais livres é significativamente estimulada pela interação da doxorubicina com ferro (Myers, 1988). As defesas enzimáticas, como a superóxido dismutase e a catalase, protegem as células contra a toxicidade das antraciclina, e essas defesas podem ser aumentadas por antioxidantes exógenos, como o alfa tocoferol, ou por um quelante do ferro, o dexrazoxano, que protege contra a cardiotoxicidade (Swain e cols., 1997).

A exposição de células às antraciclina leva à apoptose; os mediadores desse processo incluem o sensor de lesão do DNA p53 e caspases (proteases) ativadas, embora a ceramida, um produto de degradação dos lipídeos, e o sistema de receptor Fas-ligante também tenham sido implicados (Friesen e cols., 1996).

Conforme discutido em “Resistência a Fármacos” nos “Alcaloides da Vinca”, a resistência a múltiplos fármacos é observada em populações de células tumorais expostas às antraciclina. As tentativas de reverter ou de impedir o aparecimento de resistência através do uso simultâneo de inibidores da glicoproteína P (bloqueadores dos canais de Ca^{++} , compostos esteroides e outros) produziram resultados inconclusivos, principalmente devido aos efeitos complexos desses inibidores sobre a farmacocinética e o metabolismo das antraciclina. As antraciclina também são removidas das células tumorais por membros da família do transportador MRP e pela proteína de resistência do câncer de mama, um “meio” transportador (Doyle e cols., 1998). Outras alterações bioquímicas observadas nas células resistentes incluem aumento da atividade da glutatona peroxidase, diminuição da atividade ou mutação da topoisomerase II e capacidade aumentada de reparo de rupturas de filamentos do DNA.

Absorção, destino e excreção. Em geral, a daunorubicina, a doxorubicina e a epirubicina são administradas por via intravenosa e depuradas por um complexo padrão de metabolismo hepático e excreção biliar. A curva de desaparecimento da doxorubicina e daunorubicina do plasma é multifásica, com meia-vida terminal de 30 h. Todas as antraciclina são convertidas em um intermediário álcool ativo, que desempenha um papel variável na atividade terapêutica. A idarrubicina apresenta meia-vida de 15 h, enquanto o seu metabólito ativo, o idarrubicinol, possui uma meia-vida de 40 h. Os fármacos penetram rapidamente no coração, nos rins, nos pulmões, no fígado e no baço. Não atravessam a barreira hematoencefálica.

A daunorubicina e a doxorubicina são eliminadas por conversão metabólica em uma variedade de agliconas e outros produtos inativos. A idarrubicina é metabolizada principalmente a idarrubicinol, que se acumula no plasma e provavelmente contribui de modo significativo para a sua atividade. A depuração das antraciclina e seus metabólitos de álcool ativos é retardada na presença de disfunção hepática, e deve-se considerar uma redução inicial de pelo menos 50% da dose em pacientes com níveis séricos anormais de bilirrubina (Twelves e cols., 1998).

Uso terapêutico

Idarrubicina. A dose recomendada de idarrubicina é de 12 mg/m²/dia durante três dias, por injeção intravenosa, em combinação com citarabina. Recomenda-se uma injeção lenta durante 10-15 min para evitar o extravasamento, a exemplo de outras antraciclina. A idarrubicina apresenta menos cardiotoxicidade do que as outras antraciclina.

Daunorubicina. A daunorubicina (daunomicina, rubidomicina) está disponível para uso intravenoso. A dose recomendada é de 25-45 mg/m²/dia durante três dias. O agente é administrado com cuidado apropriado para evitar qualquer extravasamento, visto que

pode resultar em ação vesicante local grave. As doses totais maiores que 1.000 mg/m² estão associadas a um alto risco de cardiotoxicidade. Os pacientes devem ser avisados de que a daunorubicina pode conferir uma cor vermelha à urina.

A daunorubicina e a idarrubicina são também utilizadas no tratamento da LMA em combinação com Ara-C.

Toxicidades clínicas. As manifestações tóxicas da daunorubicina, bem como da idarrubicina, consistem em depressão da medula óssea, estomatite, alopecia, distúrbios GI e exantema. A cardiotoxicidade constitui um efeito adverso peculiar observado com esses agentes. Caracteriza-se por taquicardia, arritmias, dispneia, hipotensão, derrame pericárdico e insuficiência cardíaca congestiva, em que é pouco responsiva aos digitálicos (ver “Toxicidades clínicas” e “Doxorubicina”).

Doxorubicina

Usos terapêuticos. A doxorubicina está disponível para uso intravenoso. A dose recomendada é de 60-75 mg/m², administrada na forma de infusão intravenosa rápida única, que é repetida depois de 21 dias. É preciso ter cuidado para evitar qualquer extravasamento, visto que este pode resultar em grave ação vesicante local e necrose tecidual. Dispõe-se de um produto lipossomal de doxorubicina para o tratamento do sarcoma de Kaposi relacionado com a Aids, que é administrado por via intravenosa, em uma dose de 20 mg/m², durante 60 min, e repetido a cada três semanas. A formulação lipossomal também foi aprovada para o câncer de ovário, em uma dose de 50 mg/m², a cada quatro semanas, e para tratamento do mieloma múltiplo (em combinação com o bortezomibe), para o qual é administrada em uma dose de 30 mg/m² no dia 4 de cada ciclo de 21 dias. Os pacientes devem ser avisados de que o fármaco pode conferir uma cor vermelha à urina.

A doxorubicina mostra-se efetiva nos linfomas malignos. Quando utilizada em combinação com a ciclofosfamida, os alcaloides da vinca e outros agentes, constitui um importante componente para o tratamento bem-sucedido dos linfomas. Trata-se de um valioso componente de vários esquemas de quimioterapia para o carcinoma de mama metastático. O fármaco também é particularmente benéfico no tratamento de sarcomas pediátricos e adultos, incluindo os sarcomas osteogênico, de Ewing e de tecidos moles.

Toxicidades clínicas. As manifestações tóxicas da doxorubicina assemelham-se àquelas da daunorubicina. A mielossupressão constitui uma importante complicação que limita a dose administrada, e a leucopenia atinge habitualmente níveis mínimos durante a segunda semana de terapia, com recuperação na quarta semana. A trombocitopenia e a anemia seguem um padrão semelhante, porém são habitualmente menos pronunciadas. A estomatite, a mucosite, a diarreia e a alopecia são comuns, porém reversíveis. O aparecimento de estrias eritematosas próximo ao local de infusão (rubor da “adriamicina”*) é uma reação alérgica local benigna, que não deve ser confundida com o extravasamento. Raramente, podem ocorrer rubor facial, conjuntivite e lacrimejamento. O fármaco pode produzir toxicidade local grave nos tecidos irradiados (por exemplo, pele, coração, pulmão, esôfago e mucosa GI), mesmo quando as duas terapias não são administradas concomitantemente.

A cardiomiopatia constitui a toxicidade de longo prazo mais importante. Podem ocorrer dois tipos de cardiomiopatia:

- Uma forma aguda, caracterizada por alterações eletrocardiográficas anormais, incluindo alterações de ST e da onda T e arritmias. Essa forma é de curta duração e raramente representa um

* N. de R.T. Adriamicina é o nome comercial, nos EUA, das preparações de doxorubicina.

problema grave. Em alguns pacientes, observa-se uma redução reversível aguda da fração de ejeção 24 h após uma dose única, e a troponina T plasmática, uma enzima cardíaca liberada em caso de lesão do miocárdio, pode aumentar em uma minoria de pacientes nos primeiros dias após a administração do fármaco (Lipshultz e cols., 2004). Uma lesão aguda do miocárdio, a “síndrome de pericardite-miocardite”, pode surgir vários dias após a infusão do fármaco e caracteriza-se por distúrbios graves na condução dos impulsos e por insuficiência cardíaca congestiva franca, frequentemente associada a derrame pericárdico.

- A toxicidade cumulativa crônica relacionada com a dose (habitualmente com doses totais de $\geq 550 \text{ mg/m}^2$) progride para a insuficiência cardíaca congestiva. A taxa de mortalidade nos pacientes com insuficiência congestiva aproxima-se de 50%. Doses totais de doxorubicina de apenas 250 mg/m^2 podem causar alterações patológicas no miocárdio, que são demonstradas em biopsias subendocárdicas. São observadas alterações inespecíficas na microscopia eletrônica, incluindo diminuição no número de fibrilas miocárdicas, alterações mitocondriais e degeneração celular. As técnicas não invasivas mais promissoras utilizadas para detectar o desenvolvimento precoce de insuficiência cardíaca congestiva induzida por fármaco consistem em cineangiografia com radio-nuclídeos, que avalia a fração de ejeção, e ecocardiografia, que revela anormalidades na contratilidade e dimensões ventriculares. Os ecocardiogramas sequenciais detectaram anormalidades estruturais em 25% das crianças que receberam até 300 mg/m^2 de doxorubicina, embora $< 10\%$ tenham manifestações clínicas de cardiopatia no acompanhamento a longo prazo. Embora não se disponha de testes preditivos totalmente práticos e confiáveis, a frequência de cardiomiopatia clinicamente aparente é de 1-10% com doses totais de $< 450 \text{ mg/m}^2$. O risco aumenta acentuadamente, com estimativas de até 20%, com doses totais de 550 mg/m^2 . Essa dose total só deve ser ultrapassada em circunstâncias excepcionais ou com o uso concomitante de dexrazoxano, um agente quelante do ferro cardioprotetor, que parece não comprometer a atividade antineoplásica do fármaco (Swain e cols., 1997). A irradiação cardíaca, a administração de altas doses de ciclofosfamida ou de outra antraciclina ou o uso concomitante de trastuzumabe (Slamon e cols., 2001) aumentam o risco de cardiotoxicidade. Pode ocorrer cardiotoxicidade de início tardio, com insuficiência cardíaca congestiva, anos após o tratamento em populações tanto pediátricas quanto adultas. Nas crianças tratadas com antraciclina, verifica-se um aumento de 3-10 vezes no risco de arritmias, insuficiência cardíaca congestiva e morte súbita na vida adulta. Aconselha-se uma dose total máxima de 300 mg/m^2 para os casos pediátricos. A administração concomitante de dexrazoxano pode reduzir as elevações da troponina T e impedir a cardiotoxicidade posterior (Lipshultz e cols., 2004).

Epirrubicina

Essa antraciclina está indicada como componente da terapia adjuvante para o tratamento do câncer de mama. É administrada em doses de $100\text{-}120 \text{ mg/m}^2$ por via intravenosa, a cada 3-4 semanas. As doses totais maiores que 900 mg/m^2 aumentam acentuadamente o risco de cardiotoxicidade. O seu perfil de toxicidade é o mesmo da doxorubicina.

Valrubicina

A valrubicina é um análogo semissintético da doxorubicina, que é utilizada exclusivamente para o tratamento intravesical do câncer de bexiga. São instilados 800 mg na bexiga, 1 vez por semana durante 6 semanas. Menos de 10% do fármaco instilado sofre absorção sistêmica. Os efeitos colaterais estão relacionados com a irritação vesical (Kuznetsov e cols., 2001).

Mitoxantrona

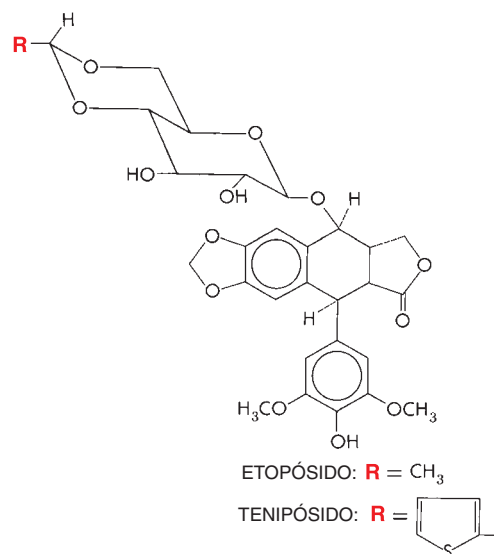
A mitoxantrona foi aprovada para uso na LMA, no câncer de próstata e na esclerose múltipla progressiva secundária de estágio tardio. A mitoxantrona tem capacidade limitada de produzir radicais livres do tipo quinona e provoca menos cardiotoxicidade do que a doxorubicina. A mitoxantrona provoca mielossupressão aguda, cardiotoxicidade e mucosite como principais efeitos tóxicos; o fármaco causa menos náuseas, vômitos e alopecia do que a doxorubicina.

A mitoxantrona é administrada por infusão intravenosa. Para induzir remissão na leucemia não linfocítica aguda em adultos, o fármaco é administrado em uma dose diária de 12 mg/m^2 durante três dias, com citarabina. A mitoxantrona também é utilizada no câncer de próstata avançado resistente a hormônios, em uma dose de $12\text{-}14 \text{ mg/m}^2$ a cada 21 dias.

EPIPODOFILOTOXINAS

A podofilotoxina, extraída da planta mandrágora (podófilo; *Podophyllum peltatum*), era utilizada como remédio popular pelos índios norte-americanos e primeiros colonizadores em função de seus efeitos eméticos, catárticos e anti-helmínticos. Dois derivados sintéticos possuem atividade terapêutica significativa na leucemia pediátrica, nos carcinomas de pulmão de células pequenas, tumores testiculares, doença de Hodgkin e linfomas de células grandes.

Esses derivados, ilustrados adiante, são o etopósido (VP-16-213) e o tenipósido (VM-26). Apesar de a podofilotoxina ligar-se à tubulina, o etopósido e o tenipósido não exercem nenhum efeito sobre a estrutura ou a função dos microtúbulos nas concentrações habituais.



Mecanismo de ação. O etopósido e o tenipósido são semelhantes nas suas funções e no espectro de tumores humanos afetados. À semelhança das antraciclina, esses fármacos formam um complexo ternário com a topoisomerase II e o DNA e impedem o reparo da quebra que normalmente ocorre após a ligação da topoisomerase ao DNA. A enzima permanece ligada à extremidade livre do filamento de DNA rompido, resultando em acúmulo de quebras do DNA e morte celular. As células que se encontram nas

fases S e G₂ do ciclo celular são mais sensíveis ao etopósido e ao tenipósido. As células resistentes demonstram: 1) amplificação do gene *mdr-1*, que codifica o transportador de efluxo de fármacos, a glicoproteína P; 2) mutação ou diminuição da expressão da topoisomerase II; ou 3) mutações do gene supressor tumoral p53, um componente necessário da via apoptótica (Lowe e cols., 1993).

Etopósido

Absorção, destino e excreção. A administração oral de etopósido resulta em absorção variável, que atinge, em média, ~ 50%. Após a sua injeção intravenosa, são obtidas concentrações plasmáticas máximas de 30 µg/mL. Observa-se um padrão bifásico de depuração, com meia-vida terminal de aproximadamente 6-8 h em pacientes com função renal normal. Cerca de 40% de uma dose administrada são excretadas em sua forma intacta na urina. Em pacientes com comprometimento da função renal, deve-se reduzir a dose proporcionalmente à redução da CrCl (Arbuck e cols., 1986). Nos pacientes com doença hepática avançada, os baixos níveis séricos de albumina (com diminuição da ligação do fármaco) e os níveis elevados de bilirrubina (que desloca o etopósido da albumina) podem resultar em aumento da toxicidade. Entretanto, as diretrizes para a redução da dose nessa circunstância não foram definidas. As concentrações do fármaco no LCS correspondem, em média, a 1-10% daquelas alcançadas no plasma.

Usos terapêuticos. A dose intravenosa de etopósido para o câncer testicular na terapia de combinação é de 50-100 mg/m² durante 5 dias, ou 100 mg/m², em dias alternados, até três doses. Para o tratamento do carcinoma de pulmão de células pequenas, a dose na terapia de combinação é de 35 mg/m² por via intravenosa durante 4 dias, ou de 50 mg/m²/dia por via intravenosa durante 5 dias. A dose oral para o câncer de pulmão de células pequenas é duas vezes a dose IV. Em geral, os ciclos de terapia são repetidos a cada 3-4 semanas. Quando utilizado por via intravenosa, o fármaco deve ser administrado lentamente durante um período de 30-60 min para evitar a hipotensão e o broncospasmo, que tendem a ocorrer em consequência dos aditivos empregados para dissolver o etopósido, um composto relativamente insolúvel.

Uma complicação perturbadora da terapia com etopósido surgiu no acompanhamento a longo prazo de pacientes com leucemia linfoblástica aguda infantil, que desenvolveram uma forma incomum de leucemia não linfocítica aguda, com translocação no cromossomo 11q23. Neste *locus*, existe um gene (o gene da LLM) que regula a proliferação das células tronco pluripotentes. As células leucêmicas possuem o aspecto citológico da leucemia monocítica ou monomielocítica aguda, porém podem expressar marcadores de superfície linfoides. Outra característica distintiva da leucemia relacionada ao etopósido consiste no curto intervalo de tempo entre o término do tratamento e o início da leucemia (1-3 anos), em comparação com o intervalo de 4-5 anos observado nas leucemias secundárias relacionadas a agentes alquilantes, bem como a ausência de um período mielodisplásico que precede a leucemia (Pui e cols., 1995). Os pacientes que recebem doses de etopósido uma ou duas vezes por semana, com doses cumulativas maiores que 2.000 mg/m², parecem correr maior risco de leucemia.

O etopósido é utilizado principalmente no tratamento dos tumores testiculares, em combinação com bleomicina e cisplatina, bem como em combinação com cisplatina e ifosfamida para o carcinoma de pulmão de células pequenas. Mostra-se também ativo contra linfomas não Hodgkin, contra a leucemia não linfocítica aguda e contra o sarcoma de Kaposi associado à síndrome de imunodeficiência adquirida

(Aids). O etopósido possui um perfil de toxicidade favorável para o escalonamento das doses, visto que a sua principal toxicidade aguda consiste em mielossupressão. Quando utilizado em combinação com ifosfamida e carboplatina, o etopósido é frequentemente administrado na quimioterapia de altas doses, em doses totais de 1.500-2.000 mg/m² (Josting e cols., 2000).

Toxicidades clínicas. A toxicidade do etopósido que limita a dose administrada consiste em leucopenia, que atinge o seu nível mais baixo em 10-14 dias, com recuperação em três semanas. Com menos frequência, ocorre trombocitopenia, que habitualmente não é grave. Em ~15% dos pacientes, o tratamento é complicado pela ocorrência de náuseas, vômitos, estomatite e diarreia. A alopecia constitui um efeito adverso comum, porém reversível. A hepatotoxicidade é particularmente evidente após tratamento com altas doses. A toxicidade tanto do etopósido quanto do tenipósido aumenta em pacientes com níveis séricos diminuídos de albumina, um efeito relacionado com a diminuição da ligação do fármaco às proteínas.

Tenipósido

O tenipósido é administrado por via intravenosa. Possui um padrão multifásico de depuração do plasma; após a sua distribuição, são observadas uma meia-vida de 4 h e outra meia-vida de 10-40 h. Cerca de 45% do fármaco são excretados na urina; todavia, em contraste com o etopósido, até 80% são recuperados na forma de metabólitos. Os anticonvulsivantes, como a fenitoína, aumentam o metabolismo hepático do tenipósido e reduzem a exposição sistêmica (Baker e cols., 1992). A dose não precisa ser reduzida em pacientes com comprometimento da função renal. Menos de 1% do fármaco atravessa a barreira hematoencefálica. O tenipósido está disponível para o tratamento da LLA refratária em crianças e exibe um efeito sinérgico com a citarabina. É administrado por infusão intravenosa, em doses que variam de 50 mg/m²/dia durante 5 dias, a 165 mg/m²/dia, 2 vezes/semana. O fármaco possui utilidade limitada e é administrado principalmente para o tratamento da leucemia aguda em crianças e leucemia monocítica em lactentes, bem como para tratamento do glioblastoma, neuroblastoma e metástases cerebrais do carcinoma de pulmão de células pequenas. Os principais efeitos tóxicos consistem em mielossupressão, náuseas e vômitos.

FÁRMACOS COM MECANISMOS DE AÇÃO DIVERSOS

Bleomicina

As bleomicinas, que formam um grupo singular de antibióticos que clivam o DNA, foram descobertas por Umezawa e colaboradores como produtos de fermentação do *Streptomyces verticillus*. Hoje, o fármaco utilizado clinicamente consiste em uma mistura de dois peptídeos quelantes de cobre, as bleomicinas A₂ e B₂. As várias bleomicinas disponíveis diferem apenas no seu aminoácido terminal (Figura 61-14).

As bleomicinas atraíram o interesse em virtude de sua atividade antitumoral significativa contra o linfoma de Hodgkin e os tumores testiculares. Exercem efeitos mielossupressor e imunossupressor mínimos, porém causam efeitos colaterais cutâneos incomuns e fibrose

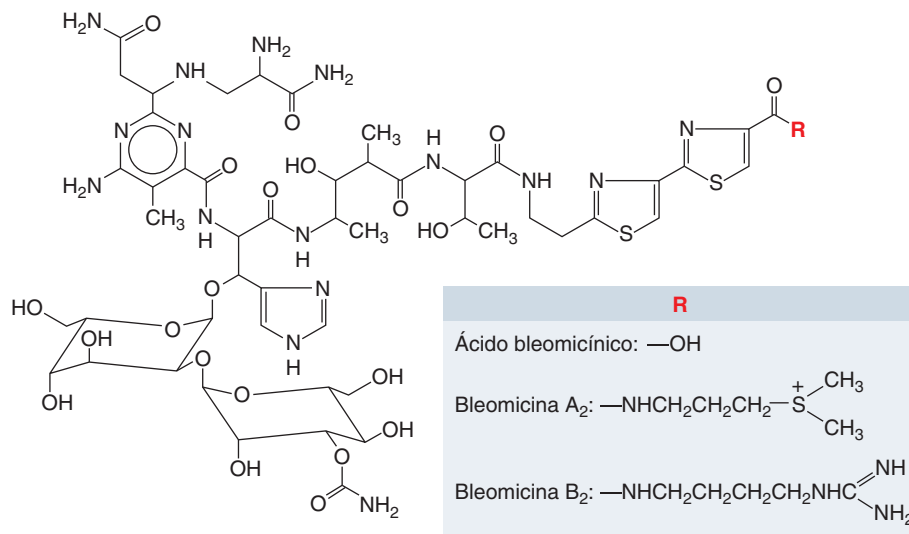


Figura 61-14 Estruturas químicas das bleomicinas A₂ e B₂.

pulmonar. Como a sua toxicidade não se superpõe a de outros fármacos citotóxicos, e em virtude de seu mecanismo singular de ação, a bleomicina continua desempenhando um importante papel no tratamento da doença de Hodgkin e câncer testicular.

Química. As bleomicinas são glicopeptídeos básicos hidrossolúveis (Figura 61-14). O cerne da molécula de bleomicina assume uma estrutura de ligação de metais, que consiste em um cromóforo pirimidina ligado a propionamida, uma cadeia lateral de β-aminoalanina amida, e nos açúcares, 1-gulose e 3-*O*-carbamoil-d-manose. O Fe²⁺ ou o Cu²⁺ estão ligados a esse complexo. Uma cadeia tripeptídica e um ácido bitiazol carboxílico terminal de ligação do DNA estão fixados ao cerne de ligação de íons metálicos.

Mecanismo de ação. A citotoxicidade da bleomicina resulta de sua capacidade de causar lesão oxidativa da desoxirribose do timidilato e de outros nucleotídeos, resultando em quebras de filamentos simples e filamentos duplos no DNA. Os estudos *in vitro* indicam que a bleomicina provoca acúmulo de células na fase G₂ do ciclo celular, e muitas dessas células exibem aberrações cromossômicas, incluindo quebras de cromátides, lacunas e fragmentos, bem como translocações (Twentyman, 1983).

A bleomicina cliva o DNA através da geração de radicais livres. Na presença de O₂ e de um agente redutor, como o ditiotreitól, o complexo metal-fármaco torna-se ativado e funciona como oxidase ferrosa, transferindo elétrons do Fe²⁺ para oxigênio molecular, produzindo radicais de oxigênio (Burger, 1998). Os complexos de metalbleomicina podem ser ativados através de sua reação com a enzima flavina, a NADPH-citocromo P450 redutase. A bleomicina liga-se ao DNA, e o complexo ativado gera radicais livres, que são responsáveis pela retirada de um próton da posição 3' do arcabouço de desoxirribose da cadeia de DNA, abrindo o anel de desoxirribose e produzindo uma ruptura de filamento no DNA. O processo para o reparo dessa quebra não está bem elucidado, porém o excesso de quebras leva à apoptose.

A bleomicina é degradada por uma hidrolase específica encontrada em vários tecidos normais, incluindo o fígado. A atividade de hidrolase é baixa na pele e nos pulmões, contribuindo, talvez, para a toxicidade grave nesses locais. Algumas células resistentes à bleomicina contêm níveis elevados de atividade da hidrolase (Sebti

e cols., 1991). Em outras linhagens celulares, a resistência tem sido atribuída a uma redução da captação, reparo de quebras de filamentos ou inativação do fármaco por tióis ou proteínas ricas em tióis. Foi identificado um polimorfismo do gene da hidrolase, SNP A1450G, em 10% dos pacientes com câncer testicular, e o genótipo G/G está associado a uma diminuição de 20% da sobrevida de pacientes tratados com terapia de combinação com bleomicina, sugerindo que esse polimorfismo de único nucleotídeo está associado a um aumento da atividade da hidrolase (de Hass e cols., 2008).

Absorção, destino e excreção. A bleomicina é administrada por via intravenosa, intramuscular ou subcutânea, ou instilada na bexiga para o tratamento local do câncer vesical. Após infusão intravenosa, são detectadas concentrações relativamente altas do fármaco na pele e nos pulmões de animais de laboratório, e esses órgãos tornam-se os principais locais de toxicidade. Em virtude de sua elevada massa molecular, a bleomicina atravessa pouco a barreira hematoencefálica.

Após a administração intravenosa de uma dose de 15 mg/m² por injeção, são obtidas concentrações máximas de 1-5 mg/mL no plasma. A meia-vida de eliminação é de ~ 3 h. Cerca de 66% do fármaco é excretado de modo intacto na urina. Ocorrem elevações acentuadas das concentrações plasmáticas se forem administradas doses habituais a pacientes com comprometimento renal e se esses pacientes estiverem correndo alto risco de desenvolver toxicidade pulmonar. As doses de bleomicina devem ser reduzidas na presença de uma CrCl < 60 mL/min (Dalglish e cols., 1984).

Usos terapêuticos. A dose recomendada de bleomicina é de 10-20 units/m² administrada 1 ou 2 vezes/semana por via intravenosa, intramuscular ou subcutânea. Para pacientes portadores de linfoma, recomenda-se o uso de uma dose teste de ≤ 2 unidades antes das primeiras duas doses. São utilizados diversos esquemas clinicamente, sendo as doses de bleomicina expressas em unidades. No tratamento do câncer testicular, administra-se uma dose total padrão de 30 mg/semana durante três semanas consecutivas, com 3 a 4 ciclos de tratamento. Os ciclos totais que ultrapassam 250 mg devem ser administrados com cautela e, em geral, apenas no tratamento do câncer testicular de alto risco, devido a um aumento acentuado do risco de toxicidade pulmonar acima dessa dose total. A bleomicina também pode ser instilada na cavidade pleural, em doses de 5-60 mg (dependendo da técnica) para ablação do espaço pleural em pacientes com derrames malignos.

A bleomicina mostra-se altamente efetiva contra tumores de células germinativas do testículo e do ovário. No câncer testicular, é curativa quando utilizada com cisplatina e vimblastina ou com cisplatina e etopósido. Trata-se de um componente do esquema ABVD curativo padrão (doxorubicina [adriamicina], bleomicina, vimblastina e dacarbazina) para tratamento do linfoma de Hodgkin.

Toxicidades clínicas. Como a bleomicina causa pouca mielossupressão, apresenta vantagens significativas quando utilizada em combinação com outros agentes citotóxicos. Entretanto, provoca inúmeras toxicidades cutâneas, incluindo hiperpigmentação, hiperqueratose, eritema e até mesmo ulceração. Raramente, os pacientes com grave toxicidade cutânea podem exibir o fenômeno de Raynaud. As alterações cutâneas podem surgir com hipersensibilidade e aumento de volume das extremidades dos dedos, progredindo para lesões eritematosas e ulcerativas nos cotovelos, nos nós dos dedos e em outras áreas de pressão. Com frequência, a cicatrização dessas lesões deixa uma hiperpigmentação residual, e as lesões podem sofrer recidiva quando os pacientes são tratados com outros agentes antineoplásicos. Raramente, a bleomicina provoca uma dermatite flagelada, que consiste em faixas de eritema pruriginoso nos braços, nas costas, no couro cabeludo e nas mãos. Esse exantema responde prontamente aos corticosteroides tópicos.

A reação adversa mais grave à bleomicina consiste em toxicidade pulmonar, que começa com tosse seca, estertores finos e infiltrados basais difusos na radiografia, podendo evoluir para a fibrose pulmonar potencialmente fatal. As alterações radiológicas da doença pulmonar induzida pela bleomicina podem ser indistinguíveis da infecção intersticial ou do tumor e exibem forte positividade PET, mas podem evoluir de infiltrados focais para fibrose densa, cavitação, pneumotórax, atelectasia ou colapso lobar. Cerca de 5-10% dos pacientes tratados com bleomicina desenvolvem toxicidade pulmonar clinicamente aparente, e ~ 1% morre dessa complicação (O'Sullivan e cols., 2003). A maioria dos pacientes que se recupera apresenta uma melhora significativa da função pulmonar, porém a fibrose pode ser irreversível. As provas de função pulmonar carecem de valor preditivo para a detecção do início precoce dessa complicação. A capacidade de difusão do CO declina em pacientes que recebem doses maiores que 250 mg. O risco de toxicidade pulmonar está relacionado com a dose total, com aumento significativo do risco com doses totais maiores que 250 mg e em pacientes maiores de 40 anos de idade, bem como naqueles com CrCl menores que 80 mL/min e em pacientes com doença pulmonar subjacente; doses únicas de ≥ 30 mg/m² também estão associadas a um risco aumentado de toxicidade pulmonar.

A administração de altas concentrações de O₂ inspirado durante a anestesia ou a terapia respiratória pode agravar ou precipitar a toxicidade pulmonar em pacientes previamente tratados com o fármaco. Não existe nenhuma terapia específica conhecida para a lesão pulmonar induzida pela bleomicina, exceto tratamento sintomático e cuidados pulmonares convencionais. Os esteroides possuem benefício variável, e a sua maior eficiência é observada nos estágios inflamatórios mais iniciais da lesão. A etiologia da toxicidade pulmonar pela bleomicina tem sido investigada em modelos de roedores (Moeller e cols., 2008). Esses estudos implicam vários fatores secretados por macrófagos, incluindo citocinas (como o fator transformador do crescimento β [TGF β] e o fator de necrose tumoral α [TNF α]) e quimiocinas (como CCL2 e CXCL12), como fatores etiológicos no desenvolvimento da fibrose em resposta à lesão epitelial. Outros fatores que contribuem podem incluir distúrbio da cascata da coagulação e desequilíbrios nos eicosanoides, levando à produção excessiva de leucotrienos pró-fibróticos e produção deficiente de prostaglandinas antifibróticas. Os fibroblastos são recrutados para o local da lesão através da liberação de ácido lisofosfatídico das células

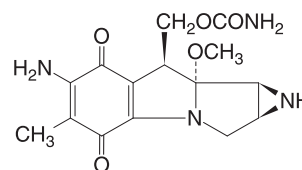
inflamatórias e contribuem para o desenvolvimento da fibrose (Tager e cols., 2008). Vários agentes (p. ex., talidomida, anticorpos anti-Her 2, γ agonistas PPAR, N-acetilcisteína, anticoagulantes, pirfenidona e bosentana) atenuaram a toxicidade da bleomicina no modelo animal, quando administrados antes ou depois do agente tóxico. Os últimos quatro agentes estão sendo avaliados em estudos clínicos para o tratamento da fibrose pulmonar idiopática (Walter e cols., 2006), para a qual a doença pulmonar induzida pela bleomicina em roedores constitui o principal modelo da doença.

Outras reações tóxicas à bleomicina incluem hipertermia, cefaleia, náuseas, vômitos e uma reação fulminante aguda e peculiar observada em pacientes com linfomas. Essa reação caracteriza-se por hipertermia profunda, hipotensão e colapso cardiorrespiratório duradouro; não parece constituir uma reação anafilática clássica e, possivelmente, pode estar relacionada com a liberação de um pirógeno endógeno. Essa reação tem ocorrido em ~ 1% dos pacientes portadores de linfomas ou câncer testicular.

Mitomicina

Esse antibiótico foi isolado do *Streptococcus caespitosus* por Wakaki e colaboradores em 1958. A mitomicina possui utilidade clínica limitada e foi substituída por fármacos menos tóxicos e mais efetivos na maioria das situações, com exceção do câncer anal para o qual é curativa.

A mitomicina contém um grupo azauridina e um grupo quinona em sua estrutura bem como um anel mitosano, e cada um desses componentes participa nas reações de alquilação com o DNA.



MITOMICINA

Mecanismo de ação. Após redução enzimática intracelular ou química espontânea da quinona e perda do grupo metoxi, a mitomicina torna-se um agente alquilante bifuncional ou trifuncional. A redução ocorre preferencialmente nas células hipóxicas em alguns sistemas experimentais. O fármaco inibe a síntese de DNA e estabelece ligações cruzadas no DNA na posição N6 da adenina e nas posições O6 e N7 da guanina. As tentativas de reparo do DNA levam à quebras de filamentos. A mitomicina é um potente radiosensibilizante, teratogêno e carcinogêno em roedores. A resistência tem sido atribuída à ativação deficiente, inativação intracelular da quinona reduzida e efluxo do fármaco mediado pela glicoproteína P (Dorr, 1988).

Absorção, destino e excreção. A mitomicina é administrada por via intravenosa. Desaparece rapidamente do sangue após a sua injeção, com meia-vida de 25-90 min. As concentrações plasmáticas máximas atingem 0,4 μ g/mL, depois da administração de doses de 20 mg/m² (Dorr, 1988). O fármaco distribui-se amplamente por todo o corpo, porém não é detectado no SNC. Ocorre inativação por metabolismo hepático ou conjugação química com sulfidrilas. Menos de 10% do fármaco ativo são excretados na urina ou na bile.

Usos terapêuticos. A mitomicina (mitomicina-C) é administrada por infusão intravenosa, e a ocorrência de extravasamento pode resultar em grave lesão local. A dose habitual (6-20 mg/m²) é administrada em injeção intravenosa única a cada 6-8 semanas. A dose

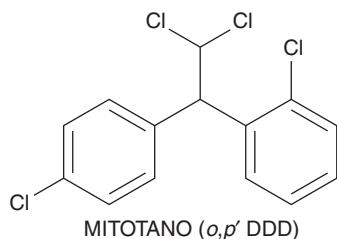
é modificada com base na recuperação hematológica. A mitomicina também pode ser utilizada por instilação direta na bexiga para o tratamento de carcinomas superficiais (Boccardo e cols., 1994).

A mitomicina é utilizada em combinação com a 5-FU e a cisplatina no tratamento do câncer anal. A mitomicina é usada “sem indicação da bula” (na forma de gota oftálmica improvisadamente composta) como adjuvante da cirurgia para inibir a cicatrização da ferida e reduzir a fibrose; parece ter benefício no tratamento das patologias oftálmicas malignas e não malignas (ver a revisão de Abraham, 2006).

Toxicidades clínicas. O principal efeito tóxico consiste em mielossupressão, caracterizada por acentuada leucopenia e trombocitopenia; após o uso de doses mais altas, as contagens mínimas podem ser tardias e cumulativas, e a recuperação só é observada depois de 6-8 semanas de pancitopenia. Verifica-se também a ocorrência de náuseas, vômitos, diarreia, estomatite, exantema, febre e mal-estar. A manifestação tóxica mais perigosa da mitomicina consiste em uma síndrome hemolítico-urêmica, que se acredita seja o resultado da lesão endotelial induzida pelo fármaco. Os pacientes que receberam uma dose total de $> 50 \text{ mg/m}^2$ podem desenvolver hemólise aguda, anormalidades neurológicas, pneumonia intersticial e lesão glomerular, resultando em insuficiência renal. A incidência de insuficiência renal aumenta para 28% em pacientes que recebem doses totais de $\geq 70 \text{ mg/m}^2$. Não existe nenhum tratamento efetivo para o distúrbio. Deve ser reconhecido precocemente, e deve-se suspender imediatamente a mitomicina. A mitomicina provoca fibrose pulmonar intersticial, e a administração de doses totais maiores que 30 mg/m^2 raramente leva ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva. Além disso, pode potencializar a cardiotoxicidade da doxorubicina, quando utilizada em associação com este fármaco.

Mitotano

O mitotano (*o,p'*-DDD), um composto quimicamente semelhante aos inseticidas DDT e DDD, é utilizado no tratamento de neoplasias derivadas do córtex suprarrenal. Em estudos de toxicologia de inseticidas relacionados em cães, foi constatada a ocorrência de lesão grave do córtex suprarrenal, um efeito causado pela presença do isômero *o,p'* do DDD.



Ação citotóxica. O mecanismo de ação do mitotano não foi elucidado, porém a sua capacidade de destruição relativamente seletiva das células adrenocorticais, tanto normais quanto neoplásicas, está bem estabelecida. Assim, a administração do fármaco provoca uma rápida redução dos níveis de adrenocorticosteroides e seus metabólitos no sangue e na urina, uma resposta útil para orientar a dose e acompanhar a evolução do hiperadrenocorticism (síndrome de Cushing) resultante de tumor suprarrenal ou de hiperplasia suprarrenal. O fármaco não provoca lesão de outros órgãos.

Absorção, destino e excreção. Após administração oral, ~ 40% do mitotano são absorvidos. Após doses diárias de 5-15 g, são observadas concentrações de 10-90 $\mu\text{g/mL}$ do fármaco inalterado e de 30-50 $\mu\text{g/mL}$ de um metabólito no sangue. Após a interrupção da terapia, as concentrações plasmáticas de mitotano são ainda mensuráveis durante 6-9 semanas. Embora o fármaco seja encontrado em todos os tecidos, a gordura constitui o principal local de armazenamento. Um metabólito hidrossolúvel do mitotano encontrado na urina constitui 25% de uma dose oral ou parenteral. Cerca de 60% de uma dose oral são excretados de modo inalterado nas fezes.

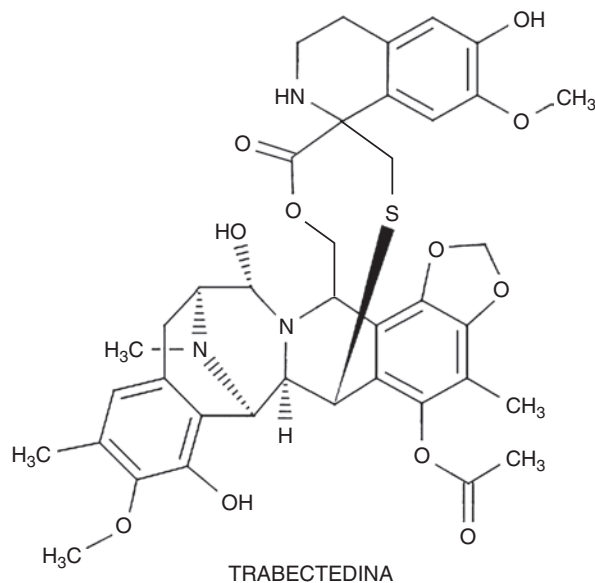
Usos terapêuticos. O mitotano é administrado em doses orais diárias iniciais de 2-6 g, habitualmente em 3 ou 4 doses fracionadas; em geral, a dose é aumentada para 9-10 g/dia, quando tolerada. A dose tolerada máxima pode variar de 2-16 g/dia. O tratamento deve prosseguir durante pelo menos três meses; se forem observados efeitos benéficos, a terapia deve ser mantida indefinidamente. A espironolactona não deve ser administrada concomitante, visto que ela interfere na supressão suprarrenal produzida pelo mitotano (Wortsman e Soler, 1977).

O mitotano está indicado para tratamento paliativo do carcinoma adrenocortical inoperável, produzindo benefício sintomático em 30-50% desses pacientes.

Toxicidade clínica. Embora a administração do mitotano produza anorexia e náusea na maioria dos pacientes, sonolência e letargia em ~ 34% e dermatite em 15-20%, esses efeitos não constituem uma contraindicação para o uso do fármaco em doses mais baixas. Como o mitotano provoca lesão do córtex suprarrenal, é necessária a administração de doses de reposição de adrenocorticosteroides (Hogan e cols., 1978).

Trabectedina

A trabectedina é o único fármaco utilizado clinicamente que deriva de um animal marinho. Foi isolado do tunicado marinho, *Ecteinascidín turbinata*, como parte do programa de descoberta de produtos naturais do *National Cancer Institute*. A trabectedina é considerada como fármaco órfão nos EUA para tratamento do câncer de ovário, sarcoma e câncer pancreático, e foi aprovada na Europa para o tratamento de segunda linha do sarcoma de tecidos moles e câncer ovariano.



Mecanismo de ação. A grande estrutura da trabectedina liga-se ao sulco menor do DNA, permitindo a alquilação da posição N2 da guanina e a inclinação da hélice para o sulco maior (Tavecchio e cols., 2008). Uma porção da molécula faz protrusão do sulco menor e pode desempenhar um papel ao atrair complexos de reparo ou de transcrição. O complexo de adição do DNA volumoso é reconhecido pelo complexo de reparo de excisão de nucleotídeos acoplado à transcrição, e essas proteínas iniciam tentativas de reparo do filamento danificado, convertendo o complexo em uma quebra de filamento duplo. A sensibilidade das células tumorais à trabectedina exibe características moleculares interessantes. A trabectedina exerce determinados efeitos citotóxicos sobre as células que carecem de componentes do complexo da anemia de Fanconi ou sobre as que carecem da capacidade de reparo de quebras de DNA de filamento duplo através de recombinação homóloga (Soares e cols., 2007). Ao contrário da cisplatina e de outros fármacos que formam complexos de adição com o DNA, sua atividade exige a presença de componentes intactos de NER, incluindo XPG, que pode ser importante para a iniciação de quebras simples e tentativas de remoção do complexo de adição (Stevens e cols., 2008).

Absorção, destino e excreção. A trabectedina é administrada como infusão de 1,3 mg/m² durante 24 h, a cada 3 semanas. Sua aprovação na Europa baseia-se em um estudo clínico do sarcoma de tecidos moles, no qual foi constatado um tempo de progressão maior com a infusão mais prolongada, em comparação com uma infusão mais conveniente de três horas de duração. A trabectedina é administrada com dexametasona, 4 mg 2 vezes/dia, iniciando 24 h antes da infusão do fármaco para diminuir a toxicidade hepática. O fármaco é depurado lentamente pela CYP3A4, com meia-vida plasmática de ~ 24-40 h.

Usos terapêuticos. A trabectedina foi aprovada fora dos EUA como tratamento de segunda linha dos sarcomas de tecidos moles e câncer de ovário, em combinação com uma formulação de doxorubicina. Produz uma taxa de controle da doença muito elevada (> 50%) nos lipossarcomas mixoides, um tumor caracterizado por uma translocação genômica específica, embora os motivos dessa sensibilidade não estejam bem esclarecidos (Grosso e cols., 2009).

Toxicidade. Na ausência de tratamento prévio com dexametasona, a trabectedina provoca elevações significativas das enzimas hepáticas e fadiga em pelo menos 33% dos pacientes. Com o uso do esteroide, os aumentos das transaminases são menos pronunciados, e rapidamente revertidos (Grosso e cols., 2009). Outras toxicidades incluem mielossupressão leve e, raramente, rabdomiólise.

ENZIMAS

L-Asparaginase

Em 1953, Kidd relatou que o soro de cobaia tinha efeitos antileucêmicos e identificou a L-asparaginase (L-ASP) como fonte dessa atividade (Kidd, 1953). Quinze anos mais tarde, a enzima purificada de *Escherichia coli* demonstrou ter uma notável atividade antitumoral contra

as células linfóides malignas, com base na dependência desses tumores em relação a fontes exógenas de L-asparaginase (Broome, 1981). A enzima tornou-se um agente padrão no tratamento da LLA.

Mecanismo de ação. A maioria dos tecidos normais tem a capacidade de sintetizar L-asparaginase em quantidades suficientes para a síntese de proteínas, porém as leucemias linfocíticas carecem de quantidades adequadas de asparaginase sintetase e obtêm o aminoácido necessário do plasma. A L-ASP, ao catalisar a hidrólise da asparagina circulante a ácido aspártico e amônia, priva essas células malignas da asparagina, levando à morte celular. L-ASP é utilizada em combinação com outros agentes, incluindo metotrexato, doxorubicina, vincristina e prednisona, para o tratamento da LLA e dos linfomas de alto grau.

Ocorre resistência através da indução da asparagina sintetase nas células tumorais. Por motivos desconhecidos, as células hiperdiploides da LLA ou aquelas com translocações envolvendo o oncogene TEL mostram-se particularmente sensíveis à L-ASP (Pui e cols., 2004), enquanto as células que contêm a translocação *bcr-abl*, que são mais comuns na LLA de adultos, são mais resistentes.

Absorção, destino, excreção e uso terapêutico. A L-asparaginase, um tetrâmero de 144-kDa, é administrada por via intramuscular ou intravenosa, porém habitualmente pela primeira via. Após administração intravenosa, a L-ASP derivada de *E. coli* apresenta uma taxa de depuração do plasma de 0,035 mL/min/kg, um volume de distribuição que se aproxima do volume do plasma nos seres humanos e uma meia-vida de 24 h (Asselin e cols., 1993). É administrada em doses de 6.000-10.000 UI, a cada três dias durante 3-4 semanas, embora doses de até 25.000 UI, 1 vez/semana, possam ser mais efetivas na LLA infantil (Moghrabi e cols., 2007). Os níveis da enzima precisam ser mantidos em > 0,2 UI/mL no plasma para causar depleção da asparagina na corrente sanguínea. A pegaspargase (PEG-L-asparaginase), uma preparação em que a enzima é conjugada com 5.000 unidades Da de monometoxi-poli(etileno)glicol, apresenta uma depuração muito mais lenta do plasma (meia-vida de 6-7 dias) e é administrada em doses de 2.500 UI/m² por via intramuscular, não mais frequentemente do que a cada 14 dias; produz uma depleção rápida e completa da asparagina do plasma e das células tumorais durante 21 dias na maioria dos pacientes (Appel e cols., 2008). A pegaspargase apresenta uma imunogenicidade muito reduzida (< 20% dos pacientes desenvolvem anticorpos) (Hawkins e cols., 2004) e foi aprovada para a terapia de primeira linha da LLA.

Os esquemas posológicos intermitentes e a maior duração do tratamento aumentam o risco de induzir hipersensibilidade. Nos pacientes hipersensíveis, os anticorpos neutralizantes inativam a L-ASP. Nem todos os pacientes com anticorpos neutralizantes apresentam hipersensibilidade clínica, embora a enzima possa ser inativada, e a terapia possa ser ineficaz. Na LLA previamente não tratada, a pegaspargase determina uma remoção mais rápida dos linfoblastos da medula óssea do que a preparação derivada de *E. coli* e evita a rápida depuração mediada por anticorpos observada com a enzima derivada de *E. coli* em pacientes que sofrem recidiva (Avramis e cols., 2002). As preparações de asparaginase produzem apenas depleção parcial da asparagina do LCS.

Toxicidade clínica. As toxicidades da L-ASP resultam de sua antigenicidade como proteína estranha e da inibição da síntese de proteínas. Em 5-20% dos pacientes, ocorrem reações de hipersensibilidade, incluindo urticária e anafilaxia totalmente desenvolvida, que podem ser fatais. Em geral, essas reações são anunciadas pelo aparecimento

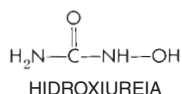
precoce de anticorpos neutralizantes circulantes e pela depuração acelerada da enzima do plasma. Nesses pacientes, a pegaspargase constitui uma alternativa segura e efetiva. A denominada inativação “silenciosa” da enzima por anticorpos ocorre em uma maior porcentagem de pacientes do que a hipersensibilidade franca e pode estar associada a um desfecho clínico negativo, particularmente em pacientes com LLA de alto risco (Mann e cols., 2007).

Outras toxicidades resultam da inibição da síntese de proteínas nos tecidos normais (p. ex., hiperglicemia devido à deficiência de insulina, anormalidades da coagulação devido à deficiência de fatores da coagulação, hipertrigliceridemia devido aos efeitos sobre a produção de lipoproteína e hipoalbuminemia). A pancreatite pode resultar da trigliceridemia extrema e tem sido tratada com plasmaférese. Os problemas de coagulação podem assumir a forma de trombose espontânea — mais frequente em pacientes trombofílicos com deficiências subjacentes do fator S, fator C, mutação da antitrombina III ou fator V de Leiden—ou, menos frequentemente, com episódios hemorrágicos (Caruso e cols., 2006). A trombose dos vasos dos seios corticais frequentemente não é reconhecida. Deve-se considerar a necessidade de exames de imagem por ressonância magnética do cérebro em pacientes tratados com L-ASP que apresentam convulsões, cefaleia ou alteração do estado mental. A hemorragia intracraniana durante a primeira semana de tratamento com L-ASP constitui uma complicação rara, porém devastadora. A L-ASP também suprime a função imunológica.

A L-ASP interrompe a atividade antitumoral do metotrexato quando administrada pouco depois do antimetabólito. Ao reduzir as concentrações séricas de albumina, o fármaco pode diminuir a ligação às proteínas e acelerar a depuração plasmática de outros fármacos.

HIDROXIUREIA

A síntese da hidroxiureia (HU) foi relatada pela primeira vez em 1869; entretanto, a sua atividade antineoplásica potencial só foi reconhecida 90 anos depois, quando foi constatado que o fármaco inibe o crescimento tanto da leucemia quanto dos tumores sólidos. A hidroxiureia exerce efeitos biológicos singulares e surpreendentemente diversos como agente antileucêmico, radiosensibilizante e indutor da hemoglobina fetal em pacientes com doença falciforme. O fármaco é administrado por via oral, e sua toxicidade na maioria dos pacientes é modesta e limita-se à mielossupressão.



Ação citotóxica. A HU inibe a enzima ribonucleosídeo difosfato redutase, que catalisa a conversão redutiva de ribonucleotídeos em desoxirribonucleotídeos, uma etapa limitadora de velocidade na biossíntese do DNA. A HU liga-se às moléculas de ferro que são essenciais para a ativação de um radical tirosila na subunidade catalítica (hRRM2) da RNR. A HU é específica para a fase S do ciclo celular, durante a qual as concentrações de RNR são máximas. Provoca parada na interface G₁-S ou próximo

a ela através de mecanismos tanto dependentes quanto independentes da p53.

Como as células são altamente sensíveis à irradiação na interface G₁-S, a HU e a irradiação causam efeitos antitumorais sinérgicos. Através da depleção de desoxinucleotídeos fisiológicos, a HU potencializa os efeitos antiproliferativos de agentes que provocam lesão no DNA, como cisplatina, agentes alquilantes ou inibidores da topoisomerase II, e facilita a incorporação de antimetabólitos, como Ara-C, da gencitabina e da fludarabina ao DNA. A HU também promove a degradação do ponto de controle do ciclo celular p21 e, dessa maneira, aumenta os efeitos dos inibidores da HDAC (histona desacetilase) *in vitro* (Kramer e cols., 2008). O papel da liberação de óxido nítrico na sua atividade de diferenciação e nos seus efeitos antitumorais é incerto, porém curioso (Cokic e cols., 2003).

A HU tornou-se o principal fármaco para melhorar o controle da anemia falciforme (HbS) em adultos e também é utilizada para induzir a hemoglobina fetal (HbF) em pacientes com talassemia HbC e HbC/S (Brawley e cols., 2008). A HU reduz os eventos vasculares, as crises dolorosas, as hospitalizações e a necessidade de transfusão sanguínea em pacientes com anemia falciforme. Exerce esse efeito através de diversos mecanismos potenciais. O aumento da síntese da HbF promove a solubilidade da hemoglobina e impede o afoijamento. O mecanismo de produção da HbF é incerto. Pode resultar simplesmente da supressão da proliferação de precursores eritroides, com estimulação compensatória de um conjunto distinto de células produtoras de Hb fetal. O Sar1a, um promotor específico que suprarregula em resposta à HU, induz a síntese de HbF (Kumkhaek, 2008). Os polimorfismos desse promotor podem explicar as respostas diferenciais à HU. Um mecanismo alternativo para a produção de HbF foi sugerido, devido à capacidade da HU de gerar óxido nítrico tanto *in vitro* quanto *in vivo*, causando nitrosilação das GTPases de pequeno peso molecular, um processo que estimula a produção de γ -globina nos precursores eritroides. Outra propriedade da HU que pode ser relevante é a sua capacidade de induzir a expressão da L-selectina, inibindo, assim, a adesão dos eritrócitos e dos neutrófilos ao endotélio vascular. Além disso, ao suprimir a produção de neutrófilos, a HU diminui a sua participação na oclusão vascular.

As células tumorais tornam-se resistentes à HU através da síntese aumentada da subunidade hRRM2 da ribonucleosídeo difosfato redutase, restaurando, assim, a atividade da enzima.

Absorção, destino e excreção. A biodisponibilidade oral da HU é excelente (80-100%), e são observadas concentrações plasmáticas comparáveis após administração oral ou intravenosa. As concentrações plasmáticas máximas são alcançadas em 1-1,5 hora após doses orais de 15-80 mg/kg. A HU desaparece do plasma com meia-vida de 3,5-4,5 h. O fármaco atravessa facilmente a barreira hematoencefálica e aparece em quantidades significativas no leite humano. Cerca de 40-80% do fármaco são recuperados na urina em 12 h após a sua administração intravenosa ou oral. Embora não se disponha de diretrizes precisas, é aconselhável modificar as doses iniciais em pacientes com função renal anormal, até que se possa avaliar a sua tolerância. Estudos realizados em animais sugerem que ocorre metabolismo da HU, porém a extensão e a importância de seu metabolismo nos seres humanos ainda não foram estabelecidas.

Usos terapêuticos. No tratamento do câncer, dois esquemas posológicos para a HU, isoladamente ou em combinação com outros fármacos, são mais comumente empregados em uma variedade de tumores sólidos: 1) terapia intermitente com 80 mg/kg em dose única por via oral, a cada terceiro dia, ou 2) terapia contínua com

administração de 20-30 mg/kg em dose única diária. Nos pacientes com trombocitemia essencial e anemia falciforme, a HU é administrada em uma dose diária de 15 mg/kg, com ajuste da dose para cima ou para baixo, de acordo com as contagens hematológicas. A contagem de neutrófilos responde em 1-2 semanas após a interrupção do fármaco. Durante o tratamento de pacientes com anemia falciforme e doenças relacionadas, deve-se manter uma contagem de neutrófilos de pelo menos 2.500 células/mL (Platt, 2008). Tipicamente, o tratamento é continuado por um período de seis semanas nas doenças malignas, a fim de determinar a sua eficiência; se forem obtidos resultados satisfatórios, a terapia pode ser mantida indefinidamente, embora seja aconselhável efetuar contagens de leucócitos a intervalos semanais.

A HU tem sido utilizada principalmente como agente mielossupressor em várias síndromes mieloproliferativas, particularmente a LMC, a policitemia vera, a metaplasia mieloide e a trombocitose essencial, para controle das contagens elevadas de leucócitos ou plaquetas. Muitas das síndromes mieloproliferativas abrigam mutações de ativação do JAK2, um gene que é infrarregulado pela HU. Na trombocitemia essencial, constitui o fármaco de escolha para pacientes com contagens plaquetárias maiores que 1,5 milhão de células/mm³ ou com história de trombose arterial ou venosa. Nessa doença, a HU diminui radicalmente o risco de trombose ao reduzir as contagens de plaquetas, neutrófilos e eritrócitos e ao diminuir a expressão da L-selectina e ao aumentar a produção de óxido nítrico pelos neutrófilos.

Na LMC, a HU foi substituída, em grande parte, pelo imatinibe. Embora tenha produzido remissões temporárias em relatos de pacientes com tumores sólidos (p. ex., câncer de cabeça e pescoço, câncer cervical), a HU é raramente empregada como monoterapia nesses pacientes. A HU é um potente radiosensibilizante em consequência de sua inibição da RNR (Flanagan e cols., 2007) e foi incorporada em diversos esquemas de tratamento com irradiação concomitante (*i.e.*, carcinoma cervical, tumores cerebrais primários, câncer de cabeça e pescoço, câncer de pulmão de células não pequenas).

Toxicidade clínica. Os principais efeitos tóxicos consistem em leucopenia, anemia e, em certas ocasiões, trombocitopenia; a recuperação da medula óssea é imediata se o fármaco for interrompido durante alguns dias. Outras reações adversas incluem pneumonite intersticial descamativa, distúrbios GI e reações dermatológicas leves; mais raramente, foi observada a ocorrência de estomatite, alopecia e manifestações neurológicas. Pode ocorrer aumento da pigmentação da pele e das unhas das mãos, bem como úlceras de perna dolorosas, particularmente em pacientes idosos ou naqueles com disfunção renal. A HU não aumenta o risco de leucemia secundária em pacientes com distúrbios mieloproliferativos ou com anemia falciforme. Trata-se de um potente teratôgeno em todas as espécies de animais testadas e não deve ser utilizada em mulheres em idade reprodutiva (Platt, 2008).

AGENTES DE DIFERENCIAÇÃO

Uma das características fundamentais da transformação maligna consiste em bloqueio da diferenciação. Ainda não foi esclarecido se o bloqueio é completo ou parcial, visto que células tumorais com características de células-tronco podem ser encontradas na maioria dos tumores, enquanto a maior parte das células tumorais não exibe os marcadores ou o potencial biológico de proliferação

contínua. Entretanto, existem evidências crescentes de que muitos tumores em seres humanos são produzidos por mutações que bloqueiam etapas específicas da diferenciação, sendo um exemplo fornecido pela translocação t(15;17) na LPA (leucemia promielocítica aguda). Essa translocação une o receptor de ácido retinoico α (RAR- α), uma proteína de dimerização crítica para a diferenciação com o gene da LMP, que codifica um fator de transcrição importante na inibição da proliferação e promoção da diferenciação mieloide. Foram identificados quatro outros parceiros de translocação na LPA em variedades menos comuns de LPA. Em condições fisiológicas, o RAR- α liga-se ao ácido retinoico e regula a expressão de diversos genes específicos que controlam a diferenciação mieloide. O gene LMP-RAR- α oncogênico produz uma proteína que se liga aos retinoides com afinidade muito diminuída, carece de função reguladora da LMP e não suprarregula os fatores de transcrição (C/EBP e PU.1) que promovem a diferenciação mieloide (Collins, 2008). A proteína de fusão forma homo e heterodímeros que regulam a expressão de genes que aumentam a renovação de células-tronco leucêmicas, suprimem os pontos de controle e sinais apoptóticos e removem a expressão das funções de reparo do DNA, aumentando, assim, a mutabilidade das células da LPA. A regulação epigenética da expressão gênica por acetilação e metilação de histonas também é rompida pela proteína de fusão.

Diversas entidades químicas (vitamina D e seus análogos, retinoides, benzamidas e outros inibidores da histona desacetilase, vários agentes citotóxicos e biológicos e inibidores da metilação do DNA) podem induzir diferenciação de linhagens de células tumorais *in vitro*. Apropriadamente, o primeiro e o melhor exemplo de terapia de diferenciação foi descoberto no tratamento da LPA (Wang e Chen, 2008).

Retinoides

Tretinoína. A biologia e a farmacologia dos retinoides e compostos relacionados são discutidas com maiores detalhes no Capítulo 65. O mais importante desses agentes para o tratamento do câncer é a tretinoína (ácido totalmente-trans retinoico; ATRA), que induz uma elevada taxa de remissão completa na LPA, como monoterapia; quando utilizada em combinação com antraciclinas, a tretinoína cura a maioria dos pacientes com essa doença.

Em condições fisiológicas, o receptor RAR- α dimeriza com o receptor de retinoides X, formando um complexo que se liga firmemente ao ATRA. A ligação do ATRA desloca um repressor do complexo e promove a diferenciação de células de múltiplas linhagens. Nas células da LPA, as concentrações fisiológicas de retinoides são inadequadas para deslocar o repressor. Entretanto, as concentrações farmacológicas mostram-se efetivas para ativar o programa de diferenciação e promover a degradação do gene de fusão LMP-RAR- α

(Collins, 2008). O ATRA liga-se também ao RAR- γ e o ativa, promovendo, assim, a renovação de células tronco, talvez através de seus efeitos sobre o microambiente (Drumea e cols., 2008); essa ação pode ajudar a restaurar a renovação normal da medula óssea. A resistência ao ATRA surge em consequência de mutação adicional do gene de fusão, abolindo a ligação do ATRA, ou através da indução da CYP26A1 em células hepáticas ou leucêmicas, ou pela perda da expressão do gene de fusão LMP-RAR- α (Roussel e Lanotte, 2001). A sensibilidade pode ser restaurada mediante transfecção de um gene LMP-RAR- α funcional.

Farmacologia clínica. O esquema posológico habitual do ATRA administrado por via oral é de 45 mg/m²/dia até 30 dias após a obtenção da remissão (o ciclo máximo de terapia é de 90 dias). O ATRA como agente isolado reverte a diátese hemorrágica associada à LPA e induz uma elevada taxa de remissão temporária. Entretanto, os estudos clínicos conduzidos estabeleceram claramente o benefício da administração do ATRA em combinação com uma antraciclina para a indução da remissão, obtendo uma sobrevida a longo prazo isenta de recidiva de $\geq 80\%$.

As concentrações plasmáticas de ATRA alcançam 400 ng/mL. O ATRA é depurado através de sua eliminação mediada pela CYP3A4, com meia-vida de < 1 hora. O tratamento com indutores da CYP3A4 leva ao desaparecimento mais rápido do fármaco e, em alguns pacientes, a uma resistência ao ATRA (Gallagher, 2002). Os inibidores, como os antifúngicos imidazólicos, bloqueiam sua degradação e podem levar ao desenvolvimento de hipercalcemia e insuficiência renal (Cordoba e cols., 2008), que responde à diurese, uso de bifosfonatos e suspensão do ATRA. Os corticosteroides e a quimioterapia diminuem acentuadamente a ocorrência da “síndrome do ácido retinoico”, que se caracteriza por febre, dispneia, ganho de peso, infiltrados pulmonares e derrames pleurais ou pericárdicos. Quando utilizado como único agente para indução da remissão, particularmente em pacientes com > 5.000 células leucêmicas/mm³ no sangue periférico, o ATRA induz a liberação de citocinas e de neutrófilos de aspecto maduro de origem leucêmica. Essas células expressam altas concentrações de integrinas e outras moléculas de adesão em sua superfície e causam obstrução de pequenos vasos na circulação pulmonar, resultando em considerável morbidade em 15-20% dos pacientes. A síndrome da distrição respiratória do adulto, os derrames pleurais e pericárdicos e as alterações do estado mental podem ter um desfecho fatal. O tratamento prévio com dexametasona deve ser administrado a pacientes com contagens de células leucêmicas > 5.000 /mL para abolir a “síndrome do ácido retinoico”.

Toxicidade. Os retinoides como classe, incluindo o ATRA, causam ressecamento da pele, queilite, anormalidades reversíveis das enzimas hepáticas, hipersensibilidade óssea, pseudotumor cerebral, hipercalcemia, hiperlipidemia e, conforme assinalado no parágrafo anterior, síndrome do ácido retinoico.

Trióxido de arsênico (ATO)

Embora tenha sido reconhecido como uma toxina de metal pesado há séculos, os arsenicais atraíram interesse como agentes medicinais há quase um século para o tratamento da sífilis e de doenças parasitárias e, por fim, da LMC. O trióxido de arsênico tornou-se um tratamento altamente efetivo para a recidiva da LPA, produzindo respostas

completas em mais de 85% dos pacientes (Wang e Chen, 2008). Hoje, constitui um tratamento-padrão para pacientes que sofrem recidiva após a administração de ATRA e quimioterapia; o ATO cura uma fração significativa desses pacientes e passou a ser objeto de estudos clínicos como terapia primária em combinação com ATRA e quimioterapia. A química e a toxicidade do arsênico são consideradas detalhadamente no Capítulo 67.

A base da atividade antitumoral do ATO permanece incerta. As células da LPA apresentam níveis elevados de espécies de oxigênio reativo (EOR) e são muito sensíveis à indução adicional de EOR. O ATO inibe a tioredoxina redutase e, portanto, gera EOR. Inativa a glutatona e outras sulfidrilas que removem as EOR e, por isso, agrava a lesão por EOR. Nas células expostas ao ATO, ocorre suprarregulação de p53, Jun cinase e caspases associadas à via intrínseca da apoptose, bem como inibição de proteínas antiapoptóticas, como bcl-2. Para a LPA é particularmente importante a capacidade do ATO de promover a fosforilação, sumoilação e degradação da proteína de fusão da LPA (Lallemant-Breitenbach e cols., 2008), bem como a degradação do Nf- κ B, um fator de transcrição que estimula a angiogênese e deprime as respostas apoptóticas em células com lesão do DNA. Os efeitos citotóxicos do ATO são antagonizados por sinais de sobrevida celular que surgem da ativação de componentes da via de sobrevida celular da PI3 cinase, incluindo a Akt cinase, S6 cinase e o alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR). A inibição do mTOR pela rapamicina aumenta sua atividade citotóxica em sistemas de cultura.

O ATO induz a diferenciação de linhagens de células leucêmicas *in vitro* e nas leucemias tanto experimentais quanto humanas *in vivo*; entretanto, os mecanismos de diferenciação e a sua relação com as atividades farmacológicas anteriormente citadas não são conhecidos.

Farmacologia clínica. O ATO é bem absorvido por via oral; todavia, no tratamento do câncer, é administrado na forma de infusão intravenosa de 2 h, em doses de 0,15 mg/kg/dia, por um período de até 60 dias, até comprovação da remissão. A terapia de consolidação começa depois de um intervalo de três semanas. O ATO penetra nas células através de um dos vários transportadores de glicose. O principal mecanismo de eliminação é através de metilação enzimática. Os metabólitos metilados apresentam efeitos biológicos incertos. As concentrações plasmáticas máximas de arsênico no estado de equilíbrio dinâmico alcançaram 5-7 μ M em um estudo realizado em adultos, enquanto foram relatados níveis 20 vezes menores em crianças utilizando métodos mais específicos de absorção atômica (Fox, 2008). Verifica-se a rápida formação de múltiplos metabólitos metilados, que são excretados na urina. Menos de 20% do fármaco administrado são excretados de modo inalterado na urina. Nenhuma redução da dose está indicada para pacientes com disfunção hepática ou renal.

Toxicidade. As doses farmacológicas de ATO são bem toleradas. Os pacientes podem apresentar efeitos colaterais reversíveis, que consistem em hiperglicemia, elevações das enzimas hepáticas, fadiga, disestesias e tontura. Em 10% ou menos dos pacientes, verifica-se uma síndrome de maturação dos leucócitos semelhante àquela observada com ATRA, incluindo distúrbio pulmonar, derrames e alterações do estado mental. A administração de oxigênio e de corticosteroides e a interrupção temporária do ATO levam a uma reversão completa dessa síndrome (Soignet e cols., 1998). Outro efeito colateral importante e potencialmente perigoso consiste no

alongamento do intervalo QT do eletrocardiograma em 40% dos pacientes; entretanto, raramente esses pacientes desenvolvem *torsade de pointes*, uma forma perigosa de taquicardia ventricular. Deve-se evitar o tratamento simultâneo com outros fármacos que prolongam o intervalo QT, como antibióticos macrolídeos, quinidina ou metadona. O prolongamento do intervalo QT pelo ATO resulta da inibição dos canais de efluxo rápido de K^+ no tecido miocárdico pelo As_2O_3 . Essa alteração resulta em repolarização lenta do miocárdio e arritmias ventriculares. A monitoração dos eletrólitos séricos e a repleção do nível sérico de K^+ em pacientes com hipopotassemia constituem medidas de precaução em pacientes que recebem terapia com ATO. Nos pacientes que exibem prolongamento significativo do intervalo QT (> 470 milissegundos), o tratamento deve ser interrompido, deve-se administrar K^+ suplementar, e o tratamento só deve ser reiniciado se houver normalização do intervalo QT. As *torsade de pointes* exigem tratamento com sulfato de magnésio por via intravenosa, repleção de K^+ e desfibrilação se a arritmia persistir (Gupta e cols., 2007) (ver Capítulo 29).

Inibidores da histona desacetilase

Vorinostate. Um novo campo de pesquisa do câncer, denominado epigenética, trata do controle da proliferação e diferenciação celulares por processos que envolvem mais do que alterações genéticas puras. Esses processos incluem a modificação celular da expressão de genes por microRNAs, histonas e proteínas e modificação pós-tradução de proteínas. O vorinostate, também conhecido como ácido suberoilânido-hidroxâmico (SAHA), é singular como modificador epigenético, que afeta diretamente a função das histonas (Figura 61-15). Para compreender sua ação, é importante rever a estrutura complexa do DNA, que se enrola sobre ele próprio ao redor de proteínas histonas para formar o nucleossoma. Esse acondicionamento de ordem superior controla a expressão gênica. A acetilação de resíduos de lisina nas histonas aumenta a distância espacial entre os filamentos de DNA e o cerne de proteína, permitindo o acesso a complexos de fatores

de transcrição, com consequente aumento da atividade de transcrição. Grupos acetila são adicionados por histona acetiltransferases e removidos por histona desacetilases (HDAC). Os inibidores da HDAC, como o vorinostate, aumentam a acetilação das histonas e, portanto, intensificam a transcrição gênica. Muitas proteínas não histona também estão sujeitas à acetilação da lisina e, portanto, são afetadas pelo tratamento com inibidores da HDAC. O papel de seu estado de acetilação na ação antitumoral dos inibidores da HDAC não está bem esclarecido.

Mecanismo de ação. O vorinostate é um ácido hidroxâmico modelado de acordo com compostos polares híbridos, como hexametileno bisacetamida (HMBA); como classe, esses compostos causam diferenciação das células malignas *in vitro*, assim como outras classes de compostos com atividade inibitória da HDAC, incluindo tetrapeptídeos cíclicos, benzamidas e ácidos alifáticos de cadeia curta. Esses compostos ligam-se a um íon Zn^{++} crítico no sítio ativo das enzimas HDAC. O vorinostate inibe a atividade enzimática das HDAC em concentrações micromolares. Uma importante distinção entre o vorinostate e outros inibidores da HDAC reside no fato de que o vorinostate e os hidroximatos são inibidores pan-HDAC, enquanto outros compostos exibem seletividade por subgrupos de isoenzimas da HDAC. As implicações biológicas e clínicas dessa especificidade não estão bem esclarecidas, e o mecanismo específico pelo qual os inibidores da HDAC exercem a sua atividade antitumoral é incerto. Esses fármacos induzem parada do ciclo celular, diferenciação e apoptose das células cancerosas; as células não malignas são relativamente resistentes a esses efeitos. Aumentam a transcrição dos reguladores do ciclo celular, afetam os níveis dos fatores de transcrição nucleares e induzem os genes pró-apoptóticos. A inibição da HDAC bloqueia diretamente a função da acompanhante (chaperone) HSP90 e estabiliza o supressor tumoral p53 (Bolden e cols., 2006).

Absorção, destino e excreção. O vorinostate é administrado em dose oral de 400 mg, 1 vez/dia. É inativado por glicuronidação do grupo hidroxilamina, seguida de hidrólise da ligação carbonamida terminal e oxidação adicional da cadeia lateral alifática (Figura 61-15). Os metabólitos são farmacologicamente inativos. A meia-vida terminal do vorinostate no plasma é de aproximadamente 2 h. É interessante assinalar que as histonas permanecem hiperacetiladas por um período de até 10 h após a administração de uma dose oral de vorinostate, sugerindo a persistência de seus efeitos depois de seu metabolismo e eliminação.

Usos terapêuticos. O vorinostate foi aprovado para uso no linfoma de células T cutâneo (LCTC). Em pacientes com LCTC refratário, o vorinostate produziu uma taxa de resposta global de 30%, com tempo mediano de progressão de cinco meses (Duvic e cols., 2007). O vorinostate e outros inibidores da HDAC, incluindo a romidepsina (depsipeptídeo; FK228) e MGCD 0103, demonstraram ter atividade na LCTC, em outros linfomas de células B e de células T e na leucemia mieloide.

Toxicidade. Os efeitos colaterais mais comuns do vorinostate consistem em fadiga, náuseas, diarreia e trombocitopenia. A trombose venosa profunda e a embolia pulmonar foram eventos adversos raros, porém graves, em pacientes portadores de LCTC tratados com vorinostate. A maioria dos inibidores da HDAC em desenvolvimento causam prolongamento de QTc, embora não se tenha relatado nenhuma cardiotoxicidade grave com o uso do vorinostate. Em um pequeno número de pacientes que receberam infusão

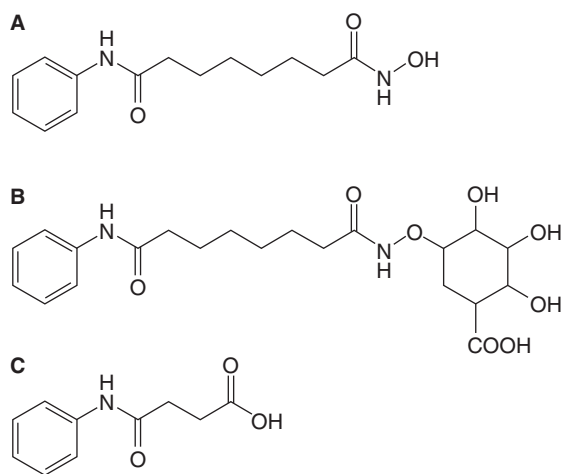


Figura 61-15 Estrutura química do vorinostate (A) e seus metabólitos, vorinostate O-glicuronídeo (B) e ácido 4-anilino-4-oxobutanoico (C).

do depsi-peptídeo romidepsina (ver adiante) e do hidroxamato da-cinostate (NVP-LAQ 824) foi observado o desenvolvimento de arritmias ventriculares durante o tratamento; entretanto, a relação causal com esses fármacos não foi claramente estabelecida, e o risco cardíaco pode ser menor com inibidores da HDAC de administração oral e/ou menos potentes (Piekarz e cols., 2006). Aconselha-se ter cautela com o uso de inibidores da HDAC em pacientes com anormalidades cardíacas subjacentes, e é necessário cuidadosa monitoração do intervalo QTc e correção das anormalidades eletrolíticas (K^+ , Mg^{++}).

Romidepsina. A romidepsina, um polipeptídeo bicíclico derivado de uma bactéria do solo, inibe a HDAC em baixas concentrações nanomolares e foi aprovada para o tratamento da LCTC e para linfomas de células T periféricos. Em um estudo clínico de Fase II, a romidepsina produziu uma resposta completa em quatro pacientes com LCTC e respostas parciais em 20 de um total de 71 pacientes tratados. As principais toxicidades consistem em queixas GI (náuseas, vômitos) e mielossupressão transitória. Sua administração resulta em achatamento da onda T, porém sem cardiotoxicidade definida (Piekarz e cols., 2009).

BIBLIOGRAFIA

- Abbruzzese JL, Grunewald R, Weeks EA, *et al.* A phase I clinical, plasma, and cellular pharmacology study of gemcitabine. *J Clin Oncol*, **1991**, 9:491–498.
- Allegra CJ, Chabner BA, Tuazon CU, *et al.* Trimetrexate for the treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*, **1987a**, 317:978–985.
- Allegra CJ, Hoang K, Yeh GC, *et al.* Evidence for direct inhibition of de novo purine synthesis in human MCF-7 breast cells as a principal mode of metabolic inhibition by methotrexate. *J Biol Chem*, **1987b**, 262:13520–13526.
- Appel IM, Kazemier KM, Boos J, *et al.* Pharmacokinetic, pharmacodynamic and intracellular effects of PEG-asparaginase in newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukemia: Results from a single agent window study. *Leukemia*, **2008**, 22:1665–1679.
- Arbuck SG, Douglass HO, Crom WR, *et al.* Etoposide pharmacokinetics in patients with normal and abnormal organ function. *J Clin Oncol*, **1986**, 4:1690–1695.
- Asselin BL, Whitin JC, Coppola DJ, *et al.* Comparative pharmacokinetic studies of three asparaginase preparations. *J Clin Oncol*, **1993**, 11:1780–1786.
- Avramis VI, Sencer S, Periclou AP, *et al.* A randomized comparison of native *Escherichia coli* asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children with newly diagnosed standard-risk acute lymphoblastic leukemia: A Children's Cancer Group study. *Blood*, **2002**, 99: 1986–1994.
- Baker DK, Relling MV, Pui CH, *et al.* Increased teniposide clearance with concomitant anticonvulsant therapy. *J Clin Oncol*, **1992**, 10:311–315.
- Baker SD, Wirth M, Statkevich P, *et al.* Absorption, metabolism and excretion of ^{14}C -temozolomide following oral administration to patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res*, **1999**, 5:309–317.
- Barbour KW, Berger SH, Berger FG. Single amino acid substitution defines a naturally occurring genetic variant of human thymidylate synthase. *Mol Pharmacol*, **1990**, 37:515–518.
- Bergenheim AT, Henriksson R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of estramustine phosphate. *Clin Pharmacokinet*, **1998**, 34:163–172.
- Berlin NI, Rall D, Mead JA, *et al.* Folic acid antagonist. Effects on the cell and the patient. Combined clinical staff conference at the National Institutes of Health. *Ann Intern Med*, **1963**, 59:931–956.
- Blakley RL, Sorrentino BP. In vitro mutations in dihydrofolate reductase that confer resistance to methotrexate: Potential for clinical application. *Hum Mutat*, **1998**, 11:259–263.
- Bleyer WA. The clinical pharmacology of methotrexate: New applications of an old drug. *Cancer*, **1978**, 41:36–51.
- Boccardo F, Cannata D, Rubagotti A, *et al.* Prophylaxis of superficial bladder cancer with mitomycin or interferon alfa-2b: Results of a multicentric Italian study. *J Clin Oncol*, **1994**, 12:7–13.
- Bolden JE, Peart MJ, Johnstone RW. Anticancer activities of histone deacetylase inhibitors. *Nat Rev Drug Discov*, **2006**, 5:769–784.
- Bonate PL, Arthaud L, Cantrell WR Jr, *et al.* Discovery and development of clofarabine: A nucleoside analogue for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov*, **2006**, 5:855–863.
- Brawley OW, Cornelius LJ, Edwards LR, *et al.* National Institutes of Health Consensus Development Conference statement: Hydroxyurea treatment for sickle cell disease. *Ann Intern Med*, **2008**, 148:932–938.
- Broome JD. L-Asparaginase: Discovery and development as a tumor-inhibitory agent. *Cancer Treat Rep*, **1981**, 65(suppl): 111–114.
- Burger RM. Cleavage of nucleic acids by bleomycin. *Chem Rev*, **1998**, 98:1153–1169.
- Cabral FR. Isolation of Chinese hamster ovary cell mutants requiring the continuous presence of Taxol for cell division. *J Cell Biol*, **1983**, 97:22–29.
- Cahill DP, Codd PJ, Batchelor TT, *et al.* MSH6 inactivation and emergent temozolomide resistance in human glioblastomas. *Clin Neurosurg*, **2008**, 55:165–171.
- Cai J, Damaraju VL, Groulx N, *et al.* Two distinct molecular mechanisms underlying cytarabine resistance in human leukemic cells. *Cancer Res*, **2008**, 68:2349–2357.
- Cardoen S, Van Den Neste E, Small C, *et al.* Resistance to 2-chloro2'-deoxyadenosine of the human B-cell leukemia cell line EHEB. *Clin Cancer Res*, **2001**, 7:3559–3566.
- Caruso V, Iacoviello L, Di Castelnuovo A, *et al.* Thrombotic 1725 complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. *Blood*, **2006**, 108:2216–2222.
- Chen CC, Taniguchi T, D'Andrea A. The Fanconi anemia (FA) pathway confers glioma resistance to DNA alkylating agents. *J Mol Med*, **2007**, 85:497–509.
- Chen TL, Passos-Coelho JL, Noe DA, *et al.* Nonlinear pharmacokinetics of cyclophosphamide in patients with metastatic breast cancer receiving high-dose chemotherapy followed by autologous bone marrow transplantation. *Cancer Res*, **1995**, 55:810–816. Erratum in: *Cancer Res*, **1995**, 55:1600.
- Chen VJ, Bewley JR, Andis SL, *et al.* Preclinical cellular pharmacology of LY231514 (MTA): A comparison with methotrexate, LY309887 and raltitrexed for their effects on intracellular folate and nucleoside triphosphate pools in CCRF-CEM cells. *Br J Cancer*, **1998**, 78(suppl):27–34.
- Chlenski A, Cohn S. Modulation of matrix remodeling by SPARC in neoplastic progression. *Semin Cell Dev Biol*, **2010**, 21:55–65.
- Chu E, Koeller DM, Casey JL, *et al.* Autoregulation of human thymidylate synthase messenger RNA translation by thymidylate synthase. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **1991**, 88:8977–8981.
- Clarke SJ, Rivory LP. Clinical pharmacokinetics of docetaxel. *Clin Pharmacokinet*, **1999**, 36:99–114.
- Cokic VP, Smith RD, Beleslin-Cokic B, *et al.* Hydroxyurea induces fetal hemoglobin by the nitric oxide-dependent activation of soluble guanylyl cyclase. *J Clin Invest*, **2003**, 111:231–239.

- Cole BF, Glantz MJ, Jaekle KA, *et al.* Quality-of-life-adjusted survival comparison of sustained-release cytosine arabinoside versus intrathecal methotrexate for treatment of solid tumor neoplastic meningitis. *Cancer*, **2003**, 97:3053–3060.
- Collins SJ. Retinoic acid receptors, hematopoiesis and leukemogenesis. *Curr Opin Hematol*, **2008**, 15:346–351.
- Cordoba R, Ramirez E, Lei SH, *et al.* Hypercalcemia due to an interaction of all-trans retinoic acid (ATRA) and itraconazole therapy for acute promyelocytic leukemia successfully treated with zoledronic acid. *Eur J Clin Pharmacol*, **2008**, 64:1031–1032.
- Creteil T, Monsarrat B, Alvinerie P, *et al.* Taxol metabolism by human liver microsomes: Identification of cytochrome P450 isozymes involved in its biotransformation. *Cancer Res*, **1994**, 54:386–392.
- Curt GA, Jolivet J, Carney DN, *et al.* Determinants of the sensitivity of human small-cell lung cancer cell lines to methotrexate. *J Clin Invest*, **1985**, 76:1323–1329.
- Dalgleish AG, Woods RL, Levi JA. Bleomycin pulmonary toxicity: Its relationship to renal dysfunction. *Med Pediatr Oncol*, **1984**, 12:313–317.
- De Gramont A, Louvet C, Andre T, *et al.* A review of GERCOD trials of bimonthly leucovorin plus 5-fluorouracil 48-h continuous infusion in advanced colorectal cancer: Evolution of a regimen. Groupe d'Etude et de Recherche sur les Cancers de l'Ovaire et Digestifs (GERCOD). *Eur J Cancer*, **1998**, 34:619–626.
- de Haas EC, Zwart N, Meijer C, *et al.* Variation in bleomycin hydrolase gene is associated with reduced survival after chemotherapy for testicular germ cell cancer. *J Clin Oncol*, **2008**, 26:1817–1823.
- de Wolf C, Jansen R, Yamaguchi H, *et al.* Contribution of the drug transporter ABCG2 (breast cancer resistance protein) to resistance against anticancer nucleosides. *Mol Cancer Ther*, **2008**, 7:3092–3102.
- DeAngelis LM, Tong WP, Lin S, *et al.* Carboxypeptidase G2 rescue after high-dose methotrexate. *J Clin Oncol*, **1996**, 14:2145–2149.
- Deyoung MP, Ellisen LW. p63 and p73 in human cancer: Defining the network. *Oncogene*, **2007**, 26:5169–5183.
- Dolan S, Fitch M. The management of venous thromboembolism in cancer patients. *Br J Nurs*, **2007**, 16:1308–1312.
- Dorr RT. New findings in the pharmacokinetic, metabolic, and drug-resistance aspects of mitomycin C. *Semin Oncol*, **1988**, 15:32–41.
- Doyle LA, Yang W, Abruzzo LV, *et al.* A multidrug resistance transporter from human MCF-7 breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **1998**, 95:15665–15670.
- Drumea K, Yang ZF, Rosmarin A. Retinoic acid signaling in myelopoiesis. *Curr Opin Hematol*, **2008**, 15:37–41.
- Duvic M, Talpur R, Ni X, *et al.* Phase 2 trial of oral vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) for refractory cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *Blood*, **2007**, 109:31–39.
- Endicott JA, Ling V. The biochemistry of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance. *Annu Rev Biochem*, **1989**, 58:137–171.
- Farber S, Diamond LK, Mercer RD, *et al.* Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic antagonist 4-aminopteroylglutamic acid (aminopterin). *N Engl J Med*, **1948**, 238:787–793.
- Fischel JL, Formento P, Ciccolini J, *et al.* Impact of the oxaliplatin-5 fluorouracil-folinic acid combination on respective intracellular determinants of drug activity. *Br J Cancer*, **2002**, 86:1162–1168.
- Flanagan SA, Robinson BW, Krokosky CM, Shewach DS. Mismatched nucleotides as the lesions responsible for radiosensitization with gemcitabine: A new paradigm for antimetabolite radiosensitizers. *Mol Cancer Ther*, **2007**, 6:1858–1868.
- Forconi F, Fabbri A, Lenoci M, *et al.* Low-dose oral fludarabine plus cyclophosphamide in elderly patients with untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia. *Hematol Oncol*, **2008**, 26:247–251.
- Forghieri F, Luppi M, Morselli M, Potenza L. Cytarabine-related lung infiltrates on high resolution computerized tomography: A possible complication with benign outcome in leukemic patients. *Haematologica*, **2007**, 92:e85–e90.
- Fox E, Razzouk BI, Widemann BC, *et al.* Phase 1 trial and pharmacokinetic study of arsenic trioxide in children and adolescents with refractory or relapsed acute leukemia, including acute promyelocytic leukemia or lymphoma. *Blood*, **2008**, 111:566–573.
- Friesen C, Herr I, Krammer PH, Debatin KM. Involvement of the CD95 (APO-1/FAS) receptor/ligand system in drug-induced apoptosis in leukemia cells. *Nat Med*, **1996**, 2:574–577.
- Fukuoka M, Niitani H, Suzuki A, *et al.* A phase II study of CPT11, a new derivative of camptothecin, for previously untreated non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, **1992**, 10:16–20.
- Gallagher RE. Retinoic acid resistance in acute promyelocytic leukemia. *Leukemia*, **2002**, 16:1940–1958.
- Gandhi V. Questions about gemcitabine dose rate: Answered or unanswered? *J Clin Oncol*, **2007**, 25:5691–5694.
- Garcia ST, McQuillan A, Panasci L. Correlation between the cytotoxicity of melphalan and DNA crosslinks as detected by the ethidium bromide fluorescence assay in the F₁ variant of B₁₆ melanoma cells. *Biochem Pharmacol*, **1988**, 37:3189–3192.
- Gardner ER, Dahut WL, Scripture CD, *et al.* Randomized crossover pharmacokinetic study of solvent-based paclitaxel and nabpaclitaxel. *Clin Cancer Res*, **2008**, 14:4200–4205.
- Gerth K, Bedorf N, Höfle G, *et al.* Epothilons A and B: Antifungal and cytotoxic compounds from *Sorangium cellulo-sum* (Myxobacteria). Production, physico-chemical and biological properties. *J Antibiot (Tokyo)*, **1996**, 49:560–563.
- Gilbert MR, Supko JG, Batchelor T, *et al.* Phase I clinical and pharmacokinetic study of irinotecan in adults with recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res*, **2003**, 9:2940–2949.
- Gilman A, Philips FS. The biological actions and therapeutic applications of the β -chloroethylamines and sulfides. *Science*, **1946**, 103:409–415.
- Giovannetti E, Del Tacca M, Mey V, *et al.* Transcription analysis of human equilibrative nucleoside transporter-1 predicts survival in pancreas cancer patients treated with gemcitabine. *Cancer Res*, **2006**, 66:3928–3935.
- Go RS, Adjei AA. Review of the comparative pharmacology and clinical activity of cisplatin and carboplatin. *J Clin Oncol*, **1999**, 17:409–422.
- Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, *et al.* Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol*, **2005**, 23:7794–7803.
- Grosso F, Sanfilippo R, Virdis E, *et al.* Trabectedin in myxoid liposarcomas (MLS): A long-term analysis of a single-institution series. *Ann Oncol*, **2009**, 20:1439–1444.
- Grever MR, Doan CA, Kraut EH. Pentostatin in the treatment of hairy-cell leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol*, **2003**, 16:91–99.
- Grewal J, Dellinger CA, Yung WK. Fatal reactivation of hepatitis B with temozolomide. *N Engl J Med*, **2007**, 356:1591–1592.
- Grochow LB. Busulfan disposition: The role of therapeutic monitoring in bone marrow transplantation induction regimens. *Semin Oncol*, **1993**, 20:18–25.
- Grogan L, Sotos GA, Allegra CJ. Leucovorin modulation of fluorouracil. *Oncology (Williston Park)*, **1993**, 7:63–72; discussion 75–76.
- Gupta A, Lawrence AT, Krishnan K, *et al.* Current concepts in the mechanisms and management of drug-induced QT prolongation and torsade de pointes. *Am Heart J*, **2007**, 153:891–899.
- Hausknecht RU. Methotrexate and misoprostol to terminate early pregnancy. *N Engl J Med*, **1995**, 333:537–540.

- Hawkins DS, Park JR, Thomson BG, *et al.* Asparaginase pharmacokinetics after intensive polyethylene glycol-conjugated L-asparaginase therapy for children with relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Clin Cancer Res*, **2004**, 10:5335–5341.
- He X, Batchelor TT, Grossman S, *et al.* Determination of procabazine in human plasma by liquid chromatography with electrospray ionization mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, **2004**, 799:281–291.
- Hegi ME, Liu L, Herman JG, *et al.* Correlation of O6-methylguanine methyltransferase (MGMT) promoter methylation with clinical outcomes in glioblastoma and clinical strategies to modulate MGMT activity. *J Clin Oncol*, **2008**, 26:4189–4199.
- Heinemann V, Hertel LW, Grindey GB, Plunkett W. Comparison of the cellular pharmacokinetics and toxicity of 2',2'-difluorodeoxycytidine and 1- β -D-arabinofuranosylcytosine. *Cancer Res*, **1988**, 48:4024–4031.
- Heizer WD, Peterson JL. Acute myeloblastic leukemia following prolonged treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine. *Dig Dis Sci*, **1998**, 43:1791–1793.
- Hoffmeister RT. Methotrexate therapy in rheumatoid arthritis: 15 years experience. *Am J Med*, **1983**, 75:69–73.
- Hogan TF, Citrin DL, Johnson BM, *et al.* o,p'-DDD (mitotane) therapy of adrenal cortical carcinoma: Observations on drug dosage, toxicity, and steroid replacement. *Cancer*, **1978**, 42:2177–2181.
- Huizing MT, Keung AC, Rosing H, *et al.* Pharmacokinetics of paclitaxel and metabolites in a randomized comparative study in platinum-pretreated ovarian cancer patients. *J Clin Oncol*, **1993**, 11:2127–2135.
- Humphreys BD, Sharman JP, Henderson JM, *et al.* Gemcitabine-associated thrombotic microangiopathy. *Cancer*, **2004**, 100:2664–2670.
- Ibrado AM, Huang Y, Fang G, Bhalla K. Bcl-xL overexpression inhibits taxol-induced Yama protease activity and apoptosis. *Cell Growth Differ*, **1996**, 7:1087–1094.
- Iyer L, King CD, Whittington PF, *et al.* Genetic predisposition to the metabolism of irinotecan (CPT-11). Role of uridine diphosphate glucuronosyltransferase isoform 1A1 in the glucuronidation of its active metabolite (SN-38) in human liver microsomes. *J Clin Invest*, **1998**, 101:847–854.
- Jabbour E, O'Brien S, Kantarjian H, *et al.* Neurologic complications associated with intrathecal liposomal cytarabine given prophylactically in combination with high-dose methotrexate and cytarabine to patients with acute lymphocytic leukemia. *Blood*, **2007**, 109:3214–3218.
- Josting A, Reiser M, Wickramanayake PD, *et al.* Dexamethasone, carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan (dexa-BEAM) followed by high-dose chemotherapy and stem cell rescue—A highly effective regimen for patients with refractory or relapsed indolent lymphoma. *Leuk Lymphoma*, **2000**, 37:115–123.
- Kamiya K, Huang P, Plunkett W. Inhibition of the 3'→5' exonuclease human DNA polymerase by fludarabine-terminated DNA. *J Biol Chem*, **1996**, 271:19428–19435.
- Karran P, Attard N. Thiopurines in current medical practice: Molecular mechanisms and contributions to therapy-related cancer. *Nat Rev Cancer*, **2008**, 8:24–36.
- Kastan MB. Molecular determinants of sensitivity to antitumor agents. *Biochem Biophys Acta*, **1999**, 1424:R37–R42.
- Kemeny N, Huang Y, Cohen AM, *et al.* Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Engl J Med*, **1999**, 341:2039–2048.
- Kidd JG. Regression of transplanted lymphomas induced in vivo by means of normal guinea pig serum. 1. Course of transplanted cancers of various kinds in mice and rats given guinea pig serum, horse serum, or rabbit serum. *J Exp Med*, **1953**, 98:565–582.
- Kitamura T. Necessity of re-evaluation of estramustine phosphate sodium (EMP) as a treatment option for first-line monotherapy in advanced prostate cancer. *Int J Urol*, **2001**, 8:33–36.
- Koolen SLW, Huitema ADR, Jansen RS, *et al.* Pharmacokinetics of gemcitabine and metabolites in a patient with double-sided nephrectomy: A case report and review of the literature. *Oncologist*, **2009**, 14:944–948.
- Kos R, Wilding J. SPARC: a key player in the pathologies associated with obesity and diabetes. *Nat Rev Endocrinol*, **2010**, 6:225–235.
- Kramer OH, Knauer SK, Zimmerman D, *et al.* Histone deacetylase inhibitors and hydroxyurea modulate the cell cycle and cooperatively induce apoptosis. *Oncogene*, **2008**, 27:732–740.
- Kruh GD. Lustrous insights into cisplatin accumulation: Copper transporters. *Clin Cancer Res*, **2003**, 9:5807–5809.
- Krzakowski M, Provencio M, Utracka-Hutka B, *et al.* Oral vinorelbine and cisplatin as induction chemotherapy and concomitant chemoradiotherapy in stage III non-small cell lung cancer: Final results of an international phase II trial. *J Thorac Oncol*, **2008**, 3:994–1002.
- Kufe DW, Munroe D, Herrick D, *et al.* Effects of 1- β -D-arabinofuranosylcytosine incorporation on eukaryotic DNA template function. *Mol Pharmacol*, **1984**, 26:128–134.
- Kumkaek C, Taylor JG 6th, Zhu J, *et al.* Fetal haemoglobin response to hydroxycarbamide treatment and sar1a promoter polymorphisms in sickle cell anaemia. *Br J Haematol*, **2008**, 141:254–259.
- Kuznetsov D, Alsikafi N, O'Connor R, Steinberg G. Intravesicular valrubicin in the treatment of carcinoma *in situ* of the bladder. *Expert Opin Pharmacother*, **2001**, 2:1009–1013.
- Lallemant-Breitenbach V, Jeanne M, Benhenda S, *et al.* Arsenic degrades PML or PML-RAR α through a SUMO-triggered RNF4/ubiquitin-mediated pathway. *Nat Cell Biol*, **2008**, 10:547–555.
- Lamba JK, Crews K, Pounds S, *et al.* Pharmacogenetics of deoxycytidine kinase: Identification and characterization of novel genetic variants. *J Pharmacol Exp Ther*, **2007**, 323:935–945.
- Lee JJ, Swain SM. The epothilones: Translating from the laboratory to the clinic. *Clin Cancer Res*, **2008**, 14:1618–1624.
- Leoni LM, Bailey B, Reifert J, *et al.* Bendamustine (Treanda) displays a distinct pattern of cytotoxicity and unique mechanistic features compared with other alkylating agents. *Clin Cancer Res*, **2008**, 14:309–317.
- Lerner HJ. Acute myelogenous leukemia in patients receiving chlorambucil as long-term adjuvant chemotherapy for stage II breast cancer. *Cancer Treat Rep*, **1978**, 62:1135–1138.
- Liau S, Whang E. HMGAI is a molecular determinant of chemoresistance to gemcitabine in pancreatic adenocarcinoma. *Clin Cancer Res*, **2008**, 14:1284–1285.
- Lillemark J, Juliusson G. On the pharmacokinetics of 2-chloro2'-deoxyadenosine in humans. *Cancer Res*, **1991**, 51:5570–5572.
- Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, *et al.* The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*, **2004**, 351:145–153.
- Liu J, Lu Y, Wu Q, *et al.* Mineral arsenicals in traditional medicines: Orpiment, realgar, and arsenolite. *J Pharmacol Exp Ther*, **2008**, 326:363–368.
- Lowe SW, Ruley HE, Jacks T, Housman DE. p53-Dependent apoptosis modulates the cytotoxicity of anticancer agents. *Cell*, **1993**, 74:957–967.
- Ludlum DB. DNA alkylation by the haloethylnitrosoureas: Nature of modifications produced and their enzymatic repair or removal. *Mutat Res*, **1990**, 233:117–126.
- Mann G, Steiner M, Attarbaschi A. Clinical significance of anti-asparaginase antibodies in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*, **2007**, 48:849–850.

- Mansson E, Flordal E, Liliemark J, *et al.* Down-regulation of deoxycytidine kinase in human leukemic cell lines resistant to cladribine and clofarabine and increased ribonucleotide reductase activity contributes to fludarabine resistance. *Biochem Pharmacol*, **2003**, 65:237–247.
- Matijasevic Z, Boosalis M, Mackay W, *et al.* Protection against chloroethylnitrosourea cytotoxicity by eukaryotic 3-methyladenine DNA glycosylase. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **1993**, 90:11855–11859.
- Meijer C, Mulder NH, Hospers GA, *et al.* The role of glutathione in resistance to cisplatin in a human small cell lung cancer cell line. *Br J Cancer*, **1990**, 62:72–77.
- Milano G, Etienne MC, Pierrefite V, *et al.* Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency and fluorouracil-related toxicity. *Br J Cancer*, **1999**, 79:627–630.
- Miyake K, Mickley L, Litman T, *et al.* Molecular cloning of cDNAs which are highly overexpressed in mitoxantrone-resistant cells: Demonstration of homology to ABC transport genes. *Cancer Res*, **1999**, 59:8–13.
- Moeller A, Ask K, Warburton D, *et al.* The bleomycin animal model: A useful tool to investigate treatment options for idiopathic pulmonary fibrosis? *Int J Biochem Cell Biol*, **2008**, 40:362–382.
- Moghrabi A, Levy DE, Asselin B, *et al.* Results of the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01 for children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, **2007**, 109:896–904.
- Molina JR. Pralatrexate, a dihydrofolate reductase inhibitor of the potential treatment of several malignancies. *IDrugs*, **2008**, 11:508–521.
- Myers CE. Role of iron in anthracycline action. In: Hacker MP, Lazo JS, Tritton TR, eds. *Organ-Directed Toxicities of Anticancer Drugs*. Boston, Nijhoff, **1988**, pp. 17–30.
- Neubauer A, Maharry K, Mrózek K, *et al.* Patients with acute myeloid leukemia and RAS mutations benefit most from postremission high-dose cytarabine: A Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol*, **2008**, 26:4603–4609.
- Nicolao P, Giometto B. Neurological toxicity of ifosfamide. *Oncology*, **2003**, 65:11–16. Nicolao K, Yang Z, Liu JJ, *et al.* Total synthesis of Taxol. *Nature*, **1994**, 367:630–634.
- Nilsson C, Aschan J, Ringden O, *et al.* The effect of metronidazole on busulfan pharmacokinetics in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, **2003**, 31:429–435.
- O'Connor OA, Hamlin PA, Portlock C, *et al.* Pralatrexate, a novel class of antifolate with high affinity for the reduced folate carrier-type 1, produces marked complete and durable remission in a diversity of chemotherapy-refractory cases of T-cell lymphoma. *Br J Haematol*, **2007**, 139:425–428.
- Ohhashi S, Ohuchida K, Mizumoto K, *et al.* Down-regulation of deoxycytidine kinase enhances acquired resistance to gemcitabine in pancreatic cancer. *Anticancer Res*, **2008**, 28: 2205–2212.
- Oki Y, Aoki E, Issa JP. Decitabine—Bedside to bench. *Crit Rev Oncol Hematol*, **2007**, 61:140–152.
- O'Reilly S, Rowinsky EK, Slichenmyer W, *et al.* Phase I and pharmacologic study of topotecan in patients with impaired renal function. *J Clin Oncol*, **1996**, 14:3062–3073.
- O'Sullivan JM, Huddart RA, Norman AR, *et al.* Predicting the risk of bleomycin lung toxicity in patients with germ-cell tumours. *Ann Oncol*, **2003**, 14:91–96.
- Paré L, Marcuello E, Altés A, *et al.* Pharmacogenetic prediction of clinical outcome in advanced colorectal cancer patients receiving oxaliplatin/5-fluorouracil as first-line chemotherapy. *Br J Cancer*, **2008**, 99:1050–1055. Erratum in: *Br J Cancer*, **2009**, 100:1368.
- Piekarz RL, Frye R, Turner M, *et al.* Phase II multi-institutional trial of the histone deacetylase inhibitor romidepsin as monotherapy for patients with cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*, **2009**, 27:5410–5417.
- Piekarz RL, Frye AR, Wright JJ, *et al.* Cardiac studies in patients treated with depsipeptide, FK228, in a phase II trial for T-cell lymphoma. *Clin Cancer Res*, **2006**, 12:3762–3773.
- Platt OS. Hydroxyurea for the treatment of sickle cell anemia. *N Engl J Med*, **2008**, 358:1362–1369.
- Plunkett W, Gandhi V. Cellular metabolism of nucleoside analogs in CLL: Implications for drug development. In: Cheson B, ed. *Chronic Lymphocytic Leukemia: Scientific Advances and Clinical Developments*. New York, Marcel Dekker, **1993**, p. 197.
- Pui CH, Relling MV, Downing JR. Mechanisms of disease: Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*, **2004**, 350: 1535–1548.
- Pui CH, Relling MV, Rivera GK, *et al.* Epipodophyllotoxin-related acute myeloid leukemia: A study of 35 cases. *Leukemia*, **1995**, 9:1990–1996.
- Preisler HD, Rustum Y, Priore RL. Relationship between leukemic cell retention of cytosine arabinoside triphosphate and the duration of remission in patients with acute non-lymphocytic leukemia. *Eur J Cancer Clin Oncol*, **1985**, 21:23–30.
- Pullarkat ST, Stoehlmacher J, Ghaderi V, *et al.* Thymidylate synthase gene polymorphism determines response and toxicity of 5-FU chemotherapy. *Pharmacogenomics J*, **2001**, 1:65–70.
- Ranganathan S, Benetatos CA, Colarusso PJ, *et al.* Altered beta-tubulin isotype expression in paclitaxel-resistant human prostate carcinoma cells. *Br J Cancer*, **1998**, 77:562–566.
- Read WL, Mortimer JE, Picus J. Severe interstitial pneumonitis associated with docetaxel administration. *Cancer*, **2002**, 94:847–853.
- Reed E. Platinum-DNA adduct, nucleotide excision repair and platinum based anti-cancer chemotherapy. *Cancer Treat Rev*, **1998**, 24:331–344.
- Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, *et al.* A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med*, **2003**, 348:2609–2617.
- Robieux I, Sorio R, Borsatti E, *et al.* Pharmacokinetics of vinorelbine in patients with liver metastases. *Clin Pharmacol Ther*, **1996**, 59:32–40.
- Roussel MJ, Lanotte M. Maturation sensitive and resistant t(15,17) NB4 cell lines as tools for APL physiopathology, nomenclature of cells and repertory of their known genetic alterations and phenotypes. *Oncogene*, **2001**, 20:7287–7291.
- Rowinsky EK, Donehower RC. Paclitaxel. *N Engl J Med*, **1995**, 332:1004–1014.
- Sanford M, Lyseng-Williamson KA. Nelarabine. *Drugs*, **2008**, 68:439–447.
- Schimke RT, Kaufman RJ, Alt FW, Kellems RF. Gene amplification and drug resistance in cultured murine cells. *Science*, **1978**, 202:1051–1055.
- Sebt SM, Jani JP, Mistry JS, *et al.* Metabolic inactivation: A mechanism of human tumor resistance to bleomycin. *Cancer Res*, **1991**, 51:227–232.
- Serrano J, Palmeira CM, Kuehl DW, Wallace KB. Cardiospecific and cumulative oxidation of mitochondrial DNA following subchronic doxorubicin administration. *Biochem Biophys Acta*, **1999**, 1411:201–205.
- Sharma S, Gong P, Temple B, *et al.* Molecular dynamic simulations of cisplatin- and oxaliplatin-d(GG) intrastrand cross-links reveal differences in their conformational dynamics. *J Mol Biol*, **2007**, 373:1123–1140.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, *et al.* Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*, **2001**, 344:783–792.
- Soares DG, Escargueil AE, Poindessous V, *et al.* Replication and homologous recombination repair regulate DNA double-strand break formation by the antitumor alkylator ecteinascidin 743. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **2007**, 104:13062–13067.

- Sobell HM. The stereochemistry of actinomycin binding to DNA and its implications in molecular biology. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol*, **1973**, 13:153–190.
- Soignet SL, Maslak P, Wang ZG, *et al*. Complete remission after treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide. *N Engl J Med*, **1998**, 339:1341–1348.
- Sonneveld P, Schultz FW, Nooter K, Hahlen K. Pharmacokinetics of methotrexate and 7-hydroxy-methotrexate in plasma and bone marrow of children receiving low-dose oral methotrexate. *Cancer Chemother Pharmacol*, **1986**, 18:111–116.
- Souliotis VL, Kaila S, Boussiotis VA, *et al*. Accumulation of O⁶-methylguanine in human blood leukocyte DNA during exposure to procarbazine and its relationships with dose and repair. *Cancer Res*, **1990**, 50:2759–2764.
- Stevens EV, Nishizuka S, Antony S, *et al*. Predicting cisplatin and trabectedin drug sensitivity in ovarian and colon cancers. *Mol Cancer Ther*, **2008**, 7:10–18.
- Stoller RG, Hande KR, Jacobs SA, *et al*. Use of plasma pharmacokinetics to predict and prevent methotrexate toxicity. *N Engl J Med*, **1977**, 297:630–634.
- Stresemann C, Lyko F. Modes of action of the DNA methyltransferase inhibitors azacytidine and decitabine. *Int J Cancer*, **2008**, 123:8–13.
- Sugimoto Y, Tsukahara S, Oh-hara T, *et al*. Decreased expression of DNA topoisomerase I in camptothecin-resistant tumor cell lines as determined by monoclonal antibody. *Cancer Res*, **1990**, 50:6925–6930.
- Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, *et al*. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol*, **1997**, 15:1318–1332.
- Synold TW, Takimoto CH, Doroshow JH, *et al*. Dose-escalating and pharmacologic study of oxaliplatin in adult cancer patients with impaired hepatic function: A National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group study. *Clin Cancer Res*, **2007**, 13:3660–3666.
- Tager AM, LaCamera P, Shea BS, *et al*. The lysophosphatidic acid receptor LPA1 links pulmonary fibrosis to lung injury by mediating fibroblast recruitment and vascular leak. *Nat Med*, **2008**, 14:45–54.
- Takimoto CH, Graham MA, Lockwood G, *et al*. Oxaliplatin pharmacokinetics and pharmacodynamics in adult cancer patients with impaired renal function. *Clin Cancer Res*, **2007**, 13:4832–4839.
- Tam CS, O'Brien S, Wierda W, *et al*. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, **2008**, 112:975–980.
- Tamura H, Kohchi C, Yamada R, *et al*. Molecular cloning of a cDNA of a camptothecin-resistant human DNA topoisomerase I and identification of mutation sites. *Nucleic Acids Res*, **1991**, 19:69–75.
- Tavecchio M, Simone M, Erba E, *et al*. Role of homologous recombination in trabectedin-induced DNA damage. *Eur J Cancer*, **2008**, 44:609–618.
- Teichert J, Baumann F, Chao Q, *et al*. Characterization of two phase I metabolites of bendamustine in human liver microsomes and in cancer patients treated with bendamustine hydrochloride. *Cancer Chemother Pharmacol*, **2007**, 59:759–770.
- Tew K, Colvin M, Chabner BA. Alkylating agents. In: Chabner BA, Longo DL, eds. *Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice*, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, **2001**, pp. 373–414.
- Thomas ES, Gomez HL, Li RK, *et al*. Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. *J Clin Oncol*, **2007**, 25:5210–5217.
- Tsao YP, Russo A, Nyamusiwa G, *et al*. Interaction between replication forks and topoisomerase I-DNA cleavable complexes: Studies in a cell-free SV40 DNA replication system. *Cancer Res*, **1993**, 53:5908–5914.
- Twelves CJ, Dobbs NA, Gillies HC, *et al*. Doxorubicin pharmacokinetics: The effect of abnormal liver biochemistry tests. *Cancer Chemother Pharmacol*, **1998**, 42:229–234.
- Twelves C, Glynn-Jones R, Cassidy J, *et al*. Effect of hepatic dysfunction due to liver metastases on the pharmacokinetics of capecitabine and its metabolites. *Clin Cancer Res*, **1999**, 5:1696–1702.
- Twentyman PR. Bleomycin: Mode of action with particular reference to the cell cycle. *Pharmacol Ther*, **1983**, 23:417–441.
- Van Ark-Otte J, Kedde MA, van der Vijgh WJ, *et al*. Determinants of CPT-11 and SN-38 activities in human lung cancer cells. *Br J Cancer*, **1998**, 77:2171–2176.
- Van Triest B, Pinedo HM, Blaauwgeers JL, *et al*. Prognostic role of thymidylate synthase, thymidine phosphorylase/platelet-derived endothelial cell growth factor, and proliferation markers in colorectal cancer. *Clin Cancer Res*, **2000**, 6:1063–1072.
- Vassal G, Challine D, Koscielny S, *et al*. Chronopharmacology of high-dose busulfan in children. *Cancer Res*, **1993**, 53:1534–1537.
- Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, *et al*. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*, **2003**, 21:2636–2644.
- Wall SM, Johansen MJ, Molony DA, *et al*. Effective clearance of methotrexate using high-flux hemodialysis membranes. *Am J Kidney Dis*, **1996**, 28:846–854.
- Walter N, Collard HR, King TE Jr. Current perspectives on the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Proc Am Thorac Soc*, **2006**, 3:330–338.
- Wang J, Lohman GJS, Stubbe J. Enhanced subunit interactions with gemcitabine-5'-diphosphate inhibit ribonucleotide reductase. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **2007**, 104:14324–14329.
- Wang ZM, Chen ZP, Xu ZY, *et al*. In vitro evidence for homologous recombinational repair in resistance to melphalan. *J Natl Cancer Inst*, **2001**, 93:1473–1478.
- Wang ZY, Chen Z. Acute promyelocytic leukemia: From highly fatal to highly curable. *Blood*, **2008**, 111:2505–2515.
- Washtein WL. Thymidylate synthetase levels as a factor in 5-fluorodeoxyuridine and methotrexate cytotoxicity in gastrointestinal tumor cells. *Mol Pharmacol*, **1982**, 21: 723–728.
- Westerhof GR, Rijnbouts S, Schornagel JH, *et al*. Functional activity of the reduced folate carrier in KB, MA104, and IGROV-I cells expressing folate-binding protein. *Cancer Res*, **1995**, 55:3795–3802.
- Widemann BC, Balis FM, Murphy RF, *et al*. Carboxypeptidase G2, thymidine, and leucovorin rescue in cancer patients with methotrexate-induced renal dysfunction. *J Clin Oncol*, **1997**, 15:2125–2134.
- Wiewrodt D, Nagel G, Dreimüller N, *et al*. MGMT in primary and recurrent human glioblastomas after radiation and chemotherapy and comparison with p53 status and clinical outcome. *Int J Cancer*, **2008**, 122:1391–1399.
- Williams ME, Walker AN, Bracikowski JP, *et al*. Ascending myelencephalopathy due to intrathecal vincristine sulfate. A fatal chemotherapeutic error. *Cancer*, **1983**, 51:2041–2147.
- Witherspoon RP, Deeg HJ, Storer B, *et al*. Hematopoietic stem-cell transplantation for treatment-related leukemia or myelodysplasia. *J Clin Oncol*, **2001**, 19:2134–2141.
- Wortsman J, Soler NG. Mitotane. Spironolactone antagonism in Cushing's syndrome. *JAMA*, **1977**, 238:2527.
- Xie HJ, Yasar U, Lundgren S, *et al*. Role of polymorphic human CYP2B6 in cyclophosphamide bioactivation. *Pharmacogenomics*, **2003**, 3:53–61.
- Yang SW, Burgin AB Jr, Huizenga BN, *et al*. A eukaryotic enzyme that can disjoin dead-end covalent complexes between DNA and type I topoisomerases. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **1996**, 93:11534–11539.

Terapias dirigidas para alvos: inibidores da tirosinocinase, anticorpos monoclonais e citocinas

Bruce A. Chabner, Jeffrey Barnes, Joel Neal, Erin Olson, Hamza Mujagic, Lecia Sequist, Wynham Wilson, Dan L. Longo, Constantine Mitsiades e Paul Richardson

As estratégias para a descoberta de fármacos contra o câncer evoluíram acompanhando a explosão de conhecimentos sobre as bases moleculares do câncer. Muitos fármacos novos recentemente aprovados ou que se encontram em estágios finais de avaliação foram planejados para bloquear as mutações fundamentais que causam cânceres específicos: receptores aberrantes de fatores de crescimento, desregulação de vias de sinalização intracelulares, defeitos no reparo do DNA e na apoptose e angiogênese tumoral. Os principais instrumentos para inibir esses novos alvos consistem em anticorpos monoclonais, que atacam receptores de superfície celular e antígenos, ou pequenas moléculas sintéticas que penetram nas células e se ligam a enzimas críticas. Essas duas classes de fármacos possuem propriedades farmacológicas muito diferentes.

Os anticorpos monoclonais matam as células tumorais ao bloquear a função dos receptores de superfície celular e ao recrutar células imunes e de complemento para o complexo antígeno-anticorpo. Eles podem ser preparados para transportar toxinas ou radionuclídeos até as células de interesse, aumentando, assim, seus efeitos citotóxicos. Em geral, são específicos para um único receptor, apresentam meia-vida plasmática prolongada e só exigem administração intermitente. As pequenas moléculas podem atacar os mesmos alvos e as mesmas vias que os anticorpos monoclonais, mas também podem exercer seus efeitos entrando nas células e inibindo determinadas funções enzimáticas (habitualmente, reações de tirosinocinase). Com frequência, as pequenas moléculas inibem múltiplos sítios enzimáticos, possuem amplo espectro de cinases alvo e tendem a ser substratos das CYPs hepáticas, com meia-vida de 12-24 h, exigindo, portanto, a sua administração oral diária. As duas classes de fármacos, quando dirigidas contra a mesma via, podem ter espectros de atividade antitumoral significativamente diferentes. Assim, os anticorpos monoclonais contra o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) mostram-se efetivos no tratamento dos cânceres de cabeça e pescoço

e de cólon, ao passo que as pequenas moléculas, como erlotinibe e gefitinibe, atacam a função de tirosinocinase intracelular do mesmo receptor e possuem um espectro diferente de atividade antitumoral (câncer de pulmão de células não pequenas).

Em virtude da importância central do alvo específico na quimioterapia do câncer, focalizaremos essa discussão sobre o alvo mais do que sobre o tipo específico de fármaco.

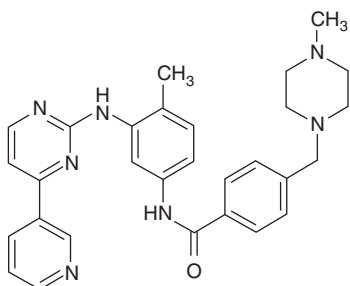
INIBIDORES DAS PROTEÍNAS TIROSINOCINASES

As proteinocinases são componentes críticos das vias de transdução de sinais, que regulam o crescimento celular e a adaptação ao meio extracelular. Essas vias de sinalização influenciam a transcrição gênica e/ou a síntese de DNA, bem como os eventos citoplasmáticos. O genoma humano contém ~ 550 proteinocinases e 130 fosfoproteína-fosfatases, que regulam os estados de fosforilação de moléculas chave de sinalização. As proteinocinases podem ser classificadas em três categorias diferentes: as cinases que fosforilam especificamente resíduos de tirosina, as cinases que fosforilam resíduos de serina e treonina e aquelas com atividade sobre os três resíduos. As tirosinocinases podem ser ainda subdivididas em proteínas que possuem um domínio de ligação do ligante extracelular (tirosinocinases receptoras) e enzimas restritas ao compartimento celular citoplasmático ou nuclear (tirosinocinases não receptoras). Os fatores de crescimento e outros ligantes ligam-se às tirosinocinases receptoras e as ativam em condições fisiológicas. Em um número crescente de neoplasias humanas, as mutações que ativam constitutivamente proteínas de tirosinocinases estão implicadas na transformação maligna; por isso, essas tirosinocinases constituem alvos para a terapia do câncer.

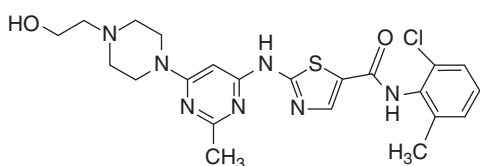
Inibidores da BCR-ABL cinase: imatinibe, dasatinibe e nilotinibe

O mesilato de imatinibe foi o primeiro inibidor de alvo molecular de proteinocinases a receber aprovação do FDA. Ele possui como alvo a BCR-ABL tirosinocinase, que está na base da leucemia mielógena crônica (LMC). Um único evento molecular, neste caso a translocação 9:22, leva à expressão do proto-oncogene cinase de Abelson ABL fundido com a BCR (região de grupo de pontos de quebra), produzindo uma proteinocinase constitutivamente ativada, a BCR-ABL, e, a seguir, o fenótipo maligno. O imatinibe e os compostos correlatos, o dasatinibe e o nilotinibe, induzem remissões clínicas e moleculares em > 90% dos pacientes com LMC na fase crônica da doença. O imatinibe trata efetivamente outros tumores que apresentam mutações relacionadas de tirosinocinase, incluindo tumores do estroma GI (impulsionados pela mutação c-KIT) (Blanke e cols., 2008), e a síndrome de hipereosinofilia, a leucemia mielomonocítica crônica e o dermatofibrossarcoma protuberante (todos induzidos por mutações que ativam o receptor do fator de crescimento derivado das plaquetas, PDGFR) (Sirvent e cols., 2003).

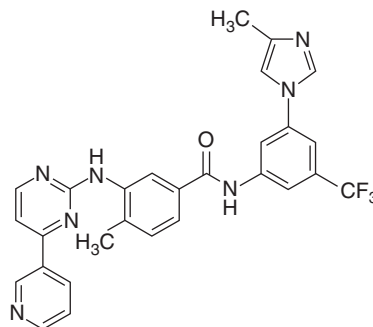
Química. O imatinibe foi identificado por meio de triagem de alta produtividade contra a BCR-ABL cinase. O principal composto dessa série, uma 2-fenilaminopirimidina, tinha baixa potência e pouca especificidade, inibindo tanto a serina/treoninacinaase quanto a tirosinocinase (Buchdunger e cols., 2001). A adição de um grupo 3'-piridil na posição 3' da pirimidina aumentou a sua potência. Outras modificações levaram a uma melhor atividade contra o PDGFR e a c-KIT e perda da inibição da serina/treoninacinaase. A introdução da *N*-metilpiperazina como cadeia lateral polar melhorou acentuadamente a hidrossolubilidade e a biodisponibilidade oral, produzindo o imatinibe, um inibidor da configuração fechada ou inativa da cinase:



O dasatinibe (BMS-354825), um inibidor da BCR-ABL de segunda geração, foi desenvolvido utilizando uma série de 2-(aminopiridil) e 2-(aminopirimidinil) tiazol-5-carboxiamidas substituídas. O dasatinibe inibe a Src cinase e, ao contrário do imatinibe, liga-se a ambas as configurações aberta e fechada da BCR-ABL cinase (Shah e cols., 2004).



O nilotinibe (AMN107) foi desenvolvido para ter maior potência e maior especificidade em comparação com o imatinibe. Sua estrutura, com base em estudos cristalográficos da BCR-ABL, promove a ligação do hidrogênio a Glu286 e Asp381 (Weisberg e cols., 2005) e supera as mutações que provocam resistência ao imatinibe.



Mecanismo de ação. Os estudos cristalográficos e de mutagênese indicam que o imatinibe e o nilotinibe se ligam a um segmento do domínio da cinase que fixa a enzima em um estado fechado ou não funcional, no qual a proteína é incapaz de se ligar a seu substrato/doador de fosfato, o ATP (Weisberg e cols., 2005). Os três inibidores da BCR-ABL cinase diferem na sua potência de inibição, nas suas especificidades de ligação e na sua suscetibilidade às mutações de resistência na enzima-alvo. O dasatinibe [IC_{50}] = < 1 nM] e o nilotinibe [IC_{50}] = < 20 nM] (Weisberg, 2005) inibem a BCR-ABL cinase com mais potência que o imatinibe [IC_{50}] = 100 nM].

Mecanismos de resistência. A resistência aos inibidores da tirosinocinase surge como resultado de mutações pontuais em três segmentos separados do domínio da cinase (Figura 62-1). Os pontos de contato entre o imatinibe e a enzima tornam-se locais de mutações nas células leucêmicas resistentes ao fármaco. Essas mutações impedem a ligação firme do fármaco e bloqueiam a enzima em sua configuração aberta, isto é, a configuração na qual ela tem acesso ao substrato. A maior parte dessas mutações mantém a enzima em sua configuração aberta ou enzimaticamente ativa. As mutações de resistência mais comuns afetam os aminoácidos 255 e 315, ambos os quais atuam como pontos de contato para o imatinibe; essas mutações conferem uma resistência de alto nível ao imatinibe e ao nilotinibe. O dasatinibe não é afetado pela mutação no aminoácido 255, porém é ineficaz na presença de mutação no 315. O nilotinibe retém a sua atividade inibitória na presença da maioria das mutações pontuais (com exceção da mutação em 315) que conferem resistência ao imatinibe (Weisberg e cols., 2005; O'Hare e cols., 2005).

Outras mutações afetam a região de ligação do fosfato e a "alça de ativação" do domínio com graus variáveis de resistência associada. Algumas mutações, como aquelas nos aminoácidos 351 e 355, não afetam a resposta ao dasatinibe ou ao nilotinibe, porém conferem baixos níveis de resistência ao imatinibe (O'Hare e cols., 2005; Corbin e cols., 2003). Esse achado pode explicar a resposta clínica de alguns pacientes resistentes a um escalonamento da dose do imatinibe.

Os estudos moleculares realizados em células tumorais circulantes detectaram mutações da cinase mediadoras de resistência antes do início da terapia, particularmente em pacientes com leucemia linfoblástica aguda (LLA) Ph^+ (Roche-Lestienne e cols., 2003) ou com LMC durante uma crise blástica. Esse achado sustenta fortemente a hipótese de que as células resistentes a fármacos surgem por meio de mutações espontâneas e sofrem expansão sob a pressão seletiva da exposição a fármacos. As mutações podem ser detectadas no sangue periférico de pacientes tratados com imatinibe durante a fase acelerada e na fase crônica tardia (> 4 anos após o

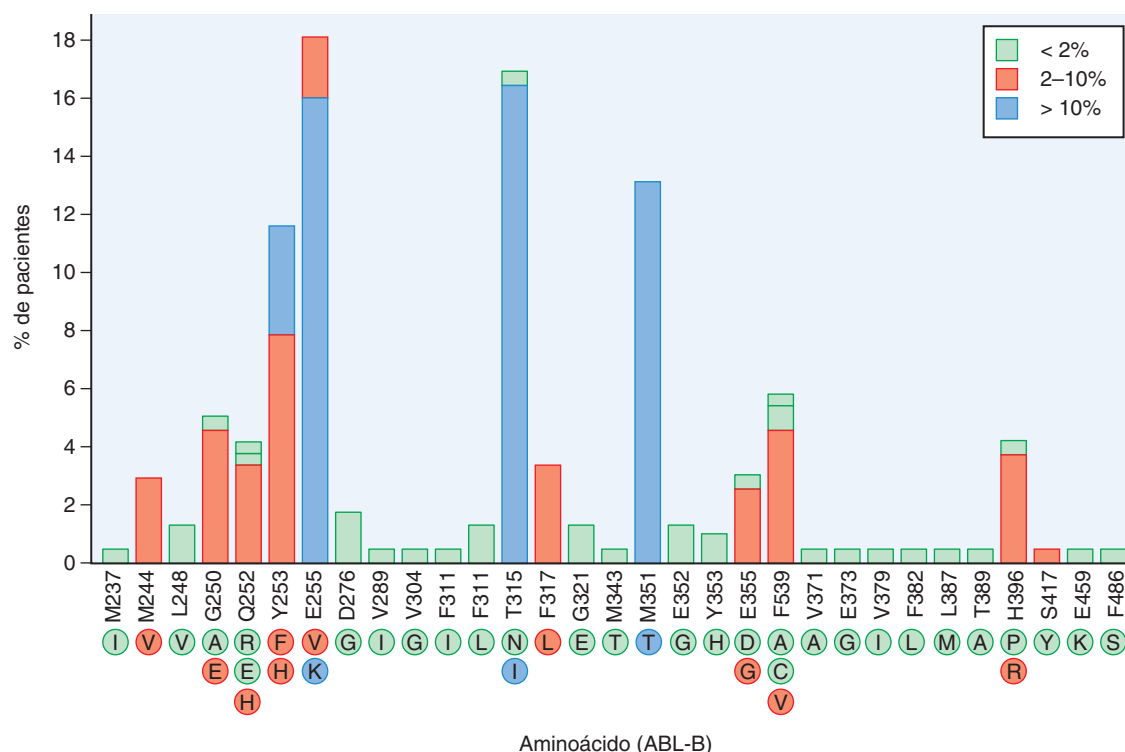


Figura 62-1 A frequência relativa das mutações de domínios da BCR-ABL cinase detectadas em 31 posições diferentes em amostras clínicas de 245 pacientes nos quais foram detectadas mutações (219 pacientes com leucemia mielocítica crônica e 26 com leucemia linfoblástica aguda *Ph*⁺). (Reproduzida, com permissão, de Hughes e cols., 2006. Copyright © 2006 American Society of Hematology. Copyright restrictions may apply.)

estabelecimento do diagnóstico) da LMC (Branford e cols., 2003), indicando o início de resistência aos fármacos.

Outros mecanismos, além das mutações da BCR-ABL cinase, desempenham um papel menor na resistência ao imatinibe. Em amostras de tumores de pacientes resistentes ao tratamento, foi identificada uma amplificação do gene da cinase tipo selvagem, levando à hiperexpressão da enzima (Morel e cols., 2003). O gene de resistência a múltiplos fármacos (*MDR*), que codifica uma proteína de efluxo de fármacos, confere resistência em condições experimentais, porém não foi implicado na resistência clínica.

Por fim, os clones com cromossomo Filadélfia negativo, que carecem da translocação BCR-ABL e exibem o cariótipo de células mielodisplásicas, podem surgir em pacientes tratados com imatinibe para a LLM, podendo evoluir para a mielodisplasia (MDS) e para a leucemia mielocítica aguda (LMA). A sua origem não está ainda bem esclarecida.

Farmacocinética

Imatinibe. O imatinibe é bem absorvido após administração oral e alcança concentrações plasmáticas máximas em 2-4 h. A meia-vida de eliminação do imatinibe e a de seu principal metabólito ativo, o derivado *N*-desmetil, são de ~18 e 40 h, respectivamente. A área sob a curva (ASC) média do imatinibe aumenta proporcionalmente com doses crescentes na faixa de 25-1.000 mg (Peng e cols., 2004). A ingestão de alimento não modifica o perfil farmacocinético do imatinibe. Com doses de > 300 mg/dia, são obtidos níveis mínimos de 1 µM, que correspondem a níveis *in vitro* necessários para matar células que expressam BCR-ABL. A inibição da BCR-

ABL tirosinocinase em leucócitos de pacientes com LMC atinge um nível máximo na faixa posológica de 250-750 mg/dia. Os estudos não randomizados efetuados sugerem que é possível restaurar a resposta em uma minoria de pacientes resistentes com doses de 600 ou 800 mg/dia, em contraposição com a dose-padrão de 400 mg/dia (Kantarjian e cols., 2004). No tratamento de tumores de células do estroma GI (TEGI), a administração de doses mais altas (600 mg/dia) pode melhorar as taxas de resposta.

A CYP3A4 constitui a principal enzima responsável pelo metabolismo do imatinibe. As CYPs 1A2, 2D6, 2C9 e 2C19 desempenham um papel secundário no metabolismo do fármaco. O médico deve ter cautela na introdução de fármacos capazes de interagir com o imatinibe e a CYP3A4. Uma dose única de cetoconazol, um inibidor da CYP3A4, aumenta a concentração máxima do imatinibe no plasma e a sua ASC plasmática em 26 e 40%, respectivamente. A coadministração de rifampicina, um indutor da CYP3A4, reduz a ASC plasmática do imatinibe em 70%. De forma semelhante, o imatinibe, por ser um substrato competitivo da CYP3A4, inibe o metabolismo da sinvastatina e aumenta a sua ASC plasmática em 3,5 vezes (O'Brien e cols., 2003).

Dasatinibe. O dasatinibe também é bem absorvido após administração oral. A exemplo de outros inibidores da BCR-ABL cinase, a biodisponibilidade do dasatinibe é significativamente reduzida no pH gástrico neutro que resulta do uso de antiácidos e bloqueadores H₂, porém não é afetada pela presença de alimento. A meia-vida plasmática do dasatinibe é de 3-5 h, e a sua depuração depende do metabolismo da CYP3A4. Seus metabólitos são inativos. O dasatinibe exibe aumentos da ASC proporcionais à dose, e a sua depuração permanece constante em uma faixa posológica de 15-240 mg/dia. Não foi observada

nenhuma alteração significativa na farmacocinética do dasatinibe com doses repetidas ou ingestão de alimento. O dasatinibe foi originalmente aprovado em uma dose de 70 mg, 2 vezes/dia. Um estudo clínico de fase III randomizado, comparando as doses de 50 mg 2 vezes/dia, 70 mg 2 vezes/dia, 100 mg/dia e 140 mg/dia concluiu que todas as quatro são igualmente efetivas em pacientes com LMC, embora a dose de 100 mg/dia tenha melhorado a sobrevida sem progressão da doença (Shah e cols., 2008).

O dasatinibe é metabolizado principalmente pela CYP3A4, embora FMO3 e UGT possam contribuir em menor grau. As concentrações plasmáticas do dasatinibe são afetadas por indutores e inibidores da CYP3A4, de modo semelhante ao imatinibe.

Nilotinibe. Cerca de 30% de uma dose oral de nilotinibe (400 mg 2 vezes/dia) são absorvidos após a administração do fármaco, que alcança concentrações máximas no plasma em 3 h após a sua administração. Ao contrário dos outros inibidores da BCR-ABL, a biodisponibilidade do nilotinibe aumenta significativamente na presença de alimento (Kantarjian e cols., 2006). O fármaco apresenta uma meia-vida plasmática prolongada (~17 h), e as concentrações plasmáticas só alcançam um estado de equilíbrio dinâmico depois de 8 dias de doses diárias. As doses > 400 mg/dia estão associadas a aumentos não lineares das concentrações séricas medianas, indicando uma saturação da absorção GI.

À semelhança do dasatinibe e do imatinibe, o nilotinibe é eliminado através de seu metabolismo pela CYP3A4; o metabolismo é afetado por indutores, inibidores e competidores da via da CYP3A4. O nilotinibe é um substrato e inibidor da P-glicoproteína.

Farmacocinética e usos clínicos. Esses inibidores das proteínas tirosinocinasas possuem eficácia em doenças nas quais a ABL, a *kit* ou o PDGFR desempenham papéis dominantes na estimulação da proliferação do tumor, refletindo a presença de uma mutação que resulta em ativação constitutiva da cinase, seja por fusão com outra proteína ou por mutações pontuais. Consequentemente, o imatinibe possui notáveis benefícios terapêuticos em pacientes com LMC na fase crônica (BCR-ABL), TEGi (mutação positiva para *kit*), leucemia mielomonocítica crônica (translocação de PDGFR), síndrome de hipereosinofilia (FIP1L1-PDGFR) e dermatofibrossarcoma protuberante (produção constitutiva do ligante do PDGFR) (Druker, 2004). Trata-se do agente de escolha para pacientes portadores de TEGi com doença metastática e constitui uma terapia adjuvante para o TEGi *c-kit*-positivo (DeMatteo e cols., 2009). A biologia do TEGi é particularmente interessante, visto que os pacientes com mutação do éxon 11 da *kit* apresentam uma taxa de resposta parcial significativamente maior (72%) do que aqueles que não apresentam mutações de *kit* detectáveis (9%) (Heinrich e cols., 2003). A dose atualmente recomendada de imatinibe é de 400-600 mg/dia. O dasatinibe foi aprovado para pacientes portadores de LMC que são resistentes ou intolerantes ao imatinibe nas fases tanto crônica (100 mg/dia) quanto avançada da doença (70 mg, 2 vezes/dia), bem como para uso combinado com quimioterapia citotóxica em pacientes com LLA Ph⁺ que são resistentes ou intolerantes a terapias anteriores. O nilotinibe foi aprovado para pacientes portadores de LMC que são resistentes ou intolerantes à terapia prévia com imatinibe.

Toxicidade. O imatinibe, o dasatinibe e o nilotinibe causam distúrbio GI (diarreia, náuseas e vômitos), porém esses sintomas são, em geral, facilmente controlados. Todos os três fármacos promovem retenção de líquido, podendo resultar em edema dependente e edema periorbitário. O dasatinibe pode causar derrames pleurais. O nilotinibe pode prolongar o intervalo QT e deve ser utilizado com cautela em pacientes com doença cardíaca subjacente ou arritmias, embora não se tenha

relatado a ocorrência de arritmias ventriculares. Raramente, ocorre mielossupressão significativa, podendo exigir suporte transfusional, redução da dose ou interrupção do fármaco. Todos os três fármacos dessa classe podem estar associados à hepatotoxicidade. As reações adversas não hematológicas são, em sua maioria, autolimitadas e respondem a um ajuste da dose. Após a resolução das reações adversas, como edema, mielossupressão ou sintomas GI, o fármaco pode ser reiniciado e novamente titulado para doses efetivas.

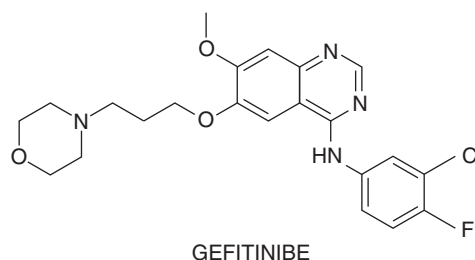
INIBIDORES DO RECEPTOR DO FATOR DE CRESCIMENTO DA EPIDERMIS

O EGFR pertence à família ErbB de receptores transmembrana de tirosinocinasas. O EGFR, também conhecido como ErbB1 ou HER1, é essencial para o crescimento e a diferenciação das células epiteliais. A ligação de ligante ao domínio extracelular dos membros da família do EGFR provoca dimerização do receptor e estimula a atividade da proteína tirosinocinase do domínio intracelular, resultando em autofosforilação de vários resíduos Tir no domínio C-terminal. O reconhecimento das fosfotirosinas por outras proteínas dá início a interações proteína-proteína, que resultam na estimulação de uma variedade de vias de sinalização, incluindo as vias MAPK, PI3K/Akt e STAT (Figura 62-2) (Schlessinger, 2000). Nos cânceres epiteliais, a hiperexpressão (ou ativações por mutação) do EGFR constitui um achado comum e, em certo grau, cria uma dependência na sinalização do EGFR nesses tumores (Hynes e Lane, 2005).

Duas classes distintas de fármacos tendo como alvo a via do EGFR tornaram-se agentes importantes na terapia de tumores sólidos. Os inibidores da EGFR tirosinocinase, o erlotinibe e o gefitinibe, ligam-se ao domínio da cinase e bloqueiam a função enzimática do EGFR. Os anticorpos monoclonais cetuximabe e panitumumabe ligam-se especificamente ao domínio extracelular do EGFR. Eles inibem a sinalização dependente do EGFR pela inibição da ativação e dimerização do receptor dependente de ligante, infrarregulação da expressão do EGFR e indução de citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos (Ciardiello e Tortora, 2008).

Gefitinibe

Química. O gefitinibe foi identificado por meio de triagens que demonstraram a inibição da atividade da EGFR tirosinocinase e a sua capacidade de matar linhagens celulares dependentes do EGFR.



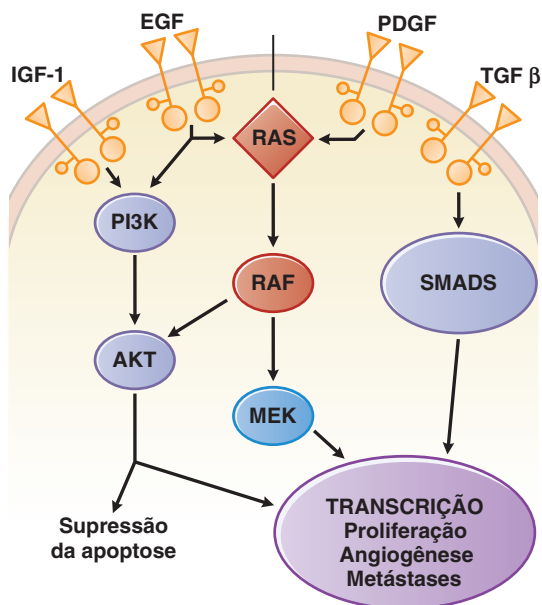


Figura 62-2 Sinalização dos fatores de crescimento. A ligação de ligantes agonistas a receptores de fatores de crescimento provoca dimerização do receptor e ativação de domínios citosólicos da proteína cinase, levando à ativação de múltiplas vias de sinalização. A figura mostra as vias RAS/MAPK/ERK, PI3K e SMAD, cada uma delas ativadas por receptores ou intercomunicação de vias adjacentes. Seus sinais regulam a proliferação, o metabolismo, a sobrevivência e a síntese de outros fatores de crescimento, como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF).

Mecanismo de ação. O gefitinibe inibe a EGFR tirosinocinase em virtude do bloqueio competitivo da ligação do ATP. O gefitinibe apresenta um valor de IC_{50} de 20-80 nM para a enzima do EGFR, porém é significativamente menos potente contra a HER2 (ErbB2/neu). O gefitinibe possui atividade antitumoral em tumores de xenoinxerto humanos que exibem altos níveis de expressão do EGFR.

Absorção, distribuição e eliminação. Após administração oral do gefitinibe, as concentrações plasmáticas máximas são alcançadas em 3-7 h, e a biodisponibilidade oral aproxima-se de 60%. A administração de 225 mg/dia por via oral resulta em níveis de 200 ng/mL em estado de equilíbrio dinâmico depois de 7-10 doses. A meia-vida terminal média é de 41 h. A eliminação do gefitinibe ocorre principalmente por metabolismo hepático através da CYP3A4.

Usos terapêuticos. O gefitinibe foi inicialmente aprovado para o tratamento de terceira linha de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas, com base nos resultados promissores de dois estudos clínicos de pequeno porte. Entretanto, um estudo clínico randomizado, controlado com placebo e de maior porte não conseguiu demonstrar qualquer efeito sobre a sobrevivência, levando o FDA a restringir o seu uso a pacientes que previamente obtiveram um benefício clínico com o fármaco (Thatcher e cols., 2005). O gefitinibe continua sendo amplamente utilizado fora dos EUA. Dois estudos clínicos de grande porte não conseguiram demonstrar um benefício do gefitinibe em associação com a quimioterapia. A dose-padrão é de 250 mg/dia.

Uma análise retrospectiva de múltiplos estudos revelou que os pacientes que não eram fumantes, eram asiáticos ou mulheres tinham mais probabilidade de responder ao gefitinibe. Os tumores nesses pacientes frequentemente apresentam mutações ativadoras

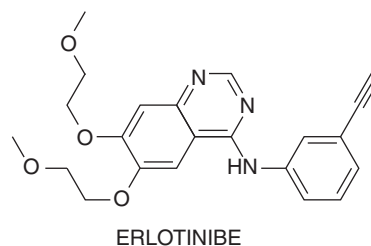
características no *EGFR* (Sequist e Lynch, 2008). Essas mutações são divididas, em sua maior parte, em dois grupos: 1) pequenas supressões estruturais dentro do éxon 19 e 2) a mutação pontual L858R. Estudos clínicos que distribuíram de modo randômico não fumantes e tabagistas leves para tratamento de primeira linha com gefitinibe ou para quimioterapia demonstraram uma taxa de resposta de 70% ao gefitinibe nos pacientes com mutação ativadora do *EGFR*, em comparação com a observação de respostas em apenas 1% dos pacientes sem mutação do *EGFR*. Nos pacientes com tumores apresentando mutação do *EGFR*, a taxa de resposta ao gefitinibe foi o dobro daquela obtida com quimioterapia-padrão. Por isso, as evidências sustentam o uso do gefitinibe e, potencialmente, do erlotinibe, como terapia de primeira linha em pacientes selecionados para a presença de mutações do *EGFR* sensibilizantes.

Efeitos adversos e interações medicamentosas. Ocorrem diarreia e exantema pustuloso/papuloso em ~ 50% dos pacientes em uso de gefitinibe. Outros efeitos colaterais incluem ressecamento da pele, náuseas, vômitos, prurido, anorexia e fadiga. Os efeitos adversos ocorrem, em sua maioria, no primeiro mês de terapia e são toleráveis quando controlados com medicações de suporte e redução das doses. As elevações assintomáticas das transaminases hepáticas podem exigir uma redução da dose ou a interrupção da terapia. A doença pulmonar intersticial, frequentemente associada a sintomas de tosse e dispneia, ocorre em < 2% dos pacientes em uso de gefitinibe, mas pode ter um desfecho fatal.

O gefitinibe não é significativamente alterado pela presença de alimento; entretanto, a coadministração de fármacos que provocam elevações sustentadas do pH gástrico reduzem a sua ASC média em 47%. O metabolismo do gefitinibe ocorre predominantemente através da CYP3A4. As substâncias que induzem a atividade da CYP3A4 (p. ex., fenitoína, carbamazepina, rifampicina, barbitúricos, erva-de-são-joão) diminuem as concentrações plasmáticas e a eficácia do gefitinibe. Por outro lado, os inibidores da CYP3A4 (p. ex., itraconazol, cetoconazol) aumentam as concentrações plasmáticas do fármaco. Os pacientes em uso de varfarina devem ser rigorosamente monitorados para qualquer elevação do INR enquanto estiverem em uso do gefitinibe.

Erlotinibe

O erlotinibe é um inibidor quinazolinamina da HER1/EGFR tirosinocinase.



Mecanismo de ação. O erlotinibe é um potente inibidor da EGFR tirosinocinase. À semelhança do gefitinibe, o erlotinibe inibe competitivamente a ligação do ATP ao sítio ativo da cinase. O erlotinibe apresenta um valor de IC_{50} de 2 nM para a EGFR cinase. Os tumores que abrigam mutações de *k-ras* e translocações de *EML4-ALK* não respondem aos inibidores da EGFR cinase.

Absorção, distribuição e excreção. A absorção do erlotinibe é de ~ 60% após administração oral; entretanto, não deve ser tomado com alimentos, os quais aumentam a sua biodisponibilidade para ~ 100%.

São observados níveis plasmáticos máximos em 4 h após uma dose oral. O erlotinibe, cuja meia-vida é de 36 h, é metabolizado pela CYP3A4 e, em menor grau, pela CYP1A2 e pela CYP1A1. A dose-padrão diária do erlotinibe resulta em uma ASC plasmática de aproximadamente uma ordem de magnitude acima da ASC do gefitinibe.

Usos terapêuticos. O erlotinibe foi aprovado para tratamento de segunda linha em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas localmente avançado ou metastático. A aprovação pelo FDA se baseou em uma melhora da sobrevida global em um grande estudo clínico multinacional comparando o erlotinibe oral, na dose de 150 mg/dia, com placebo (Shepherd e cols., 2005). Os resultados de dois estudos clínicos subsequentes não demonstraram qualquer benefício clínico da combinação do erlotinibe com quimioterapia à base de platina, em comparação com a quimioterapia isoladamente.

O erlotinibe também foi aprovado para tratamento de primeira linha de pacientes com câncer pancreático localmente avançado, não ressecável ou metastático, em combinação com gencitabina. Um estudo duplo-cego de grande porte de 569 pacientes demonstrou uma melhora modesta de 2 semanas na sobrevida global de pacientes tratados com 100 mg de erlotinibe mais gencitabina, em comparação com pacientes que só receberam gencitabina (Moore e cols., 2007). A dose recomendada de erlotinibe no câncer de pulmão de células não pequenas é de um comprimido de 150 mg/dia. No câncer pancreático, a dose é de um comprimido de 100 mg/dia. O erlotinibe deve ser tomado pelo menos 1 hora antes ou 2 h depois de uma refeição.

Efeitos adversos e interações medicamentosas. À semelhança do gefitinibe, as reações adversas mais comuns em pacientes em uso de erlotinibe consistem em diarreia, exantema acneiforme, anorexia e fadiga. Ocorre doença pulmonar intersticial grave ou fatal com frequência de 0,7-2,5%. A função hepática requer uma monitoração rigorosa, visto que foi relatada a ocorrência de insuficiência hepática grave ou fatal devido ao uso do erlotinibe, particularmente em pacientes com disfunção hepática basal. Outros efeitos tóxicos raros, porém graves, incluem perfuração GI, insuficiência renal, trombose arterial, anemia hemolítica microangiopática, reação cutânea mão-pé e perfuração ou ulceração da córnea. A terapia com erlotinibe pode provocar casos raros de síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica.

O uso concomitante de inibidores da bomba de prótons diminui a biodisponibilidade do erlotinibe em 50%. Assim como o gefitinibe, os níveis plasmáticos podem variar acentuadamente devido a interações medicamentosas com indutores ou inibidores da CYP3A4. Os pacientes em uso de varfarina podem apresentar elevações da razão normalizada internacional (INR) enquanto estão tomando erlotinibe. O tabagismo acelera a depuração metabólica do erlotinibe em 24% e pode diminuir seus efeitos antitumorais.

Resistência ao gefitinibe e ao erlotinibe

Os pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas que inicialmente respondem ao erlotinibe ou ao gefitinibe apresentam tumores que são dependentes da via de sinalização do EGFR. A resposta clínica a esses agentes está fortemente associada à presença de mutações de sensibilização no EGFR, conforme descrito em “Usos terapêuticos” no “Gefitinibe”; todavia, a resposta exibe uma correlação menos pronunciada com a hiperexpressão ou a amplificação do EGFR (Sequist e Lynch, 2008). A terapia dirigida para o EGFR pode retardar a progressão da doença em pacientes com cânceres de pulmão de células não pequenas que carecem de mutações ativadoras do EGFR, embora a taxa de resposta se aproxime de zero nesses pacientes. O subgrupo de tumores pulmonares de células não

pequenas que abrigam mutações *k-ras* e translocações *EML4-ALK* não respondem aos inibidores do EGFR.

Os tumores que contêm mutações no EGFR respondem inicialmente ao erlotinibe e ao gefitinibe, porém acabam progredindo. A resistência surge em consequência de vários mecanismos diferentes. Uma mutação secundária no resíduo de guarda do EGFR, T790M, impede a ligação do fármaco ao domínio da cinase que confere resistência (Kobayashi e cols., 2005). Na atualidade, inibidores irreversíveis do EGFR estão em fase de desenvolvimento clínico para superar esse mecanismo. A amplificação do oncogene *met* proporciona uma via alternativa de resistência clínica ao ativar sinais de crescimento celular distalmente ao EGFR (Engelman e cols., 2007). Os tumores com amplificação do MET respondem *in vitro* à inibição simultânea do EGFR e do MET. Outros mecanismos potenciais de resistência incluem a ativação de mediadores distais, o efluxo do fármaco e a alteração do transporte do receptor.

Cetuximabe

O cetuximabe é um anticorpo monoclonal dirigido contra o domínio extracelular do EGFR. Esses anticorpos, apesar de compartilharem o mesmo alvo com o erlotinibe e o gefitinibe e apresentarem um perfil similar de efeitos colaterais, possuem um espectro de atividade antitumoral diferente.

Química. O cetuximabe é um anticorpo imunoglobulina G1 (IgG₁) humano/murino quimérico recombinante, que se liga ao domínio extracelular do EGFR. Consiste nas regiões Fv de um anticorpo EGFR murino e em regiões constantes da cadeia pesada e cadeia leve κ da IgG₁.

Mecanismo de ação. O cetuximabe liga-se especificamente ao domínio extracelular do EGFR e impede a sinalização e a dimerização do receptor dependente de ligante, bloqueando, assim, os sinais de crescimento celular e sobrevida. O cetuximabe também pode mediar a citotoxicidade celular dependente de anticorpos contra células tumorais.

Absorção, distribuição e eliminação. O cetuximabe exibe características farmacocinéticas não lineares. Após a sua administração intravenosa, os níveis em estado de equilíbrio dinâmico são alcançados na terceira infusão semanal. O volume de distribuição aproxima-se do espaço intravascular de 2-3 L/m². As doses terapêuticas que saturam os reservatórios receptores corporais totais do EGFR seguem a cinética de ordem zero para a eliminação. A depuração ocorre através da ligação do EGFR e internalização e por degradação no sistema reticuloendotelial.

Usos Terapêuticos

Câncer de cabeça e pescoço. O cetuximabe teve a aprovação do FDA com base em uma melhora da sobrevida global quando utilizado em combinação com radioterapia para o carcinoma espinocelular (CEC) de cabeça e pescoço local ou regionalmente avançado. O cetuximabe recebeu uma segunda indicação como monoterapia para pacientes com CEC de cabeça e pescoço metastático ou recorrente que não responderam à quimioterapia à base de platina. Tornou-se um agente útil em associação com a quimioterapia à base de cisplatina, onde produziu melhora da sobrevida em comparação com a quimioterapia isoladamente (Vermorken e cols., 2008).

Câncer de cólon metastático. O cetuximabe foi aprovado como único agente para o tratamento do câncer colorretal metastático EGFR-positivo. Ele é utilizado em pacientes que não conseguem tolerar a terapia à base de irinotecana, bem como em associação com a

irinotecana para pacientes refratários à oxaliplatina, irinotecana e 5-fluorouracila (5-FU). Como agente de primeira linha, o cetuximabe pode melhorar a sobrevida em associação com 5FU/leucovorina e irinotecana ou oxaliplatina (Bokemeyer e cols., 2009). Hoje, inúmeros estudos clínicos demonstraram que 40-50% dos tumores colorretais com mutações no oncogene *k-ras* são resistentes aos efeitos do cetuximabe. O anticorpo produz uma taxa de resposta de 1% em pacientes com tumores mutantes, em comparação com 12% nos tumores com *k-ras* de tipo selvagem (Karapetis e cols., 2008). O cetuximabe aumenta a efetividade da quimioterapia em pacientes portadores de tumores com *k-ras* mutante, mas não nos tumores com *k-ras* tipo selvagem (Bokemeyer e cols., 2009).

A dose-padrão de cetuximabe consiste em uma dose de ataque única de 400 mg/m² por via intravenosa, seguida de doses semanais de 250 mg/m² por via intravenosa durante a duração do tratamento.

Efeitos adversos. Os efeitos colaterais associados ao tratamento com cetuximabe incluem exantema acneiforme na maioria dos pacientes. Os pacientes também podem apresentar prurido, alterações ungueais, cefaleia e diarreia. Outros efeitos adversos raros, porém graves, consistem em parada cardiopulmonar, doença pulmonar intersticial e hipomagnesemia. Além disso, os pacientes podem desenvolver reações anafilactoides durante a infusão, que podem estar relacionadas a anticorpos IgE pré-existentes que são mais prevalentes em pacientes do sul dos EUA.

Panitumumabe

Química. O panitumumabe é um anticorpo IgG_{2κ} totalmente humanizado recombinante, que se liga especificamente ao domínio extracelular do EGFR. Ao contrário do cetuximabe, o panitumumabe não medeia a citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpo.

Absorção, distribuição e eliminação. O panitumumabe exibe características farmacocinéticas não lineares. Após a sua administração intravenosa a cada 2 semanas, são alcançados níveis em estado de equilíbrio dinâmico na terceira infusão. A meia-vida de eliminação média é de 7,5 dias.

Usos terapêuticos. O panitumumabe melhora a sobrevida sem progressão da doença em pacientes com carcinoma colorretal metastático, como foi demonstrado em pacientes portadores de tumores que expressam o EGFR, submetidos a duas ou mais terapias anteriores (Van Cutsem e cols., 2008). A dose de panitumumabe é de 6 mg/kg por via intravenosa, 1 vez a cada 2 semanas.

Efeitos adversos. Os efeitos adversos do panitumumabe assemelham-se aos do cetuximabe e consistem em exantema, toxicidade dermatológica, reações graves à infusão, fibrose pulmonar e anormalidades eletrolíticas.

Inibidores do HER2/neu

Tanto os anticorpos (trastuzumabe) quanto as pequenas moléculas (lapatinibe e outros em fase de estudos clínicos) exercem efeitos antitumorais notáveis em pacientes com câncer de mama HER2-positivo e se tornaram agentes terapêuticos essenciais em associação com a quimioterapia citotóxica para essa neoplasia maligna agressiva.

Trastuzumabe. O trastuzumabe é um anticorpo monoclonal humanizado, que se liga ao domínio externo do HER2/neu (ErbB2).

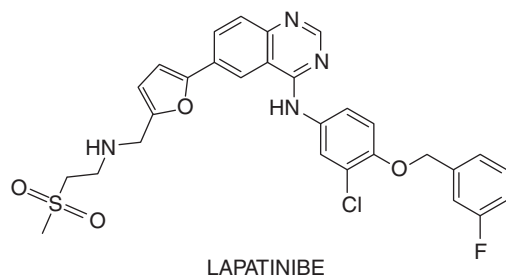
Trinta por cento dos cânceres de mama hiperexpressam esse receptor, devido à amplificação gênica no cromossomo 17. A amplificação do receptor está associada a taxas de resposta mais baixas às terapias hormonais e à maioria dos agentes citotóxicos, com a exceção das antraciclinas (Slamon e cols., 1989). Os pacientes portadores de tumores com amplificação de HER2/neu apresentam maiores taxas de recidiva após terapia adjuvante-padrão e menor sobrevida global, em comparação com pacientes portadores de tumores com HER2 não amplificado. O domínio interno da glicoproteína HER2/neu codifica uma tirosinocinase, que ativa sinais distais, aumenta o potencial metastático e inibe a apoptose. O trastuzumabe exerce seus efeitos antitumorais por meio de vários mecanismos de ação supostos (Nahta e Esteva, 2003): inibição da homo ou heterodimerização do receptor, impedindo, assim, a ativação do receptor cinase e a sinalização distal; iniciação da citotoxicidade celular dependente de anticorpos mediada pelo receptor Fcγ; e bloqueio dos efeitos angiogênicos da sinalização do HER2.

O trastuzumabe foi o primeiro anticorpo monoclonal a ser aprovado para tratamento de tumor sólido. Na atualidade, o trastuzumabe está aprovado para tratamento do câncer de mama metastático com hiperexpressão de HER2/neu, em associação com o paclitaxel como tratamento inicial ou como monoterapia após recidiva da quimioterapia (Vogel e cols., 2002). O trastuzumabe possui ação sinérgica com outros agentes citotóxicos nos cânceres com hiperexpressão de HER2/neu (Slamon e cols., 2001). Ocorre também expressão do HER2/neu em subgrupos de pacientes com tumores gástricos, esofágicos, pulmonares e outros tumores sólidos; todavia, os estudos clínicos conduzidos sobre os efeitos do trastuzumabe nesses tumores ainda não foram concluídos.

Farmacocinética e toxicidade. O trastuzumabe apresenta uma farmacocinética que depende da dose, com meia-vida média de 5,8 dias após a administração de uma dose de manutenção de 2 mg/kg. Os níveis no estado de equilíbrio dinâmico são obtidos entre 16 e 32 semanas, com concentrações mínimas e máximas médias de ~ 79 e 123 µg/mL, respectivamente (Baselga, 2000). Os efeitos da infusão de trastuzumabe são típicos de outros anticorpos monoclonais e consistem em febre, calafrios, náuseas, dispneia e exantemas. Indica-se uma pré-medicação com difenidramina e paracetamol. O efeito tóxico mais grave do trastuzumabe consiste em insuficiência cardíaca; os motivos de sua cardiotoxicidade não estão bem elucidados, embora o antígeno HER2 seja altamente expresso no coração em desenvolvimento durante a embriogênese, e camundongos com nocaute do HER2 não sobrevivem devido à cardiomiopatia (Crone e cols., 2002). A insuficiência cardíaca constitui um efeito colateral potencialmente incapacitante ou fatal, a não ser que seja reconhecida precocemente, e o fármaco seja interrompido (Seidman e cols., 2002). Antes de iniciar a terapia, devem-se obter um eletrocardiograma basal e medidas da fração de ejeção cardíaca para excluir a possibilidade de doença cardíaca subjacente, e os pacientes devem ter um cuidadoso acompanhamento clínico posteriormente à procura de sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca congestiva, como tosse, ganho de peso ou edema. Quando o trastuzumabe é utilizado como monoterapia, < 5% dos pacientes apresentam uma redução da fração de ejeção ventricular esquerda, e 1% exibe sinais clínicos de insuficiência cardíaca congestiva. Todavia, ocorre disfunção ventricular esquerda em até 20% dos pacientes que receberam o anticorpo em associação com doxorubicina e ciclofosfamida. O risco de cardiotoxicidade é acen-tuadamente reduzido com associações de taxano-trastuzumabe.

Lapatinibe. As pequenas moléculas são capazes de inibir a atividade receptora de tirosinocinase do ErbB2 (HER2/neu) e possuem atividade antitumoral em pacientes que

desenvolveram doença progressiva durante o tratamento com trastuzumabe (Moy e Goss, 2007). O lapatinibe e outros inibidores pan-HER bloqueiam tanto o ErbB1 quanto o ErbB2 e se ligam a um sítio interno no receptor (habitualmente a bolsa de ligação do ATP), em comparação com o sítio de ligação externo do trastuzumabe. A lapatinibe também inibe uma forma truncada do receptor HER2 que carece de um domínio de ligação do trastuzumabe. Essas diferenças podem explicar a atividade do lapatinibe em pacientes resistentes ao trastuzumabe.



O lapatinibe (TYKERB) foi aprovado pelo FDA para o tratamento do câncer de mama com amplificação do HER2, refratário ao trastuzumabe, em associação com o análogo fluoropirimidina, a capecitabina. Em seu estudo clínico de fase III decisivo, o lapatinibe em associação com capecitabina melhorou a sobrevida livre de doença em 4,4 meses e aumentou a taxa de resposta da doença em 22% *versus* 14% no grupo de controle tratado apenas com capecitabina. O lapatinibe, por ser uma pequena molécula, atravessa a barreira hematoencefálica mais facilmente do que os anticorpos inibidores e, segundo relatos informais, tem produzido respostas em pacientes com metástases cerebrais e diminuição da incidência de metástases cerebrais em seu estudo clínico de fase III (Geyer e cols., 2006).

Farmacocinética e toxicidade. O lapatinibe é administrado por via oral, em uma dose de 1.250 mg/dia. É metabolizado pela CYP3A4 a vários produtos inativos, bem como a um intermediário oxidado, que possui atividade contra o ErbB1, mas não contra o ErbB2. A meia-vida plasmática de 14 h permite o acúmulo do fármaco original durante o período de tratamento. A administração concomitante de indutores e de inibidores da CYP3A4 diminui e prolonga a meia-vida do fármaco, respectivamente, e pode exigir um ajuste da dose. Os efeitos tóxicos do lapatinibe consistem em diarreia leve, cólicas e exacerbação do refluxo gastroesofágico. Quando o lapatinibe é associado a capecitabina, a diarreia torna-se um efeito colateral significativo em cerca de um terço dos pacientes. A inibição do ErbB1 (EGFR) pelo lapatinibe provoca exantema acneiforme em um terço dos pacientes; o exantema pode ser efetivamente controlado, na maioria dos casos, com antibióticos tópicos ou orais e gel tópico de peróxido de benzoila. Ao contrário do trastuzumabe, o lapatinibe não tem produzido sinais definidos de cardiotoxicidade (Medina e Goodin, 2008); entretanto, como é dirigido contra o ErbB2, o lapatinibe deve ser utilizado com cautela em associação com outros agentes cardiotoxícos e com cuidadosa vigilância em pacientes portadores de cardiopatia subjacente.

INIBIDORES DA ANGIOGÊNESE

Em 1971, Judah Folkman deu início ao campo da terapia antiangiogênese quando formulou a hipótese de que a indução da formação de novos vasos sanguíneos

—angiogênese— constitui uma propriedade essencial dos cânceres (Folkman, 1971). Embora essa hipótese revolucionária tenha sido inicialmente acolhida com ceticismo, a angiogênese está, hoje, firmemente estabelecida como uma das características essenciais do câncer.

As células cancerosas secretam fatores angiogênicos que induzem a formação de novos vasos sanguíneos, assegurando o fluxo de nutrientes para as células tumorais. Os fatores angiogênicos secretados pelos tumores incluem o VEGF (fator de crescimento *vascular* endotelial), o FGF (fator de crescimento dos *fibroblastos*), o TGF- β (fator *transformador* de crescimento β) e o PDGF (fator de crescimento derivado das *plaquetas*). Diversos tipos de tumores hiperexpressam esses fatores angiogênicos. Vários modelos animais demonstraram que a secreção tumoral de fatores pró-angiogênicos ativa um “comutador angiogênico”, um processo essencial para o crescimento e a metástase do tumor. Notavelmente, em diversos modelos experimentais, o bloqueio dessas moléculas pró-angiogênicas interrompe o crescimento tumoral, e, nos cânceres humanos, os agentes antiangiogênicos também possuem efeitos inibitórios.

Jain propôs um mecanismo adicional para explicar a eficácia dos inibidores da angiogênese (Jain, 2009), com base na observação de que os capilares que extravasam dentro dos tumores apresentam permeabilidade aumentada e causam um aumento na pressão intersticial do tumor. Essa elevação da pressão inibe o fluxo sanguíneo, diminui a oxigenação e impede a liberação do fármaco dentro do tumor. Os anticorpos dirigidos contra o fator angiogênico principal, o VEGF, diminuem a pressão intersticial dentro dos tumores e revertem as alterações na oxigenação e no fluxo sanguíneo. Ao “normalizar” a pressão intersticial e ao melhorar o fluxo sanguíneo, os agentes antiangiogênicos aumentam a capacidade dos agentes quimioterápicos de alcançar o tumor. Por isso, um benefício adicional das moléculas antiangiogênicas pode residir na sua capacidade de aumentar a liberação da quimioterapia no tumor. Essa hipótese parece ser validada no sinergismo observado quando a quimioterapia citotóxica é associada a anticorpos anti-VEGF.

Entre os fatores angiogênicos, o mais bem estudado é o VEGF. O VEGF inicia a proliferação das células endoteliais quando se liga a um membro da família dos receptores de VEGF (VEGFR), um grupo de receptores altamente homólogos com domínios intracelulares de tirosinocinase, que compreende o VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) e o VEGFR3 (FLT4). A ligação do VEGF a seu receptor ativa a atividade intracelular da VEGFR tirosinocinase e desencadeia vias de sinalização mitogênicas e antiapoptóticas no interior da célula endotelial.

A interação cognata entre o VEGF e seu receptor cria diversas oportunidades para a inibição farmacológica dessa via. Os anticorpos dirigidos contra o alvo VEGF, como o bevacizumabe, impede estericamente a

interação do VEGF com o seu receptor. Como alternativa da terapia com anticorpo dirigido contra o VEGF, o fármaco em fase de investigação, o aflibercepte (VEGF Trap), uma molécula recombinante, que utiliza o domínio de ligação do VEGFR1 para sequestrar o VEGF, atua como um “receptor chamariz solúvel” para o VEGF.

Alternativamente, a propagação de sinais pró-angiogênicos pode ser abolida pela inibição da atividade de tirosinocinase do VEGFR. Três pequenas moléculas (pazopanibe, sorafenibe e sunitinibe) que inibem a função de cinase do VEGFR-2 foram aprovadas para uso clínico. Embora o bevacizumabe e as pequenas moléculas compartilhem um espectro similar de efeitos tóxicos, eles apresentam espectros de atividade clínica ligeiramente diferentes e diferenças significativas na sua farmacocinética.

Bevacizumabe. O *bevacizumabe*, um anticorpo humanizado dirigido contra o VEGF-A, foi a primeira molécula aprovada pelo FDA que tem como alvo específico a angiogênese. Como agente isolado, o bevacizumabe retarda a progressão do câncer de células renais e, em associação com quimioterapia citotóxica, trata efetivamente os cânceres de pulmão, colorretal e mama.

No carcinoma de células renais de células claras — um câncer notavelmente resistente aos agentes quimioterápicos tradicionais — o bevacizumabe como monoterapia aumenta a sobrevida em 3 meses (Yang e cols., 2003). O câncer de células renais de células claras, um tumor altamente vascular, apresenta um alvo particularmente atraente para o bevacizumabe e outros agentes antiangiogênicos, visto que as mutações ou a metilação do DNA que afetam o gene de von Hippel-Lindau (*VHL*) constituem uma característica constante dos carcinomas de células renais. O produto do gene *VHL* atua como inibidor da via angiogênica. Devido a isso, a perda da proteína VHL ativa o fator induzível de hipóxia 2 (HIF-2), um fator de transcrição que promove a síntese do VEGF e de outras proteínas de resposta hipóxica. Em 2009, o FDA aprovou o uso do bevacizumabe em associação com interferona- α para o tratamento do carcinoma de células renais metastático.

O bevacizumabe foi aprovado como monoterapia após terapia prévia para o glioblastoma. Em todos os outros cânceres, o bevacizumabe tem pouca atividade aparente como agente isolado, porém melhora a sobrevida nos cânceres epiteliais em combinação com agentes quimioterápicos-padrão (Sandler e cols., 2006). O bevacizumabe em associação com carboplatina e paclitaxel aumenta a sobrevida em 2 meses em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas. De forma semelhante, o bevacizumabe combinado com FOLFOX (5-FU, leucovorina e oxaliplatina) ou FOLFIRI (5-FU, leucovorina e irinotecana) melhora a sobrevida em 6 meses em pacientes com câncer de cólon metastático. Por fim, a combinação do bevacizumabe com docetaxel aumenta a sobrevida sem progressão da doença em pacientes com câncer de mama metastático (Miller e cols., 2007). Os estudos clínicos conduzidos para avaliar o bevacizumabe no glioblastoma multiforme forneceram resultados promissores, com evidência mínima de hemorragia intracraniana.

Hoje, os usos clínicos do bevacizumabe foram expandidos além do campo da oncologia. Na degeneração macular relacionada com a idade, em sua forma úmida, a neovascularização anormal da coroide frequentemente leva a uma rápida perda visual. Uma versão

ligeiramente alterada do bevacizumabe, denominada ranibizumabe, em que houve supressão da região Fc, trata efetivamente a forma úmida da degeneração macular. O bevacizumabe restaura a audição de pacientes com surdez progressiva em decorrência de tumores relacionados à neurofibromatose tipo 2 (Plotkin e cols., 2009).

Farmacologia clínica. O bevacizumabe é administrado por via intravenosa, na forma de infusão durante 30-90 min. No câncer de cólon metastático, em associação com poliquimioterapia, a dose de bevacizumabe é de 5 mg/kg a cada 2 semanas. No câncer de pulmão metastático de células não pequenas, são administradas doses de 15 mg/kg, a cada 3 semanas, com quimioterapia. Para o tratamento do câncer de mama metastático, as pacientes recebem 10 mg/kg de bevacizumabe, a cada 2 semanas, em combinação com paclitaxel ou docetaxel. As diferentes doses do bevacizumabe refletem os planos variáveis dos estudos clínicos direcionados para aprovação. A dose ideal em cada um desses casos ainda não foi estabelecida. O anticorpo possui uma meia-vida plasmática de 4 semanas.

Toxicidade. O bevacizumabe exibe uma ampla variedade de efeitos adversos relacionados com a classe. Uma forte preocupação com essa classe de agentes é o potencial de lesão vascular e sangramento, que foram observados em pacientes com câncer de pulmão de células escamosas (Johnson e cols., 2004). O bevacizumabe está contraindicado para pacientes com história de hemoptise, metástases cerebrais ou diátese hemorrágica; todavia, em pacientes apropriadamente selecionados, a taxa de hemorragia pulmonar potencialmente fatal é de < 2% (Sandler e cols., 2006).

A segurança de operar pacientes tratados com bevacizumabe continua sendo uma grande preocupação, devido ao risco de sangramento e cicatrização deficiente da ferida. Em uma análise conjunta de dois estudos clínicos de grande porte do câncer de cólon, os pacientes que tiveram necessidade de cirurgia enquanto estavam sendo tratados com bevacizumabe tiveram uma maior taxa de complicações graves relacionadas com a cicatrização da ferida (13% versus 3,4%) do que aqueles tratados com placebo (Scappaticci e cols., 2007). Tendo em vista esses dados e a meia-vida do bevacizumabe, a cirurgia eletiva deve ser adiada durante pelo menos 4 semanas a partir da última dose do anticorpo, e o tratamento só deve ser reiniciado em pelo menos 4 semanas após a cirurgia. Outros efeitos tóxicos característicos dos agentes antiangiogênicos incluem hipertensão e proteinúria. A maioria dos pacientes tratados com esse fármaco necessita de terapia anti-hipertensiva, particularmente os que recebem doses mais altas e aqueles submetidos a tratamento mais prolongado (Sandler e cols., 2006; Hurwitz e cols., 2004; Miller e cols., 2007). O mecanismo que leva a essa hipertensão ainda não está bem esclarecido, mas pode estar relacionado, em parte, com a diminuição na produção endotelial de óxido nítrico. Os médicos devem monitorar cuidadosamente a pressão arterial de todos os pacientes tratados com bevacizumabe e administrar agentes anti-hipertensivos, quando apropriado. Relatos de casos descreveram pacientes com hipertensão inadequadamente controlada que desenvolveram leucoencefalopatia posterior reversível durante o tratamento com bevacizumabe. O bevacizumabe também está raramente associado à insuficiência cardíaca congestiva, provavelmente secundária à hipertensão (Miller e cols., 2007).

Os pacientes frequentemente desenvolvem proteinúria durante o tratamento com bevacizumabe; todavia, trata-se habitualmente de um achado assintomático, raramente associado à síndrome nefrótica (Gressett e Shah, 2009).

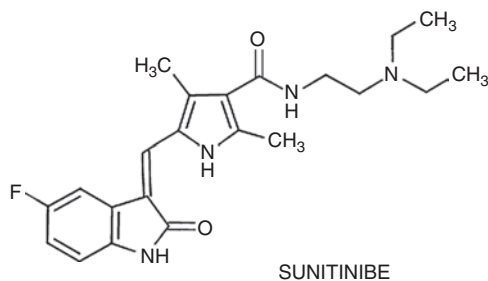
A toxicidade vascular mais temida dos agentes antiangiogênicos consiste em evento tromboembólico arterial (*i.e.*, acidente vascular encefálico ou infarto do miocárdio). Uma metanálise verificou

que a taxa de eventos tromboembólicos arteriais em pacientes tratados com esquemas contendo bevacizumabe alcançou 3,8% em comparação com a taxa de controle de 1,7% (Scappaticci e cols., 2007). Para reduzir o risco de eventos tromboembólicos arteriais, os médicos devem avaliar cuidadosamente os fatores de risco do paciente (idade > 65 anos, diátese de coagulação, história pregressa de eventos tromboembólicos arteriais) antes de iniciar o fármaco.

A perfuração GI, uma complicação do bevacizumabe que potencialmente comporta risco de vida, tem sido observada com frequência particular (até 11%) em pacientes com câncer ovariano, talvez relacionada com a presença de carcinomatose peritoneal e cirurgia abdominal prévia. Em pacientes com câncer de cólon, a perfuração colônica ocorre raramente durante o tratamento com bevacizumabe, porém a sua frequência aumenta em pacientes com tumores colônicos primários intactos, carcinomatose peritoneal, úlcera péptica, colite associada à quimioterapia, diverticulite ou radioterapia prévia do abdome (Gressett e Shah, 2009). A taxa de perfuração do cólon é de < 1% em pacientes com câncer de mama e câncer de pulmão que recebem tratamento com o anticorpo.

Sunitinibe. O sunitinibe inibe competitivamente a ligação do ATP ao domínio de tirosinocinase no receptor-2 do VEGF, um mecanismo que ele compartilha com o sorafenibe (ver “Sorafenibe”). O sunitinibe também inibe outras proteínas tirosinocinasas (FLT3, PDGFR- α , PDGFR- β , RET, CSF-IR e c-KIT) em concentrações de 5-100 nM (Fabian e cols., 2005).

O sunitinibe possui atividade no câncer de células renais metastático, produzindo uma maior taxa de resposta (31%) e uma sobrevida mais longa sem progressão da doença do que qualquer outro agente antiangiogênico aprovado (Motzer e cols., 2007). O sunitinibe também foi aprovado para o carcinoma de células renais avançado e o TEGI que desenvolveu resistência ao imatinibe em consequência de mutações do *c-KIT* (Heinrich e cols., 2008). Mutações específicas do *c-KIT* correlacionam-se com uma resposta ao sunitinibe. Por exemplo, os pacientes com mutações do *c-KIT* do éxon 9 apresentam uma taxa de resposta de 37%, ao passo que aqueles com mutações do *c-KIT* do éxon 11 exibem apenas uma taxa de resposta de 5%.



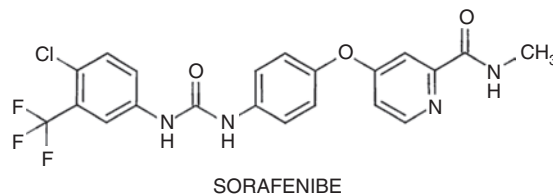
Farmacocinética e dose. O sunitinibe é administrado por via oral, em doses de 50 mg 1 vez/dia. O ciclo típico do sunitinibe consiste em 4 semanas de tratamento, seguidas de 2 semanas sem tratamento. A dose e a frequência de administração do sunitinibe podem ser aumentadas ou diminuídas, de acordo com os efeitos tóxicos (hipertensão, fadiga). Tipicamente, as doses de < 25 mg/dia não são efetivas. O sunitinibe é metabolizado pela CYP3A4, produzindo um metabólito ativo, o SU12662, cuja meia-vida é de 80-110 h; os níveis do metabólito no estado de equilíbrio dinâmico são alcançados depois de

~ 2 semanas de administração repetida do fármaco original. O metabolismo adicional resulta na formação de produtos inativos. A farmacocinética do sunitinibe não é afetada pela ingestão de alimento.

Toxicidade. Os principais efeitos tóxicos do bevacizumabe são compartilhados com todos os inibidores antiangiogênicos, incluindo o sunitinibe e o sorafenibe. Especificamente, os pacientes tratados com sunitinibe podem apresentar sangramento, hipertensão, proteinúria e, raramente, eventos tromboembólicos arteriais e perfuração intestinal. Contudo, como o sunitinibe é um inibidor com múltiplos alvos de tirosinocinase, ele apresenta um perfil de efeitos colaterais mais amplos do que o bevacizumabe.

A fadiga, que constitui o efeito colateral mais comum do sunitinibe, afeta 50-70% dos pacientes e pode ser incapacitante. Ocorre hipotireoidismo em 40-60% dos casos. A supressão da medula óssea e a diarreia também constituem efeitos colaterais comuns. Verifica-se o desenvolvimento de neutropenia grave (contagem de neutrófilos < 1.000/mL) em 10% dos pacientes. Os efeitos colaterais menos comuns incluem insuficiência cardíaca congestiva (habitualmente em associação com hipertensão) e síndrome de mão-pé. Para monitorar esses efeitos colaterais, é essencial verificar as contagens hematológicas e avaliar a função da tireoide a intervalos regulares. Recomenda-se também a realização periódica de ecocardiogramas.

Sorafenibe. O sorafenibe, à semelhança do sunitinibe, tem como alvos múltiplas proteínas de tirosinocinasas (VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, PDGFR- β , c-KIT, FLT-3 e b-Raf) e inibe suas atividades catalíticas em concentrações de 20-90 nM (Fabian e cols., 2005).



Absorção, distribuição e eliminação. O sorafenibe, um medicamento oral, é administrado em doses diárias de 400 mg, 2 vezes/dia. Tipicamente, os pacientes começam tomando 200 mg, 1 vez/dia, e a dose é então aumentada, quando tolerada. Ao contrário do sunitinibe, o sorafenibe é administrado diariamente, sem interrupção do tratamento. O sorafenibe é metabolizado a produtos inativos pela CYP3A4, com meia-vida de 20-27 h; com administração repetida, as concentrações no estado de equilíbrio dinâmico são alcançadas dentro de 1 semana.

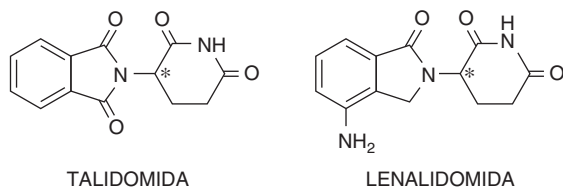
Usos terapêuticos. O sorafenibe é o único fármaco atualmente aprovado para o tratamento do carcinoma hepatocelular. Nesses pacientes refratários aos demais aspectos, o sorafenibe aumentou a sobrevida mediana em 3 meses, em comparação com o placebo (10,7 versus 7,9 meses) (Llovet e cols., 2008). A taxa de resposta ao sorafenibe foi baixa (2%), sugerindo que o fármaco apresenta principalmente um efeito citostático. O sorafenibe também foi aprovado para o câncer de células renais metastático, com base na melhora observada na sobrevida sem progressão da doença em pacientes com doença previamente tratada (Escudier e cols., 2007). Em virtude de sua taxa de resposta inicial mais elevada, o sunitinibe constitui geralmente a terapia de primeira linha preferida nessa doença.

Efeitos adversos. Os pacientes tratados com sorafenibe podem apresentar as toxicidades vasculares (sangramento, hipertensão e eventos tromboembólicos arteriais) observadas com outros fármacos

antiangiogênicos. Os efeitos adversos mais comuns consistem em fadiga, náuseas, diarreia, anorexia e exantema; raramente, pode-se observar a ocorrência de supressão da medula óssea e perfuração GI (Escudier e cols., 2007).

TALIDOMIDA

Entre os agentes com atividade antiangiogênica, os análogos imunomoduladores (IMiD), talidomida e lenalidomida, possuem uma história extremamente incomum, bem como uma multiplicidade de efeitos biológicos e imunológicos. Sua classificação como antiangiogênicos é conveniente, porém empírica. A talidomida foi originalmente desenvolvida na década de 1950 para o tratamento do enjoo matinal associado à gravidez, porém foi retirada do mercado em decorrência das trágicas consequências de teratogenicidade e dismelia (interrupção do crescimento dos membros) (Franks e cols., 2004). Ela foi reintroduzida na prática clínica inicialmente em virtude de sua eficácia clínica no eritema nodoso da hanseníase, para o qual teve aprovação em 1998 (ver Capítulo 56). Pesquisas adicionais revelaram seus efeitos antiangiogênicos e imunomoduladores, e esses achados desencadearam a realização de estudos clínicos experimentais no câncer, mais notavelmente contra o mieloma múltiplo (MM). Tanto a talidomida quanto a lenalidomida possuem potente atividade em pacientes com MM recém-diagnosticados e intensamente pré-tratados, com recidiva/refratários (Richardson e cols., 2007). A lenalidomida também possui notável atividade clínica no subgrupo 5q- da síndrome mielodisplásica (SMD) e foi aprovada para essa indicação. Um perfil específico de disposição de genes identifica pacientes portadores de SMD que não possuem a anormalidade 5q-, mas que respondem à lenalidomida (Ebert e cols., 2008).



* Mostra o centro quiral.

Mecanismos de ação. Os mecanismos precisos responsáveis pelos efeitos clínicos desses fármacos ainda não estão totalmente esclarecidos. A interconversão enantiomérica e a clivagem espontânea da talidomida em múltiplos metabólitos de vida curta e pouco caracterizados, bem como a sua ativação metabólica *in vivo* específica da espécie complicam a interpretação dos estudos pré-clínicos de seu mecanismo *in vitro* e *in vivo*. Foram propostos pelo menos quatro mecanismos distintos, porém potencialmente complementares, para explicar a atividade antitumoral dos IMiD (Figura 62-3):

- Efeitos antiproliferativos/pró-apoptóticos diretos. Esses fármacos inibem os efeitos antiapoptóticos do

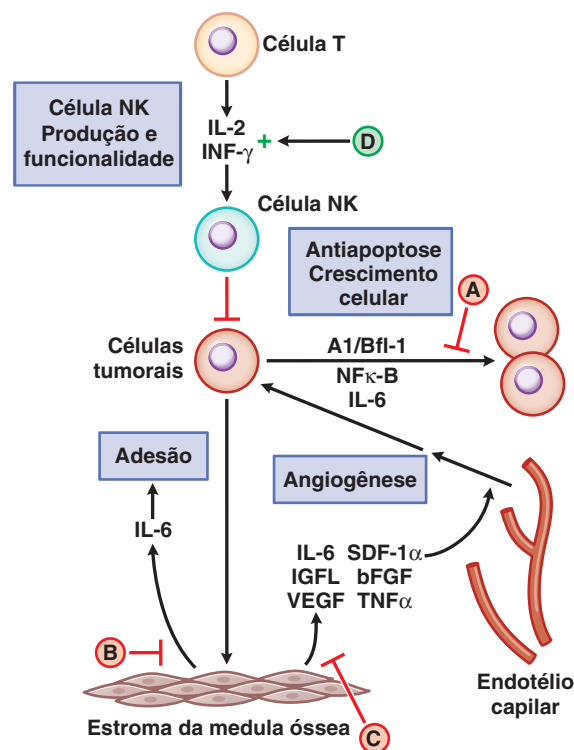


Figura 62-3 Visão geral esquemática dos mecanismos propostos para a atividade da talidomida e seus derivados contra o mieloma. Algumas características biológicas essenciais do fenótipo maligno estão indicadas nos boxes de cor azul-claro. Foi formulada a hipótese de que os locais propostos de ação da talidomida (letras dentro dos círculos vermelhos e verdes) também são atuantes para os derivados da talidomida. **A.** Efeito antimieloma múltiplo (MM) direto sobre as células tumorais, incluindo parada do crescimento em G₁ e/ou apoptose, mesmo contra as células de MM resistentes à terapia convencional. Isso se deve à ruptura do efeito antiapoptótico de membros da família BCL-2, bloqueando a sinalização do NF-κB e à inibição da produção da interleucina-6 (IL-6). **B.** Inibição da adesão das células do MM às células do estroma da medula óssea, devido, em parte, à redução da liberação de IL-6. **C.** Diminuição da angiogênese, devido à inibição da produção e da liberação de citocinas e fatores de crescimento. **D.** Aumento da produção de citocinas pelas células T, como a IL-2 e a interferona-γ (IFN-γ), que aumentam o número e a funcionalidade citotóxica das células destruidoras naturais (NK). VEGF, fator de crescimento vascular endotelial.

NH-κB e o membro da família Bcl-2 antiapoptótica, A1/Bcl-1 (Mitsiades e cols., 2002a).

- Inibição indireta do crescimento e da sobrevivência das células tumorais ao abolir as interações celulares com moléculas de adesão (Hideshima e cols., 2000).
- Inibição da produção, da liberação e da sinalização da interleucina-6 (IL-6) e do fator de necrose tumoral α (TNF α), resultando em efeitos antiangiogênicos.
- Imunomodulação através do aumento da citotoxicidade mediada por células destruidoras naturais (NK) e células T. Seu antagonismo das vias antiapoptóticas e seus efeitos antiangiogênicos podem explicar o sinergismo clínico com os glicocorticoides e bortezomibe contra o MM (Mitsiades e cols., 2002b).

Farmacocinética e uso terapêutico. A talidomida, em pH fisiológico, existe como mistura racêmica de isômeros não polares S(-) e R(+) permeáveis a células e de rápida interconversão, cujo equilíbrio favorece o produto R. O enantiômero R está associado às atividades teratogênicas e biológicas, ao passo que o enantiômero S responde pelas propriedades sedativas da talidomida.

A talidomida é administrada em doses de 200-1.200 mg/dia. No tratamento do MM, as doses são habitualmente escalonadas em 200 mg/dia, a cada 2 semanas, até o aparecimento de efeitos colaterais que limitam a dose (sedação, fadiga, constipação ou neuropatia sensorial). Com a extensão do tratamento, a neuropatia pode exigir uma redução da dose ou a interrupção do tratamento por um certo período de tempo. A absorção da talidomida pelo trato GI é lenta e altamente variável [4 h, em média, para atingir as concentrações máximas ($T_{máx}$), com faixa de 1-7 h]. A talidomida distribui-se pela maioria dos tecidos e órgãos, sem ligação significativa às proteínas plasmáticas. Os níveis máximos são alcançados em 3-4 h, e a meia-vida de desaparecimento dos enantiômeros é de ~ 6 h. A eliminação da talidomida ocorre principalmente por hidrólise espontânea em todos os líquidos corporais; o enantiômero S é depurado mais rapidamente do que o enantiômero R. A talidomida e seus metabólitos são excretados na urina, e a porção não absorvida do fármaco é excretada de modo inalterado nas fezes; todavia, a depuração do fármaco ativo é primariamente atribuída à hidrólise. Os produtos inativos da hidrólise sofrem um padrão complexo de metabolismo mediado pela CYP. Estudos realizados em pacientes idosos com câncer de próstata mostraram uma meia-vida plasmática significativamente mais longa com doses mais altas (1.200 mg/dia) *versus* doses mais baixas (200 mg/dia) (Figg e cols., 1999). Não há necessidade de nenhum ajuste da dose na presença de insuficiência renal.

A talidomida aumenta os efeitos sedativos dos barbitúricos e do álcool e os efeitos catatônicos da clorpromazina e da reserpina. Por outro lado, os estimulantes do SNC (como a metanfetamina e o metilfenidato) anulam os efeitos depressores da talidomida.

Lenalidomida. A lenalidomida constitui o principal composto da nova classe de derivados imunomoduladores da talidomida e exibe uma constelação de propriedades farmacológicas (supressão direta do crescimento de células tumorais em cultura, ativação das células T e das células NK, supressão do TNF α e de outras citocinas, antiangiogênese e promoção da diferenciação das células tronco hematopoiéticas) (List, 2007).

Farmacocinética e uso terapêutico. A dose-padrão de lenalidomida de 25 mg/dia durante 21 dias de um ciclo de 28 dias. O fármaco é rapidamente absorvido após administração oral, e os níveis plasmáticos máximos são alcançados em 1,5 hora. Os valores de $C_{máx}$ e da ASC aumentam proporcionalmente com o aumento da dose, ao longo de uma faixa de dose única de 5-400 mg. A meia-vida do fármaco original no plasma é de 9 h com a dose de 400 mg. Cerca de 70% da dose de lenalidomida administrada por via oral são excretados na forma intacta pelos rins. A ASC aumenta progressivamente em pacientes com insuficiência renal moderada a grave (depuração da creatinina < 50 mL/min). Com base em considerações farmacocinéticas, são recomendados ajustes da dose para 10 mg/dia com uma depuração da creatinina de 30-50 mL/h e para a mesma dose, a cada 2 dias, para uma depuração da creatinina < 30 mL/h em pacientes com insuficiência renal. A segurança e a eficácia dessas doses ajustadas não foram estabelecidas em estudos prospectivos (Chen e cols., 2007).

Esse agente administrado por via oral tem exibido uma potente atividade antitumoral no MM, na SMD e na leucemia linfocítica crônica (LLC); além disso, causa menos efeitos colaterais adversos e não possui a teratogenicidade da talidomida.

Efeitos adversos da talidomida e da lenalidomida

A talidomida é bem tolerada em doses < 200 mg/dia. Os efeitos adversos mais comuns relatados em pacientes com câncer consistem em sedação e constipação, e o efeito adverso mais grave é a neuropatia sensorial periférica, que ocorre em 10-30% dos pacientes com MM ou outras neoplasias malignas, por meio de um processo que depende da dose e do tempo (Richardson e cols., 2004). A neuropatia relacionada com a talidomida consiste em parestesias periféricas dolorosas e assimétricas, com perda sensorial, que se manifesta comumente na forma de dormência nos dedos dos pés e nos pés, câibras musculares, fraqueza, sinais de comprometimento do trato piramidal e síndrome do túnel do carpo. A incidência de neuropatia periférica aumenta com doses cumulativas maiores de talidomida, particularmente nos pacientes idosos. Embora ocorra melhora dos sintomas com a interrupção do fármaco, a perda sensorial de longa duração pode não desaparecer. É preciso ter muita cautela em pacientes com câncer portadores de neuropatia preexistente (p. ex., relacionada com o diabetes) ou com exposição anterior a fármacos passíveis de causar neuropatia periférica (p. ex., alcaloides da vinca, bortezomibe), em particular pelo fato de ter havido pouco progresso na definição de estratégias efetivas para aliviar os sintomas neuropáticos.

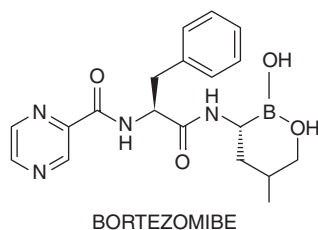
Os efeitos adversos da lenalidomida são menos graves, visto que o fármaco causa pouca sedação, constipação ou neuropatia. A lenalidomida causa depressão da função da medula óssea e está associada à leucopenia significativa em 20% dos pacientes. Em casos raros, os pacientes desenvolvem hepatotoxicidade e disfunção renal. Em alguns pacientes com LLC, a lenalidomida causa edema pronunciado dos linfonodos e lise tumoral, uma síndrome denominada reação de exacerbação tumoral. Os pacientes com disfunção renal aos quais se administra a dose-padrão de 25 mg/dia são particularmente sujeitos a essa reação; em consequência, estão sendo realizados estudos clínicos na LLC com doses bem abaixo de 10 mg/dia, com escalonamento da dose, quando tolerado. Os pacientes portadores de LLC devem receber hidratação e alopurinol antes do tratamento para evitar as consequências do edema e da lise tumoral. Uma interação negativa com o rituximabe, um anticorpo anti-CD20, pode resultar da infrarregulação da CD20 pela lenalidomida, uma interação que possui implicações clínicas em virtude de seu uso combinado em neoplasias malignas linfoides (Lapalombella e cols., 2008).

Ocorrem eventos tromboembólicos com frequência aumentada em pacientes tratados com talidomida ou com lenalidomida, porém particularmente em associação com glicocorticoides e com antraciclinas (Musallam e cols., 2008). A anticoagulação reduz esse risco e parece estar indicada para pacientes que apresentam fatores de risco para a coagulação; entretanto, a profilaxia com anticoagulante não foi avaliada de modo prospectivo.

INIBIÇÃO DO PROTEASSOMA: BORTEZOMIBE

O bortezomibe, um inibidor da degradação proteica mediada pelo proteassoma, assumiu um papel central no tratamento do MM.

Química. O bortezomibe, o ácido [(1R)-3-metil-1-[[[(2S)-1-oxo-3-fenil-2-[(pirazinilcarbonil)amino]propil]amino]butil]borônico, possui uma estrutura singular contendo boro:



Mecanismo de ação. O bortezomibe liga-se à subunidade $\beta 5$ do núcleo 20S do proteassoma 26S e inibe reversivelmente a sua atividade semelhante à quimiotripsina (Adams, 2004). Esse evento interrompe múltiplas cascatas de sinalização intracelulares, levando à apoptose. A consequência mais importante da inibição do proteassoma consiste em seu efeito sobre o NF- κ B, um fator de transcrição essencial, que promove a resposta à lesão celular e a sobrevivência da célula. O NF- κ B é encontrado, em sua maior parte, no citosol ligado ao I κ B; nesta forma, o NF- κ B é restrito ao citosol e não pode penetrar no núcleo para regular a transcrição. Em resposta a sinais de estresse em decorrência de hipóxia, quimioterapia e lesão do DNA, o I κ B torna-se ubiquitinado e, em seguida, sofre degradação através do proteassoma. A sua degradação libera o NF- κ B, que entra no núcleo, onde ativa, por transcrição, inúmeros genes envolvidos na sobrevivência celular (p. ex., proteínas de adesão celular E-selectina, ICAM-1 e VCAM-1), bem como moléculas proliferativas (por exemplo, ciclina-D1) ou antiapoptóticas (p. ex., cIAP, BCL-2). O NF- κ B é altamente expresso em muitos tumores humanos, incluindo o MM, e pode constituir um fator chave na sobrevivência das células tumorais em um ambiente hipóxico e durante a quimioterapia. O bortezomibe bloqueia a degradação proteassomal do I κ B, impedindo, assim, a atividade de transcrição do NF- κ B e infrarregulando as respostas de sobrevivência.

A inibição do NF- κ B pode não explicar o espectro completo de efeitos desencadeados pela inibição do proteassoma, visto que o bortezomibe também interrompe a degradação pela ubiquitina-proteassoma de p21, p27, p53 e de outros reguladores-chave do ciclo celular e iniciadores da apoptose. O bortezomibe ativa a “resposta à proteína não dobrada” ou UPR estereotípica da célula, em que a conformação anormal da proteína ativa vias de sinalização adaptativas na célula. O efeito combinado leva ao condicionamento irreversível das células do MM para a apoptose (Mitsiades e cols., 2002). Nos estudos clínicos realizados, o bortezomibe também sensibiliza as células tumorais aos agentes citotóxicos, incluindo agentes alquilantes e antraciclina, e aos IMiD e inibidores da histona desacetilase (Oslowski e cols., 2007).

Absorção, destino e excreção. A dose inicial recomendada de bortezomibe é de 1,3 mg/m² administrada em injeção intravenosa nos dias 1, 4, 8 e 11 de cada ciclo de 21 dias (com um período de repouso de 10 dias por ciclo). O intervalo entre as doses deve ser de pelo menos 72 h. A administração do fármaco deve ser suspensa até resolução de qualquer toxicidade não hematológica de grau 3 ou toxicidade hematológica de grau 4, e as doses subsequentes devem ser reduzidas em 25%.

Após a administração intravenosa de 1-1,3 mg/m², o bortezomibe exibe meia-vida terminal no plasma de 5,5 h (Papandreou e cols., 2004). A concentração plasmática máxima mediana é, em média, de 509 ng/mL após uma injeção intravenosa de 1,3 mg/m². A inibição máxima do proteassoma atinge 60% em 1 hora e, em seguida, declina, com meia-vida de ~24 h.

A depuração do bortezomibe resulta da desboronação de 90% do composto original, seguida de hidroxilação do produto livre de boro pela CYP3A4 e CYP2D6. A administração desse fármaco com indutores ou inibidores potentes/substratos da CYP3A4 exige cautela. Não há necessidade de ajuste da dose em pacientes com disfunção renal.

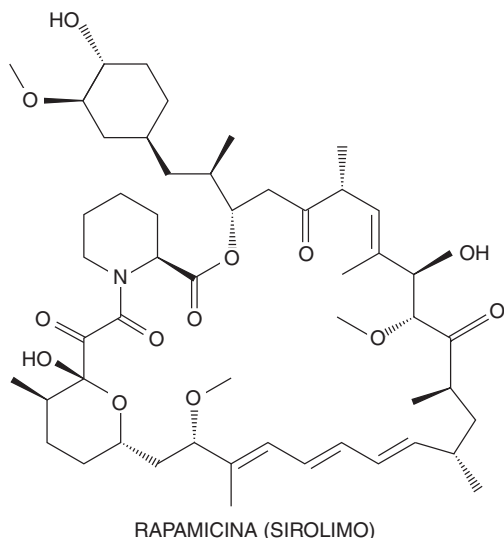
Usos terapêuticos e toxicidade. O bortezomibe foi aprovado pelo FDA como terapia inicial para o MM e como terapia para o MM após recidiva com outros fármacos (Kane e cols., 2003). O bortezomibe também teve o seu uso aprovado para o linfoma de células do manto refratário ou que sofre recidiva. O fármaco mostra-se ativo no mieloma, incluindo a indução de respostas completas em até 30% dos pacientes, quando utilizado em combinação com outros fármacos (*i.e.*, talidomida, lenalidomida, doxorrubicina lipossomal ou dexametasona) (San Miguel e cols., 2008).

Os efeitos tóxicos do bortezomibe consistem em trombocitopenia (28%), fadiga (12%), neuropatia periférica (12%) e neutropenia, anemia, vômitos, diarreia, dor nos membros, desidratação, náuseas ou fraqueza. A neuropatia periférica, a mais crônica das toxicidades, desenvolve-se mais frequentemente em pacientes com história pregressa de neuropatia secundária a tratamento farmacológico prévio (talidomida) ou diabetes, ou com uso prolongado. A redução da dose ou a interrupção do fármaco melhora os sintomas neuropáticos. A injeção de bortezomibe pode precipitar hipotensão, particularmente em pacientes com depleção de volume, naqueles com história de síncope ou em pacientes em uso de medicamentos anti-hipertensivos. O bortezomibe em altas doses provoca hipotensão e insuficiência cardíaca congestiva em animais; raramente, ocorre cardiotoxicidade em seres humanos, porém foi relatado o desenvolvimento de insuficiência congestiva e prolongamento do intervalo QT.

INIBIDORES DO mTOR: ANÁLOGOS DA RAPAMICINA

A rapamicina (sirolimo) é um produto de fermentação de um fungo, que inibe o funcionamento apropriado de uma serina/treonina proteinocinase em células de mamíferos designada pelo epônimo de *alvo da rapamicina dos mamíferos*, ou mTOR, uma PI3 cinase efetora de sinalização. A via PI3K/PKB (Akt)/mTOR responde a uma variedade de sinais transmitidos por fatores de crescimento (p. ex., insulina, interleucinas, EGF), que modulam o crescimento celular, o transporte, o metabolismo e a apoptose. A ativação da via PI3K é anulada pela atividade de fosfatase do supressor tumoral, PTEN. Com frequência, ocorrem mutações ativadoras e amplificação de genes na via do receptor-PI3K e perda de alterações de função no PTEN em células cancerosas. Em consequência, a sinalização da PI3K é exagerada e as células perdem o controle de seu crescimento, exibindo um aumento da sobrevivência (diminuição da apoptose).

A rapamicina e seus congêneres, o tensirolimo e o everolimo, são fármacos de primeira linha bem estabelecidos na imunossupressão pós-transplante. Mais recentemente, os inibidores do mTOR tiveram aplicações importantes em oncologia para o tratamento do câncer renal e hepatocelular e linfomas de células do manto.



Mecanismos de ação e resistência. As rapamicinas inibem um complexo enzimático, mTORC1, que ocupa uma posição distal na via da PI3 cinase (Figura 62-4). O mTOR forma o complexo mTORC1 com um membro da família da proteína de ligação de FK-506, a FKBP12. Entre outras ações, o complexo mTORC1 fosforila a S6 cinase e também retira o efeito inibitório da 4EBP sobre o fator de iniciação eIF-4E, promovendo, assim, a síntese de proteína e o metabolismo. As ações antitumorais das rapamicinas resultam de sua ligação à FKBP12 e inibição do mTORC1. A rapamicina e seus congêneres exercem efeitos imunossupressores, inibem a progressão do ciclo celular e a angiogênese e promovem a apoptose.

A resistência aos inibidores do mTOR não está totalmente elucidada, mas pode surgir através da ação de um segundo complexo do mTOR, o mTORC2, que não é afetado pelas rapamicinas e que regula a AKT cinase. Pesquisas experimentais sugerem que a inibição do mTORC1 leva à ativação via da AKT cinase e da MAP cinase pelo mTORC2, e essas ações podem ser responsáveis por respostas incompletas ou por uma resistência às rapamicinas (Carracedo e cols., 2008). Inibidores duplos do mTORC1 e do mTORC2 estão em fase de desenvolvimento clínico.

Absorção, destino e excreção. O FDA aprovou tanto o tensirolimo quanto o everolimo para o tratamento do câncer renal. O tensirolimo prolonga a sobrevida e retarda a progressão da doença em pacientes com câncer renal avançado e de risco baixo ou intermediário, em comparação com o tratamento-padrão com interferona- α . O everolimo, em comparação com o placebo, prolonga a sobrevida em pacientes que não responderam ao tratamento inicial com agentes antiangiogênicos (Motzer e cols., 2008). Os inibidores do mTOR também possuem atividade antitumoral contra linfomas de células do manto (Ansell e cols., 2008) e estão em fase ativa de investigação em combinação com terapias hormonais, inibidores do EGFR e agentes citotóxicos.

Para o câncer de células renais, o tensirolimo é administrado por via intravenosa, em doses semanais de 25 mg, e o everolimo é administrado por via oral, em doses de 10 mg/dia. Ambos os fármacos devem ser administrados em jejum, pelo menos 1 hora antes de uma refeição. Ambas as moléculas originais são metabolizadas pela CYP3A4. O tensirolimo possui uma meia-vida plasmática de 30 h; o seu principal metabólito, o sirolimo, apresenta uma meia-vida mais longa de 53 h. Como o sirolimo possui atividade equivalente como inibidor do mTORC1 e exibe uma ASC maior, ele provavelmente constitui o agente contribuinte mais importante para a ação antitumoral (Hutson e cols., 2008). O everolimo apresenta uma meia-vida

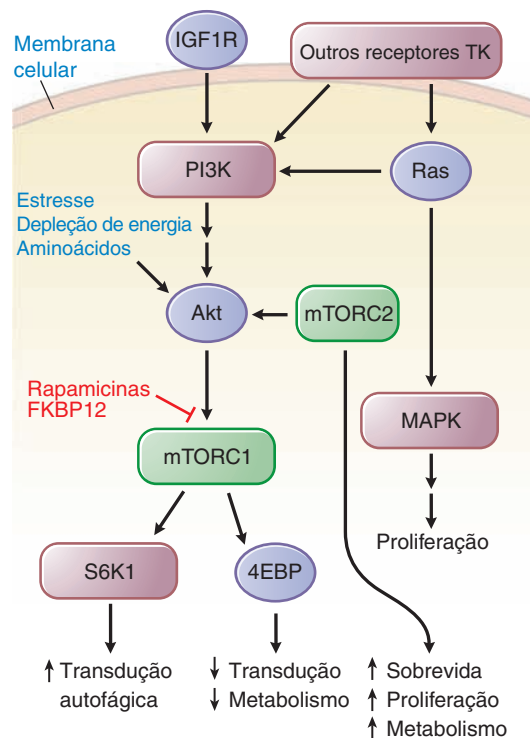


Figura 62-4 Receptor do fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1R) e outros receptores de fatores de crescimento de tirosinocinase (TK) de sinais através de múltiplas vias. Uma via chave é regulada pela fosfatidil-inositol-3-cinase (PI3K) e seu par distal, o alvo da rapamicina dos mamíferos (mTOR). As rapamicinas formam um complexo com FKBP12 para inibir o complexo mTORC1. O mTORC2 não é afetado e responde pela suprarregulação de Akt, estimulando sinais através do mTORC1 inibido. A figura mostra as várias saídas distais dos dois complexos. A fosforilação da 4EBP pelo mTOR inibe a capacidade da 4EBP de inibir eIF-4E e retarda o metabolismo. 4EBP proteína de ligação do fator de iniciação eucariótico 4e (eIF-4E); S6K1, S6 cinase 1; FKBP12, o alvo de imunofilina (proteína de ligação) para o tacrolimo (FK506).

plasmática de 30 h e, em um esquema semanal com doses de 20 mg, ele mantém a inibição do mTORC1 durante 7 dias nos leucócitos (O'Donnell e cols., 2008). Nas doses clínicas habituais, ambos os agentes apresentam níveis máximos de $\sim 1 \mu\text{M}$.

Ambos os fármacos são suscetíveis a interações com outros agentes que afetam a atividade da CYP3A4. O cetoconazol, um inibidor da CYP3A4, provoca um aumento de 2-3 vezes na ASC do tensirolimo e do sirolimo, ao passo que os indutores do metabolismo, como a rifampicina ou a fenitoína, podem diminuir a C_{pmax} do tensirolimo em 36% e diminuir a ASC de seu metabólito em $> 50\%$. A dose de tensirolimo deve ser duplicada na presença de indutores e reduzida à metade em caso de administração do cetoconazol (Hutson e cols., 2008). A disfunção hepática retarda a depuração dos fármacos; para o everolimo, a dose deve ser reduzida para 5 mg/dia em pacientes com comprometimento hepático moderado (classe B de Child-Pugh), porém as diretrizes para a redução da dose de tensirolimo nesses pacientes ainda não foram estabelecidas. A farmacocinética de ambos os fármacos não depende da função renal, e a hemodiálise não acelera a depuração do tensirolimo.

Esquemas de doses mais altas de tensirolimo por via intravenosa, de até 175 mg/semana, foram utilizados no linfoma de células

do manto e em outras doenças, assim como a sua administração oral. A pouca biodisponibilidade oral dificulta a sua administração oral, visto que < 20% do fármaco ou de seu metabólito ativo alcançam o plasma (Buckner e cols., 2010).

Toxicidade clínica. Os análogos da rapamicina apresentam padrões de toxicidade muito semelhantes. Os efeitos colaterais mais proeminentes consistem em exantema maculopapular discreto, mucosite, anemia e fadiga, ocorrendo, cada um deles, em 30-50% dos pacientes. Em uma minoria de pacientes, verifica-se o desenvolvimento de leucopenia ou de trombocitopenia com ciclos progressivos de tratamento, e esses efeitos são revertidos com a interrupção da terapia. Os efeitos colaterais menos comuns consistem em hiperglicemia, hipertrigliceridemia e, raramente, infiltrados pulmonares e doença pulmonar intersticial. Surgem infiltrados pulmonares em 8% dos pacientes tratados com everolimo e em uma menor porcentagem daqueles tratados com tensirolimo. Nos pacientes que exibem alterações radiológicas mínimas e assintomáticas, pode-se continuar a administração do fármaco. Quando surgem sintomas como tosse ou dispneia, ou as alterações radiológicas progridem, é necessário interromper o fármaco. A prednisona pode acelerar a resolução das alterações radiológicas e dos sintomas (Hutson e cols., 2008).

MODIFICADORES DA RESPOSTA BIOLÓGICA

Os modificadores da resposta biológica incluem citocinas ou anticorpos monoclonais que afetam de modo benéfico a resposta biológica do paciente para determinada neoplasia. Nesse grupo estão incluídos agentes que atuam indiretamente para mediar seus efeitos antitumorais (p. ex., intensificando a resposta imune às células neoplásicas) por meio ou diretamente, de sua ligação a receptores nas células tumorais, liberando toxinas ou radionuclídeos. A tecnologia do DNA recombinante facilitou enormemente a identificação e a produção de diversas proteínas humanas com potentes efeitos sobre a função e o crescimento das células, tanto normais quanto neoplásicas. As proteínas que atualmente estão em uso clínico incluem as interferonas (ver Capítulos 35 e 58), as interleucinas (ver Capítulo 35), os fatores de crescimento hematopoiéticos, como a eritropoietina, o filgrastim [fator de estimulação de colônias de granulócitos (G-CSF)] e o sargramostim [fator de estimulação de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF)] (ver Capítulo 37) e anticorpos monoclonais.

Anticorpos monoclonais

Desde a descoberta de métodos para efetuar a fusão de células de mieloma murino com linfócitos B, foi possível produzir uma única espécie de anticorpo murino capaz de reconhecer um antígeno específico. As células cancerosas expressam antígenos que representam alvos atraentes para a terapia com base em anticorpos monoclonais (Quadro 62-1). A imunização de camundongos com extratos de células tumorais humanas levou ao isolamento

de anticorpos monoclonais reativos contra antígenos alvos únicos ou altamente expressos, e alguns desses anticorpos monoclonais possuem atividade antitumoral. Como os anticorpos murinos apresentam meia-vida curta nos seres humanos, ativam pouco os mecanismos efetores imunes humanos e induzem uma resposta imune com anticorpos antimurinos humanos, eles são habitualmente quimerizados pela substituição de porções importantes da molécula de IgG humana. Na atualidade, os anticorpos monoclonais foram aprovados pelo FDA para tratamento de neoplasias linfoides e tumores sólidos. Os agentes disponíveis incluem o rituximabe (Coiffier e cols., 2002) e o alentuzumabe (Keating e cols., 2002) para neoplasias malignas linfoides, o trastuzumabe (Vogel e cols., 2002) para o câncer de mama, o bevacizumabe (Sandler e cols., 2006) para câncer de cólon e de pulmão e cetuximabe e panitumumabe (Van Cutsem e cols., 2007) para o câncer colorretal e o câncer de cabeça e pescoço. A nomenclatura adotada para designar os anticorpos monoclonais terapêuticos utiliza a terminação *-ximabe* para os anticorpos quiméricos e *-umabe* para os anticorpos totalmente humanizados.

Os anticorpos monoclonais não modificados matam as células tumorais por meio de uma variedade de mecanismos [p. ex., citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC), citotoxicidade dependente do complemento (CDC) e indução direta da apoptose por ligação ao antígeno]; entretanto, os mecanismos de importância clínica para a maioria dos anticorpos permanecem incertos (Villamor e cols., 2003). Os anticorpos monoclonais também podem ser ligados a uma toxina (imunotoxinas), como o gentuzumabe ozogamicina (Larson e cols., 2005) ou a denileucina difitox (Negro-Vilar e cols., 2007), ou conjugados com isótopo radioativo, como no caso do ítrio⁹⁰ (Y⁹⁰)-ibritumomabe tiuxetana (Witzig e cols., 2002) (Quadro 62-1). Os polimorfismos genéticos que afetam o antígeno alvo ou os receptores do complemento podem influenciar a resposta (Cartron e cols., 2002).

Anticorpos monoclonais desarmados

Rituximabe. O rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico cujo alvo é o antígeno CD20 das células B (Quadros 62-1 e 62-2) (Maloney e cols., 1997). O antígeno CD20 é encontrado em células desde o estágio de célula pré-B até a sua diferenciação final em plasmócitos, sendo expressa em 90% das neoplasias de células B. As funções biológicas do CD20 são incertas, embora a incubação de células com anticorpo anti-CD20 tenha efeitos variáveis sobre a progressão do ciclo celular, dependendo do tipo de anticorpo monoclonal. A ligação do anticorpo monoclonal ao CD20 gera sinais transmembrana, que produzem autofosforilação e ativação de serina/tirosina proteinocinasas, bem como indução da excreção do oncogene *c-myc* e expressão de moléculas do complexo principal de

Quadro 62-1

Anticorpos monoclonais aprovados para tumores hematopoiéticos e sólidos

ANTÍGENOS E CÉLULAS TUMORAIS COMO ALVOS	FUNÇÃO DO ANTÍGENO	ANTICORPOS DESARMADOS	ANTICORPOS COM BASE EM RADIOISÓTOPOS	ANTICORPOS COM BASE EM TOXINA
Antígeno: CD20 Tipo de tumor: linfoma de células B e LLC	Proliferação/ diferenciação	Rituximabe (quimérico)	I ¹³¹ -tositumomabe; Y ⁹⁰ -ibritumomabe tiuxetana	Nenhum
Antígeno: CD52 Tipo de tumor: LLC de células B e linfoma de células T	Desconhecida	Alentuzumabe (humanizado)	Nenhum	Nenhum
Antígeno: CD33 Tipo de tumor: leucemia mielocítica aguda	Desconhecida	Gentuzumabe (humanizado)	Nenhum	Gentuzumabe ozogamicina
Antígeno: HER2/neu (ErbB2) Tipo de tumor: câncer de mama	Tirosinocinase	Trastuzumabe (humanizado)	Nenhum	Nenhum
Antígeno: EGFR (ErbB1) Tipo de tumor: colorretal, CPCNP, pancreático, de mama	Tirosinocinase	Cetuximabe (quimérico)	Nenhum	Nenhum
Antígeno: VEGF Tipo de tumor: câncer colorretal	Angiogênese	Bevacizumabe (humanizado)	Nenhum	Nenhum

LLC, leucemia linfocítica crônica; EGFR, receptor do fator de crescimento da epiderme; CPCNP, câncer de pulmão de células não pequenas; VEGF, fator de crescimento vascular endotelial.

histocompatibilidade da classe II. O antígeno CD20 também pode regular a condutância transmembrana do Ca²⁺ por meio de sua função como canal de Ca²⁺. Não se sabe ao certo qual dessas ações está relacionada com o efeito farmacológico do rituximabe.

O rituximabe foi aprovado como monoterapia para a recidiva de linfomas indolentes. Ele aumenta significativamente a resposta e a sobrevida quando usado em combinação com quimioterapia para o tratamento inicial do linfoma difuso de grandes células B. Mostra-se efetivo em pacientes que sofrem recidiva após tratamento inicial com combinações à base de rituximabe. O rituximabe melhora as taxas de resposta quando acrescentado à quimioterapia de combinação para outros linfomas não Hodgkin (LNH) de células B indolentes, incluindo LLC, linfoma de células do manto, macroglobulinemia de Waldenström e linfomas de zona marginal (Cheson e Leonard, 2008). A manutenção da remissão com rituximabe retarda a progressão e melhora a taxa de sobrevida global no LNH indolente (van Oers e cols., 2006). O rituximabe está sendo cada vez mais utilizado para o tratamento de doenças autoimunes, como doença reumatológica, púrpura trombocitopênica trombótica, anemias hemolíticas autoimunes, doença renal induzida por crioglobulinas e esclerose múltipla.

Farmacocinética e dosagem. O rituximabe apresenta uma meia-vida de ~ 22 dias (Maloney e cols., 1997). O fármaco é administrado por infusão intravenosa, como monoterapia ou em combinação com

quimioterapia, em uma dose de 375 mg/m². Como monoterapia, o rituximabe é administrado semanalmente, durante 4 semanas, com dose de manutenção a cada 3-6 meses. Nos esquemas de combinação, o fármaco pode ser administrado a cada 3-4 semanas com quimioterapia, em um total de até oito doses. Como terapia de manutenção, depois de 6-8 ciclos de quimioterapia de combinação, o rituximabe pode ser administrado uma vez por semana para quatro doses, a intervalos de 6 meses, até um total de 16 doses.

Durante a sua primeira administração, a velocidade de infusão deve ser aumentada lentamente para evitar reações de hipersensibilidade graves. A infusão deve ser iniciada em 50 mg/h, e, na ausência de reações à infusão, a taxa pode ser aumentada em incrementos de 50 mg/h, a cada 30 min, até uma taxa máxima de 400 mg/h. Nas infusões subsequentes, na ausência de reações, a infusão pode ser iniciada em 100 mg/h e aumentada em incrementos de 100 mg/h, a cada 30 min, até uma taxa máxima de 400 mg/h. O pré-tratamento com anti-histamínicos, paracetamol e glicocorticoides diminui o risco de reações de hipersensibilidade.

Os pacientes com grandes números de células tumorais circulantes (como na LLC) correm risco aumentado de síndrome de lise tumoral. Nesses pacientes, a dose inicial não deve ultrapassar 50 mg/m² no dia 1 do tratamento, e os pacientes devem receber profilaxia-padrão contra a lise tumoral. O restante da dose pode ser então administrado no dia 3.

Resistência e toxicidade. Pode ocorrer resistência ao rituximabe por meio de infrarregulação do CD20, comprometimento da citotoxicidade celular dependente de anticorpos, diminuição da ativação do

Quadro 62-2

Dose e toxicidade dos fármacos com base em anticorpos monoclonais

FÁRMACO	MECANISMO	DOSE E ESQUEMA	MAIOR TOXICIDADE
Rituximabe	ADCC; CDC; apoptose	Infusão IV de 375 mg/m ² por semana durante 4 semanas	Relacionada à infusão, febre, exantema e dispneia; depleção das células B; neutropenia de início tardio
Alentuzumabe	ADCC; CDC; apoptose	Escalonamento das doses de 3, 10, 30 mg/m ² IV 3 vezes/semana, seguidas de 30 mg/m ² 3 vezes/semana durante 4-12 semanas	Relacionada com a infusão, depleção das células T com aumento da incidência de infecção; supressão hematopoiética; pancitopenia
Trastuzumabe	ADCC; apoptose; inibição da sinalização do HER2 com parada em G ₁	Dose de ataque de 4 mg/kg em infusão, seguida de 2 mg/kg por semana	Cardiomiopatia, relacionada com a infusão
Cetuximabe	Inibição da sinalização do EGFR; apoptose; ADCC	Dose de ataque de 400 mg/kg em infusão, seguida de 250 mg/kg por semana	Relacionada com a infusão; exantema em 75%
Bevacizumabe	Inibição da angiogênese/neovascularização	5 mg/kg IV a cada 14 dias, até haver progressão da doença	Hipertensão; hemorragia pulmonar, perfuração GI; proteinúria; insuficiência cardíaca congestiva
Denileucina diftotox	Alvo de toxina diftérica com inibição da síntese de proteína	9-18 µg/kg/dia IV durante os primeiros 5 dias, a cada 3 semanas	Febre; artralgia; astenia; hipotensão
Gentuzumabe ozogamicina	Quebras do DNA de filamento duplo e apoptose	Duas doses de 9 mg/m ² IV a intervalo de 14 dias	Relacionada com a infusão; supressão hematopoiética; hepática mucosa (DVO); cutânea
Y⁹⁰-ibritumomabe tiuxetana	Radioterapia com alvo	0,4 mCi/kg IV	Hematológica; mielodisplasia
I¹³¹-tositumomabe	Radioterapia com alvo	Dosimetria específica para cada paciente	Hematológica; mielodisplasia

ADCC, citotoxicidade celular dependente de anticorpos; CDC, citotoxicidade dependente do complemento; EGFR, receptor do fator de crescimento da epiderme; DVO, doença venoclusiva.

complemento, efeitos limitados sobre a sinalização e a indução da apoptose e níveis sanguíneos inadequados (Maloney e cols., 2002). Os polimorfismos em dois dos receptores da região Fc do anticorpo responsáveis pela ativação do complemento, Fcγ RIIIa e Fcγ RIIa, podem prever a resposta clínica à monoterapia com rituximabe em pacientes portadores de linfoma folicular, mas não de LLC (Cartron e cols., 2002).

As reações à infusão de rituximabe podem ser potencialmente fatais; todavia, com pré-tratamento, são habitualmente discretas e se limitam à ocorrência de febre, calafrios, prurido da faringe, urticária e hipotensão leve. Todas respondem a uma diminuição da velocidade de infusão e administração de anti-histamínicos. Raramente, os pacientes podem desenvolver reações mucocutâneas graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson. O rituximabe pode causar reativação do vírus da hepatite B ou, raramente, do vírus JC (com leucoencefalopatia multifocal progressiva) (Kranick e cols., 2007). Antes de iniciar a terapia, os pacientes devem ser submetidos à triagem para a hepatite B. Pode-se verificar o desenvolvimento de hipogamaglobulinemia e síndromes autoimunes (púrpura trombocitopênica idiopática), púrpura trombocitopênica trombótica, anemia hemolítica autoimune, aplasia eritroide pura e neutropenia tardia) em 1-5 meses após a administração (Cattaneo e cols., 2006).

Ofatumumabe. O ofatumumabe é um segundo anticorpo monoclonal, que se liga ao antígeno CD20 em sítios nas alças extracelulares maior e menor do CD20, distintos do sítio alvo do rituximabe. A ligação do fármaco resulta em lise das células B (tanto por CDC quanto por ADCC). O ofatumumabe foi aprovado para o tratamento de pacientes portadores de LLC após ausência de resposta à fludarabina e alentuzumabe.

Utiliza-se um complexo esquema posológico, que inicia com pequenas doses (300 mg) no dia 1, seguidas de doses mais altas (até 2 g/semana) durante 7 semanas, seguidas de doses de 2 g, a cada 4 semanas, para quatro doses adicionais. Recomenda-se uma velocidade lenta de infusão para dose inicial e durante as primeiras 2 h das infusões subsequentes.

Os principais efeitos tóxicos do ofatumumabe consistem em imunossupressão e infecções oportunistas, reações de hipersensibilidade durante a infusão do anticorpo e mielossupressão, que pode ser prolongada. As contagens hematológicas devem ser monitoradas durante o tratamento. Raramente, os pacientes podem desenvolver reativação de infecções virais, levando à leucoencefalopatia

multifocal progressiva ou progressão da hepatite B. O fármaco não deve ser administrado a pacientes com hepatite B ativa; a função hepática precisa ser monitorada rigorosamente nos portadores do vírus da hepatite B.

Alentuzumabe. O alentuzumabe é um anticorpo monoclonal humanizado IgG-κ, composto de uma região de ligação ao antígeno murino nas regiões constantes humanas e região de moldura variável. O fármaco liga-se ao antígeno CD52 presente na superfície de um subgrupo de neutrófilos normais e em todos os linfócitos B e T, em elementos testiculares e nos espermatozoides e na maioria dos linfomas de células B e de células T (Kumar e cols., 2003). Os níveis consistentemente elevados de expressão do CD52 em células de tumores linfoides e a ausência de modulação do CD52 com ligação de anticorpos fazem com que este antígeno seja um alvo favorável para anticorpos monoclonais não conjugados. O alentuzumabe pode induzir a morte das células tumorais por meio de ADCC e CDC.

Farmacocinética e dosagem. O alentuzumabe é administrado por via intravenosa em doses de 30 mg/dia, 3 vezes por semana. A infusão do fármaco deve ser precedida de pré-medicação com difenidramina (50 mg) e paracetamol (650 mg). Devido à ocorrência de hipersensibilidade, a administração do fármaco começa com uma infusão de 3 mg, seguida de uma dose de 10 mg em 2 dias e, quando bem tolerada, uma dose de 30 mg 2 dias mais tarde. O alentuzumabe apresenta uma meia-vida média inicial de 1 hora; entretanto, depois de múltiplas doses, a meia-vida estende-se para 12 dias, e os níveis plasmáticos no estado de equilíbrio dinâmico são alcançados aproximadamente na sexta semana de tratamento, presumivelmente em consequência da saturação dos sítios de ligação do CD52. Foi demonstrada a atividade clínica do fármaco em linfomas de baixo grau de células B e de células T e na LLC, incluindo pacientes com doença refratária a análogos das purinas (Hillmen e cols., 2007). Na LLC refratária à quimioterapia, as taxas de resposta globais são de ~4%, com respostas completas de 6% em múltiplas séries. As taxas de resposta em pacientes com LLC não tratada são maiores (taxa de resposta global de 83%, e respostas completas, de 24%).

Toxicidade. Os efeitos tóxicos mais preocupantes incluem reações agudas à infusão e depleção dos neutrófilos normais e das células T (Quadro 62-2). Ocorre mielossupressão grave, com depleção de todas as linhagens celulares do sangue, na maioria dos pacientes, podendo representar uma mielotoxicidade direta ou uma resposta autoimune. A imunossupressão pelo anticorpo leva a um risco significativo de infecções fúngicas, virais e outras infecções oportunistas (*Listeria*), particularmente em pacientes que já foram tratados com análogos das purinas (Keating e cols., 2002; Hillmen e cols., 2007). Os pacientes devem receber profilaxia antibiótica contra o *Pneumocystis carinii* e o herpesvírus durante o tratamento e pelo menos 2 meses após a terapia com alentuzumabe. Como o uso do anticorpo pode ser seguido de reativação da infecção pelo citomegalovírus (CMV), é preciso proceder a uma monitoração dos pacientes à procura de sinais e sintomas de viremia, hepatite e pneumonia. As contagens de células T CD4⁺ podem apresentar depleção profunda (< 200 células/μL) durante 1 ano. O alentuzumabe não se combina bem com a quimioterapia em esquemas padrões, devido a complicações infecciosas significativas (Gallamini e cols., 2007).

Conjugados de anticorpo monoclonal-agente citotóxico

Gentuzumabe ozogamicina. O gentuzumabe ozogamicina consiste em um anticorpo monoclonal humanizado dirigido contra o CD33, ligado de forma covalente a um derivado semissintético da caliqueamicina, um potente antibiótico antitumoral enediína (Bernstein, 2000). O antígeno CD33 é encontrado na maioria das células hematopoiéticas, em > 80% dos casos de LMA e na maioria das células mieloides em pacientes com mielodisplasias. Todavia, outros tipos celulares normais carecem da expressão do CD33, tornando este antígeno atraente para a terapia dirigida contra alvos. O CD33 não tem nenhuma função biológica conhecida; no entanto, a ligação cruzada do anticorpo monoclonal inibe a proliferação de células normais e das células da leucemia mieloide. Após a sua ligação ao CD33, o gentuzumabe ozogamicina sofre endocitose, e a clivagem da caliqueamicina do anticorpo ocorre dentro do lisossomo. Em seguida, a toxina potente penetra no núcleo, liga-se ao sulco menor do DNA e provoca quebras do DNA de filamento duplo e morte celular (Zein e cols., 1988).

Farmacologia clínica. O conjugado de anticorpo produz uma taxa de resposta completa de 30% na recidiva da LMA, quando administrada em uma dose de 9 mg/m², por até 3 doses, a intervalos de 2 semanas (Sievers e cols., 2001). A farmacocinética do gentuzumabe ozogamicina na dose-padrão de 9 mg/m² caracteriza-se por uma meia-vida do composto total e da caliqueamicina não conjugada de 41 e 143 h, respectivamente (Dowel e cols., 2001). Após uma segunda dose, a meia-vida do conjugado de anticorpo-fármaco aumenta para 64 h, e a ASC aumenta duas vezes em relação àquela da dose inicial. A maioria dos pacientes necessita de duas a três doses para obter uma remissão. Atualmente, o fármaco já está aprovado para pacientes com > 60 anos de idade portadores de LMA em sua primeira recidiva.

Os principais efeitos tóxicos do gentuzumabe ozogamicina consistem em mielossupressão de todos os pacientes tratados e em lesão hepatocelular em 30-40% dos pacientes, que se manifesta por hiperbilirrubinemia e elevações das enzimas. Além disso, provoca uma síndrome que se assemelha à doença venoclusiva hepática (aumento e hipersensibilidade do fígado e níveis séricos elevados de bilirrubina) quando os pacientes subsequentemente são submetidos à terapia mioablativa ou quando o gentuzumabe ozogamicina é administrado após quimioterapia em altas doses (Wadleigh e cols., 2003). Essa síndrome reflete uma lesão dos sinusoides hepáticos mais do que das vênulas. A defibrotida, um fármaco órfão, pode impedir a ocorrência de lesão hepática grave ou fatal em pacientes que desenvolvem sinais de insuficiência hepática enquanto estão sendo submetidos a transplante de células-tronco após a administração de gentuzumabe ozogamicina (Versluys e cols., 2004). A mielossupressão prolongada, particularmente a recuperação tardia das contagens de plaquetas, pode complicar a evolução do paciente após a indução de remissão com o gentuzumabe ozogamicina.

Radioimunoconjugados

Os radioimunoconjugados propiciam a liberação direcionada para alvos de radionuclídeos para as células

tumorais (Quadros 62-1 e 62-2) (Wtzig e cols., 2002; Horning e cols., 2005). O iodo ^{131}I (^{131}I) é o radioisótopo preferido, devido a sua fácil disponibilidade, custo relativamente baixo e conjugação fácil com um anticorpo monoclonal. As partículas γ emitidas pelo ^{131}I podem ser utilizadas tanto para exame de imagem quanto para terapia; entretanto, os conjugados de proteína-iodo têm a desvantagem de liberar ^{131}I livre e ^{131}I -tirosina no sangue, representando, assim, um risco para a saúde dos cuidadores, da família e de outras pessoas que tenham contato com o paciente. O emissor β , o ^{90}Y , surgiu como alternativa interessante ao ^{131}I , com base em sua maior energia e maior comprimento de trajeto. Essas características sugerem que ele pode ser mais efetivo em tumores com diâmetros maiores. Além disso, apresenta meia-vida curta e permanece conjugado, mesmo após endocitose, proporcionando um perfil de maior segurança para uso ambulatorial.

Os radioimunoconjugados atualmente disponíveis consistem em anticorpos monoclonais murinos contra o CD20, conjugados com ^{131}I [toxitumomabe ou ^{90}Y [ibritumomabe tiuxetana]. Ambos os fármacos apresentaram taxas de resposta de 65-80% na recidiva de linfoma. Esses agentes exigem uma colaboração significativa entre oncologistas médicos e departamentos de medicina nuclear para sua administração. Quando se utiliza o ibritumomabe tiuxetana, administra-se uma dose inicial de rituximabe não marcado, seguida de dose para imagem de ibritumomabe tiuxetana marcado com índio 111. A biodistribuição é determinada, o que permite o cálculo de uma dose terapêutica de ^{90}Y ibritumomabe tiuxetana. Em seguida, administra-se uma dose de pré-tratamento de rituximabe para saturar os sítios de ligação inespecíficos, seguida da dose terapêutica de ^{90}Y ibritumomabe tiuxetana. As etapas na administração do toxitumomabe seguem rigorosamente aquelas do ibritumomabe tiuxetana. Uma dose para obtenção de imagem precede a dose terapêutica administrada em 1 semana. Esses agentes causam hipersensibilidade relacionada ao anticorpo, supressão da medula óssea e leucemias secundárias.

Interleucina-2

A IL-2 é uma glicoproteína de 133 aminoácidos, codificada por um gene no cromossomo 4q26-27; Seu peso molecular é de 15 kDa (Smith, 1988). Possui homologia estrutural com a IL-4, a IL-15 e o GM-CSF. A IL-2 é produzida pelas células T e células NK ativadas; atua ao promover a proliferação das células T ativadas e ao aumentar a destruição pelas células NK. A responsividade depende da expressão do receptor de IL-2. As células T em repouso e quase todos os tipos de células tumorais carecem da expressão do receptor e não são responsivos à IL-2.

O receptor de IL-2 possui três componentes: 1) uma cadeia α , uma proteína de 55-kDa (CD25) envolvida principalmente na ligação da IL-2; 2) uma cadeia β , uma proteína de 75-kDa envolvida na sinalização intracelular; e 3) uma cadeia γ , uma proteína de 64-kDa, que é um componente de muitos receptores de citocinas (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21) e que também está envolvida na

sinalização (Waldmann, 1991). A afinidade da IL-2 pelo receptor de três componentes é de 10 pM; na ausência da cadeia α , a afinidade de ligação da IL-2 é reduzida por um fator de 100.

Mecanismo de ação. A IL-2 estimula a proliferação das células T ativadas e a secreção de citocinas pelas células NK e pelos monócitos. A estimulação da IL-2 aumenta a destruição citotóxica pelas células T e células NK. O mecanismo de morte das células tumorais ainda não está precisamente definido, porém acredita-se que seja o resultado de um aumento da destruição por células efectoras imunes.

Farmacocinética. A meia-vida sérica da IL-2, após a sua administração intravenosa, apresenta uma fase α de ~ 13 min e uma fase β de ~ 90 min (Konrad e cols., 1990). Após a injeção intravenosa de uma dose de 6 milhões de UI/m², os níveis séricos máximos atingem quase 2.000 UI/mL. A mesma dose administrada por via subcutânea resulta em níveis máximos de 32-42 UI/mL em 2-6 h. A administração de seis milhões de UI/m² por infusão intravenosa contínua leva a um nível no estado de equilíbrio dinâmico de 123 UI/mL em 2 h. A IL-2 é excretada como metabólito inativo na urina. A encapsulação da IL-2 em lipossomas ou a sua conjugação com polietilenoglicol alteram a sua distribuição e meia-vida; essas formas não estão aprovadas pelo FDA.

Uso clínico. A aldesleucina possui as atividades biológicas da IL-2 nativa humana. O fármaco foi aprovado para uso no câncer de células renais metastático (Rosenberg, 2000) e no melanoma metastático (McDermott, 2009). A IL-2 em altas doses produz uma taxa de resposta global de ~ 19% em pacientes com câncer de células renais, e 8% obtêm uma resposta completa. A resposta tem uma duração mediana de 8-9 anos. Os pacientes cujos tumores expressam a anidrase carbônica IX têm maior probabilidade de obter uma resposta (Atkins, 2009). A IL-2 em altas doses induz uma taxa de resposta global de ~ 16% em pacientes com melanoma metastático, e 6% obtêm uma resposta completa. As respostas têm uma duração mediana de ~ 5 anos. A IL-2 em doses baixas também produz respostas, porém a sua duração é menor que aquela obtida com altas doses de IL-2. A questão da dose apropriada é controversa.

A aldesleucina pode ser administrada de diversas maneiras. Administra-se IL-2 em altas doses, de 600.000-720.000 UI/kg, por injeção intravenosa, a cada 8 h, até o aparecimento de toxicidade que limita a dose, ou após a administração de um total de 14 doses. O esquema pode ser repetido depois de 9 dias de repouso, até 28 doses, no máximo. A IL-2 em dose baixa, de 60.000 ou 72.000 UI/kg, é administrada por injeção intravenosa, a cada 8 h, para 15 doses. Um terceiro esquema consiste na administração de 18 milhões de unidades/m² ao dia por infusão intravenosa contínua durante 5 dias. As doses para administração crônica são de 250.000 UI/kg por via subcutânea, diariamente, durante 5 dias, seguidas de 125.000 UI/kg ao dia durante 6 semanas.

Toxicidade. Os efeitos tóxicos da IL-2 são dominados pela síndrome de extravasamento capilar (Schwartz e cols., 2002). O líquido intravascular extravasa no espaço extravascular, nos tecidos e nos pulmões, produzindo hipotensão, edema, dificuldades respiratórias, confusão, taquicardia, insuficiência renal oligúrica e problemas eletrolíticos, incluindo hipopotassemia, hipomagnesemia, hipocalcemia e hipofosfatemia. Os sintomas consistem em febre, calafrios, mal-estar, náuseas, vômitos e diarreia. As anormalidades laboratoriais incluem trombocitopenia, anormalidades das provas de função hepática e neutropenia. Na maioria dos pacientes, ocorre desenvolvimento de exantema pruriginoso na maior parte da superfície corporal. Pode ocorrer hipotireoidismo. As arritmias constituem uma complicação rara.

Esses efeitos tóxicos podem ser de grau variável, porém frequentemente comportam risco de vida para o paciente; todavia, quase todos são reversíveis em 24-48 h após a interrupção da terapia. Tendo em vista os efeitos tóxicos, os pacientes devem ter um bom estado de desempenho e funções renal e hepática normais antes de iniciar o tratamento; além disso, é preciso efetuar uma rigorosa supervisão durante a administração do fármaco.

Denileucina diftitox. A denileucina diftitox é uma imunotoxina obtida a partir da recombinação genética da IL-2 e do fragmento cataliticamente ativo da toxina diftérica (Foss e cols., 2001). Em virtude de sua expressão tecidual limitada, o IL-2R de alta afinidade tornou-se um alvo atraente para uma imunotoxina, visto que as células que não expressam o IL-2R ou que só expressam os tipos de receptores de baixa afinidade ou de afinidade intermediária são significativamente menos sensíveis a esse agente. A introdução do fragmento de toxina diftérica nas células leva à ribosilação do ADP e inativação do fator de alongamento eucariótico EF-2, inibição da síntese de proteínas e, conseqüentemente, morte celular.

A denileucina diftitox foi aprovada pelo FDA para o tratamento de linfomas de células T cutâneos recorrentes/refratários. Deve ser administrada em uma dose de 9 ou 18 µg/kg/dia por infusão intravenosa durante 30-60 min, por 5 dias consecutivos, a cada 21 dias para oito ciclos. Nesses pacientes, foram obtidas taxas de resposta de 30-37% com denileucina diftitox, com duração mediana da resposta de 6,9 meses (Olsen e cols., 2001). Outros pacientes apresentaram benefício clínico, porém não preencheram os critérios objetivos de resposta. A exposição sistêmica à denileucina diftitox varia, porém é proporcional à dose. O fármaco possui uma meia-vida de distribuição de 2-5 min, com meia-vida terminal de ~ 70 min. Pode-se detectar uma reatividade imunológica à denileucina diftitox em praticamente todos os pacientes após o tratamento; entretanto, isso não exclui o seu benefício clínico com tratamento contínuo. A depuração da denileucina diftitox em ciclos subsequentes de tratamento é acelerada em 2-3 vezes, em consequência do desenvolvimento de anticorpos, mas os níveis séricos ultrapassam aqueles necessários para produzir morte celular nas linhagens de células que expressam o IL-2R (1-10 ng/mL durante > 90 min). Os pacientes com história de reações de hipersensibilidade à toxina diftérica ou à IL-2 não devem ser tratados. Tipicamente, as toxicidades significativas associadas à denileucina diftitox consistem em reações de hipersensibilidade aguda, síndrome de extravasamento vascular e toxicidade constitucionais; a pré-medicação com glicocorticoides diminui significativamente a toxicidade (Foss e cols., 2001).

Fatores de estimulação de colônias

Conforme assinalado nas seções anteriores, muitos agentes empregados na quimioterapia do câncer suprimem a produção de diversos tipos de células hematopoiéticas, e, com frequência, a supressão da medula óssea tem limitado o uso da quimioterapia em esquemas e nas doses prescritas. A disponibilidade de fatores de crescimento recombinantes para os eritrócitos (isto é, eritropoietina), os granulócitos (isto é, G-CSF) e os granulócitos e macrófagos (*i.e.*, GM-CSF) ampliou a capacidade de utilizar

a terapia de combinação ou a terapia em altas doses com redução das complicações, como a neutropenia febril. Os fatores de crescimento e as características específicas do uso desses agentes como suporte são descritos de modo pormenorizado no Capítulo 37.

BIBLIOGRAFIA

- Adams J. The proteasome: A suitable antineoplastic target. *Nat Rev Cancer*, **2004**, 4:349-360.
- Ansell SM, Inwards DJ, Rowland KM Jr, *et al.* Low-dose, single-agent temsirolimus for relapsed mantle cell lymphoma: A phase 2 trial in the North Central Cancer Treatment Group. *Cancer*, **2008**, 113:508-514.
- Atkins MB. Treatment selection for patients with metastatic renal cell carcinoma: Identification of features favoring upfront IL-2-based immunotherapy. *Med Oncol*, **2009**, 26:18-22.
- Baselga J. Clinical trials of single-agent trastuzumab (Herceptin). *Semin Oncol*, **2000**, 27:20-26.
- Bernstein ID. Monoclonal antibodies to the myeloid stem cells: Therapeutic implications of CMA-676, a humanized anti-CD33 antibody calicheamicin conjugate. *Leukemia*, **2000**, 14:474-475.
- Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, *et al.* Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol*, **2008**, 26:626-632.
- Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, *et al.* Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, **2009**, 27:663-671.
- Branford S, Rudzki Z, Walsh S, *et al.* Detection of BCR-ABL mutations in patients with CML treated with imatinib is virtually always accompanied by clinical resistance, and mutations in the ATP phosphate-binding loop (P-loop) are associated with a poor prognosis. *Blood*, **2003**, 102:276-283.
- Buchdunger E, Matter A, Druker BJ. Bcr-Abl inhibition as a modality of CML therapeutics. *Biochem Biophys Acta*, **2001**, 1551:M11-M18.
- Buckner JC, Forouzes B, Erlichman C, *et al.* Phase I, pharmacokinetic study of temsirolimus administered orally to patients with advanced cancer. *Invest New Drugs*, **2010**, 28:334-342.
- Carracedo A, Ma L, Teruya-Feldstein J, *et al.* Inhibition of mTORC1 leads to MAPK pathway activation through a PI3K-dependent feedback loop in human cancer. *J Clin Invest*, **2008**, 118:3065-3074.
- Carton G, Dacheux L, Salles G, *et al.* Therapeutic activity of humanized anti-CD20 monoclonal antibody and polymorphism in IgG fc receptor fcγγRIIIa gene. *Blood*, **2002**, 99:754-758.
- Cattaneo C, Spedini P, Casari S, *et al.* Delayed-onset peripheral blood cytopenia after rituximab: Frequency and risk factor assessment in a consecutive series of 77 treatments. *Leuk Lymphoma*, **2006**, 47:1013-1017.
- Chen CC, Taniguchi T, D'Andrea A. The Fanconi anemia (FA) pathway confers glioma resistance to DNA alkylating agents. *J Mol Med*, **2007**, 85:497-509.
- Cheson BD, Leonard JP. Monoclonal antibody therapy for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*, **2008**, 359:613-626.
- Ciardiello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med*, **2008**, 358:1160-1174.
- Coiffier B, Lepage E, Briere J, *et al.* CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*, **2002**, 346:235-242.

- Corbin AS, La Rosée P, Stoffregen E, *et al.* Several Bcr-Abl kinase domain mutants associated with imatinib mesylate resistance remain sensitive to imatinib. *Blood*, **2003**, 101:4611–4614.
- Crone SA, Zhao YY, Fan L, *et al.* ErbB2 is essential in the prevention of dilated cardiomyopathy. *Nat Med*, **2002**, 8:459–465.
- DeMatteo R, Ballman KV, Antonescu CR, *et al.* Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, **2009**, 373:1097–1104.
- Dowell JA, Korth-Bradley J, Liu H, *et al.* Pharmacokinetics of gemtuzumab ozogamicin, and antibody-targeted chemotherapy agent for the treatment of patients with acute myeloid leukemia in first relapse. *J Clin Pharmacol*, **2001**, 41: 1206–1214.
- Druker BJ. Imatinib as a paradigm of targeted therapies. *Adv Cancer Res*, **2004**, 91:1–30.
- Ebert BL, Galili N, Tamayo P, *et al.* An erythroid differentiation signature predicts response to lenalidomide in myelodysplastic syndrome. *PLoS Med*, **2008**, 5:e35.
- Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, *et al.* MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science*, **2007**, 16:1039–1043.
- Escudier B, Eisen T, Stadler WM, *et al.* Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, **2007**, 356:125–134.
- Fabian MA, Biggs WH III, Treiber DK, *et al.* A small molecule-kinase interaction map for clinical kinase inhibitors. *Nat Biotechnol*, **2005**, 23:329–336.
- Folkman J. Tumor angiogenesis: Therapeutic implications. *N Engl J Med*, **1971**, 285:1182–1186.
- Foss FM, Bacha P, Osann KE, *et al.* Biological correlates of acute hypersensitivity events with DAB(389)IL-2 (denileukin diftitox, ONTAK) in cutaneous T-cell lymphoma: Decreased frequency and severity with steroid premedication. *Clin Lymphoma*, **2001**, 1:298–302.
- Franks ME, Macpherson GR, Figg WD. Thalidomide. *Lancet*, **2004**, 363:1802–1811.
- Gallamini A, Zaja F, Patti C, *et al.* Alemtuzumab (Campath-1H) and CHOP chemotherapy as first-line treatment of peripheral T-cell lymphoma: Results of a GITIL (Gruppo Italiano Terapie Innovative nei Linfomi) prospective multicenter trial. *Blood*, **2007**, 110:2316–2323.
- Geyer CE, Forster J, Lindquist D, *et al.* Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*, **2006**, 355:2733–2743.
- Gressett SM, Shah SR. Intricacies of bevacizumab-induced toxicities and their management. *Ann Pharmacother*, **2009**, 43:490–501.
- Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, *et al.* Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol*, **2003**, 21:4342–4349.
- Heinrich MC, Maki RG, Corless CL, *et al.* Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol*, **2008**, 26:5352–5359.
- Hideshima T, Chauhan D, Shima Y, *et al.* Thalidomide and its analogs overcome drug resistance of human multiple myeloma cells to conventional therapy. *Blood*, **2000**, 96:2943–2950.
- Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, *et al.* Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*, **2007**, 25:5616–5623.
- Horning SJ, Younes A, Jain V, *et al.* Efficacy and safety of tosi-1751 tumomab and iodine-131 tositumomab (bexxar) in B-cell lymphoma, progressive after rituximab. *J Clin Oncol*, **2005**, 23:712–719.
- Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, *et al.* Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: Review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. *Blood*, **2006**, 108:28–37.
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, *et al.* Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, **2004**, 350:2335–2342.
- Hutson TE, Figlin RA, Kuhn JG, Motzer RJ. Targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma: An overview of toxicity and dosing strategies. *Oncologist*, **2008**, 13:1084–1096.
- Hynes NE, Lane HA. ERBB receptors and cancer: The complexity of targeted inhibitors. *Nat Rev Cancer*, **2005**, 5:341–354.
- Jain RK. A new target for tumor therapy. *N Engl J Med*, **2009**, 360:2669–2671.
- Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, *et al.* Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and Paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, **2004**, 22:2184–2191.
- Kane RC, Bross PF, Farrell AT, Pazdur R. Velcade: U.S. FDA approval for the treatment of multiple myeloma progressing on prior therapy. *Oncologist*, **2003**, 8:508–513.
- Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, *et al.* Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med*, **2006**, 354:2542–2551.
- Kantarjian H, Talpaz M, O'Brien S, *et al.* High-dose imatinib mesylate therapy in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic phase chronic myeloid leukemia. *Blood*, **2004**, 103:2873–2878.
- Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, *et al.* K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med*, **2008**, 359:1757–1765.
- Keating MJ, Flinn I, Jain V, *et al.* Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: Results of a large international study. *Blood*, **2002**, 99:3554–3561.
- Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, *et al.* EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*, **2005**, 352:786–792.
- Konrad MW, Hemstreet G, Hersh EM, *et al.* Pharmacokinetics of recombinant interleukin 2 in humans. *Cancer Res*, **1990**, 50: 2009–2017.
- Kranick SM, Mowry EM, Rosenfeld MR. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab in a case of non-Hodgkin lymphoma. *Neurology*, **2007**, 69:704–706.
- Kumar S, Kimlinger TK, Lust JA, *et al.* Expression of CD52 on plasma cells in plasma cell proliferative disorders. *Blood*, **2003**, 102:1075–1077.
- Lapalombella R, Yu B, Triantafillou G, *et al.* Lenalidomide down-regulates the CD20 antigen and antagonizes direct and antibody-dependent cellular cytotoxicity of rituximab on primary chronic lymphocytic leukemia cells. *Blood*, **2008**, 112:5180–5189.
- Larson RA, Sievers EL, Stadtmauer EA, *et al.* Final report of the efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin (mylotarg) in patients with CD33-positive acute myeloid leukemia in first recurrence. *Cancer*, **2005**, 104:1442–1452.
- List AF. Lenalidomide—The phoenix rises. *N Engl J Med*, **2007**, 357:2183–2186.
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, *et al.* Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*, **2008**, 359:378–390.
- Maloney DG, Grillo-Lopez AJ, White CA, *et al.* IDEC-C2B8 (rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*, **1997**, 90:2188–2195.
- Maloney DG, Smith B, Rose A. Rituximab. Mechanism of action and resistance. *Semin Oncol*, **2002**, 29:2–9.
- McDermott DF. Immunotherapy of metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*, **2009**, 115:2298–2305.

- Medina PJ, Goodin S. Lapatinib: A dual inhibitor of human epidermal growth factor receptor tyrosine kinases. *Clin Ther*, **2008**, 30:1426–1447.
- Miller K, Wang M, Gralow J, *et al.* Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*, **2007**, 357:2666–2676.
- Mitsiades N, Mitsiades CS, Poulaki V, *et al.* Apoptotic signaling induced by immunomodulatory thalidomide analogs in human multiple myeloma cells: Therapeutic implications. *Blood*, **2002a**, 99:4525–4530.
- Mitsiades N, Mitsiades CS, Poulaki V, *et al.* Biologic sequelae of nuclear factor- κ B blockade in multiple myeloma: Therapeutic applications. *Blood*, **2002b**, 99:4079–4086.
- Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, *et al.* Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*, **2007**, 25:1960–1966.
- Morel F, Bris MJ, Herry A, *et al.* Double minutes containing amplified bcr-abl fusion gene in a case of chronic myeloid leukemia treated by imatinib. *Eur J Haematol*, **2003**, 70: 235–239.
- Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, *et al.* Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: A double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*, **2008**, 372:449–456.
- Motzer RJ, Michaelson MD, Rosenberg J, *et al.* Sunitinib efficacy against advanced renal cell carcinoma. *J Urol*, **2007**, 178: 1883–1887.
- Moy B, Goss PE. Lapatinib-associated toxicity and practical management recommendations. *Oncologist*, **2007**, 12:756–765.
- Musallam KM, Dahdaleh FS, Shamseddine AI, Taher AT. Incidence and prophylaxis of venous thromboembolic events in multiple myeloma patients receiving immunomodulatory therapy. *Thromb Res*, **2008**, 123:679.
- Nahta R, Esteve FJ. HER-2-targeted therapy: Lessons learned and future directions. *Clin Cancer Res*, **2003**, 9:5078–5084.
- Negro-Vilar A, Dziewanowska Z, Groves ES, *et al.* Efficacy and safety of denileukin difitox (dd) in a phase III, double-blind, placebo-controlled study of CD25+ patients with cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *J Clin Oncol*, **2007**, 25:8026.
- O'Brien SG, Meinhardt P, Bond E, *et al.* Effects of imatinib mesylate (STI571, Glivec) on the pharmacokinetics of simvastatin, a cytochrome p450 3A4 substrate, in patients with chronic myeloid leukemia. *Br J Cancer*, **2003**, 89:1855–1859.
- O'Donnell A, Faivre S, Burris HA III, *et al.* Phase I pharmacodynamic study of the oral mammalian target of rapamycin inhibitor everolimus in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol*, **2008**, 26:1588–1595.
- O'Hare T, Walters DK, Stoffregen EP, *et al.* In vitro activity of bcr-abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant abl kinase domain mutants. *Cancer Res*, **2005**, 65:4500–4505.
- Olsen E, Duvic M, Frankel A, *et al.* Pivotal phase III trial of two dose levels of denileukin difitox for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*, **2001**, 19:376–388.
- Orlowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, *et al.* Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: Combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol*, **2007**, 25:3892.
- Papandreou CN, Daliani DD, Nix D, *et al.* Phase I trial of the proteasome inhibitor bortezomib in patients with advanced solid tumors with observations in androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol*, **2004**, 22:2108–2121.
- Peng B, Hayes M, Resta D, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of imatinib in a phase I trial with chronic myeloid leukemia patients. *J Clin Oncol*, **2004**, 22:935–942.
- Plotkin SR, Stemmer-Rachamimov AO, Barker FG II, *et al.* Hearing improvement after bevacizumab in patients with neurofibromatosis type 2. *N Engl J Med*, **2009**, 361:358–367.
- Richardson P, Jagannath S, Raje N, *et al.* Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone (Rev/Vel/Dex) in patients with relapsed or relapsed/refractory multiple myeloma (MM): Preliminary results of a phase II study. *Blood*, **2007**, 110:797A.
- Richardson P, Schlossman R, Jagannath S, *et al.* Thalidomide for patients with relapsed multiple myeloma after high-dose chemotherapy and stem cell transplantation: Results of an open-label multicenter phase 2 study of efficacy, toxicity, and biological activity. *Mayo Clin Proc*, **2004**, 79:875–882.
- Roche-Lestienne C, Lai JL, Darre S, *et al.* A mutation conferring resistance to imatinib at the time of diagnosis of chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med*, **2003**, 348: 2265–2266.
- Rosenberg SA. Interleukin-2 and the development of immunotherapy for the treatment of patients with cancer. *Cancer J Sci Am*, **2000**, 6:S2–S7.
- San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, *et al.* Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*, **2008**, 359:906.
- Sandler A, Gray R, Perry MC, *et al.* Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, **2006**, 355:2542–2550.
- Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, *et al.* Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst*, **2007**, 99:1232–1239.
- Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell*, **2000**, 103:211–225.
- Schwartz RN, Stover L, Dutcher J. Managing toxicities of high-dose interleukin 2. *Oncology*, **2002**, 16:11–20.
- Seidman A, Hudis C, Pierri MK, *et al.* Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol*, **2002**, 20:1215–1221.
- Sequist LV, Lynch TJ. EGFR tyrosine kinase inhibitors in lung cancer: An evolving story. *Annu Rev Med*, **2008**, 59: 429–442.
- Serafini P, De Santo C, Marigo I, *et al.* Derangement of immune responses by myeloid suppressor cells. *Cancer Immunol Immunother*, **2003**, 53:64–72.
- Shah NP, Kantarjian HM, Kim D, *et al.* Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinib-resistant and -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol*, **2008**, 26:3204–3212.
- Shah NP, Tran C, Lee FY, *et al.* Overriding imatinib resistance with a novel ABL kinase inhibitor. *Science*, **2004**, 305: 399–401.
- Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, *et al.* Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, **2005**, 353:123–132.
- Sievers EL, Larson RA, Stadtmauer EA, *et al.* Efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin in patients with CD33positive acute myeloid leukemia in first relapse. *J Clin Oncol*, **2001**, 19:3244–3254.
- Sirvent N, Maire G, Pedeutour F. Genetics of dermatofibrosarcoma protuberans family of tumors: From ring chromosomes to tyrosine kinase inhibitor treatment. *Genes Chromosomes Cancer*, **2003**, 37:1–19.
- Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, *et al.* Studies of the HER2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science*, **1989**, 244:707–712.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, *et al.* Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*, **2001**, 344:783–792.
- Smith KA. Interleukin-2: Inception, impact, and implications. *Science*, **1988**, 240:1169–1176.

- Thatcher N, Chang A, Parikh P, *et al.* Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: Results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet*, **2005**, 366:1527–1537.
- Van Cutsem E, Nowacki M, Lang I, *et al.* Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): The CRYSTAL trial. *J Clin Oncol*, **2007**, 25:4000.
- Van Cutsem E, Siena S, Humblet Y, *et al.* An open-label, single-arm study assessing safety and efficacy of panitumumab in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *Ann Oncol*, **2008**, 19:92–98.
- van Oers MHJ, Klasa R, Marcus RE, *et al.* Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: Results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood*, **2006**, 108: 3295–3301.
- Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, *et al.* Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med*, **2008**, 359:1116–1127.
- Versluys B, Bhattacharaya R, Steward C, *et al.* Prophylaxis with defibrotide prevents veno-occlusive disease in stem cell transplantation after gemtuzumab ozogamicin exposure. *Blood*, **2004**, 103:1968.
- Villamor N, Montserrat E, Colomer D. Mechanism of action and resistance to monoclonal antibody therapy. *Semin Oncol*, **2003**, 30:424–433.
- Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, *et al.* Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-over-expressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, **2002**, 20:719–726.
- Wadleigh M, Richardson PG, Zahrieh D, *et al.* Prior gemtuzumab ozogamicin exposure significantly increases the risk of veno-occlusive disease in patients who undergo myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Blood*, **2003**, 102: 1578–1582.
- Waldmann TA. The interleukin-2 receptor. *J Biol Chem*, **1991**, 266:2681–2684.
- Weisberg E, Manley PW, Breitenstein W, *et al.* Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant bcr-abl. *Cancer Cell*, **2005**, 7:129–141.
- Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, *et al.* Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*, **2002**, 20:2453–2463.
- Yang JC, Haworth L, Sherry RM, *et al.* A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med*, **2003**, 349: 427–434.
- Zein N, Sinha AM, McGahren WJ, Ellestad GA. Calicheamicin gamma 1I: An antitumor antibiotic that cleaves double-stranded DNA site specifically. *Science*, **1988**, 240:1198–1201.

Produtos naturais na quimioterapia do câncer: hormônios e agentes relacionados

Beverly Moy, Richard J. Lee e Matthew Smith

O crescimento de vários tipos de câncer depende da presença de hormônio ou é regulado por hormônios. As pesquisas nos campos da fertilidade, do controle da natalidade e da menopausa levaram à produção de valiosos análogos e antagonistas hormonais para o tratamento do câncer de mama e do câncer de próstata. Essas moléculas interrompem o eixo estimulador criado por reservatórios sistêmicos de androgênios e estrogênios, inibem a produção de hormônios ou a ligação a seus receptores e, por fim, bloqueiam a complexa expressão de genes que promovem o crescimento e a sobrevivência de tumores. Esses fármacos demonstraram ser efetivos para aumentar o tempo de sobrevivência do paciente e retardar ou impedir a recidiva do tumor nos cânceres de mama e próstata.

GLICOCORTICOIDES

A farmacologia, os principais usos terapêuticos e os efeitos tóxicos dos glicocorticoides são discutidos no Capítulo 42. Neste capítulo, são consideradas apenas as aplicações desses fármacos no tratamento da doença neoplásica. Os glicocorticoides atuam através de sua ligação a um receptor fisiológico específico, que é translocado para o núcleo e que induz respostas antiproliferativas e apoptóticas nas células sensíveis. Em virtude de seus efeitos linfocíticos e de sua capacidade de suprimir a mitose nos linfócitos, os glicocorticoides são utilizados como agentes citotóxicos no tratamento da leucemia aguda em crianças e do linfoma maligno em crianças e adultos.

Na leucemia linfoblástica aguda ou indiferenciada da infância, os glicocorticoides podem produzir melhora clínica imediata e remissões hematológicas objetivas em $\leq 30\%$ das crianças. Embora essas respostas sejam frequentemente caracterizadas pelo desaparecimento completo de todas as células leucêmicas detectáveis do sangue periférico e da medula óssea, a duração da remissão é breve. As remissões ocorrem mais rapidamente com os glicocorticoides do que com os antimetabólitos, e não há evidência de resistência cruzada a agentes não relacionados. Por esses motivos, a terapia é iniciada com prednisona e vincristina, frequentemente seguida de uma antraciclina ou metotrexato e L-asparaginase. Os glicocorticoides

constituem um valioso componente de esquemas curativos para outras neoplasias malignas linfoides, incluindo a doença de Hodgkin, o linfoma não Hodgkin, o mieloma múltiplo e a leucemia linfocítica crônica (LLC). Os glicocorticoides são extremamente úteis no controle da anemia hemolítica autoimune e da trombocitopenia associada à LLC.

Os glicocorticoides, particularmente a dexametasona, são utilizados em associação com radioterapia para reduzir o edema relacionado com tumores em áreas críticas, como o mediastino superior, o encéfalo e a medula espinal. A administração, a cada 6 h, de doses de 4-6 mg, possui efeitos notáveis na restauração da função neurológica em pacientes com metástases cerebrais; todavia, esses efeitos são temporários. Mudanças agudas na dose de dexametasona podem levar a uma rápida recrudescência dos sintomas. A dexametasona não deve ser interrompida de modo abrupto em pacientes submetidos a radioterapia ou a quimioterapia para metástases cerebrais. Pode-se proceder a uma redução gradual da dosagem se for obtida uma resposta clínica à terapia antitumoral definitiva. Os efeitos antitumorais dos glicocorticoides são mediados pela sua ligação ao receptor de glicocorticoides, que ativa um programa de expressão gênica que leva à apoptose.

Dispõe-se de vários glicocorticoides que exercem efeitos semelhantes em doses equivalentes (ver Capítulo 42). Por exemplo, a prednisona é habitualmente administrada por via oral, em doses altas de até 60-100 mg ou mais, durante os primeiros dias, sendo então reduzida de modo gradual para níveis de 20-40 mg/dia. Deve-se procurar continuamente estabelecer a menor dose possível necessária para o controle das manifestações da doença. Esses agentes, quando utilizados cronicamente, exercem uma ampla variedade de efeitos colaterais, incluindo intolerância à glicose, imunossupressão, osteoporose e psicose (ver Capítulo 42). A dexametasona constitui o agente preferido para a indução de remissão no mieloma múltiplo, habitualmente em associação com melfalano, antraciclina, vincristina, bortezomibe ou talidomida.

PROGESTINAS

Os agentes progestacionais (ver Capítulos 40 e 66) têm sido utilizados como terapia hormonal de segunda linha no câncer de mama metastático dependente de hormônio, bem como no controle do carcinoma endometrial previamente tratado com cirurgia e radioterapia. Além disso, as progestinas estimulam o apetite e restauram uma sensação de bem-estar em pacientes caquéticos com estágios avançados de câncer e síndrome da imunodeficiência

adquirida (Aids). Embora a própria progesterona seja pouco absorvida quando administrada por via oral e deva ser utilizada com um carreador oleoso quando administrada por via intramuscular, existem preparações de progesterona sintética.

A medroxiprogesterona pode ser administrada por via intramuscular, em doses de 400-1.000 mg/semana. O acetato de megestrol (40-320 mg/dia, em doses fracionadas) constitui uma alternativa de agente oral mais comumente utilizado. A hidroxiprogesterona (não disponível nos EUA) é habitualmente administrada por via intramuscular, em doses de 1.000 mg, 1 ou mais vezes/semana. Foram observados efeitos benéficos em cerca de um terço das pacientes portadoras de câncer endometrial. A resposta do câncer de mama ao megestrol é prevista pela presença de receptores de estrogênio (RE) e pela evidência de resposta ao tratamento hormonal anterior. O efeito da terapia com progestina no câncer de mama parece depender da dose, e algumas pacientes apresentam segundas respostas após um escalonamento do megestrol para 1.600 mg/dia. O uso clínico das progestinas no câncer de mama foi suplantado, em grande parte, pelo advento do tamoxifeno e dos inibidores da aromatase (IA). Foram também relatadas respostas aos agentes progestacionais em carcinomas metastáticos de próstata e de rim.

ESTROGÊNIOS E ANDROGÊNIOS

A farmacologia dos estrogênios e dos androgênios é discutida nos Capítulos 40, 41 e 66. Esses agentes são valiosos em determinadas doenças neoplásicas, notavelmente as que acometem a próstata e a glândula mamária, visto que esses órgãos dependem de hormônios para seu crescimento, sua função e sua integridade morfológica. Os carcinomas que se originam a partir desses órgãos frequentemente retêm a responsividade hormonal de seus tecidos correspondentes normais. Ao modificar o ambiente hormonal desses tumores, é possível alterar a evolução do processo neoplásico.

Estrogênios e androgênios no tratamento do carcinoma de mama

Há muito tempo uso de altas doses de estrogênio vem sendo reconhecido como tratamento efetivo para o câncer de mama. Entretanto, efeitos colaterais graves, como tromboembolia, levaram ao desenvolvimento de estratégias alternativas. Paradoxalmente, os antiestrogênios também são efetivos, conforme observado pela remissão da doença obtida com ooforectomia. Por conseguinte, em virtude de sua eficácia equivalente e de seus efeitos colaterais mais favoráveis, os antiestrogênios, como o tamoxifeno, e os IA substituíram os estrogênios ou androgênios para o câncer de mama. Os RE e os receptores de progesterona (RP) presentes no tecido tumoral servem como biomarcadores para a resposta à terapia hormonal no câncer de mama e identificam o subgrupo de pacientes com probabilidade de resposta de $\geq 60\%$. A taxa de resposta ao tratamento com antiestrogênio é

ligeiramente menor no subgrupo de pacientes com tumores que são RE+ ou RP+, mas também positivos para os receptores do fator de crescimento epidérmico humano HER1/amplificação neu. Por outro lado, os carcinomas RE-negativos e RP-negativos não respondem à terapia hormonal.

As respostas à terapia hormonal podem não aparecer clinicamente ou em imagens durante 8-12 semanas. Se a doença responder ou permanecer estável com determinado tratamento, a medicação tipicamente deve ser mantida até a doença progredir ou até surgirem efeitos tóxicos indesejáveis. A duração de uma remissão induzida em pacientes com doença metastática é, em média, de 6-12 meses, mas pode algumas estender-se por muitos anos.

Terapia com antiestrogênios

As abordagens antiestrogênicas para a terapia do câncer de mama com receptores hormonais positivos incluem o uso dos moduladores seletivos dos receptores de estrogênio (MSRE), os infrarreguladores dos receptores de estrogênios (ISRE) e os IA (Quadro 63-1).

Moduladores seletivos dos receptores de estrogênio. Os MSRE ligam-se ao RE e exercem seus efeitos estrogênicos ou antiestrogênicos, dependendo do órgão específico. O citrato de tamoxifeno é o tratamento antiestrogênico mais amplamente estudado no câncer de mama. Acredita-se que o declínio recente observado na taxa de mortalidade do câncer de mama em países ocidentais seja devido, em parte, ao uso comum do tamoxifeno, particularmente no seu uso adjuvante. Entretanto, além de seus efeitos antagonistas de estrogênio no câncer de mama, o tamoxifeno também exerce efeitos agonistas estrogênicos em tecidos não mamários, o que influencia o índice terapêutico global do fármaco. Por conseguinte, foram desenvolvidos vários novos compostos antiestrogênicos que oferecem o potencial de maior eficácia e redução da toxicidade em comparação com o tamoxifeno. Esses novos antiestrogênicos podem ser divididos em análogos do tamoxifeno (p. ex., toremifeno, droloxifeno e idoxifeno), compostos com “anel fixo” (p. ex., raloxifeno, lasofoxifeno, arzoxifeno, miproxifeno, levormeloxifeno, EM652), e os ISRE (p. ex., fulvestranto, SR 16234 e ZK 191703, sendo estes últimos também denominados “antiestrogênios puros”) (Howell e cols., 2004a).

Tamoxifeno. O tamoxifeno foi sintetizado pela primeira vez em 1966 e inicialmente desenvolvido como contraceptivo oral; entretanto, constatou-se que ele induz a ovulação e exerce efeitos antiproliferativos sobre as linhagens celulares do câncer de mama dependente de estrogênio. Durante mais de três décadas, o tamoxifeno foi estudado para o uso em vários estágios do câncer de mama. Tornou-se um agente-padrão em consequência de sua atividade anticancerosa e perfil de tolerabilidade favorável. O tamoxifeno é prescrito para a prevenção do

Quadro 63-1

Usos clínicos da terapia antiestrogênica no câncer de mama RE+

FÁRMACO	CONTEXTO DA DOENÇA			
	ADJUVANTE (pré-men)	ADJUVANTE (pós-men)	METASTÁTICA (pré-men)	METASTÁTICA (pós-men)
Tamoxifeno	Sim (5 anos)	Sim (antes de IA durante 2 a 5 anos)	Sim	Sim
Fulvestranto	Não	Não	Não	Sim (DP com TAM ou IA)
Anastrozol	Não	Sim (antes ou depois do TAM)	Não	Sim
Letrozol	Não	Sim (antes ou depois do TAM)	Não	Sim
Exemestano	Não	Sim (antes ou depois do TAM)	Não	Sim
Toremifeno	Não	Sim	Não	Sim

Pré-men, pré-menopausa; Pós-men, pós-menopausa; IA, inibidor da aromatase; DP, doença progressiva; TAM, tamoxifeno; RE, receptor de estrogênio.

câncer de mama em pacientes de alto risco, como terapia adjuvante no estágio inicial do câncer de mama e para tratamento do câncer de mama avançado. Além disso, impede o desenvolvimento do câncer de mama em mulheres de alto risco com base em uma forte história familiar, patologia não maligna anterior da mama ou herança dos genes BRCA1 ou BRCA2.

Mecanismo de ação. O tamoxifeno é um inibidor competitivo da ligação do estradiol ao RE.

Existem dois subtipos de receptores de estrogênio: o RE α e o RE β , que apresentam diferentes distribuições teciduais e que podem sofrer homo ou heterodimerização. A ligação do estradiol e dos MSRE aos sítios de ligação do estrogênio dos RE desencadeia uma mudança na conformação do RE, dissociação do RE das proteínas de choque térmico e inibição da dimerização do RE. A dimerização facilita a ligação do RE a elementos de resposta ao estrogênio (ERE) específicos do DNA, na vizinhança dos genes regulados pelos estrogênios. As proteínas correguladoras interagem com o receptor, atuando como correpressores ou coativadores da expressão gênica. Pelo menos 50 fatores de ativação da transcrição transduzem e modulam os efeitos do estrogênio sobre os genes alvo. As diferenças na distribuição tecidual dos subtipos de RE, a função das proteínas correguladoras e os diversos fatores de ativação da transcrição provavelmente explicam a variabilidade da resposta ao tamoxifeno no câncer de mama com receptores hormonais positivos (RE $^{+}$) e suas atividades de agonista e antagonista em tecidos não cancerosos. Outros órgãos que sofrem os efeitos agonistas do tamoxifeno incluem o endométrio uterino (hipertrofia endometrial, sangramento vaginal e câncer endometrial), o sistema da coagulação (tromboembolia), metabolismo ósseo (aumento da densidade mineral óssea [DMO]) e o fígado (alterações no perfil dos lipídeos sanguíneos).

Absorção, destino e excreção. Nos EUA, a dose oral habitual de tamoxifeno é de 20 mg 1 vez/dia. Doses de até

200 mg/dia têm sido utilizadas na terapia do câncer de mama, porém essas altas doses estão associadas a degeneração da retina.

O tamoxifeno é rapidamente absorvido após administração oral, com concentrações máximas detectáveis em 3-7 h e níveis no estado de equilíbrio dinâmico alcançados em 4-6 semanas. O metabolismo do tamoxifeno é complexo e envolve principalmente as CYPs 3A4/5 e 2D6 na formação do *N*-desmetiltamoxifeno e a CYP2D6 na formação do 4-hidroxitamoxifeno, um metabólito mais potente (Figura 63-1). Ambos os metabólitos podem ser ainda convertidos em 4-hidroxi-*N*-desmetiltamoxifeno, que conserva uma alta afinidade pelo RE. O fármaco original possui uma meia-vida terminal de sete dias; as meias-vidas do *N*-desmetiltamoxifeno e do 4-hidroxitamoxifeno são significativamente mais longas (14 dias). Após a circulação êntero-hepática, os glicuronídeos e outros metabólitos são excretados nas fezes; a excreção na urina é mínima.

Usos terapêuticos. Nos EUA, a dose oral habitual de tamoxifeno é de 20 mg 1 vez/dia.

O tamoxifeno é utilizado no tratamento endócrino de mulheres portadoras de câncer de mama metastático com RE $^{+}$ ou após excisão do tumor primário, como terapia adjuvante. Para o tratamento adjuvante de mulheres na pré-menopausa, o tamoxifeno é administrado durante cinco anos; nas mulheres na pós-menopausa, é utilizado durante dois anos, seguido de um IA. Em pacientes com alto risco de recidiva, pode ser utilizado após quimioterapia adjuvante. O tamoxifeno é administrado em mulheres na pré-menopausa com tumores RE $^{+}$. As taxas de resposta da doença assemelham-se às aquelas observadas em pacientes na pós-menopausa. A ooforectomia ou o uso de análogos do hormônio de liberação das gonadotropinas representam alternativas ou estratégias antiestrogênicas adicionais em mulheres na pré-menopausa. O uso combinado do tamoxifeno e de um análogo do hormônio de liberação das gonadotropinas em mulheres na pré-menopausa (para reduzir os níveis elevados de estrogênio em decorrência dos efeitos do tamoxifeno sobre o eixo

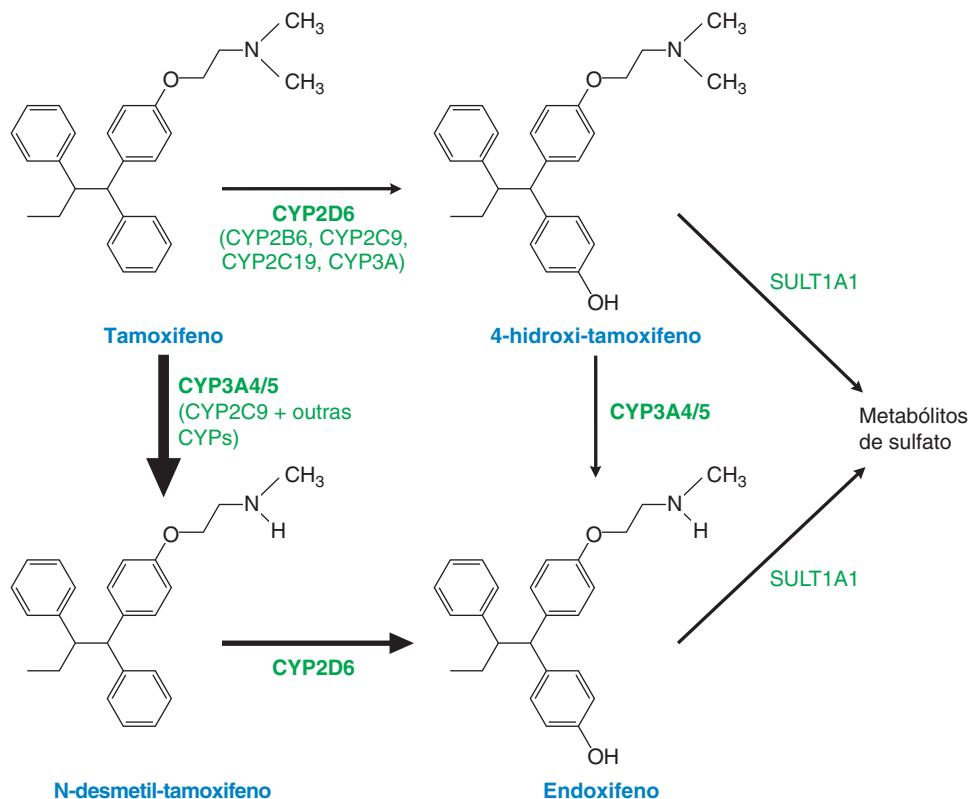


Figura 63-1 Tamoxifeno e seus metabólitos.

gônada-hipófise) produz uma melhor taxa de resposta e melhora da sobrevida global, em comparação com qualquer um dos fármacos isoladamente (Klijn e cols., 2000).

O Nolvadex *Adjuvant Trial Organization* (NATO) indicou uma vantagem em termos de sobrevida global livre de doença para pacientes que receberam tamoxifeno *versus* placebo. A terapia adjuvante com tamoxifeno durante 5 anos produziu resultados superiores em comparação com a terapia de 1 ou 2 anos de duração (Swedish Breast Cancer Cooperative Group, 1996; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, 1998). Por conseguinte, embora a duração ideal da terapia com tamoxifeno ainda não esteja totalmente determinada, estudos clínicos randomizados mostraram uma superioridade do tratamento de cinco anos de duração em comparação com durações mais curtas. Um estudo clínico que avaliou a administração do tamoxifeno durante mais de cinco anos não conseguiu demonstrar qualquer benefício da terapia continuada, e foi constatada uma tendência a desfechos mais sombrios em mulheres que receberam terapia com tamoxifeno de maior duração (Fisher e cols., 2001).

O tamoxifeno também demonstrou ser efetivo (redução de 40-50% na incidência de tumores) em estudos clínicos iniciais para prevenção do câncer de mama em mulheres de alto risco (Vogel e cols., 2010). Esses estudos foram incentivados por experimentos pré-clínicos que mostraram a prevenção de tumores em modelos animais, bem como pela observação de uma redução de novos tumores de mama primários contralaterais em mulheres que receberam tamoxifeno adjuvante no estágio inicial do câncer de mama (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, 1998; Fisher e cols., 2001). O tamoxifeno só reduz os tumores RE+, sem afetar os tumores RE-negativos, o que contribui desproporcionalmente para a taxa de mortalidade do câncer de mama.

Toxicidade. As reações adversas comuns ao tamoxifeno consistem em sintomas vasomotores (ondas de calor), atrofia do revestimento da vagina, queda dos cabelos, náuseas e vômitos. Essas reações podem ser observadas em $\leq 25\%$ das pacientes e raramente são graves o suficiente para exigir a interrupção do tratamento. Ocorrem irregularidades menstruais, sangramento e corrimento vaginais, prurido vulvar e dermatite com gravidade crescente em mulheres na pós-menopausa.

O tamoxifeno também aumenta em 2 a 3 vezes a incidência de câncer endometrial, particularmente em mulheres na pós-menopausa, que recebem 20 mg/dia durante ≥ 2 anos. Em geral, os cânceres endometriais associados ao uso do tamoxifeno consistem em tumores de baixo grau e de estágio inicial. As diretrizes de práticas padronizadas do *National Comprehensive Cancer Network* alertam os médicos quanto à necessidade de avaliação de sangramento vaginal anormal em mulheres com útero intacto.

O tamoxifeno aumenta o risco de eventos tromboembólicos, que aumenta com a idade da paciente, bem como no período perioperatório. Por conseguinte, recomenda-se frequentemente suspender o uso do tamoxifeno antes de uma cirurgia eletiva. Como o tamoxifeno está associado a tromboembolia, algumas autoridades sugerem que a avaliação das pacientes com câncer de mama antes do tratamento deveria incluir uma triagem para anormalidades da coagulação (defeitos do fator V de Leiden, proteína C, antitrombina III) e para uma história de doença tromboembólica. A presença desses fatores de risco deve determinar a exclusão da mulher do tratamento. Observe que não foi encontrada nenhuma associação etiológica definida entre a presença da mutação do

fator V de Leiden e a tromboembolia induzida pelo tamoxifeno (Abramson, 2006).

À semelhança do estrogênio, o tamoxifeno é um carcinógeno hepático em animais, embora não se tenha relatado qualquer aumento na incidência do carcinoma hepatocelular primário em pacientes em uso do fármaco. O tamoxifeno causa depósitos na retina, diminuição da acuidade visual e cataratas em algumas pacientes, embora a frequência dessas alterações seja mais comum em pacientes que tomam altas doses do fármaco.

Além de sua capacidade de evitar a recidiva ou o desenvolvimento de câncer de mama primário, o tamoxifeno possui outros benefícios nos órgãos alvo, em virtude de sua ação estrogênica parcial. Por exemplo, pode diminuir a velocidade de desenvolvimento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa. A exemplo de certos estrogênios, o tamoxifeno diminui os níveis séricos de colesterol total, colesterol das lipoproteínas de baixa densidade e lipoproteínas e aumenta os níveis de apolipoproteína A-I, diminuindo potencialmente o risco de infarto do miocárdio.

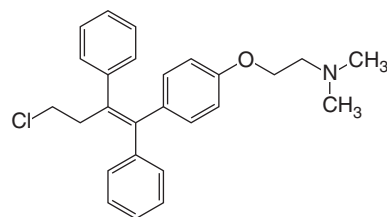
Resistência ao tamoxifeno. Apesar de seus benefícios, é frequente a ocorrência de resistência inicial ou adquirida ao tamoxifeno (Moy e Goss, 2006). Os polimorfismos da CYP2D6 que reduzem a sua atividade levam a níveis plasmáticos mais baixos de 4-OH tamoxifeno, um potente metabólito, e estão associados a maior risco de recidiva da doença e menor incidência de ondas de calor (Goetz e cols., 2005). A CYP2D6 é responsável pela ativação do tamoxifeno a seu metabólito ativo, o endoxifeno (Figura 63-1). A ocorrência de intercomunicação entre o RE e a via HER2/neu também foi implicada na resistência ao tamoxifeno. O produto gênico de boxe pareado 2 (PAX2) tem sido identificado como mediador crucial da repressão do RE do ErbB2 pelo tamoxifeno (Hurtado e cols., 2008). Interações entre o PAX2 e o coativador do RE AIB-1/SRC-3 determinam a resposta do tamoxifeno nas células do câncer de mama.

Toremifeno. O toremifeno é um derivado trifeniletileno do tamoxifeno, com perfil farmacológico semelhante (Figura 63-2). O toremifeno está indicado para o tratamento do câncer de mama em mulheres com tumores RE⁺ ou com presença ou ausência não estabelecida do receptor.

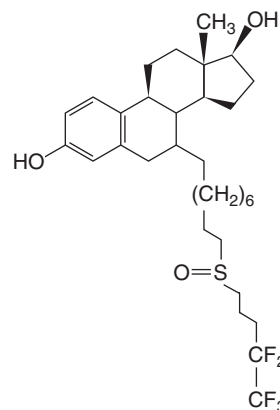
Em modelos pré-clínicos, o toremifeno possui atividade contra as células do câncer de mama *in vitro* e *in vivo*, à semelhança do tamoxifeno. Entretanto, ao contrário deste último, o toremifeno não é hepatocarcinogênico em animais de laboratório. Dois estudos adjuvantes compararam a eficácia desses dois agentes e, em particular, a tolerabilidade e a segurança de longo prazo no câncer de mama de estágio inicial. Não houve nenhuma diferença significativa na eficácia ou na tolerabilidade depois de um acompanhamento mediano de 4,4 anos, e o número de segundos cânceres subsequentes foi semelhante (Howell e cols., 2004a). Todavia, em um ambiente com baixo nível de estrogênio *in vitro*, o toremifeno apresenta menos efeito agonista de estrogênio do que o tamoxifeno. Essa característica pode tornar o toremifeno mais efetivo em combinação com um IA do que o tamoxifeno, e essa possibilidade constitui o objeto de estudos clínicos em andamento.

Infrarreguladores seletivos dos receptores de estrogênio

Os ISREs, também denominados “antiestrogênios puros”, incluem o fulvestranto e inúmeros agentes em fase de



Toremifeno



Fulvestranto

Figura 63-2 Estruturas químicas do toremifeno e do fulvestranto.

estudos clínicos experimentais (RU 58668, SR 16234, ZD 164384 e ZK 191703). Os ISREs, ao contrário dos MSRE, são desprovidos de qualquer atividade agonista estrogênica.

Fulvestranto. O fulvestranto é o primeiro agente aprovado pelo U.S. Food and Drug Administration (FDA) na classe dos infrarreguladores dos RE (Figura 63-2). Foi formulada a hipótese de que essa nova classe de antagonistas hormonais possui melhor perfil de segurança, início mais rápido e maior duração de ação do que os MSRE, em virtude de sua atividade antagonista pura nos RE (Robertson, 2002). O fulvestranto foi aprovado para mulheres na pós-menopausa portadoras de câncer de mama metastático positivo para receptores hormonais, que progrediu a despeito da administração de tamoxifeno.

Mecanismo de ação. O fulvestranto é um antiestrogênio esteroide, que liga-se ao RE com afinidade > 100 vezes em comparação com o tamoxifeno. O fármaco inibe a ligação do estrogênio, mas também altera a estrutura do receptor, de tal modo que o receptor passa a ser um alvo de degradação proteossômica. O fulvestranto também pode inibir a dimerização do receptor ao contrário do tamoxifeno, que estabiliza ou até mesmo aumenta a expressão do RE, o fulvestranto diminui o número de moléculas de RE nas células, tanto *in vitro* quanto *in vivo*. Em consequência dessa infrarregulação dos RE, a transcrição dos genes dependentes de estrogênio mediada por RE é abolida pelo fármaco (Howell e cols., 2004b).

Absorção, destino e excreção. As concentrações plasmáticas máximas são alcançadas em aproximadamente sete dias após a administração intramuscular de fulvestranto e mantidas durante um período de um mês. A meia-vida plasmática em aproximadamente 40 dias. As concentrações no estado de equilíbrio dinâmico são alcançadas depois de 3 a 6 injeções mensais. Ocorrem distribuição extensa e rápida e extensa ligação desse fármaco altamente lipofílico às proteínas.

O fulvestranto é extensamente metabolizado através de diversas vias, semelhantes àquelas do metabolismo dos esteroides (oxidação, hidroxilação aromática e conjugação). A CYP3A4 parece constituir a única isoenzima CYP envolvida no metabolismo do fulvestranto. Entretanto, vários estudos pré-clínicos e clínicos indicam que o fulvestranto não está sujeito a interações com a CYP3A4 passíveis de afetar a farmacocinética, a segurança ou a eficácia do fármaco. Todavia, os efeitos dos inibidores *potentes* da CYP3A4 não foram estudados. Os supostos metabólitos não apresentam atividade estrogênica, e apenas o composto 17-ceto exibe um nível de atividade antiestrogênica, que é ~ 22% a do fulvestranto. Menos de 1% do fármaco original é excretado na forma intacta na urina.

Posologia. A dose aprovada para o fulvestranto é de 250 mg mensalmente por injeção intramuscular. Tendo em vista que os dados farmacocinéticos mostraram que são necessários ~ 3 a 6 meses para que o fulvestranto alcance níveis em estado de equilíbrio dinâmico com as doses mensais, foram estudados esquemas alternativos. Um esquema com dose de ataque de 500 mg no dia 0, 250 mg nos dias 14 e 28 e, em seguida, 250 mg mensalmente (McCormack e Sapunar, 2008) produz concentrações plasmáticas máximas de fulvestranto em 12 dias, em média, após a primeira dose, com manutenção posterior desses níveis.

Usos terapêuticos. O fulvestranto é utilizado em mulheres na pós-menopausa como terapia antiestrogênica para o câncer de mama metastático com receptores hormonais positivos após progressão, a

despeito da terapia antiestrogênica de primeira linha, como o tamoxifeno (Strasser-Weippl e Goss, 2004). Nessa situação, o fulvestranto é pelo menos tão efetivo quanto o IA de terceira geração, o anastrozol.

O fulvestranto, na dose de 250 mg (administrada em injeção intramuscular de 5 mL, 1 vez/mês) também foi comparado com o tamoxifeno na dose de 20 mg (por via oral, 1 vez/dia) em um estudo clínico de mulheres na pós-menopausa portadoras de câncer de mama metastático RE⁺ e/ou RP⁺ ou estado desconhecido do RE/RP, que anteriormente não receberam qualquer terapia endócrina ou quimioterapia. Nas pacientes com doença com RE⁺ e/ou RP⁺, não foi constatada nenhuma diferença entre o fulvestranto e o tamoxifeno quanto ao tempo de progressão da doença e taxa de resposta global (Vergote e Robertson, 2004). O longo período necessário para o fulvestranto atingir níveis plasmáticos no estado de equilíbrio dinâmico levou ao questionamento dos resultados dos estudos conduzidos que não utilizaram uma dose de ataque, e existem estudos clínicos em andamento para avaliar a eficácia relativa da administração de uma dose de ataque inicial, seguida de injeções mensais regulares.

Toxicidade e efeitos adversos. Em geral, o fulvestranto é bem tolerado, e os eventos adversos mais comuns consistem em náuseas, astenia, dor, vasodilatação (ondas de calor) e cefaleia. O risco de reações no local de injeção, que são observadas em ~ 7% das pacientes, é reduzido pela administração lenta da injeção. No estudo comparativo de anastrozol e fulvestranto em pacientes ao tamoxifeno, os fármacos apresentaram medidas de desfecho equivalentes no que concerne à qualidade de vida (Vergote e Robertson, 2004).

INIBIDORES DA AROMATASE

Os inibidores da aromatase (IA; Figura 63-3) bloqueiam a função da enzima aromatase, que converte androgênios

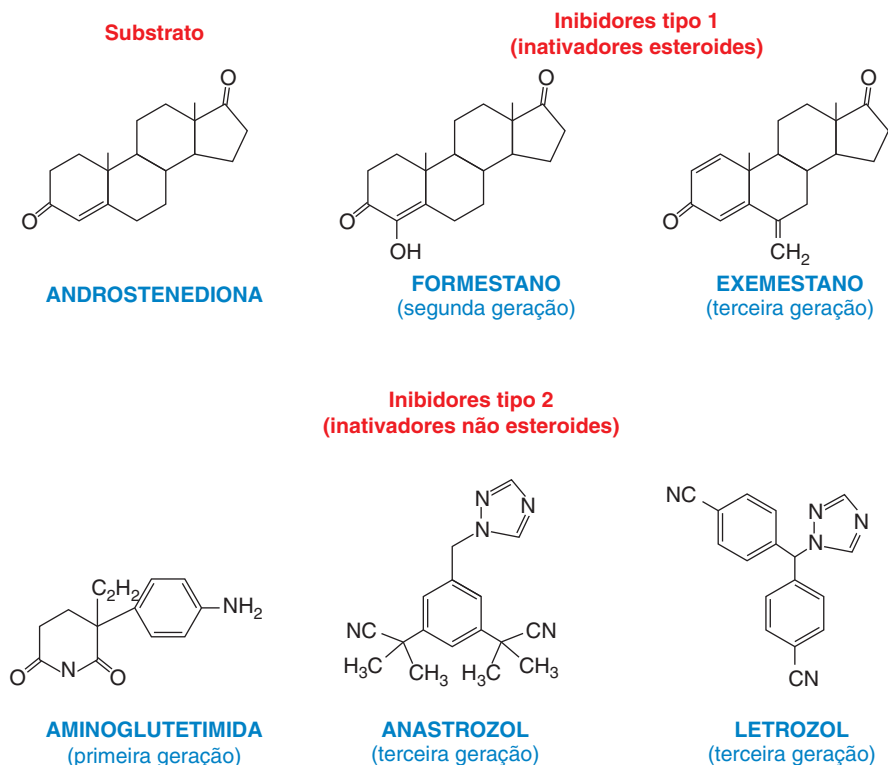


Figura 63-3 Estrutura dos principais inibidores da aromatase e do substrato natural, a androstenediona.

reduz a aromatização dos androgênios corporais totais em 96,7 ou 98,1%, respectivamente. Além disso, o anastrozol diminui a aromatização nos grandes tumores de mama RE⁺.

Absorção, destino e excreção. O anastrozol sofre absorção rápida após sua administração oral, e as concentrações plasmáticas máximas são alcançadas após 2 h. A administração de doses repetidas aumenta as concentrações plasmáticas, e o estado de equilíbrio dinâmico é alcançado depois de sete dias. Embora a velocidade de absorção seja diminuída por um jejum rico em gordura, a refeição não altera significativamente a concentração final no estado de equilíbrio dinâmico alcançada com múltiplas doses. O anastrozol é metabolizado por *N*-desalquilação, hidroxilação e glicuronidação. O principal metabólito do anastrozol é um triazol. Além disso, são formados vários outros metabólitos sem nenhuma atividade farmacológica. Menos de 10% do fármaco são excretados na forma do composto original não metabolizado. O fígado e o trato biliar constituem a principal via excretora. A meia-vida de eliminação é ~ 50 h. A farmacocinética do anastrozol, que pode ser afetada por interações medicamentosas através do sistema CYP, não é alterada pela coadministração de tamoxifeno ou de cimetidina (Köberle e Thürlimann, 2001).

Usos terapêuticos. O anastrozol, em uma dose de 1 mg/dia por via oral, foi aprovado para terapia hormonal adjuvante inicial em mulheres na pós-menopausa portadoras de câncer de mama em estágio inicial e como tratamento para o câncer de mama avançado. No câncer de mama de estágio inicial, o anastrozol é significativamente mais efetivo do que o tamoxifeno ao retardar o tempo de recidiva do tumor e ao diminuir a probabilidade de tumor contralateral primário (Baum e cols., 2002). No câncer de mama avançado, os resultados de dois estudos clínicos randomizados de grande porte em mulheres na pós-menopausa com progressão da doença durante o uso de tamoxifeno mostraram uma vantagem estatisticamente significativa em termos de sobrevida do anastrozol, 1 mg/dia, em comparação com o acetato de megestrol, 40 mg 4 vezes/dia. Em outro estudo clínico de fase III, em mulheres portadoras de câncer de mama metastático RE⁺ ou RP⁺, o anastrozol mostrou uma vantagem estatisticamente significativa sobre o tamoxifeno em termos do tempo mediano levado para a progressão da doença (Bonnetterre e cols., 2001).

Efeitos adversos e toxicidade. Em comparação com o tamoxifeno, o anastrozol tem sido associado a uma incidência significativamente mais baixa de sangramento e corrimento vaginais, ondas de calor, câncer endometrial, eventos vasculares cerebrais isquêmicos, eventos tromboembólicos venosos e trombose venosa profunda, incluindo embolia pulmonar. O anastrozol está associado a uma incidência mais alta de distúrbios musculoesqueléticos e fraturas do que o tamoxifeno. Na doença avançada, o anastrozol é tão bem tolerado quanto o megestrol e causa menos ganho de peso. Além disso, o anastrozol é tão bem tolerado quando o tamoxifeno, com baixa taxa de abandono em decorrência de eventos adversos relacionados ao medicamento (2%).

A depleção de estrogênio causada pelo anastrozol e por outros IA leva à preocupação da perda óssea. Em comparação com tamoxifeno, o tratamento com anastrozol resulta em uma DMO significativamente mais baixa na coluna lombar e nos quadris (Eastell e cols., 2008). Os bifosfonatos impedem a perda óssea induzidas pelos IA em mulheres na pós-menopausa (Brufsky e cols., 2007).

O anastrozol não tem nenhum efeito clinicamente significativo sobre a síntese suprarrenal de glicocorticoides ou de mineralocorticoides em mulheres na pós-menopausa. O anastrozol tampouco afeta a liberação de cortisol ou de aldosterona estimulada pelo ACTH, as concentrações plasmáticas de FSH ou de LH nas mulheres na pós-menopausa ou os níveis de TSH.

Letrozol. O letrozol foi aprovado para terapia hormonal adjuvante inicial em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama de estágio inicial e como tratamento para o câncer de mama avançado.

Ações. Em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama primário, o letrozol inibe a aromatização do estrogênio em 99% e reduz a aromatização local dentro dos tumores. O fármaco não exerce nenhum efeito significativo sobre a síntese de esteroides suprarrenais ou dos hormônios tireoidianos e não altera os níveis de vários outros hormônios. O letrozol também reduz os marcadores celulares de proliferação em grau significativamente maior do que o tamoxifeno em tumores humanos dependentes de estrogênio com hiperexpressão de HER1 e de HER2/neu.

O letrozol aumenta os níveis dos marcadores de reabsorção óssea em mulheres saudáveis na pós-menopausa, bem como naquelas com história de doença mamária, porém sem doença ativa atual. O letrozol não demonstrou ter um efeito consistente sobre os níveis séricos de lipídeos em mulheres saudáveis ou em mulheres na pós-menopausa portadoras de câncer de mama.

Absorção, destino e excreção. O letrozol é rapidamente absorvido após administração oral, e os níveis plasmáticos máximos são alcançados ~ 1 hora após sua ingestão. O letrozol possui uma biodisponibilidade de 99,9%. As concentrações plasmáticas de letrozol no estado de equilíbrio dinâmico são alcançadas após 2 a 6 semanas de tratamento. Após o seu metabolismo pelas CYP2A6 e CYP3A4, o letrozol é eliminado como metabólito carbinol inativo, principalmente através dos rins. A depuração corporal total é baixa (2,2 L/h), e a meia-vida de eliminação é de aproximadamente 41 h.

Usos terapêuticos. A dose habitual de letrozol é de 2,5 mg VO, 1 vez/dia. No câncer de mama de estágio inicial, a continuação da terapia endócrina adjuvante com letrozol (além do período padrão de cinco anos do tamoxifeno) melhora a sobrevida livre de doença, em comparação com o placebo, e também produz uma melhora da sobrevida global no subgrupo de pacientes com linfonodos axilares positivos (Goss e cols., 2004). Além disso, o letrozol como terapia de frente é significativamente mais efetivo que o tamoxifeno em termos de tempo de recidiva do tumor e probabilidade de tumor contralateral primário (Thürlimann e cols., 2005).

No câncer de mama avançado, o letrozol é superior ao tamoxifeno como tratamento de primeira linha; o tempo levado para a progressão da doença é significativamente maior, e a taxa de respostas objetivas também é significativamente maior com o letrozol, porém a sobrevida global mediana é semelhante em ambos os grupos (Mouridsen e cols., 2003). Como terapia de segunda linha do câncer de mama avançado que progrediu apesar do uso do tamoxifeno ou após ooforectomia, o letrozol possui eficácia igual à do anastrozol e mostra-se semelhante ou superior ao megestrol.

Efeitos adversos e toxicidade. O letrozol é bem tolerado, e os eventos adversos mais comuns relacionados ao tratamento consistem em ondas de calor, náuseas e adelgaçamento dos cabelos. Em pacientes cujos tumores progrediram a despeito da terapia antiestrogênica, o letrozol foi pelo menos tão bem ou mais bem tolerado do que o megestrol. No estudo clínico de terapia adjuvante extensa, os efeitos adversos relatados mais frequentemente com o letrozol do que com o placebo consistiram em ondas de calor, artralgia, mialgia e artrite; entretanto, a interrupção do uso do letrozol não foi mais frequente que a do placebo nesse estudo duplo-cego. O letrozol apresenta uma baixa incidência global de efeitos colaterais cardiovasculares (Mouridsen e cols., 2007).

Ocorreu um maior número de novos diagnósticos de osteoporose entre mulheres que receberam letrozol. Em comparação com o tamoxifeno, o uso do letrozol como terapia inicial resulta em um

número significativamente maior de fraturas clínicas. Os bifosfonatos evitam a perda óssea induzida pelo letrozol em mulheres na pós-menopausa (Brufsky e cols., 2007).

Exemestano. O exemestano, administrado por via oral, é um análogo mais potente do substrato natural da aromatase, a androstenediona, e diminui os níveis de estrogênio mais efetivamente do que o seu predecessor, o formestano.

Mecanismo de ação. Em contraste com os inibidores competitivos reversíveis da aromatase (anastrozol e letrozol), o exemestano inativa de modo irreversível a enzima e é designado como “substrato suicida”. Sua administração em doses de 25 mg/dia inibe a atividade da aromatase em 98% e reduz os níveis plasmáticos de estrona e de estradiol em ~ 90% em mulheres na pós-menopausa.

Absorção, destino e excreção. O exemestano é rapidamente absorvido pelo trato GI, alcançando níveis plasmáticos máximos depois de 2 h. Sua absorção aumenta em 40% após uma refeição rica em gordura. O exemestano liga-se extensamente às proteínas plasmáticas e apresenta meia-vida terminal de ~ 24 h. É extensamente metabolizado no fígado a metabólitos inativos. Um metabólito-chave, o 17-hidroxiexemestano, que é formado pela redução do grupo 17-oxo através da 17 β -hidroxiesteroide desidrogenase, possui atividade androgênica fraca, o que também pode contribuir para a atividade antitumoral do fármaco. A meia-vida de eliminação do fármaco original é de 24 h. Embora quantidades significativas dos metabólitos ativos sejam excretadas na urina, não é recomendado nenhum ajuste da dose em pacientes com disfunção renal.

Usos terapêuticos. O exemestano, na dose de 25 mg administrada por via oral, 1 vez/dia, foi aprovado para tratamento da progressão da doença em mulheres na pós-menopausa que concluíram um tratamento adjuvante com tamoxifeno de 2 a 3 anos de duração, com base nos resultados de um estudo clínico randomizado em mulheres portadoras de câncer de mama RE⁺. As mulheres que haviam concluído um tratamento adjuvante com tamoxifeno de 2 a 3 anos foram randomizadas para completar um total de cinco anos de tratamento adjuvante com tamoxifeno ou exemestano (Coombs e cols., 2004). A razão de probabilidade não ajustada no grupo do exemestano *versus* grupo do tamoxifeno foi de 0,68, representando uma redução de 32% no risco e correspondendo a um benefício absoluto em termos de sobrevida livre da doença de 4,7% em cerca de três anos após a randomização. A sobrevida global não foi significativamente diferente nos dois grupos.

No câncer de mama avançado, o exemestano melhora o tempo de progressão da doença em comparação com o tamoxifeno como tratamento de primeira linha (Paridaens e cols., 2008). O exemestano também foi avaliado em um estudo clínico de fase III em comparação com o megestrol em mulheres cuja doença progrediu apesar da terapia antiestrogênica anterior. As pacientes que receberam exemestano tiveram uma taxa de resposta semelhante, porém houve uma melhora no tempo de progressão da doença e no tempo de falha do tratamento; além disso, houve uma maior duração da sobrevida em comparação com aquelas que tomaram acetato de megestrol. Foram também observadas respostas ao tratamento em mulheres cuja doença progrediu apesar do uso anterior de IA não esteroides.

Toxicidade clínica. Em geral, o exemestano é bem tolerado. A interrupção devido aos efeitos tóxicos do fármaco é incomum (2,8%). Foi relatada a ocorrência de ondas de calor, náuseas, fadiga, aumento da sudorese, edema periférico e aumento do apetite. No estudo clínico que comparou o exemestano com o tamoxifeno no câncer de mama de estágio inicial, o exemestano causou mais frequentemente

artralgia e diarreia, porém sangramento vaginal e câibras musculares com menos frequência. Os distúrbios visuais e as fraturas clínicas foram mais comuns com o exemestano (Coombs e cols., 2004).

Ainda não foi estabelecido se o exemestano afeta negativamente o metabolismo ósseo a longo prazo. O fármaco possui atividade androgênica menor que a do formestano, porém exibe um perfil similar de efeitos tóxicos nos demais aspectos.

TERAPIA HORMONAL NO CÂNCER DE PRÓSTATA

Os androgênios estimulam o crescimento das células normais e cancerosas da próstata. O papel crítico dos androgênios no crescimento do câncer de próstata foi estabelecido em 1941, e essa descoberta concedeu ao Dr. Charles Huggins o Prêmio Nobel em 1966 (Huggins e Hodges, 1941; Huggins e cols., 1941). Esses achados estabeleceram a terapia de privação androgênica como base do tratamento de pacientes portadores de câncer de próstata avançado.

O câncer de próstata localizado é frequentemente passível de cura com cirurgia ou radioterapia. Entretanto, quando surgem metástases distantes, a terapia hormonal passa a constituir o principal tratamento. As condutas-padrões reduzem a concentração de androgênios endógenos ou inibem seus efeitos. A terapia de privação androgênica (TPA) constitui o tratamento-padrão de primeira linha (Sharifi e cols., 2005). A TPA é realizada através de castração cirúrgica (orquiectomia bilateral) ou castração clínica (utilizando agonistas ou antagonistas do hormônio de liberação das gonadotropinas [GnRH]).

Outras abordagens com terapia hormonal são utilizadas como tratamento de segunda linha e incluem antiandrogênios, estrogênios e inibidores da esteroidogênese (ver discussão mais adiante, nesta seção).

A TPA é considerada um tratamento paliativo, mas não curativo (Walsh e cols., 2001). A TPA pode aliviar os sintomas relacionados ao câncer, produzir respostas objetivas e normalizar o nível sérico de antígeno prostático específico (PSA) em > 90% dos pacientes. A TPA proporciona importantes benefícios em termos de qualidade de vida, incluindo redução da dor óssea e diminuição nas taxas de fraturas patológicas, compressão da medula espinal e obstrução ureteral (Huggins e cols., 1941). Além disso, prolonga a sobrevida dos pacientes (Sharifi e cols., 2005).

A duração da resposta à TPA para pacientes com doença metastática mostra-se variável, porém tipicamente é de 14 a 20 meses (Crawford e cols., 1989; Eisenberger e cols., 1998). A progressão da doença apesar do uso da TPA significa um estado resistente à castração. Entretanto, muitos homens respondem a manipulações hormonais secundárias. Apesar dos níveis de castração de testosterona, a síntese de baixos níveis de androgênio (DHEA) pelas glândulas suprarrenais pode permitir o crescimento contínuo das células do câncer prostático impulsionado pelo androgênio. Por esse motivo, os antiandrogênios (que se ligam competitivamente ao receptor de androgênio [RA]), os inibidores da esteroidogênese (como

o cetoconazol) e os estrogênios são frequentemente empregados como terapias hormonais secundárias. Diferentemente da resposta quase universal à TPA, apenas a minoria de pacientes apresenta um alívio sintomático ou uma regressão do tumor quando tratados com terapias hormonais secundárias. Quando o paciente se torna refratário à qualquer tipo adicional de terapia hormonal, sua doença é considerada independente de androgênio. Nesses pacientes, a opção seguinte de tratamento consiste habitualmente em quimioterapia citotóxica; o docetaxel demonstrou ter benefício em termos de sobrevida, com uma sobrevida global média de 18 meses (Petrylak e cols., 2004; Tannock e cols., 2004).

Os efeitos colaterais comuns da privação androgênica consistem em rubor vasomotor, perda da libido, impotência, ginecomastia, fadiga, anemia, ganho de peso, diminuição da sensibilidade à insulina, alteração dos perfis lipídicos, osteoporose, fraturas e perda da massa muscular (Saylor e Smith, 2009). O espectro de efeitos colaterais dos agonistas do GnRH é distinto da síndrome metabólica (Smith, 2008). A TPA está associada a um aumento no risco de diabetes e doença cardíaca coronária (Keating e cols., 2006). Entretanto, análises retrospectivas não revelaram nenhum aumento convincente na taxa de mortalidade cardiovascular por agonistas do GnRH (Efsthathiou e cols., 2008; Efsthathiou e cols., 2009). Os eventos esqueléticos associados à TPA, incluindo fraturas, podem ser reduzidos através de terapia com bifosfonatos, como o ácido zoledrônico (Saad e cols., 2002), ou inibidores da ativação dos osteoclastos, como o denosumabe (Smith e cols., 2009).

Os antiandrogênios, quando comparados com os agonistas do GnRH, provocam mais ginecomastia, mastodinia e hepatotoxicidade, porém menos rubor vasomotor e perda da densidade mineral óssea (DMO) (McLeod, 1997). Os estrogênios causam um estado de hipercoagulabilidade e aumentam a mortalidade cardiovascular em pacientes com câncer de próstata e, portanto, não estão mais entre as opções de tratamento-padrão (Byar e Corle, 1988).

Agonistas e antagonistas do hormônio de liberação das gonadotropinas

A biossíntese dos androgênios, principalmente nos testículos e nas glândulas suprarrenais, é descrita no Capítulo 41, onde se discute também a regulação da atividade de síntese das células de Leydig pelo eixo hipotálamo-hipófise. A castração farmacológica foi relatada pela primeira vez em 1982 (Tolies e cols., 1982). Nos EUA, a forma mais comum de TPA envolve a supressão química da hipófise com agonistas do GnRH. Os análogos sintéticos do GnRH (Quadro 63-2) exibem maior afinidade pelos receptores e suscetibilidade reduzida à degradação enzimática em comparação com a molécula natural de GnRH e são 100 vezes mais potentes (Schally e cols., 1980). Os agonistas do GnRH (também denominado hormônio de liberação do hormônio luteinizante LHRH) ligam-se aos receptores de GnRH nas células produtoras de gonadotropinas hipofisárias, causando uma liberação inicial tanto de LH quanto de FSH e aumento subsequente da produção de testosterona pelas células de Leydig testiculares. Após cerca de uma semana de terapia, os receptores de GnRH são infrarregulados nas células produtoras de gonadotropinas, causando um declínio na resposta da hipófise (Conn e Crowley, 1991). A queda dos níveis séricos de LH leva a uma redução da produção

de testosterona para níveis de castração em 3 a 4 semanas do primeiro tratamento. Os tratamentos subsequentes mantêm a testosterona em níveis de castração (Limonta e cols., 2001).

Durante a elevação transitória do LH, o consequente surto de testosterona pode induzir uma estimulação aguda no crescimento do câncer de próstata e uma “exacerbação” dos sintomas devido aos depósitos metastáticos. Os pacientes podem apresentar aumento da dor óssea ou sintomas obstrutivos da bexiga, que perduram por 2 a 3 semanas (Waxman e cols., 1985). O fenômeno de exacerbação pode ser contrabalançado efetivamente com a administração concomitante de terapia antiandrogênica oral durante 2 a 4 semanas, que pode inibir a ação dos níveis séricos elevados de testosterona (Kuhn e cols., 1989).

As formas de depósito atuais dos agonistas do GnRH são o resultado dos avanços progressivos no desenvolvimento de fármacos. Os agonistas do GnRH de uso comum incluem a leuprolida, a goserrelina, a triptorelina, a histrelina e a busserrelina (não disponível nos EUA). As preparações de ação longa da leuprolida e da goserrelina estão disponíveis em doses aprovadas para administração durante 3, 4 e 6 meses.

A leuprolida e a goserrelina foram comparadas com a orquiectomia em estudos clínicos randomizados. Uma metanálise de 10 desses estudos clínicos randomizados verificou uma equivalência nos desfechos de sobrevida global, desfechos relacionados com a progressão e tempo levado para o fracasso do tratamento (Kaisary e cols., 1991; Seidenfeld e cols., 2000; Turkes e cols., 1987; Vogelzang e cols., 1995). O bloqueio androgênico combinado (BAC) requer a administração de TPA com um antiandrogênio. A vantagem teórica do BAC é o fato de que o agonista do GnRH causará depleção dos androgênios testiculares, enquanto o componente antiandrogênico competirá com os androgênios residuais produzidos pelas glândulas suprarrenais pelo receptor. O BAC proporciona alívio máximo da estimulação androgênica. Inúmeros estudos clínicos de grande porte compararam o BAC com a monoterapia de TPA, com obtenção de resultados variáveis. Várias metanálises desses estudos clínicos sugerem que o BAC possui um benefício em termos de sobrevida de cinco anos, mas não em pontos cronológicos anteriores (Samson e cols., 2002; Schmitt e cols., 1999). Os efeitos tóxicos e os custos associados ao BAC são maiores do que os da TPA como monoterapia.

Foram desenvolvidos antagonistas do GnRH para suprimir a testosterona e evitar, ao mesmo tempo, o fenômeno de exacerbação dos agonistas do GnRH. Além de evitar a exacerbação inicial, a terapia com antagonistas do GnRH, não oferece nenhuma vantagem aparente em comparação com os agonistas do GnRH. O primeiro antagonista do GnRH disponível, o abarelix, produz rapidamente uma castração clínica (Trachtenberg e cols., 2002). Entretanto, as reações locais e a ocorrência de anafilaxia desencorajaram a sua aceitação clínica e levaram à sua retirada do mercado. Um segundo antagonista do GnRH, o degarelix, não está associado a reações alérgicas sistêmicas e foi aprovado nos EUA para tratamento do câncer de próstata (Klotz e cols., 2008).

Antiandrogênios

Os antiandrogênios ligam-se aos RA e inibem competitivamente a ligação da testosterona e da diidrotestosterona. Diferentemente da castração, a terapia antiandrogênica

por si só não diminui a produção de LH; por conseguinte, os níveis de testosterona estão normais ou elevados. Homens tratados com monoterapia antiandrogênica mantêm um certo grau de potência e de libido e não apresentam o mesmo espectro de efeitos colaterais observado com a castração.

Na atualidade, a monoterapia com antiandrogênio não está indicada como tratamento de primeira linha para pacientes com câncer de próstata avançado. Vários estudos examinaram a eficiência dos antiandrogênios em comparação com a castração cirúrgica, os agonistas do GnRH ou o tratamento com dietilestilbestrol (DES; retirado do mercado nos EUA). Uma metanálise de oito estudos clínicos indicou que os antiandrogênios não esteroides apresentam uma taxa de sobrevida global equivalente em comparação com a castração, embora a associação entre os antiandrogênios não esteroides e a diminuição da sobrevida tenha quase alcançado um significado estatístico (Seidenfeld e cols., 2000). Os antiandrogênios são utilizados mais comumente na prática clínica como terapia hormonal secundária ou no BAC.

Antiandrogênios disponíveis. Os antiandrogênios são classificados em esteroides, incluindo ciproterona e megestrol, ou não esteroides, incluindo flutamida, bicalutamida e nilutamida (Figura 63-5). A ciproterona está associada a hepatotoxicidade e possui eficácia inferior

em comparação com outras formas de TPA (Schroder e cols., 1999; Thorpe e cols., 1996). A ciproterona é utilizada na Europa para o tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático, porém não está disponível nos EUA. Nem a bicalutamida nem a flutamida foram aprovadas como monoterapia em qualquer dose para o tratamento do câncer de próstata nos EUA.

Mecanismo de ação dos antiandrogênios não esteroides. Os antiandrogênios não esteroides são administrados por via oral e inibem a ligação do ligante e a consequente translocação do RA do citoplasma para o núcleo.

Flutamida. A flutamida possui meia-vida de 5 h e, portanto, é administrada em uma dose de 250 mg, a cada 8 h. O seu principal metabólito, a hidroxiflutamida, é biologicamente ativo; existem pelo menos cinco outros metabólitos menores (Luo e cols., 1997). Os efeitos colaterais comuns consistem em diarreia, hipersensibilidade das mamas e dos mamilos. Com menos frequência, ocorrem náuseas, vômitos e hepatotoxicidade (Wysowski e Fourcroy, 1996; Wysowski e cols., 1993).

Bicalutamida. A bicalutamida possui meia-vida sérica de 5 a 6 dias e é administrada 1 vez/dia, em uma dose de 50 mg/dia quando associada a um agonista do GnRH. Ambos os enantiômeros da bicalutamida sofrem glicuronidação a metabólitos inativos, e tanto os compostos originais quanto os metabólitos são eliminados na bile e na urina. A meia-vida de eliminação da bicalutamida apresenta-se aumentada na insuficiência hepática grave, porém não é alterada na presença de insuficiência renal.

A bicalutamida é bem tolerada em doses maiores, sendo rara a ocorrência de efeitos colaterais adicionais. A bicalutamida administrada diariamente (em dose baixa ou alta) é significativamente inferior em comparação com a castração cirúrgica ou clínica (Bales e Chodak, 1996; Tyrrell e cols., 1998). Embora a facilidade de sua administração e sua toxicidade favorável sejam atraentes, as preocupações quanto a uma sobrevida inferior dos pacientes limitaram o uso da bicalutamida como monoterapia.

Nilutamida. A nilutamida é um antiandrogênio de segunda geração, com meia-vida de eliminação de 45 h, possibilitando a sua administração em dose única de 150 mg/dia. Os efeitos colaterais comuns consistem em náuseas leves, intolerância ao álcool (5-20%) e diminuição da adaptação à escuridão (25-40%); raramente, ocorre pneumonite intersticial (Decensi e cols., 1991; Pfitzenmeyer e cols., 1992). É metabolizada a cinco produtos conhecidos, todos eles excretados na urina. A nilutamida parece não oferecer nenhum benefício em relação aos agentes de primeira geração e apresenta um perfil de toxicidade menos favorável (Dole e Holdsworth, 1997).

Estrogênios. Os níveis elevados de estrogênios podem reduzir a testosterona para níveis de castração em 1 a 2 semanas através de retroalimentação negativa sobre o eixo hipotálamo-hipófise. O estrogênio também pode competir com os androgênios pelos receptores de hormônios esteroides e, por conseguinte, pode exercer um efeito citotóxico sobre as células do câncer de próstata (Landström e cols., 1994). Inúmeros compostos estrogênicos foram testados no câncer de próstata. Os estrogênios estão associados a um aumento dos infartos do miocárdio, acidentes vasculares cerebrais e embolia pulmonar e aumento da taxa de mortalidade, bem como impotência, perda da libido e letargia. Um benefício é a capacidade dos estrogênios de evitar a perda óssea (Scherr e cols., 2002).

Os primeiros estudos sobre o uso dos estrogênios administraram DES e foram conduzidos, em sua maioria, entre 1960 e

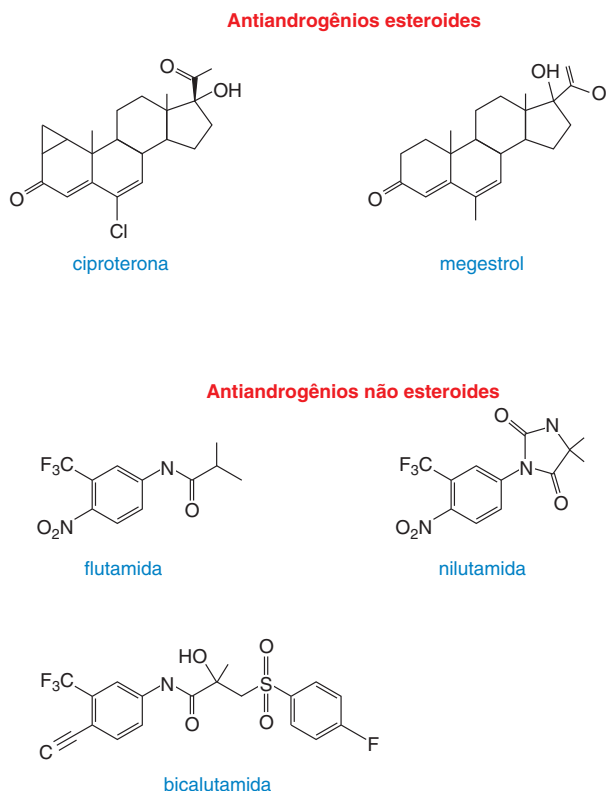


Figura 63-5 Antiandrogênios.

1975 pelo *Veterans Administration Cooperative Urological Research Group* (VACURG). Dois estudos compararam a orquiectomia com doses diferentes de DES e placebo (Byar, 1973; Byar e Corle, 1988). O DES foi tão efetivo quanto a orquiectomia para o câncer de próstata metastático, porém esteve associado a um aumento dos eventos cardiovasculares, incluindo infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico e embolia pulmonar (Bailar e Byar, 1970; Byar, 1973; de Voogt e cols., 1986; Waymont e cols., 1992). Em virtude de seus efeitos tóxicos cardiovasculares e mortalidade inaceitável em qualquer nível de dose, o DES não está indicado para tratamento do câncer de próstata e não está disponível na América do Norte para essa finalidade. Outros estrogênios sintéticos exibem uma toxicidade cardiovascular associada semelhante à do DES, porém sem a eficácia deste último. Esses compostos incluem estrogênios conjugados, etinilestradiol, acetato de medroxiprogesterona e clorotrianiseno (que não é mais comercializado nos EUA).

Inibidores da esteroidogênese. No estado de castração, a sinalização dos RA, apesar dos baixos níveis de esteroides, sustenta o crescimento continuado do câncer de próstata. A sinalização do RA pode ocorrer devido aos androgênios produzidos a partir de fontes não gonadais, mutações do gene RA ou amplificação do gene RA. As fontes não gonadais de androgênios incluem as glândulas suprarrenais e as próprias células do câncer de próstata (Figura 63-4). A androstenediona, produzida pelas glândulas suprarrenais, é convertida em testosterona nos tecidos periféricos e nos tumores (Stanbrough e cols., 2006). A síntese de androgênios *de novo* intratumoral também pode fornecer uma quantidade suficiente de androgênio para proliferação celular impulsionada pelos RA (Montgomery e cols., 2008).

O cetoconazol é um agente antifúngico, que interrompe a síntese de um esterol essencial da membrana dos fungos. Em uma ação não relacionada, o cetoconazol inibe a esteroidogênese tanto testicular quanto suprarrenal através do bloqueio das CYP, principalmente da CYP17 (17 α -hidroxilase). O cetoconazol é administrado como terapia hormonal secundária “sem indicação da bula” para reduzir a síntese de androgênios suprarrenais no câncer de próstata resistente à castração (Small e cols., 2004). O cetoconazol provoca diarreia significativa e elevações das enzimas hepáticas, que limitam seu uso como terapia hormonal inicial. A baixa adesão consequente do paciente a esse fármaco impede a sua eficácia. O cetoconazol é administrado em doses de 200 ou 400 mg, 3 vezes/dia. A suplementação com hidrocortisona é coadministrada para compensar a inibição da esteroidogênese suprarrenal, em uma dose de 400 mg. Um composto correlato, o itraconazol, inibe a ativação de Smoothed (SMO), um componente da via de sinalização de Hedgehog (Hh) (Kim e cols., 2010), que é francamente ativo em determinados cânceres. Por conseguinte, essa classe de agentes antifúngicos pode atuar através de vários mecanismos distintos, podendo ser útil no tratamento de outros cânceres.

A abiraterona é um inibidor irreversível da atividade da 17 α -hidroxilase e CYP17 C-17,20-liase com maior potência e seletividade em comparação com o cetoconazol. O composto original, o acetato de abiraterona, é biodisponível por via oral e foi bem tolerado em pacientes portadores de câncer de próstata resistente à castração como terapia hormonal secundária em estudos de fase I e II (Attard e cols., 2009; Attard e cols., 2008). A abiraterona, através de sua administração contínua, aumenta os níveis de ACTH, resultando em excesso de mineralocorticoides. Por conseguinte, o acetato de abiraterona é administrado com glicocorticoides diariamente, em doses baixas, como a prednisona. Estudos clínicos de fase III em andamento avaliarão a eficácia e o momento apropriado de administração da terapia com abiraterona para pacientes com câncer de próstata.

BIBLIOGRAFIA

- Abramson N, Costantino JP, Garber JE, *et al.* Effect of factor V Leiden and prothrombin G20210.→A mutations on thromboembolic risk in the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Breast Cancer Prevention trial. *J Natl Cancer Inst*, **2006**, 98:904–910.
- Attard G, Reid AHM, A'Hern R, *et al.* Selective inhibition of CYP17 with abiraterone acetate is highly active in the treatment of castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*, **2009**, 27:3742–3748.
- Attard G, Reid AHM, Yap TA, *et al.* Phase I clinical trial of a selective inhibitor of CYP17, abiraterone acetate, confirms that castration-resistant prostate cancer commonly remains hormone driven. *J Clin Oncol*, **2008**, 26:4563–4571.
- Bailar JC III, Byar DP. Estrogen treatment for cancer of the prostate. Early results with 3 doses of diethylstilbestrol and placebo. *Cancer*, **1970**, 26:257–261.
- Bales GT, Chodak GW. A controlled trial of bicalutamide versus castration in patients with advanced prostate cancer. *Urology*, **1996**, 47:38–43.
- Bonnetterre J, Buzdar A, Nabholz JM, *et al.* Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma. *Cancer*, **2001**, 92:2247–2258.
- Brufsky A, Harker WG, Beck JT, *et al.* Zoledronic acid inhibits adjuvant letrozole-induced bone loss in postmenopausal women with early breast cancer. *J Clin Oncol*, **2007**, 25: 829–836.
- Byar DP. The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group's studies of cancer of the prostate. *Cancer*, **1973**, 32:1126–1130.
- Byar DP, Corle DK. Hormone therapy for prostate cancer: Results of the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group studies. *NCI Monogr*, **1988**, 7:165–170.
- Conn PM, Crowley WFJ. Gonadotropin-releasing hormone and its analogues. *N Engl J Med*, **1991**, 324:93–103.
- Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, *et al.* A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med*, **2004**, 350:1081–1092. Erratum in: *N Engl J Med*, **2004**, 351:2461.
- Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, *et al.* A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med*, **1989**, 321:419–424.
- de Voogt HJ, Smith PH, Pavone-Macaluso M, *et al.* Cardiovascular side effects of diethylstilbestrol, cyproterone acetate, medroxyprogesterone acetate and estramustine phosphate used for the treatment of advanced prostatic cancer: Results from European Organization for Research on Treatment of Cancer trials 30761 and 30762. *J Urol*, **1986**, 135:303–307.
- Decensi AU, Boccardo F, Guarneri D, *et al.* Monotherapy with nilutamide, a pure nonsteroidal antiandrogen, in untreated patients with metastatic carcinoma of the prostate. The Italian Prostatic Cancer Project. *J Urol*, **1991**, 146:377–378.
- Dole EJ, Holdsworth MT. Nilutamide: An antiandrogen for the treatment of prostate cancer. *Ann Pharmacother*, **1997**, 31:65–75.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: An overview of the randomised trials. *Lancet*, **1998**, 351:1451–1467.
- Eastell R, Adams JE, Coleman RE, *et al.* Effect of anastrozole on bone mineral density: 5-year results from the Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination trial 18233230. *J Clin Oncol*, **2008**, 26:1051–1057.
- Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU, *et al.* Cardiovascular mortality after androgen deprivation therapy for locally advanced prostate cancer: RTOG 85-31. *J Clin Oncol*, **2009**, 27:92–99.

- Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU, *et al.* Cardiovascular mortality and duration of androgen deprivation for locally advanced prostate cancer: Analysis of RTOG 92-02. *Eur Urol*, **2008**, *54*:816–824.
- Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED, *et al.* Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*, **1998**, *339*:1036–1042.
- Fisher B, Dignam J, Bryant J, Wolmark N. Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: Updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. *J Natl Cancer Inst*, **2001**, *93*:684–690.
- Goetz MP, Rae JM, Suman VJ, *et al.* Pharmacogenetics of tamoxifen biotransformation is associated with clinical outcomes of efficacy and hot flashes. *J Clin Oncol*, **2005**, *23*: 9312–9318.
- Goss PE, Ingle JN, Martino S, *et al.* Updated analysis of the NCIC CTG MA.17 randomized placebo (P) controlled trial of letrozole (L) after five years of tamoxifen in postmenopausal women with early stage breast cancer. *J Clin Oncol*, **2004**, *22*(suppl):847.
- Howell A, Robertson JF, Abram P, *et al.* Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: A multinational, double-blind, randomized trial. *J Clin Oncol*, **2004a**, *22*:1605–1613.
- Howell SJ, Johnston SR, Howell A. The use of selective estrogen receptor modulators and selective estrogen receptor downregulators in breast cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, **2004b**, *18*:47–66.
- Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: I. The effects of castration, of estrogen, and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res*, **1941**, *1*:293–297.
- Huggins C, Stevens RE Jr, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: II. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg*, **1941**, *43*:209–233.
- Hurtado A, Holmes KA, Geistlinger TR, *et al.* Regulation of ERBB2 by oestrogen receptor-PAX2 determines response to tamoxifen. *Nature*, **2008**, *456*:663–666.
- Kaisary AV, Tyrrell CJ, Peeling WB, Griffiths K. Comparison of LHRH analogue (Zoladex) with orchiectomy in patients with metastatic prostatic carcinoma. *Br J Urol*, **1991**, *67*:502–508.
- Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol*, **2006**, *24*:4448–4456.
- Kim J, Tang JY, Gong R, *et al.* Intraconazole, a commonly used antifungal that inhibits Hedgehog pathway activity and growth. *Cell*, **2010**, *17*:388–399.
- Klijn JG, Beex LV, Mauriac L, *et al.* Combined treatment with buserelin and tamoxifen in premenopausal metastatic breast cancer: A randomized study. *J Natl Cancer Inst*, **2000**, *92*:903–911.
- Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, *et al.* The efficacy and safety of degarelix: A 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int*, **2008**, *102*:1531–1538.
- Köberle D, Thürlimann B. Anastrozole: Pharmacological and clinical profile in postmenopausal women with breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*, **2001**, *1*:169–176.
- Kuhn JM, Billebaud T, Navratil H, *et al.* Prevention of the transient adverse effects of a gonadotropin-releasing hormone analogue (buserelin) in metastatic prostatic carcinoma by administration of an antiandrogen (nilutamide). *N Engl J Med*, **1989**, *321*:413–418.
- Landström M, Damber JE, Bergh A. Estrogen treatment postpones the castration-induced dedifferentiation of Dunning R3327-PAP prostatic adenocarcinoma. *Prostate*, **1994**, *25*: 10–18.
- Limonta P, Montagnani Marelli M, Moretti RM. LHRH analogues as anticancer agents: Pituitary and extrapituitary sites of action. *Expert Opin Investig Drugs*, **2001**, *10*:709–720.
- Lønning PE, Geisler J, Krag LE, *et al.* Effects of exemestane administered for 2 years versus placebo on bone mineral density, bone biomarkers, and plasma lipids in patients with surgically resected early breast cancer. *J Clin Oncol*, **2005**, *23*:5126–5137.
- Luo S, Martel C, Chen C, *et al.* Daily dosing with flutamide or Casodex exerts maximal antiandrogenic activity. *Urology*, **1997**, *50*:913–919.
- McCormack P, Sapunar F. Pharmacokinetic profile of the fulvestrant loading dose regimen in postmenopausal women with hormone receptor-positive advanced breast cancer. *Cancer*, **2008**, *8*:347–351.
- McLeod DG. Tolerability of nonsteroidal antiandrogens in the treatment of advanced prostate cancer. *Oncologist*, **1997**, *2*:18–27.
- Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, *et al.* Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: A mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res*, **2008**, *68*:4447–4454.
- Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, *et al.* Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: Analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol*, **2003**, *21*:2101–2109.
- Mouridsen H, Keshaviah A, Coates AS, *et al.* Cardiovascular adverse events during adjuvant endocrine therapy for early breast cancer using letrozole or tamoxifen: Safety analysis of BIG 1-98 trial. *J Clin Oncol*, **2007**, *25*:5715–5722.
- Moy B, Goss PE. Estrogen receptor pathway: Resistance to endocrine therapy and new therapeutic approaches. *Clin Cancer Res*, **2006**, *12*:4790–4793.
- Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, *et al.* Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol*, **2008**, *26*:4883–4890.
- Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MHA, *et al.* Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med*, **2004**, *351*:1513–1520.
- Pfitzenmeyer P, Foucher P, Piard F, *et al.* Nilutamide pneumonitis: A report on eight patients. *Thorax*, **1992**, *47*: 622–627.
- Robertson JF. Estrogen receptor downregulators: New antihormonal therapy for advanced breast cancer. *Clin Ther*, **2002**, *24*:A17–A30.
- Saad F, Gleason DM, Murray R, *et al.* A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst*, **2002**, *94*:1458–1468.
- Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B, *et al.* Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer*, **2002**, *95*:361–376.
- Saylor PJ, Smith MR. Metabolic complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol*, **2009**, *181*: 1998–2008.
- Schally AV, Coy DH, Arimura A. LH-RH agonists and antagonists. *Int J Gynaecol Obstet*, **1980**, *18*:318–324.
- Scherr D, Pitts WRJ, Vaugh EDJ. Diethylstilbestrol revisited: Androgen deprivation, osteoporosis and prostate cancer. *J Urol*, **2002**, *167*:535–538.
- Schmitt B, Bennett C, Seidenfeld J. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, **1999**, *2*:CD001526.

- Schroder FH, Collette L, de Reijke TM, Whelan P. Prostate cancer treated by anti-androgens: Is sexual function preserved? *Br J Cancer*, **1999**, 82:283–290.
- Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, *et al.* Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*, **2000**, 132:566–577.
- Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. *JAMA*, **2005**, 294:238–244.
- Small EJ, Halabi S, Dawson NA, *et al.* Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketoconazole in androgen-independent prostate cancer patients: A phase III trial (CALGB 9583). *J Clin Oncol*, **2004**, 22:1025–1033.
- Smith MR. Treatment-related diabetes and cardiovascular disease in prostate cancer survivors. *Ann Oncol*, **2008**, 19: vii86–vii90.
- Smith MR, Egerdie B, Toriz NH, *et al.* Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med*, **2009**, 361:745–755.
- Stanbrough M, Bubley GJ, Ross K, *et al.* Increased expression of genes converting adrenal androgens to testosterone in androgen-independent prostate cancer. *Cancer Res*, **2006**, 66:2815–2825.
- Swedish Breast Cancer Cooperative Group. Randomized trial of two versus five years of adjuvant tamoxifen for postmenopausal early stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, **1996**, 88:1543–1549.
- Tannock IF, de Wit R, Berry WR, *et al.* Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*, **2004**, 351:1502–1512.
- Thorpe SC, Azmatullah S, Fellows GJ, *et al.* A prospective, randomised study to compare goserelin acetate (Zoladex) versus cyproterone acetate (Cyprostat) versus a combination of the two in the treatment of metastatic prostatic carcinoma. *Eur Urol*, **1996**, 29:47–54.
- Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS, *et al.* A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med*, **2005**, 353:2747–2757.
- Tolis G, Ackman D, Stellos A, *et al.* Tumor growth inhibition in patients with prostatic carcinoma treated with luteinizing hormone-releasing hormone agonists. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **1982**, 79:1658–1662.
- Trachtenberg J, Gittleman M, Steidle C, *et al.* A phase 3, multicenter, open label, randomized study of abarelix versus leuprolide plus daily antiandrogen in men with prostate cancer. *J Urol*, **2002**, 167:1670–1674.
- Turkes AO, Peeling WB, Griffiths K. Treatment of patients with advanced cancer of the prostate: Phase III trial, Zoladex against castration; a study of the British Prostate Group. *J Steroid Biochem*, **1987**, 27:543–549.
- Tyrrell CJ, Kaisary AV, Iversen P, *et al.* A randomised comparison of ‘Casodex’ (bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer. *Eur Urol*, **1998**, 33:447–456.
- Vergote I, Robertson JF. Fulvestrant is an effective and well-tolerated endocrine therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: Results from clinical trials. *Br J Cancer*, **2004**, 90:S11–S14.
- Vogel VG, Constantino JP, Wickenham DL, *et al.* Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: Preventing breast cancer. *Cancer Prev*, **2010**; PMID: 20404000.
- Vogelzang NJ, Chodak GW, Soloway MS, *et al.* Goserelin versus orchiectomy in the treatment of advanced prostate cancer: Final results of a randomized trial. *Urology*, **1995**, 46: 220–226.
- Walsh PC, Deweese TL, Eisenberger MA. A structured debate: immediate vs. deferred androgen suppression in prostate cancer: Evidence for deferred treatment. *J Urol*, **2001**, 166: 508–516.
- Waxman J, Man A, Hendry WF, *et al.* Importance of early tumour exacerbation in patients treated with long acting analogues of gonadotrophin releasing hormone for advanced prostatic cancer. *Br Med J*, **1985**, 291:1387–1388.
- Waymont B, Lynch TH, Dunn JA, *et al.* Phase III randomised study of Zoladex versus stilboestrol in the treatment of advanced prostate cancer. *Br J Urol*, **1992**, 69:614–620.
- Wysowski DK, Fourcroy JL. Flutamide hepatotoxicity. *J Urol*, **1996**, 155:209–212.
- Wysowski DK, Freiman JP, Tourtelot JB, Horton ML. Fatal and nonfatal hepatotoxicity associated with flutamide. *Ann Intern Med*, **1993**, 118:860–864.

Seção IX

Farmacologia de sistemas especiais

- | | |
|---------------------|--|
| Capítulo 64. | Farmacologia ocular / 1773 |
| Capítulo 65. | Farmacologia dermatológica / 1803 |
| Capítulo 66. | Contracepção e farmacoterapia de distúrbios ginecológicos e obstétricos / 1833 |
| Capítulo 67. | Toxicologia ambiental: carcinógenos e metais pesados / 1853 |

REVISÃO DA ANATOMIA, FISIOLOGIA E BIOQUÍMICA OCULARES

O olho é um órgão sensorial especializado que se encontra relativamente isolado do acesso sistêmico pelas barreiras hematorretiniana, hematoaquosa e hematovítrea; como consequência, o olho exibe algumas propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas incomuns. Por causa do seu isolamento anatômico, o olho oferece um laboratório farmacológico órgão-específico ímpar para estudo do sistema nervoso autônomo e dos efeitos de doenças inflamatórias e infecciosas. Nenhum outro órgão do corpo é tão facilmente acessível ou visível à observação; entretanto, o olho também proporciona alguns desafios bem como algumas possibilidades singulares para aplicação de fármacos (Robinson, 1993).

Estruturas extraoculares

O olho é protegido pelas pálpebras e órbita, que forma uma cavidade óssea no crânio com várias fissuras e forâmens que permitem a passagem dos nervos, músculos e vasos (Figura 64-1). Na órbita, os tecidos conjuntivo (*i.e.*, cápsula de Tenon) e adiposo e seis músculos extraoculares sustentam e alinham os olhos para a visão. A região retrobulbar está situada logo atrás do olho (ou *bulbo ocular*). O conhecimento da anatomia da órbita e do bulbo ocular é importante para a aplicação periocular segura dos fármacos, inclusive injeções subconjuntivais, subtenonianas e retrobulbares.

As pálpebras desempenham várias funções. Em primeiro lugar, sua inervação sensorial densa e os cílios protegem o olho contra lesões mecânicas e químicas. Movimentos coordenados dos músculos orbicular do olho, levantador das pálpebras e de Müller (pestanejar) ajudam a distribuir as lágrimas sobre a córnea e a conjuntiva. Nos seres humanos, a frequência média dos pestanejos é de 15-20 min. A superfície externa das pálpebras é coberta por uma camada fina de pele; a superfície interna é revestida pela parte palpebral da conjuntiva, uma mucosa

vascularizada em continuidade com a conjuntiva bulbar. Na reflexão das conjuntivas palpebral e bulbar, há um espaço conhecido como fórnice, que se localiza em posições superior e inferior por trás das pálpebras superior e inferior, respectivamente. Em geral, os fármacos tópicos são aplicados no fórnice inferior, também conhecido como fundo-de-saco inferior.

O sistema lacrimal consiste em componentes glandulares secretores e ductais excretores (Figura 64-2). O sistema secretor é formado pela glândula lacrimal principal, que se localiza na região externa temporal da órbita, assim como pelas glândulas acessórias conhecidas como glândulas de Krause e Wolfring, localizadas na conjuntiva. A glândula lacrimal é inervada pelo sistema nervoso autônomo (Quadro 64-1 e Capítulo 8). A inervação parassimpática é importante do ponto de vista clínico, porque o paciente pode queixar-se de ressecamento ocular quando utiliza fármacos com efeitos colaterais anticolinérgicos, como os antidepressivos tricíclicos (Capítulo 15), anti-histamínicos (Capítulo 32) e fármacos empregados no tratamento da doença de Parkinson (Capítulo 22). As glândulas meibomianas estão localizadas logo atrás das pálpebras, secretoras de óleos que retardam a evaporação da película lacrimal. As anormalidades da função glandular (*p. ex.*, acne rosácea e meibomite) podem afetar significativamente a estabilidade da película lacrimal.

Do ponto de vista conceitual, as lágrimas constituem uma barreira de lubrificação trilaminar que cobre a conjuntiva e a córnea. A camada anterior é formada principalmente pelos lipídeos secretados pelas glândulas meibomianas. A camada aquosa intermediária produzida pela glândula lacrimal principal e pelas glândulas lacrimais acessórias constitui ~ 98% da película lacrimal. A camada posterior aderida ao epitélio córneo é formada por uma mistura de mucinas produzidas pelas células caliciformes da conjuntiva. As lágrimas também contêm nutrientes, enzimas e imunoglobulinas que sustentam e protegem a córnea.

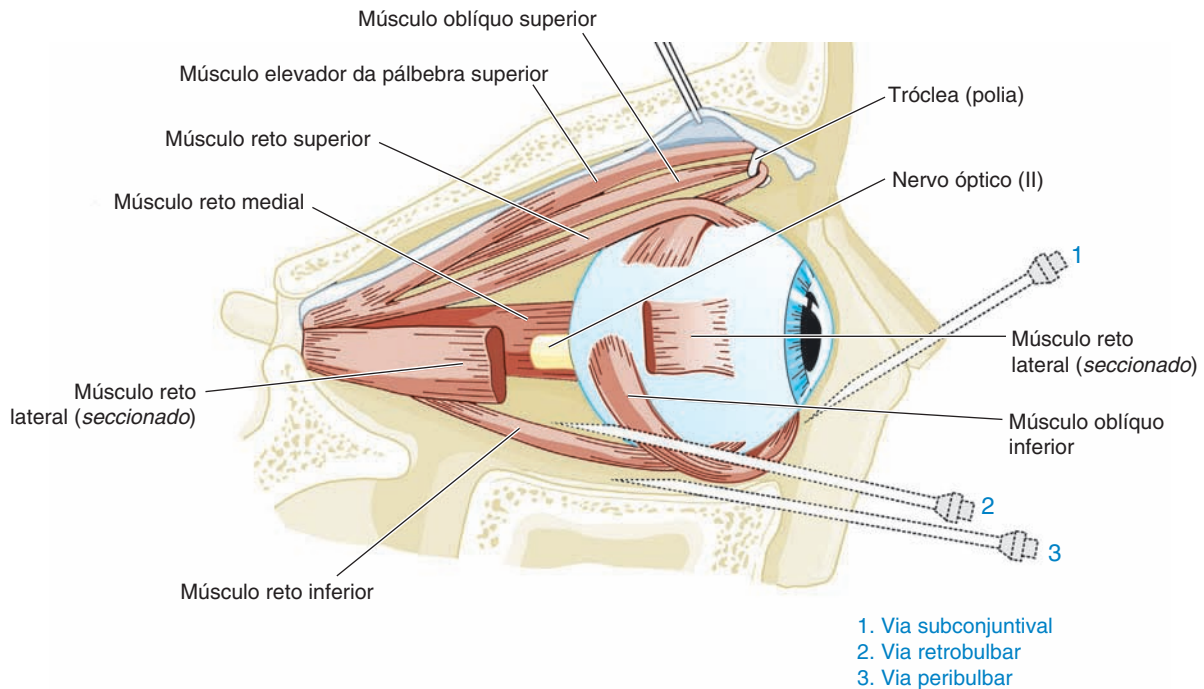


Figura 64-1 Anatomia do bulbo ocular em relação à órbita e às pálpebras. Diversas vias de administração de anestesia estão assinaladas pelos trajetos das agulhas azuis.

Estruturas oculares

O olho é dividido em segmentos anterior e posterior (Figura 64-3A). Entre as estruturas do segmento anterior, estão a córnea, o limbo, as câmaras anterior e posterior, a rede trabecular, o canal de Schlemm, a íris, o cristalino, a zônula e o corpo ciliar. O segmento posterior inclui o vítreo, a retina, a coroide, a esclerótica e o nervo óptico.

Segmento anterior

Córnea. A córnea é um tecido avascular transparente organizado em cinco camadas: epitélio, membrana de Bowman, estroma, membrana

de Descemet e endotélio (Figura 64-3B). A camada epitelial hidrofóbica constitui uma barreira importante a substâncias estranhas (incluindo fármacos) e é formada por cinco ou seis camadas de células. As células epiteliais basais repousam sobre a membrana basal, adjacente à membrana de Bowman, uma camada de fibras de colágeno. O estroma constitui aproximadamente 90% da espessura da córnea, forma uma camada hidrofílica e organiza-se singularmente em lamelas de colágeno sintetizado pelos ceratinócitos. A membrana de Descemet está situada sob o estroma e forma a membrana basal do endotélio da córnea. O endotélio está situado mais posteriormente e forma uma camada simples de células aderidas entre si por junções estreitas. Tais células mantêm a integridade da córnea por processos de transporte ativo e funcionam como uma barreira hidrofóbica.

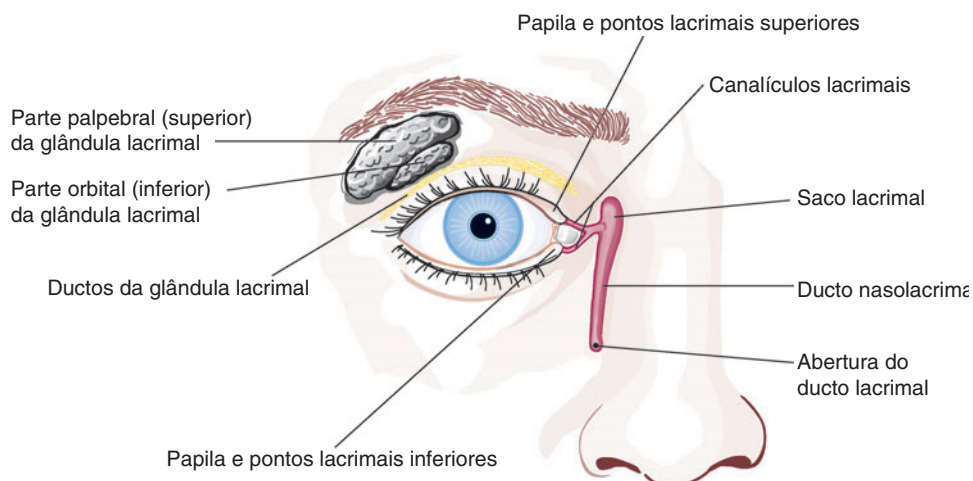


Figura 64-2 Anatomia do sistema lacrimal.

Quadro 64-1

Farmacologia autonômica dos olhos e de estruturas relacionadas

TECIDO	RECEPTORES ADRENÉRGICOS		RECEPTORES COLINÉRGICOS	
	SUBTIPO	RESPOSTA	SUBTIPO	RESPOSTA
Epitélio corneal	β_2	Desconhecida	M^a	Desconhecida
Endotélio corneal	β_2	Desconhecida	Indefinido	Desconhecida
Músculo radial da íris	α_1	Midríase		
Músculo esfíncteriano da íris			M_3	Miose
Redes trabeculares	β_2	Desconhecida		
Epitélio ciliar ^b	α_2/β_2	Produção aquosa		
Músculo ciliar	β_2	Relaxamento ^c	M_3	Acomodação
Glândula lacrimal	α_1	Secreção	M_2, M_3	Secreção
Epitélio pigmentar da retina	α_1/β_2	Transporte de H_2O /desconhecida		

^aEmbora acetilcolina e colina acetiltransferase sejam abundantes no epitélio corneal da maioria das espécies, a função de tal neurotransmissor nesse tecido é desconhecida. ^bO epitélio ciliar também é o alvo de inibidores da anidrase carbônica. A isoenzima II da anidrase carbônica está localizada tanto no epitélio ciliar pigmentado quanto no não pigmentado. ^cEmbora receptores β_2 -adrenérgicos atuem como mediadores de relaxamento do músculo liso do corpo ciliar, não há efeito clinicamente significativo sobre a acomodação.

Desse modo, a absorção dos fármacos pela córnea depende da penetração nas estruturas hidrofílico-hidrofóbicas trilaminares das diversas camadas anatômicas.

Na periferia da córnea e nas proximidades da esclerótica, há uma zona de transição (1-2 mm de largura) conhecida como limbo. As estruturas limbicas incluem o epitélio conjuntival, que contém as células tronco, a cápsula de Tenon, a episclerótica, o estroma corneoesclerótico, o canal de Schlemm e a rede trabecular (Figura 64-3B). Assim como as lágrimas, os vasos sanguíneos do limbo fornecem nutrientes e mecanismos de defesa imunológica importantes para a córnea. A câmara anterior abriga ~ 250 μ L de humor aquoso. O ângulo da câmara anterior periférica é formado pela córnea e pela raiz da íris. A rede trabecular e o canal de Schlemm estão situados pouco acima do ápice desse ângulo. A câmara posterior abriga ~ 50 μ L de humor aquoso e é definida pelos limites dos processos do corpo celular, pela superfície posterior da íris e pela superfície do cristalino.

Dinâmica do humor aquoso e regulação da pressão intraocular. O humor aquoso é secretado pelos processos do corpo ciliar e flui da câmara posterior, atravessa a pupila e chega à câmara anterior, de onde sai do olho principalmente pela rede trabecular e pelo canal de Schlemm. Depois deste canal, o humor aquoso drena para um plexo venoso episcleral e chega à circulação sistêmica. Tal via convencional é responsável por 80-95% da drenagem do humor aquoso, sendo o alvo principal dos agentes colinérgicos utilizados no tratamento do glaucoma. Outra via de drenagem é a uveoescleral (*i.e.*, o líquido flui pelos músculos ciliares e entra no espaço supracoroidal), o alvo dos prostanoídeos seletivos (ver Glaucoma e Capítulo 33).

O ângulo periférico da câmara anterior é uma estrutura anatômica importante porque define os dois tipos de glaucoma: *glaucoma de ângulo aberto*, seguramente o tipo mais comum nos EUA, e *glaucoma de ângulo fechado*. O tratamento clínico moderno do glaucoma de ângulo aberto tem como objetivo reduzir a produção e/ou aumentar a drenagem do humor aquoso. O tratamento preferido para o glaucoma de ângulo fechado é a iridectomia cirúrgica, por *laser* ou incisão, mas tratamento clínico temporário pode ser necessário para reduzir a elevação aguda da pressão intraocular (PIO) e promover a limpeza da córnea antes da operação. Redução prolongada

da pressão intraocular pode ser necessária, especialmente se a íris periférica tiver sido coberta permanentemente pela rede trabecular. Em olhos anatomicamente suscetíveis, fármacos anticolinérgicos, simpatomiméticos e anti-histamínicos podem causar dilatação parcial da pupila e alterar os vetores de força entre a íris e o cristalino. Nesse caso, o humor aquoso proveniente da câmara posterior fica impedido de passar pela pupila e de entrar na câmara anterior. A alteração da relação entre o cristalino e a íris aumenta a pressão da câmara posterior e faz com que a base da íris seja pressionada contra a parede do ângulo, portanto cobrindo a rede trabecular e fechando o ângulo de filtração com consequente aumento significativo da PIO. O resultado é conhecido como um ataque agudo de glaucoma de ângulo fechado com bloqueio pupilar. Infelizmente, indivíduos com ângulos suscetíveis em geral não estão informados sobre um ataque de glaucoma de ângulo fechado. Além disso, as advertências farmacológicas contidas nos rótulos nem sempre especificam o tipo de glaucoma para o qual esse risco raro existe. Assim, a preocupação não justificada tende a aumentar entre pacientes acometidos de glaucoma de ângulo aberto que não precisam estar receosos acerca da administração de tais fármacos.

Íris e pupila. A íris é a parte mais anterior do trato uveal, que também inclui o corpo ciliar e a coróide. A superfície anterior da íris é o estroma, uma estrutura que se organiza frouxamente e contém melanócitos, vasos sanguíneos, músculo liso, bem como nervos parassimpáticos e simpáticos. As diferenças de cor da íris refletem as variações individuais da quantidade de melanócitos localizados no estroma. A variação individual pode ser um aspecto importante para a distribuição dos fármacos oculares, tendo em vista sua ligação à melanina (ver Distribuição). A superfície posterior da íris é uma camada dupla de células epiteliais densamente pigmentadas. À frente do epitélio pigmentado, o músculo liso dilatador está orientado radialmente e é innervado pelo sistema nervoso simpático (Figura 64-4), que causa midríase (dilatação). Na margem pupilar, o músculo liso esfíncterico está organizado em uma faixa circular com innervação parassimpática, que causa miose (constrição) quando estimulada. A utilização dos fármacos para dilatar as pupilas normais (*i.e.*, com finalidades clínicas, como examinar o fundo do olho) e avaliar a resposta farmacológica da pupila (*p. ex.*, pupilas desiguais ou anisocoria detectada na síndrome de Horner ou na pupila

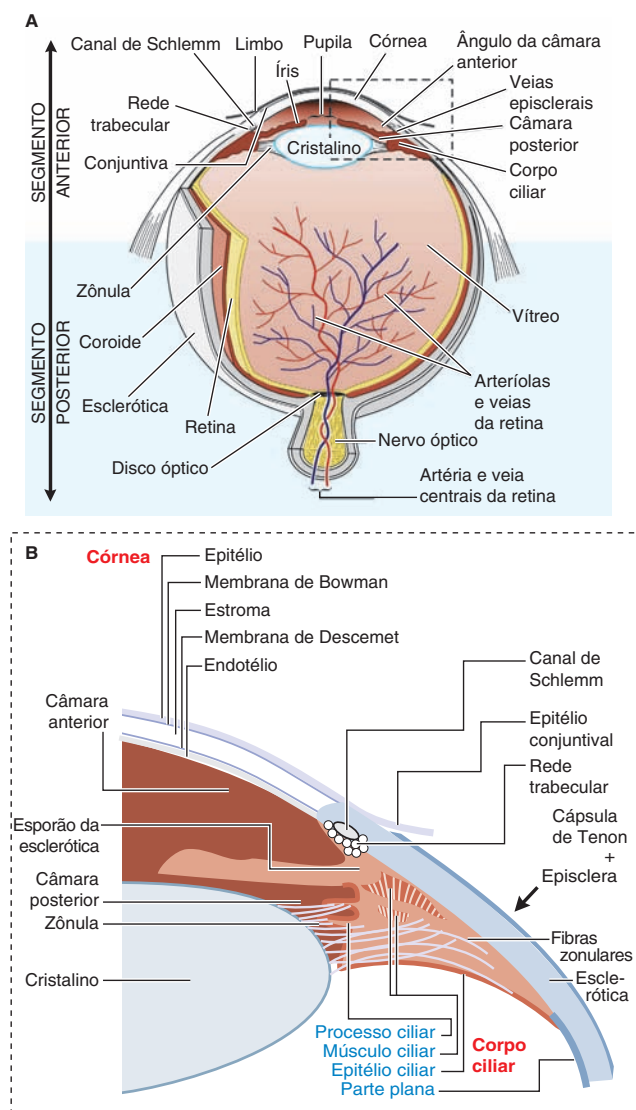


Figura 63-3 A. Anatomia do olho. B. Ampliação do segmento anterior, revelando a córnea, as estruturas angulares, o cristalino e o corpo ciliar. (Adaptada com permissão de Riordan-Eva, P. Anatomy and embryology of the eye. Em Vaughan & Asbury's General Ophthalmology, 17th ed. (Riordan-Eva, P. Whitaker JP, eds.) McGraw-Hill, New York, 2008. Copyright © 2008 by McGraw-Hill Companies, Inc. Todos os direitos reservados.

de Adie) está resumida no Quadro 64-2. A Figura 64-5 fornece um fluxograma para avaliação diagnóstica de anisocoria.

Corpo ciliar. Desempenha duas funções específicas no olho:

- secreção de humor aquoso pela camada epitelial dupla
- acomodação do músculo ciliar

A parte anterior do corpo ciliar, conhecida como parte pregueada, é formada por 70-80 processos ciliares com dobras intrincadas. A região posterior é a parte plana. O músculo ciliar está organizado em camadas longitudinal externa, radial intermediária e circular interna. A contração coordenada dessa musculatura lisa, estimulada pelo sistema nervoso parassimpático, faz com que a zônula que suspende o cristalino relaxe, permitindo que fique mais convexo e desvie ligeiramente para a frente. Tal processo é conhecido como *acomodação*, permite a focalização dos objetos próximos e pode

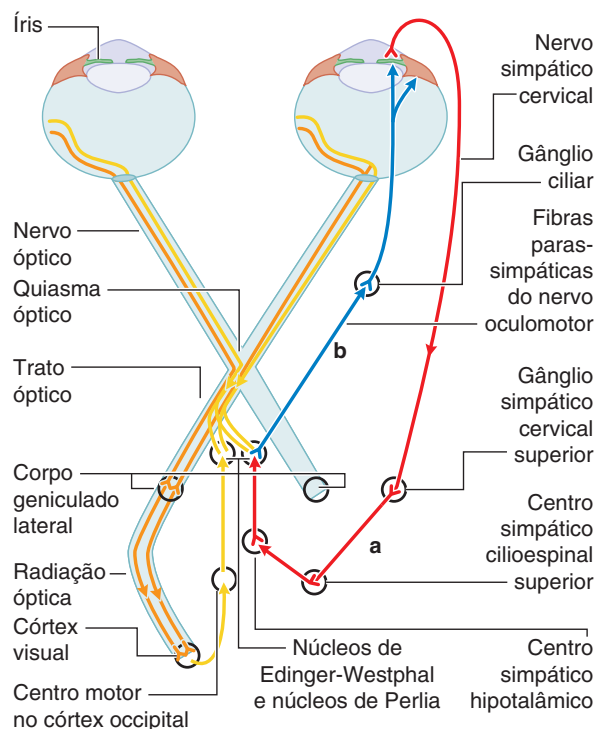


Figura 64-4 Inervação autonômica do olho pelos sistemas nervosos simpático (a) e parassimpático (b). (Adaptada, com permissão, de Wybar KC, Kerr-Muir M. Bailliere's Concise Medical Textbooks, *Ophthalmology*, 3rd ed. Bailliere Tindall, New York, 1984. Copyright © Elsevier.)

ser bloqueado farmacologicamente pelos antagonistas colinérgicos muscarínicos por um processo denominado *cicloplegia*. A contração do músculo ciliar também traciona o esporão da esclera e, desse modo, amplia os espaços dentro da rede trabecular. Este último efeito explica pelo menos parte do efeito de redução da PIO pelas ações direta e indireta dos fármacos parassimpaticomiméticos.

Cristalino. Consiste em uma estrutura biconvexa transparente, suspensa pelas zônulas, fibras especializadas originadas do corpo ciliar. Mede ~ 10 mm de diâmetro e é envolvido por uma cápsula. A maior parte do cristalino é formada por fibras derivadas das células proliferativas do cristalino que se localizam sob a parte anterior da cápsula. Essas fibras são produzidas continuamente ao longo de toda a vida. O envelhecimento e determinados fármacos, como corticosteroides, e algumas doenças, como diabetes melito, causam opacificação do cristalino, conhecida como *catarata*.

Segmento posterior. Tendo em vista as barreiras anatômicas e vasculares impostas aos acessos local e sistêmico, a aplicação de fármacos no polo posterior do olho é particularmente difícil.

Esclerótica. É o revestimento mais externo do olho e cobre a parte posterior do bulbo ocular. A superfície externa da concha esclerótica é recoberta por uma camada vascular episcleral, pela cápsula de Tenon e pela conjuntiva. Os tendões dos seis músculos extraoculares têm suas inserções em fibras de colágeno da esclerótica superficial. Vários vasos sanguíneos perfuram a esclerótica por meio de seus emissários tanto para irrigar quanto para drenar a coróide, o corpo ciliar, o nervo óptico e a íris.

Quadro 64-2

Efeitos de agentes farmacológicos sobre a pupila

EVENTO CLÍNICO	DROGA	RESPOSTA PUPILAR
Normal	Fármacos simpaticomiméticos	Dilatação (midríase)
Normal	Fármacos parassimpaticomiméticos	Constrição (miose)
Síndrome de Horner	Cocaína a 4-10%	Sem dilatação
Horner pré-ganglionar	Hidroxianfetamina a 1%	Dilatação
Horner pós-ganglionar	Hidroxianfetamina a 1%	Sem dilatação
Pupila de Adie	Pilocarpina a 0,05-0,1% ^a	Constrição
Normal	Opioides (orais ou intravenosos)	Pupilas minúsculas

Fármacos oftálmicos aplicados por via tópica a menos que prescritos por outra via. ^aEssa porcentagem de pilocarpina não está comercialmente disponível e em geral é preparada pelo médico que administra o teste ou por um farmacêutico. Esse teste também requer que nenhuma manipulação prévia da córnea (*i.e.*, tonometria para determinação da pressão intraocular ou teste de sensação da córnea) seja realizada para que a integridade normal da barreira corneal esteja intacta. Pupilas normais não responderão a essa diluição fraca de pilocarpina; entretanto, uma pupila de Adie manifesta-se como supersensibilidade à desnervação e responde, por conseguinte, farmacodinamicamente a essa diluição do agente colinérgico.

Dentro da concha escleral, a coroide vascularizada nutre a camada externa da retina por um sistema capilar situado na coriocalilar. Entre a retina externa e a coriocalilar, está situada a membrana de Bruch e o epitélio pigmentar da retina, cujas junções estreitas constituem uma barreira externa entre a retina e a coroide. O epitélio pigmentar da retina desempenha muitas funções, inclusive no metabolismo da vitamina A, na fagocitose dos segmentos externos dos bastonetes e em diversos processos de transporte.

Retina. Constitui uma estrutura fina e transparente formada por neurônios altamente organizados, células gliais e vasos sanguíneos. Entre todas as estruturas intraoculares, a retina neurosensorial tem sido estudada mais detalhadamente. A organização singular e a bioquímica dos fotorreceptores possibilitaram um sistema excelente para a investigação dos mecanismos de transdução dos sinais. A riqueza de informações sobre a rodopsina tornou esta substância um excelente modelo para a transdução de sinais acoplados às proteínas

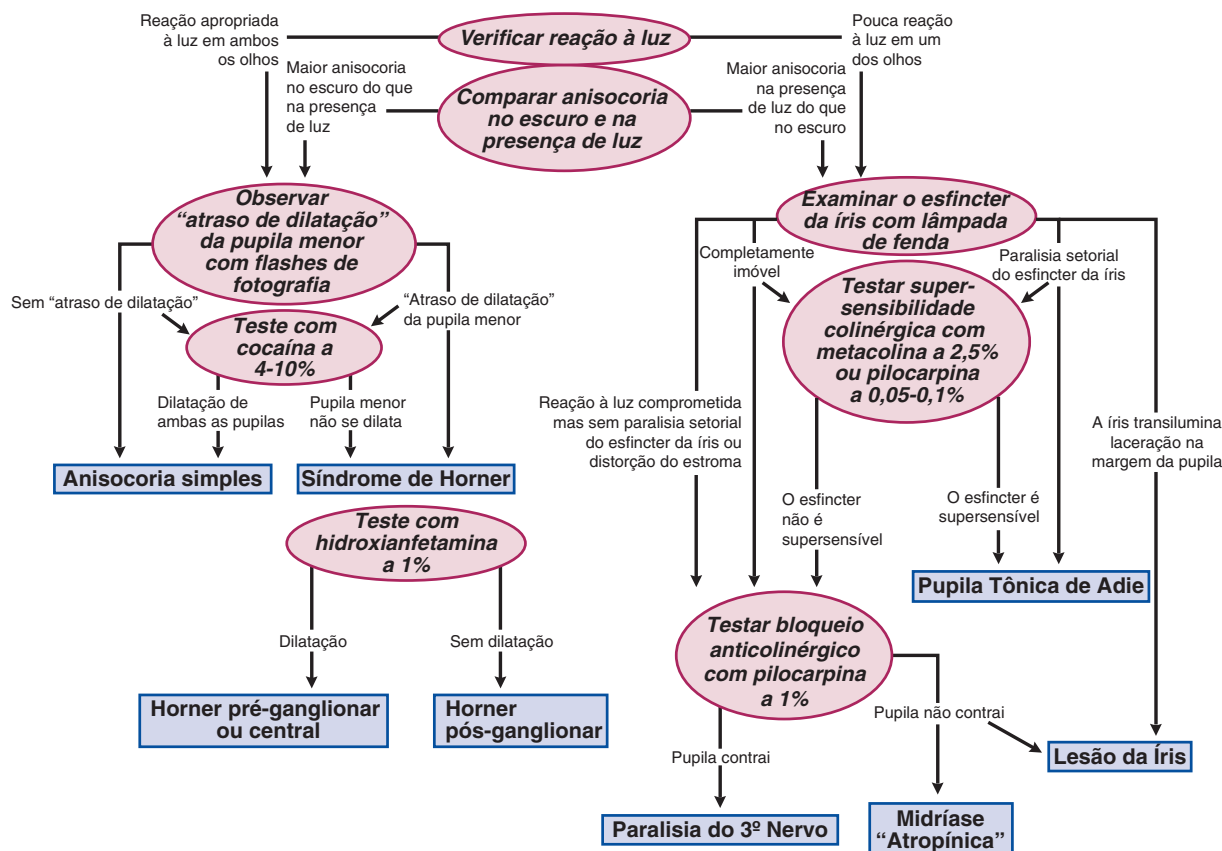


Figura 64-5 Fluxograma para avaliação de anisocoria.

G. Esse conhecimento detalhado é promissor ao tratamento orientado de algumas doenças hereditárias da retina.

Vítreo. Cerca de 80% do volume ocular são representados pelo vítreo, um meio límpido contendo colágeno tipo II, ácido hialurônico, proteoglicanos e várias macromoléculas como glicose, ácido ascórbico, aminoácidos e alguns sais inorgânicos. Certos estudos sugeriram que o glutamato do vítreo possa ter alguma relação com o glaucoma. As células ganglionares parecem morrer nos pacientes com glaucoma por um processo de apoptose (Quigley e cols., 1995; Wax e cols., 1998) e estudos mostraram que o glutamato induz apoptose via excitotoxicidade mediada pelos receptores NMDA (Sucher e cols., 1997). Níveis elevados de glutamato foram detectados em modelos experimentais em animais (Dreyer e cols., 1996; Yoles e Schwartz, 1998) e nos seres humanos com glaucoma (Dreyer e cols., 1996), embora isso tenha sido questionado (Levkovitch-Verbin e cols., 2002). Hoje, pesquisadores estudam clinicamente a memantina, um antagonista não competitivo dos receptores NMDA, como possível agente terapêutico para o glaucoma (Vorwerk e cols., 1996; Seki e Lipton, 2008; Ju e cols., 2008).

Nervo óptico. É um nervo mielinizado que conduz os estímulos da retina ao sistema nervoso central (SNC), sendo formado por:

- uma parte intraocular, visível como o disco óptico na retina;
- uma parte intraorbitária;
- uma parte intracanalicular;
- um segmento intracraniano.

O nervo óptico está envolvido pelas meninges que se encontram em continuidade com o cérebro. Hoje, o tratamento farmacológico de neuropatias ópticas em geral se baseia no controle da doença subjacente. Por exemplo, neuropatia óptica isquêmica não arterítica pode ser tratada com glicocorticoides intravítreos (Kaderli e cols., 2007) e neurite óptica pode ser tratada mais apropriadamente com glicocorticoides intravenosos (Atkins e cols., 2007;

Beck e Gal, 2008; Volpe, 2008). Infelizmente, essas diretrizes não se tornaram ainda rotina na prática clínica (Biousse e cols., 2009). A neuropatia óptica galucomatosa é clinicamente controlada por redução da PIO.

FARMACOCINÉTICA E TOXICOLOGIA DE AGENTES TERAPÊUTICOS OCULARES

Técnicas de aplicação de fármacos

O Quadro 64-3 descreve as propriedades das várias vias de administração ocular. Alguns sistemas de liberação foram desenvolvidos para tratar as doenças oculares. A maioria dos fármacos oftálmicos é aplicada em soluções, mas as preparações em suspensão facilitam a aplicação dos compostos pouco solúveis.

Várias preparações prolongam o tempo durante o qual o fármaco permanece na superfície do olho, o que inclui géis, pomadas, insertos sólidos, lentes de contato macias e escudos de colágeno. *O prolongamento do tempo de permanência no fundo-de-saco facilita a absorção dos fármacos.* Os géis oftálmicos (p. ex., gel de pilocarpina a 4%) liberam os fármacos por difusão depois da erosão dos polímeros solúveis. Os polímeros utilizados são ésteres de celulose, álcool polivinílico, carbopol, poliacrilamida, éter polimetilvinílico-anidrido maleico, poloxâmero 407 e ácido plurônico. Em geral, as pomadas contêm óleo mineral e uma base de vaselina, sendo úteis à aplicação de antibióticos, agentes cicloplégicos ou mióticos. Os insertos sólidos, como o implante

Quadro 64-3

Algumas características de vias oculares de administração de fármacos

VIA DE ADMINISTRAÇÃO	PADRÃO DE ABSORÇÃO	UTILIDADE ESPECIAL	LIMITAÇÕES E PRECAUÇÕES
Tópica	Imediata, dependendo da formulação	Conveniente, econômica e relativamente segura	Adesão do paciente, toxicidade corneal e conjuntival, toxicidade da mucosa nasal, efeitos colaterais sistêmicos decorrentes de absorção nasolacrimal
Subconjuntival, subtenoniana e por injeções retrobulbares	Imediata ou contínua, dependendo da formulação	Infecções do segmento anterior, uveíte posterior, edema macular cistoide	Toxicidade local, lesão tecidual, perfuração do globo ocular, traumatismo do nervo óptico, oclusão da artéria e/ou veia central da retina, toxicidade medicamentosa direta sobre a retina com perfuração inadvertida do globo ocular, traumatismo de músculo ocular, efeito medicamentoso prolongado
Injeções intraoculares (intracâmara)	Imediata	Cirurgia, infecções do segmento anterior	Toxicidade corneal, toxicidade intraocular, duração de ação relativamente curta
Injeção ou dispositivo intravítreos	Falha na absorção, efeito local imediato, possível efeito contínuo	Endoftalmite, retinite, degeneração da mácula relacionada com a idade	Toxicidade sobre a retina

Ver no texto uma discussão individual mais completa das vias.

intravítreo de ganciclovir, possibilitam uma cinética de liberação de *ordem zero* por difusão estável, por meio da qual o fármaco é liberado a uma taxa mais constante durante um período definido em vez da liberação rápida. Esse implante cirúrgico tem sido utilizado para liberar fármacos anticitomegalovírus (CMV) nas proximidades da retina infectada (Marx e cols., 1996). O objetivo é liberar uma dose constante do fármaco ao longo de vários meses, com picos reduzidos de liberação (Kunou e cols., 2000) independente da colaboração do paciente.

Farmacocinética

A teoria farmacocinética clássica, com base nos estudos dos fármacos administrados por via sistêmica (ver Capítulo 2), não se aplica inteiramente aos agentes oftálmicos (Kaur e Kanwar, 2002). Embora princípios semelhantes de absorção, distribuição, metabolismo e excreção determinem o destino final dos fármacos no olho, as vias alternativas de administração dos fármacos (além das vias oral e intravenosa) introduzem outras variáveis na análise compartimentar (Quadro 64-3 e Figura 64-6). A maioria dos fármacos de uso oftálmico é preparada para aplicação tópica. Os fármacos também podem ser injetados por vias subconjuntival, subtenoniana e retrobulbar (Figura 64-1 e Quadro 64-3).

Por exemplo, agentes anestésicos são administrados comumente por injeção para procedimentos cirúrgicos, e antibióticos e glicocorticoides também podem ser injetados para ampliar sua liberação local aos tecidos. O antimetabólito 5-fluorouracila e a mitomicina C (um agente alquilante do DNA) podem ser preparados extemporaneamente para administração subconjuntival com o objetivo de retardar a proliferação de fibroblastos relacionados com a retração fibrótica após cirurgia de glaucoma. A mitomicina C também pode ser aplicada na córnea para evitar retrações fibróticas após cirurgias da córnea. Injeções intraoculares (*i.e.*, intravítreas) de antibióticos são consideradas nos casos de endoftalmite, uma infecção intraocular grave. As sensibilidades dos microrganismos ao antibiótico e o limiar de toxicidade da retina podem ser praticamente idênticos para alguns antibióticos; por essa razão, a dose do antibiótico injetado por via intravítrea deve ser cuidadosamente titulada. Os insertos intraoculares são utilizados para tratar infecções virais intraoculares. O implante de ganciclovir é indicado para o tratamento da retinite causada por CMV em pacientes com a síndrome de imunodeficiência adquirida (Aids).

Diferente do que ocorre em estudos de farmacocinética clínica dos fármacos sistêmicos, nos quais é relativamente fácil obter dados a partir das amostras de sangue, há um risco significativo com a obtenção de amostras de tecidos e líquidos do olho humano. Por essa razão, os modelos animais (geralmente coelhos) são estudados para se obter dados farmacocinéticos relativos aos fármacos oftálmicos.

Absorção. Depois da instilação tópica de um fármaco, a taxa e a amplitude da absorção são determinadas pelo intervalo durante o qual ele permanece no fundo-de-saco e na película lacrimal pré-corneal, pela eliminação por drenagem nasolacrimal, pela ligação do fármaco a proteínas das lágrimas, pelo metabolismo das proteínas teciduais e lacrimais e pela difusão através da córnea e da

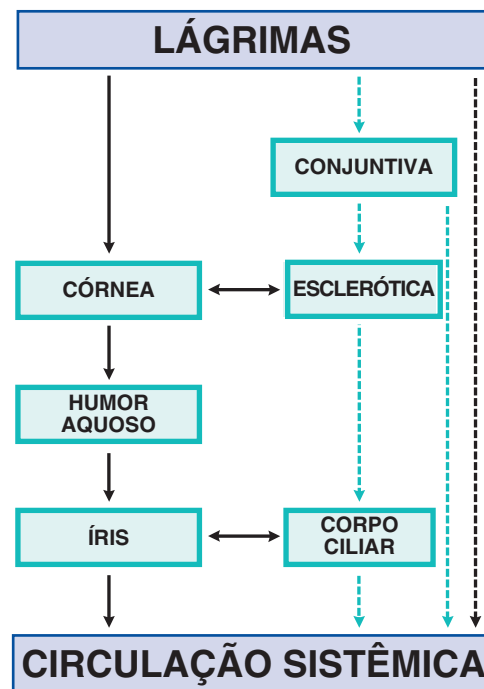


Figura 64-6 Vias de absorção possíveis de um fármaco oftálmico após aplicação tópica ao olho. As setas em negrito representam a via corneal; as setas azuis tracejadas representam a via conjuntival/escleral; as setas em negrito tracejadas representam a via de absorção nasolacrimal. (Adaptada com permissão de Chien e cols., 1990. Copyright © Taylor & Francis Group, <http://www.informaworld.com>.)

conjuntiva (Lee, 1993). O tempo de permanência de um fármaco pode ser prolongado por alterações em sua formulação. Além disso, tal tempo de permanência pode ser ampliado por bloqueio da saída das lágrimas do olho por meio do fechamento dos ductos de drenagem lacrimal com tampões flexíveis de silicone (puntiformes) ou cautério. A drenagem nasolacrimal contribui para a absorção sistêmica dos fármacos oftálmicos aplicados topicamente. A absorção pela mucosa nasal impede o metabolismo hepático de primeira passagem e, desse modo, efeitos colaterais sistêmicos significativos podem ser causados pelos fármacos tópicos, especialmente quando utilizados por períodos longos. A Figura 64-6 ilustra esquematicamente as possíveis vias de absorção de um fármaco oftálmico após aplicação tópica no olho.

As absorções transcorneal e transconjuntival/transescleral são as vias preferidas para produzir efeitos farmacológicos oculares localizados. O intervalo ideal entre a instilação do fármaco e seu aparecimento no humor aquoso é definido como *tempo de demora*. O gradiente de concentração do fármaco entre a película lacrimal e os epitélios da córnea e da conjuntiva geram a força motriz necessária à difusão passiva através desses tecidos. Outros fatores que afetam a capacidade de difusão de um fármaco são o tamanho, a estrutura química e a configuração estérica da molécula. A penetração transcorneal de um fármaco é conceituada como um processo de solubilidade diferencial; a córnea pode ser entendida como uma estrutura trilaminar formada por “gordura-água-gordura”, que corresponde às camadas epitelial, estromal e endotelial. O epitélio e o endotélio constituem barreiras às substâncias hidrofílicas; o estroma forma uma barreira para os compostos hidrofóbicos. Por essa razão, os fármacos com propriedades hidrofílicas e lipofílicas seriam mais apropriados para absorção transcorneal.

A penetração do fármaco no olho mantém uma relação praticamente linear com a sua concentração na película lacrimal. Alguns estados patológicos como defeitos do epitélio corneal e úlceras de córnea podem alterar a penetração dos fármacos. Em geral, a absorção do fármaco é ampliada quando uma barreira anatômica está comprometida ou é eliminada. Experimentalmente, os fármacos podem ser avaliados quanto à sua utilidade clínica potencial por meio do estudo dos seus coeficientes de permeabilidade corneal. Combinados com o coeficiente de partição em octanol/água (para os agentes lipofílicos) ou o coeficiente de distribuição (para os agentes ionizáveis) do fármaco, esses dados farmacocinéticos geram uma correlação parabólica que é um parâmetro útil à previsão da absorção ocular. Evidentemente, tais estudos *in vitro* não levam em consideração os outros fatores que afetam a absorção corneal, tais como integridade do epitélio, frequência dos pestanejos, diluição pelo fluxo lacrimal, drenagem nasolacrimal, ligação do fármaco às proteínas e aos tecidos, além de absorção transconjuntival; por essa razão, os referidos estudos têm limitações na previsão da absorção dos fármacos oculares *in vivo*.

Distribuição. Os fármacos administrados topicamente podem ser distribuídos sistemicamente por meio da absorção pela mucosa nasal e possivelmente pela distribuição ocular local depois das absorções transcorneal/transconjuntival. Após a absorção transcorneal, o humor aquoso acumula o fármaco, em seguida distribuído para as estruturas intraoculares e possivelmente para a circulação sistêmica via rede trabecular (Figura 64-3B). A ligação de alguns fármacos à melanina é um fator importante em alguns compartimentos oculares. Por exemplo, o efeito midriático dos agonistas dos receptores α -adrenérgicos tem início mais lento nos voluntários humanos com íris densamente pigmentada em comparação com os indivíduos com íris ligeiramente pigmentada. Nos coelhos, a atropina marcada radioativamente liga-se em porcentagens significativas aos grânulos de melanina das íris dos animais não albinos. Essa observação correlaciona-se com o fato de que o efeito midriático da atropina é mais duradouro em coelhos não albinos do que em coelhos albinos e sugere que a ligação do fármaco à melanina constitui um reservatório potencial para sua liberação prolongada. Outro aspecto clinicamente importante da ligação fármaco-melanina envolve o epitélio pigmentar da retina. Nesse epitélio, a acumulação da cloroquina (ver Capítulo 49) causa uma lesão tóxica retiniana conhecida como maculopatia em “olho-de-touro”, que está associada à redução da acuidade visual.

Metabolismo. A biotransformação enzimática dos fármacos oculares pode ser significativa, tendo em vista que no olho há várias enzimas, como esterases, oxidorreduções, enzimas lisossômicas, peptidases, glicuronídeo e sulfatotransferases, enzimas de conjugação da glutatona, catecol-*O*-metiltransferase, monoaminoxidase e 11- β -hidroxiesteroide desidrogenases. As esterases suscitam interesse especial em vista do desenvolvimento de pró-drogas que aumentam a permeabilidade da córnea; por exemplo, o cloridrato de dipivefrina é um pró-fármaco da epinefrina, enquanto o latanoprost é um pró-fármaco da prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$); ambos os fármacos são utilizados no tratamento do glaucoma. Os fármacos oculares aplicados topicamente são eliminados pelo fígado ou pelos rins depois da absorção sistêmica, mas a transformação enzimática dos fármacos administrados por via sistêmica também é importante em oftalmologia.

Toxicologia. Todos os fármacos oftálmicos podem ser absorvidos para a circulação sistêmica (Figura 64-6) e, deste modo, causar efeitos colaterais sistêmicos. A maioria dos fármacos oftálmicos é

aplicada topicamente no olho, e os efeitos tóxicos locais potenciais são atribuídos às reações de hipersensibilidade ou aos efeitos tóxicos diretos na córnea, conjuntiva, pele periocular e mucosa nasal. Os colírios e as soluções para lentes de contato comumente contêm preservativos como cloreto de benzalcônio, clorobutanol, agentes quelantes e timerosal, acrescentados por sua eficácia antimicrobiana. Em especial, o cloreto de benzalcônio pode causar ceratopatia puntiforme ou ceratopatia ulcerativa tóxica (Grant e Schuman, 1993). Hoje, o timerosal raramente é utilizado em virtude da alta incidência das reações de hipersensibilidade.

APLICAÇÕES DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS DE FÁRMACOS EM OFTALMOLOGIA

Quimioterapia de doenças oculares microbianas

Agentes antibacterianos

Considerações gerais. Existem diversos antibióticos formulados para aplicação ocular tópica (Quadro 64-4). A farmacologia, as estruturas e a cinética de cada um desses fármacos são analisadas detalhadamente na Seção VI. A escolha acertada do antibiótico e da via de administração depende dos sintomas e do exame clínico do paciente, bem como dos resultados das culturas e dos testes de sensibilidade. Os antibióticos formulados especificamente também podem ser preparados extemporaneamente por farmacêuticos qualificados e utilizados para tratar infecções oculares graves como infiltrados ou úlceras da córnea e endoftalmite.

Usos terapêuticos. Doenças infecciosas da pele, das pálpebras, da conjuntiva e do sistema excretor lacrimal são encontradas frequentemente na prática clínica. As infecções da pele periocular são divididas em celulites pré-septal e pós-septal ou orbitária. Conforme o contexto clínico (*i.e.*, história de traumatismo, sinusite, idade do paciente e imunossupressão relativa), os antibióticos podem ser administrados por via oral ou parenteral. O espectro microbiológico da celulite orbitária está sendo modificado; por exemplo, houve um declínio nítido do *Haemophilus influenzae* depois da introdução da vacina específica para este microrganismo em 1985 (Ambati e cols., 2000).

A *dacrioadenite*, uma infecção da glândula lacrimal, é mais comum em crianças e em adultos jovens. A infecção pode ser bacteriana (geralmente *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp.) ou viral (observada mais comumente na caxumba, na mononucleose infecciosa, na *influenza* e no herpes-zóster). Quando há suspeita de infecção bacteriana, os antibióticos sistêmicos geralmente são indicados.

A *dacriocistite* é uma infecção do saco lacrimal. Nos lactentes e nas crianças em geral, a doença costuma ser unilateral e secundária à obstrução de um ducto nasolacrimal. Nos adultos, a dacriocistite e as infecções canaliculares podem ser causadas por *S. aureus*, *Streptococcus* spp. difteroides, *Candida* spp. e *Actinomyces*

Quadro 64-4

Agentes antibacterianos tópicos comercialmente disponíveis para uso oftálmico

NOME GENÉRICO	FORMULAÇÃO ^a	TOXICIDADE	INDICAÇÕES PARA USO
Azitromicina	Solução a 1%	H	Conjuntivite
Bacitracina	Pomada com 500 unidades/g	H	Conjuntivite, blefarite, ceratite, ceratoconjuntivite, úlceras da córnea, blefarconjuntivite, meibomianite, dacriocistite
Besifloxacino	Suspensão a 0,6%		Conjuntivite
Cloranfenicol	Pomada a 1%	H, DS	Conjuntivite, ceratite
Cloridrato de ciprofloxacino	Solução a 0,3%; pomada a 0,3%	H, DCRF	Conjuntivite, ceratite, ceratoconjuntivite, úlceras da córnea, blefarite, blefarconjuntivite, meibomianite, dacriocistite
Eritromicina	Pomada a 0,5%	H	Infecções oculares superficiais envolvendo a conjuntiva ou a córnea; profilaxia de oftalmia neonatal
Gatifloxacino	Solução a 0,3%	H	Conjuntivite
Sulfato de gentamicina	Solução a 0,3%; pomada a 0,3%	H	Conjuntivite, blefarite, ceratite, ceratoconjuntivite, úlceras da córnea, blefarconjuntivite, meibomianite, dacriocistite
Levofloxacino	Solução a 0,5%	H	Conjuntivite
Levofloxacino	Solução a 1,5%	H	Úlceras da córnea
Moxifloxacino	Solução a 0,5%	H	Conjuntivite
Ofloxacino	Solução a 0,3%	H	Conjuntivite, úlceras da córnea
Sulfacetamida sódica	Solução a 1%, a 10%, a 15% e a 30%; pomada a 10%	H, DS	Conjuntivite, outras infecções oculares superficiais
Combinações de polimixina B ^b	Várias soluções e pomadas		Conjuntivite, blefarite, ceratite
Sulfato de tobramicina ^c	Solução a 0,3%; pomada a 0,3%	H	Infecções externas do olho e de seus anexos

^aPara obter informações específicas sobre posologia, formulação e nomes comerciais, consulte *Physicians' Desk Reference for Ophthalmic Medicines*, que tem publicação anual. ^bA polimixina B é formulada para administração no olho em combinação com bacitracina, neomicina, gramicidina, oxitetraclina ou trimetoprima. Ver Capítulos 52 e 55 para discussão mais detalhada sobre os agentes antibacterianos. ^cA tobramicina é formulada para administração no olho em combinação com dexametasona, ou etabonato de loteprednol. H, hipersensibilidade; DS, discrasia sanguínea; DCRF, depósitos corneais relacionados a fármacos.

israelii. Qualquer secreção proveniente do saco lacrimal deve ser enviada para bacterioscopia e culturas. Em geral, os antibióticos sistêmicos são indicados.

Os processos infecciosos das pálpebras são *hordéolo* e *blefarite*. O hordéolo, ou terçol, é uma infecção das glândulas meibomianas, de Zeis ou de Moll situadas nas margens palpebrais. O agente etiológico bacteriano típico é o *S. aureus* e o tratamento habitual consiste em compressas mornas e antibióticos tópicos nas formulações de gel, gotas ou pomada. A blefarite é um processo inflamatório bilateral comum das pálpebras que se caracteriza por irritação e ardência e também está associado em geral ao *Staphylococcus* sp. As medidas de higiene local constituem a base do tratamento; antibióticos tópicos são utilizados comumente, em geral na forma de gel, gotas ou pomada, principalmente quando a doença é acompanhada de conjuntivite e ceratite. Tetraciclina, doxiciclina, minociclina e eritromicina por via sistêmica são eficazes para reduzir a inflamação palpebral grave, mas devem ser utilizadas por semanas a meses.

Conjuntivite é um processo inflamatório da conjuntiva, cuja apresentação varia de hiperemia suave até secreção purulenta profusa. As causas mais comuns da conjuntivite são vírus, alergias, irritantes ambientais, lentes de contato e compostos químicos. Entre as causas menos comuns, incluem-se outros patógenos infecciosos, reações mediadas imunologicamente, doenças sistêmicas associadas e tumores da conjuntiva ou da pálpebra.

Os agentes infecciosos relatados mais comumente são adenovírus e herpes vírus simples, seguidos por outros agentes virais (p. ex., enterovírus, vírus Cocksackie, vírus do sarampo, vírus da varicela-zoster, vírus da varicela-variola) e bacterianos (p. ex., *Neisseria* spp., *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus* spp., *S. aureus*, *Moraxella lacunata* e *Chlamydia* spp.). *Rickettsia*, fungos e parasitos, tanto na forma de cistos quanto de trofozoítos, são causas raras de conjuntivite. O tratamento eficaz depende da seleção de um

antibiótico apropriado para os patógenos bacterianos sob suspeita. A menos que haja suspeita de um agente etiológico incomum, a conjuntivite bacteriana é tratada empiricamente com um antibiótico tópico de largo espectro sem necessidade de se realizar cultura.

A *ceratite*, ou inflamação da córnea, pode afetar qualquer parte da córnea (p. ex., epitélio, subepitélio, estroma e endotélio) e apresenta etiologias infecciosas e não infecciosas. Vários agentes microbianos foram identificados como causadores da ceratite infecciosa, tais como bactérias, vírus, fungos, espiroquetas e cistos, bem como trofozoítos. Em geral, as infecções graves com perda de tecidos (úlceras da córnea) são tratadas com medidas mais agressivas do que as infecções sem perda tecidual (infiltrados da córnea).

As infecções brandas, pequenas e mais periféricas geralmente não são avaliadas por cultura, e os olhos são tratados com antibióticos tópicos de amplo espectro. Nas infecções mais graves, centrais ou mais extensas, é necessário fazer raspagem da córnea para preparação de esfregaços, culturas e testes de sensibilidade, devendo o paciente começar a aplicar antibióticos tópicos de hora em hora ao longo de 24 h. Os objetivos desse tratamento intensivo são erradicar a infecção e reduzir a quantidade de fibrose corneal, bem como as chances de ocorrer perfuração da córnea com perda visual grave ou cegueira. A escolha do fármaco inicial e a posologia são ajustadas de acordo com a resposta clínica assim como os resultados das culturas e dos testes de sensibilidade.

Endoftalmite é um processo inflamatório, e em geral infeccioso, potencialmente devastador e grave, envolvendo os tecidos intraoculares. Quando o processo inflamatório afeta todo o bulbo ocular, é conhecido como *panoftalmite*. A endoftalmite é em geral causada por bactérias ou fungos, ou raramente por espiroquetas. Os casos típicos ocorrem no pós-operatório imediato (p. ex., subsequentemente a cirurgias de catarata, glaucoma, córnea ou retina), após traumatismo ou por implantação endógena em um paciente imunossuprimido ou em usuários de drogas intravenosas. A endoftalmite pós-operatória aguda requer punção imediata do vítreo para obter material destinado a esfregaços e culturas, bem como injeção de antibióticos intravítreos selecionados empiricamente.

A vitrectomia imediata (*i.e.*, remoção cirúrgica especializada do vítreo) é benéfica aos pacientes que conseguem perceber apenas luzes (*Endophthalmitis Vitrectomy Study Group*, 1995). A vitrectomia também pode ser benéfica para outras causas de endoftalmite (p. ex., relacionada com bolhas associadas a glaucoma, pós-traumática ou endógena) (Schiedler e cols., 2004). Nos casos de disseminação endógena, os antibióticos parenterais são úteis para erradicar o foco infeccioso, mas a eficácia dos antibióticos sistêmicos nos casos traumáticos não está bem demonstrada.

Agentes antivirais

Considerações gerais. Os vários agentes antivirais utilizados atualmente em oftalmologia estão resumidos no Quadro 64-5 (ver detalhes adicionais sobre esses fármacos no Capítulo 58).

Usos terapêuticos. As principais indicações dos agentes antivirais em oftalmologia são a ceratite viral, herpes-zoster oftálmico (Liesegang, 1999; Chern e Margolis, 1998) e retinite. Hoje, não existem antivirais para o tratamento da conjuntivite viral causada por adenovírus, que geralmente tem evolução autolimitada e habitualmente é tratada com medidas sintomáticas para aliviar a irritação.

Ceratite viral é uma infecção da córnea que pode envolver o epitélio ou o estroma e, na maioria dos casos, é causada pelo herpes simples tipo I e pelo vírus varicela-zóster. As etiologias virais menos comuns são herpesvírus-simples tipo II, vírus Epstein-Barr e CMV. Os agentes antivirais tópicos são indicados para o tratamento da doença epitelial causada pela infecção por herpes-vírus simples. *Durante o tratamento tópico da ceratite viral, a margem entre a atividade antiviral tópica terapêutica e os efeitos tóxicos na córnea é muito estreita*; por essa razão, os pacientes devem ser acompanhados cuidadosamente. O papel do aciclovir e de glicocorticoides orais na doença ocular herpética da córnea e das estruturas externas foi avaliado no *Herpetic Eye Disease Study* (*Herpetic Eye Disease Study Group*, 1997; *Herpetic Eye Disease Study Group*, 1998). Os glicocorticoides tópicos estão contraindicados na ceratite epitelial herpética em virtude da replicação viral ativa. Por outro lado, na ceratite disciforme herpética, que se presume o envolvimento predominante de uma reação imune celular, os glicocorticoides tópicos aceleram a recuperação (Wilhelmus e cols., 1994). Em casos de recidivas de ceratite estromal herpética, o tratamento com aciclovir oral produz benefícios comprovados na redução do risco de recidivas (*Herpetic Eye Disease Study Group*, 1998). Uma formulação oftálmica de trifluridina encontra-se disponível para tratamento de ceratoconjuntivite e ceratite epitelial causadas pelo herpes vírus simples.

O *herpes-zoster oftálmico* é causado por reativação de uma infecção latente pelo vírus varicela-zoster no primeiro ramo do nervo craniano trigêmeo. O tratamento sistêmico com aciclovir, valaciclovir ou fanciclovir é eficaz para atenuar a gravidade e as complicações do herpes-zoster oftálmico (Colin e cols., 2000). Hoje, não existem preparações oftálmicas do aciclovir aprovadas pelo FDA, embora haja uma pomada oftálmica disponível para uso experimental.

A *retinite viral* pode ser causada por herpes vírus simples, CMV, adenovírus e vírus varicela-zoster. Com o tratamento antir-retroviral altamente eficaz (HAART; ver Capítulo 59), a retinite causada pelo CMV não parece progredir quando o tratamento anti-CMV específico é interrompido, mas alguns pacientes desenvolvem uveíte associada à recuperação imune (Jacobson e cols., 2000; Whitcup, 2000). Em geral, o tratamento envolve a administração parenteral prolongada dos agentes antivirais. Estudos demonstraram que a administração intravítrea do ganciclovir era uma alternativa eficaz ao tratamento sistêmico (Sanborn e cols., 1992). A necrose aguda da retina e a necrose progressiva da camada retiniana externa, na maioria dos casos causada pelo vírus varicela-zoster, podem ser tratadas com várias combinações de fármacos orais, intravenosos e intravítreos, assim como com implantes intravítreos de agentes antivirais (Roig-Melo e cols., 2001).

Agentes antifúngicos

Considerações gerais. A única preparação antifúngica tópica disponível atualmente para uso oftálmico é um

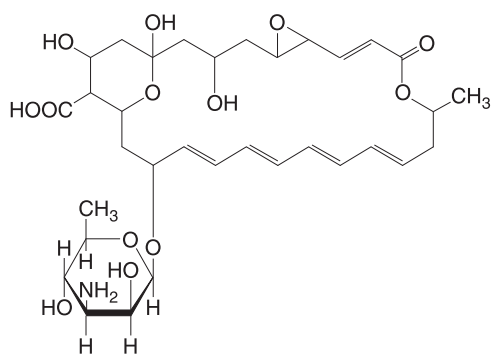
Quadro 64-5

Agentes antivirais para uso oftálmico

NOME GENÉRICO	VIA DE ADMINISTRAÇÃO	TOXICIDADE OCULAR	INDICAÇÕES PARA USO
Trifluridina	Tópica (solução a 1%)	CP, H	Ceratite e ceratoconjuntivite pelo herpes-vírus simples
Aciclovir	Oral, intravenosa (cápsulas de 200 mg, comprimidos de 400 mg e 800 mg)		Herpes-zoster oftálmico ^a
Valaciclovir	Oral (comprimidos de 500 mg e 1.000 mg)		Iridociclite pelo herpes-vírus simples
			Ceratite pelo herpes-vírus simples ^a
			Herpes-zoster oftálmico ^a
Fanciclovir	Oral (comprimidos de 125 mg, 250 mg e 500 mg)		Ceratite pelo herpes-vírus simples ^a
			Herpes-zoster oftálmico ^a
Foscarnete	Intravenosa Intravítrea ^a		Retinite por citomegalovírus
Ganciclovir	Intravenosa, oral Implante intravítreo		Retinite por citomegalovírus
Valganciclovir	Oral		Retinite por citomegalovírus
Cidofovir	Intravenosa		Retinite por citomegalovírus

^aUso sem indicação terapêutica formal. Detalhes adicionais podem ser encontrados no Capítulo 58. CP, ceratopatia puntiforme; H, hipersensibilidade.

derivado poliênico, a natamicina, cuja estrutura é ilustrada a seguir:



NATAMICINA

Outros agentes antifúngicos podem ser preparados extemporaneamente para aplicação tópica, subconjuntival ou intravítrea (Quadro 64-6). A farmacologia e as estruturas dos agentes antifúngicos disponíveis são analisadas no Capítulo 57.

Usos terapêuticos. Assim como ocorreu com as infecções fúngicas sistêmicas, a incidência das infecções fúngicas oftálmicas tem aumentado com a ampliação crescente da população de pacientes imunossuprimidos. As indicações oftálmicas dos agentes antifúngicos são a ceratite, esclerite e endoftalmite fúngicas, mucormicose e canalículite micótica. Os fatores de risco para ceratite fúngica incluem traumatismo, doença ocular superficial crônica,

uso de lentes de contato e imunossupressão (incluindo aplicação de esteroides tópicos).

Em 2005 e 2006, houve uma epidemia mundial de ceratite causada pelo fungo *Fusarium* relacionada com uma solução específica para lentes de contato, que desapareceu quando o produto foi retirado do mercado (Chang e cols., 2007). Frente à suspeita de uma infecção fúngica, devem ser recolhidas amostras dos tecidos envolvidos para preparação de esfregaços, culturas e testes de sensibilidade, sendo as informações obtidas utilizadas para guiar a escolha dos fármacos.

Agentes antiprotozoários

Considerações gerais. As infecções oculares parasitárias geralmente se evidenciam na forma de uveíte, um processo inflamatório dos segmentos anterior ou posterior e, menos comumente, como conjuntivite, ceratite e retinite.

Usos terapêuticos. Nos EUA, as infecções por protozoários encontradas mais comumente são causadas pela *Acanthamoeba* e pelo *Toxoplasma gondii*. Em usuários de lentes de contato que desenvolvem ceratite, deve haver alta suspeita por parte dos médicos de infecção por *Acanthamoeba* (McCulley e cols., 2000).

Outros fatores de risco para a ceratite por *Acanthamoeba* são a higiene precária das lentes de contato, utilização das lentes de contato em piscinas ou saunas, e traumatismo ocular. Em geral, o tratamento consiste em uma combinação de agentes tópicos.

Quadro 64-6

Agentes antifúngicos para uso oftalmológico

CLASSE FARMACOLÓGICA/AGENTE	MÉTODO DE ADMINISTRAÇÃO	INDICAÇÕES PARA USO
Poliênicos		
Anfotericina B ^a	Solução tópica a 0,1-0,5% (em geral, 0,15%) 0,8-1 mg por via subconjuntival Injeção intravítrea de 5 µg Intravenoso	Ceratite e endoftalmite por leveduras e fungos Endoftalmite por leveduras e fungos Endoftalmite por leveduras e fungos Endoftalmite por leveduras e fungos
Natamicina	Suspensão tópica a 5%	Blefarite, conjuntivite, ceratite por leveduras e fungos
Imidazólicos		
Fluconazol ^a	Oral, intravenoso	Ceratite e endoftalmite por leveduras
Itraconazol ^a	Oral	Ceratite e endoftalmite por leveduras e fungos
Cetoconazol ^a	Oral	Ceratite e endoftalmite por leveduras
Miconazol ^a	Solução tópica a 1% 5-10 mg por via subconjuntival Injeção intravítrea de 10 µg	Ceratite por leveduras e fungos Endoftalmite por leveduras e fungos Endoftalmite por leveduras e fungos

^aUso sem indicação terapêutica formal. Somente a natamicina está comercialmente disponível e indicada para uso oftálmico. Os demais fármacos antifúngicos não são indicados para uso oftálmico e devem ser formulados de acordo com o método de administração determinado. Para obter informação adicional sobre posologia, consultar *Physician's Desk Reference for Ophthalmic Medicines*. Discussão mais detalhada sobre esses agentes fúngicos pode ser encontrada no Capítulo 57.

As diamidinas aromáticas (*i.e.*, isetionato de propamida nas formas tópicas de solução e pomada) têm sido utilizadas com sucesso para tratar esta ceratite infecciosa relativamente resistente (Hargrave e cols., 1999), embora não estejam disponíveis nos EUA. O agente antisséptico catiônico poli-hexametileno biguanida (PHMB) também é utilizado na forma de colírio para o tratamento da ceratite por *Acanthamoeba*, apesar de esse agente antiprotozoário não ter sido aprovado pelo FDA. A clorexidina tópica pode ser utilizada como alternativa ao PHMB. Os imidazóis orais (*p. ex.*, itraconazol, fluconazol, cetoconazol, voriconazol) são utilizados comumente em combinação com medicações tópicas. A regressão da ceratite por *Acanthamoeba* pode exigir vários meses de tratamento.

A toxoplasmose pode causar uveíte posterior (*p. ex.*, retinocoroidite focal, papilite, vitrite, retinite) ou anterior em alguns casos esporádicos. O tratamento é indicado quando as lesões inflamatórias envolvem a mácula e ameaçam a acuidade visual central. Vários esquemas têm sido recomendados com o uso concomitante de esteroides sistêmicos:

- pirimetamina, sulfadiazina e ácido fólico (leucovorina)
- pirimetamina, sulfadiazina, clindamicina e ácido fólico
- sulfadiazina e clindamicina
- clindamicina
- trimetoprima-sulfametoxazol com ou sem clindamicina

Nos EUA, outras infecções causadas por protozoários (*p. ex.*, giardíase, leishmaniose, malária) e helmintos

afetam menos comumente as estruturas oculares. O tratamento farmacológico sistêmico com vitrectomia pode ser indicado para algumas infecções parasitárias.

Nos olhos, as infecções podem afetar várias estruturas, como a córnea, esclerótica, vítreo e retina e podem ser causadas por bactérias, vírus, fungos e parasitos. O tratamento depende da gravidade da infecção da localização e da classe do agente infeccioso. Em cada grupo de patógenos microbianos, os diversos microrganismos são tratados com fármacos diferentes. As bactérias gram-positivas são sensíveis a alguns antibióticos, enquanto as gram-negativas respondem a outros antimicrobianos. Alguns microrganismos são muito sensíveis a alguns agentes antimicrobianos, enquanto outros não. Outros microrganismos eram sensíveis no passado, mas desenvolveram resistência. A tarefa de antecipar-se às resistências que se desenvolvem rapidamente é cada vez mais difícil. Em oftalmologia, felizmente, fluoroquinolonas tópicas de última geração recentemente foram lançadas no mercado e, pelo menos por enquanto, têm ajudado a conter a onda de infecções resistentes. Outras fluoroquinolonas tópicas estão em fase de desenvolvimento.

Embora a escolha de agentes antivirais tópicos seja muito limitada, vários novos fármacos antivirais sistêmicos foram disponibilizados na última década. Do mesmo modo, há apenas um agente antifúngico tópico disponível comercialmente, mas existem diversos fármacos sistêmicos, entre os quais muitos foram lançados nos últimos anos. Possivelmente, alguns desses fármacos sistêmicos

poderiam ser modificados para administração tópica ou mesmo preparados na forma de implantes intraoculares, o que ampliaria nossas opções para o tratamento de algumas doenças infecciosas oftálmicas.

Uso oftalmológico de agentes que atuam no sistema nervoso autônomo

Considerações gerais. A farmacologia geral do sistema nervoso autônomo foi discutida detalhadamente nos Capítulos 8-12. Os agentes autonômicos utilizados em oftalmologia e as respostas (*i.e.*, midríase, cicloplegia) a antagonistas colinérgicos muscarínicos estão resumidos no Quadro 64-7.

Usos terapêuticos. Os agentes autonômicos são amplamente utilizados com finalidades diagnósticas e cirúrgicas, bem como no tratamento do glaucoma, da uveíte e do estrabismo.

Glaucoma. Nos EUA, o glaucoma é a segunda causa principal de cegueira em pacientes negros, a terceira causa principal entre os brancos e a principal causa na população latino-americana (Congdon e

cols., 2004). Em comparação com os brancos, a prevalência ajustada pela idade do glaucoma é três vezes maior nos pacientes negros (Friedman e cols., 2004). O glaucoma caracteriza-se por depressão da papila do nervo óptico e redução progressiva do campo visual e é responsável pela cegueira bilateral de 90.000 norte-americanos (dos quais 50% são de origem negra ou latina) (Congdon e cols., 2004) e ~ 2,2 milhões de norte-americanos (1,86% da população com mais de 40 anos de idade) têm a doença. Estimativas sugerem que esse número terá um aumento de 50% até o ano 2020 (Friedman e cols., 2004). Os fatores de risco associados à lesão glaucomatosa do nervo óptico são a elevação da PIO, história familiar positiva de glaucoma, raça negra e possivelmente miopia e hipertensão. A produção e a regulação do humor aquoso já foram analisadas em “*Aqueous Humor Dynamics and Regulation of Intraocular Pressure*” (Dinâmica e Regulação da Pressão Intraocular no Humor Aquoso). Anteriormente, uma PIO maior que 21 mmHg era considerada anormal. Entretanto, isso não é verdade porque a PIO não constitui um indicador preciso da doença. No entanto, a elevação da PIO é um fator de risco para glaucoma. Vários estudos randômicos controlados tentaram avaliar se a redução da PIO poderia retardar a lesão glaucomatosa do nervo óptico ou perda do campo visual (*Fluorouracil Filtering Surgery Study Group*, 1996; AGIS Investigators, 2000; Heijl e cols., 2002). Embora PIOs acentuadamente elevadas (*p. ex.*, > 30 mmHg) causem em geral lesão do nervo óptico, os nervos ópticos de alguns pacientes podem

Quadro 64-7

Fármacos com ação sobre o sistema nervoso autônomo para uso oftálmico

CLASSE FARMACOLÓGICA	FORMULAÇÃO	INDICAÇÕES PARA USO	EFEITOS COLATERAIS OCULARES
Agonistas colinérgicos			
Acetilcolina	Solução a 1%	Miose em cirurgia	Edema da córnea
Carbacol	Solução a 0,01-3%	Miose em cirurgia, glaucoma ^a	Edema da córnea, miose, miopia induzida, visão diminuída, dor no supercílio, descolamento da retina
Pilocarpina	Solução a 0,5%, 1%, 2%, 4% e 6%; gel a 4%	Glaucoma	Os mesmos do carbacol
Agentes anticolinesterásicos			
Ecotiofato	Solução a 0,125%	Glaucoma, esotropia acomodativa	Descolamento da retina, miose, catarata, cistos na íris glaucomatosa com bloqueio pupilar, dor no supercílio, estenose puntiforme do sistema lacrimal
Antagonistas muscarínicos			
Atropina	Solução a 0,5%, 1% e 2%; pomada a 1%	Cicloplegia, midríase, ^b retinoscopia ciclopélica, ^a exame fundoscópico dilatado	Fotossensibilidade, turvação da visão
Escopolamina	Solução a 0,25%	Cicloplegia, midríase ^b	Os mesmos da atropina
Homatropina	Solução a 2% e 5%		
Ciclopentolato	Solução a 0,5%, 1% e 2%		
Tropicamida	Solução a 0,5% e 1%		

(Continua)

Quadro 64-7

Fármacos com ação sobre o sistema nervoso autônomo para uso oftálmico (Continuação)

CLASSE FARMACOLÓGICA	FORMULAÇÃO	INDICAÇÕES PARA USO	EFEITOS COLATERAIS OCULARES
<i>Agentes simpaticomiméticos</i>			
Dipivefrina	Solução a 0,1%	Glaucoma	Fotossensibilidade, hiperemia e hipersensibilidade da conjuntiva
Fenilefrina	Solução a 0,12%, 2,5% e 10%	Midríase, vasoconstrução, descongestionamento	Os mesmos da dipivefrina
Apraclonidina	Solução a 0,5% e 1%	Hipertensão ocular	
Brimonidina	Solução a 0,1%, 0,15% e 0,2%	Glaucoma, hipertensão ocular	
Nafazolina	Solução a 0,012%, 0,03% e 0,1%	Descongestionante	
Tetra-hidrozolina	Solução a 0,05%	Descongestionante	
<i>Antagonistas α- e β-adrenérgicos</i>			
Betaxolol (β_1 -seletivo)	Suspensão a 0,25% e 0,5%	Glaucoma, hipertensão ocular	
Carteolol (β)	Solução a 1%		
Levobunolol (β)	Solução a 0,25% e 0,5%		
Metipranolol (β)	Solução a 0,3%		
Timolol (β)	Solução e gel a 0,25% e 0,5%		

^aUso sem indicação terapêutica formal. Para obter informação sobre indicações específicas e posologia, consultar *Physicians' Desk Reference for Ophthalmic Medicines*. ^bMidríase e cicloplegia, ou paralisia da acomodação, do olho humano ocorrem após a administração de uma gota de atropina a 1%, escopolamina a 0,5%, homatropina a 1%, ciclopentolato a 0,5% ou 1% e tropicamida a 0,5% ou 1%. A regressão de midríase é definida como o retorno da pupila ao tamanho normal, não superior a 1 mm. A regressão de cicloplegia é definida como o retorno a não mais que 2 dioptrias de capacidade normal de acomodação. O efeito midríático máximo da homatropina é alcançado com uma solução a 5%, mas a cicloplegia pode ser incompleta. Cicloplegia máxima com tropicamida pode ser alcançada com uma solução a 1%. Os períodos de tempo para o desenvolvimento de midríase máxima e regressão, respectivamente, são: para atropina, 30-40 min e 7-10 dias; para escopolamina, 20-30 min e 3-7 dias; para homatropina, 40-60 min e 1-3 dias; para ciclopentolato, 30-60 min e 1 dia; para tropicamida, 20-40 min e 6 h. Os períodos de tempo para o desenvolvimento de cicloplegia máxima e regressão, respectivamente, são: para atropina, 60-180 min e 6-12 dias; para escopolamina, 30-60 min e 3-7 dias; para homatropina, 30-60 min e 1-3 dias; para ciclopentolato, 25-75 min e 6 h a 1 dia; para tropicamida, 30 min e 6 h.

aparentemente tolerar uma PIO entre 20-30 mmHg. Esses pacientes são descritos como *hipertensos oculares*. O *Ocular Hypertension Treatment Study* demonstrou que a redução clínica profilática da PIO diminuiu o risco de progressão para glaucoma de ~ 10-5% (Kass e cols., 2002). Outros pacientes têm lesão glaucomatosa progressiva do nervo óptico, apesar de suas PIOs estarem na faixa normal, e essa apresentação da doença ocasionalmente é descrita como glaucoma de *pressão normal* ou *baixa*. Uma redução da PIO de 30% diminui a progressão da doença de aproximadamente 35-10% mesmo em pacientes com glaucoma de pressão normal (*Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group*, 1998a; *Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group*, 1998b). Apesar das evidências convincentes de que a redução da PIO constitui medida terapêutica útil, até hoje os processos fisiopatológicos envolvidos na lesão glaucomatosa do nervo óptico e sua relação com a dinâmica do humor aquoso não estão esclarecidos.

Os tratamentos farmacológicos modernos têm como objetivo reduzir a produção do humor aquoso no corpo ciliar e melhorar sua drenagem pela rede trabecular e pelas vias uveosclerais. Não há consenso quanto à melhor técnica para reduzir a PIO como parte do tratamento do glaucoma. Atualmente, um estudo clínico patrocinado pelo Instituto Nacional do Olho (do inglês, *National Eye Institute*

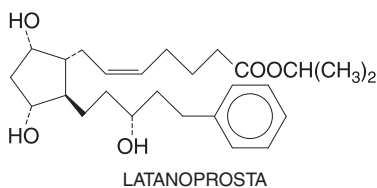
[*Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study — CIGTS*]) procura determinar se, em termos de preservação da função visual e da qualidade de vida, é melhor tratar os pacientes recém-diagnosticados com glaucoma de ângulo aberto com operações para facilitar a filtragem ou fármacos. Os resultados iniciais acumulados em cinco anos não demonstraram nenhuma diferença nas taxas de progressão da doença entre as duas modalidades de tratamento (Lichter e cols., 2001), mas após nove anos, o estudo revelou que mais indivíduos (25,5% *versus* 21,3%) tiveram perda do campo visual com tratamento medicamentoso do que com tratamento cirúrgico (Musch e cols., 2009).

À parte do estudo CIGTS, uma abordagem clínica progressiva depende da idade, das condições de saúde e da função ocular do paciente, com conhecimento dos efeitos sistêmicos e das contraindicações de todos os medicamentos. Recorde que:

- pacientes jovens geralmente não toleram o tratamento com agentes mióticos em virtude de turvação da visão induzida por miopia;
- agentes mióticos diretos são preferíveis aos inibidores da colinesterase nos pacientes “fáquicos” (*i.e.*, pacientes que ainda têm o cristalino), porque esses fármacos podem promover a formação de cataratas;

- em pacientes com risco aumentado de descolamento da retina, agentes mióticos devem ser utilizados com cautela porque foram implicados na promoção de lacerações retinianas em indivíduos suscetíveis (essas lacerações parecem ser causadas por alterações das forças na base do vítreo produzidas por contração do corpo ciliar induzida pelo fármaco).

O objetivo é evitar lesão glaucomatosa progressiva do nervo óptico com risco e efeitos colaterais mínimos causados pelo tratamento tópico ou sistêmico. Com esses princípios gerais em mente, a abordagem clínica escalonada pode começar com um análogo das prostaglandinas (PGs) tópico. Em vista da possibilidade de aplicar uma única dose diária, da baixa incidência de efeitos colaterais sistêmicos e do potente efeito de redução da PIO, os análogos das PGs praticamente substituíram os antagonistas dos receptores β -adrenérgicos como primeira opção de tratamento do glaucoma. Os análogos das PGs são latanoprost, travoprost e bimatoprost. A estrutura química da latanoprost é ilustrada a seguir:



A $\text{PGF}_{2\alpha}$ reduz a PIO, mas causa efeitos colaterais locais intoleráveis. Modificações na estrutura química da $\text{PGF}_{2\alpha}$ resultaram em alguns análogos com perfis de efeitos colaterais mais aceitáveis. Em primatas e seres humanos, os análogos da $\text{PGF}_{2\alpha}$ parecem reduzir a PIO por facilitar a drenagem do humor aquoso pela via uveoescleral acessória. O mecanismo pelo qual isso ocorre não está esclarecido. A $\text{PGF}_{2\alpha}$ e seus análogos (pró-fármacos hidrolisados em $\text{PGF}_{2\alpha}$) ligam-se aos receptores FP que se combinam com a G_{q11} e então ativam a via $\text{PLC-IP}_3\text{-Ca}^{2+}$. Tal via é ativa nas células musculares dos corpos ciliares humanos. Outras células do olho também podem expressar receptores FP. As teorias propostas para explicar a redução da PIO pela $\text{PGF}_{2\alpha}$ variam desde a alteração da tensão do músculo ciliar aos efeitos em células da rede trabecular, que liberam metaloproteinases da matriz e digerem materiais da matriz extracelular que bloqueiam os tratos de drenagem. Após tratamento com $\text{PGF}_{2\alpha}$, também foram detectadas quantidades menores da proteína miocilina em músculos lisos de macacos (Lindsey e cols., 2001).

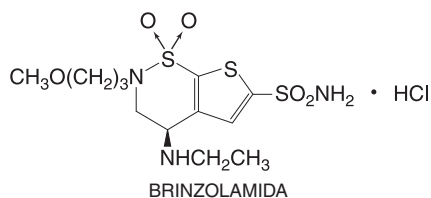
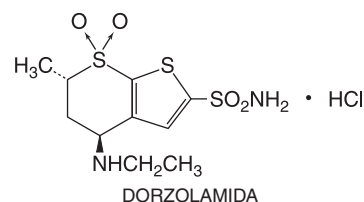
Atualmente, os antagonistas dos receptores β -adrenérgicos são comumente utilizados como segunda opção para o tratamento clínico tópico. Existem dois tipos de β -bloqueadores tópicos. Os agentes não seletivos ligam-se a receptores β_1 e β_2 e incluem maleato e hemihidrato (o hemi-hidrato não está disponível nos EUA) de timolol, levobunolol, metipranolol e carteolol. O antagonista β_1 -seletivo, betaxolol, está disponível para uso oftálmico, mas é menos eficaz do que os β -bloqueadores não seletivos porque os β -receptores do olho são predominantemente do subtipo β_2 . Entretanto, como os receptores β_1 são encontrados preferencialmente no coração enquanto os receptores β_2 estão presentes em quantidades maiores nos pulmões, o betaxolol tem menos probabilidade de causar problemas respiratórios. No olho, os tecidos alvos são o epitélio e os vasos sanguíneos do corpo ciliar, nos quais os receptores β_2 representam 75-90% da população total. Ainda não está claro como o β -bloqueio diminui a produção do humor aquoso e reduz a PIO. A produção do humor aquoso parece ser ativada por uma via que envolve AMP cíclico-PKA mediada por β -receptores; o β -bloqueio atenua a ativação adrenérgica dessa via por impedir a estimulação dos β -receptores pelas catecolaminas, reduzindo, assim, o AMP cíclico intracelular. Outra

hipótese é de que os β -bloqueadores reduzam o fluxo sanguíneo ocular, diminuindo a ultrafiltração responsável pela produção do humor aquoso (Juzych e Zimmerman, 1997).

Quando há contraindicações clínicas à administração de análogos das PG ou de antagonistas de β -receptores, outros fármacos, a exemplo de agonistas dos receptores β_2 -adrenérgicos ou inibidores da anidrase carbônica tópicos (IAC), podem ser utilizados como primeira opção terapêutica. Os agonistas β_2 -adrenérgicos melhoram o perfil farmacológico do agente simpaticomimético não seletivo epinefrina e seu derivado dipivefrina. A epinefrina estimula os receptores α - e β -adrenérgicos. Ela parece reduzir a PIO por facilitar a drenagem ocular pelas vias convencional (mediante ativação dos β_2 -receptores) e uveoescleral (talvez por estimular a produção de PG). Embora seja eficaz, a epinefrina não é bem tolerada, principalmente porque causa irritação e hiperemia localizadas. A dipivefrina é um pró-fármaco da epinefrina que é convertido em epinefrina por esterases da córnea. Ela é muito mais bem tolerada, porém ainda tende a causar efeitos colaterais semelhantes aos da epinefrina (Fang e Kass, 1997). O agonista β_2 -adrenérgico clonidina consegue reduzir a PIO, mas também atravessa facilmente a barreira hematencefálica e causa hipotensão sistêmica; por essa razão, não é mais utilizado no tratamento do glaucoma. Por outro lado, a apraclonidina é um agonista β_2 -adrenérgico relativamente seletivo que se encontra predominantemente na forma ionizada em pH fisiológico e, desse modo, não atravessa a barreira hematencefálica. A brimonidina também é um agonista α_2 -adrenérgico seletivo porém é lipofílica, o que facilita a penetração local na córnea. A apraclonidina e a brimonidina reduzem a produção do humor aquoso e podem promover alguma drenagem uveoescleral. Esses dois fármacos parecem ligar-se α_2 -receptores pré- e pós-sinápticos. Mediante ligação a receptores pré-sinápticos, tais fármacos reduzem a quantidade de neurotransmissor liberado pela estimulação dos nervos simpáticos e, dessa forma, diminuem a PIO. Por meio de ligação a α_2 -receptores pós-sinápticos, tais fármacos estimulam a via da proteína G_i , que reduz a produção celular de AMP cíclico e, deste modo, diminui a secreção de humor aquoso (Juzych e cols., 1997).

O desenvolvimento de um IAC tópico demorou muitos anos, mas constituiu um evento importante porque os IACs orais têm perfis de efeitos colaterais desfavoráveis. A dorzolamida e a brinzolamida atuam inibindo a anidrase carbônica (isoenzima II), presente no epitélio do corpo ciliar. Isto diminui a produção de íons bicarbonato, que reduz o transporte de líquidos e, portanto, a PIO (Sharir, 1997).

Qualquer uma dessas quatro classes farmacológicas pode ser utilizada como segunda ou terceira opção de tratamento. De fato, o antagonista de β -receptor timolol foi combinado com o IAC dorzolamida (ver a estrutura a seguir) em uma preparação única e com o agonista α_2 adrenérgico brimonidina.



Tais combinações reduzem a quantidade de gotas necessárias e podem aumentar a adesão dos pacientes. Outras combinações de análogos das PGs com β -bloqueadores estão em processo de desenvolvimento.

Hoje, os agentes mióticos tópicos têm importância histórica no tratamento do glaucoma, mas são utilizados menos comumente. Os agentes mióticos reduzem a PIO por causar a contração do músculo ciliar induzida pelos receptores muscarínicos, facilitando a drenagem do humor aquoso. Esses fármacos não interferem na produção do humor aquoso. Vários agentes mióticos foram desenvolvidos. A pilocarpina e o carbachol são colinomiméticos que estimulam os receptores muscarínicos. O ecotiofato é um inibidor organofosforado da acetilcolinesterase; esse fármaco é relativamente estável em solução aquosa e, em virtude de sua estrutura de amônio quaternário, sua carga é positiva e ele não é bem absorvido. A utilidade desses fármacos é limitada por seus efeitos colaterais numerosos e pela necessidade de serem aplicados 3-4 vezes/dia (Kaufman e Gabelt, 1997).

Se o tratamento tópico combinado não conseguir reduzir a PIO até o nível desejável ou não suspender a lesão glaucomatosa do nervo óptico, então o tratamento sistêmico com IAC será a última opção farmacológica antes de se recorrer ao tratamento cirúrgico com *laser* ou incisão. A preparação oral mais bem tolerada é a acetazolamida em cápsulas de liberação lenta (ver Capítulo 25), seguida da metazolamida. Os comprimidos de acetazolamida estão associados à pior tolerância.

Toxicidade de agentes no tratamento do glaucoma. Espasmo do corpo ciliar é um efeito colinérgico muscarínico que pode causar miopia secundária e alterar a refração em virtude da contração da íris e do corpo ciliar, à medida que ocorrem flutuações no efeito do fármaco entre as doses. As contrações do corpo ciliar e da íris podem causar cefaleia. Os fármacos do grupo da epinefrina são eficazes para reduzir a PIO, mas podem causar um fenômeno de vasoconstricção-vasodilatação de rebote com hiperemia ocular. É comum ocorrerem alergias oculares e cutâneas à epinefrina tópica, a preparações semelhantes com tal fármaco, à apraclonidina e à brimonidina. Este último fármaco tem menos tendência de causar alergia ocular e, por isso, é mais comumente utilizado. Tais agentes podem causar depressão do SNC e apneia em recém-nascidos e são contraindicados em crianças com menos de 2 anos de idade.

A absorção sistêmica de fármacos semelhantes à epinefrina e de antagonistas β -adrenérgicos pode causar todos os efeitos colaterais encontrados durante o tratamento com as preparações sistêmicas. O uso sistêmico de IAC pode causar distúrbios como mal-estar, fadiga, depressão, parestesias e nefrolitíase; IACs tópicos podem reduzir a incidência desses efeitos colaterais relativamente comuns. Tais estratégias clínicas para o tratamento do glaucoma ajudam a retardar a progressão dessa doença, embora possam ocorrer efeitos colaterais associados ao tratamento; além disso, o impacto na qualidade de vida também deve ser levado em consideração.

Uveíte. A uveíte (inflamação da úvea) pode ser infecciosa ou não infecciosa, e o tratamento clínico da causa subjacente (se conhecida), além do uso de terapia tópica, é essencial. O ciclopentolato, a tropicamida ou, em alguns casos, fármacos antimuscarínicos de ação ainda mais prolongada como atropina, escopolamina e homatropina são utilizados comumente para evitar a formação de sinequias posteriores entre o cristalino e a margem da íris, bem como para reduzir o espasmo do músculo ciliar, responsável por grande parte da dor associada à uveíte anterior.

Se sinequias posteriores já estiverem formadas, pode-se administrar um agonista α -adrenérgico para dissolvê-las por ampliação da dilatação pupilar. Uma solução contendo escopolamina a 0,3% em combinação com fenilefrina a 10% encontra-se disponível para esta finalidade. Duas outras, bromidrato de hidroxianfetamina a 1% em combinação com tropicamida a 0,25% e fenilefrina a 1% em combinação com ciclopentolato a 0,2%, estão apenas indicadas para indução de midríase. Em geral, os esteroides tópicos são eficazes para reduzir a inflamação, mas em alguns casos precisam ser suplementados com esteroides sistêmicos.

Estrabismo. O *estrabismo*, ou desalinhamento ocular, tem várias causas e pode ocorrer em qualquer idade. Além de causar *diplopia* (visão dupla), o estrabismo em crianças pode resultar em *ambliopia* (redução da visão). As medidas não cirúrgicas para tratar a ambliopia incluem terapia de oclusão, ortóptica, dispositivos ópticos e agentes farmacológicos.

Um olho com *hiperopia* (ou hipermetropia) precisa constantemente acomodar-se para focar imagens a distância. Em algumas crianças hipermetropes, a resposta sincinética de acomodação-convergência causa convergência excessiva e evidencia-se por *esotropia* (olho virado para dentro). O cérebro rejeita a diplopia e suprime a imagem gerada pelo olho desviado. Se a visão normal não for recuperada até cerca dos sete anos de idade, o cérebro jamais aprenderá a processar as informações visuais formadas nesse olho. O resultado é que o olho parece estruturalmente normal, mas não tem acuidade visual normal e, portanto, é amblióptico. Infelizmente, essa é uma causa muito comum de incapacidade visual. Em tais casos, a instilação de atropina (1%) no olho dominante causa cicloplegia e impede a sua acomodação forçando, assim, a criança a utilizar o olho amblióptico (*Pediatric Eye Disease Investigator Group*, 2002; *Pediatric Eye Disease Investigator Group*, 2003). O iodeto de ecotiofato também tem sido utilizado nos casos de estrabismo acomodativo. A acomodação provoca o reflexo de proximidade, cuja tríade é composta de miose, acomodação e convergência. Um inibidor irreversível da colinesterase como o ecotiofato causa miose e uma alteração acomodativa no formato do cristalino; desse modo, o estímulo acomodativo para desencadear o reflexo de proximidade é reduzido e o paciente tem menos convergência.

Objetivos em cirurgia e exames diagnósticos. Para alguns procedimentos cirúrgicos e para o exame clínico do fundo do olho, é desejável ampliar a visão da retina e do cristalino. Antagonistas colinérgicos muscarínicos e agentes simpaticomiméticos são utilizados isoladamente ou em combinação para essa finalidade (Quadro 64-7).

Do ponto de vista cirúrgico, existem casos em que a miose é preferida, e os dois agonistas colinérgicos disponíveis para uso intraocular são acetilcolina e carbachol. Pacientes com *miastenia gravis* podem primeiramente procurar um oftalmologista com a queixa de visão dupla (diplopia) ou queda da pálpebra (ptose); o teste do *edrofônio* ajuda a confirmar o diagnóstico nesses casos (ver Capítulo 10). O azul de tripan é comercializado para visualização cirúrgica do cristalino e para coloração durante procedimentos de vitrectomia com o objetivo de guiar a excisão tecidual.

Uso de agentes imunomoduladores e antimitóticos para terapia oftálmica

Glicocorticoides. Desempenham uma função importante no tratamento das doenças oculares inflamatórias; suas estruturas químicas e farmacologia são analisadas no Capítulo 42.

Usos terapêuticos. As preparações de glicocorticoides disponíveis atualmente para administração ocular tópica são dexametasona, prednisolona, fluorometolona, loteprednol, rimexolona e difluprednato. Em virtude dos seus efeitos anti-inflamatórios, corticosteroides tópicos são utilizados no tratamento de alergias oculares significativas, uveíte anterior, doenças inflamatórias oculares externas associadas a algumas infecções, penfigoide cicatricial ocular e inflamação pós-operatória subsequente a cirurgias intraoculares, corneais e de refração. Após cirurgia para facilitar a filtração no glaucoma, os esteroides tópicos podem retardar o processo de cicatrização de feridas por atenuação de infiltração com fibroblastos reduzindo, portanto, a possibilidade de retração fibrótica no local da cirurgia (Araujo e cols., 1995). Esteroides comumente são administrados por via sistêmica e por injeções sob a cápsula de Tenon para tratar uveíte posterior. Atualmente, injeções intravítreas de esteroides estão sendo utilizadas para tratar vários distúrbios da retina incluindo degeneração macular associada à idade (DMAI), retinopatia diabética e edema macular cistoide. Duas formulações de triancinolona intravítreas, estão aprovadas para condições inflamatórias oculares que não respondem a corticosteroides tópicos e para visualização durante vitrectomia, respectivamente. Esteroides parenterais seguidos de tratamento oral em doses progressivamente menores são as opções preferidas para pacientes com neurite óptica (Kaufman e cols., 2000; Trobe e cols., 1999). Um implante oftálmico de fluocinolona é comercializado para o tratamento de uveíte crônica não infecciosa.

Toxicidade dos esteroides. As soluções tópicas, os comprimidos e os cremes estão associados a problemas oculares assim como os esteroides intravítreos e intravenosos. Outras complicações são as cataratas subcapsulares posteriores, infecções secundárias (ver Capítulo 42) e glaucoma de ângulo aberto secundário (Becker e Mills, 1963). Haverá aumento significativo no risco de desenvolvimento de glaucoma secundário se o paciente tiver história familiar de glaucoma. Na ausência de história familiar de glaucoma de ângulo aberto, apenas ~ 5% dos indivíduos sadios respondem a esteroides tópicos ou sistêmicos por períodos longos com um aumento acentuado na PIO. Entretanto, com história familiar positiva, até 90% dos pacientes desenvolvem elevações na PIO. A fisiopatologia do glaucoma causado por esteroides não está totalmente esclarecida, mas existem evidências de que o gene *GLCIA* possa estar envolvido (Stone e cols., 1997). Em geral, a elevação da PIO induzida por esteroides é reversível quando o tratamento é interrompido. Contudo, a elevação da pressão intraocular ou subtenoniana causada por esteroides pode persistir por alguns meses e exigir tratamento com fármacos específicos para glaucoma ou até mesmo cirurgia para facilitar a filtragem. Esteroides tópicos mais modernos, também conhecidos como “esteroides leves” (p. ex., loteprednol), foram desenvolvidos com a finalidade de reduzir, embora sem eliminar, o risco de elevação da PIO.

Agentes anti-inflamatórios não esteroides

Considerações gerais. O tratamento anti-inflamatório com fármacos não esteroides é analisado no Capítulo 34. Hoje, agentes anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) também são utilizados no tratamento de doenças oculares.

Usos terapêuticos. Atualmente, existem cinco AINEs tópicos (ver Capítulo 34) aprovados para uso ocular: flurbiprofeno, cetorolaco, diclofenaco, bronfenaco e nepafenaco. O flurbiprofeno é utilizado para atenuar a miose intraoperatória indesejável durante cirurgia de catarata. O cetorolaco é administrado para tratar conjuntivite alérgica sazonal. O diclofenaco é usado para atenuar inflamação pós-operatória. O cetorolaco (Weisz e cols., 1999; Almeida e cols., 2008) e o diclofenaco (Asano e cols., 2008) foram considerados eficazes no tratamento do edema macular cistoide que ocorre após cirurgia de catarata. O bronfenaco e o nepafenaco são indicados para tratamento de dor e inflamação pós-operatórias subsequentes a cirurgia de catarata. Em pacientes tratados com análogos de PG como latanoprost ou bimatoprost, o cetorolaco e o diclofenaco podem ajudar a reduzir a inflamação pós-operatória. Esses AINEs também são úteis para atenuar a dor que ocorre após cirurgias de refração da córnea. AINEs tópicos e sistêmicos ocasionalmente foram associados a perfurações e liquefação estéril da córnea, principalmente em pacientes idosos com doença ocular superficial, a síndrome do olho seco.

Anti-histamínicos e estabilizadores dos mastócitos. Feniramina (ver Capítulo 32) e antazolina, ambas antagonistas dos receptores H_1 , são formuladas em combinação com a nafazolina, um vasoconstritor, para tratar conjuntivite alérgica; o difumarato de emedastina também é usado. O cromoglicato dissódico, que comprovadamente impede a liberação de histamina e de outros autacoides pelos mastócitos, tem seu uso limitado no tratamento de conjuntivite com aparente etiologia alérgica, como ocorre na conjuntivite da primavera. Os estabilizadores mastocitários, como lodoxamida trometamina e pemirolaste, igualmente estão disponíveis para administração ocular. O nedocromil também é basicamente um estabilizador de mastócitos com algumas propriedades anti-histamínicas. O cloridrato de olopatadina, o fumarato de cetotifeno, a bepotastina e a azelastina são antagonistas H_1 com propriedades estabilizadoras de mastócitos. A epinastina antagoniza os receptores H_1 e H_2 e exibe atividade estabilizadora de mastócitos.

Agentes imunossupressores e antimitóticos

Considerações gerais. A principal indicação dos agentes imunossupressores e antimitóticos em oftalmologia refere-se à utilização da 5-fluorouracila e da mitomicina C em cirurgias de córnea e glaucoma. A interferona α -2b também tem sido ocasionalmente utilizado. Algumas doenças sistêmicas com manifestações oculares que ameaçam a visão — como doença de Behçet, granulomatose de Wegener, artrite reumatoide e artrite reativa (síndrome de Reiter) — devem ser tratadas com imunossupressores sistêmicos (ver Capítulo 35).

Usos terapêuticos. Na cirurgia de glaucoma, a fluorouracila e mitomicina, também agentes antineoplásicos (ver Capítulo 61), aumentam os índices de sucesso da cirurgia para facilitar a filtração porque reduzem o processo de cicatrização pós-operatória. A mitomicina é administrada durante a operação na forma de uma única aplicação subconjuntival no local da trabeculectomia. É necessário extremo cuidado para evitar a penetração intraocular, porque a mitomicina se

mostra extremamente tóxica às estruturas intraoculares. A fluorouracila pode ser aplicada durante a operação no local da trabeculectomia e/ou por via subconjuntival no período pós-operatório (*Fluoruracila Filtering Surgery Study Group*, 1989). Embora esses dois fármacos atuem atenuando o processo cicatricial, em alguns casos este pode levar à formação de tecidos avasculares isquêmicos e finos que tendem a romper-se. As lacerações resultantes podem causar hipotonia (PIO baixa) e aumentar o risco de infecção.

Nas cirurgias de córnea, a mitomicina tem sido utilizada em aplicação tópica após excisão de pterígios, membranas fibrovasculares que podem proliferar e invadir a córnea. A mitomicina pode ser utilizada para reduzir o risco de retração fibrótica depois de alguns procedimentos para remover opacidades da córnea e, profilaticamente, para evitar também a retração fibrótica da córnea depois da ablação superficial com *laser* excímero (ceratectomias fotorrefrativa e fototerapêutica). É, ainda, usada para tratar alguns tumores da conjuntiva e córnea. A interferona α -2b tem sido utilizado no tratamento do papiloma conjuntival e de alguns tumores conjuntivais. Embora a aplicação da mitomicina nas cirurgias de córnea e glaucoma (facilitação da filtração) aumente o índice de sucesso desses procedimentos cirúrgicos, recomenda-se cautela em virtude das complicações oculares tardias e potencialmente graves (Rubinfeld e cols., 1992; Hardten e Samuelson, 1999; Bahar e cols., 2009).

O metotrexato intraocular (ver Capítulo 61) é usado para tratar uveíte e edema macular cistoide uveítico. Também tem sido usado no tratamento da complicação rara de linfoma no vítreo, que é um compartimento inacessível à maioria dos fármacos antineoplásicos (Taylor e cols., 2009).

Agentes imunomoduladores. A ciclosporina tópica (ciclosporina A) está aprovada para o tratamento do ressecamento ocular crônico associado à inflamação. A ciclosporina é um agente imunomodulador que inibe a ativação das células T. A administração desse fármaco está associada à redução dos marcadores inflamatórios na glândula lacrimal, aumento da produção de lágrimas e melhora da visão e do conforto (Sall e cols., 2000; Perry e cols., 2008).

Fármacos e agentes biológicos utilizados em cirurgia oftálmica

Antissépticos pré-cirúrgicos. A iodopovidona é formulada como uma solução oftálmica estéril a 5% usada antes de procedimentos cirúrgicos para preparar a pele periocular e irrigar as superfícies oculares, incluindo a córnea, a conjuntiva e os fórnices palpebrais. Após irrigação, os tecidos expostos são lavados com soro fisiológico estéril. À semelhança de outros empregos da iodopovidona, a hipersensibilidade ao iodo é uma contraindicação.

Coadjuvantes em cirurgias do segmento anterior. As substâncias viscoelásticas são úteis em cirurgias oculares para manter os espaços, movimentar tecidos e proteger superfícies. Essas substâncias são preparadas com hialuronato, sulfato de condroitina ou hidroxipropilmetilcelulose, e têm em comum as seguintes características físicas importantes: viscosidade, fluxo laminar, elasticidade, coesão e revestimento. Em vários agentes

viscoelásticos, predominam algumas propriedades descritas *grosso modo* como dispersivas ou coesivas. Estas substâncias são utilizadas quase que exclusivamente em cirurgias do segmento anterior. As complicações associadas ao uso de substâncias viscoelásticas estão relacionadas com elevação transitória da PIO após o procedimento cirúrgico.

Adesivo oftálmico. Embora não tenha sido aprovado pelo FDA para uso ocular, o adesivo tecidual de cianoacrilato é amplamente utilizado no tratamento de úlceras e perfurações da córnea. O fármaco é aplicado na forma líquida e polimerizado para formar um tampão sólido.

A cola de fibrinogênio está sendo utilizada com crescente frequência na superfície ocular para firmar enxertos de tecidos, como a conjuntiva, membrana amniótica e córnea lamelar. Esses medicamentos estão aprovados pelo FDA para uso em cirurgias cardíacas, vasculares e gerais, mas não para aplicação ocular.

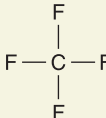
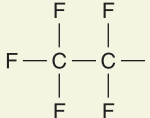
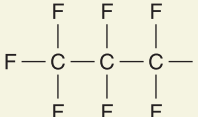
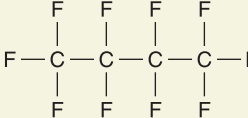
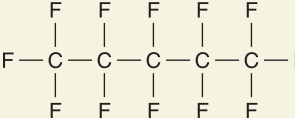
Gases para o segmento anterior. Os gases hexafluoreto de enxofre (SF_6) e perfluoropropano têm sido utilizados como substitutos do vítreo durante as operações de retina. No segmento anterior, são usados em concentrações não expansíveis para tratar os descolamentos da membrana de Descemet, geralmente após a cirurgia de catarata. Esses descolamentos podem causar edema corneal brando ou grave. O gás é injetado dentro da câmara anterior para empurrar a membrana de Descemet contra o estroma, ao qual ela adere e permite a regressão do edema da córnea.

Substitutos do vítreo. A principal indicação dos substitutos do vítreo é a refixação da retina depois da vitrectomia e dos procedimentos de *peeling* das membranas para tratar a vitreorretinopatia proliferativa complicada e descolamentos da retina por tração. Vários compostos, incluindo gases, perfluorocarbonos líquidos e óleo de silicone (Quadro 64-8), estão disponíveis. Com exceção do ar, os gases expandem-se em virtude da sua interação com o oxigênio, dióxido de carbono e nitrogênio sistêmicos, propriedade que torna esses compostos desejáveis para tamponar temporariamente algumas áreas da retina. Entretanto, a utilização dos gases expansíveis acarreta risco de complicações, como elevação da PIO, infiltração sub-retiniana do gás, edema da córnea e formação de cataratas. Os gases são absorvidos depois de alguns dias (no caso do ar) ou em até dois meses (no caso do perfluoropropano).

Os perfluorocarbonos líquidos possuem densidades entre 1,76 e 1,94, e, porque são mais densos que o vítreo, ajudam a aplainar a retina quando este está presente. O óleo de silicone (polidimetilsiloxanos) foi amplamente utilizado tanto na Europa quanto nos EUA para tamponamento prolongado da retina. As complicações associadas ao uso do óleo silicone incluem glaucoma, formação de catarata, edema da córnea ceratopatia da faixa corneal e toxicidade retinal.

Quadro 64-8

Substitutos do vítreo^a

SUBSTITUTO DO VÍTREO	ESTRUTURA QUÍMICA	CARACTERÍSTICAS (duração ou viscosidade)
Gases não expansíveis		
Ar		Duração de 5-7 dias
Argônio		
Dióxido de carbono		
Hélio		
Criptônio		
Nitrogênio		
Oxigênio		Duração de 1 dia
Xenônio		
Gases expansíveis		
Hexafluoreto de enxofre (SF ₆)		Duração de 10-14 dias
Octafluorociclobutano (C ₄ F ₈)		
Perfluorometano (CF ₄)		Duração de 10-14 dias
Perfluoroetano (C ₂ F ₆)		
Perfluoropropano (C ₃ F ₈)		Duração de 30-35 dias
Perfluoro- <i>n</i> -butano (C ₄ F ₁₀)		
Perfluoropentano (C ₅ F ₁₂)		Duração de 55-65 dias
Óleos de silicone		
Óleos de silicone não fluorados	(CH ₃) ₃ SiO[(CH ₃) ₂ SiO] _n Si(CH ₃) ₃	Variação da viscosidade de 1.000-30.000 cs
Fluorossilicone	CH ₃) ₃ SiO[(C ₃ H ₄ F ₃)(CH ₃)SiO] _n Si(CH ₃) ₃	Variação da viscosidade de 1.000-10.000 cs
Óleos de silicone de alta tecnologia	(CH ₃) ₃ SiO[(C ₆ H ₅)(CH ₃)SiO] _n Si(CH ₃) ₃	Pode terminar como trimetilsiloxi (mostrado) ou polifenilmetilsiloxano; viscosidade não relatada

^aMaiores detalhes encontram-se em Parel e Villain, 1994, e Chang, 1994. cs, centistoke (unidade de viscosidade).

Hemostasia cirúrgica e agentes trombolíticos. A hemostasia tem um papel importante na maioria dos procedimentos cirúrgicos e geralmente é conseguida por

coagulação térmica. Em algumas cirurgias intraoculares, a trombina desempenha uma função hemostática valiosa. A administração intravítrea da trombina pode

ajudar a controlar a hemorragia intraocular durante a vitrectomia. Quando utilizada por via intraocular, pode haver resposta inflamatória potencialmente significativa, mas essa reação pode ser atenuada pela irrigação copiosa depois da hemostasia. Tal fator da coagulação também pode ser aplicado topicamente na conjuntiva e esclerótica expostas por esponjas embebidas, nas quais a hemostasia pode ser difícil em virtude da irrigação sanguínea abundante.

O ácido aminocaproico tópico foi objeto de investigação cuja finalidade era verificar sua possível ação em impedir recidivas de sangramentos subsequentes a *hifema* traumático (sangue na câmara anterior), mas experiências clínicas demonstram resultados variáveis, e o fármaco não é mais comercializado nos EUA (Karkhaneh e cols., 2003; Pieramici e cols., 2003).

Dependendo da localização intraocular de um trombo, pode haver problemas significativos relacionados com a PIO, degeneração da retina e perda visual persistente. O *ativador do plasminogênio tecidual recombinante* (AP-t; alteplase) (Capítulo 30) tem sido utilizado em cirurgias intraoculares para facilitar a evacuação de hifemas, trombos subretinianos ou hemorragias vítreas persistentes. Também se administrou alteplase por vias subconjuntival e intracamerar (i.e., administração intraocular controlada no segmento anterior) para dissolver trombos que estejam obstruindo uma área de filtração no glaucoma. A principal complicação relacionada ao uso do AP-t é hemorragia.

Toxina botulínica tipo A no tratamento de estrabismo, blefarospasmo e distúrbios relacionados. A toxina botulínica do tipo A é aprovada pelo FDA para o tratamento de estrabismo e blefarospasmo associados à distonia, rugas faciais (linhas glabellares), hiperidrose axilar e torcicolo espasmódico (distonia cervical). Também foi usada sem indicação terapêutica formal para a síndrome de Meige, espasmo hemifacial e algumas cefaleias (Tsui, 1996; Price e cols., 1997) (ver também Capítulo 11). Duas preparações de toxina botulínica do tipo A são comercializadas nos EUA: onabotulinumtoxina A e abobotulinumtoxina A. Por impedir a liberação de acetilcolina na junção neuromuscular, a toxina botulínica A em geral causa uma paralisia transitória nos músculos localmente injetados.

A variabilidade na duração da paralisia pode estar relacionada com a velocidade do desenvolvimento de anticorpos contra a toxina, hiper-regulação dos receptores pós-sinápticos colinérgicos nicotínicos e regeneração anormal das fibras nervosas motoras na junção neuromuscular. As complicações relacionadas com essa toxina são visão dupla (diplopia), ptose palpebral e disseminação a distância do efeito da toxina potencialmente ameaçadora à vida a partir do local de injeção (astenia, fraqueza muscular generalizada, diplopia, turvação da visão, ptose, disfagia, disfonia, disartria, incontinência urinária e dificuldades respiratórias) horas a semanas após a administração.

Agentes usados para tratar cegueira e dor ocular. A injeção retrobulbar de etanol absoluto ou a 95% pode oferecer alívio da dor crônica associada a um olho cego ou dolorido.

A injeção retrobulbar da clorpromazina também tem sido realizada. Esse tratamento é precedido da administração de anestésicos locais. A infiltração local dos nervos ciliares proporciona o alívio sintomático da dor, mas outras fibras nervosas podem ser lesadas com a paralisia dos músculos extraoculares (inclusive palpebrais) ou ceratite neuroparalítica. As fibras sensoriais dos nervos ciliares podem regenerar-se e, em alguns casos, são necessárias injeções repetidas para controlar a dor.

Fármacos sistêmicos com efeitos colaterais oculares.

Assim como algumas doenças sistêmicas causam manifestações oculares, determinados fármacos administrados por via sistêmica produzem efeitos colaterais oculares, que podem variar de brandos e irrelevantes a graves e ameaçadores à visão. Os exemplos estão relacionados nas seções seguintes. Recentemente foi publicada uma revisão de tais fármacos (Santaella e Fraunfelder, 2007).

Glaucoma. Foi relatado com frequência que o fármaco anticonvulsivante topiramato causa efusões coroidais, portanto girando anteriormente o corpo ciliar e provocando um glaucoma de ângulo fechado (Banta e cols., 2001).

Retina. Vários fármacos produzem efeitos colaterais tóxicos à retina. Os agentes antimaláricos e antiartríticos hidroxiquina e cloroquina podem causar toxicidade retiniana central por mecanismos desconhecidos. Nas doses habituais, a toxicidade não ocorre antes de ~ seis anos após o início do tratamento. A interrupção do tratamento não reverte a lesão, mas evita lesão tóxica adicional (Tehrani e cols., 2008). O tamoxifeno comprovadamente causa uma maculopatia cristalina. O fármaco anticonvulsivante vigabatrina causa constrição do campo visual concêntrica bilateral progressiva e permanente em alta porcentagem de pacientes. O mecanismo não é conhecido, mas a vigabatrina é absorvida de maneira mais eficaz na retina do que no cérebro, e consequentemente elevações das concentrações de GABA na retina podem contribuir para perda visual.

Nervo óptico. Os três inibidores da fosfodiesterase (PDF), sildenafil, vardenafila e tadalafila, impedem a ação da PDF5 no corpo cavernoso, ajudando assim a alcançar e manter a ereção peniana. Esse fármaco inibe ligeiramente a PDE6 que controla os níveis do GMP cíclico na retina. Visualmente, isso pode produzir halos azulados ou hipersensibilidade à luz. Houve diversos relatos de neuropatia óptica isquêmica não arterítica (NOINA) em pacientes que estavam sendo tratados com tais fármacos. Apesar desses relatos, existe pouca evidência conclusiva de que tais fármacos causaram esse problema, mas os pacientes devem interromper o uso das medicações se ocorrerem distúrbios visuais (Laties, 2009). Vários fármacos podem causar neuropatia óptica tóxica, que se caracteriza por escotomas centrais bem como perda visual bilateral e progressiva. Também pode haver palidez associada do nervo óptico. Esses fármacos incluem etambutol, cloranfenicol e rifampicina. (Lloyd e fraunfelder, 2007). Esteroides administrados por via sistêmica ou ocular podem aumentar a PIO e o glaucoma. Se não for possível interromper o tratamento com esteroides, os pacientes geralmente necessitarão de fármacos para o glaucoma ou mesmo cirurgia para facilitar a filtração.

Segmento anterior. Esteroides também foram implicados na formação de cataratas. Se a visão for reduzida, a cirurgia de catarata poderá ser necessária. A rifabutina, se utilizada simultaneamente com claritromicina ou fluconazol para o tratamento do complexo *Mycobacterium avium* (CMA) em pacientes positivos para o vírus da imunodeficiência humana (HIV), foi associada à iridociclite e mesmo ao hipópio. Essa complicação regride com esteroides ou com a interrupção do tratamento.

Superfície ocular. A isotretinoína produz um efeito de ressecamento de mucosas e é associada à queixa de olho seco e disfunção das glândulas de Meibomio.

Córnea, conjuntiva e pálpebras. A córnea, a conjuntiva e mesmo as pálpebras podem ser afetadas por medicações sistêmicas. Uma das deposições de fármacos encontradas mais comumente na córnea é a de *amiodarona*, que se deposita nas áreas inferiores e centrais, formando um padrão de redemoinho conhecido como *córnea verticilada*. Essas deposições evidenciam-se por pigmentação fina marrom ou castanha no epitélio. Felizmente, tais depósitos raramente afetam a visão, e, portanto, em geral não é necessário interromper o tratamento. Outros fármacos, incluindo indometacina, atovaquona, cloroquina e hidroxicloroquina, podem causar um padrão semelhante.

As fenotiazinas como clorpromazina e tioridazina, podem formar depósitos pigmentados marrons na córnea, na conjuntiva e nas pálpebras. Em geral, os depósitos são detectados na membrana de Descemet e córnea posterior, mas não afetam a visão. Os depósitos oculares geralmente persistem depois da interrupção do tratamento e podem até piorar, talvez porque os depósitos cutâneos do fármaco são liberados lentamente e acumulam-se nos olhos.

Os sais de ouro, hoje raramente usados no tratamento da artrite, podem resultar na deposição do metal na córnea e conjuntiva com coloração dourada ou violeta, conhecida como *crisiase*. Com as doses cumulativas menores (1-2 g), os depósitos são encontrados principalmente no epitélio e no estroma anterior. Em geral, esses depósitos desaparecem com a interrupção do tratamento. Com doses maiores, o ouro deposita-se na membrana de Descemet e no estroma posterior, podendo envolver todo o estroma. Essas alterações podem ser irreversíveis. Os depósitos geralmente não afetam a visão nem justificam a interrupção do tratamento.

As tetraciclina podem causar coloração amarelada da conjuntiva exposta à luz. A minociclina sistêmica pode formar pigmentação esclerótica azul-acinzentada, mais proeminente na zona interpalpebral (Morrow e Abbott, 1998).

Fármacos utilizados como auxiliares no diagnóstico de doenças oculares

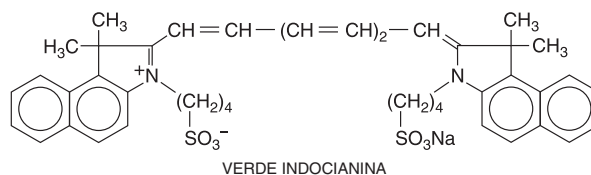
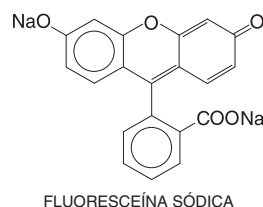
Alguns fármacos são usados para realizar exames oculares (p. ex., agentes midríaticos bem como anestésicos tópicos e corantes para avaliar a integridade da superfície da córnea), facilitar cirurgias intraoculares (p. ex., agentes mióticos e midríaticos, anestésicos tópicos e locais) e ajudar a firmar o diagnóstico nos casos de anisocoria (Figura 64-5) assim como anormalidades da retina (p. ex., contrastes intravenosos). Os fármacos que atuam no sistema nervoso autônomo foram analisados anteriormente. O diagnóstico e os usos terapêuticos de corantes tópicos e intravenosos e de anestésicos

tópicos são discutidos nas seções *Usos diagnósticos no segmento anterior e externo* e *Usos diagnósticos no segmento posterior*.

Segmento anterior e usos diagnósticos externos. Epífora (lacrimejamento excessivo) e problemas superficiais da córnea e da conjuntiva são distúrbios oculares externos comumente encontrados. Os corantes fluoresceína, rosa bengala e verde lissamina são utilizados para avaliar esses problemas. Disponível em solução alcalina a 2%, em soluções para injeção a 10 e 25% e na forma de fita de papel impregnado, a fluoresceína revela falhas epiteliais da córnea e conjuntiva, assim como o extravasamento do humor aquoso, que pode ocorrer depois de traumatismo ou cirurgia ocular. No cenário da epífora, a fluoresceína é utilizada para ajudar a avaliar a patência do sistema nasolacrimal. Além disso, esse corante é utilizado como parte do procedimento de *tonometria de aplanção* (aferição da PIO) e para ajudar a confirmar a adaptação apropriada das lentes de contato rígidas e semirrígidas. A fluoresceína está disponível em combinação com a proparacaína ou benoxinato para procedimentos nos quais é necessário utilizar um agente revelador e um anestésico tópico. A fluorexona é uma solução fluorescente de elevado peso molecular utilizada quando a fluoresceína é contraindicada (p. ex., em pacientes com lentes de contato gelatinosas).

Os corantes rosa-bengala e verde lissamina, disponíveis como fitas de papel impregnado, coram os tecidos desvitalizados da córnea e da conjuntiva.

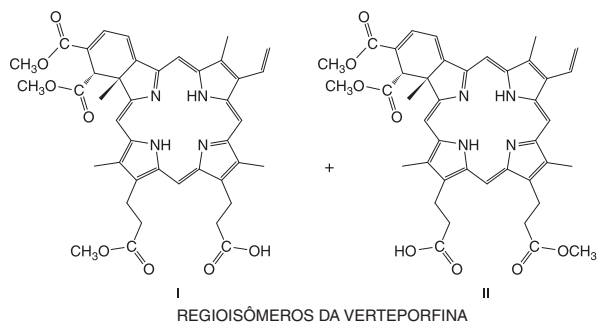
Usos diagnósticos no segmento posterior. A integridade das barreiras hematorretiniana e epiteliais pigmentares da retina pode ser avaliada diretamente por angiografia retiniana, que requer a administração intravenosa de fluoresceína sódica ou de verde indocianina. Em geral, esses corantes causam náusea e podem provocar reações alérgicas graves em pacientes suscetíveis.



Agentes usados para neovascularização e degeneração macular da retina

A verteporfina está aprovada para o tratamento fotodinâmico da forma exsudativa de DMAI em que predominam membranas de neovascularização coroidal clássicas (Fine e cols., 2000; Jager e cols., 2008). A verteporfina também é utilizada no tratamento da neovascularização predominantemente coroidal clássica causada por distúrbios como miopia patológica e provável síndrome

ocular de histoplasmose. A verteporfina é uma mistura de dois regioisômeros (I e II):



A verteporfina é administrada por via intravenosa e, quando chega à circulação coroidal, o fármaco é ativado pela luz emitida por uma fonte de *laser* não térmico. De acordo com as dimensões da membrana de neovascularização e a possibilidade de existirem membranas ocultas e recidivas, podem ser necessárias várias sessões de tratamento fotodinâmico. A ativação do fármaco em presença do oxigênio gera radicais livres que causam lesão vascular seguida de ativação das plaquetas, trombose e obstrução da neovascularização coroidal. A meia-vida do fármaco é de 5-6 h, sendo eliminado principalmente nas fezes. Os efeitos colaterais potenciais são cefaleia, reações no local da injeção e distúrbios visuais. A verteporfina causa fotossensibilização temporária, devendo os pacientes evitar exposição da pele ou dos olhos a luz solar direta ou a luzes fortes em ambientes fechados por cinco dias após a aplicação do fármaco.

O pegaptaniba está aprovado para DMAI neovascular (úmida). O pegaptaniba é um antagonista do fator de crescimento epitelial vascular seletivo (VEGF). Trata-se de um aptâmero anti-VEGF pegilado, um único filamento de ácido nucleico que liga-se à principal isoforma patológica do VEGF, o VEGF₁₆₅ extracelular inibindo, portanto, a ligação do VEGF₁₆₅ a receptores do VEGF. O VEGF₁₆₅ induz angiogênese e aumenta a permeabilidade vascular e o processo de inflamação, todos possivelmente contribuindo para a progressão da forma neovascular (úmida) de DMAI, uma causa indutora de cegueira. O pegaptaniba reduziu a perda de visão em pacientes com DMAI úmida (Gragoudas e cols., 2004). Níveis posológicos maiores que 0,3 mg não demonstraram nenhum benefício adicional.

O pregaptanibe (0,3 mg) é administrado 1 vez a cada 6 semanas por injeção intravítrea no olho a ser tratado. Os efeitos colaterais são predominantemente relacionados com a injeção. Após a injeção, os pacientes devem ser monitorados quanto à elevação da PIO e à endoftalmite. Casos raros de reações anafiláticas/anafilactoides têm sido relatados. Nenhuma modificação especial na posologia é necessária para qualquer uma das populações que foram estudadas (*i.e.*, sexo, idade avançada).

O bevacizumabe é um anticorpo murino monoclonal que tem como alvo o VEGF-A e, portanto inibe a proliferação vascular e o crescimento tumoral (ver

Capítulo 62). O ranibizumabe é uma variante do bevacizumabe que teve a afinidade do domínio Fab concluída (Lien e Lowman, 2008).

No olho, diversas doenças que envolvem neovascularização, como retinopatia diabética proliferativa, edema macular, retinopatia da prematuridade (Hubbard, 2008), DMAI (Patel e cols., 2008) e glaucoma neovascular, foram tratadas com bevacizumabe sem indicação terapêutica formal, ao passo que o ranibizumabe foi reservado para membranas neovasculares coroidais clássicas (Brown e cols., 2009) e oculta (Chang e cols., 2007) associadas à DMAI. Os fármacos são administrados por injeção intravítrea e costumam ser usados semanal ou mensal para terapia de manutenção. Além dos riscos de hemorragia e infecção provocadas pelas injeções intravítreas, ambos os fármacos foram associados ao risco de acidentes vasculares encefálicos (Dafer e cols., 2007; Shima e cols., 2008). Um estudo clínico multicêntrico avaliando a eficácia dos dois medicamentos para tratar DMAI está atualmente em andamento.

Uso de anestésicos em procedimentos oftálmicos

Os anestésicos tópicos utilizados clinicamente em oftalmologia incluem gotas de proparacaína e tetracaína, geleia de lidocaína (ver Capítulo 20) e cocaína intranasal. A proparacaína e a tetracaína são utilizadas topicamente para realizar tonometria, remover corpos estranhos da conjuntiva e da córnea, realizar cirurgias superficiais na córnea e manipular o sistema canalicular nasolacrimal. Além disso, são usadas por via tópica para anestésias a superfície ocular, antes de cirurgias de refração com *laser* de excímero ou da implantação de anéis corneais intraestromais. A cocaína pode ser aplicada por via intranasal em combinação com anestésicos tópicos para facilitar a cateterização do sistema nasolacrimal.

Em cirurgias, a lidocaína e a *bupivacaína* são utilizadas nas anestésias por infiltração e bloqueio retrobulbar. As complicações e os riscos potenciais referem-se às reações alérgicas, à perfuração do bulbo ocular, às hemorragias, bem como às injeções vasculares e subdurais. A lidocaína sem preservativos (1%), introduzida na câmara anterior, e geleia de lidocaína (2%), aplicado na superfície ocular durante a preparação pré-operatória dos pacientes, são utilizados em cirurgias de catarata com anestesia tópica. Esse tipo de anestesia elimina os riscos da injeção do anestésico e possibilita a recuperação mais rápida depois da operação. Os anestésicos gerais e a sedação são medidas coadjuvantes importantes nos cuidados com o paciente em cirurgia e nos exames oculares, principalmente nas crianças e nos adultos não cooperativos. A maioria dos agentes inalatórios e dos depressores do SNC está associada à redução da PIO. Uma exceção é a cetamina, porque foi associada à elevação da PIO. Em pacientes com perfurações do bulbo ocular, a anestesia deve ser selecionada cuidadosamente para evitar que os fármacos despolarizem os músculos extraoculares, o que poderia resultar na expulsão do conteúdo intraocular.

Outros agentes para terapia oftálmica

Vitaminas e oligoelementos

Considerações gerais. O Quadro 64-9 resume os conhecimentos atuais sobre as vitaminas relacionadas com a função e as doenças oculares, principalmente a bioquímica da vitamina A.

Quadro 64-9

Efeitos oftálmicos de algumas deficiências de vitaminas e da deficiência de zinco

DEFICIÊNCIA	EFEITOS SOBRE O SEGMENTO ANTERIOR	EFEITOS SOBRE O SEGMENTO POSTERIOR
Vitamina		
A (retinol)	Conjuntiva (manchas de Bitot, xerose) Córnea (ceratomalacia, ceratopatia puntiforme)	Retina (nictalopia, comprometimento da síntese de rodopsina), epitélio pigmentar da retina (hipopigmentação)
B ₁ (tiamina)		Nervo óptico (atrofia temporal com defeitos do campo visual correspondente)
B ₆ (piridoxina)	Córnea (neovascularização)	Retina (atrofia convoluta)
B ₁₂ (cianocobalamina)		Nervo óptico (atrofia temporal com defeitos do campo visual correspondente)
C (ácido ascórbico)	Cristalino (?formação de catarata)	Retina e epitélio pigmentar da retina (?degeneração macular)
E (tocoferol)		Oclusão venosa
Ácido fólico		Retina (hemorragia)
K	Conjuntiva (hemorragia) Câmara anterior (hifema)	
Zinco		Retina e epitélio pigmentar da retina (?degeneração macular)
Ver Chambers, 1994.		

Embora a vitamina A precise ser fornecida por fontes exógenas, a maioria das ações desta vitamina (assim como ocorre com a vitamina D) é exercida por receptores semelhantes aos hormônios. A vitamina A desempenha várias ações na regulação celular e na diferenciação, que vão muito além da sua função sobre a visão, definida classicamente. Os análogos da vitamina A, em virtude dos seus efeitos proeminentes na diferenciação epitelial, têm aplicações terapêuticas importantes em vários distúrbios dermatológicos e estão sendo estudados como profilaxia do câncer.

História. A relação entre a cegueira noturna e a deficiência nutricional foi demonstrada definitivamente no século XIX. A oftalmia brasileira (ceratomalacia), uma doença ocular que acometia principalmente escravos desnutridos, foi descrita inicialmente em 1865. Mais tarde, observou-se que os lactentes das mães que faziam jejum tendiam a desenvolver descamação espontânea da córnea. Pouco depois, foram publicados outros relatos de ceratomalacia nutricional em várias partes do mundo.

Entretanto, diferentemente dos relatos clínicos, as observações experimentais resultaram na descoberta da vitamina A. Em 1913, McCollum e Davis, bem como Osborne e Mendel demonstraram independentemente que animais alimentados com dietas artificiais contendo banha de porco como única fonte de gordura desenvolveram uma deficiência nutricional que podia ser corrigida pelo acréscimo à dieta de um fator presente na manteiga, na gema do ovo e no óleo de fígado de bacalhau. Um dos principais sintomas dessa deficiência nutricional experimental era a xeroftalmia (ressecamento e espessamento da conjuntiva). As deficiências experimental e clínica de vitamina A foram reconhecidas durante a Primeira Guerra Mundial, quando se evidenciou que a xeroftalmia de humanos era causada por redução das quantidades de gordura do leite na dieta.

Química e terminologia. O termo *retinoide* refere-se ao composto químico retinol e a outros derivados naturais muito semelhantes. Os retinoides, que produzem a maioria dos seus efeitos depois da ligação aos receptores nucleares específicos e à modulação da expressão

dos genes, também incluem análogos sintéticos estruturalmente relacionados que não precisam ter atividade semelhante à dos retinoides (vitamina A) (Evans e Kaye, 1999).

O pigmento vegetal purificado caroteno (pró-vitamina A) é uma fonte extremamente abundante de vitamina A. O β -caroteno é o carotenoide mais ativo encontrado nas plantas e tem a fórmula estrutural ilustrada na Figura 64-7A. As fórmulas estruturais dos retinoides da família da vitamina A estão ilustradas na Figura 64-7B.

O retinol, um álcool primário, está presente, na forma esterificada, nos tecidos de animais e peixes de água salgada, principalmente no fígado.

Tendo em vista os carbonos insaturados da cadeia lateral do retinol, também existem alguns isômeros *cis-trans*. O óleo do fígado de peixe contém misturas de estereoisômeros, mas o retinol sintético é o isômero holo (todo)-*trans*. A interconversão entre os isômeros ocorre facilmente no organismo. No ciclo visual, a reação entre o retinal (aldeído da vitamina A) e a opsonina, para formar rodopsina, ocorre apenas com o isômero 11-*cis*. Os ésteres e éteres derivados do álcool também mostram atividade *in vivo*. A estrutura anular do retinol (β -ionona), ou do anel mais insaturado do 3-desidrorretinol (desidro- β -ionona), é essencial à atividade; a hidrogenação destrói a atividade biológica. Entre os derivados conhecidos, o retinol holo (todo)-*trans* e seu aldeído (retinal) apresentam a maior potência biológica *in vivo*; o 3-desidrorretinol tem potência de aproximadamente 40% do retinol holo (todo)-*trans*.

O ácido retinoico, no qual a molécula de álcool está oxidada, compartilha algumas ações com o retinol. O ácido retinoico é ineficaz para recuperar as funções visual ou reprodutiva de algumas espécies em que o retinol é eficaz. Entretanto, é muito potente para promover o crescimento, bem como controlar a diferenciação e a manutenção dos tecidos epiteliais de animais com deficiência de vitamina A. De fato, o ácido holo (todo)-*trans*-retinoico (*tretinoína*) parece ser a forma ativa da vitamina A em todos os tecidos, com exceção da retina e é 10-100 vezes mais potente do que o retinol em vários sistemas *in vitro*. A isomerização desse composto no corpo forma ácido 13-*cis*-retinoico (*isotretinoína*), praticamente tão potente quanto a tretinoína

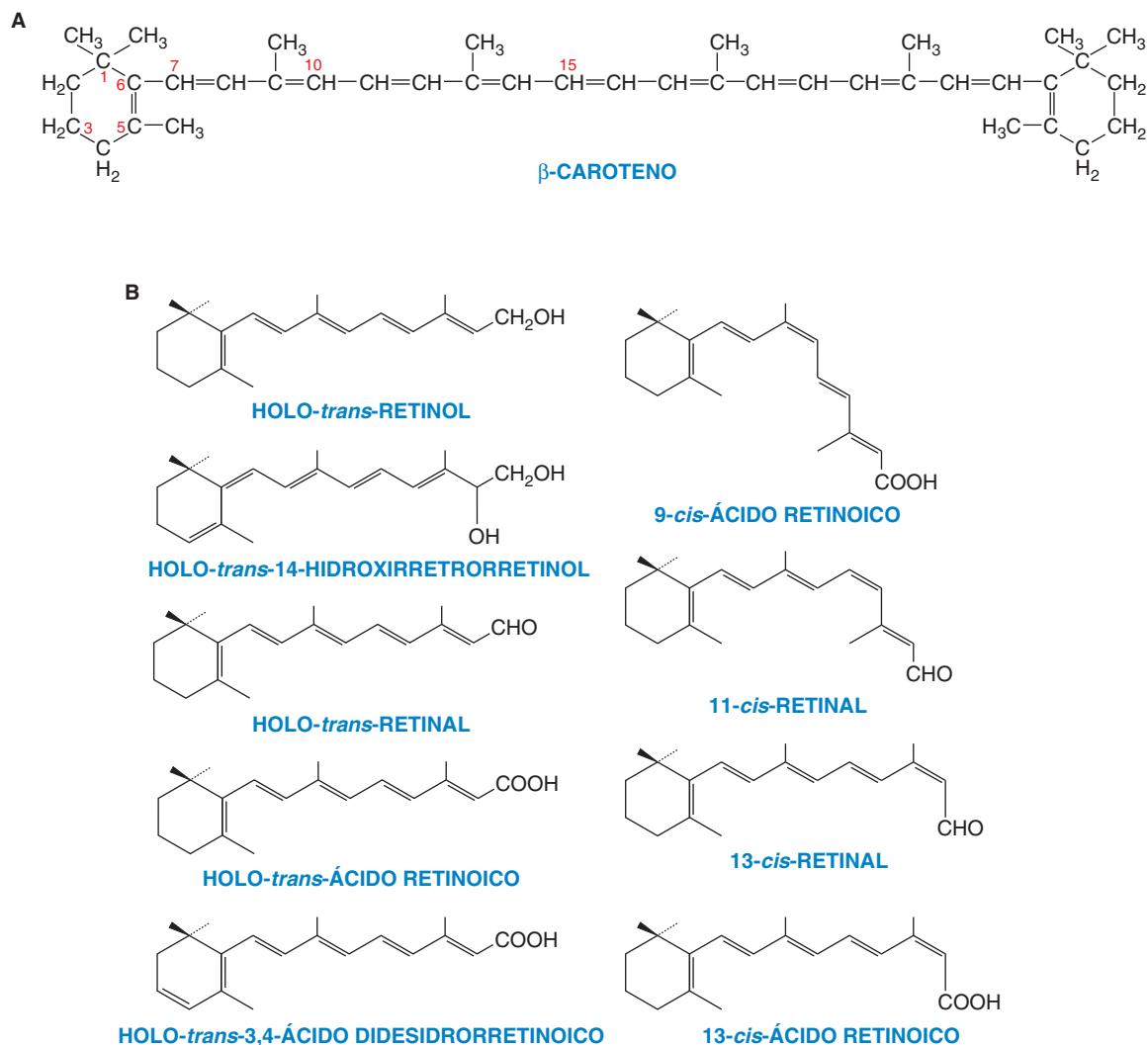


Figura 64-7 A. Fórmula estrutural do β-caroteno. B. Fórmulas estruturais dos retinoides da família da vitamina A.

em algumas de suas ações nos tecidos epiteliais, embora possa ter potência de apenas 20% na produção dos sintomas tóxicos da hipervitaminose A. Os análogos do ácido retinoico usados clinicamente são discutidos em detalhes no Capítulo 65.

Funções fisiológicas e ações farmacológicas. A vitamina A desempenha um papel essencial na função retiniana, é necessária ao crescimento e à diferenciação dos tecidos epiteliais, sendo essencial ao crescimento dos ossos, à reprodução e ao desenvolvimento embrionário. Em combinação com alguns carotenoides, melhora a função imune, reduz as consequências de algumas doenças infecciosas e pode conferir proteção contra o desenvolvimento de algumas neoplasias malignas. Por essa razão, existe interesse significativo em torno da utilização farmacológica dos retinoides na profilaxia do câncer e no tratamento de vários distúrbios pré-malignos. Em vista dos efeitos da vitamina A nos tecidos epiteliais, os retinoides e seus análogos são utilizados para tratar certas doenças cutâneas, inclusive algumas consequências do envelhecimento e da exposição prolongada ao sol (ver Capítulo 65).

As funções da vitamina A são mediadas pelas diferentes configurações da molécula. Na visão, a vitamina funcionante é o retinal. O ácido retinoico parece ser a forma ativa nas funções associadas ao crescimento, à diferenciação e à transformação.

Retinal e o ciclo visual. A deficiência de vitamina A interfere na visão sob luz tênue, um distúrbio conhecido como *cegueira noturna* (nictalopia).

A fotorrecepção é realizada por dois tipos de células retinianas especializadas, conhecidas como *cones* e *bastonetes*. Os bastonetes são especialmente sensíveis à luz de baixa intensidade; os cones atuam como receptores da luz de alta intensidade e são responsáveis pela visão das cores. A primeira etapa é a absorção da luz por um cromóforo ligado à proteína receptora. O cromóforo dos cones e dos bastonetes é o 11-*cis*-retinal. O holorreceptor dos bastonetes é conhecido como *rodopsina* — uma combinação da proteína opsin e do 11-*cis*-retinal ligado sob a forma de um grupo prostético. Os três tipos diferentes de células dos cones (vermelhas, verdes e azuis) contêm proteínas fotorreceptoras diferentes e relacionadas, respondendo preferencialmente à luz com diferentes comprimentos de ondas.

Na síntese da rodopsina, o 11-*cis*-retinol é convertido em 11-*cis*-retinal em uma reação reversível que requer nucleotídeos piridínicos. Em seguida, o 11-*cis*-retinal combina-se com o grupo ε-amino de um resíduo lisina específico da opsin e forma a rodopsina. A maior parte da rodopsina está localizada nas membranas dos discos situados nos segmentos externos dos bastonetes. A proteína

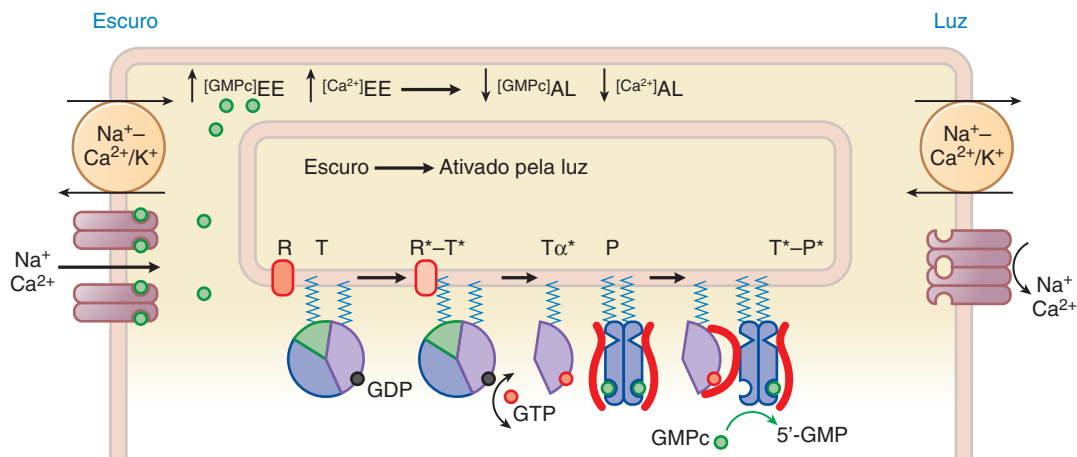


Figura 64-8 Principais etapas na sinalização fotorreceptora. Em fotorreceptores de bastonetes adaptados ao escuro (lado esquerdo do diagrama), as concentrações citoplasmáticas de GMP cíclico (círculo em verde) são elevadas, e parte dos canais catiônicos controlados por GMP cíclico na membrana plasmática (tetrâmero púrpura) está no ligante e no estado aberto. Por meio de absorção de um fóton por rodopsina (R, proteína da membrana do disco integral em vermelho), ocorre isomerização cromóforo retinal 11-*cis* para ativar o receptor (R*). Isto resulta na ligação de transducina (T, heterotrímero em forma de torta) a R*, na permuta do nucleotídeo guanina do GDP (círculo cinza) por GTP (círculo em vermelho) e na formação da subunidade α da transducina ativada com ligação ao GTP (T α^*). A espécie T α^* então liga-se à holoenzima fosfodiesterase 6 (PDE6) (P, dímero catalítico $\alpha\beta$ em azul com subunidades γ em vermelho), cessando a inibição pela subunidade γ (T α^* -P*) e grande aceleração de catálise do GMP cíclico em 5'-GMP no local ativo (seta verde). A queda na concentração de GMP cíclico induzida pela luz (lado direito do diagrama) promove o fechamento do canal iônico controlado pelo ligante, o que resulta em hiperpolarização da membrana. O deslocamento contínuo de cálcio pela Na⁺-Ca²⁺-K⁺ *exchang*, e na ausência de influxo de cálcio, através do canal também causa declínio na [Ca²⁺], o que é vital para o processo de recuperação. EE, estado escuro; AL, estado ativado pela luz. (Reproduzida com permissão de Zhang X, Cote RH. *cGMP signaling in vertebrate retinal photoreceptor cells*. *Front Biosci*, 2005, 10:1191-1204.)

tem sete domínios ao longo da membrana, uma característica compartilhada por todos os receptores cujas funções são transduzidas pelas proteínas G.

O ciclo visual (Figura 64-8) é iniciado pela absorção de um fóton de luz, que resulta na isomerização do 11-*cis*-retinal em forma holo-*trans* covalentemente ligada a rodopsina, um receptor acoplado à proteína G (RAPG). A rodopsina ativada interage com a proteína G heterotrimérica *transducina* (G_t), iniciando a permuta GDP-GTP e a formação da subunidade α -GTP ativada. A α -GTP liga-se a uma fosfodiesterase, PDE6, do GMP cíclico ativando-a, o que resulta em queda rápida na concentração local de GMP cíclico. O declínio no GMP cíclico permite sua dissociação dos canais iônicos controlados por GMP cíclico abertos (abertos no escuro), proporcionando fechamento do canal e hiperpolarização. Isto é seguido por uma estimulação da atividade da GC (guanililciclase), novo fechamento do canal iônico e restauração do Ca²⁺ celular inicial. Uma série de reações envolvendo rodopsina cinase, arrestina, recoverina e a atividade GTPase da α -GTP também ajuda a restaurar o sistema ao estado fundamental, com nova formação da configuração heterotrimérica do G_t-GDP (Cote, 2007).

Deficiência de vitamina A e visão. Seres humanos com deficiência de vitamina A perdem a capacidade de adaptar-se ao escuro. A visão formada pelos bastonetes é mais afetada do que a dependente dos cones. Com o esgotamento das reservas de retinol do fígado e do sangue, geralmente com concentrações plasmáticas de retinol menores que 0,2 mg/L (0,70 μ M), as concentrações do retinol e da rodopsina na retina diminuem. A menos que a deficiência seja corrigida, a opsina, que não produz o efeito estabilizador do retinal, é degradada e há deterioração anatômica dos segmentos externos do bastonete. Em ratos mantidos com dietas deficientes em vitamina A, começam então as alterações ultraestruturais irreversíveis

que resultam em cegueira, um processo que dura aproximadamente 10 meses.

Após breve privação de vitamina A, a adaptação ao escuro pode ser normalizada pelo acréscimo do retinol à dieta. Contudo, a visão não retorna ao normal por várias semanas após o fornecimento de quantidades apropriadas de retinol. A razão desse atraso não foi esclarecida.

Vitamina A e estruturas epiteliais. A integridade funcional e estrutural das células epiteliais encontradas em todo o corpo depende do fornecimento adequado de vitamina A, que desempenha um importante papel na indução e no controle da diferenciação epitelial dos tecidos que secretam muco ou produzem ceratina. Em presença do retinol ou ácido retinoico, as células epiteliais basais são estimuladas a produzir muco. As concentrações excessivas dos retinoides resultam na formação de uma camada mais espessa de mucina, na inibição da ceratinização e no aparecimento de células caliciformes.

Na ausência de vitamina A, as células caliciformes produtoras de muco desaparecem e são substituídas pelas células basais que foram estimuladas a proliferar. Estas células basais enfraquecem e substituem o epitélio original por um epitélio ceratinizado estratificado. A supressão de secreções normais causa irritação e infecção. A reversão dessas alterações é conseguida com a administração do retinol, do ácido retinoico ou de outros retinoides. Quando esse processo envolve a córnea, a hiperqueratinização grave (xerofthalmia) pode causar cegueira irreversível. Causas comuns de deficiência de vitamina A incluem desnutrição e cirurgia bariátrica. Em todo o mundo, a xerofthalmia ainda é uma das causas mais comuns de cegueira.

Mecanismo de ação. Em fibroblastos isolados ou no tecido epitelial, os retinoides aumentam a síntese de algumas proteínas (p. ex.,

fibronectina) e reduzem a síntese de outras (p. ex., collagenase, alguns tipos de ceratina), e evidências moleculares sugerem que estas ações possam ser totalmente explicadas pelas alterações da transcrição nuclear (Mangelsdorf e cols., 1994). O ácido retinoico parece ser significativamente mais potente do que o retinol como mediador desses efeitos.

O ácido retinoico afeta a expressão dos genes quando combinado com seus receptores nucleares. Existem vários receptores retinoides descritos, agrupados em duas famílias. A primeira família — receptores do ácido retinoico (RAR) designados pelas letras α , β e γ — é derivada de genes localizados nos cromossomos humanos 17, 3 e 12, respectivamente. A segunda família — receptores retinoides X (RXR) — também é formada pelas isoformas α , β e γ (Chambon, 1995). Os receptores dos retinoides apresentam ampla homologia de sequências entre si, tanto em seus domínios de ligação hormonal quanto no DNA, e pertencem a uma superfamília de receptores que inclui os receptores dos hormônios esteroides e tireóideos, bem como do calcitriol (Mangelsdorf e cols., 1994). As respostas celulares aos hormônios tireóideos, ao calcitriol e ao ácido retinoico são acentuadas pela presença do RXR. A ativação dos genes depende da ligação do complexo hormônio-receptor aos elementos promotores dos genes alvos, seguida da dimerização com um complexo RXR-ligando. O ligante endógeno do RXR é o ácido 9-*cis*-retinoico (Heyman e cols., 1992; Levin e cols., 1992). O receptor do retinol não foi identificado; o retinol pode depender da oxidação em ácido retinoico para produzir seus efeitos nas células alvo.

Os retinoides podem afetar a expressão dos receptores de alguns hormônios e fatores do crescimento, podendo, deste modo, influenciar o crescimento, a diferenciação e a função das células alvo por ações diretas e indiretas (Love e Gudas, 1994).

Usos terapêuticos. A deficiência nutricional de vitamina A causa *xerofthalmia*, uma doença progressiva caracterizada por *nictalopia* (cegueira noturna), *xerose* (ressecamento) e *ceratomalacia* (adelgaçamento da córnea), que pode resultar em perfuração da córnea; a xerofthalmia pode ser revertida pela reposição da vitamina A (*WHO/UNICEF/VAGG Task Force*, 1988). Entretanto, a cegueira rápida e irreversível ocorre quando a córnea é perfurada. A vitamina A também participa da diferenciação epitelial e pode desempenhar alguma função na cicatrização das feridas do epitélio da córnea. Hoje, não há evidências que apoiem a utilização da vitamina A tópica nos pacientes com ceratoconjuntivite seca, se não houver deficiência nutricional. As recomendações atuais para os pacientes com retinite pigmentar são a administração de 15.000 UI de vitamina A (sob a forma de palmitato) por dia sob a supervisão de um oftalmologista e evitar doses altas de vitamina E.

O Estudo de Doenças Oculares Relacionadas à Idade (do inglês, *Age-Related Eye Disease Study* — AREDS) evidenciou a redução do risco de progressão de alguns tipos de DMAI entre os pacientes selecionados randomicamente para receber altas doses das vitaminas C (500 mg), E (400 UI), β -caroteno (15 mg), óxido cúprico (2 mg) e zinco (80 mg) (*Age-Related Eye Disease Study Research Group*, 2001). Curiosamente, estudos mostraram que o zinco tem função neuroprotetora em um modelo de glaucoma em ratos. O mecanismo parece ser mediado por proteínas de choque térmico e pode constituir uma nova estratégia no tratamento do glaucoma (Park e cols., 2001).

Agentes umectantes e substitutos da lágrima

Considerações gerais. O tratamento moderno do ressecamento ocular geralmente inclui a instilação de lágrimas artificiais e lubrificantes oftálmicos. Em geral, os substitutos das lágrimas são soluções hipotônicas ou isotônicas compostas de eletrólitos, surfactantes,

conservantes e algum agente que aumenta a viscosidade e prolonga a permanência no fundo-de-saco, conservando a película lacrimal pré-corneal. Os agentes viscosos usados comumente são os polímeros de celulose (p. ex., carboximetilcelulose, celulose hidroxietilílica, celulose hidroxipropílica, metilcelulose hidroxipropílica [hipromelose] e metilcelulose), álcool polivinílico, polietilenoglicol, polissorbato, óleo mineral, glicerina e dextrano. Os substitutos das lágrimas estão disponíveis em preparações com ou sem conservantes. A viscosidade dos substitutos da lágrima depende da sua formulação exata e pode variar de aquosa ou gelatinosa. Algumas formulações lacrimais também são combinadas com um vasoconstritor, como nafazolina, fenilefrina ou tetra-hidrozoína. O tiloxapol é comercializado como uma preparação oftálmica de venda livre usada para facilitar o conforto de indivíduos que fazem uso de olhos artificiais.

As pomadas lubrificantes são compostas de uma mistura de vaselina branca, óleo mineral, lanolina líquida ou alcoólica e, em alguns casos, um conservante. Essas formulações altamente viscosas causam turvação significativa da visão e, por esta razão, são utilizadas principalmente na hora de deitar, em pacientes em estado crítico ou nos distúrbios que causam ressecamento ocular muito grave. Um implante oftálmico à base de hidroxipropilcelulose, colocado no fundo-de-saco inferior e que se dissolve durante o dia, está disponível para o tratamento de olhos secos.

Essas formulações do tipo soluções, pomadas e implantes são os únicos substitutos confiáveis para a película lacrimal pré-corneal, que na verdade constitui uma barreira trilaminar de lipídeos, água e mucina cuja composição não está bem definida (ver Absorção).

Usos terapêuticos. Alguns distúrbios oculares locais e certas doenças sistêmicas podem alterar a película lacrimal pré-corneal. Doenças oculares localizadas, como blefarite, rosácea ocular, penfigoide ocular, queimaduras químicas ou distrofias da córnea, podem alterar a superfície ocular e modificar a composição da lágrima. O tratamento apropriado do ressecamento ocular sintomático inclui controle da doença associada e, possivelmente, a administração de substitutos da lágrima, tampões puntiformes (ver Absorção) ou ciclosporina oftálmica (ver Agente imunomodulador). Também há alguns distúrbios sistêmicos que se evidenciam por ressecamento ocular sintomático, inclusive a síndrome de Sjögren, artrite reumatoide, deficiência de vitamina A, síndrome de Stevens-Johnson e tracoma. O tratamento da doença sistêmica pode eliminar as queixas de ressecamento ocular sintomático; tratamento prolongado com substitutos da lágrima, ciclosporina oftálmica, inserção de tampões puntiformes, colocação de implantes à base de colágeno dissolúvel ou obstrução cirúrgica do sistema de drenagem lacrimal pode ser indicado. Ciclosporina oftálmica pode ser usada para aumentar a produção de lágrima em pacientes com inflamação ocular associada à ceratoconjuntivite seca.

Agentes osmóticos

Considerações gerais. Os principais agentes osmóticos para uso ocular são glicerina, manitol e solução de cloreto de sódio hipertônica. Com a disponibilidade desses fármacos, a administração de ureia como tratamento de elevação da PIO tornou-se praticamente obsoleta.

Usos terapêuticos. Ocasionalmente, oftalmologistas administram glicerina e manitol como tratamento de curta duração de elevação súbita da PIO. Em casos esporádicos, esses fármacos são utilizados durante procedimentos cirúrgicos para desidratar o humor vítreo antes das cirurgias no segmento anterior. Alguns pacientes com glaucoma agudo não toleram fármacos orais porque têm náuseas;

desse modo, a administração intravenosa do manitol e/ou da acetazolamida pode ser preferível ao tratamento com glicerina oral. Esses fármacos devem ser utilizados com cuidado em pacientes portadores de insuficiência cardíaca congestiva ou insuficiência renal.

O edema da córnea é um sinal clínico de disfunção do endotélio corneal e os agentes osmóticos tópicos podem ser eficazes para desidratar a córnea. A identificação da causa do edema determina o tratamento e os agentes osmóticos tópicos (p. ex., solução de cloreto de sódio hipertônica) podem postergar a necessidade de realizar uma intervenção cirúrgica (transplante de córnea). O cloreto de sódio está disponível em preparações líquidas ou pomadas. A glicerina também está disponível, porém, como causa dor ao entrar em contato com a córnea e conjuntiva, sua aplicação limita-se à urgente avaliação das estruturas angulares de filtração. Em geral, quando o edema da córnea é secundário a um glaucoma agudo, a administração de um agente osmótico oral para ajudar a reduzir a PIO é preferível à glicerina tópica, que apenas limpa a córnea por algum tempo. A redução da PIO ajuda a limpar a córnea de forma mais permanente para possibilitar a visão do ângulo de filtração por gonioscopia e uma visão clara da íris, quando necessária para iridotomia com *laser*.

BIBLIOGRAFIA

- Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, β carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol*, **2001**, *119*:1417–1436.
- AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol*, **2000**, *130*:429–440.
- Almeida DR, Johnson D, Hollands H, *et al.* Effect of prophylactic nonsteroidal antiinflammatory drugs on cystoid macular edema assessed using optical coherence tomography quantification of total macular volume after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*, **2008**, *34*:64–69.
- Ambati BK, Ambati J, Azar N, *et al.* Periorbital and orbital cellulitis before and after the advent of *Haemophilus influenzae* type B vaccination. *Ophthalmology*, **2000**, *107*:1450–1453.
- Araujo S, Spaeth G, Roth S, Starita R. A 10-year follow-up on a prospective, randomized trial of postoperative corticosteroids after trabeculectomy. *Ophthalmology*, **1995**, *102*:1753–1759.
- Asano S, Miyake K, Ota I, *et al.* Reducing angiographic cystoid macular edema and blood-aqueous barrier disruption after small-incision phacoemulsification and foldable intraocular lens implantation: Multicenter prospective randomized comparison of topical diclofenac 0.1% and betamethasone 0.1%. *J Cataract Refract Surg*, **2008**, *34*:57–63.
- Atkins EJ, Biousse V, Newman NJ. Optic neuritis. *Semin Neurol*, **2007**, *27*:211–220.
- Bahar I, Kaiserman I, Lange AP, *et al.* The effect of mitomycin C on corneal endothelium in pterygium surgery. *Am J Ophthalmol*, **2009**, *147*:447–452.
- Banta JT, Hoffman K, Budenz DL, *et al.* Presumed topiramate-induced bilateral acute angle-closure glaucoma. *Am J Ophthalmol*, **2001**, *132*:112–114.
- Beck RW, Gal RL. Treatment of acute optic neuritis: A summary of findings from the Optic Neuritis Treatment Trial. *Arch Ophthalmol*, **2008**, *126*:994–995.
- Becker B, Mills DW. Corticosteroids and intraocular pressure. *Arch Ophthalmol*, **1963**, *70*:500–507.
- Biousse V, Calvetti O, Drews-Botsch CD, *et al.* Management of optic neuritis and impact of clinical trials: An international survey. *J Neurol Sci*, **2009**, *276*:69–74.
- Brown DM, Michels M, Kaiser PK, *et al.* Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*, **2009**, *116*:57–65.
- Chambers RB. Vitamins. In: Mauger TF, Craig EL, eds. *Havener's Ocular Pharmacology*, 6th ed. St. Louis, Mosby, **1994**, pp. 510–519.
- FNEMB L+ TimesChambon P. The molecular and genetic dissection of the retinoid signaling pathway. *Recent Prog Horm Res*, **1995**, *50*:317–332.
- Chang DC, Grant GB, O'Donnell K, *et al.* Multistate outbreak of *Fusarium* keratitis associated with use of a contact lens solution. *JAMA*, **2006**, *296*:953–963.
- Chang S. Intraocular gases. In: Ryan SR, Glaser BM, eds. *Retina*, Vol. 3: *Surgical Retina*. St. Louis, Mosby, **1994**, pp. 2115–2129.
- Chang TS, Bressler NM, Fine JT, *et al.* Improved vision-related function after ranibizumab treatment of neovascular age-related macular degeneration: Results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol*, **2007**, *125*:1460–1469.
- Chern KC, Margolis TP. Varicella zoster virus ocular disease. *Int Ophthalmol Clin*, **1998**, *38*:149–160.
- Chien DS, Homsy JJ, Gluchowski C, Tang-Liu DD. Corneal and conjunctival/scleral penetration of *p*-aminoclonidine, AGN 190342, and clonidine in rabbit eyes. *Curr Eye Res*, **1990**, *9*:1051–1059.
- Colin J, Prisant O, Cochener B, *et al.* Comparison of the efficacy and safety of valacyclovir and acyclovir for the treatment of herpes zoster ophthalmicus. *Ophthalmology*, **2000**, *107*:1507–1511.
- Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. *Am J Ophthalmol*, **1998a**, *126*:487–497.
- Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol*, **1998b**, *126*:498–505.
- Congdon N, O'Colmain B, Klaver CC, *et al.* Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. *Arch Ophthalmol*, **2004**, *122*:477–485.
- Cote RN. Photoreceptor phosphodiesterase (PDE6): A G-protein-Activated PDE regulating visual excitation in rod and cone photoreceptor cells. In: Beavo J, Francis SH, Houslay MD, eds. *Cyclic Nucleotide Phosphodiesterases in Health and Disease*. Boca Raton, FL, CRC Press, **2007**, pp. 165–193.
- Dafer RM, Schneck M, Friberg TR, Jay WM. Intravitreal ranibizumab and bevacizumab: A review of risk. *Semin Ophthalmol*, **2007**, *22*:201–204.
- Dreyer EB, Zurawski D, Schumer RA, *et al.* Elevated glutamate levels in the vitreous body of humans and monkeys with glaucoma. *Arch Ophthalmol*, **1996**, *114*:299–305.
- Endophthalmitis Vitrectomy Study Group. Results of the Endophthalmitis Vitrectomy Study. A randomized trial of immediate vitrectomy and of intravenous antibiotics for the treatment of postoperative bacterial endophthalmitis. *Arch Ophthalmol*, **1995**, *113*:1479–1496.
- Evans TR, Kaye SB. Retinoids: Present role and future potential. *Br J Cancer*, **1999**, *80*:1–8.
- Fang EN, Kass MA. Epinephrine and dipivefrin. In: Zimmerman TJ, Kooner K, Sharir M, Fechtner RD, eds. *Textbook of Ocular Pharmacology*, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, **1997**, pp. 239–246.

- Fine SL, Berger JW, Maguire MG, Ho AC. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, **2000**, 342:483–492.
- Fluorouracil Filtering Surgery Study Group. Five-year follow-up of the fluorouracil filtering surgery study. *Am J Ophthalmol*, **1996**, 121:349–366.
- Fluorouracil Filtering Surgery Study Group. Fluorouracil Filtering Surgery Study: One-year follow-up. *Am J Ophthalmol*, **1989**, 108:625–635.
- Friedman DS, Wolfs RC, O'Colmain BJ, *et al.* Prevalence of open-angle glaucoma among adults in the United States. *Arch Ophthalmol*, **2004**, 122:532–538.
- Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, *et al.* Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, **2004**, 351:2805–2816.
- Grant WM, Schuman JS. *Toxicology of the Eye*, 4th ed. Springfield, IL, Charles C. Thomas, **1993**.
- Hardten DR, Samuelson TW. Ocular toxicity of mitomycin-C. *Int Ophthalmol Clin*, **1999**, 39:79–90.
- Hargrave SL, McCulley JP, Hussein Z. Results of a trial of combined propamidine isethionate and neomycin therapy for *Acanthamoeba* keratitis. Brolene Study Group. *Ophthalmology*, **1999**, 106:952–957.
- Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, *et al.* Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: Results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol*, **2002**, 120: 1268–1279.
- Herpetic Eye Disease Study Group. A controlled trial of oral acyclovir for the prevention of stromal keratitis or iritis in patients with herpes simplex virus epithelial keratitis. The Epithelial Keratitis Trial. *Arch Ophthalmol*, **1997**, 115:703–712. Erratum in: *Arch Ophthalmol*, **1997**, 115:1196.
- Herpetic Eye Disease Study Group. Acyclovir for the prevention of recurrent herpes simplex virus eye disease. *N Engl J Med*, **1998**, 339:300–306.
- Heyman RA, Mangelsdorf DJ, Dyck JA, *et al.* 9-Cis retinoic acid is a high affinity ligand for the retinoid X receptor. *Cell*, **1992**, 68:397–406.
- Hubbard GB III. Surgical management of retinopathy of prematurity. *Curr Opin Ophthalmol*, **2008**, 19:384–390.
- Jacobson MA, Stanley H, Holtzer C, *et al.* Natural history and outcome of new AIDS-related cytomegalovirus retinitis diagnosed in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*, **2000**, 30:231–233.
- Jager RD, Mieler WF, Miller JW. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, **2008**, 358:2606–2617. Erratum in: *N Engl J Med*, **2008**, 359:1736.
- Ju WK, Kim KY, Angert M, *et al.* Memantine blocks mitochondrial OPA1 and cytochrome c release and subsequent apoptotic cell death in glaucomatous retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **2008**, 50:707–716.
- Juzych MS, Robin AL, Novak GD. α -2 Agonists in glaucoma therapy. In: Zimmerman TJ, Kooner K, Sharir M, Fechtner RD, eds. *Textbook of Ocular Pharmacology*, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, **1997**, pp. 247–254.
- Juzych MS, Zimmerman TJ. β -Blockers. In: Zimmerman TJ, Kooner K, Sharir M, Fechtner RD, eds. *Textbook of Ocular Pharmacology*, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, **1997**, pp. 261–275.
- Kaderli B, Avci R, Yucel A, *et al.* Intravitreal triamcinolone improves recovery of visual acuity in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *J Neuroophthalmol*, **2007**, 27: 164–168.
- Karkhanavah R, Naeeni M, Chams H, *et al.* Topical aminocaproic acid to prevent rebleeding in cases of traumatic hyphema. *Eur J Ophthalmol*, **2003**, 13:57–61.
- Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, *et al.* The Ocular Hypertension Treatment Study: A randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*, **2002**, 120:701–713; discussion 829–830.
- Kaufman DI, Trobe JD, Eggenberger ER, Whitaker JN. Practice parameter: The role of corticosteroids in the management of acute monosymptomatic optic neuritis. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, **2000**, 54:2039–2044.
- Kaufman PL, Gabelt BAT. Direct, indirect, and dual-action parasympathetic drugs. In: Zimmerman TJ, Kooner K, Sharir M, Fechtner RD, eds. *Textbook of Ocular Pharmacology*, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, **1997**, pp. 221–238.
- Kaur IP, Kanwar M. Ocular preparations: The formulation approach. *Drug Dev Ind Pharm*, **2002**, 28:473–493.
- Kunou N, Ogura Y, Yasukawa T, *et al.* Long-term sustained release of ganciclovir from biodegradable scleral implant for the treatment of cytomegalovirus retinitis. *J Control Release*, **2000**, 68:263–271.
- Lates AM. Vision disorders and phosphodiesterase type 5 inhibitors: A review of the evidence to date. *Drug Saf*, **2009**, 32:1–18.
- Lee VHL. Precorneal, corneal, and postcorneal factors. In: Mitra AK, ed. *Ophthalmic Drug Delivery Systems*. New York, Marcel Dekker, **1993**, pp. 59–82.
- Levin AA, Sturzenbecker LJ, Kazmer S, *et al.* 9-Cis retinoic acid stereoisomer binds and activates the nuclear receptor RXR α . *Nature*, **1992**, 355:359–361.
- Levkovitch-Verbin H, Martin KR, Quigley HA, *et al.* Measurement of amino acid levels in the vitreous humor of rats after chronic intraocular pressure elevation or optic nerve transection. *J Glaucoma*, **2002**, 11:396–405.
- Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, *et al.* Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmology*, **2001**, 108:1943–1953.
- Lien S, Lowman HB. Therapeutic anti-VEGF antibodies. *Handb Exp Pharmacol*, **2008**, 181:131–150.
- Liesegang TJ. Varicella-zoster virus eye disease. *Cornea*, **1999**, 18:511–531.
- Lindsey JD, Gatton DD, Sagara T, *et al.* Reduced TIGR/myocilin protein in the monkey ciliary muscle after topical prostaglandin F (2 α) treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **2001**, 42:1781–1786.
- Lloyd MJ, Fraunfelder FW. Drug-induced optic neuropathies. *Drugs Today (Barc)*, **2007**, 43:827–836.
- Love JM, Gudas LJ. Vitamin A, differentiation and cancer. *Curr Opin Cell Biol*, **1994**, 6:825–831.
- Mangelsdorf DJ, Umeshima K, Evans RM. The retinoid receptors. In: Sporn MB, Roberts AB, Goodman DS, eds. *The Retinoids: Biology, Chemistry, and Medicine*, 2nd ed. New York, Raven Press, **1994**, pp. 319–349.
- Marx JL, Kapusta MA, Patel SS, *et al.* Use of the ganciclovir implant in the treatment of recurrent cytomegalovirus retinitis. *Arch Ophthalmol*, **1996**, 114:815–820.
- McCulley JP, Alizadeh H, Niederkorn JY. The diagnosis and management of *Acanthamoeba* keratitis. *CLAO J*, **2000**, 26:47–51.
- Morrow GL, Abbott RL. Minocycline-induced scleral, dental, and dermal pigmentation. *Am J Ophthalmol*, **1998**, 125:396–397.
- Musch DC, Gillespie BW, Lichter PR, *et al.* Visual field progression in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study: The impact of treatment and other baseline factors. *Ophthalmology*, **2009**, 116:200–207.
- Parel JM, Villain F. Silicone oils: Physicochemical properties. In: Ryan SR, Glaser BM, eds. *Retina*, Vol. 3: *Surgical Retina*. St. Louis, Mosby, **1994**, pp. 2131–2149.
- Park KH, Cozier F, Ong OC, Caprioli J. Induction of heat shock protein 72 protects retinal ganglion cells in a rat glaucoma model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **2001**, 42:1522–1530.

- Patel PJ, Bunce C, Tufail A; the ABC Trial Investigators. A randomised, double-masked phase III/IV study of the efficacy and safety of Avastin(R) (bevacizumab) intravitreal injections compared to standard therapy in subjects with choroidal neovascularisation secondary to age-related macular degeneration: Clinical trial design. *Trials*, **2008**, *9*:56.
- Pediatric Eye Disease Investigator Group. A comparison of atropine and patching treatments for moderate amblyopia by patient age, cause of amblyopia, depth of amblyopia, and other factors. *Ophthalmology*, **2003**, *110*:1632–1638.
- Pediatric Eye Disease Investigator Group. A randomized trial of atropine vs. patching for treatment of moderate amblyopia in children. *Arch Ophthalmol*, **2002**, *120*:268–278.
- Perry HD, Solomon R, Donnenfeld ED, *et al.* Evaluation of topical cyclosporine for the treatment of dry eye disease. *Arch Ophthalmol*, **2008**, *126*:1046–1050.
- Pieramici DJ, Goldberg MF, Melia M, *et al.* A phase III, multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial of topical aminocaproic acid (CaproGel) in the management of traumatic hyphema. *Ophthalmology*, **2003**, *110*:2106–2112.
- Price J, Farish S, Taylor H, O'Day J. Blepharospasm and hemifacial spasm. Randomized trial to determine the most appropriate location for botulinum toxin injections. *Ophthalmology*, **1997**, *104*:865–868.
- Quigley HA, Nickells RW, Kerrigan LA, *et al.* Retinal ganglion cell death in experimental glaucoma and after axotomy occurs by apoptosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **1995**, *36*:774–786.
- Riordan-Eva P, Tabbara KF. Anatomy and embryology of the eye. In: Vaughan D, Asbury T, Riordan-Eva P, eds. *General Ophthalmology*, 13th ed. Stamford, CT, Appleton & Lange, **1992**.
- Robinson JC. Ocular anatomy and physiology relevant to ocular drug delivery. In: Mitra AK, ed. *Ophthalmic Drug Delivery Systems*. New York, Marcel Dekker, **1993**, pp. 29–58.
- Roig-Melo EA, Macky TA, Heredia-Elizondo ML, Alfaro DV III. Progressive outer retinal necrosis syndrome: Successful treatment with a new combination of antiviral drugs. *Eur J Ophthalmol*, **2001**, *11*:200–202.
- Rubinfeld RS, Pfister RR, Stein RM, *et al.* Serious complications of topical mitomycin-C after pterygium surgery. *Ophthalmology*, **1992**, *99*:1647–1654.
- Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL. Two multi-center, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. CsA Phase 3 Study Group. *Ophthalmology*, **2000**, *107*:631–639.
- Sanborn GE, Anand R, Torti RE, *et al.* Sustained-release ganciclovir therapy for treatment of cytomegalovirus retinitis. Use of an intravitreal device. *Arch Ophthalmol*, **1992**, *110*: 188–195.
- Santaella RM, Fraunfelder FW. Ocular adverse effects associated with systemic medications: Recognition and management. *Drugs*, **2007**, *67*:75–93.
- Schiedler V, Scott IU, Flynn HW Jr, *et al.* Culture-proven endogenous endophthalmitis: Clinical features and visual acuity outcomes. *Am J Ophthalmol*, **2004**, *137*:725–731.
- Seki M, Lipton SA. Targeting excitotoxic/free radical signaling pathways for therapeutic intervention in glaucoma. *Prog Brain Res*, **2008**, *173*:495–510.
- Sharir M. Topical carbonic anhydrase inhibitors. In: Zimmerman TJ, Kooner K, Sharir M, Fechtner RD, eds. *Textbook of Ocular Pharmacology*, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, **1997**, pp. 287–290.
- Shima C, Sakaguchi H, Gomi F, *et al.* Complications in patients after intravitreal injection of bevacizumab. *Acta Ophthalmol*, **2008**, *86*:372–376.
- Stone EM, Fingert JH, Alward WLM, *et al.* Identification of a gene that causes primary open angle glaucoma. *Science*, **1997**, *275*:668–670.
- Sucher NJ, Lipton SA, Dreyer EB. Molecular basis of glutamate toxicity in retinal ganglion cells. *Vision Res*, **1997**, *37*:3483–3493.
- Taylor SR, Habot-Wilner Z, Pacheco P, Lightman SL. Intraocular methotrexate in the treatment of uveitis and uveitic cystoid macular edema. *Ophthalmology*, **2009**, *116*:797–801.
- Tehrani R, Ostrowski RA, Hariman R, Jay WM. Ocular toxicity of hydroxychloroquine. *Semin Ophthalmol*, **2008**, *23*:201–209.
- Thompson S, Pilley SF. Unequal pupils. A flow chart for sorting out the anisocorias. *Surv Ophthalmol*, **1976**, *21*:45–48.
- Trobe JD, Sieving PC, Guire KE, Fendrick AM. The impact of the optic neuritis treatment trial on the practices of ophthalmologists and neurologists. *Ophthalmology*, **1999**, *106*: 2047–2053.
- Tsui JK. Botulinum toxin as a therapeutic agent. *Pharmacol Ther*, **1996**, *72*:13–24.
- Volpe NJ. The optic neuritis treatment trial: A definitive answer and profound impact with unexpected results. *Arch Ophthalmol*, **2008**, *126*:996–999.
- Vorwerk CK, Lipton SA, Zurakowski D, *et al.* Chronic low-dose glutamate is toxic to retinal ganglion cells: Toxicity blocked by memantine. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **1996**, *37*:1618–1624.
- Wax MB, Tezel G, Edward D. Clinical and ocular histopathological findings in a patient with normal-pressure glaucoma. *Arch Ophthalmol*, **1998**, *116*:993–1001.
- Weisz JM, Bressler NM, Bressler SB, Schachat AP. Ketorolac treatment of pseudophakic cystoid macular edema identified more than 24 months after cataract extraction. *Ophthalmology*, **1999**, *106*:1656–1659.
- Whitcup SM. Cytomegalovirus retinitis in the era of highly active anti-retroviral therapy. *JAMA*, **2000**, *283*:653–657.
- WHO/UNICEF/IVAGG Task Force. *Vitamin A Supplements: A Guide to Their Use in the Treatment and Prevention of Vitamin A Deficiency and Xerophthalmia*. World Health Organization, Geneva, **1988**.
- Wilhelmus KR, Gee L, Hauck WW, *et al.* Herpetic Eye Disease Study. A controlled trial of topical corticosteroids for herpes simplex stromal keratitis. *Ophthalmology*, **1994**, *101*:1883–1895.
- Wybar KC, Karr Muir M. *Baillière's Concise Medical Textbooks, Ophthalmology*, 3rd ed. New York, Baillière Tindall, **1984**.
- Yoles E, Schwartz M. Elevation of intraocular glutamate levels in rats with partial lesion of the optic nerve. *Arch Ophthalmol*, **1998**, *116*:906–910.

Fármacos podem ser aplicados à pele com dois propósitos: tratar diretamente distúrbios da pele e liberar substâncias para outros tecidos (Figura 65-1). A otimização de terapias cutâneas requer conhecimento fisiológico detalhado da pele, como será amplamente revisto em outra parte (Wolff e cols., 2008). Este capítulo enfatiza a base das terapias cutâneas comuns. As terapias que são usadas principalmente para doenças da pele são discutidas em detalhes; outras terapias aplicáveis a doenças cutâneas são resumidas, e o leitor deve dirigir-se às partes apropriadas deste livro para consultar a farmacologia e a toxicologia pormenorizadas.

Muitas doenças cutâneas podem ser tratadas com agentes farmacologicamente ativos por via tópica. A compreensão dos princípios que regulam a absorção e o metabolismo de fármacos por via percutânea é essencial para seu uso eficaz e seguro.

A terapia não farmacológica para doenças cutâneas inclui todo o espectro eletromagnético aplicado por muitas fontes, como *laser*, raios-X, luz visível e luz infravermelha. Tais condutas podem ser empregadas isoladamente ou para aumentar a penetração ou alterar a natureza de fármacos e pró-fármacos. O congelamento e o ultrassom constituem outras modalidades de terapias físicas que alteram a estrutura epidérmica para tratamento direto ou para aumentar a absorção percutânea de fármacos. As substâncias químicas são usadas para reduzir o efeito de vários comprimentos de onda da luz ultravioleta (UV) e da radiação ionizante.

O emprego eficaz e seguro de agentes tópicos requer apreciação das variáveis físicas e fisiológicas que operam nas interações de fármacos com a pele, influenciando a absorção e o transporte. A pele é um órgão multifuncional e de múltiplos compartimentos afetado de diversas maneiras por doenças e seus tratamentos. A Figura 65-1 exibe as características gerais da estrutura da pele e as vias percutâneas de absorção. A magnitude do volume de absorção percutânea da maioria dos agentes ocorre através do estrato córneo, que reveste quase toda a superfície cutânea. A estrutura epidérmica e o papel dos folículos pilosos e das glândulas sudoríparas como vias de absorção são revisados adiante.

Estrato córneo. O estrato córneo (5-600 μm na parte externa) é a principal barreira à absorção percutânea de fármacos e à perda de água corpórea. Ele é constituído de células epidérmicas “mortas” que são incapazes de se reproduzir e perderam seus núcleos e suas mitocôndrias. Ele possui proteínas e lipídeos múltiplos que podem ligar-se, reversível ou irreversivelmente, a fármacos. Muitos tratamentos químicos e físicos para aumentar a absorção percutânea agem no interior do estrato córneo. Diversos fármacos podem distribuir-se no estrato córneo e atuar como reservatório para agentes que irão difundir-se para o restante da pele mesmo *depois* de cessada a aplicação tópica do agente.

A espessura do estrato córneo é variável, sendo as palmas das mãos e as plantas dos pés as mais espessas (400-600 μm), seguindo-se o estrato córneo do corpo em geral (10-16 μm) e o escroto (5 μm). As regiões facial e pós-auricular têm o mais fino estrato córneo. A espessura é apenas uma variável na determinação de diferenças regionais na penetração de medicamentos. A organização celular exerce igualmente um papel significativo.

Epiderme ativa. As camadas vivas da epiderme com células metabolicamente atuantes compreendem uma espessa camada de $\sim 100 \mu\text{m}$ (Figura 65-2). A camada inferior (camada basal ou estrato basal) é responsável pela maior parte da divisão celular. Diversas camadas celulares na camada espinhosa (estrato espinhoso) contêm células que sintetizam ativamente a maioria das proteínas epidérmicas, especialmente ceratinas, uma grande família de moléculas fibrosas intracelulares que formam a maior parte da massa epidérmica. A camada viva mais superior, a camada granulosa (estrato granuloso), constitui o local em que os lipídeos são expelidos da epiderme, formando lipídeos extracelulares que funcionam como uma importante via de transporte; onde o envoltório celular, resistente à maioria dos processos de proteólise e dos álcalis, é formado; e onde lipídeos extracelulares são ligados covalentemente. A camada granulosa é também o local de síntese de filagrina — uma molécula intracelular que aumenta o armazenamento de ceratina. A filagrina sofre

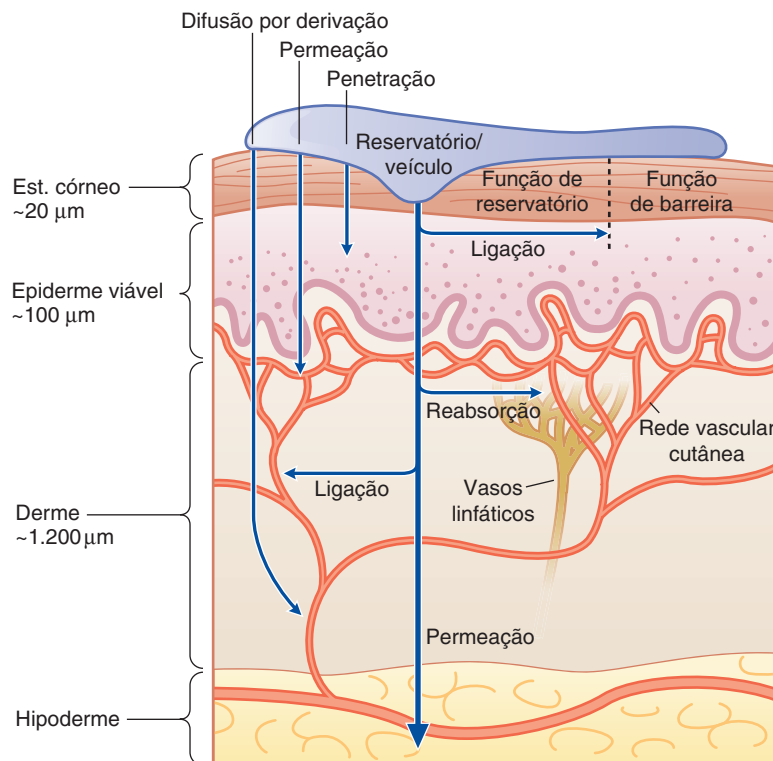


Figura 65-1 Liberação cutânea de fármacos. Representação diagramática dos três compartimentos da pele da maneira como eles se relacionam com a liberação de fármacos: superfície, estrato (Est.) e tecidos viáveis. Após aplicação de fármacos à superfície, ocorrem na formulação aplicada evaporação e alterações estruturais e de composição, que determinam a biodisponibilidade dos fármacos. O estrato córneo limita a difusão de compostos para a pele viável e o corpo. Após absorção, os compostos ou se ligam a alvos em tecidos viáveis, ou se difundem para os tecidos viáveis ou para a rede vascular cutânea, de onde podem ser transportados para células e órgãos internos. (Reproduzida, com permissão, de Wolff et al., 2008. Figura 215-1. Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Todos os direitos reservados. Disponível em <http://www.accessmedicine.com>.)

proteólise na junção granuloso/estrato córneo, e seus aminoácidos contribuem para uma elevada composição de aminoácidos livres do estrato córneo, que permite retenção de água, pH ácido e função de umidificação natural. Intercaladas na epiderme ativa estão células produtoras de pigmentos (melanócitos), células apresentadoras de antígenos dendríticas (células de Langerhans) e outras células imunes (células γ - δ T); na epiderme enferma, muitas células imunes, incluindo linfócitos e leucócitos polimorfonucleares, podem estar presentes e ser diretamente afetadas por fármacos aplicados.

A derme e seus vasos sanguíneos. Existe um plexo capilar superficial entre a epiderme e a derme que é o local da maioria dos processos de absorção sistêmica de fármacos cutâneos (Figura 65-1). Há também grande número de linfáticos. Abaixo de 1,2 mm de espessura da derme com seu colágeno e seus proteoglicanos que podem atrair fármacos, há tecido subcutâneo (hipoderme). Células na derme que são alvos para medicamentos incluem mastócitos (residentes e produtores permanentes de muitos mediadores inflamatórios) e células imunes infiltrativas produtoras de citocinas.

Os folículos pilosos formam uma via rica em lipídeos para absorção de fármacos. A absorção de fármacos

e substâncias químicas pelos pelos também pode ser usada com a finalidade de determinar a exposição prévia a fármacos. As glândulas sudoríparas não são consideradas uma via para a absorção de fármacos. Alguns deles (p. ex., griseofulvina, cetoconazol) são excretados para a pele por esta via.

Mecanismos de absorção percutânea. A passagem através da camada mais externa constitui a etapa limitante da velocidade para a absorção percutânea. As principais etapas envolvidas na absorção percutânea incluem o estabelecimento de um gradiente de concentração, que gera a força motriz para o movimento do fármaco através da pele, a distribuição e o deslocamento do fármaco de uma camada delgada fora do estrato córneo para o estrato córneo (coeficiente de partição) e as características moleculares intrínsecas que permitem difusão do fármaco através das camadas da pele (coeficiente de difusão). A relação ideal entre estes fatores está resumida na seguinte equação:

$$J \propto C_{\text{veí}} \cdot K_m \cdot D/x$$

onde J é a velocidade de absorção, $C_{\text{veí}}$ é a concentração do fármaco no veiculo, K_m é o coeficiente de partição, D é o coeficiente de difusão e x é a espessura do estrato córneo (Piacquadio e Kligman, 1998). Esta equação representa a situação idealizada e pode somente aproximar-se daquilo que ocorre na epiderme normal ou enferma.

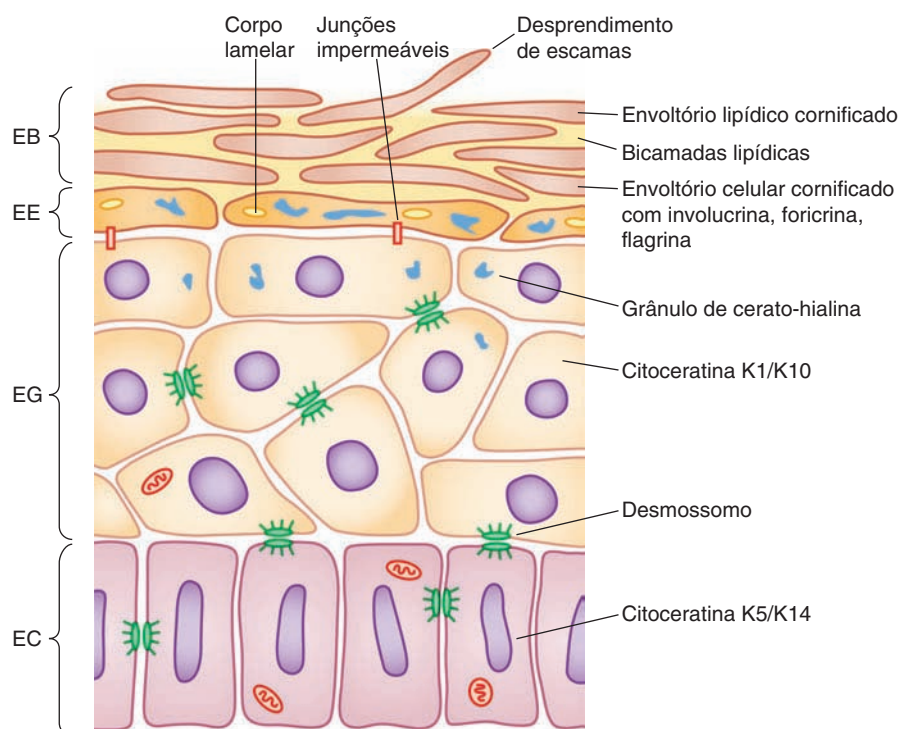


Figura 65-2 Estrutura da epiderme. A epiderme desenvolve-se progressivamente do estrato basal (EB) para o estrato espinhoso (EE), o estrato granuloso (EG) e o estrato córneo (EC). Proteínas estruturais e metabólicas importantes são produzidas em camadas específicas da epiderme. (Reproduzida, com permissão, de Wolff et al., 2008. Figura 45-2. Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Todos os direitos reservados. Disponível em <http://www.accessmedicine.com>.)

As características ideais de fármacos tópicos incluem massa molecular pequena (600 Da), solubilidade adequada, tanto em óleo quanto em água, e elevado coeficiente de partição (Barry, 2004), de modo que o medicamento se distribua seletivamente do veículo para o estrato córneo. Exceto em caso de partículas muito pequenas, íons hidrossolúveis e moléculas polares não penetram de modo significativo através do estrato córneo. Medicamentos tópicos comerciais são fabricados de maneira que ocorra difusão e partição ideais, e a adição extemporânea de outros ingredientes pode interferir na atividade ou alterar a absorção do fármaco original.

Fármacos podem ter como alvo enzimas ou células de quaisquer compartimentos da pele, incluindo células inflamatórias que normalmente não se encontram no compartimento em questão. A quantidade exata do fármaco que penetra ou deixa a pele em situações clínicas, em geral, não é determinada; em vez disso, o objetivo clínico final (p. ex., redução na inflamação) frequentemente é o efeito desejado.

Um estrato córneo hidratado permite maior absorção percutânea e costuma ser alcançado por meio da seleção de fármacos formulados em veículos de oclusão, como pomadas, do uso de filmes plásticos, coberturas ou bolsas para as mãos e pés e toucas de banho para o couro cabeludo ou do uso de medicamentos que são impregnados em fitas ou adesivos. A oclusão pode estar associada a crescimento aumentado de bactérias com consequente infecção (foliculite) ou maceração e rompimento da integridade da epiderme. O transporte da maioria dos fármacos é um processo termodinâmico passivo, e o calor geralmente aumenta a penetração. Energia ultrasônica ou vibração induzida por *laser* também podem ser utilizadas para aumentar a absorção percutânea. A última pode agir por meio da produção de lacunas no estrato córneo. A epiderme contém uma

variedade de sistemas enzimáticos capazes de metabolizar fármacos que alcançam este compartimento. Muitas dessas enzimas possuem variantes determinadas geneticamente que podem afetar a atividade do fármaco. As enzimas que foram estudadas em detalhes incluem CYP, epóxido hidrolases, transferases, como *N*-acetiltransferase, glicuroniltransferases e sulfatases (Baron e cols., 2001). Uma isoforma específica de CYP, a CYP26A1, metaboliza o ácido retinoico e pode controlar seu nível na pele (Baron e cols., 2001). Além disso, há nos ceratinócitos humanos proteínas transportadoras que influenciam o influxo (OATP) ou o efluxo (MDR, P-glicoproteína) de certos xenobióticos (Baron e cols., 2001). Embora a rotatividade dos seus substratos seja consideravelmente menor que a dos substratos das CYP hepáticas, estas enzimas influenciam as concentrações de xenobióticos na pele. Variantes genéticas de enzimas que regulam o influxo e o efluxo celular de metotrexato foram associadas à toxicidade e eficácia em pacientes com psoríase (Warren e cols., 2008).

Implicações farmacológicas da estrutura epidérmica.

O provedor de cuidados médicos deve formular diversas questões quando sugere a aplicação tópica de fármacos (Quadro 65-1), que incluem consideração sobre a posologia e a frequência apropriadas de aplicação, o grau e a condição da barreira de permeabilidade, a idade e o peso do paciente, a forma física da preparação a ser aplicada e se administração intralesional ou sistêmica deve ser usada.

Posologia. A cobertura de toda a pele de um adulto com uma preparação tópica requer ~ 30 g de material expansível. A subaplicação

Quadro 65-1

Considerações importantes quando um fármaco for aplicado à pele

Quais são as vias de absorção da pele intacta e da pele enferma?
 De que maneira a substância química do fármaco afeta a penetração?
 De que maneira o veículo afeta a penetração?
 Que volume do fármaco penetra na pele?
 Quais são os alvos farmacológicos pretendidos?
 Que hospedeiro e que fatores genéticos influenciam a ação do fármaco na pele?

de fármacos em razão de considerações de custo frequentemente ocorre quando grandes extensões da pele são tratadas por longo período de tempo.

Variação anatômica regional. A permeabilidade é em geral inversamente proporcional à espessura do estrato córneo. A penetração do fármaco é maior na face, nas áreas intertriginosas e no períneo em decorrência de adelgaçamento do estrato córneo. Os locais da pele naturalmente obstruídos por superfícies em aposição, como as axilas, a virilha e as áreas inframamárias, são vulneráveis à atrofia medicamentosa causada por glicocorticoides tópicos potentes.

Alteração da função de barreira em estados patológicos. Em muitas doenças dermatológicas, o estrato córneo é anormal e a função de barreira está comprometida. Nesses casos, a absorção percutânea aumentada de esteroides tópicos potentes pode causar toxicidade sistêmica, como supressão do eixo hipotalâmico-hipofisário-suprarrenal (HIA).

Veículo. Os veículos contidos em fármacos estão resumidos no Quadro 65-2. Novos veículos incluem as formulações em lipossomas e microgel. Lipossomas são envoltórios esféricos concêntricos de fosfolípidos em meio aquoso destinados a aumentar a absorção percutânea no estrato córneo normal e no estrato córneo anormal. Variações no tamanho, na carga e no conteúdo de lipídeos podem influenciar substancialmente a função dos lipossomas. Os transferossomas correspondem a uma tecnologia de liberação de fármacos com base no emprego de vesículas lipídicas altamente deformáveis e ultraflexíveis, que penetram a pele quando aplicadas de forma não oclusiva (Barry, 2004). Os microgéis são polímeros cuja função é aumentar a solubilização de determinados fármacos, intensificando, assim, a penetração tópica e diminuindo a irritação.

Idade. A proporção entre a área de superfície e a massa corporal é maior em crianças que em adultos, de modo que a mesma quantidade de fármaco tópico pode resultar em grande exposição sistêmica. Com base na perda transepidérmica de água e em estudos de absorção percutânea, os lactentes a termo parecem possuir um estrato córneo com propriedades de barreira comparáveis às de adultos. Lactentes pré-termo têm a função de barreira substancialmente comprometida até que haja ceratinização completa da epiderme.

Frequência da aplicação. Os agentes tópicos são, frequentemente, aplicados 2 vezes/dia. Para certos fármacos, a aplicação de uma quantidade maior 1 vez/dia pode ser tão eficaz quanto aplicações mais frequentes de doses menores. No caso particular de alguns

fármacos, o estrato córneo pode agir como um reservatório do fármaco, permitindo, durante um longo período de tempo, a penetração gradual para o interior das camadas viáveis da pele. O tratamento intermitente em pulso — tratamento por vários dias ou semanas alternado com períodos livres de tratamento — pode prevenir taquifilaxia (perda de eficácia clínica associada a fármacos, como glicocorticoides tópicos). O mecanismo de perda de eficácia clínica pode estar relacionado mais com a ligação do corticosteroide e a resposta de receptores nucleares do que com absorção.

Administração intralesional. A administração intralesional de fármacos é empregada principalmente para lesões inflamatórias, mas também pode ser usada para tratamento de verrugas e certas neoplasias. Fármacos injetados por via intralesional têm a vantagem de contato direto com o processo patológico, ausência de metabolismo de primeira passagem e oportunidade de deposição do fármaco lentamente absorvido. Ao considerar o uso de glicocorticoides intralesionais, é importante estar ciente da possibilidade de absorção sistêmica completa e supressão do HIA.

Administração sistêmica. Em dermatologia, a terapia sistêmica com fármacos envolve diversas vias de administração: oral, intramuscular (p. ex., metotrexato, glicocorticoides), intravenosa (p. ex., imunoglobulina, alefacepte) ou subcutânea (p. ex., efalizumabe, etanercepte).

GLICOCORTICOIDES

Glicocorticoides são frequentemente prescritos por suas propriedades imunossupressoras e anti-inflamatórias. A administração local é tópica e intralesional, sendo a sistêmica feita por vias intramuscular, intravenosa e oral. Os mecanismos de ação dos glicocorticoides são numerosos, como discutido no Capítulo 42. Incluem apoptose dos linfócitos, efeitos inibitórios sobre a cascata do ácido araquidônico, depressão à produção de muitas citocinas e uma miríade de efeitos sobre as células inflamatórias.

Glicocorticoides tópicos

Os glicocorticoides tópicos foram agrupados em sete classes, em ordem decrescente de potência (Quadro 65-3). Muitos dos fármacos mais potentes têm um esqueleto de hidrocortisona fluorada. A potência é tradicionalmente medida por meio de um ensaio vasoconstrictor, no qual um agente é aplicado à pele sob oclusão e a área de branqueamento cutâneo é avaliada. Outros ensaios sobre potência dos glicocorticoides envolvem a supressão de eritema e edema que surgem após inflamação experimentalmente induzida e o bioensaio de psoríase, no qual se quantifica o efeito de esteroides em lesões psoriáticas.

Usos terapêuticos. Muitas doenças inflamatórias da pele respondem à administração tópica ou intralesional de glicocorticoides. A absorção varia conforme a área corporal; o esteroide é selecionado com base na sua potência, no local do envolvimento e na gravidade da doença cutânea. Em geral, os esteroides mais potentes são usados inicialmente, sendo então seguidos por um agente menos

Quadro 65-2

Veículos para fármacos aplicados por via tópica

	CREME	POMADA	GEL/ESPUMA	LOÇÃO/SOLUÇÃO/ESPUMA
Base física	Emulsão de óleo em água	Água em óleo	Emulsão hidrossolúvel	Base do fármaco dissolvida em solução Fármaco suspenso em solução Propelente em aerossol com o fármaco Fármaco em espuma com surfactante como agente espumante e propelente
Solubilização média	> 31% de água (até 80%)	< 25% de água	Contém glicóis de polietileno solúveis em água	Pode ser aquoso ou alcoólico
Vantagem farmacológica	Deixa o fármaco concentrado na superfície cutânea	Filme oleoso protetor sobre a pele	Concentra o fármaco na superfície após evaporação	
Vantagens para o paciente	Distribui-se e é removido facilmente Nenhuma sensação oleosa	Distribui-se facilmente Retarda a evaporação de água Proporciona um efeito refrescante	Nenhuma coloração Não deixa sensação oleosa Aparência clara	Pouco efeito residual no couro cabeludo
Localizações no corpo	A maioria das localizações	Evitar áreas intertriginosas	Produz espuma abundante no couro cabeludo	Soluções e espumas são bem aceitas no couro cabeludo
Desvantagens	Requer conservantes	Sensação oleosa a muito oleosa Produz coloração em roupas	Requer conservantes Alto conteúdo de álcool pode produzir ressecamento	
Oclusão	Baixa	Moderada a alta Aumenta a umidade da pele		
Distribuições na composição	Requer humectantes (glicerina, propilenoglicol, polietilenoglicol) para manter umidade quando aplicado Fase oleosa com álcool de cadeia longa para proporcionar estabilidade e sensação de suavidade Possui bases para absorção — petrolato hidrofílico	Requer surfactantes para impedir separação de fase Hidrocarbono (Petrolato)	Microesferas ou microesponjas podem ser formuladas em géis	

Quadro 65-3

Potência de alguns glicocorticoides tópicos

CLASSE DO FÁRMACO*	NOME GENÉRICO, FORMULAÇÃO
1	Dipropionato de betametasona, creme, pomada a 0,05% (em veículo otimizado) Propionato de clobetasol, creme, pomada a 0,05% Diacetato de diflorasona, pomada a 0,05% Propionato de halobetasol, pomada a 0,05%
2	Ancinonida, pomada a 0,1% Dipropionato de betametasona, pomada a 0,05% Desoximetasona, creme, pomada a 0,25%, gel a 0,05% Diacetato de diflorasona, pomada a 0,05% Fluocinonida, creme, pomada, gel a 0,05% Halcinonida, creme, pomada a 0,1%
3	Dipropionato de betametasona, creme a 0,05% Valerato de betametasona, pomada a 0,1% Diacetato de diflorasona, creme a 0,05% Acetonido de triancinolona, pomada a 0,1%, creme a 0,5%
4	Ancinonida, creme a 0,1% Desoximetasona, creme a 0,05% Acetonido de fluocinolona, creme a 0,2% Acetonido de fluocinolona, pomada a 0,025% Flurandrenolida, pomada a 0,05%, fita com 4 µg/cm ² Valerato de hidrocortisona, pomada a 0,2% Acetonido de triancinolona, pomada a 0,1% Furoato de mometasona, creme, pomada a 0,1%
5	Dipropionato de betametasona, loção a 0,05% Valerato de betametasona, creme, loção a 0,1% Acetonido de fluocinolona, creme a 0,025% Flurandrenolida, creme a 0,05% Butirato de hidrocortisona, creme a 0,1% Valerato de hidrocortisona, creme a 0,2% Acetonido de triancinolona, creme, loção a 0,1% Acetonido de triancinolona, creme a 0,025%
6	Dipropionato de alclometasona, creme ou pomada a 0,05% Desonida, creme a 0,05% Acetonido de fluocinolona, creme ou solução a 0,01%
7	Fosfato de dexametasona sódica, creme a 0,1% Hidrocortisona em creme, pomada, loção a 0,5%, 1,0%, 2,5%

*A classe 1 é a mais potente; a classe 7, a menos potente.

potente. Muitos profissionais familiarizam-se com um glicocorticoide de cada classe para facilitar a potência apropriada da terapia. A aplicação 2 vezes/dia de glicocorticoides tópicos é suficiente, e a aplicação mais frequente não melhora a resposta (Green e cols., 2005). Em geral, apenas glicocorticoides não fluorados devem ser usados na face ou em áreas ocluídas, como axilas ou virilhas.

As preparações intralesionais de glicocorticoides incluem preparações insolúveis de acetonido de triancinolona e hexacetonido de triancinolona que se solubilizam gradualmente e portanto têm ação de longa duração.

Toxicidade. O uso crônico de glicocorticoides tópicos da classe 1 pode causar atrofia cutânea, estrias, telangiectasias, púrpura e erupções acneiformes. Já que após o uso de compostos fluorados sobre a face podem surgir dermatites perioral e rosácea, eles não devem ser usados neste local. A obstrução aumenta o risco de supressão do HIA.

Glicocorticoides sistêmicos

Usos terapêuticos. Os glicocorticoides sistêmicos são empregados nas doenças dermatológicas graves. Em geral,

é melhor reservar este método de tratamento para dermatites de contato alérgicas produzidas por plantas (p. ex., toxicodendros) e para dermatoses vesicobolhosas potencialmente fatais, como o pênfigo vulgar e o penfigoide bolhoso. A administração crônica de glicocorticoides orais é problemática em razão dos efeitos colaterais associados ao seu uso a longo prazo (Capítulo 42).

Doses matinais diárias de prednisona são, em geral, preferidas, embora doses fracionadas ocasionalmente sejam usadas para intensificar a eficácia. Observam-se menos efeitos colaterais com a administração em dias alternados e, quando for necessário tratamento crônico, as doses de prednisona passam, tão logo seja possível, a ser administradas em dias alternados. O tratamento em pulso, usando grandes doses intravenosas de succinato sódico de metilprednisolona, é uma opção para as formas graves e resistentes de piodermia gangrenosa, pênfigo vulgar, lúpus eritematoso sistêmico com doença multissistêmica e dermatomiosite. A dose é habitualmente de 0,5-1 g administrada durante 2-3 h. A infusão mais rápida foi associada a maiores taxas de hipotensão, desvios eletrolíticos e arritmias cardíacas.

Toxicidade e monitoração. Os glicocorticoides orais têm, tal como discutido no Capítulo 42, inúmeros efeitos sistêmicos. A maior parte dos efeitos colaterais é dependente da dose. O uso a longo prazo associa-se a diversas complicações, incluindo problemas psiquiátricos, cataratas, miopatia, osteoporose, necrose óssea avascular, intolerância à glicose, diabetes melito e hipertensão. Além disso, pacientes com psoríase tratados com glicocorticoides parenterais e tópicos podem ter exacerbação pustulosa, em particular quando o esteroide é reduzido rapidamente.

RETINOIDES

Os *retinoides* são definidos como compostos naturais e sintéticos com atividade biológica semelhante à da vitamina A ou se ligam a receptores nucleares para retinoides. Os retinoides têm muitas funções importantes em todo o corpo, incluindo a visão, a regulação da proliferação e da diferenciação celular, o crescimento ósseo, a defesa imune e a supressão de tumores (Vahlquist e cols., 2008). O uso prematuro de retinoides sistêmicos para tratar acne e distúrbios de ceratinização foi limitado pelos efeitos colaterais tóxicos dos retinoides de primeira geração. Isto foi amplamente resolvido mediante modificações que produziram novas gerações de compostos com margens de segurança muito maiores. Retinoides de primeira geração incluem o retinol (vitamina A), a tretinoína (ácido holo-*trans*-retinoico; ácido da vitamina A), a isotretinoína (ácido 13-*cis*-retinoico) e a alitretinoína (ácido 9-*cis*-retinoico). Os retinoides de segunda geração, também conhecidos como retinoides aromáticos, foram criados por aromatização do grupo terminal cíclico e incluem a acitretina e o metoxsaleno (também conhecido como etretinato; não comercializado nos EUA). Os retinoides de terceira geração foram criados após a descoberta de receptores específicos de retinoides e possuem diversas estruturas destinadas a tornar ideal a

ligação seletiva do receptor. Os membros desta geração incluem o tazaroteno, o bexaroteno e o adapaleno. As características de retinoides tópicos e sistêmicos estão resumidas nos Quadros 65-4 e 65-5.

Os retinoides exercem seus efeitos sobre a expressão gênica por ativação de duas famílias receptores — *receptores do ácido retinoico* (RAR) e *receptores retinoides X* (RXR) — que são membros da superfamília de receptores esteroides (Winterfield e cols., 2003). Ambas as famílias de receptores retinoides têm três isoformas (α , β e γ), que são expressas em combinações singulares em tecidos e células individuais. A epiderme humana, por exemplo, expressa RAR- α , RAR- γ , RXR- α e RXR- β (Kang e Voorhees, 2008). Mediante a oligação a um retinoide, RAR e RXR formam heterodímeros (RAR-RXR), que subsequentemente unem sequências de DNA específicas denominadas elementos responsivos ao ácido retinoico (ERAR), que ativam a transcrição de genes cujos produtos dão origem aos efeitos farmacológicos desejáveis desses compostos e seus efeitos colaterais indesejados (Bastien e Rochette-Egly, 2004).

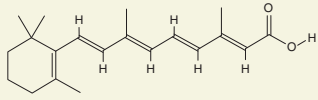
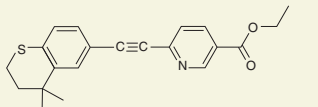
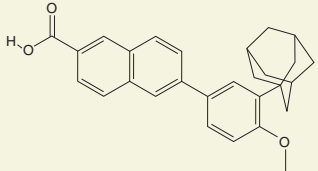
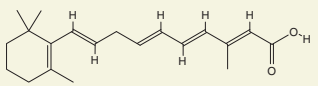
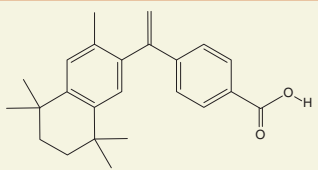
Os efeitos terapêuticos singulares podem ser produzidos por receptores retinoides com alvos específicos. Por exemplo, retinoides que têm como alvo RAR afetam predominantemente a diferenciação celular e a proliferação, e retinoides que têm como alvo RXR predominantemente induzem apoptose (Germain e cols., 2006a; Germain e cols., 2006b). Assim, tretinoína, adapaleno e tazaroteno, que têm como alvo RAR, são usados para tratar acne, psoríase e fotoenvelhecimento (distúrbios de diferenciação e proliferação), ao passo que bexaroteno e alitretinoína, que têm como alvo RXR, são usados no tratamento de micoses fungoides e sarcoma de Kaposi (para induzir apoptose de células malignas). A toxicidade aguda por retinoides é similar à intoxicação por vitamina A. Os efeitos colaterais dos retinoides sistêmicos incluem pele seca, sangramentos nasais por ressecamento das membranas mucosas, conjuntivite e diminuição da visão noturna, perda de pelos, alterações em lipídeos e transaminases séricas, hipotireoidismo, rubor decorrente de doença inflamatória intestinal, dor musculoesquelética, pseudotumor cerebral e alterações do humor. Retinoides seletivos para RAR estão mais associados a sintomas mucocutâneos e musculoesqueléticos, ao passo que retinoides seletivos para RXR induzem mais alterações físico-químicas (Germain e cols., 2006a; Germain e cols., 2006b). Como todos os retinoides orais são potentes teratógenos, eles devem ser usados cuidadosamente em mulheres com potencial para engravidar e não devem ser usados em pacientes gestantes ou em pacientes que estão tentando engravidar. Suicidas e tentativas de suicídio foram associados ao uso de isotretinoína. Portanto, todos os pacientes tratados com isotretinoína devem ser observados rigorosamente quanto a sintomas de depressão ou pensamentos suicidas.

Retinoides tópicos

Acredita-se que a acne resulta de uma combinação de hiperplasia de glândulas sebáceas, hiperqueratose folicular, colonização com *Propionibacterium acnes* e inflamação. Mediante mecanismos incompletamente compreendidos, os retinoides tópicos corrigem a ceratinização folicular anormal, reduzem as contagens de *P. acnes* e diminuem a inflamação, o que os torna a base da terapia da acne. Retinoides tópicos são os agentes de primeira linha para a acne não inflamatória (comedões) e em geral são combinados com outros agentes no tratamento de acne inflamatória.

Quadro 65-4

Retinoides tópicos

FÁRMACO	FORMULAÇÃO	ESPECIFICIDADE DO RECEPTOR	CATEGORIA NA GESTAÇÃO	ESTRUTURA	IRRITAÇÃO
Tretinoína	Creme a 0,02%, 0,025%, 0,05%, 0,1% Gel a 0,01%, 0,025%, 0,04% Solução a 0,05%, 0,1%	RAR- α , RAR- β , RAR- γ	C		++
Tazaroteno	Creme a 0,05%, 0,1% Gel a 0,05%, 0,01%	RAR- α , RAR- β , RAR- γ	X		++++
Adapaleno	Creme a 0,1%, 0,3% Gel a 0,1%, 0,3% Solução a 0,1%	RAR- β , RAR- γ	C		+
Alitretinoína	Gel a 0,1%	RAR- α , RAR- β , RAR- γ	D		++
Bexaroteno	Gel a 1%	RAR- α , RAR- β , RAR- γ	X		+++

Rugas finas e despigmentação, duas importantes características do fotoenvelhecimento, também são melhoradas com retinoides tópicos. Dentro da derme, acredita-se que isto resulte de inibição da proteína-1 ativadora (AP-1), um fator da transcrição composto de c-Jun e c-Fos que normalmente ativa a síntese de metaloproteínas em resposta à irradiação UV (Kang e Voorhees, 2008). Na epiderme, os retinoides induzem hiperplasia epidérmica na pele atrófica e reduzem a atipia de ceratinócitos (Sami e Harper, 2007).

Toxicidade e monitoração. Os efeitos adversos de todos os retinoides tópicos incluem eritema, descamação, queimação e agulhadas (Quadro 65-4). Esses efeitos, em geral, diminuem com o tempo ou são reduzidos pelo uso concomitante de emolientes. Os pacientes também podem ser acometidos de reações de fotossensibilidade em consequência de aumento de reatividade à radiação UV e estão em risco significativo de queimaduras solares graves. Embora haja pouca absorção sistêmica de retinoides tópicos e nenhuma alteração nos níveis plasmáticos de vitamina A com o seu uso, recomenda-se evitar exposição a retinoides durante a gestação.

Tretinoína

A tretinoína tópica (holo-*trans*-ácido retinoico) é fotoinstável e portanto deve ser aplicada uma vez à noite para acne e fotoenvelhecimento. O peróxido de benzoíla também inativa a tretinoína e não deve ser aplicado simultaneamente. Encontram-se disponíveis formulações com microesferas do copolímero ou prepolioli-prepolímero-2 que gradualmente liberam tretinoína para reduzir irritação.

Adapaleno

O adapaleno (diferina) é dotado de eficácia similar à da tretinoína, mas, ao contrário da tretinoína, é estável na luz solar, estável na presença de peróxido de benzoíla e tende a ser menos irritante na concentração de 0,1%.

Tazaroteno

O tazaroteno é um retinoide de terceira geração aprovado para o tratamento de psoríase, fotoenvelhecimento e acne vulgar (Sami e Harper, 2007). O gel de tazaroteno, aplicado 1 vez/dia, pode ser usado como monoterapia ou em combinação com outros medicamentos, como corticosteroides tópicos, para o tratamento de psoríase em placa localizada. Corticosteroides tópicos melhoram a eficácia da terapia e reduzem os efeitos colaterais de queimação, prurido e irritação cutânea que estão comumente associados ao tazaroteno.

Alitretinoína

A alitretinoína é um retinoide que se liga a todos os tipos de receptores retinoides e é aplicado 2-4 vezes/dia para lesões cutâneas do sarcoma de Kaposi. A alitretinoína não deve ser aplicada concomitantemente com repelentes de insetos contendo dietiltoluamida (DEET, N,N-dietil-m-toluamida), porque ela pode aumentar a absorção de DEET.

Bexaroteno

O bexaroteno tópico é aprovado para linfoma cutâneo de células T de estágio inicial (IA e IB). Sua aplicação é alterada de dias alternados para 2-4 vezes/dia durante várias semanas para melhorar a tolerância do paciente. Seu mecanismo de ação pode envolver sub-regulação de survivina e suprarregulação de caspase-3, resultando em apoptose de células malignas (Sami e Harper, 2007). Pacientes em uso de bexaroteno devem evitar produtos contendo DEET em virtude de risco aumentado de toxicidade pela DEET.

Retinoides sistêmicos

Os retinoides sistêmicos estão aprovados para o tratamento de acne, de psoríase e do linfoma de células T cutâneas (Quadro 65-5). Usos não aprovados incluem iciose, doença de Darier, pitíriase rubra pilosa, rosácea, hidradenite supurativa, quimioprevenção de neoplasias, líquen escleroso, lúpus eritematoso subagudo e lúpus

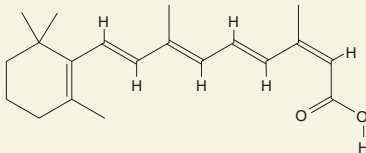
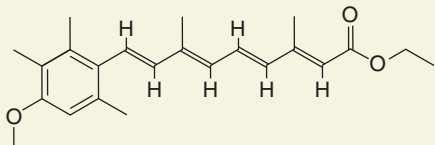
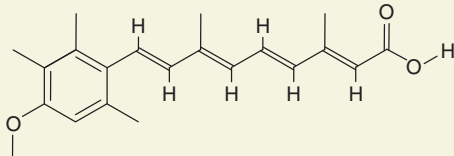
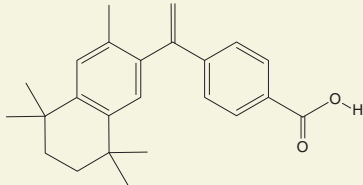
eritematoso discoide. Todos os retinoides sistêmicos são contraindicados em mulheres que estão gestando, que pretendem engravidar ou que estão amamentando. Contraindicações relativas abrangem leucopenia, alcoolismo, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipotireoidismo e doença hepática ou renal significativa.

Toxicidade e monitoramento. Toxicidades agudas dos retinoides podem incluir anormalidades mucocutâneas ou laboratoriais; alterações ósseas podem ocorrer após uso crônico em doses elevadas. Os efeitos colaterais mucocutâneos podem compreender queilite, xerose, blefarconjuntivite, fotossensibilidade cutânea, fotofobia, mialgia, artralgia, cefaleias, alopecia, fragilidade das unhas e suscetibilidade aumentada a infecções estafilocócicas. Alguns pacientes desenvolvem “dermatite retinoide” caracterizada por eritema, prurido e descamação.

Muito raramente, pacientes podem desenvolver pseudotumor cerebral, especialmente quando retinoides sistêmicos são combinados com tetraciclina (tetraciclina ou minociclina; o mecanismo para esse evento medicamentoso adverso é desconhecido). Existem relatos de que a administração crônica em doses elevadas pode causar síndrome de hiperostose esquelética idiopática difusa (DISH), fechamento epifiseal prematuro e outras anormalidades esqueléticas (Vahlquist e cols., 2008).

Quadro 65-5

Retinoides sistêmicos

FÁRMACO	ESTRUTURA	ESPECIFICIDADE DO RECEPTOR	VARIAÇÃO-PADRÃO DA POSOLOGIA	MEIA-VIDA
Isotretinoína		Nenhuma afinidade aparente pelo receptor	0,5-2 mg/kg/dia	10-20 h
Etretinato		RAR- α , RAR- β , RAR- γ	0,25-1 mg/kg/dia	80-160 dias
Acitretina		RAR- α , RAR- β , RAR- γ	0,5-1 mg/kg/dia	50 h
Bexaroteno		RAR- α , RAR- β , RAR- γ	300 mg/m ² /dia	7-9 h

Os retinoides sistêmicos são altamente teratogênicos. Não há dose segura durante a gestação. Malformações comuns abrangem anormalidades craniofaciais, tínicas e do sistema nervoso central (SNC). Embora o risco de embriopatia retinoide no feto concebido por homens em uso de retinoides sistêmicos pareça ser mínimo — se houver —, recomenda-se comumente que homens que estão tentando ativamente ser pais evitem terapia com retinoides. A prescrição de isotretinoína nos EUA é restrita pelo sistema iPLEDGE de atenuação de risco (Goldsmith e cols., 2004).

A elevação de lipídeos séricos é a anormalidade laboratorial mais comum. Isto pode decorrer de expressão aumentada da apolipoproteína C-III por retinoides sistêmicos, que impede a captação de lipídeos para células por proteínas de muito baixa densidade (Vahlquist e cols., 2008). Outras anormalidades laboratoriais menos comuns incluem elevação de transaminases, diminuição dos níveis de hormônio tireóideo e leucopenia. Uma avaliação básica de lipídeos séricos e de transaminases séricas, bem como hemograma completo e um teste de gravidez devem ser obtidos antes de se iniciar terapia com quaisquer retinoides sistêmicos. Os valores laboratoriais devem ser verificados mensalmente nos primeiros 3-6 meses e uma vez a cada 3 meses posteriormente.

Isotretinoína

A isotretinoína é aprovada para tratamento de acne vulgar recalcitrante e nodular. O fármaco tem notável eficácia na acne grave e pode induzir prolongadas remissões após um único curso de tratamento. A isotretinoína normaliza a ceratinização no folículo sebáceo, reduz o número de sebócitos com diminuição da síntese de sebo e reduz o número de *P. acnes* (Vahlquist e cols., 2008). Os efeitos clínicos geralmente são notados 1-3 meses após o início da terapia.

Cerca de um terço dos pacientes sofrerão recidiva, geralmente em 3 anos após interrupção do tratamento (Vahlquist e cols., 2008). Pré-adolescentes, homens e pacientes com acne conglobada ou excesso de androgênio estão sob maior risco de recidiva. Embora as recidivas, em sua maioria, sejam discretas e respondam a tratamento convencional com agentes antiacne tópicos e sistêmicos, algumas podem exigir um segundo curso de isotretinoína.

Existem diversos relatos de pacientes que desenvolvem sinais de depressão enquanto estão em uso de isotretinoína. Entretanto, estudos extensos não comprovaram uma associação entre uso de isotretinoína e depressão. Visto que é possível ocorrer uma reação idiossincrásica em um pequeno grupo de indivíduos sob os demais aspectos sadios, as orientações atuais recomendam monitoração mensal de todos os pacientes em uso de isotretinoína quanto a sinais de depressão.

Acitretina

A acitretina está aprovada para uso nas manifestações cutâneas de psoríase. É especialmente útil na psoríase pustular, embora todas as formas de psoríase cutânea respondam à acitretina. O efeito clínico costuma começar em 4-6 semanas, com o benefício clínico máximo ocorrendo em 3-4 meses.

Embora a meia-vida da acitretina seja de ~50 h, quando combinada com álcool, a acitretina é esterificada *in vivo* produzindo etretinato, que possui meia-vida de > 3 meses (Vahlquist e cols., 2008). Não se sabe que quantidade de álcool (*i.e.*, xarope para tosse ou outros medicamentos à base de álcool) é necessária para induzir essa conversão. Por esta razão, mulheres em idade de engravidar devem evitar gestação durante um período de 3 anos

após ter recebido acitretina para impossibilitar risco de embriopatia induzida por retinoide.

Bexaroteno

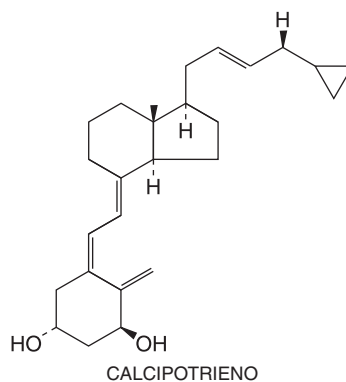
Bexaroteno é um retinoide que se liga seletivamente aos RXR. As formulações orais e tópicas de bexaroteno são aprovadas para uso em pacientes com linfoma cutâneo de células T. Embora o mecanismo de ação exato seja desconhecido, estudos sugerem que o bexaroteno induz apoptose de células malignas (Budgin e cols., 2005). Como ele é metabolizado pela CYP3A4, inibidores da CYP3A4 (p. ex., antifúngicos imidazólicos, antibióticos macrolídeos) aumentarão, e indutores da CYP3A4 (p. ex., rifamicinas, carbamazepina, dexametasona, efavirenzo, fenobarbital) reduzirão os níveis plasmáticos de bexaroteno. Efeitos colaterais laboratoriais são mais comuns do que aqueles associados a outros retinoides, com incidência aumentada de anormalidades lipídicas significativas e hipotireoidismo secundário a uma supressão reversível da expressão do gene *TSH* mediada por RXR (Sherman, 2003), pancreatite, leucopenia e sintomas gastrointestinais (GI). Ao contrário de outros retinoides, a função tireóidea deve ser medida antes que o tratamento tenha início e periodicamente daí em diante. Os efeitos colaterais mucocutâneos são menos significativos do que aqueles associados a outros retinoides sistêmicos.

ANÁLOGOS VITAMÍNICOS

β -Caroteno. β -Caroteno é um precursor da vitamina A presente em vegetais verdes e amarelos. O sotaleno foi suspenso, e nenhum dos produtos à base de β -caroteno é atualmente aprovado pelo FDA dos EUA.

A suplementação de dietas com β -caroteno é usada em dermatologia para reduzir a fotossensibilidade cutânea em pacientes com protoporfíria eritropoiética. O mecanismo de ação não está estabelecido, mas pode envolver um efeito antioxidante que reduz a produção de radicais livres ou de oxigênio singlete (Alemzede, 2004). Entretanto, uma metanálise recente concluiu que o β -caroteno, a vitamina A e a vitamina E administrados isoladamente ou em combinação com outros suplementos antioxidantes verdadeiramente aumentam a mortalidade (Bjelakovic e cols., 2007). O FDA's *Maximum Recommended Therapeutic Dose* (dose terapêutica máxima recomendada-MRTD) database (<http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ucm092199.htm>) registra 0,05 mg/kg/dia como a MRTD para β -caroteno.

Calcipotrieno. O calcipotrieno é um análogo da vitamina D tópico usado no tratamento de psoríase.



Embora o calcipotrieno não seja um retinoide, ele exerce seus efeitos mediante a modulação de proteínas e vias similares às dos retinoides, o que resulta em efeitos semelhantes. O calcipotrieno exerce seus efeitos por meio do receptor da vitamina D (VDR), um membro da família gênica do hormônio tireóideo, de corticosteroides e do receptor nuclear do ácido retinoico (ver Capítulo 44). Mediante ligação ao VDR, o complexo fármaco-receptor associa-se ao RXR- α e se liga a elementos de resposta da vitamina D no DNA. Genes que modulam a diferenciação epidérmica e a inflamação são subsequentemente expressos, resultando em melhora nas placas psoriáticas (Bikle e cols., 2001).

O calcipotrieno é aplicado 2 vezes/dia para psoríase em placa no corpo, frequentemente em combinação com corticosteroides tópicos. Hipercalemia e hipercalcúria podem desenvolver-se quando a dose semanal cumulativa exceder o limite recomendado de 100 g/semana e desaparecem alguns dias após interrupção do calcipotrieno (Bleiker e cols., 1998). O calcipotrieno também causa irritação ao redor da lesão e fotossensibilidade discreta. A irritação é reduzida por meio da administração concomitante de corticosteroides tópicos.

FOTOQUIMIOTERAPIA

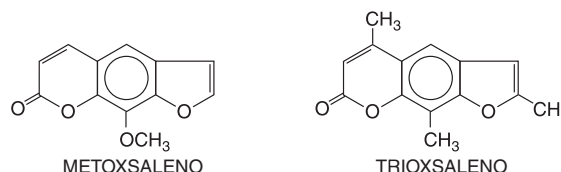
A radiação eletromagnética é definida conforme seu comprimento de onda e frequência. Com base em sua atividade biológica, os dermatologistas subdividem a região UV em radiação UVB (290-320 nm), UVA2 (320-340 nm), UVA1 (340-400 nm) e UVC (100-290 nm). A radiação UVC é quase completamente absorvida pelo ozônio estratosférico, não chega à superfície da Terra e não é usada em terapêutica. A UVB é o tipo mais eritrogênico e melanogênico de radiação. É a principal parte do espectro que determina queimaduras solares, bronzeamento, câncer de pele e fotoenvelhecimento. A radiação UVA é mil vezes menos eritrogênica do que a UVB, mas penetra mais profundamente na pele e contribui substancialmente para fotoenvelhecimento e doenças de fotossensibilidade. A radiação visível (400-800 nm) alcança a retina e produz a sensação da visão.

Fototerapia e fotoquimioterapia são métodos de tratamento em que a radiação UV ou visível é usada para induzir uma resposta terapêutica, seja de forma isolada, seja na presença de um fármaco fotossensibilizante. Para ser eficaz, a radiação incidente deve primeiro ser absorvida por uma estrutura alvo ou por um cromóforo da pele — que na fototerapia é endógeno e na fotoquimioterapia deve ser administrado exogenamente (Quadro 65-6). Os pacientes tratados com estas modalidades terapêuticas devem ser monitorados quanto ao uso concomitante de outros fármacos potencialmente fotossensibilizantes antes de iniciar o tratamento. Tais fármacos incluem fenotiazinas, tiazidas, sulfonamidas, anti-inflamatórios não esteroides, sulfonilureias, tetraclinas e benzodiazepínicos.

PUVA: psoralenos e UVA. Fotoquimioterapia com extratos de plantas contendo psoralenos já era empregada no

tratamento do vitiligo por volta de 1500 a.C. no Egito e na Índia. A administração oral de 8-metoxipsoraleno seguida da aplicação de UVA (PUVA) foi aprovada pelo FDA para o tratamento de vitiligo e psoríase.

Química. Os psoralenos são moléculas lipofílicas que pertencem à classe de compostos furocumarínicos, que são derivados da fusão de um furano com uma cumarina. Um psoraleno, o metoxsaleno (8-metoxipsoraleno), está disponível nos EUA. As estruturas dos dois psoralenos comuns são:



Farmacocinética. Os psoralenos dissolvidos são rapidamente absorvidos após administração oral, e as formas cristalizadas são absorvidas lenta e incompletamente. Alimentos gordurosos também reduzem a absorção. Além disso, há uma significativa, mas saturável, eliminação de primeira passagem no fígado. Por essas razões, o grau mais elevado de fotossensibilidade varia significativamente entre indivíduos, mas costuma ser máximo 1-2 h após ingestão. O metoxsaleno tem meia-vida sérica de ~1 h, mas a pele continua sensível à luz por 8-12 h.

Mecanismo de ação. O espectro de ação de PUVA oral está entre 320-340 nm. Ocorrem duas fotoreações diferentes. As reações tipo I envolvem a fotoadição independente de oxigênio de psoralenos a bases pirimidínicas no DNA. As reações tipo II são dependentes de oxigênio e envolvem a transferência de energia para o oxigênio molecular, criando espécies de oxigênio reativo. Por meio de mecanismos incompletamente compreendidos, essas reações fototóxicas estimulam melanócitos e induzem efeitos antiproliferativos, imunossupressores e anti-inflamatórios (Stern, 2007).

Usos terapêuticos. O metoxsaleno é fornecido em cápsulas de gelatina mole e cápsulas de gelatina dura para uso oral. A dose é de 10-70 mg, dependendo do peso 0,4-0,6 mg/kg, ingerida 1,5-2 h ou 2 h após exposição a UVA para as cápsulas de gelatina mole e dura, respectivamente. Há também uma loção contendo metoxsaleno a 1%, disponível em aplicação tópica para vitiligo, que pode ser diluída para uso na água do banho, de modo a minimizar absorção sistêmica. Uma solução extracorpórea está disponível para linfoma cutâneo de células T (ver “Fotoférese”).

Aproximadamente 90% dos pacientes com psoríase tiveram remissão ou remissão virtual da doença cutânea em um curso de 30 tratamentos com metoxsaleno (Morison, 2007). Os sintomas costumam desaparecer em 3-6 meses, de modo que os pacientes em geral requerem terapia de manutenção intermitente com PUVA e outros agentes (Stern, 2007). O vitiligo tipicamente requer 150-300 tratamentos para produzir repigmentação satisfatória. O vitiligo localizado pode ser tratado com PUVA por via tópica, e a doença mais extensa, por administração sistêmica. A associação PUVA também é empregada — sem indicação terapêutica formal — no tratamento da dermatite atópica, alopecia areata, líquen plano e urticária pigmentar e, como um método preventivo, em algumas formas de fotossensibilidade.

Toxicidade e monitoração. Os principais efeitos colaterais da associação PUVA estão relacionados no Quadro 65-6. A fototoxicidade é caracterizada por eritema, edema, formação de bolhas e prurido. A

Quadro 65-6

Métodos fotoquimioterápicos

	PUVA	TERAPIA FOTODINÂMICA	FOTOFÉRESE
Alvo	Área cutânea extensa	Locais cutâneos focais	Leucócitos sanguíneos periféricos
Agente fotossensibilizante	Metoxsaleno (8-metoxipsoraleno) Trioxsaleno (4,5',8-trimetilpsoraleno) Bergapteno (5-metoxipsoraleno)	Protoporfirina IX	Metoxsaleno
Método de administração do fármaco	Oral Loção tópica Água de banho	Creme ou solução tópica de um pró-fármaco (ácido aminolevulínico ou metilaminolevulinato)	Para plasma isolado dentro de dispositivo de fotoférese
Indicações aprovadas pelo FDA	Psoríase Vitiligo	Ceratose actínica	Linfoma cutâneo de células T
Comprimento de onda de ativação	UVA2 (320-340 nm)	417 nm e 630 nm	UVA2 (320-340 nm)
Efeitos adversos (agudos)	Reações fototóxicas Prurido Hipertricose Distúrbio GI Distúrbio do SNC Broncoconstrição Toxicidade hepática Herpes simples recorrente Lesão da retina	Reações fototóxicas Despigmentação temporária	Reações fototóxicas Distúrbio GI Hipotensão Insuficiência cardíaca congestiva
Efeitos adversos (crônicos)	Fotoenvelhecimento Câncer de pele, exceto melanoma Melanoma ^a Cataratas ^a	Cicatrizes potenciais	Perda de acesso venoso após punção venosa repetida
Categoria da gestação	C ^b	C ^b	Não determinada pelo FDA

^aDiscutível. SNC, sistema nervoso central; GI, gastrointestinal; UVA, ultravioleta A. ^bVer no Quadro 66-5 a categoria da gestação.

toxicidade ocular pode ser evitada mediante o uso de óculos que bloqueiam a UVA no dia de tratamento. O risco de câncer de pele, com exceção de melanoma, depende da dose, estando em maior risco aqueles que recebem > 250 tratamentos. Uma possível associação de melanoma e exposição extensa a PUVA foi relatada; entretanto, diversos outros estudos não confirmam tal associação (Morison, 2007). Como o câncer de pele pode não se desenvolver por décadas subsequentes à exposição, exames anuais de pele devem prosseguir por anos após o término de PUVA.

Fotoférese. Fotoférese extracorpórea (ECP) é um processo em que células mononucleares sanguíneas periféricas extracorpóreas são expostas à radiação UVA na presença de metoxsaleno. Embora anteriormente administrado por via oral (Edelson e cols., 1987), o metoxsaleno é hoje injetado diretamente no plasma extracorpóreo antes de radiação e reinfusão. Os linfócitos tratados retornam ao paciente e sofrem apoptose em 48-72 h (McKenna e cols., 2006).

ECP é usada para tratamento de linfoma cutâneo de células T e, sem indicação terapêutica formal, para outras doenças mediadas por células T, como doença do enxerto *versus* hospedeiro, rejeição de transplantes, esclerodermia e diabetes melito tipo I (McKenna e cols., 2006). O mecanismo de ação da ECP inclui apoptose de células T, geração de células T supressoras específicas de clones, alteração do fenótipo de células T, produção de uma resposta imune contra células T patogênicas e liberação de citocinas (McKenna e cols., 2006).

Inicialmente, os pacientes recebem terapia a cada 1-4 semanas, e os intervalos são aumentados à medida que o paciente melhora. Em pacientes que não respondem à monoterapia ou naqueles com carga tumoral significativa, a ECP pode ser combinada com terapias adjuvantes, como PUVA, quimioterapia tópica, quimioterapia sistêmica, radiação a agentes biológicos e retinoides.

Terapia fotodinâmica (PDT). Esta modalidade combina o uso de fármacos fotossensibilizantes e de luz visível no tratamento de vários distúrbios dermatológicos. Em

dermatologia, dois fármacos são aprovados para PDT tópico: ácido aminolevulínico (ALA) e metilaminolevulinato (MAL). Ambos são pró-fármacos que sofrem conversão em protoporfirina IX dentro de células vivas (Figura 65-3). Na presença de comprimentos de ondas de luz específicos (Quadro 65-6) e oxigênio, a protoporfirina produz oxigênio singlete (reação fotoquímica tipo 2), que oxida membranas celulares, proteínas e estruturas mitocondriais, resultando em apoptose. As glândulas sebáceas, a epiderme e as células neoplásicas acumulam mais porfirina do que outras células e estruturas cutâneas; assim, o PDT é aprovado para uso em ceratoses actínicas pré-cancerosas e também é comumente usado em cânceres cutâneos sem profundidade, com exceção de melanoma, acne e fotorrejuvenescimento (melhorando a aparência da pele fotolesada) (Kalka e cols., 2000; Lopez e cols., 2004).

Fontes luminosas incoerentes (não *laser*) e *laser* já foram usadas no PDT. Os comprimentos de onda escolhidos devem incluir os do espectro de ação da protoporfirina (Quadro 65-6) e idealmente os que resultam no máximo de penetração cutânea. As fontes luminosas em uso emitem energia que predomina ora na porção azul (máxima absorção pela porfirina) ora na porção vermelha (melhor penetração tecidual) do espectro visível. Como a meia-vida das porfirinas acumuladas é de ~ 30 h, os pacientes devem proteger sua pele de luz solar e luz intensa por pelo menos 48 h após tratamento para evitar reações tóxicas.

ANTI-HISTAMÍNICOS

A *histamina* (Capítulo 32) é um potente vasodilatador, constritor do músculo liso brônquico e estimulante dos receptores nociceptivos do prurido (Repka-Ramirez e Baraniuk, 2002). Além da histamina, múltiplos mediadores químicos do prurido podem agir como prurígenos sobre as fibras C, entre eles *neuropeptídeos*, *prostaglandinas*, *serotonina*, *acetilcolina* e *bradicinina* (Stander e cols., 2003). Além disso, sistemas receptores, como receptores vaniloides, opioides e canabinoides, em fibras nervosas sensoriais cutâneas que podem modular o prurido e proporcionar novos alvos futuros para tratamento antipruriginoso foram identificados.

A histamina existe nos mastócitos, basófilos e plaquetas. Os mastócitos da pele humana expressam receptores H₁, H₂ e H₄, mas não receptores H₃ (Lippert e cols., 2004). Os receptores H₁ e H₂ estão envolvidos na formação das placas e do eritema na urticária, mas somente os agonistas do receptor H₁ causam prurido (ver Capítulo 32). O bloqueio completo de receptores H₁ não alivia totalmente o prurido, e a terapia de combinação com bloqueadores H₁ e H₂ pode ser superior ao uso de bloqueadores H₁ isoladamente (Quadro 65-7).

Os anti-histamínicos orais, particularmente os antagonistas do receptor H₁, têm atividade anticolinérgica e são sedativos (ver

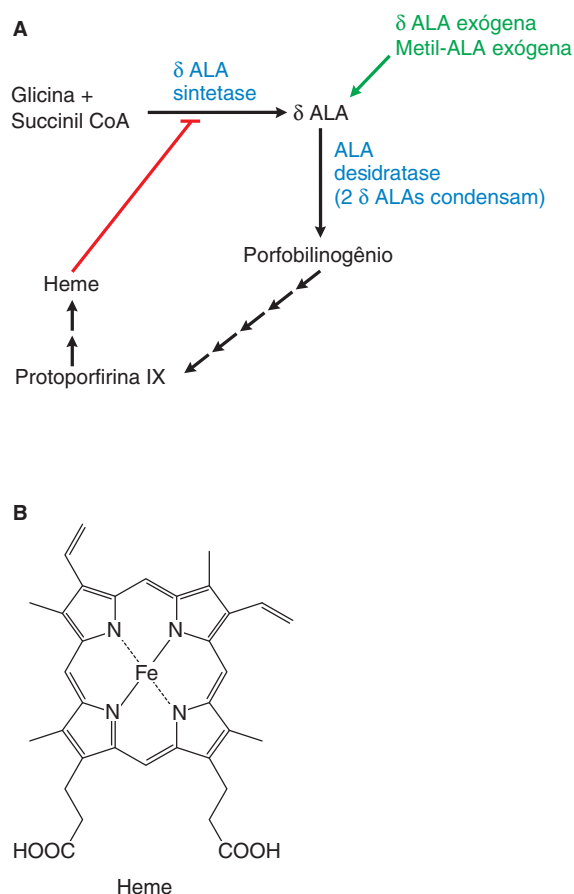


Figura 65-3 Via de biossíntese do heme. **A.** Em condições fisiológicas, o heme inibe a enzima δ ácido aminolevulínico (δ ALA) sintetase por retroalimentação negativa. Entretanto, quando δ ALA é fornecida por via exógena, esse ponto de controle é desviado, resultando em acúmulo excessivo de heme. **B.** Heme.

Capítulo 32), o que os torna úteis para o controle do prurido. Os sedativos antagonistas do receptor H₁ de primeira geração incluem hidroxizina, difenidramina, prometazina e cipro-heptadina. A doxepina, com seus efeitos de antidepressivo tricíclico e anti-histamínico sedativo (ver Capítulo 15), é uma boa alternativa para anti-histamínicos administrados por via oral no tratamento de prurido intenso. Uma formulação tópica de doxepina como creme a 5%, que pode ser usada em conjunto com glicocorticoides tópicos de potência baixa a moderada, também está disponível. Já foi relatada dermatite de contato por alergia à doxepina. O efeito antipruriginoso da doxepina tópica é comparável ao da terapia oral com doxepina em dose baixa.

Os antagonistas do receptor H₁ de segunda geração carecem de efeitos colaterais anticolinérgicos e são considerados não sedativos, em grande parte porque não cruzam a barreira hematoencefálica. Incluem a cetirizina, o dicloreto de levocetirizina, a loratadina, a desloratadina e o cloridrato de fexofenadina. Embora sejam tão eficazes quanto os bloqueadores H₁ de primeira geração, os bloqueadores do receptor H₁ de segunda geração “não sedativos” são metabolizados por CYP3A4 e, em menor extensão, por CYP2D6 e não

Quadro 65-7

Meia-vida de anti-histamínicos

BLOQUEADORES H ₁ DE PRIMEIRA GERAÇÃO	MEIA-VIDA EM ADULTOS (horas)
Hidroxizina	7-10
Difenidramina	2-8
Prometazina	16-19
Ciproheptadina	1-4
Doxepina	17
BLOQUEADORES H ₁ DE SEGUNDA GERAÇÃO	
Cetirizina	8,3
Levocetirizina	8-9
Loratadina	8
Desloratadina	27
Fexofenadina	14,4
BLOQUEADORES H ₂	
Cimetidina	2
Ranitidina	2-3
Famotidina	2,5-4
Nizatidina	1-2
Doxepina	17

devem ser coadministrados com fármacos que inibem estas enzimas (p. ex., antifúngicos imidazólicos, antibióticos macrolídeos).

AGENTES ANTIMICROBIANOS

Antibióticos

Estes fármacos comumente são usados para tratar infecções cutâneas superficiais (Quadro 65-8) (piodermite) e doenças não infecciosas, incluindo acne rosácea,

dermatite perioral, hidradenite supurativa, doenças vesiculosas autoimunes, sarcoidose e piodermite gangrenosa (Carter, 2003). Os agentes tópicos são muito eficazes para o tratamento de infecções bacterianas superficiais e acne vulgar. Os antibióticos sistêmicos são também comumente prescritos para acne e infecções bacterianas mais profundas. A farmacologia de cada um dos agentes antibacterianos é discutida na Seção VI — Quimioterapia das Doenças Infecciosas. Apenas os agentes antibacterianos tópicos e sistêmicos usados principalmente em dermatologia serão discutidos aqui.

A acne vulgar é o distúrbio dermatológico mais comum tratado com antibióticos tópicos ou sistêmicos. O anaeróbio *P. acnes* é um componente da flora normal da pele que prolifera na luz obstruída e rica em lipídeos da unidade pilossebácea, onde a tensão de O₂ é baixa. O *P. acnes* gera ácidos graxos livres que são irritantes e podem levar à formação de microcomedões e dar origem a lesões inflamatórias. A supressão do *P. acnes* cutâneo com tratamento antibiótico correlaciona-se com a melhora clínica (Tan, 2003).

Os antimicrobianos tópicos comumente usados na acne incluem clindamicina, eritromicina, peróxido de benzoila e combinações de antibióticos com peróxido de benzoila. Antimicrobianos adicionais usados para tratar acne incluem sulfacetamida, as combinações sulfacetamida/enxofre, metronidazol e ácido azelaico. *Tratamentos sistêmicos* são prescritos para pacientes com doença mais extensa e acne resistente ao tratamento tópico. Indivíduos saudáveis que estão em uso de antibióticos orais para acne não necessitam de monitoramento laboratorial. Agentes eficazes incluem tetraciclina, doxiciclina, minociclina e a associação trimetoprima-sulfametoxazol. Os antibióticos são habitualmente administrados 2 vezes/dia, e as doses são reduzidas depois que se obtém controle. As tetraciclinas são os antibióticos mais comumente empregados, pois são de baixo custo, seguros e eficazes. A dose inicial habitualmente é de 1 g em doses fracionadas.

Quadro 65-8

Terapia antifúngica cutânea recomendada

CONDIÇÃO	TERAPIA TÓPICA	TERAPIA ORAL
Tinha do corpo, localizada	Azóis, alilaminas	—
Tinha do corpo, disseminada	—	Griseofulvina, terbinafina, itraconazol, fluconazol
Tinha dos pés	Azóis, alilaminas	Griseofulvina, terbinafina, itraconazol, fluconazol
Onicomicose	—	Griseofulvina, terbinafina, itraconazol, fluconazol
Candidíase, localizada	Azóis	—
Candidíase, disseminada e mucocutânea	—	Cetoconazol, itraconazol, fluconazol
Tinha versicolor, localizada	Azóis, alilaminas	—
Tinha versicolor, disseminada	—	Cetoconazol, itraconazol, fluconazol

Embora as tetraciclina sejam agentes antimicrobianos, a sua eficácia na acne pode ser mais dependente de atividade anti-inflamatória.

A minociclina tem melhor absorção GI do que a tetraciclina e pode ser menos fotossensibilizante que a tetraciclina e a doxiciclina. Os efeitos colaterais da minociclina incluem tonturas e hiperpigmentação da pele e das mucosas, reações semelhantes à doença do soro e lúpus eritematoso induzido por fármaco. Como ocorre com todas as tetraciclina, a candidíase vaginal é uma complicação comum, mas que pode ser prontamente tratada pela administração local de fármacos antifúngicos.

Infecções cutâneas. Organismos gram-positivos, incluindo *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes*, são as causas mais comuns de piodermite. Infecções cutâneas com bacilos gram-negativos são raras, embora possam ocorrer em pacientes diabéticos e imunossuprimidos; o uso apropriado de antibióticos parenterais é necessário para o seu tratamento.

O tratamento tópico frequentemente é adequado para o impetigo, a infecção bacteriana mais superficial da pele causada por *S. aureus* e *S. pyogenes*. A mupirocina (ácido pseudomônico), produzida por *Pseudomonas fluorescens*, é eficaz para tais infecções localizadas. Inibe a síntese de proteínas por ligação à isoleucil-tRNA sintetase bacteriana. A mupirocina é altamente ativa contra estafilococos e todos os estreptococos, exceto os do grupo D. É menos ativa contra organismos gram-negativos, mas tem atividade *in vitro* contra *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Pasteurella multocida*, *Moraxella catarrhalis* e *Bordetella pertussis*. A mupirocina é inativa contra a flora normal da pele. Sua atividade antibacteriana é aumentada pelo pH ácido da superfície da pele. A mupirocina está disponível como pomada ou creme a 2% e é aplicada 3 vezes/dia. Uma formulação nasal é indicada para erradicar colonização nasal por *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA).

A pomada de retapamulina a 1% também está aprovada pelo FDA para o tratamento tópico de impetigo causado por cepas de *S. aureus* ou *S. pyogenes* sensíveis em pacientes ≥ 9 meses de idade. A retapamulina inibe seletivamente a síntese proteica bacteriana por interação em um local na subunidade 50S de ribossomos bacterianos.

O tratamento tópico é frequentemente empregado para profilaxia de infecções superficiais decorrentes de feridas e lesões. A neomicina é ativa contra estafilococos e contra a maior parte dos bacilos gram-negativos. Pode causar dermatite de contato alérgica, especialmente na pele lesada. A bacitracina inibe estafilococos, estreptococos e bacilos gram-positivos. A polimixina B é ativa contra bacilos gram-negativos aeróbios. Neomicina, bacitracina e polimixina B são comercializados isoladamente ou em várias combinações com outros ingredientes (p. ex., hidrocortisona, lidocaína ou pramoxina) em diversas formulações de venda livre para os primeiros socorros de arranhões, queimaduras e cortes de pequena importância.

As infecções bacterianas mais profundas da pele incluem foliculites, erisipelas, celulites e fasciites necrosantes. Como espécies de estreptococos e estafilococos também são as causas mais comuns das infecções cutâneas profundas, penicilinas (especialmente β -lactâmicos resistentes à β -lactamases) e cefalosporinas são os antibióticos sistêmicos mais frequentemente usados no seu

tratamento (Carter, 2003) (ver Capítulo 44). Uma crescente preocupação é a maior incidência de infecções de pele e de tecidos moles por MRSA e pneumococos resistentes a fármacos adquiridas no hospital e na comunidade. As infecções por MRSA adquiridas na comunidade são frequentemente sensíveis a trimetoprima-sulfametoxazol (Cohen e Grossman, 2004).

Além dos vários antibióticos sistêmicos tradicionais (como eritromicina), novos agentes antibacterianos, como linezolida, quinupristina-dalfopristina e daptomicina, já foram aprovados para o tratamento de infecções complicadas de pele e estruturas cutâneas (ver Capítulo 53).

Agentes antifúngicos

As infecções fúngicas estão entre as causas mais comuns de doença de pele nos EUA, e inúmeros agentes antifúngicos eficazes, tópicos e orais, já foram desenvolvidos. A griseofulvina, os imidazóis tópicos e orais, os triazóis e as alilaminas são os agentes mais eficazes disponíveis. Exemplos incluem butenafina, clotrimazol, violeta de genciana, sertaconazol, cetoconazol, nistatina, oxiconazol, sulconazol, tolnaftato, ácido undecilênico e as combinações antifúngicas ácido benzoico + ácido salicílico, trissulfato sódico a 25% + ácido salicílico a 1%, fucsina básica + fenol + resorcinol + acetona, e resorcinol a 1% + ácido salicílico a 2% + cloroxilenol a 2% + benzocaína a 0,5% + álcool isopropílico a 50%. A farmacologia, os usos e as toxicidades dos fármacos antifúngicos são discutidos no Capítulo 57. Esta seção abordará o tratamento de doenças fúngicas cutâneas comuns. As recomendações para o tratamento antifúngico cutâneo estão resumidas no Quadro 65-8.

Os azóis miconazol e econazol e as alilaminas naftifina e terbinafina são agentes tópicos eficazes para o tratamento de tinha do corpo localizada e tinha dos pés não complicada. Terapia tópica com azóis é preferida para candidíase cutânea localizada e tinha versicolor.

O emprego sistêmico é necessário para o tratamento de tinha do couro cabeludo ou de infecções fúngicas foliculares. A griseofulvina oral era o fármaco tradicional para o tratamento de tinha do couro cabeludo. A terbinafina oral é uma alternativa segura e eficaz para a griseofulvina no tratamento da tinha do couro cabeludo em crianças (Moosavi e cols., 2001).

Tinha dos pés. Tratamento tópico com azóis e alilaminas é eficaz para tinha dos pés. A doença das membranas maceradas entre os artelhos pode requerer a associação de tratamento antibacteriano. O nitrato de econazol, que tem alguma atividade antibacteriana, pode ser útil nesta situação. Tratamento sistêmico com griseofulvina, terbinafina ou itraconazol é usado para tinha dos pés mais extensa. Deve-se ter em mente que tratamento tópico a longo prazo pode ser necessário em alguns pacientes após o curso de tratamento antifúngico sistêmico.

Onicomicose. As infecções fúngicas das unhas mais frequentemente são causadas por dermatófitos e *Candida*. Infecções mistas são comuns. A unha deve ser cultivada ou aparada para exame histológico

antes do início do tratamento. Como até um terço das unhas distróficas que parecem clinicamente acometidas de onicomicose são na verdade manifestações de psoríase ou de outras condições, a unha deve ser cultivada ou aparada para exame histológico antes do início da terapia.

Tratamento sistêmico é necessário para controle eficaz da onicomicose. O tratamento da onicomicose de unhas dos pés com griseofulvina durante 12-18 meses resulta em taxas de cura de 50% e em taxas de recidiva de 50% após 1 ano. A terbinafina e o itraconazol têm, possivelmente, importantes vantagens, uma vez que rapidamente produzem altos níveis ungueais do fármaco, que persistem mesmo após a interrupção do tratamento. Vantagens adicionais incluem espectro de cobertura mais amplo com o itraconazol e poucas interações farmacológicas com terbinafina. O tratamento de onicomicose das unhas dos arcos requer 3 meses com terbinafina (250 mg/dia) ou itraconazol (200 mg/dia). Doses em pulso com itraconazol para onicomicose das unhas consiste em 200 mg 2 vezes/dia durante 1 semana/ mês em dois pulsos). Taxas de cura de $\geq 75\%$ foram obtidas com ambos os fármacos (Gupta e cols., 1994a; Gupta e cols., 1994b).

Há um esmalte de unhas contendo uma solução tópica de ciclopirox que foi aprovado pelo FDA para o tratamento de onicomicose, mas que revela taxas de cura completa baixas (5,5-8,5%) após 1 ano de aplicação diária. O tratamento de onicomicose com ciclopirox tópico deve incluir remoção ativa das unhas infectadas soltas mensalmente.

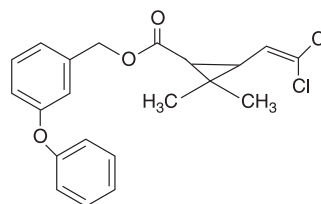
Agentes antivirais

As infecções virais da pele são muito comuns e incluem verrugas (papilomavírus humano [HPV]), herpes simples (HSV), condiloma acuminado (HPV), molusco contagioso (poxvírus) e catapora, vírus da varicela-zóster (VZV). O aciclovir, o fanciclovir e o valaciclovir são frequentemente usados por via sistêmica para tratar infecções por HSV e VZV (ver Capítulo 58). O cidofovir pode ser útil para tratar infecções por HSV ou VZV resistentes ao aciclovir e outras infecções cutâneas virais (Anonymous, 2002a). Para emprego tópico, o aciclovir, o docosanol e o penciclovir estão disponíveis para tratar infecção mucocutânea por HSV. Podofilina (solução a 25%) e a solução a 0,5% de podofilox são usadas para tratar condiloma. O modificador da resposta imune imiquimode é discutido em Outros Agentes Imunossupressores e Anti-inflamatórios. As interferonas α -2b, α -n1 (não disponível comercialmente nos EUA) e α -n3 podem ser úteis para tratar verrugas refratárias ou recorrentes (Carter e cols., 2004).

Agentes usados para tratar infestações

Infestações por ectoparasitas, como piolho e ácaros da sarna, são comuns em todo o mundo. Estas condições têm um significativo impacto sobre a saúde pública, na forma de prurido incapacitante, infecção secundária e, no caso do piolho do corpo, transmissão de doenças potencialmente fatais, como o tifo. Há fármacos tópicos e orais disponíveis para tratar estas infestações.

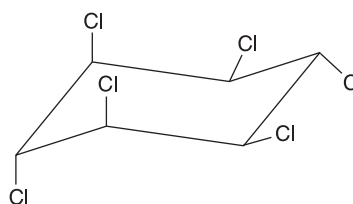
A permetrina é um piretroide sintético que interfere em proteínas transportadoras de sódio em insetos, causando neurotoxicidade e paralisia. A resistência decorrente de mutações nas proteínas transportadoras foi relatada em *Cimex* (percevejos) e outros insetos.



PERMETRINA

A substância química é transformada a partir do inseticida natural encontrado na flor *Chrysanthemum cinerariifolium*. Um creme a 5% encontra-se disponível para o tratamento de escabiose, e um creme a 1%, um condicionador e soluções tópicas estão disponíveis, como produtos de venda livre, para o tratamento de pediculose. A permetrina é aprovada para uso em lactentes ≥ 2 meses de idade. Outros agentes empregados no tratamento de pediculose são piretrinas + butóxido de piperonila (loção, gel, xampu e musse) e xampu (ácido acético + isopropanol).

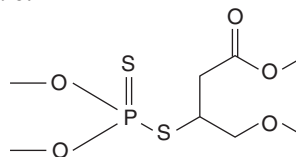
O lindano (γ -hexaclorociclo-hexano) é um composto organoclorado que induz hiperestimulação neuronal com subsequente paralisia do parasito.



HEXACLOROCICLO-HEXANO

O lindano já foi usado como inseticida comercial e como medicação tópica. Em consequência de diversos casos de neurotoxicidade em humanos, o FDA classificou o lindano como um fármaco de segunda linha no tratamento da pediculose e da escabiose e enfatizou a potencial neurotoxicidade em crianças e adultos < 50 quilos e em pacientes com distúrbios cutâneos subjacentes, como dermatite atópica e psoríase (U.S. Food and Drug Administration, 2003). O lindano é contraindicado em lactentes prematuros e em pacientes com distúrbios convulsivos. O FDA adverte que as prescrições de lindano devem limitar-se a quantidades para uma única aplicação.

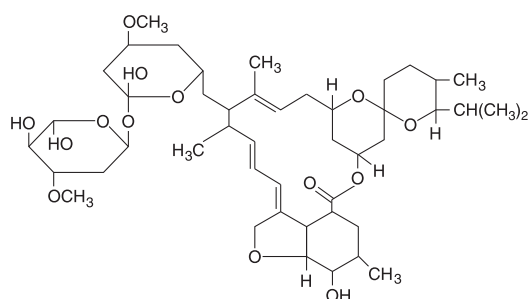
O malation é um organofosforado que se liga à acetilcolinesterase de piolhos, causando paralisia e morte. Sua estrutura é:



É aprovado para o tratamento de piolhos da cabeça em crianças ≥ 6 anos de idade. A formulação disponível atualmente contém álcool e é inflamável.

A loção a 5% de álcool benzílico recebeu recentemente aprovação do FDA para o tratamento de pediculose. O álcool benzílico impede que o piolho feche seus espiráculos respiratórios, permitindo que o veículo obstrua os espiráculos, o que resulta em asfixia do parasito. Esse mecanismo de ação pode ser menos provável de causar resistência do que os mecanismos dos pesticidas tradicionais.

A ivermectina é um fármaco anti-helmíntico oral (ver Capítulo 51) aprovado para tratar oncocercose e estrongiloidose, mas é também eficaz, embora sem indicação formal, no tratamento de escabiose e pediculose.



IVERMECTINA

Como a ivermectina não cruza a barreira hematoencefálica de humanos, não há toxicidade importante sobre o SNC. Contudo, efeitos colaterais para o SNC de menor relevância incluem tontura, sonolência, vertigem e tremores. Tanto para escabiose quanto para pediculose, a ivermectina costuma ser administrada na dose de 200 µg/kg, que pode ser repetida 1 semana após. Não deve ser usada em crianças com peso < 15 kg.

Outros tratamentos tópicos menos eficazes para escabiose e pediculose incluem creme ou loção de crotamitona a 10% e enxofre precipitado a 5% composto extemporaneamente em petrolato. A última preparação é por vezes usada durante a gestação ou durante a amamentação (em mães contaminadas). O uso de crotamitona e enxofre pode ser considerado em pacientes em que há contraindicação para o emprego de lindano ou permetrina.

AGENTES ANTIMALÁRICOS

Os antimaláricos usados em dermatologia incluem cloroquina, hidroxicloroquina e quinacrina (ver Capítulo 49). As dermatoses comuns tratadas com antimaláricos incluem lúpus eritematoso cutâneo, dermatomiosite cutânea, erupção polimorfa lumínica, porfiria cutânea tardia e sarcoidose. Com exceção do lúpus eritematoso, nenhum dos usos dermatológicos de antimaláricos tem indicação terapêutica formal. O uso detalhado desses fármacos nessas condições é discutido em outra parte deste livro (LaDuca e Gaspari, 2008).

O mecanismo por meio do qual os agentes antimaláricos exercem seus efeitos terapêuticos anti-inflamatórios é desconhecido. Mecanismos de ação propostos incluem estabilização de lisossomos, inibição da apresentação de antígenos, inibição da síntese de prostaglandinas, inibição da síntese de citocinas pró-inflamatórias, fotoproteção, inibição da formação de imunocomplexos e efeitos antitrombóticos. Em pacientes com porfiria cutânea tardia, a cloroquina e a hidroxicloroquina ligam-se a porfirinas e/ou ao ferro para facilitar a sua depuração hepática. As doses usuais de antimaláricos consistem em 200 mg 2 vezes/dia (máximo de 6,5 mg/kg/dia) de hidroxicloroquina, 250-500 mg/dia (máximo de 3 mg/kg/dia) de cloroquina e 100-200 mg/dia de quinacrina. A melhora clínica pode ser prolongada por vários meses. A hidroxicloroquina é o antimalárico mais comum usado em dermatologia. Há forte evidência de que o tabagismo pode reduzir a eficácia de antimaláricos usados no tratamento do lúpus eritematoso. Se nenhuma melhora na dermatose for observada em 3 meses, quinacrina é adicionada. Alternativamente, a cloroquina é usada como agente único. Pacientes com porfiria cutânea tardia requerem doses menores de antimaláricos (100 mg de hidroxicloroquina ou 125 mg de cloroquina 2-3 vezes/semana) para evitar hepatotoxicidade grave.

Os efeitos tóxicos dos agentes antimaláricos são descritos no Capítulo 49.

FÁRMACOS CITOTÓXICOS E IMUNOSSUPRESSORES

Fármacos citotóxicos e imunossupressores são usados em dermatologia para o tratamento de doenças imunologicamente mediadas, como psoríase, doenças vesiculosas autoimunes e vasculites leucocitoclásticas. Tais agentes são discutidos em detalhe nas seções IV e VII. Uma visão geral de seus mecanismos de ação é incluída no Quadro 65-9.

Antimetabólitos

Metotrexato. O antimetabólito metotrexato é um análogo do ácido fólico que inibe competitivamente a diidrofolato redutase. O metotrexato tem sido usado para psoríase moderada a grave desde 1951. O fármaco suprime as células imunocompetentes na pele e também reduz a expressão de células T positivas para o antígeno associado aos linfócitos cutâneos (CLA) e da E-selectina das células endoteliais, o que pode responder por sua eficácia (Sigmundsdottir e cols., 2004). O metotrexato é útil para tratar diversas outras condições dermatológicas, incluindo as pitiríases líquenoide e varioliforme, a papulose linfomatoide, sarcoidose, pênfigo vulgar, pitiríase rubra pilaris, lúpus eritematoso, dermatomiosite e linfoma cutâneo de células T.

A despeito de décadas de ampla aceitação como monoterapia sistêmica de primeira linha para o tratamento da psoríase, apenas recentemente o metotrexato foi objeto de um ensaio clínico randomizado e controlado, comparando sua eficácia com a da ciclosporina

administrada por via oral no tratamento de psoríase em placa crônica moderada a grave (Heydendael e cols., 2003). Ambos os fármacos foram igualmente eficazes em obter o clareamento parcial ou completo da psoríase. O metotrexato frequentemente é combinado com fototerapia e fotoquimioterapia ou com outros agentes sistêmicos e também pode ser útil em combinação com agentes biológicos (Saporito e Menter, 2004) (ver “Agentes biológicos”).

A dose inicial habitual do metotrexato é de 5-7,5 mg/semana (máximo 15 mg/semana). Esta dose pode ser gradualmente aumentada para 20-30 mg/semana, se necessário. Os regimes amplamente usados incluem 3 doses orais de 2,5 mg administradas com intervalos de 12 h 1 vez/semana, ou injeções intramusculares semanais de 10-25 mg (máximo de 30 mg/semana). As doses devem ser reduzidas em pacientes com comprometimento da depuração renal. *O metotrexato nunca deve ser coadministrado com trimetoprima-sulfametoxazol, probenecida, salicilatos ou outros fármacos que competem com o metotrexato pela ligação proteica e que, desse modo, elevam as concentrações plasmáticas para níveis capazes de suprimir a medula óssea.* Já ocorreram mortes decorrentes do tratamento simultâneo com metotrexato e agentes

anti-inflamatórios não hormonais. O metotrexato tem significativos efeitos antiproliferativos sobre a medula óssea; portanto, hemogramas completos devem ser monitorados periodicamente. Os médicos que administram metotrexato devem estar familiarizados com o uso de ácido fólico (leucovorina) para recuperar pacientes com crises hematológicas causadas por supressão da medula óssea induzida por metotrexato. Uma monitoração cuidadosa da função hepática é necessária, mas pode não ser suficiente para identificar a fibrose hepática inicial em pacientes que recebem tratamento crônico com metotrexato. Fibrose hepática induzida por metotrexato pode ocorrer mais comumente em pacientes com psoríase do que em pacientes com artrite reumatoide. Consequentemente, biopsia de fígado é recomendada quando as doses cumulativas alcançam 1-1,5 g. Uma biopsia de fígado basal inicial também é recomendada para pacientes com maior risco potencial de fibrose hepática, tal como ocorre com os que têm história de uso abusivo de álcool ou infecção com hepatites B ou C. Pacientes com testes de função hepática significativamente anormais, doença hepática sintomática ou evidência de fibrose hepática não devem usar este fármaco. Muitos médicos administram rotineiramente ácido fólico juntamente com metotrexato para abrandar os efeitos colaterais; isto não reduz a eficácia do metotrexato. Gestação e lactação são contraindicações absolutas para o uso de metotrexato.

Azatioprina. A azatioprina é discutida em detalhe no Capítulo 35. Na prática dermatológica, o fármaco é usado, sem indicação terapêutica formal, como agente poupador de esteroides em dermatoses autoimunes e inflamatórias, incluindo pênfigo vulgar, penfigoide bolhoso, dermatomiosite, dermatite atópica, dermatite actínica crônica, lúpus eritematoso, psoríase, piodermia gangrenosa e doença de Behçet (Silvis, 2001). A dose inicial habitual é de 1-2 mg/kg/dia. Como são em geral necessárias 6-8 semanas para que se obtenha um efeito terapêutico, a azatioprina é frequentemente administrada no início do tratamento. É importante a cuidadosa monitoração laboratorial (Silvis, 2001). A enzima tiopurina S-metiltransferase (TPMT) é essencial para o metabolismo da azatioprina a metabólitos não tóxicos. A deficiência homozigota desta enzima pode elevar os níveis plasmáticos do fármaco e causar mielossupressão. A atividade da enzima TPMT deve ser determinada antes de se iniciar o tratamento com azatioprina (ver Capítulo 35).

Fluorouracila. A fluorouracila (5-FU) interfere na síntese de DNA bloqueando a metilação do ácido desoxiuridílico a ácido timidílico (Dinehart, 2000). Formulações tópicas são usadas nas ceratoses actínicas múltiplas, queilite actínica, doença de Bowen e carcinomas superficiais de células basais que não respondem a outros tratamentos.

A fluorouracila é aplicada 1 ou 2 vezes/dia durante 2-8 semanas, dependendo da indicação. As áreas tratadas podem tornar-se gravemente inflamadas durante o tratamento, mas a inflamação cede após a interrupção do fármaco. A injeção intralesional de 5-FU já foi usada para ceratoacantomas, verrugas e poroceratoses.

Quadro 65-9

Mecanismo de ação de alguns fármacos citotóxicos e imunossupressores

Metotrexato	Inibidor da diidrofolato redutase
Azatioprina	Inibidor da síntese de purina
Fluorouracila	Bloqueia metilação na síntese de DNA
Ciclofosfamida	Alquila e estabelece ligações cruzadas com o DNA
Cloridrato de mecloretamina	Agente alquilante
Carmustina	Estabelece ligação cruzada no DNA e no RNA
Ciclosporina	Inibidor da calcineurina
Tacrolimo	Inibidor da calcineurina
Pimecrolimo	Inibidor da calcineurina
Micofenolato mofetila	Inibidor da inosina monofosfato desidrogenase
Imiquimode	Indução de interferona- α
Vimblastina	Inibe a formação de microtúbulos
Bleomicina	Indução de rupturas no filamento de DNA
Dapsona	Inibe migração de leucócitos, queima oxidativa
Talidomida	Modulação de citocinas

Agentes alquilantes

Ciclofosfamida. Trata-se de um eficaz agente citotóxico e imunossupressor. Preparações orais e intravenosas de ciclofosfamida são usadas em dermatologia (Fox e Pandya, 2000). A ciclofosfamida foi aprovada pelo FDA para tratamento do linfoma cutâneo avançado de células T. Outros usos incluem o tratamento de pênfigo vulgar, penfigoide bolhoso, penfigoide cicatricial, pênfigo paraneoplásico, piodermia gangrenosa, necrólise epidérmica tóxica, granulomatose de Wegener, poliarterite nodosa, angíte de Churg-Strauss, doença de Behçet, escleromixedema e paniculite histiocítica citofágica (Silvis, 2001). A dose oral habitual é de 2-3 mg/kg/dia em doses fracionadas; há frequentemente um retardo de 4-6 semanas no início da ação. Alternativamente, a administração de ciclofosfamida em pulsos intravenosos pode oferecer vantagens, incluindo doses cumulativas mais baixas e menor risco de câncer de bexiga (Silvis, 2001).

A ciclofosfamida tem muitos efeitos adversos, incluindo o risco de doença maligna secundária e mielossupressão; por esta razão é usada apenas nas doenças dermatológicas mais graves e recalcitrantes. Doenças malignas secundárias, inclusive doenças malignas da bexiga e doenças mieloproliferativas ou linfoproliferativas, já foram observadas com o uso de ciclofosfamida isolada ou em combinação com outros fármacos antineoplásicos.

O cloridrato de mecloretamina e a carmustina (BICNU) são usados topicamente para tratar o linfoma cutâneo de células T. Ambos podem ser aplicados por via tópica ou como solução ou na forma de pomada produzida extemporaneamente. É importante monitorar hemogramas completos e testes de função hepática, pois a absorção sistêmica pode causar supressão da medula óssea e hepatite. Outros efeitos colaterais incluem dermatite de contato alérgica, dermatite irritante, doenças malignas cutâneas secundárias e alterações pigmentares. A carmustina também pode causar eritema e telangiectasias pós-tratamento (Zackheim e cols., 1990).

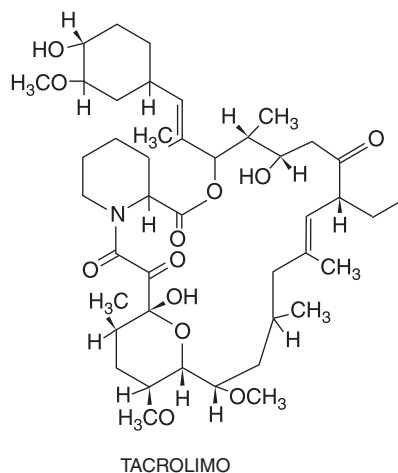
Inibidores da calcineurina

Ciclosporina. A ciclosporina é um potente imunossupressor isolado do fungo *Tolypocladium inflatum*. Ela inibe a calcineurina, uma fosfatase que normalmente desfosforila a subunidade citoplasmática do fator nuclear das células T ativadas (NFAT), permitindo, assim, ao NFAT translocar-se para o núcleo e aumentar a transcrição de inúmeros citocinas. Nos linfócitos T, a inibição da calcineurina bloqueia a transcrição e a liberação do gene da interleucina 2 (IL-2) e resulta finalmente na inibição da ativação da célula T (Cather e cols., 2001). A presença de calcineurina nas células de Langerhans, nos mastócitos e nos ceratinócitos pode

ajudar a explicar a eficácia terapêutica da ciclosporina e de outros inibidores da calcineurina (p. ex., tacrolimo, pimecrolimo; ver adiante nesta seção) (Reynolds e Al-Daraji, 2002). A ciclosporina foi aprovada pelo FDA para o tratamento da psoríase. Outros distúrbios cutâneos que respondem tipicamente bem à ciclosporina são dermatite atópica, alopecia areata, epidermólise bolhosa adquirida, pênfigo vulgar, penfigoide bolhoso, líquen plano e piodermia gangrenosa. A dose oral inicial é habitualmente de 2,5 mg/kg/dia em duas doses fracionadas.

Os principais efeitos adversos associados ao uso de ciclosporina são hipertensão e disfunção renal. O risco pode ser reduzido mediante monitoração da creatinina sérica (que não deve elevar-se > 30% acima do nível basal); cálculo da depuração de creatinina ou da taxa de filtração glomerular em pacientes sob tratamento a longo prazo ou com creatinina em ascensão; manutenção de uma dose diária < 5 mg/kg; e monitoração periódica da pressão arterial (Cather e cols., 2001). A alternância com outras modalidades terapêuticas pode diminuir a toxicidade da ciclosporina. A *monitoração laboratorial durante o tratamento é essencial*. Como ocorre com os outros agentes imunossupressores, pacientes com psoríase que são tratados com ciclosporina estão sob maior risco de doenças malignas da pele ou dos órgãos sólidos, bem como de doenças linfoproliferativas (Flores e Kerdell, 2000). O risco de doenças malignas cutâneas é ainda maior quando os pacientes receberam fototerapia com PUVA.

Tacrolimo. O tacrolimo (FK506), um metabólito do *Streptomyces tsukubaensis*, foi descoberto em 1984.



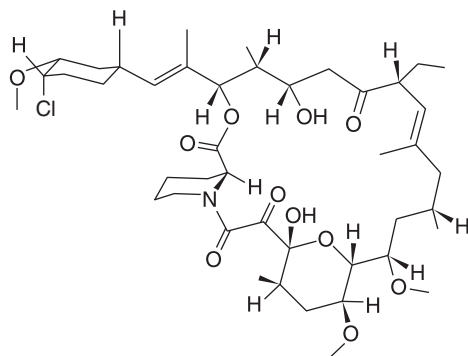
Trata-se de um potente macrolídeo imunossupressor, tradicionalmente usado para prevenir a rejeição de aloenxertos de rim, fígado e coração. Tal como a ciclosporina, o tacrolimo age principalmente inibindo a ativação precoce dos linfócitos T, inibindo deste modo a liberação de IL-2, suprimindo as respostas imunes humoral e mediada por células e a liberação de mediadores pelos mastócitos e basófilos (Assmann e Ruzicka, 2002). Em contraste com a ciclosporina, este efeito é mediado pela ligação a uma proteína intracelular, a proteína 12 de ligação ao FK506, gerando um complexo que inibe a atividade da calcineurina fosfatase.

O tacrolimo está disponível na forma tópica para o tratamento de doenças de pele e também é comercializado nas formulações oral e injetável. O tacrolimo também mostrou alguma eficácia no tratamento de doenças cutâneas inflamatórias, como psoríase, piodermia gangrenosa e doença de Behçet (Assmann e Ruzicka, 2002). Os efeitos colaterais mais comuns da administração sistêmica são hipertensão, nefrotoxicidade, neurotoxicidade, sintomas GI, hiperglicemia e hiperlipidemia. As formulações tópicas de tacrolimo penetram a epiderme.

Nas formulações comercialmente disponíveis (0,03 e 0,1%), a pomada de tacrolimo é eficaz e aprovada para tratamento de dermatite atópica em adultos (0,03 e 0,1%) e crianças (0,03%) > 2 anos de idade. Outros usos dermatológicos desse medicamento incluem psoríase intertriginosa, vitiligo, líquen plano mucoso, doença do enxerto *versus* hospedeiro, dermatite de contato alérgica e rosácea (Ngheim e cols., 2002). É aplicada na área afetada 2 vezes/dia e geralmente é bem tolerada.

Um importante benefício do tacrolimo tópico é que, em comparação com os glicocorticoides tópicos, não causa atrofia da pele e pode, portanto, ser usado com segurança em locais como face e áreas intertriginosas. Os efeitos colaterais comuns no local da aplicação são eritema, queimação e prurido transitórios, que tendem a melhorar com a continuidade do tratamento. Outros efeitos adversos descritos incluem formigamento da pele, sintomas gripais e hiprestesia (Ngheim e cols., 2002). A absorção sistêmica é geralmente muito pequena e diminui com a resolução da dermatite. Entretanto, o tacrolimo tópico deve ser usado com extrema cautela em pacientes com síndrome de Netherton, pois já se demonstrou que estes pacientes desenvolvem níveis elevados do fármaco após a aplicação tópica (Assmann e Ruzicka, 2002). Camundongos tratados com tacrolimo tópico a 0,1% têm uma incidência muito maior de linfoma e, após exposição à radiação ultravioleta, formação mais rápida de tumor cutâneo. Portanto, é recomendado que os pacientes em uso de tacrolimo empreguem protetores solares e evitem a excessiva exposição à luz UV. O risco de desenvolver linfoma em seres humanos é incerto.

Pimecrolimo. O creme contendo 1% de pimecrolimo, um macrolídeo derivado da ascomicina, é aprovado pelo FDA para o tratamento de dermatite atópica em pacientes com > 2 anos de idade.



PIMECROLIMO

O mecanismo de ação e o perfil de efeitos colaterais são similares aos do tacrolimo. Queimação, embora ocorrendo em alguns

pacientes, parece ser menos comum com o pimecrolimo do que com o tacrolimo (Ngheim e cols., 2002). Além disso, o pimecrolimo tem menor absorção sistêmica. Precauções similares com respeito à exposição à luz UV devem ser tomadas durante o tratamento com pimecrolimo.

Em virtude do potencial para a produção de neoplasias, os inibidores tópicos da calcineurina não são considerados terapia de primeira linha na dermatite atópica em crianças. O tacrolimo e o pimecrolimo devem apenas ser usados como agentes de segunda linha para tratamento a curto prazo e intermitente de dermatite atópica (eczema) em pacientes que não respondem ou são intolerantes a outros tratamentos. Os efeitos desses fármacos sobre o sistema imune em desenvolvimento de lactentes e crianças são desconhecidos; portanto, tais fármacos devem ser evitados em crianças < 2 anos de idade. Em estudos clínicos, lactentes e crianças < 2 anos de idade tratados com tacrolimo tiveram uma frequência de infecções respiratórias mais elevada do que aqueles tratados com creme placebo. Estudos com animais revelaram que doses altas causam neoplasias.

OUTROS AGENTES IMUNOSSUPRESSORES E ANTI-INFLAMATÓRIOS

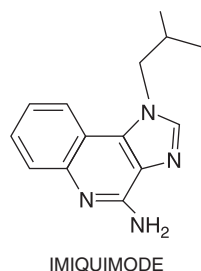
Micofenolato mofetila. O micofenolato mofetila, um pró-fármaco, e o micofenolato sódico são imunossuppressores aprovados para profilaxia da rejeição de órgãos em pacientes com transplantes renais, cardíacos e hepáticos (ver Capítulo 35). O ácido micofenólico, o derivado ativo, inibe a enzima inosina monofosfato desidrogenase (IMPDH), levando, desse modo, à depleção dos nucleotídeos guanosina essenciais à síntese de DNA e RNA (Carter e cols., 2004). Além disso, o ácido micofenólico é um inibidor 5 vezes mais potente da isoforma de IMPDH tipo II, encontrada em linfócitos B e T ativados, e funciona como um inibidor específico da ativação e proliferação de linfócitos T e B. O fármaco também pode intensificar a apoptose.

O micofenolato mofetila é cada vez mais usado para tratar doenças inflamatórias e autoimunes em dermatologia em doses que variam de 1-2 g/dia por via oral (Carter e cols., 2004). O micofenolato mofetila é particularmente útil como agente poupador de corticosteroides no tratamento de distúrbios vesiculosos autoimunes, incluindo pênfigo vulgar, pênfigoide bolhoso, pênfigoide cicatricial e pênfigo foliáceo. É também usado eficazmente no tratamento de doenças inflamatórias, como psoríase, dermatite atópica e piodermia gangrenosa.

Casos isolados de leucoencefalopatia multifocal progressiva (PML) e aplasia eritrocitária pura foram relatados em pacientes submetidos a transplante de órgão sólido que estavam recebendo micofenolato mofetila. A PML é uma doença desmielinizante

progressiva do SNC que geralmente evolui para incapacidade grave. A PML é causada pelo vírus JC, um papilomavírus que reside na forma latente em 70-90% da população adulta mundial.

Imiquimode. O imiquimode é uma amina imidazoquinoleínica sintética tida como capaz de exercer efeitos imunomoduladores por agir como um ligando para receptores do tipo *toll* no sistema imune inato e induzir as citocinas interferona- α (IFN- α), fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 e IL-12.

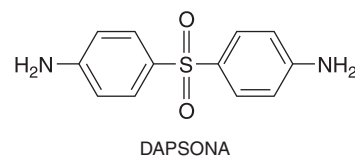


Aprovado para o tratamento de verrugas genitais, o imiquimode é aplicado nas lesões genitais e perianais 2 vezes/semana habitualmente por um período de 16 semanas, que pode ser repetido conforme necessário. O imiquimode também foi aprovado para o tratamento de ceratoses actínicas. Para este fim, o imiquimode é aplicado 3 vezes/semana durante 16 semanas na face, no couro cabeludo e nos braços. Não mais que 36 embalagens de uso individual por curso de 16 semanas de terapia devem ser prescritas para ceratoses actínicas. Ensaios de fase II avaliando o imiquimode no tratamento de carcinomas superficiais e nodulares de células basais sugerem que o imiquimode pode ser útil (Salasche e Shumack, 2003). O fármaco está aprovado para esta indicação em uma dose de cinco aplicações por semana durante 6 semanas. As aplicações fora das indicações terapêuticas formais incluem o tratamento de verrugas não genitais, molusco contagioso, doença de Paget extramamária e doença de Bowen. Reações irritantes ocorrem em quase todos os pacientes e alguns deles desenvolvem edema, vesículas, erosões ou úlceras. Parece que o grau de inflamação guarda paralelismo com a eficácia terapêutica. Com exceção de sintomas semelhantes aos de influenza, nenhum efeito sistêmico foi descrito.

Vimblastina. O uso sistêmico de vimblastina foi aprovado para tratamento do sarcoma de Kaposi e do linfoma cutâneo avançado de células T. Vimblastina intralesional também é usada para tratar o sarcoma de Kaposi (Hengge e cols., 2002). Bleomicina intralesional é usada para verrugas recalcitrantes e tem efeitos citotóxicos e anti-inflamatórios. A injeção intralesional de bleomicina nos dedos já foi associada a respostas vasospásticas que mimetizam o fenômeno de Raynaud, as necroses cutâneas localizadas e um tipo de hiperpigmentação que se assemelha a chicotadas (Abess e cols., 2003). A bleomicina intralesional já foi usada como tratamento paliativo do carcinoma de células escamosas. A bleomicina sistêmica já foi usada para o sarcoma de Kaposi (ver no Capítulo 61 uma discussão

mais completa destes agentes). Antraciclinas lipossômicas (especificamente a doxorrubicina) são fármacos de primeira linha que podem ser usados na monoterapia do sarcoma de Kaposi avançado (Hengge e cols., 2002).

Dapsona. A dapsona (4,4'-diaminodifenilsulfona) é usada na prática clínica há ~ 50 anos.



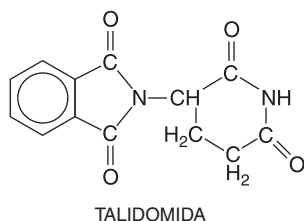
A dapsona é usada em dermatologia por suas propriedades anti-inflamatórias, particularmente nas doenças pustulosas estéreis (não infecciosas) da pele. A dapsona previne a explosão respiratória da mieloperoxidase, suprime a migração de neutrófilos pelo bloqueio da aderência mediada pelas integrinas, inibe a aderência dos anticorpos aos neutrófilos, diminui a liberação de eicosanóides, bem como bloqueia seus efeitos inflamatórios. Todas estas ações são provavelmente importantes em doenças autoimunes da pele (Zhu e Stiller, 2001).

A dapsona é aprovada para uso na dermatite herpetiforme e na Hanseníase. É particularmente útil no tratamento da dermatose linear por imunoglobulina A (IgA), lúpus eritematoso sistêmico bolhoso, eritema elevado diurno e dermatose pustulosa subcórnea. Além disso, há relatos que indicam eficácia em pacientes com acne *fulminans*, psoríase pustulosa, líquen plano, doença de Hailey-Hailey, pêfigo vulgar, penfigoide bolhoso, penfigoide cicatricial, vasculite leucocitoclástica, síndrome de Sweet, granuloma facial, policondrite recidivante, doença de Behçet, vasculite urticariforme, piodermia gangrenosa e granuloma anular (Paniker e Levine, 2001).

Uma dose inicial de 50 mg/dia é prescrita, seguida de aumentos de 25 mg/dia em intervalos semanais e reduzida até a dose mínima necessária para alcançar o efeito desejado, sempre com testes laboratoriais apropriados. Os efeitos colaterais possíveis da dapsona incluem metaemoglobinemia e hemólise. Antes de iniciar o tratamento com dapsona, o nível de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) deve ser verificado em todos os pacientes, pois a hidroxilamina dapsona, o metabólito tóxico formado por hidroxilação, leva à depleção de glutatona no interior das células deficientes de G6PD. O derivado nitroso causa, então, reações de peroxidação, produzindo rápida hemólise. Uma dose máxima de 150-300 mg/dia deve ser administrada de forma fracionada para minimizar os riscos de meta-hemoglobinemia. A cimetidina, um bloqueador H_2 , na dose de 400 mg 3 vezes/dia, altera o grau de meta-hemoglobinemia ao competir com a dapsona pelas CYP. As toxicidades incluem agranulocitose, neuropatia periférica e psicose.

Talidomida. A talidomida é um agente anti-inflamatório, imunomodulador e antiangiogênico que está experimentando uma ressurgência no tratamento de doenças

dermatológicas (ver Capítulo 35). Sua estrutura é a seguinte:



Os mecanismos que respondem pelas propriedades farmacológicas da talidomida não são claros, embora a modulação de citocinas inflamatórias, como TNF- α , IFN- α , IL-10, IL-12, ciclo-oxigenase 2 e, possivelmente, fator nuclear κ B (NF- κ B), possa estar envolvida (Franks e cols., 2004). A talidomida também pode modular as células T alterando os seus padrões de liberação de citocinas, aumentando a migração e a proliferação dos ceratinócitos (Wines e cols., 2002).

A talidomida é aprovada pelo FDA para o tratamento de eritema nodoso leproso. Há relatos sugerindo sua eficácia no prurigo actínico, estomatite aftosa, doença de Behçet, sarcoma de Kaposi e manifestações cutâneas do lúpus eritematoso, bem como no prurigo nodular e no prurigo urêmico. Quando usada para tratar necrólise epidérmica tóxica, a talidomida foi associada a maior letalidade. A exposição *in utero* pode causar anormalidades dos membros (focomelia), assim como outras anormalidades congênitas. Pode também causar uma neuropatia irreversível. *Por causa dos seus efeitos teratogênicos, o uso de talidomida é restrito a médicos especialmente licenciados e com pleno entendimento dos riscos que acarreta. A talidomida jamais deve ser administrada a gestantes ou mulheres que possam engravidar durante a sua utilização.*

AGENTES BIOLÓGICOS

Agentes biológicos (ver Capítulos 35 e 62) são compostos derivados de organismos vivos que agem sobre os mediadores específicos de reações imunes. As classes de agentes biológicos incluem citocinas recombinantes, interleucinas, fatores de crescimento, anticorpos e proteínas de fusão. Atualmente, cinco agentes biológicos estão aprovados para o tratamento de psoríase (Quadro 65-10).

A psoríase é um distúrbio da imunidade mediado por células Th1 (Figura 65-4), sendo as alterações epidérmicas secundárias ao efeito de citocinas liberadas. As terapias biológicas modificam a resposta imune na psoríase por meio de 1) redução de células T patogênicas, 2) inibição da ativação de células T, 3) desvio imune (de uma resposta imune Th1 para uma Th2, e 4) bloqueio da atividade de citocinas inflamatórias (Weinberg, 2003). O atrativo dos agentes biológicos é que eles têm especificamente como alvo as atividades de linfócitos T

e citocinas que medeiam a inflamação *versus* as terapias sistêmicas tradicionais que são substancialmente imunossupressoras ou citotóxicas. Assim, o uso desses agentes teoricamente deve resultar em menos toxicidades e efeitos colaterais.

Quando se avalia a eficácia dos agentes biológicos, é importante entender a mensuração padronizada da eficácia do tratamento da psoríase, o chamado Índice de Área e Gravidade da Psoríase (PASI). O PASI quantifica a extensão e a gravidade do envolvimento cutâneo em diferentes regiões do corpo, por meio de uma contagem de zero (sem lesão) a 72 (doença grave). Para obter aprovação do FDA para o tratamento da psoríase, um agente biológico deve diminuir o PASI em 75%. Embora esta quantificação seja um elemento essencial dos ensaios clínicos controlados; na prática, muitos pacientes podem obter benefício clínico significativo com o tratamento biológico, sem, no entanto, obter este grau de melhora no PASI.

Inibidores de ativação das células T

Alefacepte. O alefacepte foi o primeiro agente imunobiológico aprovado para o tratamento da psoríase moderada a grave. O alefacepte consiste em uma proteína fusionada humana totalmente recombinante, composta pelo local de ligação da proteína do antígeno 3 associado à função dos leucócitos (LFA-3) e de um domínio Fc de IgG₁ humana. A porção LFA-3 da molécula de alefacepte liga-se ao CD2 na superfície das células T, bloqueando, assim, um passo de coestimulação necessário à ativação da célula T (Figura 65-5). A importância desse mecanismo é que, como o CD2 é expresso preferencialmente sobre células T efetoras de memória, as células T simples não são substancialmente afetadas pelo alefacepte. Uma segunda ação importante do alefacepte é sua capacidade de induzir apoptose das células T efetoras de memória através da ligação simultânea de sua porção IgG₁ a receptores de imunoglobulina presentes sobre as células citotóxicas e de sua porção LFA-3 a moléculas CD2 presentes sobre as células T, induzindo, assim, a apoptose mediada por granzimas das células T efetoras de memória. Isto pode resultar em redução nas contagens de linfócitos CD4⁺, exigindo uma contagem de linfócitos CD4⁺ antes de se iniciar o tratamento com alefacepte e em seguida bissemanalmente durante a terapia.

Efalizumabe. O efalizumabe é um anticorpo monoclonal humano contra a molécula CD11a do LFA-1. Mediante ligação a CD11a sobre células T, o efalizumabe impede a ligação do LFA-1 à molécula de adesão intercelular 1 (ICAM)-1 sobre a superfície de células apresentadoras de antígenos, células endoteliais e células da derme e da epiderme (Figura 65-5), interferindo, desse modo, na ativação e na migração de células T e na função de células T citotóxicas (Weinberg, 2003). Uma leucocitose

Quadro 65-10

Agentes biológicos comumente usados em dermatologia

FÁRMACO	ALEFACEPTE	EFALIZUMABE	ADALIMUMABE	ETANERCEPTE	INFLIXIMABE
Classe estrutural	Proteína de fusão receptor-anticorpo	Anticorpo monoclonal humano	Anticorpo monoclonal humano	Proteína de fusão receptor-anticorpo	Anticorpo monoclonal quimérico
Componentes	LFA-3 e Fc de IgG1	Complementaridade determinando a região de anticorpo monoclonal de camundongo em IgG1 humana	IgG1	Receptor p75 do FNT e Fc de IgG1	Região variável de anticorpo monoclonal de camundongo em IgG1 humana
Local de ligação	CD2	Subunidade de CD11a do LFA-1	TNF- α	TNF- α	TNF- α
Método de administração	IM	SC	SC	SC	IV
Posologia para psoríase	15 mg /semana $\times$ 12 semanas; interromper durante 12 semanas e em seguida repetir	0,7 mg/kg na primeira semana; em seguida, 1 mg/kg semana	Dose inicial de 80 mg; em seguida, 40 mg a cada 2 semanas	50 mg 2 vezes/semana $\times$ 3 meses; em seguida, 50 mg/semana	5 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6; em seguida, a cada 6-8 semanas
Indicações do FDA	Psoríase moderada a grave	Psoríase moderada a grave	Psoríase moderada a grave; artrite psoriática moderada a grave; artrite reumatoide do adulto e juvenil; espondilite ancilósante; doença de Crohn	Psoríase moderada a grave; artrite psoriática moderada a grave; artrite reumatoide do adulto e juvenil; espondilite ancilósante	Psoríase grave; artrite psoriática moderada a grave; artrite reumatoide do adulto; espondilite ancilósante; colite ulcerativa; doença de Crohn
Categoria na gravidez	B	C	B	B	B
Eficácia na psoríase^a	28-33%	27-39%	53%	47%	76-80%

^aEscore de probabilidade (%) do Índice de Área e Gravidade da Psoríase (PASI) de 75 após 12 semanas de tratamento na posologia descrita no Quadro (Tzu e Kerdell, 2008). LFA, antígeno associado à função linfocítica; IgG, imunoglobulina G; TNF, fator de necrose tumoral; IM, intramuscular; SC, subcutâneo; IV, intravenoso.

periférica transitória ocorre em alguns pacientes que estão em uso de efalizumabe, que pode ser consequência da inibição do trânsito de células T. Outros efeitos colaterais incluem trombocitopenia, exacerbação de psoríase e rebote por ocasião de interrupção. Portanto, hemogramas completos devem ser obtidos no início do tratamento e periodicamente daí em diante. Relatos recentes têm implicado o efalizumabe no desenvolvimento de PML, devendo-se ter cautela redobrada em pacientes que desenvolvem sinais neurológicos no período em

que estão em uso de efalizumabe (Castelo-Soccio e Van Voorhees, 2009).

Inibidores do fator de necrose tumoral

O TNF- α , produzido por macrófagos, células T, células dendríticas e ceratinócitos, eleva-se tanto nas lesões quanto no soro de pacientes com psoríase ativa. Essa citocina é fundamental para a resposta de T_H1 na psoríase ativa, induzindo citocinas inflamatórias suplementares,

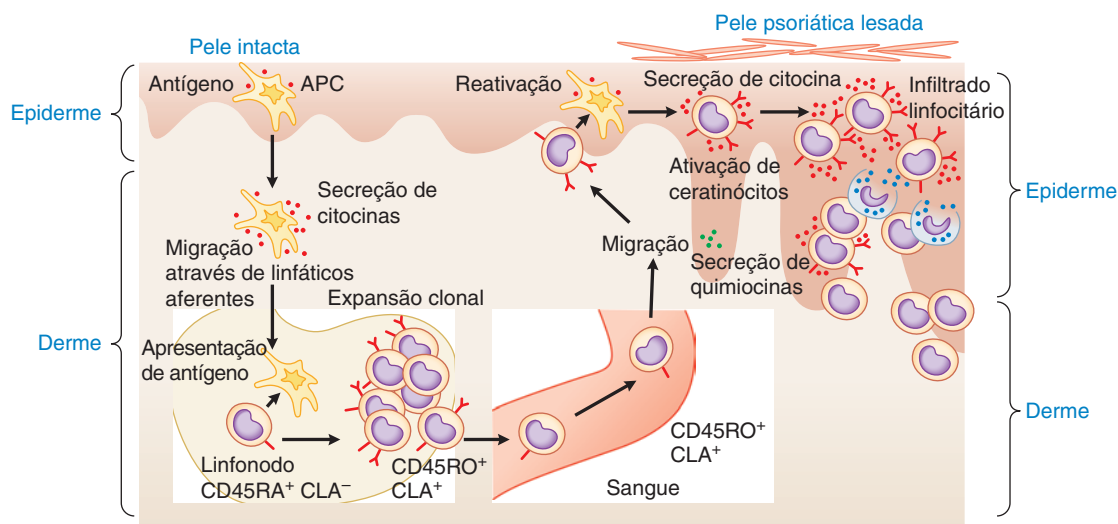


Figura 65-4 *Imunopatogênese da psoríase.* A psoríase é um distúrbio cutâneo prototípico em que populações de células T específicas são estimuladas por antígeno(s) até agora indefinido(s) apresentado(s) por células apresentadoras de antígenos. As células T liberam citocinas pró-inflamatórias, como fator- α de necrose tumoral (TNF- α) e interferona- γ (IFN- γ), que induzem ceratinócitos e proliferação de células endoteliais. APC, célula apresentadora de antígeno; CLA, antígeno associado a linfócitos cutâneos.

suprarregulando moléculas de adesão intracelular, inibindo apoptose de ceratinócitos e induzindo a proliferação de ceratinócitos. Portanto, bloqueio de TNF- α com agentes biológicos reduz a inflamação, diminui a proliferação de ceratinócitos e a adesão vascular,

resultando em melhora nas lesões psoriáticas (Richardson e Gelfan, 2008).

Como os inibidores do TNF- α alteram as respostas imunes, pacientes em uso de todos os agentes anti-TNF- α estão em risco aumentado de infecção séria. Eles também estão teoricamente em risco aumentado de neoplasias, porque o TNF está envolvido em imunidade inata normal e destruição de células tumorais mediada por células destruidoras naturais (Tzu e Kerdell, 2008). Outros eventos adversos relacionados com inibidores do TNF- α incluem exacerbação de insuficiência cardíaca congestiva e doença desmielinizante em pacientes predispostos (Menter e Griffiths, 2007). Portanto, todos os pacientes devem ser avaliados quanto à presença de tuberculose, história pessoal ou familiar de distúrbio desmielinizante, insuficiência cardíaca, infecção ativa ou neoplasia antes de se iniciar a terapia anti-TNF- α .

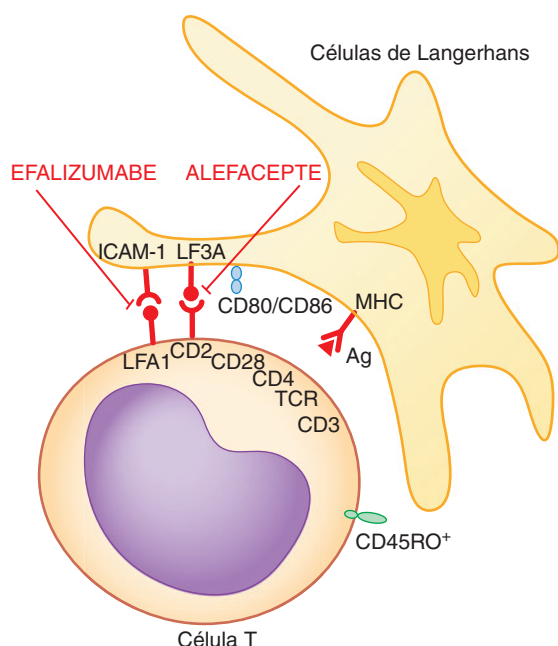


Figura 65-5 *Mecanismos de ação de alguns agentes biológicos na psoríase.* Os agentes biológicos mais novos podem interferir em uma ou mais etapas na patogênese da psoríase, resultando em melhora clínica. Ver mais detalhes no texto. ICAM-1, molécula 1 de adesão intracelular; LFA, antígeno associado à função linfocítica; MHC, complexo principal de histocompatibilidade; TCR, célula T receptora.

Etanercepte. O etanercepte é uma proteína fusionada recombinante e solúvel, plenamente humana, baseada no receptor de TNF, formada por duas moléculas que consistem na porção de ligação ao ligante do receptor de TNF (p75) fundida com a fração Fc da IgG₁. O etanercepte liga-se ao TNF solúvel e ao ligante da membrana, inibindo, desse modo, a ação do TNF (Krueger e Callis, 2004). Existem diversas séries de casos, e um grande estudo controlado randomizado estabeleceu a segurança e a eficácia do etanercepte na dose de 0,4 mg/kg 2 vezes/semana para psoríase pediátrica (Sukhatme e Gottlieb, 2009). O uso de etanercepte está associado a um aumento no risco de infecções (sepse bacteriana, tuberculose), com possível hospitalização ou morte. Os pacientes devem ser avaliados quanto à presença de tuberculose latente antes de se iniciar

o tratamento e devem ser rigorosamente monitorados durante e após a terapia com o fármaco.

Infliximabe. O infliximabe é um anticorpo monoclonal IgG₁ quimérico, murino-humano, que se liga ao TNF- α solúvel e ligado à membrana, inibindo a ligação com os seus receptores (Krueger e Callis, 2004). O infliximabe é um anticorpo que fixa complemento e induz lise dependente de complemento e mediada por células quando ligado ao TNF- α . Anticorpos neutralizantes anti-infliximabe podem desenvolver-se tendo como alvo sua estrutura quimérica. A administração concomitante de metotrexato ou glicocorticoides pode suprimir essa formação de anticorpos.

Adalimumabe. O adalimumabe é um anticorpo monoclonal IgG₁ humano que se liga ao TNF- α solúvel e ligado à membrana. Do mesmo modo que o infliximabe, ele pode mediar citólise de células que expressam TNF induzida por complemento. Entretanto, ao contrário do infliximabe, ele é completamente humano, o que reduz o risco do desenvolvimento de anticorpos neutralizantes.

Linfoma de células cutâneas

Denileucina difitox. A denileucina difitox ou DAB₃₈₉-IL-2 é uma proteína de fusão composta dos fragmentos A e B da toxina diftérica e da porção de ligação do receptor de IL-2. A DAB₃₈₉-IL-2 é indicada para o linfoma cutâneo de células T avançado em pacientes com > 20% de células T expressando o marcador de superfície CD25. A especificidade é derivada da presença do receptor de IL-2 (IL-2R) em células T malignas e ativadas, mas não em células B e T em repouso. Após ligação ao IL-2R, a DAB₃₈₉-IL-2R é internalizada por endocitose. O fragmento ativo da toxina diftérica então é liberado para o citosol, onde inibe a síntese proteica mediante ribosilação do ADP, resultando em morte celular. Estudos clínicos mostraram taxa de resposta geral de 30% e taxa de resposta completa de 10% no linfoma de células T cutâneas. Efeitos adversos incluem dor, febre, calafrios, náuseas, vômitos e diarreia; reação de hipersensibilidade imediata (hipotensão, dor lombar, dispneia e dor torácica) em 60% dos pacientes; e síndrome de derrame capilar (edema, hipoalbuminemia e/ou hipotensão) em 20-30% dos pacientes (Duvic e Talpur, 2008).

IMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA EM DERMATOLOGIA

A imunoglobulina intravenosa (IVIG) é preparada a partir do fracionamento de misturas de soros humanos obtidos de milhares de doadores com várias exposições antigênicas (ver Capítulo 35). Existem diversas preparações comerciais de IVIG, todas elas compostas de > 90% de IgG,

com quantidades mínimas de IgA, CD4 solúvel, CD8, moléculas de HLA e citocinas. Apesar do mecanismo de ação da IVIG não ser plenamente compreendido, os mecanismos propostos incluem supressão da produção de IgG, catabolismo acelerado de IgG, neutralização de reações mediadas por complemento, neutralização de anticorpos patogênicos, inibição de citocinas inflamatórias, inibição de linfócitos T autorreativos, inibição do trânsito de células imunes e bloqueio de interações Fas/ligante/Fas-receptor (Smith e cols., 2007).

Em dermatologia, IVIG é usada, sem indicações terapêuticas formais, como um adjuvante ou como terapia de apoio para diversas doenças, entre elas doenças vesiculosas autoimunes, necrólise epidérmica tóxica, doenças do tecido conectivo, vasculite, urticária, dermatite atópica e doença do enxerto *versus* hospedeiro. Não existem estudos controlados prospectivos comprovando a eficácia nessas doenças, que provavelmente varia em relação ao produto à base de IVIG usado.

IVIG é relativamente contraindicada em pacientes com deficiência grave de IgA seletiva (IgA < 0,05 g/L). Esses pacientes podem possuir anticorpos anti-IgA que os colocam em risco de reações anafiláticas graves. Outras contraindicações relativas incluem insuficiência cardíaca congestiva e insuficiência renal em consequência do risco de sobrecarga. Pacientes com artrite reumatoide ou crioglobulinemia estão em risco aumentado de insuficiência renal (Thomas e cols., 2007).

PROTETORES SOLARES

A fotoproteção dos efeitos agudos e crônicos da exposição solar está prontamente disponível por meio de protetores solares. Os principais ingredientes ativos dos protetores solares disponíveis incluem agentes químicos que absorvem a radiação solar incidente nas faixas UVB e/ou UVA e agentes físicos que contêm materiais particulados que podem bloquear ou refletir a energia incidente, bem como reduzir a sua transmissão para a pele. Muitos dos protetores solares disponíveis são misturas de absorventes químicos orgânicos e substâncias físicas particuladas. Os protetores solares ideais são os que resultam em amplo espectro de proteção e que são formulações fotoestáveis, permanecendo intactos por longos períodos sobre a pele. Também devem ser invisíveis, não mancharem as roupas e não provocarem irritação. Não há um único protetor solar com todas estas propriedades desejáveis mas, não obstante, muitos são bastante eficazes.

Agentes protetores solares contra UVA. Os filtros solares contra UVA atualmente disponíveis incluem: 1) avobenzona, também conhecida como Parsol 1789; 2) oxibenzona; 3) dióxido de titânio; 4) óxido de zinco; e 5) ecansule. Protetores solares contra UVA adicionais, como bemotrizinol e bisotrizol, estão disponíveis nos países da Europa e em outros, mas não nos EUA.

Agentes protetores solares contra UVB. Há inúmeros filtros para UVB, incluindo: 1) ésteres do ácido p-aminobenzoico (PABA) (p. ex.,

padimato O); 2) cinamatos (p. ex., octinoxato); 3) octocrileno; e 4) salicilatos (p. ex., octissalato).

A principal medida de fotoproteção aplicada aos protetores solares é o *fator de proteção solar* (FPS), definido pela razão entre a dose mínima de luz solar incidente capaz de produzir eritema ou vermelhidão (queimadura solar) sobre a pele coberta pelo protetor solar (protegida) e a dose que provoca a mesma reação na pele sem o protetor solar (não protegida). O FPS fornece informações valiosas sobre a proteção contra UVB, mas é inútil para documentar a eficácia contra UVA. Em 2007, o FDA propôs um sistema de avaliação favorável ao consumidor para produtos contra UVA que consistia em uma a quatro estrelas representando baixa, média, alta e mais alta proteção contra UVA disponível em um produto de proteção solar de venda livre, como um indicador da capacidade do produto de impedir bronzeamento. O teste proposto para determinar o índice de UVA é análogo ao do FPS usado para determinar a eficácia de protetores solares contra UVB. No período em que este livro estava sendo escrito, o FDA ainda não havia publicado uma regra final. Entretanto, tais protocolos são necessários, porque > 85% da radiação solar UV que alcança a superfície da Terra consiste em UVA, que penetra mais profundamente na pele humana do que a UVB e parece contribuir substancialmente para o fotoenvelhecimento e a fotocarcinogênese. Apesar da disponibilidade universal de protetores solares, um importante problema com eles é o fato de que as pessoas não os usam apropriadamente ou de modo regular. Um estudo populacional feito para avaliar o uso de protetores solares no norte da Inglaterra mostrou que apenas 35% das mulheres e 8% dos homens os usavam regularmente (Ling e cols., 2003). Além disso, 22% dos indivíduos investigados nunca usavam protetor solar e 34% se lembravam da ocorrência de pelo menos uma reação de queimadura solar nos dois anos anteriores.

Há evidências de que o uso regular de protetores solares pode reduzir o risco de ceratoses actínicas e de carcinomas de células escamosas da pele. Um estudo registrou um decréscimo de 46% na incidência de carcinoma de células escamosas em pessoas que usaram regularmente protetores solares por 4,5 anos (Green e cols., 1999).

Com exceção de total privação de sol, o protetor solar é o melhor método isolado para proteção contra a lesão cutânea induzida por UV. Contudo, há necessidade de respostas mais definitivas para questões relacionadas com a eficácia dos protetores solares em reduzir o risco de cânceres de pele. As perspectivas para fotoproteção mais eficiente são excelentes, à medida que melhores componentes são desenvolvidos para os protetores solares e que avaliações mais cuidadosas são realizadas (Rigel, 2002).

TRATAMENTO DO PRURIDO

O termo prurido é derivado do latim *prurire*, que significa “coçar”. O prurido é um sintoma especial da pele que ocorre em uma infinidade de distúrbios dermatológicos, incluindo pele seca ou xerose, eczema atópico, urticária e infestações. A coceira também pode ser sinal de distúrbios internos, incluindo neoplasias malignas, insuficiência renal crônica e doença hepatobiliar. Além de tratar o distúrbio subjacente, uma conduta geral para o tratamento do prurido pode ser feita classificando-o em uma entre quatro categorias clínicas (Quadro 65-11). Uma experiência longa mostra que o ouro funciona satisfatoriamente no tratamento do prurido das palmas das mãos.

Quadro 65-11

Agentes usados no tratamento do prurido

Prurido pruridoceptivo: Prurido que se origina na pele em decorrência de inflamação ou outras doenças cutâneas

- Emolientes — Reparo da função de barreira
- Refrigerantes (mentol, cânfora, calamina) — Contraírrritantes
- Capsaicina — Contraírrritantes
- Anti-histamínicos — Inibem o prurido induzido por histamina
- Esteroides tópicos — Efeitos antipruriginoso e anti-inflamatório diretos
- Imunomoduladores tópicos — Anti-inflamatórios
- Fototerapia — Reatividade reduzida de mastócitos e efeitos anti-inflamatórios
- Talidomida — Efeito anti-inflamatório por supressão de fator- α de necrose tumoral excessivo

Prurido neuropático: Prurido causado por doença de nervos aferentes

- Carbamazepina — Bloqueio da transmissão sináptica e de canais de sódio dependentes do uso
- Gabapentina — Suprime a hiperexcitabilidade por inibição de canais de cálcio dependentes de voltagem
- Anestésicos tópicos (EMLA, benzocaína, pramoxina) — Inibem a condução nervosa mediante diminuição da permeabilidade da membrana de nervos

Prurido neurogênico: Prurido que se origina a partir do sistema nervoso sem evidência de patologia neural

- Talidomida — Depressivo central
- Antagonistas do receptor de opioides (naloxona, naltrexona) — Tônus opioidérgico reduzido
- Antidepressivos tricíclicos — Reduzem o prurido sinalizando mediante alterações na concentração de neurotransmissores
- Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) — Reduzem o prurido sinalizando por meio de alteração nas concentrações de neurotransmissores

Prurido patogênico: Prurido resultante de distúrbio psicológico

- Ansiolíticos (alprazolam, clonazepam, benzodiazepínicos) — Aliviam o prurido de reação a estresse
- Agentes antipsicóticos (clorpromazina, tioridazina, tiotixeno, olanzapina) — Aliviam o prurido com qualidades impulsivas
- Antidepressivos tricíclicos — Aliviam depressão e insônia relacionadas com prurido
- ISRSs — Aliviam o prurido com qualidades compulsivas

FÁRMACOS USADOS EM DISTÚRBIOS HIPERCERATÓTICOS

Agentes ceratolíticos são substâncias que reduzem a hiperqueratose por meio de uma variedade de mecanismos (p. ex., rompimento de junções intercelulares, aumentando o conteúdo de água do estrato córneo, aumentando a descamação). Distúrbios comuns tratados com ceratolíticos incluem psoríase, dermatite seborreica, xerose, icthioses e verrugas.

Alfa-hidroxiácidos são ácidos orgânicos em que o grupo hidroxila é fixado ao primeiro carbono (carbono α) após seu grupo ácido carboxila. Os vários α -hidroxiácidos incluem os ácidos glicólico, láctico, málico, cítrico, hidroxicaprílico, hidroxicáprico e mandélico. Eles reduzem a espessura do estrato córneo mediante solubilização de componentes do desmossomo, ativação de enzimas hidrolíticas endógenas e atração de água para o estrato córneo, permitindo que ocorra separação celular. Eles também parecem aumentar o conteúdo de glicosaminoglicanos, colágeno e fibras elásticas na derme e são usados em diversas formulações para reverter fotoenvelhecimento. O FDA exige que cosméticos contendo α -hidroxiácidos sejam rotulados com um alerta de que o produto pode aumentar a sensibilidade aos raios solares e produzir queimaduras solares, lembrando aos usuários para vestir roupas protetoras, usar filtro solar e limitar a exposição ao sol.

O ácido salicílico age mediante solubilização do cimento intercelular, reduzindo a adesão de corneócitos e amolecendo o estrato córneo. Pode ocorrer salicilismo decorrente do uso disseminado e prolongado, especialmente em crianças e pacientes com comprometimento renal ou hepático, e o uso deve limitar-se a < 2 g na superfície cutânea em um período de 24 h. O ácido salicílico, quimicamente não é um verdadeiro β -hidroxiácido, frequentemente ele é classificado como cosmético. Outros ingredientes β -hidroxiácidos usados como cosméticos incluem o ácido β -hidroxibutanoico, o ácido trópico e o ácido tretocânico. Do mesmo modo que para o uso de α -hidroxiácidos, a proteção solar deve seguir-se à aplicação de produtos contendo β -hidroxiácidos.

Em baixas concentrações, a ureia aumenta a absorção e a retenção de água na pele, resultando em maior flexibilidade e suavidade cutânea (Hessel e cols., 2007). Em concentrações elevadas ($> 40\%$), a ureia desnatura e dissolve proteínas, sendo usada para desagregar calosidades e unhas distróficas.

O enxofre tem ação aintisséptica, antiparasitária, antiséborreica e ceratolítica, contribuindo com suas diversas propriedades em dermatologia. Acredita-se que exerça seu efeito ceratolítico mediante reação com a cisteína dentro de ceratinócitos, produzindo cistina de sulfeto de hidrogênio. O sulfeto de hidrogênio degrada ceratina, causando dissolução do estrato córneo (Hessel e cols., 2007).

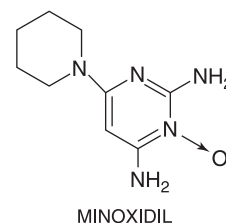
Frequentemente usado em conjunção com a oclusão plástica, o propilenoglicol (como solução aquosa a 60-100%) aumenta o conteúdo de água do estrato córneo e acelera a descamação. Ele é mais eficaz em distúrbios de retenção hiperkeratótica na qual o estrato córneo espessado é lentamente reformado.

FÁRMACOS PARA A ALOPECIA ANDROGÊNICA

A alopecia androgênica, comumente conhecida como calvície de padrões masculino e feminino, é a causa mais

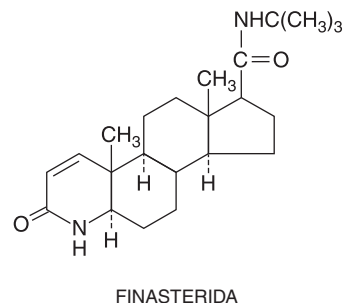
comum de perda de cabelos em adultos com > 40 anos de idade. Até 50% dos homens e mulheres são afetados. A alopecia androgênica é um traço herdado geneticamente, com expressão variável. Nos folículos pilosos suscetíveis, a diidrotestosterona liga-se ao receptor de androgênio, e o complexo receptor-hormônio ativa os genes responsáveis pela gradual transformação de um grande folículo terminal em um folículo miniaturizado de velo. O tratamento da alopecia visa a reduzir a perda dos cabelos e manter o cabelo ainda existente. A capacidade de estimular um novo e substancial crescimento do cabelo humano é ainda um formidável desafio farmacológico.

Minoxidil. O minoxidil foi inicialmente desenvolvido como um agente anti-hipertensivo (ver Capítulo 27) e, em alguns pacientes foi associado à hipertricose. Uma formulação tópica de minoxidil foi então desenvolvida para explorar este efeito colateral. A estrutura do minoxidil é a seguinte:



O minoxidil tópico está disponível em solução a 2% ou a 5%. O minoxidil aumenta o tamanho do folículo, resultando em hastes de cabelo mais grossas, estimulando e prolongando a fase anagênica do ciclo do cabelo, resultando em cabelos mais longos e em maior número. O tratamento deve ser mantido para sempre, ou qualquer crescimento de cabelo induzido pelo fármaco será perdido. Pode ocorrer dermatite de contato alérgica ou irritante e deve-se ter cuidado na aplicação do fármaco, pois pode ocorrer crescimento de cabelo em locais indesejados. Este fato é reversível com a interrupção do fármaco. Os pacientes devem ser instruídos para lavar as mãos após a aplicação de minoxidil.

Finasterida. A finasterida inibe a isozima tipo II da 5 α -redutase, a enzima que converte a testosterona em diidrotestosterona (ver Capítulo 41). A estrutura da finasterida é a seguinte:



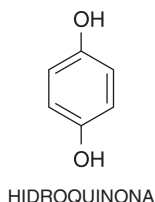
A 5 α -redutase tipo II é encontrada nos folículos pilosos. As áreas calvas do couro cabeludo associam-se, em comparação com as áreas não calvas, a maiores níveis de diidrotestosterona e folículos pilosos menores. Já se demonstrou que a finasterida administrada por via oral (1 mg/dia) aumenta de modo variável o crescimento dos cabelos em homens durante um período de dois anos, aumentando as contagens de cabelos no couro cabeludo frontal e

do vértex (Leyden e cols., 1999). A finasterida foi aprovada apenas para uso masculino. As gestantes não devem ser expostas ao fármaco, pelo seu potencial de induzir anormalidades genitais em fetos do sexo masculino. Os efeitos adversos da finasterida incluem redução da libido, disfunção erétil, distúrbios da ejaculação e diminuição do volume de ejaculação. Cada um desses efeitos ocorre em < 2% dos pacientes (Leyden e cols., 1999). Tal como o minoxidil, o tratamento com finasterida deve ser mantido, ou não haverá novo crescimento dos cabelos.

TRATAMENTO DA HIPERPIGMENTAÇÃO

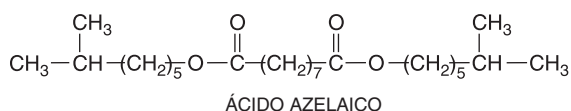
Os agentes mencionados nesta seção são mais eficazes na pigmentação induzida por hormônios ou pela luz na epiderme. Têm eficácia limitada na pigmentação pós-inflamatória dentro da derme.

Hidroquinona. A hidroquinona (1,4-diidrobenzeno) é o agente de primeira linha na terapia médica da hiperpigmentação. Ela reduz a produção do pigmento melanocítico, inibindo a conversão de dopa em melanina por inibição da enzima tirosinase. Outros mecanismos incluem inibição da síntese de RNA e DNA, degradação de melanosomas e destruição de melanócitos. Existem diversas formulações, às quais realçadores da penetração, microesponjas e componentes de protetores solares são adicionados. Os efeitos adversos podem incluir dermatite e ocronose. Os pacientes devem ser acompanhados regularmente enquanto estiverem em uso de hidroquinona (Draelos, 2007).



Monobenzona. A monobenzona, o éter monobenzílico da hidroquinona, causa hipopigmentação permanente e *não* deve ser usada para tratar rotineiramente hiperpigmentação induzida por hormônio ou pós-inflamatória.

Ácido azelaico. O ácido azelaico é um ácido dicarboxílico isolado de culturas de *Pityrosporum ovale*. Foi desenvolvido por meio de estudo da hipopigmentação produzida pela infecção por *P. ovale* (tinha versicolor). Também inibe a atividade da tirosinase, mas é menos eficaz do que a hidroquinona. Como é dotado de propriedades comedolítica, antimicrobiana e anti-inflamatória discretas, também costuma ser usado no tratamento de acne e rosácea papulopustular (Draelos, 2007).



O mequinol, também conhecido como 4-hidroxianisol, metoxifenol, éter monometílico de hidroquinona ou p-hidroxianisol, é um inibidor competitivo da tirosinase. Encontra-se disponível como um produto para prescrição a 2% em combinação com tretinoína a 0,01% e vitamina C para realçar o clareamento da pele (Draelos, 2007).

OUTROS AGENTES

A capsaicina (trans-8-metil-N-vanilil-6-nonenamida) é um alcaloide derivado de plantas da família *Solanaceae* (i.e., pimentas picantes fortes).



A capsaicina interage com o receptor vaniloide potencial transitório (TRPV1) presente em neurônios sensoriais de fibras C. O TRPV1 é um canal de cátion não seletivo controlado por ligante da família TRP, modulado por uma variedade de estímulos nóxios. A exposição crônica à capsaicina primeiramente estimula e em seguida dessensibiliza este canal para capsaicina e diversos outros estímulos nóxios. A capsaicina também causa depleção local da substância P, um neuropeptídeo endógeno envolvido na percepção sensorial e na transmissão da dor. A capsaicina está disponível como creme a 0,025, 0,035%, 0,075%, 0,1% e 0,25%; como loção a 0,025% e 0,075%; como gel a 0,025% e 0,05%; como *roll-on* a 0,075%; e como adesivo transdérmico, a 0,025%. A capsaicina foi aprovada pelo FDA para alívio temporário de dores discretas e desconforto associado a dores lombares, esforço físico e artrite e é usada para tratamento sem indicação terapêutica formal da neuralgia pós-herpética e neuropatia diabética dolorosa. Está sendo investigada para tratamento de psoríase, vitiligo, prurido intratável e outros distúrbios.

A podofilina (resina do podófilo) é uma mistura de substâncias químicas oriundas da planta *Podophyllum peltatum* (mandrágora). O principal constituinte da resina é a podofilotoxina (podofilox). Ela se liga a microtúbulos e causa parada mitótica na metáfase. A resina do podófilo (10-40%) é aplicada por um médico e deixada no local por não mais que 2-6 h semanalmente para o tratamento de verrugas anogenitais. Irritação e reações ulcerativas locais constituem o principal efeito colateral. Não deve ser usada na boca ou durante a gestação. Podofilox está disponível como uma solução a 0,5%, para aplicação caseira 2 vezes/dia durante três dias consecutivos. Ciclos semanais são repetidos até o desaparecimento ou por um máximo de quatro ciclos.

BIBLIOGRAFIA

- Abess A, Keel DM, Graham BS. Flagellate hyperpigmentation following intralesional bleomycin treatment of verruca plantaris. *Arch Dermatol*, **2003**, 139:337-339.
- Alemzadeh R, Feehan T. Variable effects of beta-carotene therapy in a child with erythropoietic porphyria. *Eur J Pediatr*, **2004**, 163:547-549.
- Anonymous. Drugs for non-HIV viral infections. *Med Lett*, **2002**, 44:9-16.
- Arndt KA. *Manual of Dermatologic Therapeutics*, 4th ed. Boston, Little, Brown, and Company, **1989**, p. 234.
- Assmann T, Ruzicka T. New immunosuppressive drugs in dermatology (mycophenolate mofetil, tacrolimo): Unapproved uses, dosages, or indications. *Dermatol Clin*, **2002**, 20:505-514.
- Baron JM, Holler D, Schiffer R, et al. Expression of multiple cytochrome P450 enzymes and multidrug resistance-associated transport proteins in human skin keratinocytes. *J Invest Dermatol*, **2001**, 116:541-548.

- Barry BW. Breaching the skin's barrier to drugs. *Nat Biotechnol*, **2004**, 22:165–167.
- Bastien J, Rochette-Egly C. Nuclear retinoid receptors and the transcription of retinoid-target genes. *Gene*, **2004**, 328: 1–16.
- Bikle D, Ng D, Tu CL, *et al*. Calcium- and vitamin D-regulated keratinocyte differentiation. *Mol Cell Endocrinol*, **2001**, 177:161–171.
- Bjelakovic G, Nikolova D, Gludd LL, *et al*. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: Systematic review and meta-analysis. *JAMA*, **2007**, 297:842–857. Erratum in: *JAMA*, **2008**, 299:765–766.
- Bleiker TO, Bourke JF, Mumford R, *et al*. Long-term outcome of severe chronic plaque psoriasis following treatment with high-dose topical calcipotriol. *Br J Dermatol*, **1998**, 139:285–286.
- Budgin JB, Richardson SK, Newton SB, *et al*. Biological effects of bexarotene in cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol*, **2005**, 141:315–321.
- Carter EL. Antibiotics in cutaneous medicine: An update. *Semin Cutan Med Surg*, **2003**, 22:196–211.
- Carter EL, Chren MM, Bickers DR. Drugs used in dermatological disorders. In: Craig CR, Stitzel RE, eds. *Modern Pharmacology with Clinical Applications*, 6th ed. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, **2004**, pp. 484–498.
- Castelo-Soccio L, Van Voorhees AS. Long-term efficacy of biologics in dermatology. *Dermatol Ther*, **2009**, 22:22–33.
- Cather JC, Abramovits W, Menter A. Cyclosporine and tacrolimus in dermatology. *Dermatol Clin*, **2001**, 19:119–137.
- Cohen PR, Grossman ME. Management of cutaneous lesions associated with an emerging epidemic: Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections. *J Am Acad Dermatol*, **2004**, 51:132–135.
- Dinehart SM. The treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol*, **2000**, 42:25–28.
- Draeos ZD. Skin lightening preparations and the hydroquinone controversy. *Dermatol Ther*, **2007**, 20:308–313.
- Duvic M, Talpur R. Optimizing denileukin diftitox (Ontak) therapy. *Future Oncol*, **2008**, 4:457–469.
- Edelson R, Berger C, Gasparro F, *et al*. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy: Preliminary results. *N Engl J Med*, **1987**, 316:297–303.
- Flores F, Kerdel FA. Other novel immunosuppressants. *Dermatol Clin*, **2000**, 18:475–483.
- Franks ME, Macpherson GR, Figg WD. Thalidomide. *Lancet*, **2004**, 363:1802–1811.
- Germain P, Chambon P, Eichele G, *et al*. International Union of Pharmacology. LX. Retinoic acid receptors. *Pharmacol Rev*, **2006a**, 58:712–725.
- Germain P, Chambon P, Eichele G, *et al*. International Union of Pharmacology. LXIII. Retinoid X receptors. *Pharmacol Rev*, **2006b**, 58:760–772.
- Goldsmith LA, Bologna JL, Callen JP, *et al*. American Academy of Dermatology Consensus Conference on the safe and optimal use of isotretinoin: Summary and recommendations. *J Am Acad Dermatol*, **2004**, 50:900–906.
- Green A, Williams G, Neal R. Daily sunscreen application and β -carotene supplementation in prevention of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin: A randomized, controlled trial. *Lancet*, **1999**, 354:723–729.
- Green C, Colquitt JL, Kirby J, Davidson P. Topical corticosteroids for atopic eczema: Clinical and cost effectiveness of once-daily vs. more frequent use. *Br J Dermatol*, **2005**, 152:130–141.
- Gupta AK, Sauder DN, Shear NH. Antifungal agents: An overview, part I. *J Am Acad Dermatol*, **1994a**, 30:677–698. Gupta AK, Sauder DN, Shear NH. Antifungal agents: An overview, part II. *J Am Acad Dermatol*, **1994b**, 30:911–933.
- Hengge UR, Ruzicka T, Tying SK, *et al*. Update on Kaposi's sarcoma and other HHV8-associated diseases: 1. Epidemiology, environmental predispositions, clinical manifestations, and therapy. *Lancet Infect Dis*, **2002**, 2:281–292.
- Hessel AB, Cruz-Ramon JC, Klinger DM, Lin AN. Agents used for treatment of hyperkeratosis. In: Woverton SE, ed. *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy*, 2nd ed. Philadelphia, Saunders, **2007**, pp. 745–759.
- Heydendael VMR, Spuls PI, Opmeer BC, *et al*. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med*, **2003**, 349:658–665.
- Kalka K, Merk H, Mukhtar J. Photodynamic therapy in dermatology. *J Am Acad Dermatol*, **2000**, 42:389–413.
- Kang S, Voorhees JJ. Topical retinoids. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, *et al*, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 7th ed. New York, McGraw-Hill, **2008**, pp. 2106–2113.
- Krueger G, Callis K. Potential of tumor necrosis factor inhibitors in psoriasis and psoriatic arthritis. *Arch Dermatol*, **2004**, 140:218–225.
- LaDuca JR, Gaspari AA. Aminoquinolines. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, *et al*, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 7th ed. New York, McGraw-Hill, **2008**, pp. 2157–2163.
- Leyden J, Dunlap F, Miller B, *et al*. Finasteride in the treatment of men with frontal male pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol*, **1999**, 40:930–937.
- Ling TC, Faulkner C, Rhodes LE. A questionnaire survey of attitudes to and usage of sunscreens in northwest England. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, **2003**, 19:98–101.
- Lippert U, Artuc M, Grutzkau A, *et al*. Human skin mast cells express H2 and H4, but not H3 receptors. *J Invest Dermatol*, **2004**, 123:116–123.
- Lopez RF, Lange N, Guy R, Bentley MV. Photodynamic therapy of skin cancer: Controlled drug delivery of 5-ALA and its esters. *Adv Drug Deliv Rev*, **2004**, 56:77–94.
- McKenna KE, Whittaker S, Rhodes LE, *et al*. Evidence-based practice of photopheresis 1987–2001: A report of a workshop of the British Photodermatology Group and the U.K. Skin Lymphoma Group. *Br J Dermatol*, **2006**, 154:7–20.
- Menter A, Griffiths CE. Current and future management of psoriasis. *Lancet*, **2007**, 370:272–284.
- Moosavi M, Bagheri B, Scher R. Systemic antifungal therapy. *Dermatol Clin*, **2001**, 19:35–52.
- Morison WL. PUVA photochemotherapy. In: Woverton SE, ed. *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy*, 2nd ed. Philadelphia, Saunders, **2007**, pp. 321–334.
- Ngheim P, Pearson G, Langley RG. Tacrolimus and pimecrolimus: From clever prokaryotes to inhibiting calcineurin and treating atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, **2002**, 46:228–241.
- Paniker U, Levine N. Dapsone and sulfapyridine. *Dermatol Clin*, **2001**, 19:79–86.
- Piacquadio D, Kligman A. The critical role of the vehicle to therapeutic efficacy and patient compliance. *J Am Acad Dermatol*, **1998**, 39:S67–S73.
- Repka-Ramirez MS, Baraniuk JN. Histamine in health and disease. *Clin Allergy Immunol*, **2002**, 17:1–25.
- Reynolds NJ, Al-Daraji WI. Calcineurin inhibitors and sirolimus: Mechanisms of action and applications in dermatology. *Clin Exp Dermatol*, **2002**, 27:555–561.
- Richardson S, Gelfand J. Immunobiologicals, cytokines, and growth factors in dermatology. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, *et al*, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 7th ed. New York, McGraw-Hill, **2008**, pp. 2223–2231.
- Rigel DS. The effect of sunscreen on melanoma risk. *Dermatol Clin*, **2002**, 20:601–606.
- Salasche S, Shumack S. A review of imiquimod 5% cream for the treatment of various dermatological conditions. *Clin Exp Dermatol*, **2003**, 28(suppl):1–3.

- Sami N, Harper JC. Topical retinoids. In: Woverton SE, ed. *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy*, 2nd ed. Philadelphia, Saunders, **2007**, pp. 625–641.
- Saporito FC, Menter MA. Methotrexate and psoriasis in the era of new biologic agents. *J Am Acad Dermatol*, **2004**, *50*:301–309.
- Sherman SI. Etiology, diagnosis, and treatment recommendations for central hypothyroidism associated with bexarotene therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Lymphoma*, **2003**, *3*:249–252.
- Sigmundsdottir H, Johnston A, Gudjonsson JE, *et al.* Methotrexate markedly reduces the expression of vascular E-selectin, cutaneous lymphocyte-associated antigen and the numbers of mononuclear leucocytes in psoriatic skin. *Exp Dermatol*, **2004**, *13*:426–434.
- Silvis NG. Antimetabolites and cytotoxic drugs. *Dermatol Clin*, **2001**, *19*:105–118.
- Smith DI, Swamy PM, Heffernan MP. Off-label uses of biologics in dermatology: Interferon and intravenous immunoglobulin (part 1 of 2). *J Am Acad Dermatol*, **2007**, *56*:e1–e54.
- Stander S, Steinhoff M, Schmelz M, *et al.* Neurophysiology of pruritus: Cutaneous elicitation of itch. *Arch Dermatol*, **2003**, *139*:1463–1470.
- Stern RS. Psoralen and ultraviolet A light therapy for psoriasis. *N Engl J Med*, **2007**, *357*:682–690.
- Sukhatme SV, Gottlieb AB. Pediatric psoriasis: Updates in biologic therapies. *Dermatol Ther*, **2009**, *22*:34–39.
- Tan HH. Antibacterial therapy for acne: A guide to selection and use of systemic agents. *Am J Clin Dermatol*, **2003**, *4*:307–314.
- Thomas K, Ruetter A, Luger TA. Intravenous immunoglobulin therapy. In: Woverton SE, ed. *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy*, 2nd ed. Philadelphia, Saunders, **2007**, pp. 459–469.
- Tzu J, Kerdel F. From conventional to cutting edge: The new era of biologics in treatment of psoriasis. *Dermatol Ther*, **2008**, *21*:131–141.
- U.S. Food and Drug Administration (FDA). *FDA Public Health Advisory: Safety of Topical Lindane Products for the Treatment of Scabies and Lice*. Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration, Rockville, MD, **2003**.
- Vahlquist A, Kuenzli S, Saurat J. Retinoids. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, *et al.*, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 7th ed. New York, McGraw-Hill, **2008**, pp. 2181–2186.
- Wang Y. The functional regulation of TRPV1 and its role in pain sensitization. *Neurochem Res*, **2008**, *33*:2008–2012.
- Warren RB, Smith RL, Campalani E, *et al.* Genetic variation in efflux transporters influences outcome to methotrexate therapy in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol*, **2008**, *128*:1925–1929.
- Weinberg JM. An overview of infliximab, etanercept, efalizumab, and alefacept as biologic therapy for psoriasis. *Clin Ther*, **2003**, *25*:2487–2505.
- Wines NY, Cooper AJ, Wines MP. Thalidomide in dermatology. *Aust J Dermatol*, **2002**, *45*:229–240.
- Winterfield L, Cather J, Cather J, Menter A. Changing paradigms in dermatology: Nuclear hormone receptors. *Clin Dermatol*, **2003**, *21*:447–454.
- Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, *et al.* *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 7th ed. New York, McGraw-Hill, **2008**.
- Zacheim HS, Epstein EH Jr, Crain WR. Topical carmustine (BCNU) for cutaneous T cell lymphoma; a 15-year experience in 143 patients. *J Am Acad Dermatol*, **1990**, *22*:802–810.
- Zhu YI, Stiller MJ. Dapsone and sulfones in dermatology: Overview and update. *J Am Acad Dermatol*, **2001**, *45*:420–434.

Os fármacos usados para controlar a fertilidade e tratar distúrbios dos órgãos reprodutores femininos estão, coletivamente, entre os agentes prescritos com maior frequência na prática clínica. Este capítulo discute diversas condições clínicas comuns e suas terapias farmacológicas, que são fundamentais na saúde da mulher. A ênfase é dirigida aos distúrbios reprodutores e aos aspectos da terapia, e não a uma análise compreensiva dos fármacos em particular, que são descritos com mais detalhes em outras sessões (p. ex., Capítulo 33 para prostaglandinas; Capítulo 38 para as gonadotropinas, agonistas e antagonistas do hormônio liberador de gonadotropina [GnRH] e ocitocina; Capítulo 40 para estrogênios e progestinas; Seção VII para antibióticos).

CONTRACEPÇÃO

A contracepção pode ser administrada como profilaxia planejada (p. ex., pílulas contraceptivas orais, adesivos, implantes, dispositivos vaginais ou intrauterinos, espumas formadoras de barreira, espermicidas, ligação tubária, vasectomia) ou pós-coito para contracepção de emergência (*i.e.*, pílulas contraceptivas orais contendo doses elevadas de estrogênios, pílulas progestínicas em altas doses, um antagonista da progesterona, dispositivos intrauterinos). O antagonista da progesterona também pode ser usado para interromper uma gestação estabelecida.

Contracepção planejada

Associação de contraceptivos orais. Entre os vários métodos contraceptivos, pílulas contendo um estrogênio e uma progestina associados são as mais amplamente usadas e estão entre as mais eficazes das modalidades não cirúrgicas (Quadro 66-1); elas agem principalmente por supressão da onda do hormônio luteinizante (LH) e, portanto, impedem a ovulação. Uma ampla variedade de preparações encontra-se disponível para administração oral, transdérmica e vaginal (Erkkola, 2007). (Ver no Quadro 66-2 uma lista de formulações comercializadas. Muitas delas também

estão disponíveis como medicamentos genéricos.) Quase todas contêm etinilestradiol como o estrogênio e um derivado da 17 α -alquil-19-nortestosterona como o progestágeno e são administradas nos primeiros 21-24 dias de um ciclo de 28 dias. As principais funções do estrogênio consistem em sensibilizar o hipotálamo e os gonadotrofos hipofisários aos efeitos inibidores por retroalimentação da progestina e minimizar o sangramento anormal entre períodos menstruais. A progestina exerce retroalimentação negativa, que suprime a onda de LH e, portanto, impede a ovulação; além disso, protege contra câncer de útero mediante oposição aos efeitos proliferativos estrogênicos sobre o endométrio uterino. As formulações mais recentes proporcionam contracepção eficaz com perfis de atividade melhorada. Elas contêm quantidades menores de hormônios para reduzir os efeitos adversos; algumas incorporam progestinas com menos atividade androgênica (p. ex., gestodeno, desogestrel) ou que antagonizam o receptor de mineralocorticoide, diminuindo desse modo a tendência à formação de edema (p. ex., drospirenona). Em decorrência da proliferação endometrial diminuída, pacientes que utilizam essas formulações mais novas podem não ter um sangramento menstrual no fim de cada ciclo; se isto ocorrer, um teste de gravidez geralmente é realizado após o primeiro ciclo falho para excluir ineficácia contraceptiva.

Tradicionalmente, os contraceptivos orais em associação eram comercializados com 21 pílulas contendo hormônio ativo e sete comprimidos como placebo; cada pílula ativa continha uma quantidade constante do estrogênio e da progestina (*i.e.*, formulação monofásica). Em um esforço para maximizar os efeitos antiovlutatórios e impedir sangramentos entre ciclos, ao mesmo tempo diminuindo a exposição total aos hormônios, algumas formulações fornecem pílulas ativas com duas (bifásicas) ou três (trifásicas) quantidades diferentes de um ou de ambos os hormônios a serem usados sequencialmente durante cada ciclo.

As formulações denominadas contraceptivos do tipo “ciclos prolongados” aumentam o número de pílulas ativas por ciclo e assim reduzem a duração do sangramento menstrual. Dois produtos contêm 24 pílulas ativas com apenas quatro comprimidos do tipo placebo (que contém drospirenona como a progestina) e além deste, mais uma outra formulação. Dois produtos são comercializados como embalagens para 91 dias, com 84 comprimidos de estrogênio/

Quadro 66-1

Taxa de insucesso em um ano com várias formas de contracepção

MÉTODO DE CONTROLE DE NASCIMENTO	TAXA DE INSUCESSO (Uso perfeito)	TAXA DE INSUCESSO (Uso típico)
Pílulas contraceptivas orais em associação	0,3%	8%
Minipílula somente com progestina	0,5%	8%
Medroterprogesterona de deprovena	0,3%	3%
Dispositivo intrauterino à base de cobre	0,6%	0,8%
Dispositivo intrauterino com progestina	0,2%	0,2%
Implante	0,05%	0,05%
Adesivo transdérmico semanal	0,3%	8%
Anel vaginal	0,3%	8%
Preservativos/diafragmas	2%	15%
Espermicidas	18%	29%
Ligação tubária	0,5%	0,5%
Vasectomia	0,1%	0,15%
Nenhum	85%	85%

progestina e sete comprimidos do tipo placebo ou sete comprimidos contendo uma dose menor de etinilestradiol isoladamente. Finalmente, outro deles é fornecido em embalagens para 28 dias, com apenas pílulas de hormônio e nenhum placebo. Todas essas formulações, mais modernas, do tipo ciclo prolongado parecem ser comparáveis como contraceptivos aos produtos tradicionais, e, à exceção de uma frequência aumentada de sangramento entre ciclos inicialmente, nenhum efeito adverso inesperado foi observado (Kiley e Hammond, 2007).

Um adesivo contraceptivo transdérmico semanal libera etinilestradiol (20 µg/dia) e norelgestromina (que é biotransformada em norgestimato; 150 µg/dia). Em resposta a dados farmacocinéticos, segundo os quais esse adesivo fornece maior exposição estrogênica (área sob a curva de concentração plasmática [ASC]) do que pílulas contraceptivas orais em dose baixa, o FDA adicionou uma tarja preta de alerta destacando essa diferença farmacocinética e advertindo sobre um possível aumento no risco de tromboembolismo venoso. Reações locais ao adesivo ocorrem em aproximadamente 5-15% das usuárias e podem ser reduzidas por pré-aplicação de um glicocorticoide tópico. Também está disponível um anel vaginal que libera etinilestradiol (15 µg/dia) e etonogestrel (um metabólito ativo do desogestrel; 120 µg/dia). Cada anel é usado por três semanas, seguidas por um intervalo de duas semanas sem o anel.

Além de proporcionar contracepção altamente eficaz (~ 99%) quando usada apropriadamente, as formulações à base de estrogênio/progestina em combinação são dotadas de diversos benefícios não contraceptivos, incluindo proteção contra determinados cânceres (p. ex., ovariano, endometrial, colorretal), diminuição de anemia por deficiência de ferro secundária à perda de sangue menstrual e redução do risco de fraturas acarretadas por osteoporose. Contraceptivos orais em associação também são amplamente usados em condições como endometriose, dismenorreia, menorrágia, ciclos menstruais irregulares, distúrbio disfórico pré-menstrual, acne e hirsutismo (ver Endometriose e Terapia farmacológica em ginecologia).

Efeitos adversos de caráter grave provocados pelos agentes contraceptivos à base de estrogênio/progestina

são relativamente perigosos. Doença tromboembólica, predominantemente em consequência do componente estrogênico, constitui o efeito colateral importante mais comum associado ao uso de contraceptivos orais. A concentração de estrogênio, a idade da paciente, tabagismo e trombofilias hereditárias influenciam o risco de desenvolvimento de doença tromboembólica em usuárias de contraceptivos orais. O impacto da associação de contraceptivos orais sobre o câncer de mama tem sido muito debatido; embora uma metanálise que combinou os resultados de estudos epidemiológicos publicados tenha concluído que a associação de contraceptivos orais aumenta o risco de câncer de mama (risco relativo de 1,24; *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer*, 1996), estudos realizados com as mais baixas doses hormonais incluídas nas formulações atuais sugerem que não há aumento no risco de câncer de mama (Marchbanks e cols., 2002).

Outros efeitos adversos compreendem hipertensão, edema, doença da vesícula biliar e elevações em triglicerídeos séricos. Esses efeitos foram discutidos no Capítulo 40. No caso de pílulas contendo drospirenona, que antagoniza os receptores de mineralocorticoides, a concentração sérica de K⁺ deve ser monitorada em mulheres com risco de hiperpotassemia (p. ex., aquelas em uso de diuréticos poupadores de potássio ou de fármacos que inibem o sistema renina-angiotensina). Contraceptivos orais em associação são contraindicados em mulheres com história de condições subjacentes como doença tromboembólica, doença cerebrovascular, cefaleias com aura, câncer dependente de estrogênio, comprometimento da função hepática ou hepatopatia ativa, sangramento uterino não diagnosticado e suspeita de gravidez. Além disso, pacientes com história de diabetes gestacional devem ser monitoradas rigorosamente, e a interrupção do fármaco deve ser seriamente considerada diante de eventos associados ao risco aumentado de tromboembolismo venoso (p. ex., cirurgia eletiva).

Quadro 66-2

Nomes comerciais e formulações de contraceptivos orais nos EUA

PRODUTO	NOME COMERCIAL ^a		
Combinação ^b monofásica		Estrogênio (µg)	Progestina (mg)
Etinilestradiol/desogestrel	DESOGEN	30	0,15
	ORTHO-CEPT	30	0,15
Etinilestradiol/drospirenona	YASMIN	30	3
Etinilestradiol/etinodiol	DEMULEN 1/35	35	1
	DEMULEN 1/50	50	1
Etinilestradiol/levonorgestrel	ALESSE	20	0,1
	LEVLITE	20	0,1
	LYBREL	20	0,09
	NORDETTE	30	0,15
Etinilestradiol/norgestrel	LO/OVRAL	30	0,3
	OVRAL	50	0,5
Etinilestradiol/noretindrona	BREVICON	35	0,5
	FEMCON	35	0,4
	LOESTRIN 1/20	20	1
	LOESTRIN 1,5/30	30	1,5
	NORINYL 1+ 35	35	1
	ORTHO-NOVUM 1/35	35	1
	OVCON 35	35	0,4
	OVCON 50	50	1
	ORTHO-CYCLEN	35	0,25
Mestranol/noretindrona	NORINYL 1+ 50	50	1
	ORTHO-NOVUM 1/50	50	1
Combinação bifásica		Estrogênio (µg)	Progestina (mg)
Etinilestradiol/desogestrel	MIRCETTE	20	0,15 (21 comp.)
		10	— (5 comp.)
Etinilestradiol/noretindrona	ORTHO-NOVUM 10/11	35	0,5 (10 comp.)
		35	1 (11 comp.)
Combinação trifásica		Estrogênio (µg)	Progestina (mg)
Etinilestradiol/desogestrel	CYCLESSA	25	0,1 (7 comp.)
		25	0,125 (7 comp.)
		25	0,15 (7 comp.)
Etinilestradiol/levonorgestrel	TRI-LEVLEN	30	0,05 (6 comp.)
		40	0,075 (5 comp.)
		30	0,125 (10 comp.)
	TRIPHASIL	30	0,05 (6 comp.)
		40	0,075 (5 comp.)
		30	0,125 (10 comp.)
Etinilestradiol/noretindrona	ORTHO-NOVUM 7/7/7	35	0,5 (7 comp.)
		35	0,75 (7 comp.)
		35	1 (7 comp.)
	TRI-NORINYL	35	0,5 (7 comp.)
		35	1 (9 comp.)
		35	0,5 (5 comp.)
Etinilestradiol/norgestimato	ORTHOTRI-CYCLEN	35	0,18 (7 comp.)
		35	0,215 (7 comp.)
		35	0,25 (7 comp.)
	ORTHO TRI-CYCLEN LO	25	0,18 (7 comp.)
		25	0,215 (7 comp.)
		25	0,25 (7 comp.)

(Continua)

(Continua)

Quadro 66-2

Nomes comerciais e formulações de contraceptivos orais nos EUA (Continuação)

PRODUTO	NOME COMERCIAL ^a		
Combinação estrofásica		Estrogênio (µg)	Progestina (mg)
Etinilestradiol/noretindrona	ESTROSTEP	20	1 (5 comp.)
		30	1 (7 comp.)
		35	1 (9 comp.)
Combinação com ciclo prolongado		Estrogênio (µg)	Progestina (mg)
Etinilestradiol/drospirenona	YAZ	20	3 (24 comp.)
Etinilestradiol/levonorgestrel	LYBREL	20	0,09 (28 comp.)
	SEASONALE	30	0,15 (84 comp.)
	SEASONIQUE	30	0,15 (84 comp.)
		10	— (7 comp.)
Etinilestradiol/noretindrona	LOESTRIN 24	20	1 (24 comp.)
Progestina somente		Estrogênio (µg)	Progestina (mg)
Noretindrona	MICRONOR	—	0,35 ^c
	NOR-QD	—	0,35 ^c
Norgestrel	OVRETTE	—	0,075 ^c
Contracepção de emergência			
Levonorgestrel	PLAN B	—	0,75 × 2 doses
Ulipristal (agonista parcial da progesterona)	ella; ellaOne	—	30 mg × 1 dose

A menos que indicado de outro modo, os produtos são comercializados com 21 pílulas ativas (contendo hormônio) e sete comprimidos do tipo placebo. Em caso de formulações que diferem deste padrão (p. ex., pílulas multifásicas, formulações para ciclo prolongado), os números de comprimidos e a potência de cada pílula são indicados. ^aAlgumas formulações também contêm ferro para diminuir o risco de anemia por deficiência de ferro e não estão relacionadas separadamente aqui. ^bFormulações de combinação contêm tanto estrogênio quanto progestina. ^cIndica administração contínua de pílulas ativas.

Contraceptivos com progestina isolada. As minipílulas com progestina isolada contêm derivados da 17α-19-nortestosterona, mas não contêm um estrogênio. Embora inibam a ovulação em algum grau, sua eficácia também produz alterações no muco cervical, que inibe a fertilização e alterações no endométrio, que impedem a implantação. Elas são ligeiramente menos eficazes do que as formulações de associação estrogênio/progestina, particularmente quando doses são omitidas ou a pílula é tomada em diferentes períodos do dia, mas proporcionam uma alternativa em circunstâncias em que formulações que contêm estrogênio estão contraindicadas. Seu principal efeito adverso é sangramento entre ciclos menstruais. Progestinas também são usadas para contracepção de longa ação. Uma formulação de medroxiprogesterona de depósito administrada por via subcutânea ou intramuscular proporciona contracepção eficaz por três meses. Seu uso tem sido associado à densidade mineral óssea diminuída, conforme alertado por uma tarja preta na embalagem do produto. Adolescentes e mulheres jovens que não alcançaram densidade óssea máxima podem estar particularmente em risco, embora os dados sugiram que a densidade óssea retorna aos níveis pré-tratamento rapidamente após a descontinuação

do fármaco. Implantes subdérmicos de bastões contendo progestina garantem contracepção eficaz por vários dias. O único sistema de implante atualmente aprovado nos EUA é o IMPLANON, que incorpora 3-cetodesogestrel, um metabólito ativo do desogestrel, em uma matriz inerte. A progestina é liberada lentamente da matriz para manter uma concentração sérica consideravelmente mais elevada do que a necessária para suprimir a ovulação por três anos. Na maioria das mulheres, as concentrações de progestina são indetectáveis uma semana após a remoção cirúrgica do implante, e a ovulação ocorre dentro de seis semanas. Sangramento intermitente entre ciclos menstruais constitui o principal efeito indesejável; aparecimento de acne ou ganho de peso também pode ocorrer.

Um dispositivo intrauterino que libera levonorgestrel assegura contracepção altamente eficaz por até cinco anos. Ele produz concentrações locais de progestina ~ 1.000 vezes mais elevadas do que os níveis sistêmicos e parece agir predominantemente inibindo a função e a sobrevida dos gametas mediante alterações locais no muco cervical. Esse dispositivo médico também está submetido à avaliação para outras indicações como menorrágia, endometriose e proteção endometrial em mulheres na menopausa que utilizam estrogênios (Mansour, 2007; ver Endometriose).

Contracepção pós-coito

A contracepção pós-coito (ou de emergência) está indicada para uso em casos de falha mecânica de dispositivos de barreira ou em circunstâncias de intercurso sem utilização de protetores (Cheng e cols., 2008). Por ser menos eficaz do que os regimes-padrões de contraceptivos orais, ela não é indicada como um método regular de contracepção. Os mecanismos de ação dos contraceptivos pós-coito não são completamente compreendidos, mas sua eficácia na realidade não pode ser explicada exclusivamente pela inibição da ovulação. Outros possíveis mecanismos de ação incluem efeitos sobre a função e a sobrevivência dos gametas e sobre a implantação. Tais agentes não interferem em gravidezes estabelecidas.

Existe, nos EUA, uma preparação que contém dois comprimidos da progestina levonorgestrel (0,75 mg cada), e é comercializado especificamente para contracepção pós-coito e pode ser obtida nos EUA sem prescrição por mulheres ≥ 18 anos de idade. O tratamento é mais eficaz se a primeira dose for tomada em 72 h após o intercurso, seguida por uma segunda dose 12 h depois; uma única dose de 1,5 mg até 72 h após o intercurso parece ser igualmente eficaz. O esquema de levonorgestrel substituiu amplamente o esquema do método de Yuzpe (anteriormente comercializado nos EUA, que combinava um estrogênio com uma progestina e era associado à baixa eficácia e incidência elevada de náuseas e vômito).

Outras opções para concepção pós-coito incluem mifepristona, que não está aprovado pelo FDA para esta indicação, mas é altamente eficaz em doses orais que variam de 10-50 mg quando administrada em até cinco dias após intercurso sem uso de proteção (Cheng e cols., 2008), e dispositivos intrauterinos à base de cobre quando inseridos quatro dias após intercurso sem uso de proteção. A mifepristona também exerceu atividade abortiva quando usada em um esquema de tratamento distinto (ver Interrupção da gravidez). O modulador do receptor seletivo de progesterona ulipristal foi recentemente aprovado como um contraceptivo de emergência, eficaz até 120 h após intercurso sem uso de proteção; ver detalhes no Capítulo 40.

Interrupção da gravidez

Se a contracepção não for usada ou falhar, agentes como mifepristona ou metotrexato (50 mg/m² por via intramuscular ou oral) podem ser usados para interromper uma gravidez indesejada, em locais fora de centros cirúrgicos. Então, uma prostaglandina é administrada para estimular contrações uterinas e expelir o conceito desprendido; nos EUA, as prostaglandinas usadas incluem a dinoprostona (PGE₂) administrada por via vaginal ou o análogo da PGE₁ misoprostol administrado por via oral ou vaginal, ambos usados sem indicação terapêutica formal para tal propósito. Prostaglandinas usadas em outros países incluem o análogo da PGE₂ sulprostona e o análogo da PGE₁ gemeprost.

Conforme aprovado pelo FDA, a mifepristona (600 mg) é indicada para interrupção da gestação em um prazo de 49 dias após o início do último período menstrual da mulher. O análogo

sintético da PGE₁ misoprostol (400 µg) é administrado por via oral 48 h depois; a administração vaginal é no mínimo igualmente eficaz, porém não está aprovada pelo FDA. O aborto completo com o emprego deste procedimento excede 90%; quando há falha na interrupção da gestação ou o aborto não é concluído satisfatoriamente, a intervenção cirúrgica se faz necessária. Outros esquemas publicados incluem baixas doses de mifepristona (200 ou 400 mg) e intervalos de tempo diferentes entre a mifepristona e o misoprostol. Por fim, doses repetidas de misoprostol isoladamente (p. ex., 800 µg por via vaginal ou sublingual a cada 3 h ou a cada 12 h [três doses]) também foram eficazes em circunstâncias nas quais a mifepristona estava indisponível. Ocorre sangramento vaginal após interrupção de uma gestação, que em geral permanece por 1-2 semanas, mas raramente (em 0,1% das pacientes) é grave o bastante para necessitar de transfusão de sangue. Uma alta porcentagem de mulheres também se queixa de dores abdominais e cólicas uterinas, náuseas, vômito e diarreia secundária à prostaglandina. Isquemia e infarto do miocárdio foram relatados em associação à sulprostona e gemeprost.

A mifepristona é um derivado da 17 α -alquil-19-nortestosterona que age como um agonista competitivo no receptor de progesterona. Os mecanismos biológicos envolvidos nas ações abortivas da mifepristona não estão esclarecidos. Suas ações estão associadas à hemorragia focal e desorganização da matriz extracelular do estroma, que consequentemente resulta em perda da integridade do endométrio. Acredita-se que a inibição da expressão do “fator tecidual” de células do estroma, o principal iniciador da hemostasia, e a ativação de proteases da matriz extracelular contribuam para tais efeitos. Além disso, a mifepristona aumenta a sensibilidade do útero aos efeitos uterotônicos das prostaglandinas. A mifepristona é metabolizada por meio de uma série de reações iniciadas pela CYP3A4, e podem ocorrer interações com outros fármacos que são substratos para esta enzima (ver Capítulos 6 e 40). Mulheres em terapia crônica com glicocorticoides não devem fazer uso de mifepristona em função de sua atividade antiglicocorticoide, e o fármaco deve ser empregado muito cautelosamente em mulheres anêmicas ou que estejam recebendo anticoagulantes.

O metotrexato é um potente agente abortivo, provavelmente como resultado da capacidade da placenta de concentrar FH₂Glu_n (diidrofolato poliglutamato) e seus análogos (ver Capítulo 61).

Como a mifepristona implica em risco de infecções e sangramentos graves, e às vezes fatais, após seu uso para aborto clínico, uma tarja preta de advertência foi acrescentada à embalagem do produto. Mulheres em uso de mifepristona devem ser informadas sobre tais riscos e aconselhadas a procurar atenção médica imediata se houver manifestação de sinais e sintomas dessas condições. Pode ocorrer choque séptico fulminante associado às infecções por *Clostridium sordellii*, que é atribuível aos efeitos combinados de infecção uterina e inibição da ação de glicocorticoides pela mifepristona (Cohen e cols., 2007). Pacientes que desenvolvem sinais e sintomas de infecção, especialmente uma leucocitose acentuada mesmo na ausência de febre, devem ser tratados energeticamente com antibióticos eficazes contra microrganismos anaeróbios como *C. sordellii* (p. ex., penicilina, ampicilina, um macrolídeo, clindamicina, uma tetraciclina ou metronidazol).

Os fármacos usados no tratamento de distúrbios ginecológicos não neoplásicos incluem aqueles que induzem diferenciação sexual no sexo feminino, com comprometimento da biossíntese dos hormônios esteroides sexuais; aqueles que são empregados em tecnologia da reprodução assistida em mulheres inférteis; aqueles usados para tratar os vários sinais e sintomas que acompanham a menopausa (p. ex., ondas de calor em mulheres no climatério, dispareunia, distúrbios do humor, osteoporose); aqueles empregados no tratamento de distúrbios dependentes de estrogênio como endometriose e fibroides uterinos; e aqueles usados na terapia de condições dependentes de androgênios como acne e hirsutismo. O tratamento de neoplasias ginecológicas é discutido na Seção VII.

Indução de maturação sexual

Vários distúrbios clínicos, que incluem a síndrome de Turner e outras formas de disgenesia gonadal, estão associados ao comprometimento da produção de esteroides ovarianos, que interfere no fenótipo de alguns pacientes do sexo feminino. Em tais pacientes, não há desenvolvimento de características sexuais secundárias no período normal da puberdade (infantilismo sexual) e não ocorre menstruação (amenorreia primária). Nesses casos, são administrados hormônios esteroides para induzir o desenvolvimento das características sexuais secundárias. Entretanto, o tratamento é iniciado somente depois de estabelecido o diagnóstico e de terem sido excluídos distúrbios subjacentes que podem responder à terapia mais específica (p. ex., prolactinomas) (ver Capítulo 38).

Os tipos de estrogênios usados e os esquemas de tratamento podem variar dependendo da preferência regional ou individual. Exemplos incluem estrogênios conjugados, 0,3-1,25 mg; 17 β -estradiol micronizado, 0,5-2,0 mg; etinilestradiol, 5-20 μ g; e 17 β -estradiol transdérmico, 25-50 μ g. Para alcançar desenvolvimento mamário apropriado, em geral o tratamento é iniciado com uma dose baixa de estrogênio (p. ex., estrogênios conjugados em uma dose inicial de 0,3 mg/dia ou etinilestradiol na dose de 5 μ g/dia) em pacientes entre as idades de 10 e 12 anos ou imediatamente, caso o diagnóstico seja estabelecido posteriormente a essa idade. Após 3-6 meses, a dose é aumentada (p. ex., 0,9-1,25 mg/dia de estrogênios conjugados ou 20 μ g/dia de etinilestradiol). Subsequentemente, uma progestina (p. ex., medroxiprogesterona, 10 mg/dia, ou progesterona micronizada, 200-400 μ g/dia) por 12 dias a cada ciclo é acrescentada ao esquema, para otimizar o desenvolvimento mamário e permitir menstruações cíclicas, evitando portanto hiperplasia endometrial e seu risco consequente de câncer uterino. Uma vez estabelecidas as menstruações, muitos clínicos preferem alterar o esquema para um contraceptivo em dose baixa ou podem mesmo usar uma formulação para prolongamento do ciclo.

Estatura baixa, uma característica universal da síndrome de Turner não química, em geral é tratada com hormônio do crescimento humano, frequentemente junto com um androgênio como a oxandrolona (ver Capítulo 41). Medidas como iniciar o tratamento

com hormônio do crescimento humano associado a um androgênio e adiar o início da terapia com estrogênio produzem melhor resposta ao crescimento. As doses para tratamento com hormônio do crescimento neste contexto são mais elevadas do que as destinadas a crianças com deficiência do hormônio do crescimento (p. ex., 67 μ g/kg/dia; ver mais detalhes da discussão sobre reposição de hormônio do crescimento no Capítulo 38).

Menopausa

Menopausa refere-se à cessação permanente dos períodos menstruais (*i.e.*, por > 12 meses) resultante da perda de atividade folicular ovariana; em geral, ocorre quando a mulher está entre 45 e 60 anos de idade (idade média de 50). O declínio nos níveis de estradiol produz uma variedade de sinais e sintomas, incluindo distúrbios vasomotores (ondas de calor ou rubores), sudorese, irritabilidade, distúrbios do sono e atrofia de tecidos dependentes de estrogênio. Além disso, mulheres pós-menopausa têm um aumento no risco de desenvolver osteoporose, fraturas ósseas, distúrbios cardíacos coronarianos, perda de memória e outros distúrbios cognitivos.

Terapia com estrogênio. A deficiência de estrogênio observada em associação à menopausa, bem como diversos estudos de investigação que mostram efeitos positivos da terapia de reposição estrogênica sobre tais parâmetros, resultou no emprego disseminado da terapia de reposição hormonal em mulheres peri e pós-menopausa. Em 2001, 90 milhões de prescrições foram preenchidas para terapia de reposição hormonal.

A publicação inicial de dados do movimento de Iniciativa de Saúde das Mulheres (WHI, do inglês *Women's Health Initiative*), um grande estudo randomizado e controlado por placebo, alterou dramaticamente as condutas terapêuticas para a menopausa. Conforme esperado, o tratamento de mulheres pós-menopausa com 0,625 mg de estrogênio conjugado mais 2,5 mg de medroxiprogesterona (em mulheres que não foram submetidas à retirada do útero) ou com 0,625 mg de estrogênio conjugado isoladamente (em mulheres que foram submetidas à retirada do útero) melhorou a densidade mineral óssea e reduziu o risco de fraturas; também foi observado risco reduzido de câncer colorretal. Além disso, como parecia ser esperado, a terapia com estrogênio em grupos que receberam tanto estrogênio quanto progestina e em grupos que receberam somente estrogênio foi associada à incidência aumentada de trombose venosa profunda e acidente vascular encefálica; o que não se esperava, entretanto, é que a incidência de câncer de mama e de cardiopatia coronariana também aumentasse em mulheres que estavam recebendo estrogênio e progestina (Rossouw e cols., 2002; Rossouw e cols., 2007). Em um subgrupo menor de mulheres com mais de 65 anos de idade, a terapia hormonal não melhorou a função cognitiva nem protegeu contra demência e, efetivamente, pode ter piorado a última (Rapp e cols., 2003; Shumaker e cols., 2003). Com base nesses achados, foi

recomendado que a terapia de reposição hormonal não seja usada para reduzir o risco de cardiopatia coronariana, comprometimento cognitivo ou demência.

Desde que tais dados foram publicados, algumas autoridades no assunto têm questionado a validade dos achados do WHI. As preocupações incluem a dose, o modo de administração e os

hormônios específicos usados, bem como a preponderância de mulheres idosas na população do WHI. De fato, análises do subgrupo dos dados do WHI sugerem que o risco cardiovascular não foi aumentado quando a terapia hormonal foi iniciada em um prazo de 10 anos após a menopausa. Embora análises *post hoc* de ensaios clínicos tenham outorgado menos importância do que os resultados primários, esses achados fornecem alguma certeza de que os riscos

Quadro 66-3

Nomes e formulações comerciais de agentes usados para terapia de reposição hormonal nos EUA

PREPARAÇÃO	NOME COMERCIAL	DOSE (mg)		FREQUÊNCIA
Estrogênio oral (comprimidos)				
Estrogênios conjugados	CENESTIN ENJUVIA PREMARIN	0,3, 0,45, 0,625, 0,9, 1,25 0,625, 1,25, 1,5 0,75, 1,5 0,5, 1, 2 0,45, 0,9, 1,8 0,3, 0,625, 1,25, 2,5		1/dia
Estropipato	OGEN ORTHO-EST			
Estrogênio micronizado	ESTRACE			
Estradiol	FEMTRACE			
Estrogênios esterificados	MENEST			
Estradiol transdérmico				
Adesivo	ALORA	0,025, 0,05, 0,075, 0,1		2/semanas
	CLIMARA	0,025, 0,0375, 0,05, 0,06, 0,075, 0,1		1/semana
	ESCLIM	0,025, 0,0375, 0,05, 0,075, 0,1		2/semanas
	ESTRADERM	0,05, 0,1		2/semanas
	MENOSTAR	0,014		1/semana
	VIVELLE	0,05, 0,1		2/semanas
	VIVELLE-DOT	0,025, 0,0375, 0,05, 0,075, 0,1		2/semanas
	Gel	DIVIGEL	0,25, 0,5, 1 g/embalagem	
ELESTRIN		0,87 g/bomba		1/dia
ESTROGEL		1,25 g/bomba		1/dia
ESTRASORB		1,74 g/bolsa		2/dias
Aerossol	EVAMIST	1,53 mg/aerossol		1-3 aerossóis/dia
Estrogênio vaginal				
Estradiol	ESTRACE (creme)	0,1 mg/g		1/dia; depois, 1-3/semanas
	ESTRING (anel)	7,5 µg/24 h		1/90 dias
	FEMRING (anel)	0,05, 0,1 mg/dia		1/3 meses
	VAGIFEM (comp.)	25 µg		1/dia por 2 semanas; depois, 2/semanas
Estrogênios conjugados	PREMARIN (creme)	0,625 mg/g		1/dia
Progestina oral				
Noretindrona	AYGESTIN	5 mg		1/dia
Progesterona (micronizada)	PROMETRIUM	100, 200 mg		
Medroxiprogesterona	PROVERA	2,5, 5, 10 mg		
Estrogênio oral mais progesterona		Estrogênio (mg)	Progesterona (mg)	
Estradiol/noretindrona	ACTIVELLA	1	0,5	1/dia
Estradiol/drospirenona	ANGELIQ	1	0,5	
Etinilestradiol/noretindrona	FEMHRT	0,5	2,5 µg	
		1	5 µg	
Estrogênio transdérmico mais progesterona				
Estradiol/levonorgestrel	CLIMARA PRO	0,045 mg/dia	0,015 mg/dia	1/semana
Estradiol/noretindrona	COMBIPATCH	0,05 mg/dia	0,14 mg/dia	2/semanas
		0,05 mg/dia	0,25 mg/dia	2/semanas

da terapia estrogênica podem ser mínimos em mulheres que estão na iminência de entrar na menopausa ou que entraram na menopausa em período recente, a maioria daquelas para as quais tal terapia é indicada.

Os métodos de administração de estrogênio para terapia de reposição hormonal (Quadro 66-3) disponíveis incluem as vias oral, transdérmica (adesivos, géis e aerossóis) e vaginal (cremes, anéis e comprimidos). Em mulheres que foram submetidas à histerectomia, a terapia consiste em estrogênio isoladamente. Em mulheres com útero intacto, uma progestina também é administrada para servir de obstáculo ao efeito proliferativo do estrogênio sobre o endométrio uterino.

Em geral, o estrogênio e a progestina são administrados em conjunto diariamente sem interrupção; raramente, uma administração sequencial cíclica é adotada, sendo o estrogênio administrado diariamente durante 21-28 dias de um ciclo de 28 dias e a progestina acrescentada durante os últimos 10-12 dias. Finalmente, alguns clínicos empregam um esquema de ciclo longo, em que o estrogênio é administrado continuamente durante um ciclo de três meses e a progestina somente é acrescentada a cada terceiro mês. Outras terapias para sintomas vasomotores incluem fitoestrogênios (p. ex., produtos à base de soja), extratos de ervas (p. ex., cimífuga), inibidores seletivos de recaptção de serotonina (p. ex., fluoxetina, paroxetina de liberação controlada, sertralina), clonidina e gabapentina (Nelson, 2008). Entretanto, a reposição hormonal permanece a terapia mais eficaz para sintomas vasomotores em mulheres na menopausa, e é racional, após uma discussão dos riscos e benefícios relativos, considerar a terapia de reposição hormonal nesta circunstância. Recomendações atuais aconselham usar a reposição estrogênica na dose eficaz o mais baixa possível e na duração mais curta para tratar sintomas vasomotores moderados a graves e ressecamento vaginal. Para ressecamento vaginal isoladamente, preparações tópicas são preferidas.

Terapia com androgênios. Com base nos papéis dos androgênios em mulheres fisiologicamente normais e nas diminuições observadas nos níveis de androgênios circulantes após a menopausa, alguns autores propuseram que a terapia com androgênios irá melhorar parâmetros como a libido e a satisfação sexual. Em virtude da ausência de um distúrbio claramente definido relacionado com deficiência de androgênio em mulheres, da inexistência de dados sobre segurança a longo prazo e da falta de uma formulação aprovada em uma dose apropriada para mulheres, um painel de especialistas recentemente concluiu que o tratamento de rotina de mulheres pré-menopausa com androgênios foi inapropriado (Wierman e cols., 2006).

Endometriose

A endometriose é um distúrbio dependente de estrogênio que resulta de tecido endometrial ectopicamente localizado fora da cavidade uterina (Farquhar, 2007). Ela predominantemente afeta mulheres durante seus anos reprodutores, com uma prevalência de 0,5-5% em mulheres férteis e 25-40% naquelas inférteis. O diagnóstico costuma ser feito por ocasião de laparoscopia, seja realizada por queixa de dor pélvica inexplicada (dismenorreia ou dispareunia), seja por infertilidade. Embora mal

compreendida, a infertilidade parece refletir envolvimento das tubas uterinas com o processo subjacente e, possivelmente, comprometimento da maturação de oócitos.

Como a proliferação de tecido endometrial ectópico responde a hormônios esteroides ovarianos, muitas abordagens para terapia sintomática visam a produção de um estado relativamente hipoestrogênico. A associação de contraceptivos orais tem sido um tratamento-padrão de primeira linha para sintomas de endometriose, e evidências substanciais originadas de estudos observacionais garantem seu benefício. Acredita-se que o mecanismo de ação predominante consista em suprimir a secreção de gonadotropina, com subsequente inibição da biossíntese de estrogênio. Progestinas (p. ex., medroxiprogesterona, dienogesta) também têm sido usadas para promover decidualização do tecido endometrial ectópico. O sistema intrauterino à base de levonorgestrel, que é aprovado para contracepção, também foi usado, sem indicação terapêutica formal, para este propósito, bem como para menorragia.

Como uma alternativa aos hormônios esteroides, agonistas estáveis do GnRH podem suprimir a secreção de gonadotropina e, portanto, efetuar esterilização médica. Fármacos com indicação para endometriose incluem leuprolida, goserrelina e nafarelina; outros agonistas também podem ser usados sem indicação terapêutica formal para este propósito (ver Capítulo 38). Em decorrência de reduções significativas na densidade óssea e de sintomas de abstinência de estrogênio, “terapia de reposição” (*add-back*) com um estrogênio sintético em dose baixa (p. ex., estrogênios equinos conjugados, 0,625-1,25 mg) ou uma progestina em dose elevada (p. ex., noretindrona, 5 mg) foi usada quando a duração da terapia excedeu seis meses (Olive, 2008). Diversos estudos clínicos têm revelado que tais regimes de combinação podem proporcionar alívio sintomático em pacientes com endometriose. O danazol, um androgênio sintético que inibe a produção de gonadotropina mediante inibição por retroalimentação do eixo hipofisário-ovariano, também está aprovado pelo FDA para tratamento de endometriose. Hoje, raramente é usado em consequência dos seus efeitos adversos significativos, incluindo hirsutismo e elevação de transaminases hepáticas. Na Europa e em outros locais, a antiprogestina gestrinona foi empregada. Graças a sua capacidade para bloquear a etapa terminal na biossíntese de estrogênio, inibidores da aromatase estão em investigação para a endometriose (revisto por Barbieri, 2008), frequentemente em associação a contraceptivos orais ou a uma progestina.

Quando a fertilidade constitui o objetivo, não foi comprovada eficácia de nenhuma terapia clínica, devendo-se considerar condutas cirúrgicas (p. ex., excisão laparoscópica de implantes endometriais, lise de aderências) ou tecnologia de reprodução assistida (p. ex., fertilização *in vitro*).

Hirsutismo

O hirsutismo, aumento do crescimento de pelos na distribuição masculina, acomete aproximadamente 10% de mulheres em idade reprodutiva. Pode ser um processo idiopático relativamente benigno ou parte de um distúrbio mais grave por excesso de androgênio que inclui virilização franca (intensificação da profundidade da voz, aumento da massa muscular, calvície de padrão

masculino, clitoromegalia) e frequentemente resulta de tumores ovarianos ou suprarrenais. Etiologias específicas associadas ao hirsutismo compreendem hiperplasia suprarrenal, síndrome do ovário policístico (PCOS) e síndrome de Cushing. Após a exclusão de patologias de caráter grave como neoplasia produtora de esteroides, o tratamento torna-se substancialmente empírico (Martin e cols., 2008). As condutas não farmacológicas abrangem descoramento, tratamentos depilatórios (p. ex., raspagem, tratamento com substâncias químicas removedoras de pelos) ou métodos que removem todo o folículo piloso [arrancadura (*plucking*), eletrólise, ablação com *laser*].

A farmacologia é direcionada à redução na produção e na ação de androgênio. A terapia inicial geralmente envolve tratamento com pílulas contraceptivas orais de associação, que suprimem a secreção de gonadotropina e consequentemente a produção de androgênios ovarianos. O estrogênio também aumenta a concentração da globulina de ligação a hormônios sexuais diminuindo, portanto, a concentração de testosterona livre. O efeito pleno dessa supressão pode demorar até 6-9 meses. Alguns especialistas preferem a combinação de contraceptivos orais que contenham progestina com baixo potencial androgênico, como norgestimato ou drospirenona; a última pode verdadeiramente exercer um efeito antiandrogênico. Apesar dessa preferência, todos os contraceptivos orais de associação diminuirão os níveis plasmáticos de testosterona e podem ser usados de forma efetiva. Os agonistas do GnRH subregulam a secreção de gonadotropina e também podem ser empregados para suprimir a produção de esteroides ovarianos.

Em pacientes que não respondem à supressão ovariana, esforços para bloquear a ação androgênica podem ser eficazes. A espironolactona, um antagonista dos receptores de mineralocorticoides, e a flutamida (ver Capítulo 41) inibem o receptor de androgênio. Na Europa e em outros locais, a ciproterona (50-100 mg/dia) é usada como um bloqueador dos receptores de androgênio, geralmente em conjunto com um contraceptivo oral de associação. Também foi observada eficácia em ensaios clínicos com finasterida, um inibidor da isozima do tipo 2 da 5 α -redutase que bloqueia a conversão de testosterona em dihidrotestosterona. Proles do sexo masculino de mulheres que engravidaram enquanto estavam em uso de qualquer um desses inibidores de androgênios encontram-se em risco de comprometimento da virilização, secundário à diminuição da síntese e da ação de dihidrotestosterona (categoria X do FDA). O antifúngico cetoconazol, que inibe as esteroides hidroxilases do CYP (ver Capítulos 42 e 57), também pode bloquear a biossíntese de androgênios, porém pode causar toxicidade hepática. Por fim, a eflornitina tópica, um inibidor da ornitina descarboxilase, tem sido usada com algum sucesso para reduzir a taxa de crescimento capilar facial, diminuindo assim a frequência com que procedimentos como ablação com *laser* são necessários para remover pelos.

Infecções do trato reprodutivo feminino

Uma variedade de patógenos pode causar infecções no trato reprodutivo feminino, que variam de vaginite à doença inflamatória pélvica.

O Quadro 66-4 contém recomendações atuais para farmacoterapia de infecções ginecológicas sexualmente transmitidas conforme notificado pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (do inglês, *Centers for Disease Control and Prevention*) (Workowski e Berman, 2006; www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/n5511a1.htm). É importante lembrar que a terapia recomendada para infecções gonocócicas foi atualizada em razão da resistência cada vez maior do microrganismo *Neisseria gonorrhoeae* a fluorquinolonas. Os fármacos individuais usados para terapia sistêmica ou tópica são descritos em maiores detalhes na Seção VI.

Infecções têm sido implicadas como fatores importantes em partos prematuros, conforme discutido mais adiante em Prevenção ou interrupção do parto prematuro.

Indução de fertilidade

A infertilidade (*i.e.*, incapacidade de conceber após um ano de atividade sexual sem proteção) afeta aproximadamente 10-15% de casais em nações desenvolvidas, e sua incidência está aumentando à medida que mais mulheres escolhem adiar a gravidez para um período posterior da vida. O principal impedimento à gestação em um casal infértil pode ser atribuído à mulher em aproximadamente um terço, ao homem em aproximadamente um terço e a ambos em aproximadamente um terço. A probabilidade de uma indução farmacológica de fertilidade bem sucedida nesses casais depende em grande parte da razão para a infertilidade. Por exemplo, é improvável que uma mulher com obstrução tubária secundária à doença inflamatória pélvica prévia engravide após terapia farmacológica, ao passo que uma mulher com comprometimento da ovulação secundário a um adenoma hipofisário secretor de prolactina irá engravidar após supressão da secreção de prolactina com um agonista da dopamina (ver Capítulo 38).

A avaliação de um casal com infertilidade é guiada pela história e pelo exame físico, que são complementados por avaliação laboratorial apropriada. Anormalidades definidas no parceiro masculino que resultam em comprometimento da fertilidade (p. ex., hipogonadismo, microsupressões do cromossomo Y, síndrome de Klinefelter) em geral são detectadas por análise de uma amostra de sêmen; mais frequentemente, a infertilidade masculina é idiopática. A terapia médica para algumas dessas condições é discutida nos Capítulos 38 e 41, enquanto intervenções que utilizam tecnologias de reprodução assistida, como injeção intracitoplasmática de esperma, podem ser usadas para distúrbios que interferem sobremaneira na contagem de espermatozoides.

A anovulação contribui com cerca 50% para a infertilidade feminina e constitui um alvo principal de intervenção farmacológica usado para se alcançar a concepção. Assim, o questionamento sobre a ovulação da mulher constitui um tema fundamental. Embora uma história de sangramento cíclico regular seja uma provável forte evidência de ovulação, a avaliação dos níveis urinários de LH com um *kit* de venda livre (ver Capítulo 38) ou a determinação dos níveis séricos de progesterona durante a fase lútea fornece informação mais definitiva. Em mulheres inférteis que ovulam, a análise da permeabilidade das tubas uterinas e da estrutura do útero é uma importante parte da avaliação diagnóstica.

Diversas abordagens têm sido usadas para estimular a ovulação em mulheres com anovulação. Frequentemente, uma abordagem

Quadro 66-4

Infecções ginecológicas sexualmente transmitidas e terapias recomendadas

Úlceras genitais

Cancroide

Azitromicina, 1 g VO em dose única *ou*
 Ceftriaxona, 250 mg IM em dose única *ou*
 Ciprofloxacino, 500 mg VO 2 vezes/dia × 3 dias *ou*
 Eritromicina base, 500 mg VO 3 vezes/dia × 7 dias

Herpes genital

Primeira infecção

Aciclovir, 400 mg VO 3 vezes/dia × 7-10 dias *ou*
 Aciclovir, 200 mg VO 5 vezes/dia × 7-10 dias *ou*
 Fanciclovir, 250 mg VO 3 vezes/dia × 7-10 dias *ou*
 Valaciclovir, 1 g VO 2 vezes/dia × 7-10 dias

Supressão

Aciclovir, 400 mg VO 2 vezes/dia *ou*
 Fanciclovir, 250 mg VO 2 vezes/dia *ou*
 Valaciclovir, 500 mg VO 1 vez/dia

Recorrente

Os mesmos fármacos em dose baixa por duração mais prolongada

Granuloma inguinal

Doxiciclina, 100 mg VO 2 vezes/dia × > 21 dias

Linfogranuloma venéreo

Doxiciclina, 100 mg/VO 2 vezes/dia × 21 dias

Sífilis

Primária/secundária

Penicilina benzatínica, 2,4 milhões de unidades IM em dose única

Terciária

Penicilina benzatínica, 2,4 milhões de unidades IM semanalmente × 3 semanas

Corrimento vaginal

Trichomonas

Metronidazol, 2 g VO em dose única *ou*
 Tinidazol, 2 g VO em dose única

Vaginose bacteriana

Metronidazol, 500 mg VO 2 vezes/dia × 7 dias *ou*
 Metronidazol gel, 5 g por via intravaginal diariamente × 5 dias *ou*
 Clindamicina creme, 5 g por via intravaginal ao deitar-se × 7 dias

Candida

Via tópica: Butoconazol, clotrimazol, miconazol, nistatina, tioconazol, terconazol
 Via oral: Fluconazol, 150 mg VO em dose única

Uretrite/cervicite

Não gonocócica

Azitromicina, 1 g VO em dose única *ou*

Clamídia

Doxiciclina, 100 mg VO 2 vezes/dia × 7 dias

Azitromicina, 1 g VO em dose única *ou*

Doxiciclina, 100 mg VO × 7 dias

Gonocócica

Ceftriaxona, 125 mg IM em dose única *ou*

Cefixima, 400 mg VO em dose única

Doença inflamatória pélvica

Esquema parenteral

Cefotetana, 2 g IV a cada 12 h *ou*
 Cefoxitina, 2 g IV a cada 6 h + Doxiciclina, 100 mg VO ou IV a
 cada 12 h × 14 dias

Esquema oral

Ceftriaxona, 250 mg IM em dose única +
 Doxiciclina, 100 mg VO 2 vezes/dia × 14 dias *ou*
 Cefoxitina, 2 g IV em dose única + Probenecida +
 Doxiciclina, 100 mg VO 2 vezes/dia × 14 dias

VO, via oral; IM, via intramuscular; IV, via intravenosa.

gradual é adotada, inicialmente sendo utilizados tratamentos mais simples e menos onerosos, seguidos de esquemas mais complexos e mais dispendiosos se houver insucesso na terapia inicial. Em pacientes obesas com PCOS, a inclusão de modificações no estilo de vida que visem à perda de peso é justificada com base na associação da obesidade com anovulação, perda da gestação e gestações complicadas (p. ex., diabetes gestacional, pré-eclâmpsia). Evidências definitivas de que a perda de peso melhora a fertilidade ainda não estão disponíveis (*Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group*, 2008).

Clomifeno. O citrato de clomifeno é um potente antiestrogênio usado principalmente para tratamento de anovulação em caso de eixo hipotalâmico-hipofisário intacto e produção adequada de estrogênio (p. ex., PCOS). Por inibir os efeitos da retroalimentação negativa dos níveis de estrogênio no hipotálamo e na hipófise, o clomifeno aumenta os níveis do hormônio folículo estimulante (FSH) — tipicamente em ~ 50% — e portanto aumenta a maturação folicular (ver Capítulo 40). O fármaco é

relativamente barato, ativo por via oral e requer menos monitoração intensiva do que outros protocolos de fertilidade.

Um esquema comum consiste em 50 mg/dia por via oral durante cinco dias consecutivos começando entre os dias 2 e 5 do ciclo, em mulheres com sangramento uterino espontâneo ou após um sangramento induzido por retirada de progesterona, em mulheres que não têm sangramento. Se esse esquema não induzir ovulação, a dose de clomifeno é aumentada, primeiro para a dose máxima de 100 mg/dia aprovada pelo FDA e possivelmente para níveis mais elevados de 150 ou 200 mg/dia. Embora o clomifeno seja eficaz na indução de ovulação em talvez 75% das mulheres, gravidez bem-sucedida ocorre em apenas 40-45% daquelas que ovulam. Isto foi atribuído a inibição, pelo clomifeno, da ação estrogênica sobre o endométrio, resultando em um ambiente que não é ideal para fertilização e/ou implantação.

Os efeitos indesejáveis do clomifeno incluem a síndrome de hiperestimulação ovariana (OHSS; < 1%; ver Gonadotropinas) e incidências aumentadas de gestações multifetais (gêmeos em ~ 5-10% e mais de dois neonatos em ~ 0,3% de gestações), cistos ovarianos, ondas de calor, cefaleias e turvação da visão. Alguns estudos têm sugerido que o uso prolongado (p. ex., ≥ 12 ciclos) pode aumentar o risco de cânceres ovariano e endometrial; assim, o número máximo de ciclos recomendado é de seis. O clomifeno não deve ser administrado a mulheres grávidas (categoria X do FDA) em virtude de relatos de teratogenicidade em animais, embora não exista evidência definitiva dessa ocorrência em humanos (Elizur e Tulandi, 2008). O tamoxifeno parece ser tão eficaz quanto o clomifeno na indução de ovulação, mas não está aprovado pelo FDA para essa indicação. Foi usado sem indicação terapêutica formal como alternativa em mulheres que sofrem efeitos colaterais intoleráveis (p. ex., ondas de calor) com o clomifeno.

Gonadotropinas. As preparações de gonadotropinas disponíveis para uso clínico estão detalhadas no Capítulo 38 e incluem gonadotropinas purificadas humanas originárias da urina de mulheres grávidas ou na menopausa e aquelas preparadas por tecnologia do DNA recombinante. Devem ser administradas por médicos com experiência no tratamento de infertilidade ou de distúrbios endócrinos reprodutores. Embora a maioria seja indicada para indução de ovulação em mulheres anovulatórias com hipogonadismo hipogonadotrópico secundário à disfunção hipotalâmica ou hipofisária, as gonadotropinas também são usadas para induzir ovulação em mulheres com PCOS que não respondem ao clomifeno (ver Clomifeno) e também são empregadas, geralmente após uma tentativa com clomifeno, em mulheres inférteis a despeito de ovulação normal.

Em consequência de aumentos acentuados em complicações maternas e fetais associadas à gestação de múltiplos, o objetivo da indução de ovulação em mulheres anovulatórias é provocar a formação e a ovulação de um único folículo dominante; em geral, os riscos aumentados de gestação gemelar serão aceitos se dois folículos estiverem presentes.

Conforme mostrado na Figura 66-1, um esquema típico para indução de ovulação consiste em administrar 75 UI de FSH

diariamente em um “protocolo de baixa dose crescente”. Após vários dias de estimulação, o estradiol sérico é mensurado; os níveis desejados de estradiol variam de 500-1.500 pg/mL, com níveis inferiores indicando estimulação inadequada de gonadotropina e valores elevados que indicam risco aumentado de OHSS. Se o nível de estradiol estiver muito baixo, então a dose diária de FSH pode ser aumentada (o esquema “crescente”) com incrementos de 37,5 ou 75 UI. Os ovários são examinados por ultrassonografia a cada 2-3 dias para avaliar a maturação ovariana. O achado de um folículo ≥ 17 mm de diâmetro indica ter ocorrido desenvolvimento folicular adequado. Se três ou mais folículos desse tamanho estiverem presentes, a terapia com gonadotropina em geral é interrompida com o objetivo de reduzir a probabilidade de instalação da OHSS, e a contracepção do tipo barreira é utilizada para impedir a gravidez, evitando, portanto, gestação multifetal. No “protocolo de alta dose decrescente”, doses iniciais mais elevadas de FSH são usadas, e a dose é reduzida em seguida. Evidências empíricas sugerem que esse esquema está associado ao risco aumentado de OHSS.

Para completar a maturação folicular e induzir ovulação, a gonadotropina coriônica humana (hCG, 5.000-10.000 UI) é administrada um dia após a última dose de gonadotropina. A fertilização do(s) oócito(s) 36 h após a administração de hCG é então experimentada por intercurso ou por inseminação intrauterina. Apesar das precauções delineadas anteriormente, a ovulação induzida por gonadotropina resulta em nascimentos múltiplos em até 10-20% dos casos em razão do desenvolvimento induzido farmacologicamente de mais de um folículo pré-ovulatório e da liberação de mais de um óvulo.

A indução por gonadotropina também é usada para estimulação ovariana em conjunto com fertilização *in vitro* (FIV; Figura 66-1; Macklon e cols., 2006). Neste contexto, grandes doses de FSH (em geral, 225-300 UI/dia) são administradas para induzir a maturação de múltiplos oócitos (em condições ideais, pelo menos cinco e até 20) que podem ser recuperados para FIV e transferência intrauterina. Para impedir a onda de LH e a subsequente luteinização prematura dos folículos ovarianos, gonadotropinas geralmente são administradas em associação a um agonista do GnRH. A duração do protocolo de FIV baseia-se na exacerbação da secreção de gonadotropina em resposta aos agonistas do GnRH. No protocolo longo, o agonista é iniciado na fase lútea do ciclo prévio (em geral no dia 21 do ciclo) e em seguida mantido até o período da injeção de hCG para induzir a ovulação. Alternativamente, no protocolo “exacerbação”, o agonista do GnRH é iniciado no dia 2 do ciclo (imediatamente após o início da menstruação), e injeções de gonadotropina são acrescentadas um dia depois. A maturação folicular adequada ao último esquema costuma durar por 10-12 dias após o início da terapia com gonadotropina.

Antagonistas do GnRH também podem ser usados para inibir a secreção de LH endógeno. Como eles não aumentam transitariamente a secreção de gonadotropina, podem ser iniciados em um período mais tardio do ciclo em um “protocolo curto”. Os esquemas atuais incluem injeção diária na dose de 0,25 mg (ganirelix ou cetorelix) começando no quinto ou sexto dia de estimulação com gonadotropina, ou em dose única de 3 mg de cetorelix administrada no dia 8 ou 9 da última fase folicular.

Usando-se protocolos longos ou curtos, hCG (em doses típicas de 5.000-10.000 UI do produto derivado de urina ou 250 µg de hCG recombinante) é administrada para induzir o desenvolvimento final do oócito, e os óvulos maduros são recuperados dos folículos pré-ovulatórios em 32-36 h depois. Os óvulos são recuperados, guiados por via transvaginal mediante ultrassonografia e fertilizados *in vitro* com espermatozoides ou por injeção intracitoplasmática de espermatozoides; um ou dois embriões, então, são transferidos para

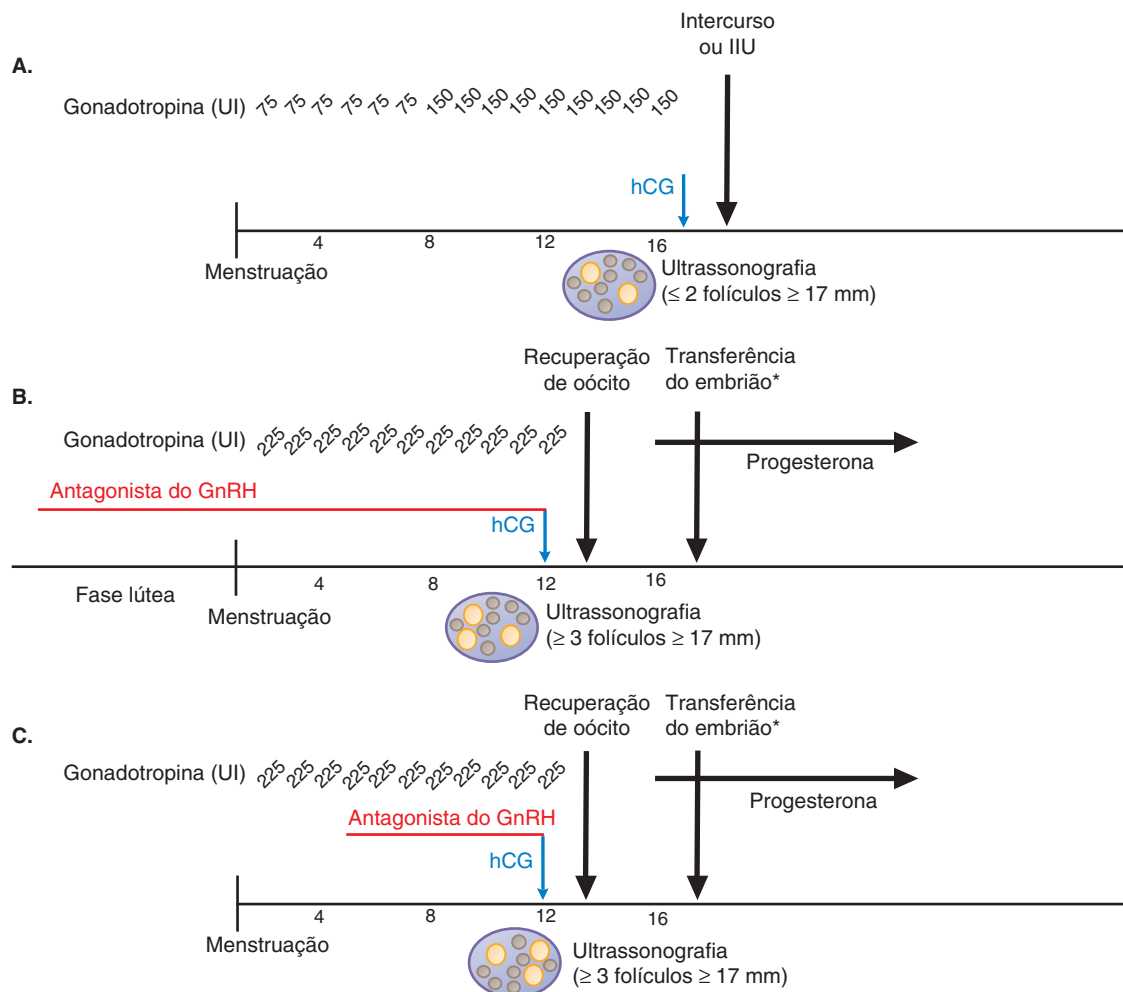


Figura 66-1 Diagrama esquemático de esquemas idealizados usando gonadotropinas para indução de fertilidade. **A.** Esquema crescente para indução da ovulação. Após a menstruação, injeções diárias de gonadotropina (75 UI) são iniciadas. A maturação do folículo é avaliada por determinação seriada do estradiol plasmático e do tamanho do folículo, conforme discutido no texto. Se for observada resposta inadequada, a dose de gonadotropina é aumentada para 112 ou 150 UI/dia. Quando um ou dois folículos alcançam um tamanho ≥ 17 mm de diâmetro, a maturação final do folículo e a ovulação são induzidas por injeção de gonadotropina coriônica humana (hCG). A fertilização, então, é conseguida em 36 h após injeção de hCG mediante intercurso ou inseminação intrauterina (IIU). Se forem observados mais de dois folículos maduros, o ciclo é terminado e a contracepção por barreira é utilizada para evitar o desenvolvimento de trigêmeos ou graus mais elevados de gestação multifetal. **B.** Protocolo longo para hiperestimulação ovariana usando-se um agonista do hormônio de liberação de gonadotropina (GnRH) para inibir ovulação prematura, seguido por fertilização *in vitro* (FIV). Após a inibição da secreção endógena de gonadotropinas pelo agonista do GnRH, a terapia com gonadotropinas exógenas é iniciada. A maturação dos folículos é avaliada por determinações seriadas do estradiol plasmático e do tamanho do folículo por ultrassonografia. Quando três ou mais folículos têm ≥ 17 mm de diâmetro, então a ovulação é induzida por injeção de hCG. Em 32-36 h após a injeção de hCG, os óvulos são recuperados e submetidos a FIV. Progesterona exógena é fornecida para promover um endométrio receptivo, seguida por transferência do embrião em 3-5 dias após a fertilização. A duração do ciclo é mais curta porque o antagonista do GnRH não induz uma exacerbação transitória da secreção de gonadotropina que pode causar ruptura na sincronização do ciclo, mas muitos outros elementos do ciclo são análogos àqueles do item B. UI, unidades internacionais; IU, intrauterino.

o útero 3-5 dias após a fertilização. Com tais condutas, o risco aumentado de gestações multifetais está relacionado com o número de embriões que são transferidos para a mulher. Para diminuir esse risco, há uma tendência, particularmente na Europa, a ser transferido apenas um embrião por ciclo.

Por causa dos efeitos inibidores de agonistas ou antagonistas do GnRH sobre gonadotrofos hipofisários, a secreção de LH, que normalmente mantém o corpo lúteo após a ovulação, não ocorre. Injeções repetidas de hCG, enquanto mantêm o corpo lúteo, podem aumentar o risco de OHSS. Assim, os esquemas-padrões de FIV costumam fornecer reposição de progesterona exógena para dar

sustentação ao feto até que a placenta adquira a capacidade biossintética para realizar esta função; os esquemas incluem progesterona em óleo (50-100 mg/dia por via intramuscular) ou progesterona micronizada (180-300 mg 2 vezes/dia por via vaginal). Preparações vaginais contendo 100 mg ou 90 mg de progesterona micronizada estão aprovadas para administração 2 ou 3 vezes/dia, como parte da FIV ou de outras tecnologias de fertilidade.

Além das complicações que acompanham a gestação multifetal, o principal efeito colateral do tratamento com gonadotropina é OHSS. Esse evento potencialmente

ameaçador à vida parece resultar de intensificação na secreção ovariana de substâncias que aumentam a permeabilidade vascular e é caracterizado por acúmulo rápido de líquido na cavidade peritoneal, no tórax e mesmo no pericárdio. Os sinais e sintomas incluem dor e/ou distensão abdominal, náuseas e vômitos, diarreia, dispneia, oligúria e aumento ovariano substancial na ultrassonografia. A OHSS pode provocar hipovolemia, anormalidades eletrolíticas, síndrome da distrição respiratória do adulto, eventos tromboembólicos e disfunção hepática.

Na indução de ovulação, deve-se suspeitar de OHSS se a investigação laboratorial de rotina revelar a presença de mais de 4-6 folículos ≥ 17 mm ou um nível sérico de estradiol > 1.500 pg/mL; nesta circunstância, a hCG deve ser descontinuada e instituída a contracepção por barreira. Em caso de hiperestimulação ovariana controlada na iminência de FIV, um alto risco de OHSS estará presente se o número de folículos > 15 mm exceder 15 a 29 ou se o nível plasmático de estradiol for > 5.000 pg/mL. Em um esforço para evitar hiperestimulação evidente, o FSH pode ser interrompido por um ou dois dias (“coasting”) se o nível plasmático de estradiol estiver próximo do limite superior desta faixa. O racional para esse procedimento é que folículos maiores tornam-se relativamente independentes de gonadotropina e, por conseguinte, continuarão a amadurecer, enquanto folículos menores sofrem atresia em resposta à privação de gonadotropina. Em um ou outro caso, a indução da ovulação com LH recombinante, cuja meia-vida é consideravelmente mais curta do que a da hCG, ou com um agonista do GnRH, pode diminuir a incidência de OHSS sem necessidade de supressão do ciclo.

Os potenciais efeitos deletérios das gonadotropinas são motivo de controvérsia. Alguns estudos têm sugerido que as gonadotropinas estão associadas a um risco aumentado de câncer ovariano, mas tal conclusão é controversa (Brinton e cols., 2005). Similarmente, embora a FIV e a manipulação subsequente do embrião possam estar associadas à imprinting genômico* anormal que aumenta o risco de síndromes do desenvolvimento (p. ex., síndromes de Angelman e de Beckwith-Wiedemann; Niemitz e Feinberg, 2004), o risco é pequeno e não há evidências de que as gonadotropinas em si ou componentes dos processos de FIV aumentem a taxa de anormalidades congênitas em bebês nascidos de oócitos estimulados.

Sensibilizadores de insulina. A PCOS afeta 4-7% de mulheres em idade reprodutiva e é a causa mais frequente de infertilidade anovulatória. Uma vez que pacientes com PCOS em geral exibem hiperinsulinemia e resistência à insulina, sensibilizadores de insulina como a metformina têm sido avaliados quanto a seus efeitos sobre a ovulação e a fertilidade (ver no Capítulo 43 uma discussão geral a respeito de fármacos utilizados para aumentar a sensibilidade à insulina). Embora diversos estudos de pequeno porte sugiram que a metformina promoveu aumento na ovulação

em pacientes com PCOS em relação ao placebo, um estudo recente bem conduzido não demonstrou um efeito significativo da metformina sobre a fertilidade (Legro e cols., 2007); a metformina foi menos eficaz do que o clomifeno na indução de ovulação ou na melhora das taxas de nascidos vivos, não tendo havido nenhum benefício na combinação de metformina com clomifeno sobre nascidos vivos, exceto possivelmente em mulheres resistentes ao clomifeno. Assim, salvo em mulheres que exibem intolerância à glicose, o consenso é de que metformina em geral não deve ser usada para indução de fertilidade em mulheres com PCOS (*Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group*, 2008).

As tiazolidinodionas também têm sido avaliadas quanto a sua capacidade de induzir ovulação em pacientes com PCOS. Um estudo demonstrou que a troglitazona aumentou significativamente a ovulação em pacientes com PCOS em comparação a controles placebo; este fármaco foi retirado do mercado por questões de segurança e, portanto, deve ser dada atenção ao uso de rosiglitazona e pioglitazona, outros membros da família das tiazolidinodionas. Resultados preliminares sugerem que estes últimos fármacos podem aumentar a ovulação em pacientes com PCOS, mas dados definitivos não estão disponíveis. Em decorrência da recente associação de tiazolidinodionas com um risco aumentado de insuficiência cardíaca congestiva e isquemia miocárdica, há considerável relutância no uso destes fármacos em tais circunstâncias.

Inibidores da aromatase. Inibidores da aromatase (p. ex., letrozol, 5 mg/dia durante 5 dias) estão sob avaliação como possíveis fármacos para tratar infertilidade. Por inibir a biossíntese de estrogênio, tais fármacos diminuem a retroalimentação negativa do estrogênio e, conseqüentemente, aumentam os níveis de FSH e estimulam o desenvolvimento folicular. Em 2005, o fabricante do letrozol tornou pública uma afirmação de que este fármaco não é indicado para indução de ovulação ou para outros usos em mulheres na pré-menopausa. Outro inibidor da aromatase, o anastrozol, também foi usado sem indicação terapêutica formal para indução de ovulação. Alguns dados sugerem que o anastrozol é menos eficaz do que o clomifeno para induzir maturação folicular, porém seu uso tem maior probabilidade de resultar em gravidez.

TERAPIA FARMACOLÓGICA EM OBSTETRÍCIA

Princípios gerais de terapia farmacológica em mulheres gestantes

Os processos de avaliação dos possíveis efeitos adversos de vários fármacos em estudos pré-clínicos e clínicos são descritos no Capítulo 1. Infelizmente, esses estudos em geral não fornecem informação suficiente a respeito de segurança em mulheres gestantes ou em crianças. Indivíduos nos extremos do espectro etário são particularmente vulneráveis aos efeitos tóxicos de fármacos (ver Capítulo 4). Aqueles muito jovens são suscetíveis em razão do desenvolvimento incompleto de determinados órgãos (p. ex., os rins) ou da falta de expressão de algumas

* N. de R.T. Imprinting genômico ou *imprinting* parental é um fenômeno genético ao qual certos genes são expressos apenas por um alelo enquanto o outro é metilado (inativado).

proteínas metabolizadoras ou transportadoras de fármacos que desempenham papéis farmacocinéticos fundamentais (Kearns e cols., 2003); os idosos estão em risco aumentado em consequência de alterações na composição corpórea, no funcionamento orgânico e nos sistemas de metabolização de fármacos relacionadas com a idade, os quais contribuem para retardar a depuração de fármacos (Mangoni e Jackson, 2003).

Em mulheres gestantes, a placenta proporciona uma barreira para a transferência de determinados fármacos da mãe para o feto (p. ex., transportadores de fármacos expulsam produtos tóxicos e fármacos relacionados da placenta, a aromatase converte androgênio em estrogênios); entretanto, muitos compostos podem cruzar livremente a barreira placentária e ter acesso à circulação fetal. Os efeitos teratogênicos da talidomida sobre a formação de membros, do álcool sobre o desenvolvimento do SNC e da cognição e do dietilestilbestrol (DES) sobre o desenvolvimento genital em indivíduos masculinos e femininos e sobre o subsequente desenvolvimento de carcinomas vaginal e cervical em proles femininas são lembranças sombrias dos perigos da exposição fetal a fármacos. Do ponto de vista clínico, não existe nenhum método direto para determinar a exposição do feto a um fármaco. A concentração do fármaco em relação ao tempo que permanece na circulação sistêmica da mãe constitui o principal determinante dessa exposição, mas outros fatores de contribuição incluem a quantidade, a solubilidade, a ionização e a ligação às proteínas do fármaco; seu transporte ativo para o interior e para fora da circulação placentária; e a taxa de depuração fetal, que compreende o metabolismo de primeira passagem pela placenta.

Com base na escassez relativa de dados humanos sobre os efeitos teratogênicos de fármacos e da confiabilidade limitada de modelos animais, um princípio fundamental no tratamento de mulheres gestantes consiste em minimizar, sempre que possível, a exposição da mãe e do feto a fármacos; quando necessário, devem-se preferencialmente usar fármacos que possuem o melhor registro de segurança em gestantes sem efeitos adversos sobre o desenvolvimento do feto. De igual importância, substâncias de uso abusivo (p. ex., cigarros, álcool, drogas ilícitas) devem ser evitadas e, sempre que possível, eliminadas antes da concepção. Além disso, toda gestante deve fazer uso de um multivitamínico contendo 400 µg de ácido fólico diariamente para reduzir a incidência de defeitos do tubo neural. A maior preocupação é durante o período de organogênese no primeiro trimestre, quando vários dos tecidos mais vulneráveis são formados. Fármacos usados em quimioterapia do câncer não podem ser administrados com segurança razoável durante o primeiro trimestre, mas a maioria dos citotóxicos pode ser administrada sem efeitos teratogênicos e com manutenção da gestação no terceiro trimestre (ver Capítulos 61-63).

Fármacos que são usados para promover fertilidade constituem um caso especial, visto que eles, pela natureza

Quadro 66-5

Categorias fixadas pelo FDA para uso na gestação

Categoria A: Estudos controlados não revelam risco.

Estudos adequados bem controlados em gestantes não demonstraram risco para o feto em nenhum trimestre da gestação.

Categoria B: Nenhuma evidência de risco em humanos.

Estudos adequados bem controlados em gestantes não mostraram risco aumentado de anormalidades fetais não obstante achados adversos em animais, ou, na ausência de estudos adequados em humanos, estudos em animais não revelaram nenhum risco fetal. A chance de dano fetal é remota, mas permanece uma possibilidade.

Categoria C: Risco não pode ser excluído.

Não existem estudos adequados bem controlados em humanos, e estudos em animais mostraram risco para o feto ou não foram realizados. Há uma chance de dano fetal se o fármaco for administrado durante a gestação, mas os possíveis benefícios podem superar o risco potencial.

Categoria D: Evidência positiva de risco.

Estudos em humanos, ou dados oriundos de investigação ou pós-comercialização, demonstraram risco fetal. No entanto, os possíveis benefícios provenientes do uso do fármaco podem superar o risco potencial. Por exemplo, o fármaco pode ser aceitável se necessário em uma situação ameaçadora à vida ou em doenças de caráter sério para as quais fármacos mais seguros não podem ser usados ou são ineficazes.

Categoria X: Contraindicada na gestação.

Estudos em animais ou em humanos, ou relatos oriundos de investigação ou pós-comercialização demonstraram evidência positiva de anormalidades fetais ou risco que nitidamente supera quaisquer benefícios para o paciente.

de seu uso, estarão presentes na mãe no período da concepção. Felizmente, uma evidência disponível garante amplamente a segurança para o desenvolvimento fetal de agentes usados na estimulação de fertilidade, embora tenha havido dados sugerindo aumento no risco devido ao uso de determinados agentes (p. ex., defeitos do tubo neural e hipospadias associados ao clomifeno; Elizur e Tulandi, 2008).

O FDA fixa diferentes níveis de risco associados a fármacos para o seu uso em gestantes, conforme relacionado no Quadro 66-5.

Determinados fármacos são tão tóxicos para o feto em desenvolvimento que nunca devem ser administrados em gestantes (categoria X); em alguns casos (p. ex., talidomida, retinoides), o potencial para dano fetal é tão grande que diversas formas de contracepção eficaz devem estar fixadas antes que o fármaco seja iniciado. No caso de outros fármacos, o risco de efeitos adversos sobre o feto pode variar da categoria A (fármacos cujos efeitos adversos sobre o feto não foram comprovados apesar de investigação adequada) à categoria C [fármacos com riscos que por vezes podem ser justificados com base na

gravidade da condição subjacente (p. ex., hidralazina para hipertensão induzida pela gestação, agonistas do receptor β -adrenérgico para parto prematuro; ver Hipertensão/pré-eclâmpsia induzida pela gestação e Terapia tocolítica para parto prematuro estabelecido)]. Infelizmente, a relação do FDA pode estar demasiadamente modesta ou desatualizada para um determinado fármaco; por exemplo, contraceptivos orais são fixados como categoria X, embora dados consideráveis atualmente indiquem que defeitos ao nascimento não são aumentados em mulheres que fizeram uso de contraceptivos orais no período da concepção.

Mães lactantes constituem uma segunda situação especial com respeito a possíveis efeitos adversos farmacológicos. Alguns fármacos podem interferir na produção e/ou na secreção de leite (p. ex., contraceptivos orais contendo estrogênio) e, portanto, devem ser evitados quando possível em mães que desejam amamentar. Outros fármacos podem ser secretados pelo leite da mama e expor o lactente a níveis potencialmente tóxicos durante o período perinatal vulnerável (Ito e Lee, 2003). A quantidade de fármaco que é secretada no leite materno, do mesmo modo que a quantidade que atravessa a placenta depende de características do fármaco como volume, ionização, ligação às proteínas e farmacocinética de depuração. A Academia Americana de e Pediatria Comitê sobre Fármacos (do inglês, *American Academy of Pediatrics Committee on Drugs*) periodicamente examina agentes transferidos para o leite humano e seus efeitos sobre o recém-nascido e o lactente (Hale, 2005). Literatura técnica que forneça informações disponíveis a respeito dos possíveis efeitos adversos de fármacos específicos sobre lactentes deve ser consultada antes da prescrição de medicamentos para mães lactantes.

Hipertensão induzida pela gestação/ Pré-eclâmpsia

A hipertensão acomete até 10% das gestantes nos EUA. Com a prevalência cada vez maior de hipertensão na população em geral e a tendência a retardar o parto, a terapia farmacológica para hipertensão materna provavelmente merecerá maior consideração no futuro. Um painel de consenso fixou diretrizes para o tratamento da hipertensão em gestantes (*National High Blood Pressure Education Program Working Group*, 2000).

Acredita-se que a hipertensão que precede a gravidez ou que se manifesta antes de 20 semanas de gestação se sobreponha consideravelmente, do ponto de vista da patogenia, à hipertensão essencial. Tais pacientes parecem estar sob risco aumentado de diabetes gestacional e necessitam de monitoração cuidadosa. Por outro lado, a hipertensão induzida pela gestação, ou pré-eclâmpsia, em geral surge após 20 semanas de gestação como uma hipertensão de início recente com proteinúria (> 300 mg de proteína urinária/24 h); presume-se que a pré-eclâmpsia envolva fatores derivados da placenta que afetam a integridade

vascular e a função endotelial na mãe, causando por conseguinte edema periférico, disfunções renal e hepática e, em casos graves, convulsões (Maynard e cols., 2008). Hipertensão crônica constitui um fator de risco estabelecido para pré-eclâmpsia, mas não existe evidência conclusiva de que a terapia anti-hipertensiva durante a gestação interfira na incidência ou na evolução final da pré-eclâmpsia em mulheres com hipertensão discreta a moderada (Abalos e cols., 2007). Todavia, o painel de consenso recomendou iniciar terapia farmacológica em mulheres com pressão arterial diastólica > 105 mmHg ou com pressão arterial sistólica > 160 mmHg (*National High Blood Pressure Education Program Working Group*, 2000). Caso haja manifestação de pré-eclâmpsia grave, com hipertensão acentuada e evidência de lesão de órgãos terminais, então a interrupção da gestação por meio de parto prematuro é o tratamento de escolha, desde que o feto esteja suficientemente desenvolvido para viver fora do útero. Se o feto estiver em um período muito prematuro, então medidas como hospitalização e farmacoterapia (tratamento expectante) podem ser empregadas em um esforço para permitir maturação complementar do feto *in utero*.

Muitas gestantes já tiveram o diagnóstico de hipertensão estabelecido e estão em terapia medicamentosa, que pode ser continuada com monitoração cuidadosa, desde que o controle da pressão arterial seja eficaz. Neste caso, entretanto, alguns fármacos que comumente são usados para hipertensão em pacientes não grávidas (p. ex., inibidores da enzima conversora de angiotensina, antagonista dos receptores de angiotensina) não devem ser empregados em razão de evidência inequívoca de efeitos adversos fetais em modelos animais e humanos (Podymow e August, 2008). Muitos especialistas modificarão a medicação da paciente para o agonista α -adrenérgico de ação central α -metildopa em uma dose inicial de 250 mg VO 2 vezes/dia (categoria B do FDA), que raramente é usado para hipertensão em pacientes não grávidas. Outros fármacos com evidência razoável de segurança (categoria C) também podem ser usados, incluindo a associação do antagonista adrenérgico α_1 -seletivo, β -não seletivo labetalol (100 mg 2 vezes/dia) com o bloqueador dos canais de Ca^{2+} nifedipino (30 mg 1 vez/dia).

Considerações semelhantes aplicam-se às mulheres previamente normotensas que desenvolvem pré-eclâmpsia; a α -metildopa é mais uma vez uma escolha razoável para tratamento de pacientes externos se a pressão arterial exceder o limiar para terapia. Se houver exigência de hospitalização em decorrência de pré-eclâmpsia de caráter grave ou parto iminente, a pressão arterial pode ser controlada na fase aguda com hidralazina (5 ou 10 mg IV ou intramuscular, podendo a dose ser repetida em intervalos de 20 min de acordo com a resposta da pressão arterial) ou labetalol (20 mg IV, com aumento da dose para 40 mg em 10 min se o controle da pressão arterial for inadequado).

Além dos fármacos para controle da pressão arterial, mulheres com pré-eclâmpsia de caráter grave ou aquelas com manifestações do sistema nervoso central, como cefaleia, distúrbios visuais ou alteração do estado mental, são tratadas como pacientes hospitalizadas com sulfato de magnésio, em virtude de sua eficácia documentada na prevenção de convulsões e da ausência de efeitos adversos sobre a mãe e o conceito (Altman e cols., 2002). Esse tratamento também deve ser considerado em mulheres pós-parto com manifestações do sistema nervoso central, visto que $\sim 20\%$ dos episódios de eclâmpsia ocorrem até 48 h após o parto.

Prevenção ou interrupção do parto prematuro

Extensão do problema e etiologia. O nascimento prematuro, definido como parto antes de 37 semanas de gestação, ocorre em mais de 10% de gestações nos EUA e está gradativamente aumentando em frequência; está associado a complicações significativas, como síndrome da distrição respiratória neonatal, hipertensão pulmonar e hemorragia intracraniana. Embora incompletamente compreendido, os fatores de risco para parto prematuro incluem gestação multifetal, ruptura prematura das membranas, infecção intrauterina e insuficiência placentária. Quanto mais prematuro o recém-nascido, maior o risco de complicações, justificando esforços para impedir ou interromper o parto.

O objetivo terapêutico no parto prematuro é retardar o parto, de modo que a mãe possa ser transportada para uma instituição regional especializada no tratamento de recém-nascidos prematuros e agentes de suporte possam ser administrados; tais tratamentos de suporte incluem glicocorticoides para estimular maturação pulmonar (ver Capítulo 42) e antibióticos (eritromicina, ampicilina) para diminuir a frequência de infecção neonatal por *Streptococcus* β -hemolíticos do grupo B. Em decorrência de preocupações acerca de efeitos deletérios causados por terapia com antibióticos, é essencial que antibióticos não sejam administrados indiscriminadamente a todas as mulheres com suspeita de parto prematuro, e sim que sejam reservados para aquelas com ruptura prematura das membranas e evidência de infecção.

Prevenção do parto prematuro: terapia com progesterona. Os níveis de progesterona em algumas espécies diminuem consideravelmente em associação ao parto, ao passo que a administração de progesterona inibe a secreção de citocinas pró-inflamatórias e retarda o amadurecimento da cérvix. Assim, a progesterona e seus derivados têm sido há muito defendidos para diminuir o início do parto prematuro em mulheres com risco aumentado em razão de parto prematuro prévio. Apesar de consideráveis controvérsias, estudos randomizados recentes têm despertado interesse nesta abordagem. Um fármaco usado nessas circunstâncias é a 17α -hidroxiprogesterona na dose de 250 mg, administrada semanalmente por injeção intramuscular (Méis e cols., 2003). Administração vaginal de progesterona (200 mg a cada noite) também foi usada em um estudo clínico com eficácia aparente (Fonseca e cols., 2007). Um estudo clínico sugeriu que a administração de progesterona em tais circunstâncias foi associada à incidência aumentada de diabetes gestacional (Rebarber e cols., 2007), e o papel da profilaxia com progesterona ainda está por ser estabelecido.

Terapia tocolítica para parto prematuro estabelecido. Como o nascimento-padrão em geral é comandado pelas

contrações uterinas do parto, a inibição dessas contrações, ou tocolise, tem sido um alvo de terapia (Simhan e Caritis, 2007). Embora agentes tocolíticos retardem o trabalho de parto em ~ 80% das mulheres, eles não impedem nascimentos prematuros nem melhoram evoluções fetais adversas como a síndrome da distrição respiratória. Portanto, enquanto são amplamente empregados, eles devem ser vistos como agentes protetores, conforme descrito em Prevenção do parto prematuro: terapia com progesterona.

Os agentes tocolíticos específicos incluem agonistas dos receptores β -adrenérgicos, $MgSO_4$, bloqueadores dos canais de Ca^{2+} , inibidores da ciclo-oxigenase (COX), agonistas dos receptores de ocitocina e doadores de óxido nítrico. Os mecanismos de ação desses agentes são ilustrados na Figura 66-2.

Os agonistas dos receptores β -adrenérgicos relaxam o miométrio por ativação da cascata de sinalização de AMP cíclico-PKA que fosforila e inativa a cinase de cadeia leve da miosina, uma enzima essencial na contração uterina. A ritodrina, um agonista β_2 seletivo, foi desenvolvida especificamente como um relaxante uterino e permanece como o único fármaco tocolítico a ter aprovação pelo FDA, tendo sido retirado voluntariamente do mercado nos EUA. A terbutalina, aprovada pelo FDA para terapia de asma, foi usada sem indicação terapêutica formal para este propósito e pode ser administrada por via oral, subcutânea ou intravenosa. A terbutalina pode retardar o nascimento, mas somente durante as primeiras 48 h de tratamento, e está associada a uma variedade de efeitos adversos maternos, incluindo taquicardia, hipotensão e edema pulmonar.

Similarmente, bloqueadores dos canais de Ca^{2+} inibem o influxo de Ca^{2+} por intermédio dos canais de Ca^{2+} na membrana plasmática sensíveis à voltagem ativados por despolarização, impedindo portanto a ativação da cinase de cadeia leve da miosina e a estimulação de contração uterina. O nifedipino, o bloqueador do canal de Ca^{2+} mais comumente usado para este propósito, pode ser administrado por via parenteral ou oral. Em relação aos agonistas β_2 -adrenérgicos, há maior probabilidade de que o nifedipino melhore os efeitos sobre o feto e menor probabilidade de que cause efeitos colaterais maternos.

Com base no papel das prostaglandinas sobre a contração uterina, inibidores da ciclo-oxigenase (p. ex., indometacina) têm sido usados para inibir o parto prematuro, e alguns dados sugerem que podem reduzir o número de nascimentos prematuros. Como também podem inibir a função plaquetária e induzir fechamento *in utero* do canal arterial, esses inibidores não devem ser empregados em caso de gestações prematuras (ou em gestações que excedam 32 semanas, quando o risco de complicações graves de prematuridade é relativamente mais baixo). Cursos curtos de tratamento (< 72 h) estão associados a um menor risco de comprometimento da circulação no feto.

O atosibano, um análogo nonapeptídico da ocitocina, inibe competitivamente a interação da ocitocina com seus receptores de membrana localizados nas células uterinas e, dessa maneira, diminui a frequência de contrações uterinas. Embora a administração do atosibano tenha aumentado o número de mulheres que permaneceram sem trabalho de parto por 48 h e o fármaco seja usado amplamente na Europa, ele não está aprovado pelo FDA nos EUA.

O óxido nítrico é um potente vasodilatador e relaxante do músculo liso, e fármacos como a nitroglicerina e outros nitratos que aumentam seus níveis são usados no tratamento de isquemia

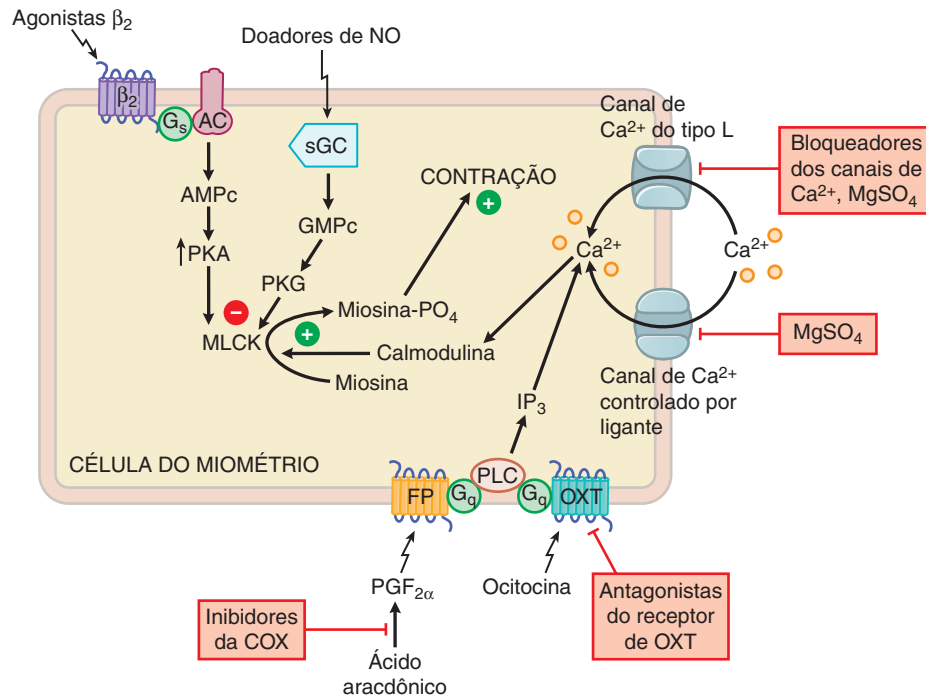


Figura 66-2 Locais de ação de fármacos tocolíticos no miométrio uterino. A elevação do Ca^{2+} celular promove contração por meio de ativação dependente de Ca^{2+} /calmodulina da cinase de cadeia leve da miosina (MLCK). O relaxamento é promovido pela elevação de nucleotídeos cíclicos (AMPc e GMPc) e sua ativação de proteínas cinases, o que causa fosforilação/inativação da MLCK. Manipulações farmacológicas para reduzir contrações miométricas incluem:

- inibição da entrada de Ca^{2+} (bloqueadores do Ca^{2+} , MgSO_4)
- redução da mobilização de Ca^{2+} intracelular mediante antagonismo da ativação da via G_q -PLC-IP₃- Ca^{2+} mediado por GPCR (com antagonistas dos receptores de FP e OXT) ou redução da produção do antagonista de FP, $\text{PGF}_{2\alpha}$ (com inibidores da COX)
- aumento de relaxamento por elevação do AMP cíclico celular (com agonistas β_2 -adrenérgicos que ativam G_s -AC) e GMP cíclico (sem doadores de NO que estimulam guanilciclase solúvel); NO, óxido nítrico.

sGC, guanilciclase solúvel; AC, adenilciclase; FP, o receptor de $\text{PGF}_{2\alpha}$; OXT, o receptor de ocitocina; PLC, fosfolipase C; COX, ciclo-oxigenase.

miocárdica (ver Capítulo 28). Preparações de nitroglicerina intravenosa e de nitrato transdérmico foram avaliadas em estudos clínicos para inibir parto prematuro. A hipotensão constitui o principal efeito adverso materno.

Não obstante a realização de inúmeros estudos clínicos, a superioridade de qualquer uma das terapias não foi estabelecida, e foi comprovado que nenhum dos fármacos melhora os resultados fetais. Assim, apesar do uso amplamente disseminado e entusiástico por parte de alguns centros, muitos especialistas não aprovam o emprego rotineiro de agentes tocolíticos. Metanálises recentes de relatos publicados concluíram que os bloqueadores dos canais de Ca^{2+} e o atosibano (não disponível nos EUA) resultaram na melhor proporção de retardo bem-sucedido de trabalhos de parto com menos riscos para a mãe e o concepto (revistas por Iams e cols., 2008).

Iniciação do parto

A indução do parto é indicada quando o risco percebido de prosseguimento da gestação para a mãe e para o feto excede os riscos de parto ou de indução farmacológica. Tais circunstâncias incluem ruptura prematura das membranas, isoimunização, restrição do crescimento fetal, insuficiência uteroplacentária (como na ocorrência de diabetes, pré-eclâmpsia ou eclâmpsia) e gestação que

excede 42 semanas. Antes de se induzir o parto, é essencial verificar se os pulmões fetais estão suficientemente desenvolvidos e excluir possíveis contraindicações (p. ex., posição anormal do feto, evidência de desconforto fetal, anormalidades placentárias ou cirurgia uterina prévia que predispõe à ruptura uterina).

Indução do parto também é cada vez mais instituída na ausência de critérios específicos comentados anteriormente; tais induções eletivas podem basear-se em questões de conveniência para a mãe e a equipe médica. Coletivamente, o parto induzido ou estendido representa atualmente ~ 20% de todos os partos nos EUA, dois terços dos quais têm implicações não médicas.

Prostaglandinas e amadurecimento da cérvix. As prostaglandinas desempenham papéis fundamentais no trabalho de parto (ver Capítulo 33). Assim, PGE_1 , PGE_2 e $\text{PGF}_{2\alpha}$ são usadas para facilitar o parto, promovendo amadurecimento e dilatação da cérvix. Elas podem ser administradas por via oral ou por administração local (vaginal ou intracervical). A capacidade de determinadas prostaglandinas de estimular contrações uterinas também as torna agentes valiosos na terapia da hemorragia

pós-parto (ver Prevenção/tratamento da hemorragia pós-parto). Embora prostaglandinas sejam amplamente empregadas para amadurecimento da cérvix, sua eficácia *versus* a da ocitocina isolada em diminuir a necessidade de cirurgia cesariana em indução de parto não foi definitivamente estabelecida.

As preparações disponíveis incluem dinoprostona (PGE_2), aprovada pelo FDA para facilitar amadurecimento cervical. A dinoprostona é formulada como um gel para administração intracervical com seringa na dose de 0,5 mg ou como um dispositivo para ser introduzido na vagina (pessário) na dose de 10 mg; o último destina-se a liberar PGE_2 ativa em uma taxa de 0,3 mg/h por até 12 h e deve ser removido por ocasião do início do parto ou 12 h após a inserção. Não mais que três doses devem ser usadas em um período de 24 h. A dinoprostona não deve ser usada em mulheres com história de asma, glaucoma ou infarto miocárdico. O principal efeito adverso é hiperestimulação uterina, que pode ser revertida mais rapidamente mediante remoção do dispositivo de inserção vaginal por meio da fita fixada a ele.

O misoprostol, um derivado sintético da PGE_1 , é aprovado pelo FDA para prevenção e tratamento de doença péptica ácida em pacientes que estão recebendo agentes anti-inflamatórios não esteroides (ver Capítulo 34). Seu uso em abortamento médico é discutido anteriormente na sessão *Interrupção da gravidez*. Também é usado sem indicação terapêutica formal por via oral ou vaginal para induzir amadurecimento da cérvix; as doses típicas são 100 µg (por via oral) ou 25 µg (por via vaginal). Uma vantagem do misoprostol nesse caso é seu custo consideravelmente baixo. A dose vaginal geralmente é repetida a cada 4-6 h dependendo da progressão do parto. Efeitos adversos incluem hiperestimulação uterina e, raramente, ruptura uterina. A maioria dos especialistas, por conseguinte, não usa misoprostol para amadurecimento da cérvix em mulheres que foram submetidas à cirurgia cesariana previamente ou a outras cirurgias de útero. O misoprostol deve ser descontinuado por pelo menos 3 h antes do início da terapia com ocitocina.

Ocitocina. A estrutura e a fisiologia da ocitocina são discutidas no Capítulo 38. Esta sessão analisa os usos terapêuticos da ocitocina em obstetrícia, que incluem indução de parto, extensão do parto que não está em progressão e profilaxia e/ou tratamento de hemorragia pós-parto. Embora amplamente utilizada, a ocitocina recentemente foi acrescentada a uma lista de fármacos que “têm como característica um risco elevado de danos” (Clark e cols., 2009), seu papel e sua aplicação específica na maioria dos trabalhos de parto nos EUA permanecem abertos a debate. Assim, uma revisão cuidadosa das indicações apropriadas para administração de ocitocina e atenção à dose e ao progresso do parto durante indução são essenciais.

Indução do parto. Ocitocina é o fármaco de escolha para a indução de parto; para este propósito, é administrada como infusão intravenosa de uma solução diluída (em geral, 10 mUI/mL), preferivelmente por uma bomba de infusão. Os protocolos atuais recomendam iniciar com uma dose de ocitocina de 6 mUI/minuto, seguida de incrementos da dose conforme a necessidade (em

um protocolo, aumentos de 6 mUI/minuto podem ser feitos a cada 40 min se o parto não estiver em progressão satisfatória). Embora haja poucos dados definitivos, 40 mUI/minuto é uma dose máxima razoável, ainda que doses de até 72 mUI/minuto tenham sido administradas com aparente segurança em alguns estudos. Hiperestimulação uterina deve ser evitada; entretanto, se ocorrer, conforme evidenciado por contrações muito frequentes (mais de cinco contrações em um intervalo de 10 min) ou pelo desenvolvimento de tetania uterina, a infusão de ocitocina deve ser descontinuada imediatamente. Como a meia-vida da ocitocina intravenosa é relativamente curta (12-15 min), os efeitos hiperestimuladores da ocitocina irão dissipar-se de maneira completa muito rapidamente após descontinuação da infusão. Depois disso, a infusão pode ser reiniciada com metade da dose que estava sendo administrada quando ocorreu hiperestimulação e aumentada cautelosamente conforme for tolerada.

Por causa de sua semelhança estrutural com a vasopressina, a ocitocina em doses elevadas ativa os receptores V2 de vasopressina e exerce efeitos antidiuréticos. Particularmente se líquidos hipotônicos (p. ex., soluções glicosadas) forem infundidos abundantemente, a intoxicação hídrica pode resultar em convulsões, coma e até mesmo em morte. Ações vasodilatadoras da ocitocina também foram observadas, sobretudo com doses elevadas, que podem provocar hipotensão e taquicardia reflexa. Anestesia profunda pode exacerbar o efeito hipotensivo da ocitocina por impedir taquicardia reflexa.

Extensão do parto disfuncional. Ocitocina também é usada quando o parto espontâneo não está progredindo em velocidade aceitável. Para aumentar as contrações espontâneas no parto disfuncional, uma velocidade de infusão de 10 mUI/minuto costuma ser suficiente; doses superiores a 40 mUI/minuto raramente são eficazes quando há insucesso com concentrações baixas. De forma semelhante à indução do parto, possíveis complicações de hiperestimulação uterina incluem traumatismo da mãe ou do feto em consequência de passagem forçada através de uma cérvix incompletamente dilatada, ruptura uterina e comprometimento da oxigenação fetal por diminuição da perfusão uterina. A ocitocina em geral é eficaz quando há uma fase latente prolongada de dilatação cervical ou quando, na ausência de desproporção cefalopélvica, ocorre interrupção de dilatação ou descida.

Prevenção/tratamento de hemorragia pós-parto

Hemorragia pós-parto é um problema significativo em nações desenvolvidas e é mesmo de grande importância em países em desenvolvimento. Após o nascimento do feto ou após aborto terapêutico, um útero firme e contraído reduz substancialmente a incidência e a extensão de hemorragia. A ocitocina (10 UI por via intramuscular)

costuma ser administrada imediatamente após o parto para ajudar a manter a contrações e o tônus uterino. Alternativamente, a ocitocina (20 UI) é diluída em 1 L de solução intravenosa e infundida em uma velocidade de 10 mL/minuto até que o útero esteja contraído. A velocidade de infusão é reduzida para 1-2 mL/minuto até que a mãe esteja pronta para ser transferida para a unidade pós-parto. A carbetocina, um derivado da ocitocina de ação prolongada, está sob avaliação em estudos clínicos para impedir ou tratar hemorragia pós-parto. Uma dose de 100 µg é administrada por via intravenosa (Leung e cols., 2006).

Os alcaloides do esporão-do-centeio aumentam significativamente a atividade motora do útero. Embora sua capacidade de induzir tetania uterina sustentada impeça seu emprego na indução ou na facilitação do parto, eles são usados para impedir ou tratar hemorragia pós-parto em mulheres normotensas. Nesses casos, os alcaloides do esporão-do-centeio preferidos são ergonovina ou seu análogo metílico metilergonovina. Eles são administrados por via intramuscular ou intravenosa, exibem início de ação rápido (2-3 min por via intramuscular, < 1 minuto por via intravenosa) e seus efeitos persistem por 45 min a 3 h dependendo da via de administração. Os efeitos adversos incluem náuseas e vômitos, elevação da pressão arterial e redução do limiar de dor que requer analgesia. Alternativamente, o análogo da PGE₁ misoprostol (600 µg administrados por via oral ou sublingual) pode ser usado sem indicação terapêutica formal para estimular contrações uterinas e impedir ou tratar hemorragia pós-parto.

Embora metanálises sugiram que o misoprostol pode ser ligeiramente menos eficaz que a ocitocina, o baixo custo e a não exigência de refrigeração ou de agulhas estéreis pode fazer do misoprostol o agente preferido para uso em nações em desenvolvimento. Outras condutas sob investigação incluem o uso do fator VIIa e o tamponamento com balão.

BIBLIOGRAFIA

- Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smart DJ. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, **2007**, 24:CD002252.
- Altman D, Carroli G, Duley L, et al. Do women with preeclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: A randomized placebo-controlled trial. *Lancet*, **2002**, 359:1877-1890.
- American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics*, **2001**, 108:776-789.
- Barbieri RL. Update in female reproduction: A life-cycle approach. *J Clin Endocrinol Metab*, **2008**, 93:2439-2446.
- Brinton LA, Moghissi KS, Scoccia B, et al. Ovulation induction and cancer risk. *Fertil Steril*, **2005**, 83:261-274.
- Cheng L, Gülmezoglu AM, Piaggio G, et al. Interventions for emergency contraception. *Cochrane Database Syst Rev*, **2008**, 16:CD001324.
- Clark SL, Simpson KR, Knox GE, Garite TJ. Oxytocin: New perspectives on an old drug. *Am J Obstet Gynecol*, **2009**, 200:35.e1-35.e6.
- Cohen AL, Bhatnagar J, Reagan S. Toxic shock associated with *Clostridium sordellii* and *Clostridium perfringens* after medical and spontaneous abortion. *Obstet Gynecol*, **2007**, 110:1027-1033.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: Collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet*, **1996**, 347:1713-1727.
- Elizur SE, Tualandi T. Drugs in infertility and fetal safety. *Fertil Steril*, **2008**, 89:1595-1602.
- Erkkola R. New advances in hormonal contraception. *Curr Opin Obstet Gynecol*, **2007**, 19:547-553.
- Farquhar C. Endometriosis. *BMJ*, **2007**, 334:249-253.
- Fonseca EB, Celik E, Parra M, et al. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med*, **2007**, 357:462-469.
- Hale TW. Drug Therapy and breastfeeding: antibiotics, analgesics, and other medications. *Neo Reviews*, **2005**, 6:233-240.
- Iams JD, Romero R, Culhane JF, Goldenberg RL. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *Lancet*, **2008**, 371:164-175.
- Ito S, Lee A. Drug excretion into breast milk—Overview. *Adv Drug Deliv Rev*, **2003**, 55:617-627.
- Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, et al. Developmental pharmacology—Drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med*, **2003**, 349: 1157-1167.
- Kiley J, Hammond C. Combined oral contraceptives: A comprehensive review. *Clin Obstet Gynecol*, **2007**, 50:868-877.
- Lawrence LT, Moley KH. Epigenetics and assisted reproductive technologies: Human imprinting syndromes. *Semin Reprod Med*, **2008**, 26:143-152.
- Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*, **2007**, 356:551-566.
- Leung SW, Ng PS, Wong WY, Cheung TH. A randomised trial of carbetocin versus syntometrine in the management of the third stage of labour. *BJOG*, **2006**, 113:1459-1464.
- Macklon NS, Stouffer RL, Giudice LC, Fauser BC. The science behind 25 years of ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Endocr Rev*, **2006**, 27:170-207.
- Mangoni JJ, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: Basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol*, **2003**, 57:6-14.
- Mansour D. Modern management of abnormal uterine bleeding: The levonorgestrel intra-uterine system. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, **2007**, 21:1007-1021.
- Marchbanks P, McDonald J, Wilson H. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*, **2002**, 346:2025-2032.
- Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, **2008**, 93:1105-1120.
- Maynard S, Epstein FH, Karumanchi SA. Preeclampsia and angiogenic balance. *Annu Rev Med*, **2008**, 59:61-78.
- Meis PJ, Klebanoff M, Thorn E, et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med*, **2003**, 348:2379-2385.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, **2000**, 183:S1-S22.
- Nelson HD. Menopause. *Lancet*, **2008**, 371:760-770.
- Niemitz EL, Feinberg AP. Epigenetics and assisted reproductive technology: A call for investigation. *Am J Hum Genet*, **2004**, 74:599-609.
- Olive DL. Gonadotropin-releasing hormone agonists for endometriosis. *N Engl J Med*, **2008**, 359:1136-1142.
- Podymow T, August P. Update on the use of antihypertensive drugs in pregnancy. *Hypertension*, **2008**, 51:960-969.

- Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, et al. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: The Women's Health Initiative Memory Study: A randomized controlled trial. *JAMA*, **2003**, 289:2663–2672.
- Rebarber A, Istwan NB, Russo-Stieglitz K, et al. Increased incidence of gestational diabetes in women receiving prophylactic 17 α -hydroxyprogesterone caproate for prevention of recurrent preterm delivery. *Diabetes Care*, **2007**, 30:2277–2280.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, **2002**, 288: 321–333.
- Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*, **2007**, 297:1465–1477.
- Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: The Women's Health Initiative Memory Study: A randomized controlled trial. *JAMA*, **2003**, 289:2651–2662.
- Simhan HN, Caritis SN. Prevention of preterm delivery. *N Engl J Med*, **2007**, 357:477–487.
- Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, **2008**, 89:505–522.
- Van Voorhis BJ. In vitro fertilization. *N Engl J Med*, **2007**, 356:379–386.
- Wierman ME, Basson R, Davis SR, et al. Androgen therapy in women: An Endocrine Society Clinical Practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, **2006**, 91:3697–3710.
- Workowski KA, Berman SM. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR Recomm Rep*, **2006**, 55:1–94.

Toxicologia ambiental: carcinógenos e metais pesados

Michael C. Byrns e Trevor M. Penning

Diariamente os humanos são expostos a substâncias químicas presentes no ambiente. Felizmente os mamíferos desenvolveram mecanismos que os protegem dos efeitos tóxicos de várias substâncias químicas exógenas, incluindo o transporte dos xenobióticos e mecanismos metabólicos descritos nos Capítulos 4 a 7. Ainda que o organismo humano esteja relativamente bem adaptado para lidar com xenobióticos, há situações nas quais tais substâncias ambientais podem causar toxicidade significativa. A revolução industrial e o desenvolvimento da indústria química aumentaram a exposição humana a substâncias que antes eram infrequentes ou ausentes. A exposição ocupacional aos xenobióticos é de preocupação particular porque os trabalhadores, com frequência, são expostos a substâncias específicas em concentrações que são muito maiores do que as que a população geral está exposta. A crescente preocupação com os toxicantes ambientais estimula o interesse e a pesquisa na toxicologia ambiental, o estudo de como as substâncias químicas presentes no nosso ambiente podem afetar adversamente a saúde humana e, na toxicologia ocupacional, o estudo de como as substâncias químicas no local de trabalho afetam a saúde dos trabalhadores. Miríades de livros-textos especializados estão disponíveis nestas áreas. Este capítulo não pretende ser uma cobertura completa, mas apresenta alguns princípios básicos e uma breve discussão sobre carcinogênicos e quimioprevenção e, então, focaliza na farmacoterapia da intoxicação por metais pesados.

AValiação dos Riscos Ambientais e Gestão de Risco

Ao avaliar os riscos da exposição ambiental aos xenobióticos, aplicam-se muitos dos mesmos princípios discutidos no Capítulo 4 para a toxicidade de fármacos; contudo há diferenças significativas. Na exposição ambiental deve-se considerar a exposição populacional a doses (concentrações) baixas dos toxicantes, mas por longos períodos de tempo. Assim, deve-se dar mais atenção a extremidade inicial da curva dose-resposta usando experimentos baseados na exposição crônica. Atenção

particular é dirigida ao potencial de indivíduos com maior suscetibilidade. Diferente dos fármacos, que são administrados para tratar uma doença específica e apresentam vantagens que superam os riscos, os toxicantes ambientais em geral só são prejudiciais.

Duas abordagens complementares são usadas para prever os efeitos tóxicos das exposições ambientais: epidemiologia e toxicologia. Os epidemiologistas monitoram os efeitos na saúde de humanos e usam estatística para associar esses efeitos com a exposição a um estresse ambiental, tal como um toxicante. Os toxicologistas realizam estudos laboratoriais para tentar entender os possíveis mecanismos tóxicos de uma substância para prever se ela é provavelmente tóxica aos humanos. Cada uma destas abordagens tem pontos fortes e fracos, e as informações de ambos devem ser integradas na avaliação do risco ambiental. A avaliação de risco é usada para desenvolver condutas, como as leis e regulamentações, para limitar a exposição ambiental aos toxicantes a um nível considerado seguro.

Enfoque epidemiológico na avaliação de risco

Os epidemiologistas usam múltiplas abordagens para avaliar o risco da exposição ambiental de humanos (Gordis, 2008). A desvantagem é a variabilidade entre pessoas na sua exposição e na genética o que resulta em efeitos que confundem. Os epidemiologistas não podem controlar o ambiente ou a genética da população sob estudo. Por exemplo, em geral os indivíduos são expostos simultaneamente a mais de um toxicante ambiental.

Devido à dificuldade de avaliar a exposição de humanos e o longo tempo necessário para observar clinicamente os efeitos na saúde, os epidemiologistas dependem de biomarcadores na avaliação do risco. Há três diferentes tipos de biomarcadores: de exposição, de toxicidade e de suscetibilidade. Os biomarcadores de exposição em geral são mensurações dos toxicantes ou de seus metabólitos no sangue, urina ou cabelos. As concentrações no sangue e na urina medem exposições recentes, enquanto os níveis nos cabelos medem a exposição de um período de meses. Um exemplo de uma exposição incomum de biomarcador é a mensuração de chumbo em ossos por raios X fluorescentes, o que estima o tempo de vida de exposição ao chumbo. Os biomarcadores de toxicidade são usados para medir os efeitos tóxicos em nível subclínico e incluem a mensuração de enzimas hepáticas no soro, alterações na quantidade e/ou conteúdo da urina e performance das funções neurológicas e cognitivas em exames especializados. Os biomarcadores de suscetibilidade são usados

para prever quais indivíduos são propensos a desenvolver toxicidade em resposta a uma dada substância. Os exemplos incluem polimorfismos nucleotídicos simples em genes de enzimas metabolizadoras envolvidas na ativação ou desintoxicação de um toxicante. Alguns biomarcadores fornecem informações quanto à exposição, toxicidade e suscetibilidade simultaneamente. Por exemplo, a mensuração na urina de adutos de N7-guanina de aflatoxina B₁ fornece evidências da exposição e dos efeitos tóxicos (neste caso, lesão no DNA). Estes tipos de biomarcadores são particularmente valiosos pois eles podem apoiar um mecanismo de toxicologia proposto.

Vários tipos de estudos epidemiológicos são usados para avaliar riscos, cada um deles com seu próprio grupo de pontos fortes e fraquezas. Os estudos ecológicos correlacionam resultados de frequências de exposição e saúde entre diferentes regiões geográficas. Estes estudos são baratos e podem detectar resultados raros, mas são passíveis da presença de variáveis que dificultam a interpretação, incluindo a migração populacional. Estudos transversais* examinam a prevalência das exposições e os resultados em um tempo limitado. Tais estudos são uma forma econômica para determinar a associação, mas não informam a relação temporal e não são eficazes para estabelecer causalidade. Eles também podem estar sujeitos a vieses, vias (vícios, no sentido estatístico), como considerar que um resultado na saúde permite a alguém eliminar sua exposição. Estudos de casos-controle** iniciam com um grupo de indivíduos afetados por uma doença, confrontado com outro grupo, de indivíduos não afetados, à procura de variáveis de confusão. Com frequência são usados questionários para avaliar exposições passadas. Este método é relativamente barato e bom para examinar resultados raros porque o objetivo é conhecido. Contudo, os estudos de casos-controle dependem da avaliação de exposições passadas que, com frequência, não são confiáveis e podem gerar enganos. Estudos de coorte prospectivos medem exposições em grande grupo de pessoas e acompanham este grupo por longo período mensurando os resultados na saúde. Estes estudos não estão suscetíveis às variáveis de confusão e vícios (no sentido estatístico) e são bons para estabelecer causalidade. Entretanto eles são extremamente dispendiosos, particularmente quando mensurando resultados muito raros, porque é necessária uma amostra populacional muito grande, suficiente para observar a doença e obter significado estatístico. Um dos modelos de estudos em humanos, usado no desenvolvimento de fármacos, é o ensaio clínico randomizado (discutido no Capítulo 1). Estes estudos não podem ser usados para medir diretamente os efeitos de toxicantes ambientais (por óbvias razões éticas), mas podem ser usados para examinar a eficácia de uma estratégia de intervenção para reduzir a exposição e, assim, a doença.

Enfoque toxicológico na avaliação de risco

Os toxicologistas usam modelos, incluindo animais de laboratório para examinar a toxicidade de substâncias químicas e prever seus efeitos em humanos (Faustman e Omenn, 2008). O significado destes modelos para a saúde humana não está definitivamente estabelecido. Os toxicologistas também testam substâncias químicas na porção terminal alta da curva dose-resposta com objetivo de ter ocorrências suficientes de um resultado e obter significado estatístico. Como resultado, sempre há incertezas sobre os efeitos de doses

* N. de R.T. Estudos transversais (*cross-sectional studies*) — em estatística, são os “estudos transversais”, nos quais os vários “sujeitos” são observados no mesmo momento.

** N. de R.T. Caso-controle é definido como uma forma de pesquisa observacional, longitudinal, em geral retrospectiva e analítica, em que se comparam dois grupos expostos a um determinado fator, o primeiro em indivíduos com determinada doença e o segundo em indivíduos sem aquela doença.

muito baixas destas substâncias. Para determinar a aplicabilidade dos modelos de estudo, os toxicologistas estudam os mecanismos envolvidos nos efeitos tóxicos com objetivo de prever se os mesmos podem ocorrer em humanos.

Para avaliar os efeitos tóxicos de substâncias no ambiente, os toxicologistas realizam experimentos subcrônicos (3 meses de tratamento em roedores) e crônicos (2 anos em roedores) em pelo menos dois modelos animais diferentes. Os experimentos subcrônicos constituem modelo para exposição ocupacional enquanto os experimentos crônicos são usados para prever os efeitos de exposição por toda a vida a substâncias presentes nos alimentos ou no ambiente. As doses para estes estudos se fundamentam em estudos preliminares mais curtos, com objetivo de ter uma concentração que não tem efeito significativo, uma concentração que resulta em toxicidade significativa estatisticamente situada na extremidade inicial da curva dose-resposta e uma ou mais concentrações que apresentam níveis de toxicidade moderada a alta. Uma curva dose-resposta teórica para um estudo em animais é mostrada na Figura 67-1. O estudo em animais fornece dois números que estimam o risco de uma substância. O *nível de efeito adverso não observado* (NOAEL, do inglês *no observed adverse effect level*) é a maior dose usada que não resulta em aumento significativo estatisticamente nos resultados negativos para a saúde. O *nível mínimo de efeito adverso observado* (LOAEL, do inglês *lowest observed adverse effect level*) é a menor dose que resulta em um aumento significativo da toxicidade. A NOAEL é dividida por 10 para cada fonte de incerteza, para determinar a dose de referência (DRf), que é usada comumente como ponto de partida para determinar as regulamentações da exposição humana às substâncias químicas. Os modificadores usados para determinar a DRf são baseados na incertezas entre a exposição experimental e a humana. Os modificadores mais comumente

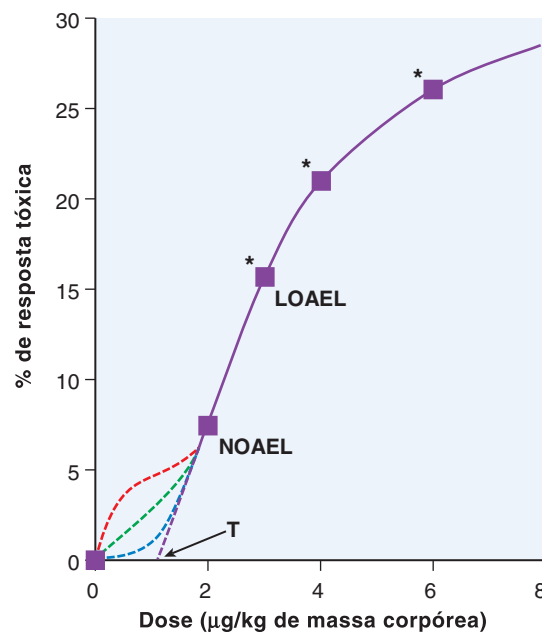


Figura 67-1 LOAEL e NOAEL. Curva dose-resposta teórica de um estudo em animais demonstrando o *nível de efeito adverso não observado* (NOAEL) e o *nível mínimo de efeito adverso observado* (LOAEL). Abaixo do nível NOAEL há considerável incerteza do formato da curva de respostas. Ela pode continuar linear até alcançar a dose limiar (T) onde não deve existir efeito prejudicial do toxicante ou ela pode ter inúmeros pontos diferentes de possíveis inflexões. Cada uma destas curvas tem impactos muito distintos na população humana. *Estatisticamente significativo.

usados incluem a variabilidade interespecie (humana — animal) e a variabilidade individual (humana — humana), em cujo caso a DRf = NOAEL/100. Outros modificadores podem ser usados para responder por incertezas experimentais específicas. Quando a NOAEL não está disponível, a LOAEL pode ser usada e, neste caso, outro fator 10 de incerteza é usado. O uso de fatores de 10 no denominador para determinação da DRf é a aplicação do “princípio de precaução” que tenta limitar a exposição humana assumindo o pior cenário para cada variável desconhecida (Faustman e Omenn, 2008).

A principal preocupação nos estudos com animais é que eles não detectam efeitos em concentrações baixas. Tipicamente eles são planejados para obter significado estatístico com aumento de 10% em um resultado. Como consequência há considerável incerteza sobre o que ocorre abaixo daquele nível, como demonstrado na Figura 67-1. Os toxicologistas com frequência aceitam que existe uma dose limiar (T), abaixo da qual não há toxicidade. Esta condição é verdadeira quando há mecanismos celulares que previnem a toxicidade em concentrações abaixo de certo nível, mas que podem ser ultrapassados. Limiares em geral são observados quando o efeito tóxico de uma substância tem como resultado a morte celular. Vários carcinógenos e outras substâncias com alvos moleculares específicos (p. ex., chumbo) não exibem limiar. Idealisticamente os estudos mecanísticos devem ser feitos para prever a curva dose-resposta mais provável para uma dada substância.

Os toxicologistas realizam vários estudos mecanísticos para entender como a substância pode causar toxicidade. Modelagem computadorizada usando estruturas tridimensionais dos compostos para determinar relações estrutura-atividade quantitativas (REAQ) é feita comumente em substâncias ambientais e em fármacos. A abordagem por REAQs pode determinar que substâncias provavelmente exibem toxicidade ou se ligam a alvos moleculares específicos. Experimentos em células procariotas e eucariotas são usados para determinar se um composto lesa o DNA ou causa citotoxicidade. Lesões no DNA e a mutagenese resultante são determinados pelo teste de Ames. O teste de Ames usa cepas de *Salmonella typhimurium* com mutações específicas no gene necessário para sintetizar histidina. Estas cepas são tratadas com substâncias na presença ou ausência de um sistema ativador metabólico, em geral a fração sobrenadante de homogenato de fígado de rato. Se o composto é mutagênico no teste de Ames, ele reverte a mutação do óperon de histidina e permite que a bactéria forme colônias nas placas com falta de histidina. Microarranjos de genes avaliam a expressão de genes em células ou tecidos de animais tratados com um toxicante e constituem uma ferramenta muito útil para identificar os alvos e vias moleculares alteradas pela exposição à substância tóxica. A suscetibilidade de camundongos nocaute (com genes desligados), a um toxicante pode ajudar a determinar se o gene desligado está envolvido na ativação metabólica e desintoxicação de uma dada substância.

Avaliação de risco integrado e administração de risco

Órgãos reguladores em níveis local, estadual, nacional e internacional estão envolvidos em limitar os efeitos adversos de substâncias. Nos EUA estão envolvidas várias agências dependendo da fonte de exposição. O FDA regula a segurança de fármacos, o suprimento de alimentos, cosméticos e, agora, os produtos de tabaco. A *Occupational Safety and Health Administration (OSHA)* regula as exposições nos locais de trabalho. A *U.S. Environmental Protection Agency (EPA)* regulamenta a exposição por outras fontes ambientais, particularmente do ar e água. Os regulamentadores usam dados epidemiológicos e toxicológicos para estimar riscos de uma exposição e chegam a um nível que consideram ser razoavelmente seguro. Se há informações toxicológicas insuficientes, nos EUA os órgãos reguladores podem indicar substâncias para estudos abrangentes (*comprehensive studies*) pelo *National Toxicology Program*. O estágio final de avaliação de

risco e a administração do risco não se fundamentam inteiramente em ciência; a política e economia auxiliam a determinar que regulamentações devem ser implementadas. Finalmente, são cotejados os benefícios sociais, econômicos e políticos previstos dos resultados de limitar a exposição humana a determinados toxicantes e os custos correspondentes.

Intervenções para exposição ambiental: farmacologia e prevenção

Há considerável interesse na abordagem farmacológica para prevenir doenças por exposições ambientais. Entretanto as intervenções farmacológicas nas exposições ambientais crônicas continuam sendo mais um objetivo do que uma realidade. Há inúmeros obstáculos no tratamento da exposição aos toxicantes ambientais. Como a exposição ocorre durante longo período, o tratamento precisa reverter a toxicidade pré-clínica existente ou oferecer proteção por longo período. Se o fármaco deve ser administrado cronicamente ou em ausência de doença, a extensão dos efeitos adversos e a toxicidade devem ser muito menores do que aquela do fármaco administrado agudamente para tratar a doença. Atualmente a conduta mais eficaz para prevenir doenças associadas à exposição crônica a substâncias é a prevenção primária e a nutrição. Fármacos podem ser úteis para estratégias contra a exposição crônica (p. ex., tratamento de substituição com nicotina para parar de fumar). Pesquisas em andamento examinam a abordagem farmacológica para prevenir o câncer em humanos expostos a carcinógenos químicos. Uma classe de tóxicos ambientais para os quais há fármacos disponíveis para prevenir a doença é a dos metais. Entretanto, em geral, estes fármacos, denominados de quelantes, são eficazes somente contra exposição aguda a altas doses e não tem efeito ou até pioram a toxicidade nas condições de exposição a baixas doses que são as mais comumente encontradas no ambiente.

CARCINÓGENOS E QUIMIOPREVENÇÃO

Carcinogênese

Vários compostos ambientais aumentam o risco de desenvolvimento de câncer; estas substâncias são denominadas de carcinógenos (Wogan e cols., 2004; Klaunig e Kamenulis, 2008). A *International Agency for Research on Cancer (IARC)* classifica os compostos em grupos com base na avaliação de risco usando dados humanos, animais e mecanismos. As substâncias do grupo 1 são denominadas carcinógenos humanos; o grupo 2 inclui as substâncias que provavelmente são carcinógenos em humanos; o grupo 2B substâncias que possivelmente são carcinógenos em humanos; grupo 3 substâncias das quais faltam informações que sugiram papel na carcinogênese e grupo 4 inclui aquelas cujos dados indicam improbabilidade de serem carcinogênicas. Alguns carcinógenos importantes do grupo 1 e suas fontes são apresentadas na Tabela 67-1.

Tabela 67-1

Exemplos de carcinogênicos importantes^a

CLASSE DO CARCINOGENICO	EXEMPLOS	FONTE	MECANISMO
<i>Genotóxico</i>			
Nitrosaminas	Derivados da nicotina, nitrosaminocetonas (NNK)	Produtos de tabaco	Ativação metabólica formando de DNA
Hidrocarbonetos policíclicos aromáticos	Benzo[a]pireno	Combustíveis fósseis, fumaça de tabaco, alimentos grelhados (<i>charbroiled* food</i>)	Ativação metabólica formando de DNA ou ERO
Aminas aromáticas	2-Aminonaftaleno	Corantes	Ativação metabólica formando de DNA
Toxinas de fungos	Aflatoxina B ₁	Milho, amendoim e outros alimentos	Ativação metabólica formando de DNA
<i>Não genotóxicos</i>			
Tóxicantes hepáticos	Etanol	Bebidas, ambiente	Toxicidade e proliferação compensatórias; depleção de GSH
Ésteres do forbol**	Acetato de tetradecanoil forbol	Horticultura, produção de borracha e gasolina	Ativação de isoformas de FKC
Estrogênios	Dietilestilbestrol	Fármacos e ambiente	Ativação da sinalização estrogênio-receptor
Metais	Arsênico	Ambiente, trabalho	Inibição dos reparos de DNA, ativação das vias de transdução de sinal
Irritantes	Asbestos	Ambiente, trabalho	Estimulação de inflamação; formação de ERO
Dioxinas	TCDD	Queima do lixo, herbicidas, branqueamento da polpa de papel	Ativação do receptor aril-carboidrato

^aOs compostos desta Tabela estão classificados como carcinógenos do grupo 1 pela IARC, com exceção dos ésteres de forbol, que não foram examinados. TCDD, 2,3,7,8 tetraclorodibenzo-*p*-dioxina; ERO, espécie reativa de oxigênio; GSH, glutatona; FKC, fosfocinase C.
*N. de R.T. *Charbroiles* é um tipo de grelha.
**N. de R.T. O forbol é um composto orgânico encontrado em algumas plantas. Alguns deles promovem tumores.

A transformação de uma célula normal em maligna é um processo de múltiplos estágios e as substâncias exógenas podem atuar em um ou mais destes estágios (Figura 67-2). O modelo clássico de carcinogênese química é a iniciação do tumor seguido da sua promoção. Neste modelo, uma causa iniciadora de tumor provoca a mutação do gene que aumenta a capacidade das células se proliferarem e evita a apoptose. O promotor do tumor não modifica diretamente o gene, mas altera vias sinalizadas e/ou o meio extracelular para causar a proliferação das células iniciadas, a invasão dos tecidos adjacentes e o aumento da vascularização. Embora este modelo seja uma supersimplificação de vários processos de carcinogênese, ele demonstra o tipo de mudanças que devem ocorrer para mudar uma célula normal e tumorigênica.

Os carcinógenos químicos causam câncer por meio de mecanismos genotóxicos e não genotóxicos (Figura 67-2). Os carcinógenos genotóxicos induzem a formação de tumor por meio de lesão no DNA. Tipicamente um carcinógeno genotóxico sofre metabolismo em tecidos alvo resultando em um intermediário reativo. Este intermediário pode lesar diretamente o DNA por reação

covalente formando um aducto de DNA. Alternativamente ele pode lesar indiretamente o DNA pela formação de espécies reativas de oxigênio (ERO) que podem oxidar o DNA ou formar produtos de lipídeo peroxidação que reagem com o DNA (Mena e cols., 2009).

O benzo[a]pireno, um carcinógeno presente na fumaça do tabaco, é um exemplo de carcinógeno genotóxico que forma adutos diretos de DNA e ERO. O benzo[a]pireno é oxidado pelas CYPs a 7,8-diidrodiol que representa um carcinógeno proxímato (um metabólito mais carcinogênico). Este metabólito pode sofrer uma segunda oxidação pelas CYPs formando o diolepóxido, que facilmente reage com DNA ou pode ser oxidado pela aldoceto redutase e formar catecol, que resulta em ERO por ciclo redox (Conney, 1982; Penning, 2009).

Se o DNA lesado por um carcinógeno genotóxico não for reparado antes de sua replicação, resulta uma mutação. Se esta mutação ocorre em um gene chave de supressão de tumor ou proto-oncogene, ele propicia a vantagem da proliferação ou sobrevivência. Alternativamente, se a mutação acontece em um gene de reparação do DNA, a mutação aumenta a probabilidade de ocorrerem outras mutações. Mutações em genes chave e no meio apropriado fazem a célula proliferar mais rapidamente do que as células adjacentes normais e, possivelmente, se desenvolvem em câncer maligno. Carcinogênicos genotóxicos são iniciadores tumorais.

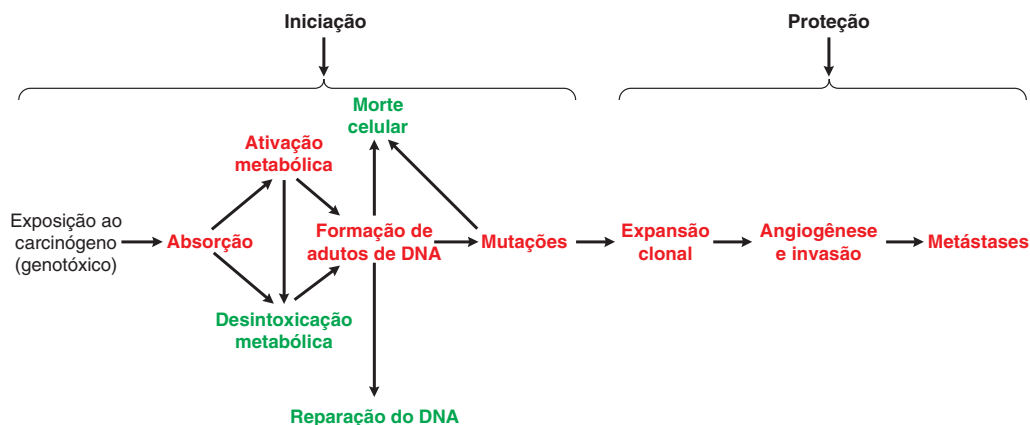


Figura 67-2 Carcinogênese: início e promoção. Há várias etapas que ocorrem entre a exposição a um carcinógeno genotóxico e o desenvolvimento do câncer. Os processos em vermelho levam ao desenvolvimento do câncer enquanto os em verde diminuem o risco. Os carcinógenos não genotóxicos atuam potencializando as etapas que levam ao câncer e/ou inibem os processos de proteção. Os fármacos quimioprotetores atuam inibindo as etapas que levam ao câncer ou potencializam os processos protetores.

Carcinógenos não genotóxicos aumentam a incidência de câncer sem lesar o DNA. Há inúmeros mecanismos não genotóxicos possíveis a maioria dos quais são classificados como promotores tumorais. Vários carcinógenos não genotóxicos se ligam a receptores que estimulam a proliferação ou outros efeitos que promovem os tumores como a invasão tecidual ou angiogênese. Por exemplo, os ésteres de forbol mimetizam o diacilglicerol e ativam isoformas de fosfocinase C (FKC). Esta, por sua vez, estimula a via MAP cinase levando a proliferação, invasividade e angiogênese (Capítulo 3). Na maioria das células normais, a ativação prolongada desta via estimula a apoptose, mas as células com mecanismos apoptóticos defeituosos devido a mutações precedentes são resistentes a este efeito. Os carcinógenos estrogênicos ativam o receptor de estrogênio α (RE α) e estimulam a proliferação e invasividade das células responsivas a estrogênios. A inflamação crônica é outro mecanismo de carcinogênese não genotóxica. Como os ésteres forbol, as citocinas inflamatórias estimulam a sinalização por FKC levando a proliferação, invasividade e angiogênese. Os irritantes como os asbestos são exemplos de carcinógenos que atuam por meio de inflamações. A exposição crônica a substâncias hepatotóxicas (ou doença hepática crônica) também causam carcinogênese não genotóxica estimulando a proliferação compensatória para reparar a lesão hepática. Esta lesão e o processo de reparação aumentam a probabilidade da lesão no DNA se tornar uma mutação, de causar inflamação crônica e selecionar as células que proliferam mais rapidamente ou que são menos suscetíveis a apoptose.

A iniciação tumoral também pode ocorrer por meio de mecanismos não genotóxicos. Por exemplo, alguns metais pesados não reagem diretamente com o DNA, mas interferem com as proteínas envolvidas na síntese e reparo de DNA aumentando a probabilidade de acontecer um erro durante a replicação. Carcinógenos não genotóxicos também podem causar mudanças herdáveis na expressão

gênica modificando o estado de metilação das citosinas em ilhas de promotores gênicos 5'-CpG-3, atuando assim como iniciadores tumorais. A metilação pode silenciar os genes supressores de tumores enquanto a desmetilação dos proto-oncogenes pode aumentar sua expressão.

Quimioprevenção

Os fármacos que interferem com o processo carcinogênico prevenindo o câncer antes que seja diagnosticado são denominados de fármacos quimiopreventivos (Szabo, 2006; William e cols., 2009). O conceito de quimioproteção foi liderado durante os anos 1960 por Wattenberg e outros, que observaram que constituintes da dieta, como a *t*-butilidroquinona podem prevenir o câncer em roedores (Wattenberg, 1966). As estratégias de quimioproteção com frequência são baseadas em estudos epidemiológicos sobre nutrição, onde há vários e claros exemplos de efeitos protetores de alimentos e bebidas com base em plantas na incidência de vários tipos de câncer (Fahey e Kensler, 2007). Isolando o composto ativo das plantas protetoras, os pesquisadores esperam entender seu mecanismo protetor e desenvolver fármacos para prevenir o câncer. A quimioproteção é um campo emergente; inúmeros compostos para a prevenção do câncer estão sob ensaio clínico (Tabela 67-2). Atualmente não existe nenhum fármaco aprovado para a quimioprevenção da carcinogênese ambiental, mas há fármacos aprovados para prevenir a carcinogênese devida a estrogênio endógeno (tamoxifeno e raloxifeno) e vírus (vacinas contra hepatite B e papiloma vírus humano).

Os fármacos quimioprotetores interferem com o processo de iniciação e promoção (Figura 67-2). Um mecanismo de anti-iniciação é a prevenção da ativação do carcinógeno. Isotiocianatos e compostos similares inibem as CYPs envolvidas na ativação de vários carcinógenos e também super-regulam (*upregulate*) os genes controlados pelo elemento de resposta antioxidante

Tabela 67-2

Agentes quimiopreventivos em estudo em humanos

CLASSE DE QUIMIOPREVENTIVO	COMPOSTO EXEMPLO	FONTE NATURAL OU TIPO DE FÁRMACO	TIPO(S) DE CÂNCER	MECANISMO	SITUAÇÃO ATUAL
Isotiocianatos	Fenetil-isotiocianato	Vegetais crucíferos	Fígado, pulmão, mama etc.	↓ CYP, ↑ GSH, ↑ NQO1, ↑ apoptose	Ensaio clínico de fase 2
Fármacos sintéticos que modificam o metabolismo	Oltipraz	Fármacos anti-esquistossomose	Fígado, pulmão	↓ CYP, ↑ GSH, ↑ NQO1	Efeitos benéficos nos biomarcadores no ensaio clínico de fase 2
Flavonoides e outros polifenóis	Catequina	Chá verde, vinho tinto, bagas etc.	Pulmão, cervical etc.	↓ ERO, ↓ CYP, ↑ GSH, ↑ NQO1	Ensaio clínico de fase 2
Outros compostos vegetais	Curcumina	Açafrão da Índia (<i>curry</i>)	Colorretal, pancreático etc.	↓ ERO, ↓ CYP, ↑ GSH, ↑ NQO1	Ensaio clínico de fase 2
Outros compostos vegetais	Clorofilina	Todas as plantas	Fígado	Reação com intermediários ativos, ↓ ERO, ↓ CYP	Efeitos benéficos nos biomarcadores no ensaio clínico de fase 2
Outros antioxidantes	α-Tocoferol (vitamina E)	Alimentos	Próstata	Antioxidante, anti-inflamatório	Ensaio clínico de fase 3
Tratamento anti-hormonal	Tamoxifeno	Auxiliar contra o câncer de mama	Mama	Inibe REα na mama	Aprovado pelo FDA para quimioprevenção
AINEs (ver o Capítulo 34)	Ácido acetilsalicílico	Fármacos anti-inflamatórios	Colorretal etc.	Inibe a formação de PG	Ensaio clínico de fase 3
Inibidores seletivos de COX-2 (ver Capítulo 34)	Celecoxibe	Fármacos anti-inflamatórios	Colorretal etc.	Inibe a formação de PG	Ensaio clínico de fase 3 e observou-se ↓ câncer, mas efeitos adversos inaceitáveis para prevenção

CYP, citocromo P450; GSH, glutatona; NQO1, quinona redutase; ERO, espécie reativa de oxigênio; REα, receptor de estrogênio α; FDA, *U.S. Food and Drug Administration*; AINEs, anti-inflamatórios não esteroides; COX-2, ciclo-oxigenase-2; PG, prostaglandina.

(ERA); o grupo responsivo ERA inclui a cadeia leve da 3-glutamylcisteína sintase (o gene responsável pela etapa determinante da velocidade na síntese de GSH) e quinona redutase (NQO1). O aumento da expressão dos genes regulados por ERA prevê aumento da desintoxicação dos carcinógenos próximos. O isotiocianato também estimula a apoptose de células deficientes p53 por meio da formação de adutos de DNA citotóxicos. Compostos que atuam como antioxidantes podem dar proteção porque vários carcinógenos atuam por meio de geração de ERO. Alguns compostos previnem simultaneamente a ativação de carcinógenos e atuam como antioxidantes. Por exemplo, os flavonoides e outros polifenóis encontrados em ampla variedade de plantas são potentes antioxidantes que inibem as CYPs e induzem a expressão de genes regulados por ERA. A clorofila e outros compostos podem proteger contra carcinógenos ligando-se ou reagindo

com carcinógenos ou seus metabólitos e evitando que alcancem o seu alvo molecular.

A inflamação é alvo potencial para a quimioproteção interferindo com a promoção. O inibidor de COX-2 celecoxibe (descrito no Capítulo 34) foi testado em estudos de fase 3 que demonstraram eficácia na redução do risco de câncer colorretal. Entretanto este benefício foi obscurecido por um aumento do risco de morte devido a eventos cardiovasculares, forçando o encerramento precoce da triagem (William e cols., 2009). Estudos que examinam o tratamento de longo prazo com ácido acetilsalicílico por benefícios cardiovasculares observaram que ele também reduz a incidência de adenomas colorretais. Um ensaio clínico de fase 3 está em andamento para examinar este efeito. Compostos naturais, como o α-tocoferol, também exercem quimioproteção reduzindo a inflamação.

Uma abordagem de sucesso na quimioproteção é a modificação da sinalização do receptor nuclear. Dados preliminares promissores sugerem que os retinoides podem ser benéficos na prevenção de câncer pulmonar e outros. Os retinoides diminuem a incidência de câncer de cabeça e pescoço o que representa um dos primeiros usos de quimioproteção bem sucedida em humanos (William e cols., 2009; Evans e Kaye, 1999). Os retinoides também são eficazes no tratamento da leucemia promielocítica aguda (ver Seção VII). Entretanto, em grandes ensaios clínicos, os retinoides de fato aumentaram a incidência de câncer pulmonar, particularmente entre mulheres e apresentaram outras toxicidades inaceitáveis (Omenn e cols., 1996).

Os moduladores seletivos de RE tamoxifeno e raloxifeno reduziram a incidência de câncer de mama em mulheres de alto risco em ensaios clínicos de fase 3 e são aprovados para a quimioproteção nestas pacientes (Vogel e cols., 2006). O sucesso dos moduladores de receptor de estrogênio seletivos na quimioproteção constitui a prova do princípio de que o desenvolvimento de compostos baseados em previsões mecanísticas pode levar a fármacos eficazes na prevenção do câncer.

Aflatoxina B₁. Fármacos promissores estão sendo desenvolvidos para a quimioproteção de hepatocarcinogênese mediada pela aflatoxina B₁. As aflatoxinas são produzidas por *Aspergillus flavus*, um fungo que é contaminante comum de alimentos, especialmente milho, amendoim, sementes de algodão e nozes. O *A. flavus* é abundante em regiões quentes e úmidas e como resultado, o carcinoma hepatocelular é um problema grave em regiões tropicais e subtropicais da América Latina, África e Sudeste Asiático. A exposição de humanos a aflatoxina nos EUA é muito rara e não parece ter impacto significativo na saúde (IARC, 2002).

Absorção, distribuição, biotransformação e excreção. A aflatoxina B₁ é facilmente absorvida do trato GI e distribuída inicialmente

pelo fígado, onde sofre extensa biotransformação de primeira passagem (Guengerich e cols., 1996). A aflatoxina B₁ é biotransformada pelas CYPs, incluindo a 1A2 e 3A4, resultando em um 8,9-epóxido ou produtos hidroxilados na posição 9 (aflatoxina M₁) ou posição 3 (aflatoxina Q₁; Figura 67-3). Os produtos de hidroxilação são menos suscetíveis a epoxidação e por isso são produtos de detoxificação. O 8,9-epóxido é altamente reativo com DNA e é o intermediário reativo responsável pela carcinogenicidade da aflatoxina. O 8,9-epóxido tem vida curta e sofre detoxificação por hidrólise não enzimática ou conjugação com GSH. A aflatoxina M₁ entra na circulação e é excretada na urina e no leite. Os metabólitos hidroxilados da aflatoxina também entram em várias vias metabólicas de fase 1 e fase 2 adicionais antes da excreção na urina ou na bile.

Toxicidade. A aflatoxina B₁ primariamente atua no fígado, embora também seja tóxica para o trato GI e sistema hematológico. A exposição a altas doses resulta em necrose aguda do fígado, levando a icterícia e, em muitos casos, morte. A toxicidade aguda em humanos é relativamente rara e requer o consumo de miligramas de aflatoxina por dia durante várias semanas. Um surto no Quênia, em 2004, resultou em 317 casos e 125 mortes (Groopman e cols., 2008). Os humanos parecem relativamente resistentes a aflatoxicose aguda; os surtos em humanos em geral são precedidos de mortes de cães e outros animais domésticos. A exposição crônica a aflatoxinas resulta em cirrose do fígado e imunossupressão.

Carcinogenicidade. A preocupação primária com a exposição humana a aflatoxinas é o desenvolvimento de câncer de fígado. Com base no aumento da incidência de carcinoma hepatocelular em humanos expostos a aflatoxina e dados de reforço obtidos de animais, o IARC classificou a aflatoxina B₁ e várias outras aflatoxinas naturais como carcinógenos humanos (grupo I) (IARC, 2002). A exposição à aflatoxina e ao vírus da hepatite B atua

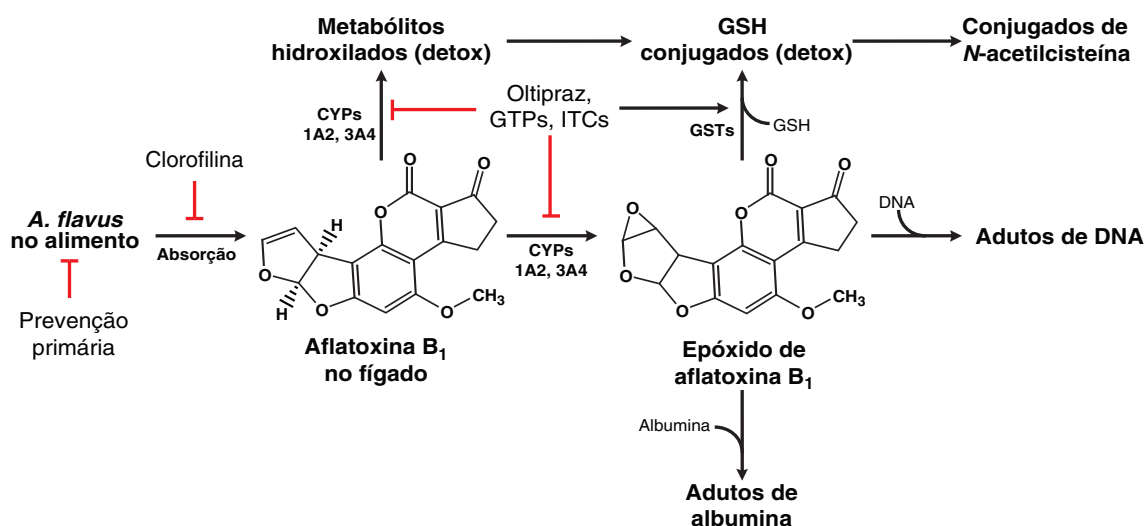


Figura 67-3 Metabolismo e ações da aflatoxina B₁. Após absorção a aflatoxina B₁ sofre ativação pela CYP em 8,9-epóxido, que pode ser detoxificado por glutathione-S-transferases (GSTs) ou por hidratação espontânea. Alternativamente, pode reagir com macromoléculas celulares como DNA e proteínas, levando a toxicidade e câncer. Oltipraz, polifenóis do chá verde (GTPs) e isotiocianatos (ITCs) diminuem a carcinogênese da aflatoxina inibindo as CYPs envolvidas na bioativação da aflatoxina e aumentando a síntese de cofator GSH para GSTs envolvidos na desintoxicação.

sinergicamente no carcinoma hepatocelular. Várias das regiões com níveis elevados de exposição à aflatoxina também apresentam altos níveis de infecção por hepatite B endêmica. Separados, aflatoxina ou hepatite B aumentam o risco de carcinoma hepatocelular em 3,4 ou 7,3 vezes respectivamente; indivíduos expostos a ambos têm risco 59 vezes maior de câncer comparado com os não expostos (Groopman e cols., 2005).

O mecanismo da carcinogênese por aflatoxina foi estudado extensamente (IARC, 2002). O 8,9-epóxido da aflatoxina B₁ reage facilmente com aminas nas macromoléculas biológicas. O 8,9 epóxido de aflatoxina B₁ forma adutos com desoxiguanosina e albumina que podem ser detectados no sangue ou urina de humanos e animais de laboratório expostos a aflatoxina, dando evidências para a atividade desta via *in vivo*. A aflatoxina primariamente forma adutos de DNA nos resíduos desoxiguanosina, reagindo na posição N1 ou N7. O aduto N7-guanosina faz par errado com adenina gerando transições G → T. A exposição humana a aflatoxina está associada a carcinomas hepatocelulares do gene supressor de tumor p53, resultando na substituição de arginina com cisteína. Esta mutação quase nunca é observada em regiões geográficas com exposição limitada a aflatoxina (Hussain e cols., 2007).

As interações entre aflatoxina e hepatite B que são responsáveis pelo aumento da incidência do carcinoma hepatocelular não estão bem compreendidas (Sylla e cols., 1999). A hepatite B influencia a biotransformação da aflatoxina B₁ sensibilizando as CYPs, inclusive 3A4, e diminuindo a atividade da glutathione S-transferase. Além disso, a proliferação hepatocelular para reparar as lesões feitas pela infecção por hepatite B aumenta a probabilidade dos adutos de DNA induzidos por aflatoxina causarem mutações. Os efeitos hepatotóxicos e promotores tumorais da hepatite B também podem criar ambiente mais favorável para a proliferação e invasão das células iniciadas.

Quimioprevenção do carcinoma hepatocelular induzido por aflatoxina. A óbvia relação entre a biotransformação da aflatoxina e sua carcinogenicidade torna-a um alvo atraente para estratégias de quimioproteção que modificam seu metabolismo (Groopman e cols., 2008; Kensler e cols., 2004). Inibindo a atividade da CYP ou aumentando a conjugação com glutathione diminui a concentração intracelular do 8,9-epóxido e assim previne a formação de adutos de DNA. Um fármaco que foi testado para modificar a biotransformação da aflatoxina é o oltipraz. O oltipraz é um fármaco antiesquistossoma que potencialmente inibe as CYPs e induz genes regulados pela ERA. Na fase 2 do ensaio clínico, a dose de 125 mg/dia de oltipraz aumentou a excreção de aflatoxina *N*-acetilcisteína, indicando aumento da conjugação do epóxido com glutathione. Na dose de 500 mg/kg o oltipraz reduziu os níveis de aflatoxina M₁ de modo consistente com inibição da atividade CYP.

Os polifenóis do chá verde também têm sido usados para modificar a biotransformação da aflatoxina em populações humanas expostas. Indivíduos que recebem dose diária de 500 ou 1.000 mg (equivalente a 1 ou 2 litros de chá verde) demonstram um pequeno declínio na formação de adutos de aflatoxina-albumina

e um grande aumento na excreção de aflatoxina *N*-acetilcisteína, consistente com o efeito protetor. Uma terceira forma de modificar a biotransformação da aflatoxina é com o uso de chá de flores de brócolis contendo altos níveis de isotiocianato *R*-sulfurafano. Devido a variações interindividuais na absorção de *R*-sulfurafano, o protocolo não alterou significativamente os biomarcadores de aflatoxina. Contudo, houve significativa correlação inversa entre a excreção de metabólitos do sulfurafano na urina e os níveis de adutos de aflatoxina-N7-guanina.

Outra forma usada na quimioproteção da hepatocarcinogênese da aflatoxina é o uso de “moléculas interceptoras”. A clorofilina, uma mistura de venda livre de sais hidrossolúveis de clorofila, se liga fortemente a aflatoxina no TGI, formando um complexo que não é absorvido. *In vitro* a clorofilina inibe a atividade da CYP e atua como antioxidante. Doses orais são pouco absorvidas *in vivo* de modo que o fármaco permanece em grande parte no TGI. Na fase 2 do ensaio, a administração de 100 mg de clorofilina em cada refeição diminuiu os níveis de adutos de aflatoxina-N7-guanina na urina em > 50% (Egner e cols., 2001).

A quimioproteção do carcinoma hepatocelular na população exposta a aflatoxina também pode ser alcançada limitando as infecções com hepatite B. Devido à forte interação entre hepatite B e aflatoxina na carcinogênese, a vacina contra hepatite B reduz a sensibilidade das pessoas para a indução de câncer por aflatoxina. A prevenção primária da exposição à aflatoxina por meio da seleção manual ou fluorescente de CROPS para remover os contaminados com fungos também pode reduzir a exposição humana. Uma forma mais econômica de prevenção primária é melhorar as condições de armazenamento dos alimentos limitando a difusão e contaminação por *A. flavus* que requer ambiente quente e úmido.

METAIS

Os metais são uma classe importante de toxicantes ambientais; eles são contaminantes ambientais onipresentes de fontes naturais e antropogênicas. Vários metais tóxicos têm papéis importantes em vários processos industriais e são ameaças ocupacionais à saúde e poluentes comuns. As três principais substâncias de preocupação devido às suas toxicidades e probabilidade de exposição humana estão relacionadas no documento; *Comprehensive Environmental Response, Compensation, and Liability Act* (CERCLA também conhecido como *Superfund*) e são arsênico, chumbo e mercúrio. Os efeitos tóxicos destes três metais tiveram papel central no desenvolvimento do campo da toxicologia. Entretanto, os efeitos tóxicos de exposições crônicas de doses baixas aos metais só foram considerados recentemente.

Vários dos metais tóxicos no ambiente também são carcinogênicos (Tabela 67-3). Além dos metais ambientais tóxicos, vários metais essenciais também são tóxicos sob condições de dose excessiva. O cobre e especialmente o ferro estão associados a toxicidades, primariamente atingindo o fígado por meio da geração de espécies ativas de oxigênio. A toxicidade do cobre e do ferro em geral resulta de doenças genéticas que interferem com a regulação da absorção ou excreção do metal (p. ex., doença de Wilson, para o cobre, hemocromatose

para o ferro) ou resulta de dosagem excessiva aguda, particularmente com medicamentos ou multivitaminas contendo ferro. Para uma revisão mais completa dos metais tóxicos, incluindo os metais essenciais, ver Liu e cols., (2008).

Na Tabela 67-3 não aparece o metal ouro o qual tem seus próprios usos e toxicidade. Entre os metais pesados, talvez só o ouro seja viciados (*addictive*); ele tem sido usado por séculos para alívio da coceira nas palmas das mãos e muitos não conseguem o suficiente de sua influência*.

Chumbo

A exposição ao chumbo tem uma ampla faixa de consequências para a saúde humana. A exposição crônica, mesmo a muito baixas concentrações, tem efeitos prejudiciais graves que somente agora começam ser entendidos. Foi proposto que a exposição ao chumbo contribuiu para a queda do Império Romano e que ele tem um papel na violência dos dias correntes (Woolley, 1984; Needleman e cols., 1996).

Exposição. Nos EUA, tintas contendo chumbo para uso no interior e exterior das casas foram banidas em 1978, enquanto o uso do chumbo tetraetila na gasolina foram reduzidas e eventualmente

eliminado entre 1976 e 1996. As vantagens econômicas da redução de exposição ao chumbo devido a estas duas medidas são estimadas em centenas de bilhões de dólares por ano (Grosse e cols., 2002). Apesar destes banimentos, o uso no passado de carbonato de chumbo e óxido de chumbo em tintas e do chumbo tetraetila na gasolina permanece como origem primária de fontes de exposição ao chumbo. O chumbo não é degradável e permanece no ambiente empoeirado, no solo, e nas tintas das velhas casas. Crianças são expostas ao chumbo, com frequência, mastigando brinquedos de gosto adocicado e pintados com tintas que contêm chumbo e/ou comendo pó e solo no interior e ao redor de velhas casas. As reformas ou demolições dos velhos edifícios podem causar substancial exposição ao chumbo. O chumbo tetraetila foi usado como antidetonante na gasolina, o que resultou em níveis elevados de chumbo no ar poluído. A retirada do chumbo da gasolina reduziu a poluição do ar em mais de 90% entre 1982 e 2002. O chumbo foi comumente usado em encanamentos e pode estar lixiviado na água potável. Alimentos ácidos e bebidas dissolvem o chumbo quando armazenado em recipientes com chumbo na sua liga ou nas extremidades soldadas o que foi um problema significativo por metade do século XX e permanece um problema em países em desenvolvimento. A exposição ao chumbo também ocorre com outras fontes como brinquedos de chumbo, medicamentos populares orientais, cosméticos, projéteis retidos, pigmentos de tintas de artistas, cinzas e fumaça de madeiras pintadas, resíduos de joalheiros, fabricação de baterias domésticas e tipos de chumbo (ASTDR, 2007b; Levin e cols., 2008). Os níveis séricos de chumbo na população em geral têm caído desde a década de 1970. Entre 1976 e 2002, os níveis séricos em crianças com 1-5 anos caíram de 15 para 1,9 µg/dL. O *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) recomenda o acompanhamento de crianças aos 6 meses de idade e o uso agressivo de redutores de chumbo para aquelas que apresentam níveis acima de 10 µg/dL.

* N. de R.T. Há uma grande dose de humor neste texto e foi por isso que optamos pelo uso do termo coceira (e não prurido). Como todos sabem “coceira” na palma das mãos significa que se vai ganhar dinheiro. Também há um jogo de palavras (intraduzível) com as semelhanças entre *addictive* (viciados) e *additive* (aditivo, cumulativo).

Tabela 67-3

Metais tóxicos com exposição ambiental ou ocupacional frequente^a

METAL	PRIORIDADE CERCLA	FONTE COMUM DE EXPOSIÇÃO	SISTEMAS ORGÂNICOS MAIS SENSÍVEIS A TOXICIDADE	CLASSIFICAÇÃO DE CARCINOGENICIDADE (CONFORME IARC)
As	1	Água potável	CV, pele, múltiplos outros	Grupo 1, carcinogênico para humanos — fígado, bexiga e pulmões
Pb	2	Tintas, solo	SNC, sangue, CV, renal	Grupo 2A, provavelmente carcinogênico
Hg	3	Ar, alimentos	SNA, renal	Grupo 2B, possivelmente carcinogênico (MeHg ⁺); grupo 3, não classificável (Hg ⁰ , Hg ²⁺)
Cd	7	Ocupacional, alimentos, fumo	Renal, respiratório	Grupo 1, carcinogênico para humanos — pulmões
Cr ⁶⁺	18	Ocupacional	Respiratório	Grupo 1, carcinogênico para humanos — pulmões
Be	42	Ocupacional, água	Respiratório	Grupo 1, carcinogênico para humanos — pulmões
Co	49	Ocupacional, alimento, água	Respiratório, CV	Grupo 2B, possivelmente carcinogênico
Ni	53	Ocupacional	Respiratório, pele (alergia)	Grupo 1, carcinogênico (compostos de Ni solúveis); grupo 2B, possivelmente carcinogênico (Ni metálico) — pulmões

^aA *Agency for Toxic Substances and Disease Registry* (ATSDR) oferece monografias detalhadas e pequenos resumos de cada um destes compostos, disponíveis em <http://www.atsdr.cdc.gov>. A *International Agency for Research on Cancer* (IARC) também disponibiliza monografias em <http://monograph.iarc.fr>. (CERCLA, Comprehensive Environmental Response, Compensation, and Liability Act; SNC; sistema nervoso central; CV, cardiovascular.)

A exposição ocupacional ao chumbo também caiu acentuadamente devido às regulamentações protetoras. A exposição ocupacional em geral ocorre por inalação do chumbo presente em poeiras e fumaças contaminadas. Os trabalhadores em fundições de chumbo e nas fábricas e lojas de baterias estão sob grande risco de exposição porque geram fumaça e pó contendo óxido de chumbo no ambiente. Outros trabalhadores sob risco de exposição ao chumbo são os relacionados com corte e moldagem de aço, construção, indústria de plásticos e borrachas, gráficas, reparo de radiadores e qualquer indústria onde o chumbo é usado para soldar (ATSDR, 2007b).

Química e modo de ação. O chumbo existe em forma metálica e como cátion di e tetravalente. O chumbo divalente é a forma ambiental primária; compostos inorgânicos de chumbo tetravalente não são encontrados comumente. Complexos orgânicos de chumbo ocorrem primariamente com chumbo tetravalente e inclui o aditivo da gasolina, chumbo tetraetila.

A toxicidade por chumbo resulta da mimetização molecular de outros metais divalentes (Garza e cols., 2006). O chumbo toma o lugar do zinco ou do cálcio em várias proteínas importantes. Devido seu tamanho e afinidade elétrica, o chumbo altera a estrutura da proteína e pode ativar ou inibir imprópriamente a função proteica. Alvos moleculares específicos para o chumbo são discutidos adiante.

Absorção, distribuição e excreção. A exposição ao chumbo ocorre durante a ingestão ou inalação. A absorção GI do chumbo varia consideravelmente com a idade e a dieta. As crianças absorvem proporção muito maior do chumbo ingerido (~ 40% em média) que os adultos (menos de 20%). A absorção do chumbo ingerido aumenta dramaticamente com o jejum. As deficiências de cálcio e ferro na dieta aumentam a absorção de chumbo, sugerindo que o chumbo é absorvido por meio de transportadores de metais divalentes. A absorção do chumbo inalado, em geral, é muito mais eficiente (~ 90%), particularmente com as partículas menores. O chumbo tetraetila é facilmente absorvido através da pele, mas isso não é a via de exposição para o chumbo inorgânico.

Cerca de 99% do chumbo na corrente circulatória se liga à hemoglobina. O chumbo inicialmente se distribui aos tecidos moles, particularmente no epitélio tubular renal e no fígado. Com passar do tempo, o chumbo é redistribuído e depositado em ossos, dentes e cabelos. Cerca de 95% do estoque total de chumbo no organismo adulto é encontrado nos ossos. Ossos em crescimento acumulam maiores quantidades de chumbo e podem formar linhas de chumbo visíveis em radiografias. O chumbo ósseo é absorvido muito lentamente, exceto quando há carência de cálcio, como durante a gestação. Pequenas quantidades de chumbo se acumulam no cérebro, principalmente na substância cinzenta e nos gânglios basais. O chumbo facilmente atravessa a placenta.

O chumbo é excretado primariamente pela urina em humanos, embora também haja alguma excreção biliar. A concentração de chumbo na urina é diretamente proporcional a sua concentração no plasma, mas como sua maior parte está nos eritrócitos, só uma pequena fração total é removida por filtração. O chumbo é excretado no leite, glândulas de suor e depositado nos cabelos e unhas. A meia-vida do chumbo no soro é de 1-2 meses com estado de equilíbrio alcançado em 6 meses. O chumbo acumula nos ossos, onde sua meia-vida é estimada em 20-30 anos.

Efeitos na saúde. Embora os efeitos de doses altas de chumbo sejam conhecidos a mais de 2.000 anos, a toxicidade insidiosa da intoxicação crônica de doses baixas (chumbo no sangue aquém dos 20 µg/dL) só foi

descoberta recentemente. Embora o chumbo seja um toxicante inespecífico, os sistemas mais sensíveis são o nervoso, hematológico, cardiovascular e renal (Figura 67-4). Descobrimos os efeitos da exposição a baixas concentrações de chumbo na saúde, os efeitos nas funções neurocomportamentais e na pressão arterial têm sido objeto de extensas pesquisas.

Efeitos neurotóxicos. A maior preocupação com a exposição a baixas concentrações de chumbo é o atraso cognitivo e as alterações comportamentais em crianças (ATSDR, 2007b; Bellinger e Bellinger, 2006). O desenvolvimento do sistema nervoso é muito sensível aos efeitos tóxicos do chumbo.

O chumbo interfere com a formação das sinapses, a migração neuronal e as interações entre neurônios e células gliais. Juntas, estas alterações no desenvolvimento cerebral resultam em diminuição do QI, baixo desempenho em avaliações e problemas comportamentais como distração, impulsividade, baixa capacidade de concentração e incapacidade de seguir mesmo uma sequência simples de instruções. Estudos recentes mostraram déficits neurocomportamentais mesmo com exposições ao chumbo abaixo do nível de ação CDC de 10 µg/dL. Não há evidência de limiar; associações com efeitos neurocomportamentais são evidentes nos menores

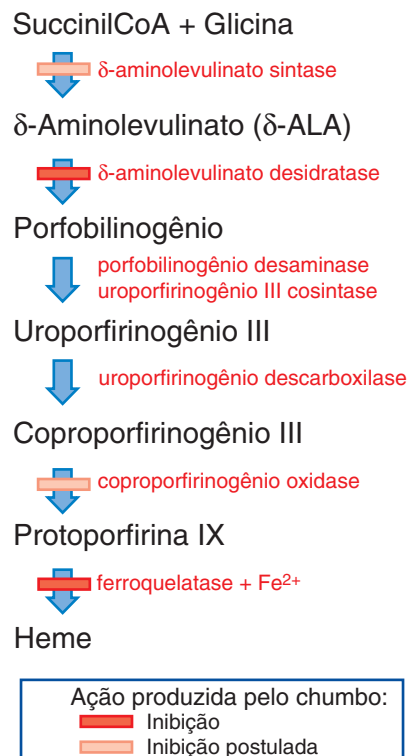


Figura 67-4 Biossíntese do heme e ações do chumbo. O chumbo interfere com a biossíntese do heme em várias etapas enzimáticas. Etapas que são definitivamente inibidas pelo chumbo são indicadas pelos blocos vermelhos. Etapas nas quais se pensa que atua, mas as evidências são inconclusivas são indicadas pelos blocos rosa.

níveis sanguíneos mensurais (Lanphear e cols., 2005). Devido às diferenças nas áreas de amadurecimento cerebral, as alterações neurocomportamentais variam entre crianças dependendo do momento da exposição ao chumbo. Crianças com níveis muito altos (acima de 70 µg/dL) estão sob risco de encefalopatia. Os sintomas de encefalopatia induzida por chumbo incluem letargia, êmese, irritabilidade, anorexia e vertigens o que evolui para ataxia, delírio e eventualmente coma e morte. As taxas de mortalidade para a encefalopatia induzida por chumbo são ~ 25%, e a maioria dos sobreviventes desenvolve sequelas a longo prazo como convulsões ou graves déficits cognitivos.

Os adultos desenvolvem encefalopatia pela exposição ao chumbo, entretanto eles são menos sensíveis que as crianças. A encefalopatia em adultos requer níveis séricos de chumbo acima de 100 µg/dL. Os sintomas são similares aos observados em crianças. Trabalhadores expostos cronicamente podem desenvolver déficits neuromusculares, denominado de paralisia por chumbo. Os sintomas da paralisia incluindo queda do pulso e do pé eram em épocas passadas comumente associados a pintores e outros trabalhadores expostos ao chumbo, mas são muito raros atualmente. O chumbo induz degeneração dos neurônios motores, em geral sem afetar os neurônios sensoriais. Os estudos em adultos mais velhos mostram associação entre a exposição ao chumbo e diminuição do desempenho em testes de função cognitiva, sugerindo que o chumbo acelera a neurodegeneração devida a idade (ATSDR, 2007b).

Os efeitos do chumbo no neurodesenvolvimento resultam primariamente da inibição dos transportadores e canais de cálcio e alteração das proteínas que respondem ao cálcio, incluindo a FCC e calmodulina (Garza e cols., 2006; Bellinger e Bellinger, 2006). Estas ações limitam a ativação normal dos neurônios causado pela liberação de cálcio e causam produção imprópria e/ou liberação de neurotransmissores. O chumbo afeta principalmente todas as vias de neurotransmissão, com as vias dopaminérgica, colinérgica e glutamatérgica recebendo a maior atenção. A liberação de neurotransmissor e a sinalização por LCC determinam quais sinapses são mantidas e quais são perdidas durante o desenvolvimento. Em concentração elevadas, o chumbo causa ruptura de membranas incluindo a barreira hematoencefálica, aumentando sua permeabilidade a íons. Provavelmente este efeito é responsável pela encefalopatia.

Efeitos cardiovasculares e renais. A exposição a baixas concentrações de chumbo aumenta a pressão arterial. A correlação entre exposição ao chumbo e a pressão arterial se estende até a concentração de menos de 20 µg/dL. Embora a alteração na pressão arterial seja pequena, ~ 1 mmHg para cada duplicação da concentração de chumbo no sangue, o efeito significativo persiste em vários estudos e há evidências de casualidade (Navas-Acien e cols., 2007). Pressão arterial elevada é um efeito duradouro da exposição ao chumbo. Adultos que foram expostos ao chumbo durante a infância e adolescência têm pressão arterial elevada mesmo na ausência de exposição recente; assim, a pressão arterial correlaciona-se melhor com os níveis de chumbo nos ossos do que no sangue (ATSDR, 2007b). A exposição ao chumbo

também está associada a aumento do risco de morte devido a doenças cardiovasculares e cerebrovasculares (Schober e cols., 2006).

Os rins são alvo muito sensível ao chumbo. Exposição a baixas concentrações (níveis séricos aquém dos 10 µg/dL) deprimem a filtração glomerular. Níveis mais elevados (acima de 30 µg/dL) causam proteinúria e prejudicam o transporte, enquanto níveis muito altos (acima de 50 µg/dL) causam lesão física permanente, incluindo nefropatia tubular proximal e glomeruloesclerose. O dano a filtração glomerular e o aumento da pressão arterial estão intimamente relacionados e, provavelmente, têm efeitos reforçadores entre si (ATSDR, 2007b).

O mecanismo exato para os efeitos cardiovasculares e renais do chumbo não são conhecidos. Os efeitos cardiovasculares parecem envolver a produção de espécies reativas de oxigênio pelo chumbo por meio de mecanismo desconhecido. As espécies reativas de oxigênio reagem com NO, o que pode contribuir para elevar a pressão arterial reduzindo a vasodilatação induzida pelo NO e contribui para a toxicidade cardiovascular por meio da formação de peroxinitrito altamente reativo (Vaziri e Khan, 2007). O chumbo também forma corpos de inclusão com várias proteínas, incluindo metalotioneína, nos rins. A formação destes corpos aumenta acentuadamente a concentração intracelular de chumbo nos rins, mas parece protetor. Não se sabe como o chumbo diminui a velocidade de filtração glomerular, embora haja evidências que o chumbo atinge as mitocôndrias renais e interfere com a cadeia de transporte de elétrons (ATSDR, 2007b).

Efeitos hematológicos. A intoxicação crônica com chumbo está associada à anemia microcítica hipocrômica, observada mais frequentemente em crianças e é morfológicamente similar a anemia por deficiência de ferro. A anemia parece resultar da redução da vida das hemácias e por inibição de várias enzimas envolvidas na síntese do heme, que são observados mesmo com níveis muito baixos de chumbo (Figura 67-5).

A inibição do γ -aminolevulinato (γ -ALA) desidratase e ferroquelatase está bem documentada. A ferroquelatase é responsável pela incorporação do íon ferro na protoporfirina IX para formar o heme. Quando a ferroquelatase está inibida pelo chumbo, incorpora-se zinco no lugar de ferro, resultando a zinco-protoporfirina, que é altamente fluorescente e diagnóstica para o envenenamento por chumbo. A γ -ALA desidratase é a mais sensível destas enzimas à inibição pelo chumbo; níveis muito baixos de chumbo aumentam a excreção renal de γ -ALA. O chumbo também causa imunossupressão e aumento da inflamação, primariamente por meio de alterações nas células auxiliares T e na sinalização dos macrófagos (Dieter e Piepenbrink, 2006).

Efeitos gastrintestinais. O chumbo afeta os músculos lisos intestinais produzindo sintomas que são o sinal precoce de exposição a níveis elevados do metal. A síndrome abdominal com frequência inicia com gosto metálico persistente, leve anorexia, desconforto muscular, mal-estar, cefaleia e, em geral, constipação. Ocasionalmente a diarreia substitui a constipação. Conforme a intoxicação

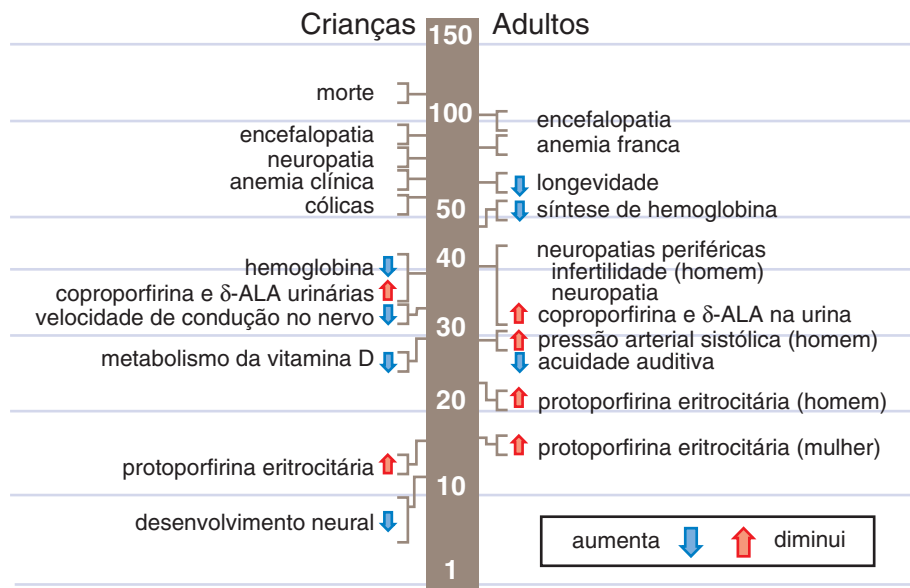
CHUMBO SANGUÍNEO ($\mu\text{g/dL}$)

Figura 67-5 Manifestações da toxicidade pelo chumbo associada a várias concentrações no sangue de crianças e adultos. (δ -ALA, δ -aminolevulinato.)

avança, os sintomas se agravam e incluem espasmos intestinais que causam dor intestinal intensa (cólica por chumbo). A administração IV de gliconato de cálcio alivia esta dor.

Carcinogênese. O IARC recentemente promoveu o chumbo a “provavelmente carcinogênico em humanos” (grupo 2A; IARC, 2006). Estudos epidemiológicos associaram a exposição ao chumbo e cânceres nos pulmões, cérebro, rins e estômago. Roedores expostos ao chumbo desenvolveram tumores renais e alguns ratos apresentaram gliomas. O chumbo não é mutagênico, mas aumenta os eventos clastogênicos. O mecanismo da carcinogênese por chumbo é desconhecido, mas pode resultar da inibição da ligação de proteínas “dedo de zinco” ao DNA, incluindo aquelas envolvidas no reparo e síntese de DNA (Silbergeld, 2003). O chumbo é um bom exemplo de carcinógeno não genotóxico.

Tratamento. A resposta mais importante ao envenenamento com chumbo é a remoção da fonte de exposição. Medidas de apoio devem ser tomadas para aliviar os sintomas.

O tratamento por quelação se justifica para crianças e adultos com níveis séricos de chumbo acima de 45 e 70 $\mu\text{g/dL}$, respectivamente e/ou com sintomas agudos de envenenamento por chumbo (Ibrahim e cols., 2006). Ainda que a quelação seja eficaz em diminuir os níveis séricos de chumbo e aliviar imediatamente os sintomas, ela não reduz os efeitos crônicos do chumbo, além do benefício de diminuir sua presença (Rogan e cols., 2001). Em ratos os quelantes aumentam a mobilização do chumbo dos tecidos moles para o cérebro e podem aumentar os efeitos adversos no desenvolvimento neurológico (Andersen e Aaseth, 2002).

Mercúrio

O mercúrio é um metal singular, pois é líquido na temperatura ambiente. Devido sua propriedade de amalgamar com outros metais, o mercúrio tem sido usado industrialmente desde a antiga Grécia e a toxicidade por mercúrio já foi observada por Hipócrates. O mercúrio foi usado como fármaco terapêutico durante séculos. Sem dúvida seu emprego no tratamento da sífilis inspirou a observação de Paracelso de que a “dose faz o veneno”, um dos conceitos centrais da toxicologia, e também originou a advertência “uma noite com Vênus, um ano com Mercúrio...”. A toxicidade da exposição ocupacional ao mercúrio é conhecida desde a antiguidade. Por exemplo, a frase “louco como um chapeleiro” se originou da exposição de chapeleiros ao vapor de mercúrio metálico durante a produção de feltro para chapéus usando nitrato de mercúrio (Goldwater, 1972). Ainda que a frase provavelmente inspirasse o personagem do Chapeleiro Louco em Alice no País das Maravilhas, seus sintomas não são consistentes com a exposição ao mercúrio.

Exposição. Cátions de mercúrio inorgânico e mercúrio metálico são encontrados na crosta terrestre e vapores de mercúrio são liberados naturalmente no ambiente por meio de atividade vulcânica e emitidas por gases do solo. O mercúrio também entra na atmosfera por meio da atividade humana como a queima de combustíveis fósseis. Uma vez no ar, o mercúrio metálico é foto-oxidado a mercúrio inorgânico que, então, pode se depositar em ambientes aquáticos durante as chuvas. Os microrganismos conjugam o mercúrio inorgânico formando metilmercúrio. O metilmercúrio concentra em lipídeos e bioacumula na cadeia alimentar de forma que a concentração nos organismos aquáticos, no topo de cadeia alimentar, como espadarte (peixe-espada) e tubarões, é bem elevada (Figura 67-6; ATSDR, 1999).

A fonte primária de exposição ao mercúrio metálico na população em geral é a vaporização do mercúrio no amálgama dentário que contém, frequentemente, mais de 50% Hg^0 misturado com prata e outros metais. Esta liberação aumenta com o mastigar e mascar. Também existe exposição limitada por meio de termômetros quebrados e outros aparelhos contendo mercúrio. A exposição humana ao mercúrio orgânico ocorre primariamente pelo consumo de peixe. Outros alimentos têm baixos níveis de mercúrio inorgânico (ATSDR, 1999).

Os trabalhadores estão expostos ao mercúrio metálico e inorgânico, mais comumente pela exposição a vapores. O maior risco para exposição é na indústria de alcalinos clorados (*i.e.*, alvejantes) e em outras substâncias processadas nas quais o mercúrio é usado como catalisador. O mercúrio é componente de vários aparelhos, incluindo baterias alcalinas, lâmpadas fluorescentes, termômetros e equipamentos científicos. A exposição ocorre durante a produção destes aparelhos. Odontólogos estão expostos ao mercúrio do amálgama. O mercúrio pode ser usado para extrair ouro na mineração, o que resulta em exposição ocupacional substancial, pois a última etapa envolve a vaporização do mercúrio. Este processo ainda é comum nos países em desenvolvimento. Os sais de mercúrio são usados como pigmentos em tintas (ATSDR, 1999).

Os sais de mercúrio foram componentes de medicamentos incluindo antissépticos, diuréticos, cremes cutâneos e laxantes. Na maioria destes usos foram substituídos por substâncias mais seguras e eficazes. O timerosal é um antimicrobiano usado como preservativo em vacinas. Seu uso é controverso porque libera etilmercúrio que é quimicamente similar ao metilmercúrio. Devido a preocupação

de alguns pais que o timerosal pode ser a causa de autismo, a *American Academy of Pediatrics and the U.S. Public Health Service* fez um apelo para sua substituição nas vacinas e, assim, obter maior aderência às vacinações (Ball e cols., 2001). Entretanto, estudos não encontraram associação entre o uso de timerosal nas vacinas e os resultados negativos. Seu uso continua nas vacinas contra gripe (Heron e Golding, 2004).

Química e modo de ação. Há três formas gerais de mercúrio de interesse à saúde humana. O mercúrio metálico ou elemental (Hg^0) é o líquido presente nos termômetros e amálgama dentário; é bem volátil e a exposição é frequentemente na forma de vapor. O mercúrio inorgânico pode ser monovalente (mercuroso, Hg^{1+}) ou divalente (mercúrico, Hg^{2+}) e forma uma variedade de sais. Os compostos mercuriais orgânicos consistem em mercúrio divalente complexado com um ou ocasionalmente dois grupo alquila. O composto de mercúrio orgânico de maior preocupação é o metilmercúrio (MeHg^+) que se forma no ambiente a partir de mercúrio inorgânico pelos microrganismos aquáticos.

Ambos, Hg^{2+} e MeHg^+ , facilmente formam ligações covalentes com enxofre, que causa a maioria dos efeitos biológicos do mercúrio. Em concentrações muito baixas, o mercúrio reage com resíduos sulfidril das proteínas e perturba suas funções. Considerando o grande número de proteínas importantes contendo cisteína, a determinação do mecanismo específico da disfunção celular é difícil e, provavelmente, múltiplas vias são afetadas. Uma destas vias envolve a geração de estresse oxidativo em células. Assim, os microtúbulos são particularmente sensíveis aos efeitos tóxicos do mercúrio, que desorganiza sua formação e pode catalisar sua desmontagem

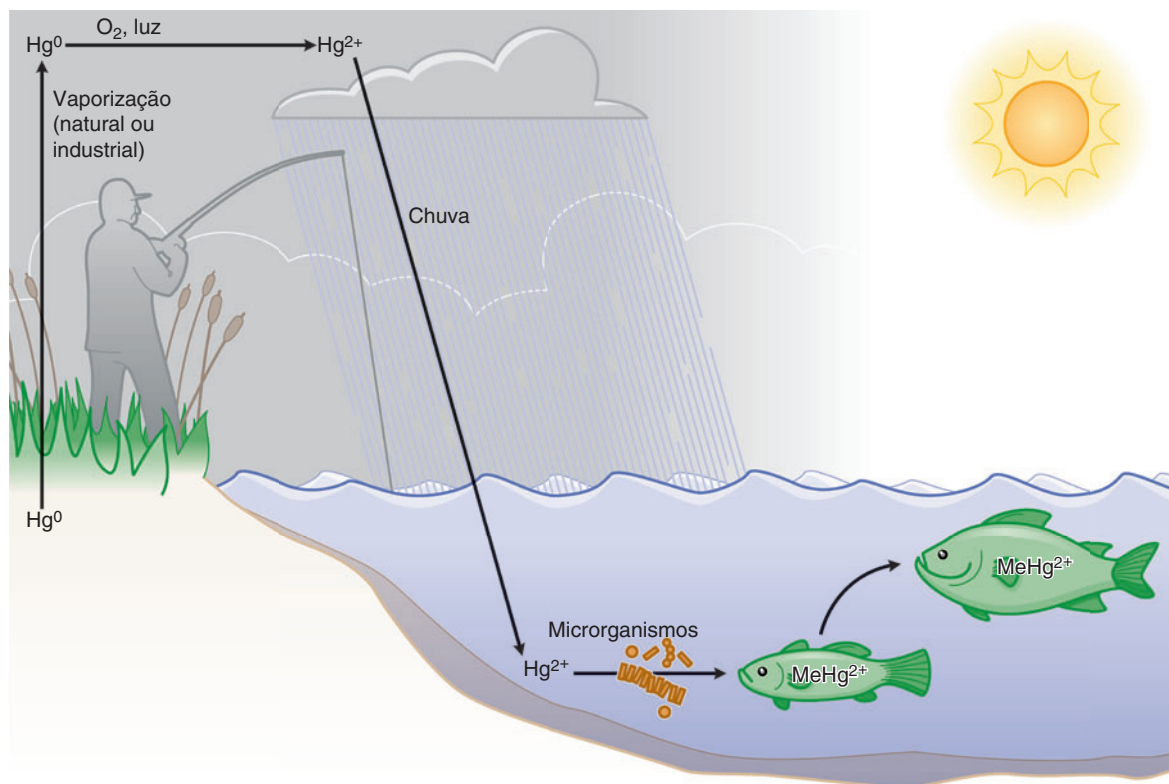


Figura 67-6 Movimentação do mercúrio no ambiente. O mercúrio metálico (Hg^0) é vaporizado da superfície da terra naturalmente ou por meio das atividades humanas, como a queima de carvão. Na atmosfera, o Hg^0 é oxidado formando mercúrio inorgânico divalente (Hg^{2+}). O Hg^{2+} cai na superfície com as chuvas. Bactérias aquáticas podem metilar o Hg^{2+} formando metilmercúrio (MeHg^+). O MeHg^+ no planc-ton é consumido por peixes. Devido a lipofilicidade, o MeHg^+ bioacumula no topo da cadeia alimentar.

Absorção, distribuição, biotransformação e excreção. O vapor de Hg^0 é facilmente absorvido através dos pulmões (~ 70-80%), mas a absorção GI do mercúrio metálico é desprezível. Absorvido, o Hg^0 se distribui por todo o organismo e atravessa as membranas como a hematencefálica e a placenta, por difusão. O Hg^0 é oxidado pelas catalases nos eritrócitos e outras células formando Hg^{2+} . Logo após a exposição, algum Hg^0 é eliminado pelo ar exalado. Após poucas horas, a distribuição e eliminação do Hg^0 lembra as propriedades do Hg^{2+} . Após exposição ao vapor de Hg^0 , ele é oxidado a Hg^{2+} e retido no cérebro (ATSDR, 1999).

A absorção GI dos sais de mercúrio depende do indivíduo e do tipo particular de sal variando entre 10 e 15%. O Hg^{1+} forma Hg^0 ou Hg^{2+} na presença de grupos sulfidril. O Hg^{2+} é excretado primariamente na urina e fezes; pequena quantidade pode ser reduzida a Hg^0 e exalada. Com a exposição aguda, a via fecal predomina, mas na exposição crônica, a excreção urinária se torna mais importante. Todas as formas de mercúrio também são excretadas no suor, leite e depositadas nos cabelos e unhas. A meia-vida do mercúrio inorgânico é ~ 1-2 meses (ATSDR, 1999).

O MeHg^+ ingerido por via oral é quase totalmente absorvido no TGI. O MeHg^+ atravessa facilmente a barreira hematencefálica e a placenta e se distribui bastante uniformemente nos tecidos, embora as concentrações sejam maiores nos rins (ATSDR, 1999). A MeHg^+ pode ser desmetilada formando Hg^{2+} inorgânico. Fígado e rins exibem as maiores taxas de desmetilação, mas isso também ocorre no cérebro. O MeHg^+ é excretado na urina e fezes, predominando a via fecal. A meia-vida do MeHg^+ é ~ 2 meses. As propriedades farmacocinéticas parecem resultar do mimetismo molecular. Complexos entre MeHg^+ e cisteína lembram a metionina e podem ser reconhecidos pelos transportadores como aquele aminoácido e transportados através das membranas (Ballatori, 2002).

Efeitos na saúde

Mercúrio metálico. A inalação de níveis elevados de vapores de mercúrio durante um breve período é agudamente tóxica para os pulmões. Os sintomas respiratórios da exposição ao mercúrio iniciam com tosse e aperto no tórax e podem evoluir para pneumonite intersticial e comprometimento grave da função respiratória. Outros sintomas iniciais incluem fraqueza, calafrios, gosto metálico, náuseas, êmese, diarreia e dispneia. A exposição aguda a doses elevadas de mercúrio também é tóxica para o SNC com sintomas similares aos da exposição crônica (Figura 67-7).

A preocupação primária na exposição crônica aos vapores de mercúrio é a toxicidade para o SN. Os sintomas característicos no SNC são consistentes entre os pacientes expostos ao mercúrio por períodos curtos ou longos. Estes sintomas incluem tremores (particularmente das mãos), fragilidade emocional (irritabilidade, timidez, perda de confiança e nervosismo), insônia, perda de memória, atrofia muscular, fraqueza, parestesia e déficit cognitivo. Estes sintomas intensificam e se tornam irreversíveis com aumento na duração e concentração da exposição. Outros sintomas comuns da exposição crônica ao mercúrio incluem taquicardia, pulso fraco, salivação intensa e gengivite. A exposição prolongada ao mercúrio também causa lesão renal.

Sais inorgânicos de mercúrio. A ingestão de sais de Hg^{2+} é intensamente irritante ao trato GI provocando êmese, diarreia e dor abdominal. Os rins são o alvo primário de

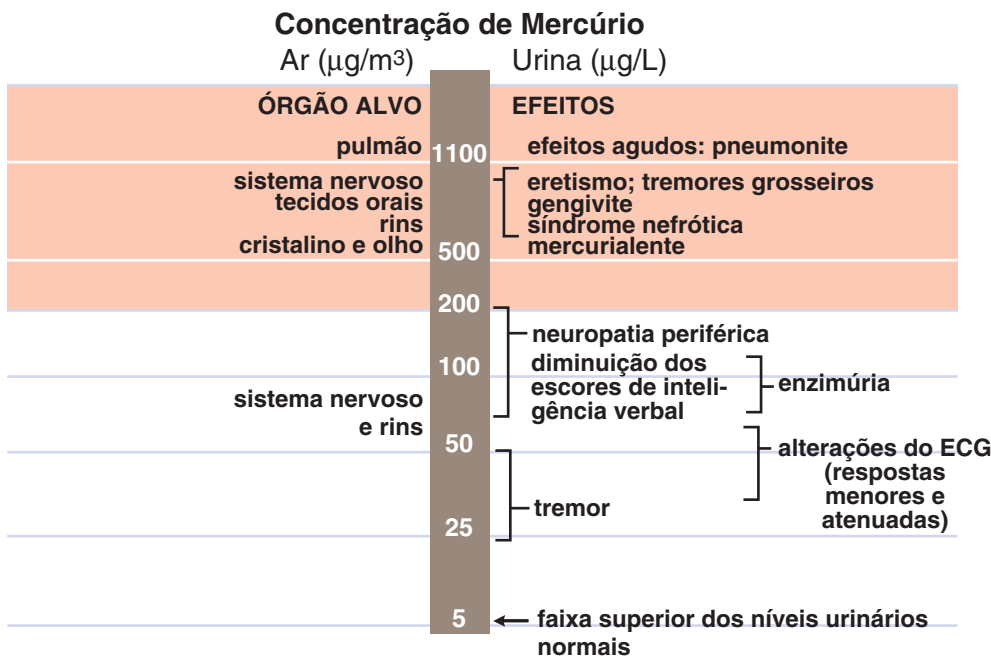


Figura 67-7 A concentração do vapor de mercúrio no ar e concentrações de mercúrio relacionadas na urina estão associadas a uma variedade de efeitos tóxicos.

ambas as valências do mercúrio inorgânico. A exposição aguda aos sais de mercúrio (tipicamente em tentativas de suicídio) causa necrose tubular, resultando em diminuição do débito urinário e, frequentemente, insuficiência renal aguda. A exposição crônica também atinge os rins, predominando a lesão glomerular.

Mercúrio orgânico. O SNC é o alvo primário da toxicidade do metilmercúrio. Dois incidentes de exposições a doses elevadas de metilmercúrio forneceram muito do nosso conhecimento com relação ao envenenamento com metilmercúrio. Um foi em uma vila de pescadores ao redor da Baía de Minamata no Japão, extremamente poluída, e outro foi no Iraque onde grãos tratados com metilmercúrio foram consumidos acidentalmente. Os sintomas da exposição incluem distúrbios visuais, ataxia, parestesia, fadiga, perda de audição, fala arrastada, déficit cognitivo, tremor muscular, distúrbios do movimento e, após exposição grave, paralisia e morte. O SN em desenvolvimento exibe sensibilidade aumentada ao metilmercúrio. Crianças expostas *in utero* podem desenvolver sintomas graves, incluindo retardo mental e déficits neuromusculares, mesmo na ausência de sintomas na mãe. Em adultos o metilmercúrio causa lesões focais em áreas específicas do cérebro, enquanto em crianças expostas no útero mostram lesões disseminadas (Clarkson, 2002).

Os efeitos de exposição a doses baixas de metilmercúrio decorrentes do consumo de peixes são difíceis de avaliar devido aos efeitos benéficos opostos dos ácidos graxos ω -3 insaturados presentes em peixes e os estudos produziram resultados discrepantes (Grandjean e cols., 1999; Myers e cols., 2003; Myers e cols., 2007).

Tratamento. Com exposição ao mercúrio metálico, acabar com a exposição é crítico e pode ser necessária assistência respiratória. Êmese pode ser usada até 30-60 min da exposição ao mercúrio inorgânico, desde que o paciente esteja acordado, alerta e não haja lesão corrosiva. A manutenção do equilíbrio eletrolítico e líquido é importante nos pacientes expostos ao mercúrio inorgânico. A quelação é benéfica nos pacientes com exposição aguda ao mercúrio inorgânico ou metálico. As opções de tratamento ao metilmercúrio são limitadas. A quelação não oferece vantagens e vários quelantes potencializam os efeitos tóxicos do metilmercúrio (Rush, 2008). Resinas tióis não absorvíveis podem ser úteis para evitar a absorção do metilmercúrio do trato GI.

Devido aos efeitos conflitantes do mercúrio e os ácidos graxos ω -3, há considerável controvérsia com relação às restrições ao consumo de peixe por mulheres em idade reprodutiva e crianças. A EPA recomenda limitar a ingestão de peixe a 350 g por semana (duas refeições). Vários especialistas consideram esta recomendação muito conservadora e o FDA considera revisar sua recomendação afirmando que os benefícios do consumo de peixe superam os riscos. A recomendação para que as mulheres consumam peixes com menor conteúdo de mercúrio (p. ex., atum *light* em lata, salmão, pescada-polaca, bagre) e evitem os grandes predadores (peixe-espada,cação e lofolátilo [*tilefiah*]), não é alvo de controvérsias.

Arsênico

O arsênico é um metaloide comum em rochas e no solo. Os compostos de arsênico foram usados por mais de 2400 anos como medicamentos e venenos. No final do século XIX, Robert Ehrlich cunhou os termos “projétil mágico” (*magic bullet*) e “quimioterapia” para descrever seu trabalho que usava o composto orgânico de arsênico, arsfenamida, para o tratamento da sífilis. O uso do arsênico em medicamentos praticamente desapareceu, mas o trióxido de arsênico continua sendo empregado como fármaco quimioterápico eficaz contra a leucemia promielocítica (Capítulo 63).

Exposição. A fonte primária de exposição ao arsênico é a água potável. O arsênico naturalmente é lavado do solo e de rochas para as águas de fontes e de corredeiras (Mead, 2005). A concentração de arsênico na água potável alcança 2 $\mu\text{g/L}$ (ppb) nos EUA, mas pode atingir mais de 50 $\mu\text{g/L}$ (cinco vezes o padrão EPA em fontes de água particulares, especialmente na Califórnia, Nevada e Arizona [todos nos EUA]). As águas potáveis de outras partes do mundo onde a água de fontes é promovida para evitar doenças veiculadas pela água, particularmente Taiwan, China, Argentina, Chile, Bangladesh e Índia Ocidental, algumas vezes estão contaminadas com concentrações de arsênico muito maiores (até várias centenas de microgramas por litro) tendo ocorrido envenenamentos generalizados (Figura 67-8). Estudos em Bangladesh verificaram que ~40% das amostras de águas de todo o país estavam contaminadas com mais de 50 $\mu\text{g/L}$ de arsênico e algumas amostras tinham níveis muito elevados (Mead, 2005; Chowdhury e cols., 1999; BGS e DPHE, 2001). O arsênico também pode entrar no ambiente por meio da atividade humana como o uso de pesticidas contendo arsênico, mineração e queima de carvão. Os alimentos, particularmente frutos do mar, com frequência estão contaminados com arsênico. O arsênico nos frutos do mar ocorre primariamente como compostos orgânicos (*i.e.*, arsenobetaina) que é muito menos tóxico do que o arsênico inorgânico. A ingestão diária média do humano é de 10 $\mu\text{g/dia}$ quase inteiramente devido a alimento e água.

Antes de 2003, mais de 90% do arsênico usado nos EUA era como conservante de madeira tratada por pressão, mas a indústria madeireira voluntariamente substituiu o arsênico por outros conservantes. A madeira tratada com arsênico parece segura a menos que seja queimada (Hall, 2002). A principal fonte de exposição ocupacional ao arsênico é na produção e uso de arsenicais orgânicos como herbicidas e inseticidas. A exposição ao arsênico metálico, arsina, trióxido de arsênico e arsetino de gálio também ocorre em indústrias de alta tecnologia, como as fábricas de semicondutores e de *chips* para computadores.

Química e modo de ação. O arsênico existe na forma elementar, trivalente (arsenito, ácido arsenioso) e pentavalente (arsenato, ácido arsênico). Arsina é o hidreto gasoso do arsênico trivalente que exibe toxicidade distinta das outras formas. Os compostos orgânicos contendo qualquer estado de valência do arsênico são formados nos animais. A toxicidade de um dado arsenical está relacionada com a velocidade de sua depuração do organismo e sua capacidade de concentrar-se nos tecidos. Em geral a toxicidade aumenta na sequência: arsenicais orgânicos $< \text{As}^{5+} < \text{As}^{3+} < \text{gás arsina} (\text{AsH}_3)$.

Como ocorre com o mercúrio, os compostos de arsênico trivalente formam ligações covalentes com grupos sulfidríla. O sistema piruvato desidrogenase é particularmente sensível à inibição



B

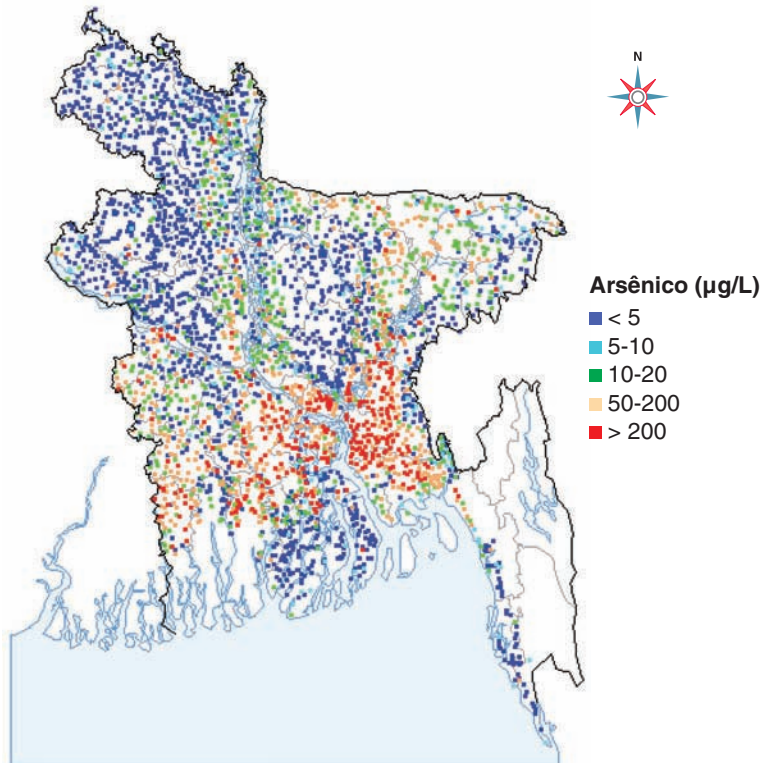


Figura 67-8 Arsênio na água potável. (A) Mapa do mundo demonstrando as regiões onde existe maior exposição ao arsênio na água potável. (B) Mapa de Bangladesh demonstrando a concentração de arsênio em amostras de água potável em fontes de todo país. (Adaptada de BGS e DPHE, 2001. Este registro foi produzido pelo "British Geological Survey and the Department of Public Health Engineering (Bangladesh)" executando projeto financiado pelo UK Department for International Development.

pelos arsenicais trivalentes porque os dois grupos sulfidril do ácido lipoico reagem com o arsênico formando um anel de seis membros. O arsenato inorgânico (pentavalente) inibe a cadeia de transporte de elétrons. O arsenato parece substituir competitivamente o fosfato durante a formação de ATP, formando um éster instável de arsenato que rapidamente é hidrolisado.

Absorção, distribuição, biotransformação e excreção. A absorção dos compostos arsenicais é diretamente relacionada com sua solubilidade. As formas pouco hidrossolúveis como o sulfeto de arsênico, arsenato de chumbo e trióxido de arsênico não são bem absorvidos. Os arsenicais hidrossolúveis são facilmente absorvidos após inalação ou ingestão. A absorção GI do arsênico dissolvido na água potável é maior que 90% (ATSDR, 2007a).

Em doses baixas o arsênico se distribui de modo bastante uniforme pelos tecidos do organismo. Unhas e pelos, devido ao alto conteúdo de sulfidrilas, exibem concentrações mais elevadas. Após uma dose aguda e alta de arsênico (*i.e.*, envenenamento fatal), o arsênico se deposita preferencialmente no fígado e em menor extensão nos rins. Níveis elevados também são encontrados nos músculos, coração, baço, pâncreas, pulmões e cerebelo. O arsênico atravessa facilmente a placenta e a barreira hematoencefálica.

O arsênico sofre biotransformação em humanos e nos animais (Figura 67-9). Os compostos trivalentes podem ser oxidados a pentavalentes, mas não há evidências de desmetilação dos arsenicais metilados. A biotransformação varia amplamente entre espécies, sendo que humanos excretam níveis maiores de compostos monometilarsênicos (MMA) do que a maioria dos outros animais (ATSDR, 2007a). Como os compostos de arsênico pentavalente metilados são bem menos tóxicos, a via da metilação foi considerada por muito tempo uma via de desintoxicação. Contudo, os arsenicais trivalentes metilados são de fato mais tóxicos do que o arsenito inorgânico devido à maior afinidade pelos grupos sulfidril e a formação de MMA^{III} atualmente é considerada uma via de bioativação (Aposhian e Aposhian, 2006).

A eliminação dos arsenicais pelos humanos é, primariamente, pela urina embora parte também seja excretado nas fezes, suor, unhas, cabelos, pele e ar exalado. Comparado com a maioria dos outros metais tóxicos, o arsênico é excretado rapidamente, com meia-vida de 1-3 dias. Em humanos, do arsênico inorgânico ingerido, uma mistura de 10-30% de arsenicais inorgânicos, é excretada na urina 10-20% de formas monometiladas e 60-80% de formas dimetiladas.

Efeitos na saúde. Com exceção do gás arsina (discutido sob “gás arsina”, adiante) as várias formas de arsênico inorgânico exibem efeitos tóxicos similares. O arsênico inorgânico tem ampla faixa de toxicidade e está associado a efeitos em cada sistema orgânico testado, embora

alguns sistemas sejam muito mais sensíveis que outros (ATSDR, 2007a). Os humanos também estão expostos a vastas quantidades de compostos arsenicais orgânicos no peixe, que são relativamente não tóxicos. Os humanos são a espécie mais sensível aos efeitos tóxicos do arsênico inorgânico. A exposição aguda a doses elevadas de arsênico (70-180 mg) em geral é fatal. A morte imediatamente após o envenenamento com arsênico resulta dos efeitos no coração e trato GI. Às vezes a morte ocorre tardiamente como resultado de efeitos combinados do arsênico em múltiplos órgãos.

Sistema cardiovascular. A exposição aguda e crônica ao arsênico causa despolarização do miocárdio, arritmias e doença cardíaca isquêmica; estes são os efeitos adversos conhecidos do trióxido de arsênico no tratamento da leucemia. A exposição crônica ao arsênico causa doença vascular periférica das quais o exemplo mais dramático é a “doença dos pés pretos”, condição caracterizada por cianose das extremidades particularmente dos pés e que evolui para gangrena. A doença dos pés pretos é endêmica em regiões de Taiwan, com níveis de arsênico entre 170 e 800 µg/L. O arsênico dilata os capilares e aumenta sua permeabilidade o que causa edema após exposição aguda e, provavelmente, é responsável pela doença vascular periférica que segue à exposição crônica.

Pele. A pele é muito sensível a exposição crônica ao arsênico. Os sintomas dermais são diagnosticados como exposição ao arsênico. O arsênico induz hiperqueratinização da pele (incluindo a formação de múltiplos calos ou verrugas), particularmente nas palmas das mãos e solas dos pés. Ele também causa áreas de hiperpigmentação intercaladas com pontos de hipopigmentação. Estes sintomas podem ser observados em indivíduos expostos a água potável com concentrações de arsênico de no mínimo 100 µg/L e são típicas naqueles expostos cronicamente a níveis muito elevados. A hiperpigmentação pode ser observada após 6 meses de exposição, enquanto a hiperqueratinização necessita anos. As crianças são mais propensas a desenvolver estes efeitos do que os adultos. O mecanismo das alterações induzidas pelo arsênico na pele é desconhecido, parcialmente porque estes efeitos não são observados em outros animais (Mead, 2005; ATSDR, 2007a).

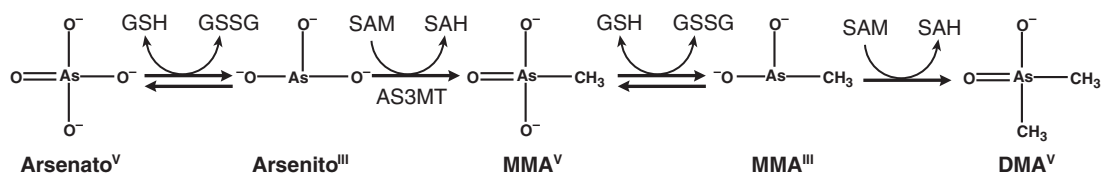


Figura 67-9 Metabolismo do arsênico. (GSH, glutathione reduzida; GSSG, glutathione oxidada; SAM, S-adenosil-L-metionina; SAH, S-adenosil-L-homocisteína; AS3MT, arsenito metiltransferase; MMA^V, ácido monometilarsênico; MMA^{III}, ácido monometilarsenioso; DMA^V, ácido dimetilarsínico.)

Trato gastrointestinal. A exposição aguda ou subaguda a doses altas de arsênico por ingestão está associada a sintomas GI que vão desde leves cólicas, diarreia e êmese até hemorragias GI e morte. Os sintomas GI são causados pelo aumento de permeabilidade capilar levando à perda de líquidos. Em doses maiores, o líquido forma vesículas que podem romper levando a inflamação e necrose da submucosa e então romper a parede intestinal. Os sintomas GI não são observados com exposição crônica a níveis baixos de arsênico.

Sistema nervoso. A exposição aguda a doses elevadas de arsênico causa encefalopatia em casos raros, com sintomas que podem incluir cefaleia, letargia, confusão mental, alucinações, convulsões e coma. Entretanto, o efeito neurológico mais comum da exposição aguda ou crônica ao arsênico é neuropatia periférica envolvendo neurônios sensoriais e motores. Este efeito é caracterizado pela perda de sensações nas mãos e pés (uma distribuição de meias e luvas), seguido de fraqueza muscular. A neuropatia ocorre vários dias após a exposição ao arsênico e pode ser revertida após cessação da exposição, embora a recuperação em geral não seja completa. A exposição ao arsênico pode causar déficit intelectual em crianças. Wasserman e colaboradores (2007) observaram associação negativa entre os níveis de arsênico na água potável e o desempenho em testes de inteligência.

Outras toxicidades não câncer. Exposição aguda e crônica ao arsênico induz anemia e leucopenia. Provavelmente o arsênico causa efeitos citotóxicos diretos e supressão da eritropoiese por toxicidade à medula óssea. O arsênico também pode inibir a síntese de heme. No fígado, o arsênico causa infiltrações gordurosas, necrose central e cirrose de variada gravidade. Em capilares renais, túbulos e glomérulos a ação do arsênico pode causar grave lesão renal. O arsênico inalado é irritante aos pulmões, e o arsênico ingerido pode induzir bronquite que evolui para broncopneumonia em alguns indivíduos. A exposição crônica ao arsênico está associada a aumento do risco de diabetes.

Carcinogênese. Os compostos arsenicais estão entre os primeiros fármacos reconhecidos como carcinogênicos em humanos. No final do século XIX, Hutchinson observou que pacientes que recebiam fármacos contendo arsênico tinham maior incidência de tumores cutâneos. Estudos epidemiológicos feitos em regiões com níveis muito elevados de arsênico na água potável observam taxas substancialmente maiores de câncer de pele (carcinomas de célula escamosa e célula basal), câncer de bexiga e de pulmões. Também há associação entre a exposição ao arsênico e outros cânceres incluindo tumores hepático, renais e de próstata. A exposição por inalação ao arsênico em instalações ocupacionais causa câncer pulmonar. A IARC classifica o arsênico como “carcinogênico aos humanos (grupo I)”.

O feto e as crianças jovens podem estar sob maior risco da carcinogênese por arsênico porque os humanos expostos ao arsênico

in utero e na primeira infância têm risco muito maior de câncer pulmonar (Smith e cols., 2006). Estudos em roedores também observaram maior risco de câncer por exposição *in utero* e sugerem que o segundo trimestre da gestação representa a janela de suscetibilidade crítica (Waalkes e cols., 2007).

O mecanismo da carcinogênese por arsênico é pouco compreendido. O arsênico é um carcinógeno incomum, pois a evidência de carcinogênese humana é muito maior do que a carcinogênese em animais de laboratório. O arsênico não lesa diretamente o DNA. Ao contrário, o arsênico parece atuar alterando a expressão do gene, metilação do DNA, inibição da reparação do DNA, geração de estresse oxidativo e/ou alteração das vias de transdução de sinal (Salnikow e Zhitkovich, 2008; Hartwig e cols., 2002). Os compostos arsenicais podem atuar como promotores de tumor ou cocarcinogênicos em roedores, particularmente quando combinados com luz ultravioleta (Burns e cols., 2004). Em humanos, a exposição ao arsênico potencializa a tumorigênese pulmonar pelo fumo. Os fumantes, em regiões com alta concentração de arsênico na água potável têm risco de câncer 5 vezes maior do que os fumantes que vivem em regiões com baixa concentração de arsênico (Ferrecio e cols., 2000). A cocarcinogênese do arsênico pode envolver a inibição de proteínas envolvidas na reparação de nucleotídeos por excisão (Salnikow e Zhitkovich, 2008; Hartwig e cols., 2002). O arsênico tem atividade de desorganização endócrina sobre vários receptores de hormônios esteroidais nucleares, aumentando a transcrição hormônio-dependente em concentrações muito baixas e inibindo em nível sérico ligeiramente maior (Bodwell e cols., 2006).

Gas arsina. Este gás é formado por redução eletrolítica ou metálica do arsênico e é uma causa rara de envenenamento industrial. A arsina induz rápida hemólise frequentemente fatal que resulta provavelmente da combinação da arsina com hemoglobina e reação com oxigênio. Poucas horas após a exposição, o paciente desenvolve cefaleia, anorexia, êmese, parestesia, dor abdominal, calafrios, hemoglobinúria, bilirrubinemia e anúria. Icterícia aparece depois de 24 h. A arsina induz toxicidade renal que pode evoluir para insuficiência renal. Cerca de 25% dos casos de exposição à arsina resultam em morte.

Tratamento. Após exposição aguda ao arsênico, o paciente deve ser estabilizado e tratar de prevenir absorção adicional do veneno. A monitoração próxima dos níveis de líquidos é importante porque o arsênico pode causar choque hipovolêmico fatal. O tratamento por quelação é eficaz após exposição de curta duração ao arsênico, mas tem pouco ou nenhum valor em indivíduos expostos cronicamente. Transfusão de troca para restabelecer a contagem celular sanguínea e a remoção do arsênico com frequência se justificam após a exposição ao gás arsina (Ibrahim e cols., 2006).

Cádmio

O cádmio foi descoberto em 1817 e usado industrialmente na metade do século XX. É resistente à corrosão e exibe propriedades eletroquímicas úteis, que levaram ao seu uso em galvanoplastia, galvanização, plásticos, pigmentos corados e baterias de níquel-cádmio.

Exposição. Na população geral, a fonte primária de exposição ao cádmio é pelo alimento, com uma ingestão média estimada em 50 µg/dia. O cádmio também é encontrado no tabaco; um cigarro contém 1-2 µg de cádmio (Jarup e Akesson, 2009). Trabalhadores em fundições e outros processadores industriais de metais podem expor-se a altos níveis de cádmio, particularmente por inalação.

Química e modo de ação. O cádmio existe como cátion divalente e não sofre reações de oxidação-redução. Não há complexos organometálicos covalentes de cádmio de significado toxicológico. O mecanismo da toxicidade por cádmio não está completamente entendido. Como o chumbo e outros metais divalentes, o cádmio pode substituir o zinco em proteínas e desorganizá-las. Por meio de mecanismo desconhecido o cádmio induz a formação de espécies ativas de oxigênio, resultando em peroxidação lipídica e esgotamento de glutathione. O cádmio também sensibiliza às citocinas inflamatórias e pode desorganizar o efeito benéfico do NO.

Absorção, distribuição e excreção. O cádmio não é bem absorvido do TGI (1,5-5%), mas é mais bem absorvido por inalação (~ 10%). O cádmio se distribui primeiro no fígado e depois nos rins, com estes órgãos acomodando ~ 50% da quantidade absorvida. O cádmio se distribui de modo uniforme nos outros tecidos, mas diferente de outros metais, pouco cádmio atravessa as barreiras hematoencefálica e placentária. O cádmio é excretado principalmente na urina e tem meia-vida de 10-30 anos (ATSDR, 2008a).

Toxicidade. A toxicidade aguda primária do cádmio é decorrente da irritação local ao longo da via de absorção. O cádmio inalado causa irritação do trato respiratório com grave pneumonite inicial acompanhada de dor torácica, náuseas, tonturas e diarreia. A toxicidade pode progredir para edema pulmonar fatal. O cádmio ingerido induz náuseas, êmese, salivação, diarreia e cólicas abdominais; êmese e diarreia são frequentemente sanguinolentas.

Os sintomas de toxicidade crônica ao cádmio variam com a via de exposição. Os pulmões são alvos importantes do cádmio inalado, enquanto os rins são o principal alvo do cádmio inalado e ingerido.

O cádmio ligado a metalotioneína é transportado até os rins onde pode ser liberado. O efeito tóxico inicial do cádmio nos rins é o aumento da excreção de proteínas de baixa massa molecular, especialmente a β_2 -microglobulina e a proteína ligadora de retinol. O cádmio também causa lesão glomerular com resultante diminuição na filtração. A exposição ocupacional crônica ao cádmio está associada a aumento do risco de insuficiência renal e morte. Não há evidências de um valor limiar para os efeitos do cádmio nos rins; níveis de cádmio consistentes com dietas normais podem causar toxicidade renal incluindo a redução na filtração glomerular e depuração de creatinina (Jarup e Akeson, 2009).

Os trabalhadores com exposição prolongada ao cádmio por via inalatória apresentam diminuição da função pulmonar. Os sintomas iniciais incluem bronquite e fibrose pulmonar levando ao enfisema. A causa exata da toxicidade pulmonar induzida pelo cádmio não é conhecida, mas pode resultar da inibição da síntese de α_1 -antitripsina. A doença pulmonar obstrutiva crônica causa aumento da mortalidade em trabalhadores expostos ao cádmio.

Quando acompanhado de deficiência de vitamina D, a exposição ao cádmio aumenta o risco de fraturas e osteoporose. Isto pode ser um efeito da interferência do cádmio com a regulação de cálcio e fósforo devido sua toxicidade renal.

Carcinogenicidade. A exposição ocupacional crônica ao cádmio inalado aumenta o risco de desenvolvimento de câncer pulmonar (IARC, 1993; NTO, 2004). O mecanismo da carcinogenicidade do cádmio não está completamente entendido. O cádmio causa alterações cromossômicas em trabalhadores expostos e animais e células humanas tratadas. O cádmio também aumenta as mutações e impede a reparação do DNA em células humanas (NTO, 2004). O cádmio substitui o zinco nas proteínas de reparo de DNA, polimeriza e pode inibir a reparação do nucleotídeo por excisão, a reparação por excisão da base e a DNA polimerase responsável por recuperar

rupturas de fitas simples (Hartwig e cols., 2002). Há evidências que o cádmio também altera a via de sinalização celular e desorganiza o controle celular de proliferação (Waisberg e cols., 2003). Assim, o cádmio atua como um carcinógeno não genotóxico.

Tratamento. O tratamento do envenenamento com cádmio é sintomático. Pacientes que sofrem pelo cádmio inalado podem necessitar de ventilação assistida. Os pacientes que padecem de insuficiência renal devido ao envenenamento com cádmio podem precisar de transplante. Não há evidências de benefícios clínicos com o tratamento por quelação após o envenenamento por cádmio, e o tratamento quelante pode resultar em efeitos adversos (ATSDR, 2008a).

Cromo

O cromo é um metal importante na indústria usado em inúmeras ligas, particularmente aço inoxidável, que contém 11% de cromo no mínimo. O cromo pode ser oxidado a múltiplos estados de valência, sendo que as formas trivalente (Cr^{III}) e hexavalente (Cr^{VI}) são as que têm importância biológica. Na natureza o cromo existe quase exclusivamente na forma trivalente e o Cr^{III} é um metal essencial envolvido na regulação do metabolismo da glicose. O Cr^{VI} é tido como responsável pelos efeitos tóxicos da exposição ao cromo (ATSDR, 2008b).

Exposição. A exposição ao cromo na população geral parece ser decorrente ingestão de alimentos, primariamente, embora também haja exposição pela água potável e ar. Os trabalhadores são expostos ao cromo durante a produção de cromatos, aço inox e soldagem, revestimento de cromo, soldas de ferro-cromo e produção de pigmentos com cromo e nos curtumes (Ashley e cols., 2003). A exposição em geral é a uma mistura de Cr^{III} e Cr^{VI} exceto no chapeamento onde é usado Cr^{VI} e nos curtumes onde se usa Cr^{III} .

Química e modo de ação. O cromo ocorre em seu estado metálico ou em qualquer valência entre di e hexavalente. O Cr^{III} é a forma mais estável e comum. O Cr^{VI} é corrosivo e facilmente reduzido a valências menores. A razão primária para as diferentes propriedades toxicológicas do Cr^{III} e Cr^{VI} parece ser a diferença nas suas absorções e distribuições. O cromato hexavalente lembra o sulfato e fosfato e pode ser levado através das membranas por transportador de ânions. Uma vez no interior da célula, o Cr^{VI} sofre uma série de passos de redução, formando afinal o Cr^{III} , que parece exercer a maioria dos efeitos tóxicos. O Cr^{III} forma facilmente interações covalentes com DNA. O cromo hexavalente também induz estresse oxidativo e reações de hipersensibilidade.

Absorção, distribuição, biotransformação e excreção. A absorção do cromo inalado depende da sua solubilidade, valência e tamanho de partícula. Partículas menores se depositam melhor nos pulmões. A absorção para a corrente sanguínea das formas hexavalente e solúvel é maior que a trivalente e insolúvel, sendo o restante retido nos pulmões. Cerca de 50-85% das partículas de Cr^{VI} inalado (< 5 μm) são absorvidas. A absorção do cromo ingerido é menor que 10%. Compostos de Cr^{VI} solúveis são melhor absorvidas do TGI que as outras formas. O Cr^{VI} atravessa as membranas por transporte facilitado, enquanto o Cr^{III} atravessa por difusão. O Cr^{VI} se distribui por todos os tecidos e atravessa a placenta. As maiores concentrações ocorrem no fígado, rins e ossos; o Cr^{VI} também é retido nos

eritrócitos, firmemente ligado a hemoglobina e outros ligantes. A excreção primária e pela urina com pequenas quantidades excretadas pela bile e leite ou depositadas em cabelos e unhas. A meia-vida do Cr^{VI} ingerida é ~ 40 h, enquanto do Cr^{III} é ~ 10 h, refletindo a maior retenção tecidual do Cr^{VI} (ATSDR, 2008b).

Toxicidade. A exposição aguda a concentrações muito elevadas de cromo causam morte por meio da lesão a múltiplos órgãos, particularmente os rins, onde causam lesão tubular e glomerular. A exposição crônica a baixas doses de cromo causam primariamente toxicidade no local de contato. Trabalhadores expostos ao cromo inalado desenvolvem sintomas de irritação pulmonar e do trato respiratório superior incluindo epistaxis, rinorreia crônica, prurido nasal e corrimento, atrofia da mucosa nasal, perfurações e ulcerações do septo nasal, bronquite, pneumoconiose, diminuição da função pulmonar e pneumonia. A exposição crônica ao cromo por ingestão, inclusive por depuração mucociliar das partículas inaladas, causa sintomas de irritação do TGI, tais como úlceras orais, diarreia, dor abdominal, indigestão e êmese. O Cr^{VI} é irritante à pele e pode causar ulcerações ou queimaduras. Após exposição a doses baixas por qualquer via, alguns indivíduos se tornam sensibilizados ao cromo e desenvolvem dermatite alérgica por exposição cutânea ao cromo, incluindo produtos contendo cromo metálico. Operários sensibilizados ao cromo com frequência desenvolvem asma após exposição por inalação (ATSDR, 2008b).

Carcinogenicidade. Os compostos de Cr^{VI} são carcinogênicos humanos conhecidos (grupo I; IARC, 1990). As evidências de carcinogenicidade do cromo metálico e do trivalente são insuficientes (grupo 3). Os trabalhadores expostos ao Cr^{VI} via inalação apresentam índices elevados e mortes decorrentes de cânceres pulmonar e nasal. A exposição ambiental ao Cr^{VI} na água potável aumenta o risco de desenvolver câncer de estômago. Com base em estudos animais, os compostos carcinogênicos mais potentes são os levemente solúveis que contêm Cr^{VI} .

Há múltiplos mecanismos potenciais para a carcinogenicidade do cromo (Salnikow e Zhitkovich, 2008). Após captação para o interior das células, ocorre redução de Cr^{VI} para Cr^{III} com oxidação de moléculas celulares concomitante. O ascorbato é o redutor primário, mas outras moléculas, incluindo glutatona, lipídeos, proteínas e DNA também podem ser oxidadas. O Cr^{III} forma um número elevado de aductos covalentes de DNA, primariamente na coluna do fosfato. Os adutos de DNA mais comuns são autos binários (DNA- Cr^{III}) ou com ligações cruzadas com pequenas moléculas como ascorbato e glutatona. Os adutos de DNA não são muito mutagênicos e são reparados por excisão do nucleotídeo. Parece que o alto nível de atividade reparadora de nucleotídeos por excisão após a exposição ao cromo contribui para a carcinogênese, seja por impedir a reparação das lesões mutagênicas formadas por outros carcinógenos ou por meio da formação de quebras de fitas simples devido a reparação incompleta. O cromo também forma ligações cruzadas tóxicas entre DNA e proteínas. A inflamação crônica devido à irritação provocada pelo cromo também pode promover a formação de tumores.

Tratamento. Não há protocolo-padrão para o tratamento do envenenamento agudo com cromo. Uma conduta promissora mostrada em roedores é o uso de redutores como ascorbato, glutatona ou

N-acetilcisteína para reduzir o Cr^{VI} e Cr^{III} após a exposição, mas antes da absorção, para limitar a biodisponibilidade (ATSDR, 2008b). Estes compostos e o EDTA também aumentam a excreção urinária de cromo após a exposição a doses elevadas, particularmente se administrados a tempo de prevenir a captação pelas células. A transfusão de sangue de troca, para remover o cromo do plasma e dos eritrócitos, pode ser benéfica.

TRATAMENTO DA EXPOSIÇÃO A METAIS

A resposta mais importante a exposição ocupacional ou ambiental a metais é eliminar a fonte de contaminação. Por exemplo, com crianças expostas ao chumbo, o CDC recomenda práticas enérgicas de eliminação do chumbo para assegurar que a residência esteja livre de tintas à base de chumbo e outras fontes de exposição. Em locais de trabalho, a remoção dos trabalhadores da ambiente de trabalho tóxico deve reverter vários dos sintomas de envenenamento por metal. Também é importante estabilizar o paciente e providenciar tratamento sintomático.

O tratamento da intoxicação por metal aguda com frequência necessita do emprego de quelantes. Quelante é um composto que forma complexos estáveis com metais, tipicamente como anéis de cinco ou seis membros. A formação de complexos entre quelante e metal deve prevenir ou reverter a ligação do metal com o ligante biológico. O quelante ideal deve ter as seguintes propriedades: *elevada solubilidade em água, resistência a biotransformação, capacidade de alcançar os locais de armazenamento do metal, capacidade de formar um complexo estável e não tóxico com o(s) metal(ais) tóxico(s) e ter o complexo facilmente excretado*. Também é desejável que o quelante tenha baixa afinidade pelos metais essenciais cálcio e zinco, pois os metais tóxicos com frequência atuam competindo com estes metais na ligação às proteínas. Em caso de exposição aguda a doses elevadas da maioria dos metais o tratamento com quelante reduz a toxicidade. Entretanto, após exposição crônica, a quelação não mostra benefícios clínicos além dos obtidos somente com a cessação da exposição e, em alguns casos, prejudicam mais do que ajudam. O tratamento com quelante pode aumentar os efeitos neurotóxicos dos metais pesados e só é recomendada para intoxicações agudas. A estrutura dos quelantes mais comuns é apresentada na Figura 67-10

Etilenodiaminatetracetato (EDTA)

O EDTA e seus vários sais são quelantes eficazes de metais di e trivalentes. O EDTA cálcico dissódico (EDTA-CaNa_2) é o sal de EDTA preferido para a intoxicação por metais, desde que o metal tenha maior afinidade pelo EDTA que o cálcio. O EDTA-CaNa_2 é eficaz para o

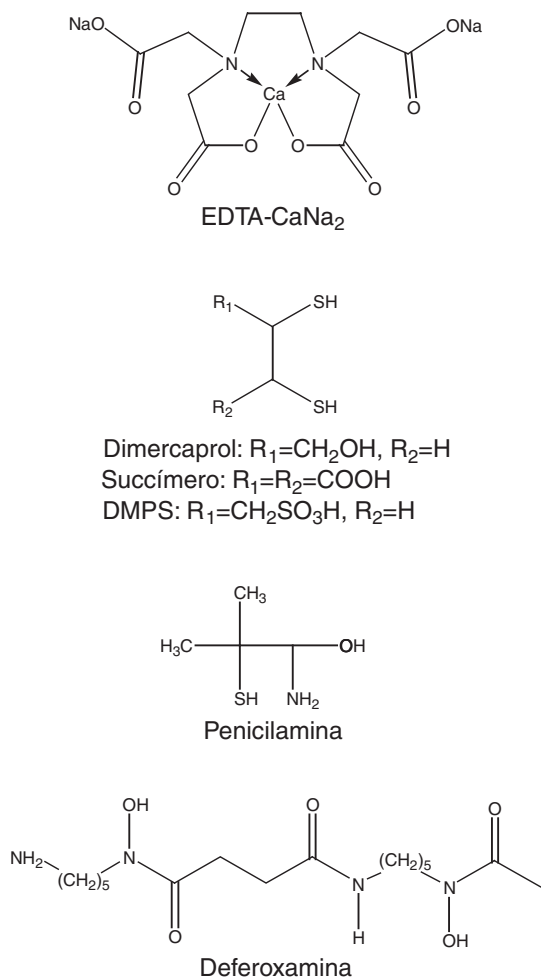


Figura 67-10 Estrutura dos quelantes comumente usados para tratar intoxicações agudas por metais. (EDTA-CaNa₂, ácido dietilenodiamina tetracético de cálcio e sódio; DMPS, sulfonato 2,3-dimercaptopropano de sódio.)

tratamento da intoxicação aguda por chumbo, particularmente associado a dimercaprol, mas não é quelante eficaz para o mercúrio ou arsênico *in vivo*.

Química e mecanismo de ação. Os efeitos farmacológicos do EDTA-CaNa₂ resultam da quelação dos metais di e trivalentes do organismo. Os íons metálicos acessíveis (endógenos e exógenos) com maior afinidade pelo EDTA-CaNa₂ que o Ca²⁺ são quelados, mobilizados e em geral excretados. Como o EDTA é ionizado no pH fisiológico, ele não penetra significativamente nas células. O EDTA-CaNa₂ mobiliza vários cátions metálicos endógenos, incluindo os de zinco, manganês e ferro. Pode ser benéfica a suplementação adicional com zinco após o tratamento com o quelante. O uso terapêutico mais comum do EDTA-CaNa₂ é a intoxicação aguda por chumbo. O EDTA-CaNa₂ não produz efeitos clínicos benéficos para tratar envenenamento crônico por chumbo. Há evidências em ratos que o EDTA-CaNa₂ mobiliza chumbo de vários tecidos como cérebro e fígado, o que pode ser a causa desta observação (Sanchez-Fruitoso e cols., 2002; Andersen e Aaseth, 2002).

O EDTA-CaNa₂ é disponível como edetato de cálcio dissódico. A administração IM do EDTA-CaNa₂ resulta em boa absorção, mas

ocorre dor no local da injeção; em consequência a injeção do quelante com frequência é misturada com anestésico local ou administrada IV. Para o uso IV o EDTA-CaNa₂ é diluído em glicose a 5% ou soro fisiológico a 0,9% e administrado lentamente por gotejamento IV. A solução diluída é necessária para evitar tromboflebite. Para minimizar a nefrotoxicidade, deve ser estabelecida uma produção adequada de urina antes e durante o tratamento com EDTA-CaNa₂. Entretanto em pacientes com encefalopatia e aumento da pressão intracraniana devido ao chumbo, o excesso de líquido deve ser evitado. Em tais casos a administração do EDTA-CaNa₂ deve ser IM.

O EDTA e seu congênere glicol, EGTA, são usados em pesquisa biológica para quelar e controlar a concentração de Ca²⁺ em soluções tampão biológicas. O Prêmio Nobel de 2008, Roger Tsien e colaboradores usaram a estrutura EDTA/EGTA como ponto de partida no desenvolvimento de sensores fluorescentes de [Ca²⁺] celular (Tsien e cols., 1984).

Absorção, distribuição e excreção. Menos de 5% do EDTA-CaNa₂ é absorvido do TGI. Após administração IV o EDTA-CaNa₂ tem meia-vida de 20-60 min. No sangue o EDTA-CaNa₂ é encontrado somente no plasma. O EDTA-CaNa₂ é excretado na urina por filtração glomerular, de forma que é necessária função renal adequada para o sucesso do tratamento. A alteração do pH ou do fluxo urinário não tem efeito na velocidade de excreção. Há pouca degradação metabólica do EDTA-CaNa₂ que se distribui principalmente em vários líquidos extracelulares; pouco EDTA-CaNa₂ tem acesso ao líquido cerebrospinal (~ 5% da concentração plasmática).

Toxicidade. A administração IV rápida do EDTA-Na₂ causa tetania hipocalcêmica. Entretanto, a infusão lenta (menos de 15 mg/min) administrado ao indivíduo normal não provoca sintomas de hipocalcemia devido a disponibilidade de estoques extracirculatórios de Ca²⁺. Em contraste, o EDTA-CaNa₂ pode ser administrado por via IV sem efeitos indesejados porque a alteração na concentração de Ca²⁺ no plasma e organismo total é desprezível.

O principal efeito tóxico do EDTA-CaNa₂ é nos rins. Doses elevadas e repetidas causam vacuolização hidrópica do túbulo proximal, perda da borda em escova e, eventualmente, degeneração das células tubulares proximais. Os efeitos renais precoces em geral são reversíveis e as anormalidades urinárias desaparecem rapidamente com o fim do tratamento. O mecanismo de toxicidade mais provável é a quelação de metais essenciais, particularmente zinco nas células tubulares proximais.

Outros efeitos adversos associados a EDTA-CaNa₂ incluem mal estar, fadiga e sede excessiva seguida do aparecimento súbito de calafrios, febre e subsequente mialgia, cefaleia frontal, anorexia, náuseas e êmese ocasionais e, raramente, aumento da frequência e urgência urinária. O EDTA-CaNa₂ é teratogênico em animais de laboratório provavelmente como resultado da depleção de zinco; ele só deve ser usado em gestantes sob condições em que os benefícios claramente extrapolam o risco (Kalia e Flora, 2005). Outros possíveis efeitos indesejados incluem espirros, congestão nasal e lacrimação, glicosúria, anemias, dermatite com lesões muito similares às de deficiência de vitamina B₆; redução transitória da pressão arterial sistólica e diastólica; aumento do tempo de protrombina e inversão da onda T no ECG.

Dimercaprol

O dimercaprol foi desenvolvido durante a segunda guerra mundial como antídoto a *lewisita*, um gás de guerra vesicante arsenical; daí seu nome alternativo *British*

anti-lewisite (BAL, anti-lewisita britânica). Os arsenicais formam um quelato anelar estável e relativamente não tóxico com o dimercaprol. Investigações farmacológicas revelam que o dimercaprol também protege contra outros metais pesados.

Química e mecanismo de ação. As ações farmacológicas do dimercaprol resultam da formação de complexos quelatos entre seus grupos sulfidríla e os metais. A dissociação dos complexos dimercaprol-metal e a oxidação do dimercaprol ocorrem *in vivo*. Além disso, a ligação enxofre-metal pode ser lábil na urina tubular ácida o que aumenta a oferta de metal ao tecido renal e aumenta a toxicidade. O regime de dosagem deve ser manter a concentração de dimercaprol no plasma adequada para favorecer a formação contínua do complexo mais estável 2:1 (BAL-metal). Contudo, por causa dos efeitos adversos pronunciados, a concentração plasmática excessiva deve ser evitada. A concentração no plasma deve ser mantida por dosificações repetidas até que o metal seja excretado.

O dimercaprol é mais benéfico quando administrado logo após a exposição ao metal porque ele é mais eficaz em prevenir a inibição das enzimas sulfidrílas do que em reativá-las. O dimercaprol limita a toxicidade do arsênico, ouro e mercúrio, os quais formam mercaptídeos com grupos sulfidríla celulares essenciais. Ele também é usado associado ao EDTA- CaNa_2 no tratamento do envenenamento por chumbo.

O dimercaprol é contraindicado para uso após a exposição crônica de metais pesados porque ele não evita os efeitos neurotóxicos. Há evidências em animais de laboratório que o dimercaprol mobiliza chumbo e mercúrio de vários tecidos para o cérebro (Andersen e Aaseth, 2002). Este efeito pode ser devido a natureza lipofílica do dimercaprol e não é observado com seus análogos hidrofílicos descritos, mais adiante (ver Succimer e Sulfonato 2,3-dimercaptopropano sódico [DMPS]).

Absorção, distribuição e excreção. O dimercaprol não pode ser administrado por via oral; ele é administrado por via IM profunda em solução a 100 mg/mL e óleo de amendoim e não deve ser usado em pacientes alérgicos a amendoim ou derivados. O pico de concentração no sangue é alcançado em 30-60 min. A meia-vida é breve, a degradação metabólica e excreção essencialmente se completam em 4 h. O dimercaprol e seus quelatos são excretados na urina e com a bile.

Toxicidade. A administração do dimercaprol produz inúmeros efeitos adversos que ocorrem em ~ 50% dos indivíduos que recebem 5 mg/kg IM. Uma das respostas mais consistentes do dimercaprol é o aumento da pressão arterial sistólica e da diastólica, acompanhado de taquicardia. O aumento da pressão pode alcançar 50 mmHg em resposta a segunda de duas doses (5 mg/kg) administrado em intervalo de 2 h. A pressão aumenta imediatamente, mas retorna ao normal em 2 h.

O dimercaprol também pode causar ansiedade e intranquilidade, náuseas e êmese, cefaleia e sensação de queimação na boca e garganta, a sensação de constrição ou dor na garganta e tórax, conjuntivite, blefarospasmo, lacrimejamento, rinorreia, salivação, formigamento nas mãos, sensação de queimação do pênis, sudoração, dor abdominal e aparecimento ocasional de abscesso estéril e doloroso no local de injeção. O complexo dimercaprol-metal se desfaz facilmente em meio ácido; a produção de urina alcalina protege os rins durante o tratamento. As crianças reagem de modo similar aos adultos, embora ~ 30% também possam experimentar febre que desaparece com a retirada

do fármaco. O dimercaprol é contraindicado em pacientes com insuficiência hepática, exceto quando esta condição resulta do envenenamento com arsênico.

Succímero

Succímero (ácido 2,3-dimercaptosuccínico [DMSA]) é um quelante eficaz por via oral. Quimicamente similar ao dimercaprol, mas contém dois ácidos carboxílicos que modificam o espectro de absorção, distribuição e quelação de substâncias. Apresenta um perfil toxicológico melhor que o do dimercaprol.

Absorção, distribuição e excreção. Após a absorção em humanos, o succímero é biotransformado a um dissulfeto misto com cisteína (Aposhian e Aposhian, 2006). O succímero reduz os níveis de chumbo no sangue e atenua a toxicidade. O quelato succimer-chumbo é eliminado na urina e na bile. A fração eliminada na bile pode percorrer a circulação entero-hepática.

O succímero tem várias propriedades favoráveis ante outros quelantes. É ativo por via oral e, devido a sua natureza hidrofílica, não mobiliza os metais para o cérebro ou interior das células. Também não quela significativamente os metais essenciais como zinco, cobre e ferro. Como resultado destas propriedades, o succímero exibe perfil tóxico muito mais favorável do que outros quelantes. Estudos em animais sugerem que o succímero também é eficaz como quelante de arsênico, cádmio, mercúrio e outros metais tóxicos (Andersen e Aaseth, 2002; Kalia e Flora, 2005).

Toxicidade. O succímero é muito menos tóxico do que o dimercaprol. Aumento transitório das transaminases hepáticas foi observado com o uso de succímero. Os efeitos adversos mais comuns são náuseas, êmese, diarreia e perda do apetite. Em poucos pacientes a urticária obrigou a interrupção do tratamento.

O succímero foi aprovado nos EUA para o tratamento de crianças com níveis sanguíneos de chumbo acima dos 45 µg/dL. Devido a sua biodisponibilidade oral, perfil tóxico favorável e quelação seletiva de metais pesados, o succímero também é usado extrarrotulo para o tratamento de adultos intoxicados com chumbo e para o tratamento de intoxicações com arsênico e mercúrio, embora não tenham sido feitas grandes triagens clínicas para estas indicações.

Sulfonato 2,3-dimercaptopropano sódico (DMPS)

O DMPS é outro composto dimercapto usado para a quelação de metais pesados. O DMPS não está aprovado pelo FDA, mas é aprovado para uso na Alemanha. O DMPS está disponível em farmácias de manipulação, sendo usado por alguns médicos nos EUA.

Química e mecanismo de ação. O DMPS é um quelante eficaz clinicamente para chumbo, arsênico e especialmente mercúrio. É biodisponível por via oral e rapidamente excretado, primariamente pelos rins. Tem carga negativa e mostra distribuição similar à do succímero. O DMPS é menos tóxico que o dimercaprol, mas mobiliza zinco e cobre e assim é mais tóxico do que o succímero. Em pequeno ensaio clínico o DMPS revelou algum benefício clínico para tratar o envenenamento crônico por arsênico. Benefícios similares não foram observados com o dimercaprol ou succímero, sugerindo

que o DMPS pode ser eficaz no tratamento de envenenamento crônico por metais pesados (Kalia e Flora, 2005). Contudo, são necessários mais estudos clínicos.

Penicilamina; Trientina

A penicilamina foi isolada pela primeira vez em 1953 da urina de pacientes com doença hepática que estavam recebendo penicilina. A descoberta das suas propriedades quelantes levou ao seu emprego em pacientes com doença de Wilson (excesso de cobre devido à excreção diminuída) e intoxicações por metais pesados. A penicilamina é mais tóxica e menos potente e seletiva para quelar metais pesados do que outros fármacos quelantes. Portanto, não é tratamento de primeira escolha na intoxicação aguda por chumbo, mercúrio ou arsênico. Entretanto, por ser barata e biodisponível por via oral, é usada com frequência e em doses baixas, após o tratamento com EDTA-CaNa₂ e/ou dimercaprol para assegurar que a concentração do metal no sangue permaneça baixa depois que o paciente deixa o hospital.

A penicilamina é um quelante eficaz do cobre, mercúrio, zinco e chumbo e promove a excreção destes metais na urina.

Absorção, distribuição, biotransformação e excreção. A penicilamina é disponível para uso oral. Como quelante a dose usual de adulto é 1-1,5 g/dia fracionado em quatro doses. Deve ser administrada com o estômago para evitar a interferência com os metais da alimentação. Além do seu uso como quelante para o tratamento de intoxicações por cobre, mercúrio e chumbo, a penicilamina é usada na doença de Wilson (degeneração hepatolenticular devido ao excesso de cobre), cistinúria e artrite reumatoide (raramente). No tratamento da doença de Wilson é administrada 1-2 g/dia em quatro doses. A excreção urinária do cobre deve ser monitorada para determinar se a dosagem de penicilamina é adequada.

A penicilamina é bem absorvida (40-70%) do TGI. Alimentos, antiácidos e ferro reduzem a absorção. A concentração máxima no sangue é alcançada entre 1 e 3 h da administração. É relativamente estável *in vivo* comparada com o composto aparentado não metilado, cisteína. A biotransformação hepática é responsável primária pela degradação e muito pouco é excretado inalterado. Os metabólitos se encontram na urina e fezes. A *N*-acetilpenicilamina é mais eficaz que a penicilamina na proteção contra os efeitos tóxicos de mercúrio, presumidamente por ser mais resistente a biotransformação.

Toxicidade. Com uso prolongado a penicilamina induz graves lesões cutâneas, incluindo urticária e reação papulosa ou macular, lesões penfigoides, lúpus eritematoso, dermatomiosite e efeitos adversos no colágeno e outras reações menos graves, como desidratação e descamação. A reação cruzada com penicilina pode ser responsável por algumas reações de urticária e maculopapulares com edema generalizado, prurido e febre que ocorre em até 1/3 dos pacientes que fazem uso da penicilamina. O sistema hematológico também é gravemente afetado; as reações incluem leucopenia, anemia aplástica e agranulocitose. Estas reações podem ocorrer em qualquer tempo durante o tratamento e podem ser fatais, de modo que o paciente deve ser cuidadosamente monitorado.

A toxicidade renal causada pela penicilamina em geral se manifesta por proteinúria e hematúria reversíveis, mas pode avançar

para síndrome nefrótica com glomerulopatia membranosa. Mais raro, foram registradas fatalidades devido à síndrome de *goodpasture*. A toxicidade ao sistema pulmonar é incomum, mas dispnéia grave foi descrita na broncoalveolite induzida por penicilamina. Miastenia grave foi induzida pelo uso prolongado. A penicilamina é teratogênica em animais de laboratório, mas para gestantes com doença de Wilson a vantagem parece superar o risco. Efeitos adversos menos graves incluem náuseas, êmese, diarreia, dispepsia, anorexia e perda temporária do gosto doce e salgado, o que é aliviado com a suplementação de cobre na dieta; as contraindicações da penicilamina incluem gestação, insuficiência renal ou a história prévia de agranulocitose ou anemia aplástica causadas por penicilamina.

Trientina. A penicilamina é o fármaco de escolha para o tratamento da doença de Wilson, entretanto, produz efeitos adversos, discutidos sob “toxicidade” e alguns pacientes se tornam intolerantes. Para estes indivíduos a trientina (dicloridrato de trietilenotetramina) é uma alternativa aceitável. A trientina é um fármaco cupriurético eficaz em pacientes com a doença de Wilson, embora seja menos potente que a penicilamina. É eficaz por via oral. A dose máxima diária para adultos é de 2 g e 1,5 g para crianças divididas em duas a quatro doses com o estômago vazio. A trientina pode causar deficiência de ferro o que pode ser superado com breves cursos de tratamento com o metal, mas o ferro e a trientina não devem ser administrados com intervalo menor de 2 h entre ambos.

Deferoxamina; Deferasirox

A deferoxamina é isolada como quelato de ferro do *Streptomyces pilosus* e tratada quimicamente para obter o ligante livre do metal. A deferoxamina tem as propriedades desejáveis de elevada afinidade pelo ferro férrico ($K_a = 1031$) associado à afinidade muito baixa pelo cálcio ($K_a = 102$). *In vitro* ela remove o ferro da hemosiderina e ferritina e, com menor intensidade, da transferrina. O ferro da hemoglobina e dos citocromos não é removido pela deferoxamina.

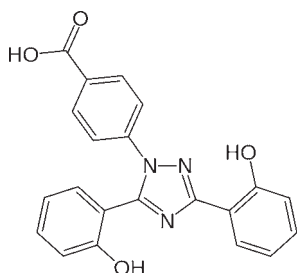
Absorção, distribuição e excreção. A deferoxamina (mesilato de deferoxamina) é mal absorvida por administração oral sendo necessária a via parenteral. Em intoxicações graves por ferro (níveis séricos acima de 500 µg/dL), prefere-se a via IV. O fármaco é administrado na dose/velocidade de 10-15 mg/kg/h em infusão constante. Velocidades maiores (45 mg/kg/h) foram usadas em poucos casos; bolos rápidos em geral se associam com hipotensão. A deferoxamina pode ser administrada IM nos casos de intoxicação moderada (ferro sérico entre 350 e 500 mg/dL) na dose de 50 mg/kg com a dose máxima de 1 g. Pode ocorrer hipotensão também com o uso IM.

Na intoxicação crônica (p. ex. talassemia), é recomendada a dose IM de 0,5-1,0 g/dia embora a administração SC contínua (1-2 g/dia) seja quase tão eficaz quando a administração IV. Durante a transfusão de sangue, pacientes com talassemia devem receber 2 g de deferoxamina (por unidade de sangue) em infusão IV lenta (a velocidade não pode exceder 15 mg/kg/h) em via separado. A deferoxamina não é recomendada na hemocromatose primária; a flebotomia é o tratamento de escolha. A deferoxamina também é usada para a quelação de alumínio em pacientes sob diálise.

A biotransformação da deferoxamina ocorre com enzimas plasmáticas, mas as vias não são conhecidas. A excreção, fácil, ocorre na urina.

Toxicidade. A deferoxamina causa inúmeras reações alérgicas, incluindo pruridos, edemas, erupções cutâneas e anafilaxia. Outros efeitos adversos incluem disúria, desconforto abdominal, diarreia, febre, câibras nas pernas e taquicardia. Casos esporádicos de formação de catarata foram relatados. A deferoxamina pode causar neurotoxicidade durante o tratamento prolongado com altas doses na talassemia major dependente de transfusão; foram descritas alterações visuais e auditivas. A “síndrome pulmonar” foi associada a doses altas (10-25 mg/kg/h); taquipneia, hipoxemia, febre e eosinofilia são os sintomas proeminentes. As contraindicações ao uso de deferoxamina incluem insuficiência renal e anúria; durante a gestação a deferoxamina só deve ser usada se estritamente indicada.

Deferasirox. Deferasirox é um quelante de ferro administrado por via oral. É aprovado pelo FDA para o tratamento de sobrecarga de ferro crônica em pacientes que recebem transfusões de sangue terapêuticas.



BIBLIOGRAFIA

- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). *Draft Toxicological Profile for Cadmium*. ATSDR, Atlanta, **2008a**.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). *Draft Toxicological Profile for Chromium*. ATSDR, Atlanta, **2008b**.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). *Toxicological Profile for Arsenic*. ATSDR, Atlanta, **2007a**.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). *Toxicological Profile for Lead*. ATSDR, Atlanta, **2007b**.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). *Toxicological Profile for Mercury*. ATSDR, Atlanta, **1999**.
- Andersen O, Aaseth J. Molecular mechanisms of in vivo metal chelation: Implications for clinical treatment of metal intoxications. *Environ Health Perspect*, **2002**, *110*(suppl): 887–890.
- Aposhian HV, Aposhian MM. Arsenic toxicology: Five questions. *Chem Res Toxicol*, **2006**, *19*:1–15.
- Ashley K, Howe AM, Demange M, Nygren O. Sampling and analysis considerations for the determination of hexavalent chromium in workplace air. *J Environ Monit*, **2003**, *5*:707–716.
- Ball LK, Ball R, Pratt RD. An assessment of thimerosal use in childhood vaccines. *Pediatrics*, **2001**, *107*:1147–1154.
- Ballatori N. Transport of toxic metals by molecular mimicry. *Environ Health Perspect*, **2002**, *110*(suppl):689–694.
- Bellinger DC, Bellinger AM. Childhood lead poisoning: The torturous path from science to policy. *J Clin Invest*, **2006**, *116*:853–857.
- Bodwell JE, Gosse JA, Nomikos AP, Hamilton JW. Arsenic disruption of steroid receptor gene activation: Complex dose-response effects are shared by several steroid receptors. *Chem Res Toxicol*, **2006**, *19*:1619–1629.
- British Geological Survey (BGS), Department of Public Health Engineering (DPHE, Bangladesh); Kinniburgh DG, Smedley PL, eds. *Arsenic Contamination of Groundwater in Bangladesh*. Keyworth, United Kingdom, British Geological Survey, **2001**.
- Burns FJ, Uddin AN, Wu F, et al. Arsenic-induced enhancement of ultraviolet radiation carcinogenesis in mouse skin: A dose-response study. *Environ Health Perspect*, **2004**, *112*:599–603.
- Chowdhury TR, Basu GK, Mandal BK, et al. Arsenic poisoning in the Ganges delta. *Nature*, **1999**, *401*:545–546.
- Clarkson TW. The three modern faces of mercury. *Environ Health Perspect*, **2002**, *110*(suppl):11–23.
- Conney AH. Induction of microsomal enzymes by foreign chemicals and carcinogenesis by polycyclic aromatic hydrocarbons. G.H.A. Clowes Memorial Lecture. *Cancer Res*, **1982**, *42*:4875–4917.
- Dietert RR, Piepenbrink MS. Lead and immune function. *Crit Rev Toxicol*, **2006**, *36*:359–385.
- Egner PA, Wang JB, Zhu YR, et al. Chlorophyllin intervention reduces aflatoxin-DNA adducts in individuals at high risk for liver cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **2001**, *98*:14601–14606.
- Evans TR, Kaye SB. Retinoids: Present role and future potential. *Br J Cancer*, **1999**, *80*:1–8.
- Fahey JW, Kensler TW. Role of dietary supplements/nutraceuticals in chemoprevention through induction of cytoprotective enzymes. *Chem Res Toxicol*, **2007**, *20*:572–576.
- Faustman EM, Omenn GS. Risk assessment. In: Klaassen CD, ed. *Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons*. New York, McGraw-Hill, **2008**.
- Ferreccio C, Gonzalez C, Milosavljevic V, et al. Lung cancer and arsenic concentrations in drinking water in Chile. *Epidemiology*, **2000**, *11*:673–679.
- Garza A, Vega R, Soto E. Cellular mechanisms of lead neurotoxicity. *Med Sci Monit*, **2006**, *12*:RA57–RA65.
- Goldwater LJ. *Mercury; a History of Quicksilver*. Baltimore, York Press, **1972**.
- Gordis L. *Epidemiology*, 4th ed. Philadelphia, Saunders Elsevier, **2008**.
- Grandjean P, Budtz-Jorgensen E, White RF, et al. Methylmercury exposure biomarkers as indicators of neurotoxicity in children aged 7 years. *Am J Epidemiol*, **1999**, *150*:301–305.
- Groopman JD, Johnson D, Kensler TW. Aflatoxin and hepatitis B virus biomarkers: A paradigm for complex environmental exposures and cancer risk. *Cancer Biomark*, **2005**, *1*:5–14.
- Groopman JD, Kensler TW, Wild CP. Protective interventions to prevent aflatoxin-induced carcinogenesis in developing countries. *Annu Rev Public Health*, **2008**, *29*:187–203.
- Grosse SD, Matte TD, Schwartz J, Jackson RJ. Economic gains resulting from the reduction in children's exposure to lead in the United States. *Environ Health Perspect*, **2002**, *110*:563–569.
- Guengerich FP, Johnson WW, Ueng YF, et al. Involvement of cytochrome P450, glutathione S-transferase, and epoxide hydrolase in the metabolism of aflatoxin B1 and relevance to risk of human liver cancer. *Environ Health Perspect*, **1996**, *104*(suppl):557–562.
- Hall AH. Chronic arsenic poisoning. *Toxicol Lett*, **2002**, *128*: 69–72.
- Hartwig A, Asmuss M, Ehleben I, et al. Interference by toxic metal ions with DNA repair processes and cell cycle control: Molecular mechanisms. *Environ Health Perspect*, **2002**, *110*(suppl):797–799.
- Heron J, Golding J. Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: A prospective cohort study in the United Kingdom does not support a causal association. *Pediatrics*, **2004**, *114*:577–583.
- Hussain SP, Schwank J, Staib F, et al. TP53 mutations and hepatocellular carcinoma: Insights into the etiology and pathogenesis of liver cancer. *Oncogene*, **2007**, *26*:2166–2176.

- Ibrahim D, Froberg B, Wolf A, Rusyniak DE. Heavy metal poisoning: Clinical presentations and pathophysiology. *Clin Lab Med*, **2006**, 26:67–97.
- International Agency for Research on Cancer (IARC). Beryllium, cadmium, mercury, and exposures in the glass manufacturing industry. In: *Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, Vol. 58. Lyon, France, IARC Press, **1993**.
- International Agency for Research on Cancer (IARC). Chromium, nickel, and welding. In: *Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, Vol. 49. Lyon, France, IARC Press, **1990**.
- International Agency for Research on Cancer (IARC). Inorganic lead and organic lead compounds. In: *Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, Vol. 87. Lyon, France, IARC Press, **2006**.
- International Agency for Research on Cancer (IARC). Some traditional herbal medicines, some mycotoxins, naphthalene, and styrene. In: *Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, Vol. 82. Lyon, France, IARC Press, **2002**.
- Jarup L, Akesson A. Current status of cadmium as an environmental health problem. *Toxicol Appl Pharmacol*, **2009**, 238:201–208.
- Kalia K, Flora SJ. Strategies for safe and effective therapeutic measures for chronic arsenic and lead poisoning. *J Occup Health*, **2005**, 47:1–21.
- Kensler TW, Egner PA, Wang JB, *et al*. Chemoprevention of hepatocellular carcinoma in aflatoxin endemic areas. *Gastroenterology*, **2004**, 127:S310–S318.
- Klaunig JE, Kamendulis LM. Chemical carcinogens. In: Klaassen CD, ed. *Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons*. New York, McGraw-Hill, **2008**.
- Lanphear BP, Hornung R, Khoury J, *et al*. Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: An international pooled analysis. *Environ Health Perspect*, **2005**, 113:894–899.
- Levin R, Brown MJ, Kashtock ME, *et al*. Lead exposures in U.S. children, 2008: Implications for prevention. *Environ Health Perspect*, **2008**, 116:1285–1293.
- Liu J, Goyer RA, Waalkes MP. Toxic effects of metals. In: Klaassen CD, ed. *Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons*. New York, McGraw-Hill, **2008**.
- Mead MN. Arsenic: In search of an antidote to a global poison. *Environ Health Perspect*, **2005**, 113:A378–A386.
- Mena S, Ortega A, Estrela JM. Oxidative stress in environmental-induced carcinogenesis. *Mutat Res*, **2009**, 674:36–44.
- Myers GJ, Davidson PW, Cox C, *et al*. Prenatal methylmercury exposure from ocean fish consumption in the Seychelles child development study. *Lancet*, **2003**, 361:1686–1692.
- Myers GJ, Davidson PW, Strain JJ. Nutrient and methyl mercury exposure from consuming fish. *J Nutr*, **2007**, 137:2805–2808.
- National Toxicology Program (NTP). Cadmium and cadmium compounds. In: *Report on Carcinogens*. Research Triangle Park, NC, NTP, **2004**, pp. III42–III44.
- Navas-Acien A, Guallar E, Silbergeld EK, Rothenberg SJ. Lead exposure and cardiovascular disease—A systematic review. *Environ Health Perspect*, **2007**, 115:472–482.
- Needleman HL, Riess JA, Tobin MJ, *et al*. Bone lead levels and delinquent behavior. *JAMA*, **1996**, 275:363–369.
- Omenn GS, Goodman G, Thornquist M, *et al*. Chemoprevention of lung cancer: The beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial (CARET) in high-risk smokers and asbestos-exposed workers. *IARC Sci Publ*, **1996**, 136:67–85.
- Penning TM. Polycyclic aromatic hydrocarbons: Multiple metabolic pathways and DNA lesions formed. In: Geacintov NE, Broyde S, eds. *The Chemical Biology of DNA Damage*. New York, Wiley-VCH, **2009**.
- Rogan WJ, Dietrich KN, Ware JH, *et al*. The effect of chelation therapy with succimer on neuropsychological development in children exposed to lead. *N Engl J Med*, **2001**, 344: 1421–1426.
- Salnikow K, Zhitkovich A. Genetic and epigenetic mechanisms in metal carcinogenesis and cocarcinogenesis: Nickel, arsenic, and chromium. *Chem Res Toxicol*, **2008**, 21:28–44.
- Sánchez-Fructuoso AI, Cano M, Arroyo M, *et al*. Lead mobilization during calcium disodium ethylenediaminetetraacetate chelation therapy in treatment of chronic lead poisoning. *Am J Kidney Dis*, **2002**, 40:51–58.
- Schober SE, Mirel LB, Graubard BI, *et al*. Blood lead levels and death from all causes, cardiovascular disease, and cancer: Results from the NHANES III mortality study. *Environ Health Perspect*, **2006**, 114:1538–1541.
- Silbergeld EK. Facilitative mechanisms of lead as a carcinogen. *Mutat Res*, **2003**, 533:121–133.
- Smith AH, Marshall G, Yuan Y, *et al*. Increased mortality from lung cancer and bronchiectasis in young adults after exposure to arsenic in utero and in early childhood. *Environ Health Perspect*, **2006**, 114:1293–1296.
- Sylla A, Diallo MS, Castegnaro J, Wild CP. Interactions between hepatitis B virus infection and exposure to aflatoxins in the development of hepatocellular carcinoma: A molecular epidemiological approach. *Mutat Res*, **1999**, 428:187–196.
- Szabo E. Selecting targets for cancer prevention: Where do we go from here? *Nat Rev Cancer*, **2006**, 6:867–874.
- Tsien RY, Pozzan T, Rink TJ. Calcium activities and fluxes inside small intact cells as measured with intracellularly trapped chelators. *Adv Cyclic Nucleotide Protein Phosphorylation Res*, **1984**, 17:535–541.
- Vaziri ND, Khan M. Interplay of reactive oxygen species and nitric oxide in the pathogenesis of experimental lead-induced hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, **2007**, 34: 920–925.
- Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, *et al*. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: The NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA*, **2006**, 295:2727–2741.
- Waalkes MP, Liu J, Diwan BA. Transplacental arsenic carcinogenesis in mice. *Toxicol Appl Pharmacol*, **2007**, 222:271–280.
- Waisberg M, Joseph P, Hale B, Beyersmann D. Molecular and cellular mechanisms of cadmium carcinogenesis. *Toxicology*, **2003**, 192:95–117.
- Wasserman GA, Liu X, Parvez F, *et al*. Water arsenic exposure and intellectual function in 6-year-old children in Araihaazar, Bangladesh. *Environ Health Perspect*, **2007**, 115:285–289.
- Wattenberg LW. Chemoprophylaxis of carcinogenesis: A review. *Cancer Res*, **1966**, 26:1520–1526.
- William WN, Heymach JV, Kim ES, Lippman SM. Molecular targets for cancer chemoprevention. *Nat Rev Drug Discov*, **2009**, 8:213–225.
- Wogan GN, Hecht SS, Felton JS, *et al*. Environmental and chemical carcinogenesis. *Semin Cancer Biol*, **2004**, 14:473–486.
- Woolley DE. A perspective of lead poisoning in antiquity and the present. *Neurotoxicology*, **1984**, 5:353–361.

Apêndice

Fundamentos da elaboração da prescrição e seu cumprimento pelo paciente*

Iain L. O. Buxton

Tanto a prescrição quanto a dosagem erradas de um fármaco ou sua utilização em doses ou esquemas posológicos recomendados, dispensados ou administrados inadequadamente, acarretam desfechos desfavoráveis, associados a um custo exorbitante. Erros deste tipo ocorrem porque seres humanos estão envolvidos, sendo que eles podem ser evitados apenas por meio de sistemas que dificultam a prescrição errada. Este apêndice analisa os fundamentos da abordagem apropriada ao processo de elaboração e prescrição dos fármacos, constituindo um recurso que pode ajudar o médico a prestar assistência farmacêutica eficaz aos seus pacientes.

PRINCÍPIOS BÁSICOS DA ELABORAÇÃO DA PRESCRIÇÃO

História

Os primeiros medicamentos eram constituídos de vários ingredientes e exigiam procedimentos de preparação complexos, e o latim foi adotado como linguagem padronizada de prescrição para assegurar a melhor compreensão entre o médico e o farmacêutico e consistência na composição farmacêutica. Hoje, o latim não é mais a linguagem internacional da medicina, mas algumas abreviaturas utilizadas comumente derivam do seu emprego no passado. O símbolo “Rx” é usado como uma abreviatura para a palavra em Latim *recipere*, que significa “tomar” ou “tomar desse modo”, como orientação ao farmacêutico que precedia a “receita” do médico para preparar um medicamento. A abreviação “Sig” do latim *Signatura* é usada na prescrição para destacar as instruções para administração do medicamento.

Prática moderna

A prescrição consiste em *sobrescrição*, *inscrição*, *subscrição*, *signa* e *nome* e *assinatura do médico que prescreve*,

todos incluídos em uma mesma folha impressa (Figura AI-1).

A *sobrescrição* inclui a data na qual a prescrição foi escrita; nome, endereço, peso e idade do paciente, e a prescrição propriamente dita (Tomar). A parte principal da prescrição, ou *inscrição*, contém o nome e a quantidade ou concentração do fármaco a ser dispensado, ou o nome e a concentração de cada composto a ser preparado. A *subscrição* é a instrução ao farmacêutico, que geralmente consiste em uma frase curta, como “preparar uma solução”, “misturar e acondicionar em 30 cápsulas” ou “dispensar 30 comprimidos”. O *signa*, ou *Sig*, é a instrução para o paciente sobre como ele deve usar a prescrição, interpretada e transcrita no rótulo da prescrição pelo farmacêutico. Nos EUA, as prescrições devem ser escritas sempre em inglês. Muitos médicos continuam a utilizar abreviaturas em latim; por exemplo, “1 cápsula *tid pc*” poderia ser interpretada pelo farmacêutico como “tomar uma cápsula 3 vezes/dia depois das refeições”. Entretanto, a utilização das abreviaturas latinas nessas instruções apenas mistifica a prescrição e é desestimulada. Ela pode ser um obstáculo à comunicação eficiente entre o médico e o paciente, podendo gerar erros potenciais de dispensação desnecessários. Como o farmacêutico sempre escreve o rótulo em inglês (ou no idioma do paciente, quando for apropriado), a utilização dessas abreviaturas ou desses símbolos é desnecessária. Vários casos graves de erro de dispensação podem ser traçados para o uso de abreviações (Cohen, 2007).

A instrução “tomar conforme orientação” não é satisfatória e deve ser evitada pelo médico. Essas instruções pressupõem um entendimento da parte do paciente que pode não ser real e excluem desnecessariamente o farmacêutico do processo de assistência farmacêutica. Essas instruções são consideradas inadequadas pelo farmacêutico, que precisa descobrir a intenção do médico antes de dispensar o fármaco e que compartilha da responsabilidade sobre a segurança do paciente e o uso apropriado do medicamento. As melhores instruções ao paciente incluem um lembrete quanto à finalidade pretendida do fármaco, que é expressa em frases como “para o alívio da dor” ou “para atenuar o prurido”. A via correta

*N. de R.T. Grande parte dos tópicos deste Apêndice aplica-se apenas aos EUA. Entretanto, eles foram mantidos em respeito ao texto original e como referência para os profissionais de língua portuguesa.

Sobrescrição { { Subscrição	Data: <u>10 de Abril de 2010</u> Nome: <u>Harry Hypertensive</u> (M/F) Endereço: <u>999 Gold Mine Rd</u>	Aptus Medical Arts W.E. Hansen 123 Homestead Pl. Suite 2 Searchlight, NV 89046	 Idade: <u>59</u> Peso: <u>93,6</u> kg
	R_x <i>Comprimidos de 50 mg de Losartano, dispensar 30</i> Sig: <i>Tomar um via oral diariamente pela manhã</i> <i>Para controle da pressão sanguínea</i>		
	Revalidar: <u>6 (seis)</u> vezes Substituição genérica <u>OK</u>		Assinatura: <u>WE Hansen, MD</u> DEA: _____

Fig. AI-1 A prescrição. A prescrição deve ser preparada cuidadosamente para identificar o paciente e o fármaco a ser dispensado, assim como a forma na qual ele deve ser administrado. A precisão e legibilidade são fundamentais. A utilização de abreviaturas, principalmente em latim, deve ser evitada pois acarreta erros de dispensação. A inclusão do propósito da prescrição na *subscrição* (p. ex., “para o controle da pressão arterial”) pode evitar erros de dispensação. Por exemplo, a utilização do losartano para o tratamento da hipertensão pode necessitar de 100 mg/dia (1,4 mg/kg/dia), enquanto o tratamento da insuficiência cardíaca congestiva com um antagonista dos receptores da angiotensina II geralmente não deve ultrapassar 50 mg/dia. A inclusão do propósito da prescrição também pode ajudar os pacientes na organização e compreensão da finalidade de seus fármacos. A inclusão do peso do paciente na prescrição pode ser útil para evitar erros de cálculo da dose, principalmente quando são prescritos fármacos para crianças.

de administração é enfatizada pela escolha das primeiras duas palavras das instruções. No caso de uma preparação oral, as instruções devem começar com “tomar” ou “administrar”; para os produtos aplicados externamente, o termo “aplicar”; para os supositórios, “inserir”; e para as soluções oculares, otológicas ou nasais, prefere-se o termo “colocar”, em vez de “instilar”.

Autoridade de quem prescreve

Em algumas unidades federais dos EUA, outros profissionais de saúde, além dos médicos e dentistas, podem prescrever. Os assistentes médicos (PA) licenciados, as enfermeiras, os farmacêuticos e os psicólogos clínicos podem prescrever fármacos em várias circunstâncias.

Como evitar confusão

As doses devem ser sempre indicadas por peso métrico do ingrediente ativo, e as doses para medicamentos líquidos devem incluir o volume. Os sistemas mais antigos de medida, como as mínimas para volume (15 mínimas = 1 mL) e os grãos (1 grão = 60 mg), não são claros e não devem ser utilizados. A abreviatura “µg” para microgramas pode

ser facilmente confundida com miligramas (mg). Até a abreviatura “mcg” para microgramas pode ser confundida (Koczmara e cols., 2005). É melhor escrever a palavra micrograma ou miligramas. Quando especificar a dose a ser dispensada, um zero deve ser colocado antes de um decimal (0, # miligramas, em vez de # mg), e não depois (use # miligramas, em vez de #,0 miligramas). Nas instruções ao paciente, o sistema métrico deve ser utilizado em substituição às medidas caseiras comuns, como “conta-gotas cheio” e “colher de chá”, exceto quando o conta-gotas é fornecido com a prescrição, como no caso de suspensões pediátricas de antibiótico. Tanto o médico quanto o farmacêutico devem certificar-se de que o paciente compreendeu a quantidade prescrita. Com finalidades médicas, considera-se que uma “colher de chá” ou “colher de chá cheia” corresponde a 5 mL, e uma “colher de sopa”, equivalente a 15 mL, mas os volumes reais contidos nas colheres de chá ou de sopa domésticas comuns são muito variáveis para serem utilizados de modo confiável para medir os volumes dos fármacos. Do mesmo modo, a prescrição dos fármacos orais em “gotas” pode causar problemas quando a precisão da dose é importante, a menos que o paciente compreenda que apenas o conta-gotas calibrado (para medidas de gotas ou colher de chá)

fornecido pelo fabricante ou farmacêutico deve ser utilizado para dispensar o fármaco. Por essa razão, a prescrição de um produto pediátrico à base de ferro poderia ser definida mais claramente como “15 miligramas (0,6 mL) três vezes ao dia”, em vez de “um conta-gotas cheio, três vezes ao dia”, porque o conta-gotas poderia equivaler a uma dose excessiva de ferro.

As abreviaturas causam erros de dispensação (Teichman e Caffee, 2002). A prescrição de um fármaco em dias alternados (qod) pode ser escrita erroneamente pelo médico como “od” ou doses “dia sim e dia não”; o farmacêutico poderia interpretar “od” como abreviatura latina para “olho direito”. O esquema posológico de uma dose por dia ao deitar (qhs) poderia ser interpretado erroneamente como “qhr”, ou de hora em hora. O uso de uma barra (/) para separar nomes e doses pode levar à dispensação incorreta do fármaco ou à sua utilização em dose inadequada; a barra pode ser interpretada como uma letra ou um número. Quando os fármacos são medidos em unidades, ou unidades internacionais, a abreviatura “U” ou “I” NÃO deve ser utilizada, porque acarreta erros, como a interpretação incorreta do “U” como 0 ou 4, ou “IU” como 10 ou 14. A palavra “unidade” deve ser escrita por extenso. Os produtos farmacológicos disponíveis nos EUA em doses por unidades (p. ex., corticotropina) ou unidades internacionais são “harmonizados” pelos profissionais responsáveis pela padronização dos fármacos para evitar erros de dosagem (ver Padrões e Classificação dos Fármacos). Existem inúmeros exemplos de confusão na interpretação da prescrição de um fármaco (Kohn, 2001), analisados em “Erros de Prescrição”. Para evitar erros, nos EUA, os médicos devem escrever a prescrição inteiramente em inglês, e os farmacêuticos devem esclarecer suas dúvidas com os profissionais que prescreveram, não com os pacientes.

Informação apropriada sobre o paciente

O nome e o endereço do paciente são necessários na prescrição para assegurar que o fármaco adequado chegue ao paciente específico e também para fins de identificação e armazenamento dos dados. Para os fármacos cujas doses precisam ser calculadas, os fatores pertinentes ao paciente, como peso, idade ou superfície corporal, também devem ser incluídos na prescrição. Os profissionais devem ver este esforço como um dever para proteger seus pacientes contra os erros, ao invés de ser um fardo (segurança em primeiro lugar).

Os profissionais que prescrevem comumente cometem erros ao calcular as doses (Lesar e cols., 1997), que poderiam ser evitados (Kuperman e cols., 2001; Conroy e cols., 2007). Quando se prescreve um fármaco cuja dose requer um cálculo com base no peso ou na superfície corporal, deve-se incluir a dose calculada e a fórmula posológica utilizada, por exemplo, “240 mg a cada 8 h (40 mg/kg/dia)”, para permitir que outro profissional

confira a dose prescrita. Os farmacêuticos sempre devem refazer as equações posológicas quando aviam tais prescrições. As prescrições em hospitais e em algumas situações clínicas, como as de antibióticos ou anticonvulsivantes que, em alguns casos, têm doses difíceis de calcular (p. ex., fenitoína), podem especificar o diagnóstico do paciente, o fármaco desejado e a posologia solicitada pelo farmacêutico clínico.

Uso adequado do bloco de receituário

Todas as prescrições devem ser escritas à caneta; nos EUA, essa prática é obrigatória para os fármacos do grupo II, de acordo com a lei *Controlled Substances Act*, de 1970, tendo em vista que as rasuras na prescrição facilmente podem acarretar erros de dispensação ou desvio das substâncias controladas.

Os blocos de receituário normalmente são impressos com um cabeçalho que inclui o nome do médico, seu endereço e número do telefone onde ele trabalha (Figura AI-1). Quando se utilizam blocos de instituições hospitalares que não trazem informações sobre o médico, ele sempre deve imprimir seu nome e seu número de telefone na frente da prescrição para identificar claramente quem prescreveu e facilitar a comunicação com outros profissionais de saúde, caso surjam dúvidas. As leis norte-americanas exigem que as prescrições de substâncias controladas incluam o nome, o endereço e o número de registro do médico junto à *Drug Enforcement Administration* (DEA).

A data da prescrição é um componente importante do prontuário médico do paciente e pode ajudar o farmacêutico a detectar possíveis problemas. Por exemplo, quando se prescreve um opioide para aliviar a dor de uma lesão e a prescrição é apresentada a um farmacêutico 2 semanas depois da sua emissão, o fármaco possivelmente não estaria mais indicado. A adesão do paciente também pode ser avaliada a partir das datas em que a prescrição foi emitida e revalidada. A lei americana CSA* exige que todas as prescrições de substâncias controladas (Quadro AI-1) sejam datadas e assinadas no dia em que foram emitidas e proíbe o aviamento ou a revalidação de receitas para as substâncias dos grupos III e IV por > 6 meses após a data de emissão. Quando se escreve a prescrição original, o médico deve designar o número de revalidações permitidas. Para o tratamento de manutenção com fármacos que não têm potencial de uso abusivo, é razoável prescrever uma quantidade suficiente para um mês e assinalar na prescrição as revalidações a serem dispensadas por um período suficiente, a fim de suprir o paciente até a próxima consulta agendada com o médico. A determinação

* N. de R.T. No Brasil, com exceção dos opiáceos, a legislação permite uma receita, em formulários diferentes, de acordo com o fármaco, de até 3 caixas. Uma via fica retida na farmácia. A validade da receita é de um mês. Não há revalidação em nenhum caso. Se houver ainda necessidade de uso, deve-se voltar ao médico para nova consulta.

Quadro AI-1

Classificação das substâncias controladas

Grupo I (exemplos: heroína, metileno-dioximetanfetamina, dietilamida do ácido lisérgico, mescalina e todos os sais e isômeros derivados):

1. Alto potencial de uso abusivo
2. Nenhuma indicação médica aceitável nos EUA, ou não tem segurança aceitável para utilização com finalidades terapêuticas neste país. Podem ser utilizados para fins experimentais por profissionais adequadamente registrados

Grupo II (exemplos: morfina, oxicodona, fentanila, meperidina, dextroanfetamina, cocaína, amobarbital):

1. Alto potencial de uso abusivo
2. Têm indicações médicas aceitas atualmente nos EUA
3. O uso abusivo dessas substâncias pode causar dependência física ou psicológica grave

Grupo III (exemplos: esteroides anabolizantes, nalorfina, cetamina, algumas substâncias do grupo II em supositórios, misturas ou quantidades limitadas por unidade posológica):

1. Menor potencial de uso abusivo do que as substâncias dos grupos I ou II.
2. Têm indicações médicas aceitas atualmente nos EUA.
3. O uso abusivo dessas substâncias pode causar dependência física leve a moderada ou dependência psicológica grave.

Grupo IV (exemplos: alprazolam, fenobarbital, meprobamato, modafinila):

1. Menor potencial de uso abusivo do que as substâncias do grupo III.
2. Têm indicações médicas aceitas atualmente nos EUA.
3. O uso abusivo dessas substâncias pode causar dependência física ou psicológica leve, em comparação com as substâncias do grupo III.

Grupo V (exemplos: buprenorfina, produtos contendo doses baixas de um opioide e um ingrediente não narcótico, como o xarope para tosse com codeína^a e guaifenesina, ou os comprimidos de difenoxilato com atropina):

1. Pouco potencial de uso abusivo em comparação com as substâncias do grupo IV.
2. Têm indicações médicas aceitas atualmente nos EUA.
3. Alguns produtos do grupo V podem ser vendidos em quantidades limitadas sem prescrição e a critério do farmacêutico; contudo, se o médico quiser que o paciente receba um desses produtos, é preferível fornecer a prescrição.

^aApesar da codeína ser um fármaco do grupo IV, sua dosagem como xarope para tosse é vista como suficientemente baixa de modo a permitir sua classificação entre as substâncias do grupo V.

controladas serão analisadas adiante em “Revalidações” na seção “Substâncias Controladas”.

As preocupações quanto ao custo crescente da assistência à saúde têm favorecido a dispensação dos chamados fármacos “genéricos”. Um fármaco é conhecido por seu nome genérico (nos EUA, isto equivale ao *U.S. Adopted Name*, ou USAN) ou por seu nome comercial, também conhecido como marca registrada ou de fábrica. Na maioria dos estados norte-americanos, os farmacêuticos têm autoridade para dispensar fármacos genéricos, em vez dos fármacos de marca registrada. O médico pode solicitar que o farmacêutico não substitua um fármaco de marca registrada pelo genérico, acrescentado na prescrição (“não substituir”), embora isto geralmente seja desnecessário, pois o FDA exige que os fármacos genéricos atendam aos mesmos padrões de bioequivalência dos seus correspondentes de marca. Em algumas jurisdições, as prescrições podem não ser preenchidas com uma substituição genérica, a menos que seja especificamente autorizado na prescrição. As situações nas quais a substituição dos fármacos genéricos é desaconselhável se limitam aos produtos com sistemas de liberação especiais e índices terapêuticos estreitos, ou quando a substituição pode acarretar confusão significativa e levar o paciente a não utilizar o fármaco.

Escolha e quantidade do produto farmacêutico dispensado

A escolha inadequada dos fármacos pelos médicos é um dos problemas encontrados na prescrição. Como foi demonstrado recentemente com os inibidores da ciclo-oxigenase 2 (COX-2), a promessa terapêutica ou a popularidade de um fármaco não é prova da sua superioridade clínica ou segurança geral (Topol, 2004). Os médicos devem basear-se em fontes imparciais quando buscam informações sobre os fármacos, que possam embasar suas práticas de prescrição. O uso da literatura médica original permite a orientação para a melhor decisão do médico.

A quantidade do fármaco a ser dispensada deve ser especificada claramente e ser apenas aquela que o paciente necessita. Quantidades excessivas nunca devem ser dispensadas, pois além de gerar custos desnecessários para o paciente, também podem resultar no acúmulo de fármacos, o que pode ser perigoso para o paciente ou seus familiares se usado inadequadamente. É muito melhor fazer várias revalidações de uma prescrição que dispensar mais fármacos do que seriam necessários para cada vez.

Prescrição como mercadoria

Os profissionais de saúde que prescrevem devem estar conscientes de que os pacientes podem procurar seus médicos para “pegar” uma receita. Em uma época em que o tempo despendido pelo médico com o paciente é cada vez menor, em virtude dos limites e das pressões do reembolso

de “revalidar prn” (de acordo com a necessidade) não é conveniente, porque poderia levar o paciente a utilizar o fármaco abusivamente, ou deixar de comparecer às consultas médicas agendadas. Se as revalidações não forem desejáveis, o médico deve escrever “zero” (não “0”) no espaço para revalidações da receita, a fim de evitar deturpação das suas intenções. As revalidações para substâncias

médico, os pacientes comumente sentem que uma ida ao médico que não resultou em uma nova prescrição foi até certo ponto uma consulta inútil ou uma oportunidade perdida. Do mesmo modo, os médicos podem sentir que cumpriram seu papel se o paciente saiu com uma prescrição. Os médicos devem ter o cuidado de orientar seus pacientes quanto à importância de considerar a utilização dos fármacos apenas quando realmente necessário e que a manutenção de um fármaco específico, quando sua condição está estabilizada, pode ser muito melhor do que buscar as mais novas opções terapêuticas disponíveis.

Propaganda dos fármacos vendidos sob prescrição

A lei Federal *Food, Drug and Cosmetic Act* alterada (*Food and Drug Administration Modernization Act*, de 1997) permite a utilização da imprensa e da televisão na propaganda dos fármacos vendidos sob prescrição. A lei estabelece que todas as propagandas de fármacos contenham (entre outras coisas) informações resumidas sobre efeitos colaterais, contraindicações e eficácia. As regulamentações modernas da propaganda especificam que essas informações precisam incluir todos os dados sobre os riscos incluídos na bula do produto aprovado, ou encaminhar os consumidores diretamente aos profissionais de saúde com a finalidade de obter essa informação. Em geral, as propagandas impressas incluem a reprodução das seções relativas aos riscos do produto aprovado (bula do produto), mas nas propagandas de televisão isso não ocorre. Além disso, as propagandas não podem ser enganosas, desvirtuar ou omitir fatos reais, elas também devem expor um equilíbrio sensível entre eficácia e riscos. Os benefícios desses tipos de propaganda direto do consumidor (PDC), inclusive as propagandas na Internet, são controversos (Findlay, 2001). As dramatizações utilizadas pelos comerciais de televisão podem ser um desserviço aos esforços do médico no sentido de orientar e cuidar dos seus pacientes, caso essas propagandas gerem apenas lealdade a uma marca comercial. Por outro lado, os pacientes que ouvem falar dos fármacos na televisão podem interagir mais eficazmente com seus profissionais de saúde e fazer perguntas sobre os fármacos que utilizam.

As propagandas dos fármacos vendidos sob prescrição alerta os consumidores para a existência de fármacos novos e os distúrbios que eles tratam, mas também têm aumentado a demanda dos consumidores. Essa demanda tem elevado o número de prescrições dispensadas (aumentando os lucros de venda) e contribuído para a elevação dos custos farmacêuticos assumidos pelas seguradoras de saúde, pelo governo e pelos consumidores. Em face da demanda crescente por determinadas marcas comerciais estimuladas pela propaganda, médicos e farmacêuticos devem estar aptos a orientar de forma eficaz seus pacientes e fornecer informações baseadas em evidências sobre os fármacos que utilizam (Khanfar e cols., 2007).

O Institute of Medicine (IOM) estima que o número anual de erros médicos nos EUA resulte em ~ 44.000 a 98.000 mortes (Kohn e cols., 2000). Embora existam algumas controvérsias quanto às estimativas do IOM (Sox e Woloshin, 2000), está claro que o grande número de erros médicos inclui erros de prescrição que acarretam eventos adversos, inclusive mortes (Mangino, 2004; Tzimenatos e Bond, 2009). Os bancos de dados de erros notificados anonimamente são mantidos juntamente pelo *Institute for Safe Medication Practices* (ISMP), pelo *United States Pharmacopeia Medication Errors Reporting Program* (USP MERP) e pelo programa *MedWatch* do FDA. Os eventos adversos aos fármacos ocorrem em ~ 3% das internações hospitalares, e esta porcentagem é maior entre as populações especiais, por exemplo, nas unidades de terapia intensiva pediátrica e neonatal (Chedoe e cols., 2007).

Quando se analisam os aspectos da elaboração das prescrições que podem causar erros e a modificação das práticas de prescrição para evitá-los, o médico pode aumentar a probabilidade de que o paciente receba a prescrição certa. A atenção para com os problemas comuns que podem ocorrer nas prescrições dos fármacos e a comunicação entre o médico do paciente, os farmacêuticos e outros profissionais de saúde podem ajudar a reduzir os erros de prescrição (Murray e cols., 2009). A seguir, são resumidas as boas práticas da elaboração das prescrições nos contextos hospitalar e ambulatorial.

- Todas as prescrições devem ser escritas de forma clara com medidas métricas de peso e volume.
- Incluir a idade e o peso do paciente na prescrição, quando adequado, para que a dose seja verificada.
- Usar os numerais arábicos (decimais), ao invés dos romanos (p. ex., “IL-II” significa “IL-11 ou “LI-2”?”); em algumas situações, é preferível escrever os números por extenso.
- Utilize zeros decimais (0,125 miligramas, em vez de,125 miligramas); nunca utilize zeros à direita (5 miligramas, em vez de 5,0 miligramas).
- Evite abreviar os nomes dos fármacos; as abreviaturas podem levar à interpretação errada.
- Evite abreviar as instruções quanto à administração dos fármacos; escreva claramente as instruções.
- Esteja ciente das possibilidades de confusão nos nomes dos fármacos. Alguns nomes de fármacos parecem semelhantes quando são pronunciados e podem também ser parecidos quando soletrados. O *United States Pharmacopeial Convention Medication Error Reporting Program* mantém uma lista atualizada de nomes de fármacos que podem ser confundidos (<http://www.usp.org>). Hoje, a lista de nomes de fármacos aliterativos contém > 750 pares de nomes que potencialmente podem gerar confusão, que poderiam causar perigosos erros de prescrição ou dispensação. Os nomes dos

fármacos alternativos podem ser particularmente problemáticos quando são transmitidas prescrições verbais aos farmacêuticos ou a outros profissionais de saúde.

- Indicar o diagnóstico do paciente na prescrição. Esta é a medida mais importante isoladamente para evitar erros de dispensação causados pelos nomes de fármacos de grafia parecida ou que têm pronúncia semelhante. Por exemplo, a prescrição para a administração do *sulfato de magnésio* não deve ser abreviada por “SM”, pois isso poderia resultar na administração do sulfato de morfina. A inclusão do objetivo terapêutico e/ou do diagnóstico do paciente pode evitar esse tipo de erro.
- Escreva de forma clara. Caligrafia pouco legível é uma causa bem conhecida e evitável de erros de dispensação. O médico e o farmacêutico compartilham da responsabilidade de evitar eventos adversos aos fármacos por meio de prescrições claras (*se tiver dúvida, escreva por extenso!*) e da confirmação da intenção quando uma prescrição é ambígua (quando em dúvida confira!).
- Pense.

SUBSTÂNCIAS CONTROLADAS

Nos EUA, o Departamento de Justiça norte-americano é responsável pela execução da lei Federal *Controlled Substances Act* (CSA). A DEA regula todas as etapas do manuseio de substâncias controladas, desde a fabricação até a dispensação (21 USC § 811). Essa lei implementa um sistema que tem como finalidade evitar o desvio de substâncias controladas para uso ilícito. As substâncias incluídas na jurisdição da CSA são divididas em cinco grupos (Quadro AI-1), mas os médicos devem atentar para o fato de que alguns Estados podem ter classificações adicionais.

Os médicos devem estar autorizados a prescrever substâncias controladas pela jurisdição na qual estão inscritos e devem estar registrados junto à DEA ou isentos de registro, conforme definido pela CSA. O número do certificado de registro deve ser assinalado em todas as prescrições de substâncias controladas. Os processos criminais e as penalidades por uso indevido geralmente dependem da classificação de uma substância, assim como da quantidade do fármaco em questão.

Os órgãos estaduais podem impor regulamentações adicionais, como exigir que as prescrições de substâncias controladas sejam impressas em triplicata, ou blocos de receituário impressos pelos Estados, ou ainda a restrição do uso de uma classe específica de fármacos para indicações especiais. Alguns estados dos EUA, como Califórnia, incluíram a maconha, classificada pelo FDA*

*N. de R. T. O leitor deve consultar a Portaria MS/ANVISA nº 344, de 12 de maio de 1998, e suas atualizações para conhecer o sistema usado para substâncias controladas no Brasil.

como substância grupo I, em uma categoria especial ao descriminalizar sua posse e venda para uso médico. De acordo com as leis da Califórnia para maconha na medicina, os pacientes e cuidadores estão livres de processo por este Estado, embora contrariem a lei federal. Esta diferença legal de decisão entre regulamento estadual e federal é fonte de muita controvérsia. Em geral, a lei mais estrita tem prioridade, seja federal, estadual ou local.

Prescrições de substâncias controladas

Para ter validade, a prescrição de uma substância controlada deve ser emitida para uma *finalidade médica legítima* por um *profissional* que atue no *âmbito habitual de sua prática médica*. As prescrições que não atendem a esses critérios, por exemplo, uma prescrição emitida como forma de obter substâncias controladas para uso no consultório médico ou para manter pacientes dependentes, não são consideradas legítimas nos termos da lei e, por essa razão, não protegem os médicos que a emitiram ou os farmacêuticos que as dispensaram. A maioria dos Estados proíbe que os médicos prescrevam substâncias controladas para si próprios; é recomendável seguir essa diretriz, mesmo que não seja exigida por lei.

Execução da prescrição

As prescrições de substâncias controladas devem ser datadas e assinadas no dia em que forem emitidas, contendo o nome completo e o endereço do paciente, assim como o nome, o endereço e o número da DEA do profissional impressos, devendo ser assinadas da mesma forma como seria um documento legal. As prescrições pré-impressas são proibidas em muitos Estados e os blocos pré-assinados são proibidos por lei federal. Quando as prescrições orais não forem permitidas (grupo II), elas devem ser escritas à tinta ou digitadas no computador. A prescrição pode ser preparada por um membro da equipe do médico, mas aquele que prescreve é responsável pela assinatura e por quaisquer erros que a prescrição possa conter.

Prescrições orais

As prescrições dos fármacos dos grupos III, IV e V podem ser transmitidas por telefone pelo médico ao farmacêutico, ou por um membro autorizado de sua equipe, da mesma forma que a prescrição de uma substância não controlada, embora seja recomendável que o médico mantenha tanto quanto possível seu número da DEA em sigilo (ver Como evitar desvios). As prescrições dos fármacos do grupo II podem ser transmitidas por telefone a um farmacêutico apenas em situações de *emergência*. Para caracterizar uma emergência:

- é necessária a administração imediata;
- não existe tratamento alternativo apropriado;
- não é razoavelmente possível para o médico fornecer uma prescrição por escrito antes da dispensação do fármaco.

Para uma prescrição de emergência, a quantidade deve ser limitada a que seria suficiente para tratar o paciente durante o período de emergência, e o médico deve enviar à farmácia uma prescrição de emergência por escrito em 72 h. Se for enviada pelo correio, a prescrição precisa ser dispensada no período de 72 h. O farmacêutico deve notificar à DEA, caso não receba essa prescrição.

Revalidações

Nenhuma prescrição de fármacos do grupo II pode ser revalidada em qualquer circunstância. No caso dos fármacos dos grupos III e IV, as revalidações podem ser autorizadas verbalmente ou por escrito, desde que não ultrapassem cinco revalidações ou 6 meses depois da data em que a prescrição foi emitida, o que ocorrer primeiro. Depois desse período, deve-se fazer nova prescrição. Para os fármacos do grupo V, não há restrições quanto ao número de revalidações permitidas, mas se não forem autorizadas revalidações por ocasião da emissão, deve-se fazer uma nova prescrição para dispensar mais fármacos.

Como evitar desvios

Os blocos de prescrição comumente são roubados e utilizados para manter o uso abusivo de substâncias controladas e para desviar produtos farmacêuticos para o mercado ilícito. Para evitar esse tipo de desvio, os blocos de prescrição devem ser protegidos da mesma forma como se protegeria o talonário de cheques pessoais. O bloco de prescrição nunca deve ser pré-assinado por um membro da equipe para ser preenchido mais tarde. Além disso, deve-se armazenar um número mínimo de blocos, que devem ser mantidos em um local seguro e chaveado, exceto quando estiverem sendo utilizados. Se estiver faltando um bloco de receituário, o fato deve ser notificado imediatamente às autoridades e farmácias locais; algumas áreas dispõem de sistemas que permitem a disseminação rápida dessa informação. Em condições ideais, o número completo de inscrição do médico junto à DEA não deve estar pré-impresso no bloco de prescrição, porque a maioria das prescrições não será para substâncias controladas e não exigirá o número de registro; qualquer pessoa na posse de um número válido junto à DEA pode achar fácil cometer fraudes de prescrição. Alguns médicos podem omitir intencionalmente parte ou todo o seu número de registro junto à DEA na prescrição e, em vez disso, escrever “farmacêutico: ligar para confirmar” ou “ligar para obter o número de registro”. Essa prática

funciona apenas quando o farmacêutico pode verificar independentemente a autenticidade da prescrição, e os pacientes precisam ser avisados para aviaem a receita durante o horário de funcionamento do consultório médico. Os farmacêuticos podem assegurar a autenticidade provável do número de registro do médico junto à DEA por meio de um algoritmo.

Outro método utilizado pelos indivíduos que buscam desviar fármacos é adulterar uma prescrição válida com o objetivo de aumentar o número de unidades ou revalidações. Com a descrição por extenso do número de unidades e revalidações permitidas, em vez de usar números, o profissional que prescreve praticamente anula essa possibilidade. As substâncias controladas não devem ser prescritas em quantidades excessivas ou por períodos prolongados, tendo em vista que a continuidade da dependência do paciente não é uma finalidade médica legítima.

PADRÕES E CLASSIFICAÇÃO DOS FÁRMACOS

A *U.S. Pharmacopeial Convention Inc.* é uma organização não governamental que promove a saúde pública e beneficia médicos e pacientes, disseminando padrões e informações autorizados sobre fármacos e outras tecnologias de assistência à saúde. Essa organização faz parte da *U.S. Pharmacopeia* (USP) que, junto com o FDA, a indústria farmacêutica e os profissionais de saúde, estabelecem os padrões oficiais dos fármacos. Esses padrões são fiscalizados pelo FDA e pelos governos de outros países e são mundialmente reconhecidos. As monografias sobre os fármacos são publicadas no USP/National Formulary (USP-NF), compêndios de padronização oficial dos fármacos, que os organiza em grupos com base em suas ações farmacológicas e em suas indicações terapêuticas. A USP também fornece padrões de referência química para realizar os testes especificados no USP-NF. Por exemplo, um fármaco a ser fabricado e rotulado em unidades precisa atender ao padrão da USP quanto às unidades desse composto. Esses padrões são essenciais aos fármacos que possuem atividade biológica (p. ex., insulina).

A USP também abriga o *Dicionário da USP para Nomes Internacionais (USAN) e Nomes Adotados nos EUA para os Fármacos*. Esse compêndio é reconhecido por toda a indústria de assistência à saúde como o dicionário autorizado dos fármacos. As entradas incluem um ou mais dos seguintes parâmetros: nomes adotados nos EUA (USAN), nomes oficiais dos fármacos para o *National Formulary* (NF), nomes oficiais utilizados no passado, denominações comuns internacionais, nomes aprovados na Inglaterra, nomes aceitos no Japão, nomes comerciais e outros sinônimos. Além dos nomes, os registros desse arquivo contêm outras informações sobre fármacos, como o *Chemical Abstract Service* (CAS), o

número de registros (NR), a fórmula e o peso moleculares, o grupo farmacológico e/ou terapêutico, a instituição responsável pelo fármaco, informações de referência e o diagrama estrutural, caso exista. A USP mantém um *site* na Internet que pode ser acessado para consultas aos nomes, à classificação e às informações sobre os padrões dos fármacos (www.usp.org).

Nos EUA, os produtos farmacêuticos também são codificados pelo *National Drug Code*. O *NDC System* foi criado originalmente como componente essencial do reembolso pelos fármacos distribuídos ambulatorialmente pelo Medicare. Nos EUA, o NDC funciona como identificador universal dos produtos farmacológicos utilizados nas pessoas. A edição atual do *National Drug Code Directory* limita-se aos fármacos vendidos sob prescrição e a alguns poucos produtos vendidos sem prescrição. Cada produto farmacêutico listado pela lei Federal *Food, Drug and Cosmetic Act* recebe um número especial de 10 dígitos em três segmentos. Esse número, conhecido como número do NDC, identifica o fabricante-vendedor, o produto e o número de unidades na embalagem. O código do fabricante-vendedor é atribuído pelo FDA. O segundo segmento — código do produto — identifica uma concentração específica, a preparação posológica e a formulação para determinada indústria farmacêutica. O terceiro segmento — código da embalagem — identifica os componentes da embalagem. Os códigos do produto e da embalagem são atribuídos pelo fabricante.

Além da classificação dos fármacos por grupo terapêutico, eles também são classificados por Tabela de controle. Os grupos farmacológicos existentes nos EUA estão listados no Quadro AI-1 (grupos I ao V) e são analisados adiante como “Substâncias Controladas”.

O FDA também classifica os fármacos que podem ser usados por gestantes. Estas classes são semelhantes às usadas em outros países e fornecem orientação baseada nos dados científicos disponíveis. O risco de um fármaco poder ser durante toda a gravidez ou em um período limitado em particular do desenvolvimento do feto. As categorias variam de A a X, em ordem crescente de preocupação, como descrito aqui:

Gravidez Categoria A: Estudos adequados e bem controlados não conseguiram demonstrar o risco para o feto no primeiro trimestre de gravidez (e não existe evidência de risco nos últimos trimestres). Por causa da clara natureza do risco associado ao uso de medicamentos durante a gestação, o FDA requer um conjunto de dados de alta qualidade sobre um fármaco antes de este ser considerado para Gravidez Categoria A.

Gravidez Categoria B: Estudos de reprodução com animais não conseguiram demonstrar o risco para o feto e não existem estudos adequados e bem controlados em gestantes OU os estudos com animais demonstraram um efeito adverso, mas estudos

adequados e bem controlados com gestantes não conseguiram demonstrar um risco para o feto em nenhum dos três trimestres.

Gravidez Categoria C: Estudos de reprodução com animais demonstraram efeito adverso no feto e não existem estudos adequados e bem controlados em humanos, mas os potenciais benefícios podem justificar o uso do fármaco nas gestantes, apesar dos potenciais riscos.

Gravidez Categoria D: Existe evidência positiva de risco para o feto humano baseada nos dados de reação adversa a partir de investigação ou experiência no mercado ou estudos em seres humanos, mas os potenciais benefícios justificam o uso do fármaco nas gestantes, apesar dos potenciais riscos.

Gravidez Classe X: Estudos em animais ou seres humanos demonstraram anormalidades fetais e/ou existe evidência positiva de risco para o feto humano com base nos dados de reação adversa a partir de investigação ou experiência no mercado e os riscos envolvidos com o uso do fármaco em gestantes claramente superam os potenciais benefícios.

Os médicos devem perceber que as categorias de gravidez por si só fornecem pouca orientação para o tratamento médico das gestantes. Por exemplo, os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), como captopril, provocam toxicidade no desenvolvimento (Categoria X) apenas após o primeiro trimestre. A principal responsabilidade dos médicos é tratar a paciente grávida. Entretanto, os riscos em manter o tratamento para mãe também devem ser considerados por causa dos possíveis riscos para o feto.

Os fármacos também são agrupados por seu potencial de uso abusivo nas classificações legais da Inglaterra e das Nações Unidas (ONU) como classes A, B ou C. As classes estão relacionadas com as penalidades legais máximas em ordem decrescente de gravidade de A para C.

ADESÃO

A adesão pode ser definida como o grau com que o paciente segue o esquema prescrito pelo profissional de saúde. O pressuposto de que o médico diz ao paciente o que fazer e, em seguida, ele segue meticulosamente as recomendações não é realista. O paciente é o determinante final e mais importante do grau de sucesso que um esquema terapêutico alcançará e ele deve ser engajado como participante ativo que tem interesse em seu sucesso. Qualquer que seja o termo utilizado — *compliance*, *adesão*, *aliança terapêutica* ou *concordância* —, os médicos devem promover a interação colaborativa entre o profissional e o paciente, na qual cada um traz

uma experiência que ajuda a determinar a evolução do tratamento. O médico é o especialista em medicina; o paciente é o especialista em si próprio e em suas crenças, seus valores, hábitos e seu estilo de vida. As crenças do paciente com relação à qualidade de vida podem ser diferentes dos objetivos terapêuticos do médico, e caberá ao paciente a última palavra todas as vezes que houver um conflito não solucionado.

Mesmo a prescrição preparada cuidadosamente para o tratamento ideal é inútil, se o nível de adesão do paciente não for adequado. A falta de adesão pode ser evidenciada no tratamento farmacológico como erros intencionais ou acidentais nas doses ou esquemas, uso excessivo ou insuficiente, interrupção prematura do tratamento ou não providenciar para que a prescrição seja aviadada (Hagstrom e cols., 2004): podem surgir fracassos terapêuticos (Hobbs, 2004). A falta de adesão sempre deve ser considerada na avaliação das possíveis causas de respostas inconsistentes ou nulas ao tratamento.

A incidência relatada para a falta de adesão do paciente varia amplamente, mas em geral oscila na faixa de 30-60% (Zyczynski e Coyne, 2000); esse índice para regimes prolongados é ~ 50%, mas pode ser impactado

pelo manejo dos cuidados farmacêuticos (Klein e cols., 2009).

Centenas de variáveis foram reconhecidas como capazes de influenciar o comportamento de adesão de um paciente ou uma condição específica. Algumas das variáveis citadas mais comumente estão discutidas aqui, assim como algumas sugestões para aumentar a adesão, embora nenhuma assegure 100% de adesão (Quadro A1-2).

Relação paciente-profissional de saúde

A satisfação do paciente com seu médico tem impacto significativo no comportamento de adesão e é um dos poucos fatores que o médico pode influenciar diretamente. Os pacientes mostram mais tendência de seguir as instruções e recomendações quando suas expectativas quanto à relação médico-paciente e ao seu tratamento são atendidas. Essas expectativas incluem não apenas a competência clínica, mas também interpessoal, de modo que o desenvolvimento das habilidades de comunicação e inter-relação pessoal adequada são essenciais. A questão cultural tem importância crescente, pois os profissionais de saúde atendem mais pacientes de outros países e com culturas diferentes.

Quando se decide quanto à duração do tratamento, pode ser útil conversar com o paciente sobre seus hábitos e rotinas diárias, bem como sobre as opções terapêuticas disponíveis. Essas informações podem sugerir indícios para a memorização, tais como colocar os fármacos utilizados uma vez ao dia sobre os livros da mesinha de cabeceira do paciente que tem o hábito de ler à noite, ou no armário das xícaras de café, se for necessário tomar os fármacos pela manhã (vale lembrar que o ambiente úmido do banheiro pode ser o pior lugar para armazenar um fármaco, no que se refere à sua conservação química e física). Essas informações também podem ajudar a ajustar o esquema ao estilo de vida do paciente. A falta de informações sobre o estilo de vida do paciente pode gerar situações como a prescrição de um fármaco para ser utilizado 3 vezes/dia junto com as refeições para um paciente que faz apenas duas refeições diárias, ou um medicamento a ser tomado pela manhã por um paciente que trabalha em turno noturno e dorme durante o dia. Raramente há apenas uma opção terapêutica para determinado problema e pode ser melhor prescrever um esquema adequado que o paciente seguirá, em vez do esquema ideal que ele não fará. O envolvimento do paciente no controle de quaisquer aspectos pertinentes do seu tratamento pode aumentar a adesão, não apenas por auxiliar a memória e tornar a preparação ou o esquema posológico mais aceitável ou convincente, mas também por transmitir-lhe a sensação de controle e enfatizar sua responsabilidade pelo resultado do tratamento.

É razoável que o médico pergunte ao paciente se ele pretende seguir o tratamento prescrito e negociar um

Quadro AI-2

Sugestões para aumentar a adesão dos pacientes

- Mantenha a comunicação respeitosa; pergunte aos pacientes como eles utilizam o fármaco
- Desenvolva relações satisfatórias e cooperativas com os pacientes; estimule a participação do farmacêutico
- Forneça orientações e estimule a busca de informações sobre os fármacos
- Dê instruções claras e precisas, apresentando primeiramente as informações mais importantes
- Complemente as instruções verbais com informações escritas fáceis de ler
- Sempre que possível, simplifique
- Utilize dispositivos auxiliares mecânicos quando necessário (caixas ou bandejas com divisões para comprimidos, embalagens que favorecem a adesão, códigos de cores)
- Prescreva a preparação e o esquema posológico ideal para cada paciente
- Avalie o grau de instrução e a capacidade de compreensão do paciente e modifique as informações educativas de acordo com a necessidade. Para aumentar a adesão, não se baseie apenas nos conhecimentos do paciente sobre sua doença
- Descubra soluções quando houver limitações físicas ou sensoriais (utilize tampas sem trava de segurança nos frascos; utilize letras grandes nos rótulos e materiais impressos; coloque marcas de fitas nas seringas)
- Solicite o apoio e a ajuda de familiares ou cuidadores
- Utilize técnicas comportamentais como estabelecimento de metas, automonitoração, reestruturação cognitiva, treinamento de habilidades, contratos e reforço positivo

compromisso de segui-lo. Devem ser envidados esforços no sentido de tentar resolver consensualmente os conflitos que possam dificultar a adesão ao tratamento.

Os pacientes e suas crenças

Modelos comportamentais sugerem que os pacientes tendem a aderir ao tratamento quando *percebem* que são suscetíveis à doença, que a doença pode ter um impacto negativo grave, que o tratamento será eficaz e que os benefícios superam os custos e quando acreditam em sua própria capacidade de segui-lo. Sob o ponto de vista da adesão, a gravidade *real* e a suscetibilidade a uma doença não são necessariamente importantes; pelo contrário, a percepção da gravidade pelo paciente influencia sua adesão (Dijkstra e cols., 2008).

As crenças do paciente podem levá-lo deliberadamente a alterar seu tratamento, seja por conveniência, por experiências pessoais, pelo desejo de se verem livres do papel de doentes, uma forma de exercitar o sentimento de controle sobre sua situação, ou por outras razões. Isso reforça a necessidade de haver comunicação excelente e uma relação médico-paciente satisfatória para facilitar a transmissão de informações adicionais ou corretivas, quando as crenças sugerirem que o resultado não será a adesão.

É difícil prever se determinado paciente seguirá o tratamento, pois não existe uma relação consistente com as variáveis demográficas isoladas, como idade, sexo, nível educacional, inteligência, traços de personalidade e renda. Algumas dessas variáveis têm sido implicadas em situações específicas, mas não podem ser aplicadas à população geral. Em geral, o isolamento social tem sido associado à falta de adesão, embora os familiares ou outras pessoas próximas ao paciente possam enfraquecer a adesão tão facilmente quanto elas podem reforçar. Como já foi salientado, a gravidade real da doença do paciente não prevê seu comportamento de adesão, mas as características da doença podem tornar a adesão menos provável, como ocorre com alguns distúrbios psiquiátricos ou neurodegenerativos.

Os farmacêuticos têm responsabilidades legal e profissional de oferecer informações sobre os fármacos em várias situações — mesmo que o ambiente no qual trabalhem nem sempre seja favorável a isso — e podem orientar e apoiar os pacientes quando conversam sobre os fármacos prescritos e sua utilização. Como eles geralmente veem os pacientes com mais frequência do que o médico, os farmacêuticos que despendem tempo para perguntar sobre o tratamento do paciente podem ajudar a detectar falta de adesão e outros problemas, orientar o paciente e avisar ao médico, se necessário. De fato, os dados do *Asheville Project* indicam que o programa de manejo de medicamentos pelo farmacêutico fornece vantagens significativas com relação à adesão, aos desfechos para saúde e o custo (Bunting e cols., 2008).

Os pacientes idosos frequentemente encontram alguns obstáculos à adesão, relacionados com sua idade.

Esses obstáculos incluem a acentuação dos déficits de memória e da confusão; as alterações da disposição dos fármacos e sua sensibilidade maior a alguns efeitos terapêuticos; a redução dos suportes social e financeiro; a redução da destreza, mobilidade ou funções sensoriais; e o uso de um maior número de fármacos ao mesmo tempo (tanto sob prescrição quanto sem prescrição), cujos efeitos tóxicos e interações simultâneas podem deprimir o estado mental ou causar efeitos colaterais intoleráveis. Existem fármacos que reconhecidamente não são adequados para pacientes idosos (Curtis e cols., 2004; Fick e cols., 2003) e alguns que podem afetar negativamente a adesão. Apesar desses obstáculos, nenhuma evidência demonstra que os pacientes idosos em geral tenham significativamente menos adesão do que qualquer outra faixa etária. Ainda assim, à medida que a população norte-americana envelhece e pacientes idosos consumirão quantidades desproporcionais de fármacos e recursos disponíveis à assistência à saúde, há excelente oportunidade e motivação para melhorar seus hábitos de utilização dos fármacos. Os médicos precisam ser cuidadosos ao escolher fármacos para pacientes idosos (Mahony e Gallagher, 2008; Lopez e Goldoftas, 2009). Os farmacêuticos devem prestar atenção especial à orientação detalhada e atenciosa prestada aos pacientes idosos e ajudá-los a encontrar soluções práticas quando ocorrerem problemas, entre eles a polifarmácia.

O tratamento

Os aumentos da complexidade e da duração do tratamento talvez sejam os obstáculos mais bem documentados à adesão. O paciente ao qual são prescritos vários fármacos para determinada doença, ou que tem várias doenças que requerem tratamento farmacológico, tem risco maior de não aderir ao esquema prescrito, assim como ocorre com os indivíduos com doenças crônicas. A frequência com que as doses de cada fármaco são administradas também pode influenciar o comportamento de adesão. Sempre que for possível e apropriado, a simplificação é desejável.

Os efeitos do fármaco podem tornar a adesão menos provável, como ocorre nos pacientes cujos fármacos causam confusão ou outras alterações do estado mental. Os efeitos colaterais desagradáveis dos fármacos podem influenciar a adesão em alguns casos, mas não são necessariamente indicadores desse desfecho, especialmente se o paciente acreditar ou outros fatores positivos tenderem a reforçar a adesão ao esquema proposto. Um efeito colateral intolerável para um indivíduo pode ser pouco incômodo para outro.

O custo do medicamento pode ser um ônus pesado para os pacientes com poucos recursos econômicos, e os profissionais de saúde devem ser sensíveis a esse fato (Restrepo e cols., 2008). Atualmente, dispositivos móveis (p. ex., iPhone) com programa sobre formulário/

terapêutica de fármacos podem fornecer os custos dos medicamentos, assim como os médicos que estão familiarizados com o plano de seguro do paciente. Os sistemas de telefonia móvel que fornecem lembretes e coletam informações sobre a resposta do paciente vêm sendo introduzidos e podem se tornar mais populares à medida que os pacientes dominam a tecnologia.

PRESCRIÇÃO ELETRÔNICA

A era da e-prescrição começou. Sua implementação ainda é cara, mas os subsequentes benefícios para pacientes e economia com pessoal, junto com sua integração com os registros médicos eletrônicos, controle do inventário de fármacos e faturamento apontam para o amplo uso desta prescrição no futuro. A prescrição computadorizada elimina algumas das suas características subjetivas. Assim, se as informações adequadas forem inseridas corretamente no sistema eletrônico, os erros de medicamento por causa da caligrafia ilegível, dose errada, medicamento errado para o quadro médico e interações medicamentosas podem ser reduzidos, pois cada prescrição pode ser ligada a bancos de dados de fármacos de alta qualidade que verificam se as informações sobre prescrição são adequadas para o paciente (p. ex., idade, peso, sexo, condição, valores laboratoriais, doença a ser tratada, medicamentos concomitantes) e que os avisos conhecidos e potenciais problemas chamam a atenção do médico, farmacêutico e paciente. Estes sistemas não devem ser usados como um substituto para a atenção pessoal ao paciente individual pelos profissionais de saúde, mas como uma medida auxiliar que garante segurança, alta qualidade e cuidado eficiente.

BIBLIOGRAFIA

- Bunting BA, Smith BH, Sutherland SE. The Asheville Project: Clinical and economic outcomes of a community-based long-term medication therapy management program for hypertension and dyslipidemia. *J Am Pharm Assoc*, **2008**, 48:23–31.
- Chedoe I, Molendijk HA, Dittrich ST, *et al*. Incidence and nature of medication errors in neonatal intensive care with strategies to improve safety: A review of the current literature. *Drug Saf*, **2007**, 30:503–513.
- Cohen MR. The Institute of Medicine report, preventing medication errors: Another good day. *Am J Health Syst Pharm*, **2007**, 64(suppl):S1–S2.
- Conroy S, Sweis D, Planner C, *et al*. Interventions to reduce dosing errors in children: A systematic review of the literature. *Drug Saf*, **2007**, 30:1111–1125.
- Curtis LH, Ostbye T, Sendersky V, *et al*. Inappropriate prescribing for elderly Americans in a large outpatient population. *Arch Intern Med*, **2004**, 164:1621–1625.
- Dijkstra A, Okken V, Niemeijer M, Cleophas T. Determinants of perceived severity of hypertension and drug-compliance in hypertensive patients. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*, **2008**, 8:179–184.
- Fick DM, Cooper JW, Wade WE, *et al*. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: Results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med*, **2003**, 163:2716–2724.
- Findlay SD. Direct-to-consumer promotion of prescription drugs. Economic implications for patients, payers and providers. *Pharmacoeconomics*, **2001**, 19:109–119.
- Hagstrom B, Mattsson B, Rost IM, Gunnarsson RK. What happened to the prescriptions? A single, short, standardized telephone call may increase compliance. *Fam Pract*, **2004**, 21:46–50.
- Hobbs RE. Guidelines for the diagnosis and management of heart failure. *Am J Ther*, **2004**, 11:467–472.
- Khanfar N, Loudon D, Sircar-Ramsewak F. FDA direct-to-consumer advertising for prescription drugs: What are consumer preferences and response tendencies? *Health Mark Q*, **2007**, 24:77–91.
- Klein A, Otto G, Kramer I. Impact of a pharmaceutical care program on liver transplant patients' compliance with immunosuppressive medication: A prospective, randomized, controlled trial using electronic monitoring. *Transplantation*, **2009**, 87: 839–847.
- Koczmara C, Jelencic V, Dueck C. Dangerous abbreviations: "U" can make a difference! *Dynamics*, **2005**, 16:11–15.
- Kohn LT. The Institute of Medicine report on medical error: Overview and implications for pharmacy. *Am J Health Syst Pharm*, **2001**, 58:63–66.
- Kohn LT, Findlay SD, Donaldson MS. *To Err Is Human: Building a Safer Health System*. Washington, DC, National Academy Press, **2000**.
- Kuperman GJ, Teich JM, Gandhi TK, Bates DW. Patient safety and computerized medication ordering at Brigham and Women's Hospital. *Jt Comm J Qual Improv*, **2001**, 27:509–521.
- Lesar TS, Briceland L, Stein DS. Factors related to errors in medication prescribing. *JAMA*, **1997**, 277:312–317.
- Lopez R, Goldoftas B. The urban elderly in the United States: Health status and the environment. *Rev Environ Health*, **2009**, 24:47–57.
- Mangino PD. Role of the pharmacist in reducing medication errors. *J Surg Oncol*, **2004**, 88:189–194.
- Michalsen A, Delclos GL, Felknor SA. Compliance with universal precautions among physicians. *J Occup Environ Med*, **1997**, 39:130–137.
- Murray MD, Ritchey ME, Wu J, Tu W. Effect of a pharmacist on adverse drug events and medication errors in outpatients with cardiovascular disease. *Arch Intern Med*, **2009**, 169:757–763.
- O'Mahony D, Gallagher PF. Inappropriate prescribing in the older population: Need for new criteria. *Age Ageing*, **2008**, 37: 138–141.
- Restrepo RD, Alvarez MT, Wittnebel LD, *et al*. Medication adherence issues in patients treated for COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, **2008**, 3:371–384.
- Sox NC, Woloshin S. How many deaths are due to medical error? Getting the number right. *Eff Clin Pract*, **2000**, 3:277–283.
- Teichman PG, Caffee AE. Prescription writing to maximize patient safety. *Fam Pract Manag*, **2002**, 9:27–30.
- Topol EJ. Failing the public health—Rofecoxib, Merck, and the FDA. *N Engl J Med*, **2004**, 351:1707–1709.
- Tzimenatos L, Bond GR. Severe injury or death in young children from therapeutic errors: A summary of 238 cases from the American Association of Poison Control Centers. *Clin Toxicol (Phila)*, **2009**, 47:348–354.
- Zyczynski TM, Coyne KS. Hypertension and current issues in compliance and patient outcomes. *Curr Hypertens Rep*, **2000**, 2:510–514.

II

Apêndice

Planejamento e otimização de esquemas posológicos: dados farmacocinéticos

Kenneth E. Thummel, Danny D. Shen
e Nina Isoherranen

Este Apêndice fornece um resumo das informações farmacocinéticas básicas relativas aos fármacos de uso clínico comum e são liberadas para a circulação sistêmica após administração parenteral ou não parenteral. Em razão de limitações de espaço, esta lista não pode ser exaustiva. Fármacos planejados exclusivamente para aplicação tópica e que não são absorvidos significativamente na corrente sanguínea (p. ex., aplicações oftálmicas e algumas aplicações dérmicas; Capítulos 64 e 65) não foram incluídos. Os critérios de seleção de alguns outros têm influenciado a conclusão da lista, mas em geral os autores procuraram incluir um ou mais fármacos representativos em cada uma das áreas terapêuticas neste livro, com base no(s) distinto(s) mecanismo(s) de ação. Em algumas circunstâncias, fármacos podem ser excluídos porque a farmacocinética não é relevante para seu uso terapêutico. Um caso óbvio é quando a eficácia do fármaco aparentemente não se correlaciona com a sua concentração de modo reversível (p. ex., alguns fármacos citotóxicos anticâncer). Além disso, considerando diversos anticorpos terapêuticos, o anticorpo é administrado em uma dose fixa a intervalos prolongados, o que permite sua depuração quase completa (p. ex., infliximabe).

Frequentemente, a questão é decidir qual dos muitos fármacos dentro de uma classe deve ser selecionado. Isso é particularmente problemático quando as escolhas são em sua maioria equivalentes terapêuticos. Dois critérios que se mostraram úteis são a prevalência do uso e a singularidade do mecanismo de ação. No caso da presente edição, consultamos o “2008 Top 200 Branded Drugs By Total Prescriptions” e o “2008 Top 200 Generic Drugs by Total Prescriptions”, publicadas respectivamente nas edições de 22 e 26 de maio de 2009 do Drug Topics (<http://drugtopics.modernmedicine.com>) para dados posológicos. Os fármacos que se encontram na lista dos 200 mais importantes foram selecionados. Como já mencionado, um fármaco menos usado pode ser incluído se apresentar um mecanismo de ação que difere daquele dos fármacos mais usados, algumas ações adicionais que ofereçam uma vantagem terapêutica singular ou um perfil de efeitos colaterais mais aceitáveis.

Dados farmacocinéticos relativos a muitos fármacos que não estão incluídos neste Apêndice podem ser encontrados nas edições anteriores deste livro.

O principal objetivo deste Apêndice é apresentar os dados farmacocinéticos em um formato que informe ao médico as características essenciais da disposição dos fármacos que formam a base do esquema posológico. O Quadro AII-1 contém informações quantitativas sobre a absorção, a distribuição e a eliminação de fármacos; os efeitos dos estados mórbidos nesses processos; e a correlação da eficácia e da toxicidade com as concentrações do fármaco no sangue e no plasma. Os princípios gerais que fundamentam o planejamento da dose de manutenção apropriada e dos intervalos entre as doses (e, quando conveniente, a dose de ataque) para o paciente médio são descritos no Capítulo 2. Sua aplicação usando os dados da Quadro AII-1 para a individualização dos regimes posológicos é apresentada aqui.

Para utilizar os dados apresentados, é preciso compreender os conceitos de depuração e a sua aplicação nos esquemas posológicos. Além disso, é importante conhecer os valores médios de depuração, bem como algumas mensurações do grau e da cinética de absorção e distribuição dos fármacos. A seguir, são definidos os oito parâmetros básicos fornecidos para cada fármaco, bem como os fatores-chaves que influenciam esses valores tanto em indivíduos saudáveis quanto em pacientes com doença renal ou hepática. Seria mais apropriado, obviamente, se houvesse consenso sobre o valor padrão para determinado parâmetro farmacocinético; em vez disso, a literatura médica geralmente estima uma ampla faixa de valores, e o consenso geral dos valores farmacocinéticos foi alcançado somente para um número limitado de fármacos.

No Quadro AII-1, um único conjunto de valores para cada parâmetro e a sua variabilidade em uma população relevante foi selecionado a partir de dados da literatura, com base no critério científico dos autores. A maioria dos dados é apresentada na forma de valor médio para a população em estudo $\pm$ um desvio-padrão (média $\pm$ DP). Entretanto, alguns dados são fornecidos em forma de média e faixa de valores (entre parênteses) observados na população em estudo (isto é, o mais alto e o mais baixo valor relatado). Para alguns fármacos, os dados foram apresentados utilizando a média geométrica

com um intervalo de confiança de 95%. Nos casos em que existem dados suficientes disponíveis, apresentamos, entre parênteses, a faixa de valores médios obtida de diferentes estudos de objetivo similar, algumas vezes abaixo dos dados de estudo primário. Ocasionalmente, apenas um valor médio único para o estudo da população estava disponível na literatura e nos boletins. Finalmente, alguns fármacos podem ser administrados por via intravenosa na forma não modificada e por via oral como pró-fármaco. Quando informação relevante sobre o pró-fármaco e a molécula ativa era necessária, ambas foram incluídas usando-se uma abreviação para indicar os fármacos que foram mensurados, seguida de outra entre parênteses para indicar as espécies que foram dosadas [p. ex., $G(V)$ indica um parâmetro para o ganciclovir após administração do pró-fármaco valganciclovir].

Diversos fármacos aprovados recentemente são metabólitos ativos ou estereoisômeros de um fármaco previamente disponível no mercado. Por exemplo, a desloratadina é o *O*-desmetil-metabólito da loratadina, e o esomeprazol é o *S*-enantiômero ativo do omeprazol. A menos que o fármaco original e o metabólito ativo ofereçam vantagens terapêuticas distintas, somente os mais conhecidos ou mais comumente usados foram listados, e informações relevantes sobre suas formas ativas alternativas foram apresentadas no mesmo quadro. Essa abordagem permitiu incluir mais fármacos no Apêndice, sem que isso gerasse confusão. A única exceção é com relação à prednisona e à prednisolona, que passam por interconversão no corpo.

A não ser que haja indicação em contrário como nota de rodapé, os dados apresentados no quadro são aqueles obtidos de adultos sadios. A alteração desses valores na presença de determinados estados mórbidos é assinalada abaixo do valor médio. São fornecidas uma ou mais referências para cada fármaco, geralmente uma publicação original, uma revisão de sua farmacocinética clínica ou banco de dados farmacológicos com base na Web; as últimas duas fontes secundárias fornecem uma variedade mais ampla de artigos para o leitor interessado em obter mais informações. Em alguns casos, baseamos-nos em dados não publicados fornecidos pelo fabricante do fármaco nos seus arquivos em New Drug Application (NDA) ou nas informações da bula submetidas à apreciação do Food and Drug Administration (FDA) dos EUA.

PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS APRESENTADOS NO QUADRO

Cada um dos oito parâmetros apresentados no Quadro AII-1 foi discutido em detalhes no Capítulo 2. A abordagem adiante considera o formato no qual são apresentados os valores, bem como os fatores (fisiológicos ou patológicos) que influenciam esses parâmetros.

Biodisponibilidade. O grau de *biodisponibilidade oral* é expresso em forma de percentual da dose administrada. Esse valor representa a porcentagem da dose administrada disponível para a circulação sistêmica — a fração da dose oral que atinge o sangue arterial em uma forma ativa ou de pró-fármaco, expressa em porcentagem (0-100). A *biodisponibilidade fracionária* (F), que aparece neste Apêndice, indica o mesmo parâmetro; esse valor varia de 0-1. As medidas de *extensão* e *taxa* (ver $T_{\max}$) da biodisponibilidade são apresentadas no quadro. É essencial compreender o grau de biodisponibilidade para o planejamento de um esquema posológico, a fim de obter a concentração-alvo sanguínea específica. São fornecidos os valores para múltiplas vias de administração, quando conveniente e disponível a partir dos dados da literatura. Na maioria dos casos, o valor apresentado no quadro representa uma biodisponibilidade oral absoluta que foi determinada a partir de uma comparação da área sob a curva de concentração plasmática do fármaco-tempo (ASC) entre a dose oral e uma dose de referência intravenosa. Para os fármacos em que a administração intravenosa não é praticável, apresentamos uma estimativa aproximada da biodisponibilidade oral com base em informações secundárias (p. ex., excreção urinária do fármaco inalterado, especialmente quando a via não renal de eliminação é mínima) ou deixamos a coluna da esquerda em branco (colocando um travessão [—]). O travessão também pode aparecer quando o fármaco é administrado somente por via parenteral.

A biodisponibilidade baixa pode resultar de uma forma posológica mal formulada que não consegue desintegrar-se ou dissolver-se no fluido gastrointestinal, perda por degradação do fármaco no fluido gastrointestinal, baixa permeabilidade da mucosa, metabolismo de primeira passagem durante o trânsito através do epitélio intestinal, transporte ativo por passagem do fármaco de volta ao lúmen ou metabolismo hepático de primeira passagem ou excreção biliar (ver Capítulo 2). No caso de fármacos com extenso metabolismo de primeira passagem, a presença de hepatopatia pode causar aumento da biodisponibilidade oral por redução da capacidade metabólica hepática e/ou desenvolvimento de derivações vasculares ao redor do fígado.

Excreção urinária do fármaco na forma inalterada. O segundo parâmetro fornecido no Quadro AII-1 é a quantidade do fármaco finalmente excretada na urina na forma inalterada, expressa como percentual da dose administrada. Os valores representam o percentual esperado em um adulto jovem sadio (depuração da creatinina ≥ 100 mL/min). Quando possível, o valor relacionado é aquele determinado após a administração intravenosa do fármaco em forma de bolo, cuja biodisponibilidade é supostamente de 100%. Se o fármaco for administrado por via oral, esse parâmetro pode ser subestimado, devido à absorção incompleta da dose; esses valores aproximados

estão indicados em notas de rodapé. O parâmetro obtido após a administração de uma dose por via intravenosa é mais útil, visto que refletirá a contribuição relativa da depuração renal na depuração corporal total do fármaco, independentemente de sua biodisponibilidade.

A doença renal constitui o fator primário que provoca alterações nesse parâmetro. Isso é especialmente verdadeiro quando existem vias alternativas de eliminação disponíveis; por conseguinte, à medida que a função renal declina, uma fração da dose maior torna-se disponível para eliminação por outras vias. Como a função renal geralmente diminui em função da idade, o percentual do fármaco excretado na forma inalterada também diminui com a idade quando existem vias alternativas de eliminação. Além disso, para diversos fármacos ácidos e básicos, com valores de pK_a na faixa do pH habitual da urina, as alterações do pH afetarão a taxa ou o grau de excreção urinária (ver Capítulo 2).

Ligação a proteínas plasmáticas. O valor relacionado é o percentual do fármaco no plasma que se liga às proteínas plasmáticas, nas concentrações do fármaco obtidas clinicamente. Em quase todos os casos, os valores são obtidos de mensurações realizadas *in vitro* (em vez de medidas *ex vivo* de ligação às proteínas plasmáticas, obtidas de pacientes aos quais foi administrado o fármaco). Nas situações em que o quadro apresenta um único valor médio, isto significa que não há alteração aparente nesse percentual ao longo da faixa de concentrações plasmáticas do fármaco normalmente encontradas nos pacientes. Nos casos em que a saturação de ligação nas concentrações plasmáticas habituais do fármaco é aproximada dentro do âmbito da faixa terapêutica das concentrações plasmáticas do fármaco, os valores são fornecidos em concentrações que correspondem aos limites inferior e superior da faixa habitual. Para alguns fármacos, não há consenso nos dados da literatura quanto à extensão da ligação plasma-proteína, e, nesses casos, fornecemos a faixa de valores relatados.

A ligação plasma-proteínas é afetada primariamente por condições mórbidas (como hepatopatia ou doenças inflamatórias), que alteram a concentração de albumina, de α_1 -glicoproteína ácida e de outras proteínas no plasma que se ligam aos fármacos. Uremia também altera a afinidade de ligação da albumina a alguns fármacos. Alterações na ligação plasma-proteínas induzidas por doenças podem afetar dramaticamente o volume de distribuição, a depuração e a meia-vida de eliminação de um fármaco. Independente da relevância clínica, é importante avaliar a alteração na concentração do fármaco não ligado ou à ASC, sobretudo quando somente a fração não ligada do fármaco é capaz de atravessar barreiras biológicas e ganhar acesso ao local de ação.

Depuração plasmática. A depuração sistêmica total de fármacos no plasma ou no sangue (ver Equações 2-5 e

2-6) é fornecido no Quadro AII-1, variando em função do tamanho corporal e, portanto, mais frequentemente sendo apresentada em unidades de mL/min/kg de peso corporal. Embora a normalização para as medidas do tamanho corporal, diferentes do peso corporal possa ser mais apropriada em alguns casos, o peso corporal é tão conveniente que seu uso frequente compensa qualquer pequena perda na precisão da estimativa da depuração, especialmente em adultos. As exceções a essa regra incluem os antineoplásicos, para os quais a normalização da dose para a área de superfície corporal é convenientemente utilizada. Nos casos em que for necessária a conversão de unidades, utilizamos o peso corporal individual ou médio, ou a área de superfície corporal (quando apropriado) do estudo citado ou, na falta de sua biodisponibilidade, admitimos massa corporal de 70 kg, ou uma área de superfície corporal de 1,73 m² para adultos saudáveis.

Em alguns casos, são também fornecidos valores em separado para a depuração renal e não renal. Para alguns fármacos, sobretudo para aqueles que são excretados predominantemente na forma inalterada na urina, são apresentadas equações que relacionam a depuração total ou renal com a da creatinina (também expressa em mL/min/kg). Para os fármacos que exibem cinética de saturação, são fornecidos K_m e $V_{máx}$ e representam, respectivamente, a concentração plasmática em que se atinge metade da taxa máxima de eliminação (em unidades de massa/volume) e a taxa máxima de eliminação (em unidades de massa/tempo/kg de peso corporal). Naturalmente, a concentração plasmática do fármaco (C_p) deve ser expressa nas mesmas unidades que K_m .

A depuração intrínseca a partir do sangue refere-se a depuração máxima possível pelo órgão responsável pela eliminação, quando o fluxo sanguíneo (suprimento) do fármaco não é limitante. Quando expressa em termos do fármaco não ligado, a depuração intrínseca reflete a depuração da água intracelular.

A depuração intrínseca é fornecido para alguns fármacos no quadro. Ele está também matematicamente relacionado com a depuração intrínseca bioquímica [$V_{máx}/(K_m + C)$] determinada *in vitro*. Em quase todos os casos, depurações baseadas em dados da concentração plasmática são apresentadas no Quadro AII-1, porque a análise farmacológica é mais frequentemente realizada em amostras de plasma. As poucas exceções em que a depuração é fornecida são indicadas em nota de rodapé. Estimativas de depuração com base na concentração sanguínea podem ser úteis quando o fármaco está concentrado nas células sanguíneas.

Para que as depurações sejam exatas, é necessário determiná-las após administração intravenosa. Quando apenas dados não parenterais estão disponíveis, a relação CL/F é fornecida; valores compensados pela disponibilidade fracionária (F) são indicados em um rodapé. Quando um fármaco, ou seu isômero ativo para compostos racêmicos, é um substrato para um citocromo P450 (CYP)

ou um transportador de fármaco, essa informação é apresentada em nota de rodapé. Essa informação é importante para se entender variabilidades farmacocinéticas de correntes de polimorfismos genéticos e prever interações entre fármacos baseadas no metabolismo.

Volume de distribuição. O volume corporal total de distribuição no estado de equilíbrio dinâmico (V_{ss}) é fornecido no Quadro AII-1, sendo expresso em unidades de L/kg ou em unidades de L/m² para alguns antineoplásicos. Aqui também, quando houve necessidade de conversão das unidades, utilizamos o peso corporal individual ou médio, ou a área de superfície corporal (quando apropriado) do estudo citado ou, na falta desses dados, admitimos uma massa corporal de 70 kg ou uma área de superfície corporal de 1,73 m² para adultos saudáveis.

Quando não estão disponíveis estimativas do V_{ss} , são fornecidos valores para $V_{\text{área}}$ ($V_{\text{área}}$ representa o volume em distribuição equilibrada durante a fase de eliminação terminal; ver Equação 2-12). Ao contrário do V_{ss} , $V_{\text{área}}$ varia quando há alteração na eliminação do fármaco, mesmo que não haja alteração no espaço de distribuição. Como podemos desejar saber se determinado estado mórbido influencia a depuração ou a distribuição tecidual do fármaco, é preferível definir o volume em termos de V_{ss} , um parâmetro que menos provavelmente depende de alterações na velocidade de eliminação. Ocasionalmente, a condição em que se obteve o volume de distribuição não foi especificada na referência primária; isso está assinalado pela ausência de um subscrito.

Como no caso da depuração, o V_{ss} é habitualmente definido no quadro em termos de concentração no plasma, e não no sangue. Além disso, se os dados não foram obtidos após administração intravenosa do fármaco, uma observação no rodapé esclarecerá que a estimativa do volume aparente, V_{ss}/F , é compensada pela biodisponibilidade fracionária.

Meia-vida. A meia-vida é o tempo necessário para que ocorra declínio de metade da concentração plasmática quando a eliminação é de primeira ordem. Determina também a taxa de aproximação do estado de equilíbrio dinâmico e o grau de acúmulo do fármaco durante múltiplas doses ou infusão contínua. Por exemplo, em um intervalo fixo entre doses, o paciente atingirá 50% do estado de equilíbrio dinâmico após uma meia-vida, 75% do estado de equilíbrio dinâmico após duas meias-vidas, 93,75% do estado de equilíbrio dinâmico após quatro meias-vidas, etc. A determinação da meia-vida é direta quando a eliminação do fármaco segue um padrão monoexponencial (isto é, modelo de um compartimento). Entretanto, para diversos fármacos, a concentração plasmática segue um padrão multiexponencial de declínio com o decorrer do tempo. O valor médio relacionado no Quadro AII-1 corresponde a uma taxa efetiva de eliminação que cobre a depuração de uma importante fração da

dose absorvida pelo corpo. Em muitos casos, essa meia-vida refere-se à velocidade de eliminação na fase exponencial terminal. Entretanto, para diversos fármacos, a meia-vida de uma fase inicial é apresentada, mesmo que uma meia-vida prolongada possa ser observada em concentrações plasmáticas muito baixas quando se utilizam técnicas de ensaio extremamente sensíveis. Se esse componente for responsável por $\leq 10\%$ da ASC, a previsão de acúmulo do fármaco no plasma durante administração contínua ou repetida terá um erro de não mais que 10% se essa meia-vida mais longa for ignorada. O médico deve conhecer a meia-vida que melhor irá prever acúmulo do fármaco no paciente, que será a meia-vida apropriada para se utilizar nas estimativas da constante de velocidade nas Equações 2-19 a 2-21 (ver Capítulo 2), de modo a prever o tempo necessário para se alcançar o estado de equilíbrio estável. É essa meia-vida de acumulação durante múltiplas doses que é fornecida no Quadro AII-1.

A meia-vida em geral independe do tamanho corporal, visto que é uma função da relação entre dois parâmetros, a depuração e o volume de distribuição, cada um deles proporcional ao tamanho corporal. Também se deve observar que a meia-vida é obtida preferencialmente de estudos intravenosos, se exequível, pois a meia-vida de declínio na concentração plasmática do fármaco após uma dose oral pode ser influenciada por absorção prolongada, tal como ocorre quando formulações de liberação lenta são administradas. Se a meia-vida é derivada de uma dose oral, isso será indicado em nota de rodapé do Quadro AII-1.

Tempo necessário para se atingir a concentração máxima.

Como os conceitos de depuração são utilizados mais frequentemente no planejamento de múltiplos esquemas posológicos, o grau de biodisponibilidade é mais importante para se estimar a concentração média de um fármaco no organismo em estado de equilíbrio dinâmico do que sua velocidade. Em algumas circunstâncias, o grau de flutuação nas concentrações plasmáticas do fármaco (isto é, concentrações máxima e mínima), responsável pela eficácia e pelos efeitos colaterais do fármaco, pode ser acentuadamente influenciado pela modulação da taxa de absorção do fármaco mediante o uso de formulações de liberação prolongada. As formulações de liberação controlada em geral permitem uma redução da frequência das doses de 3 ou 4 vezes/dia para 1 ou 2 vezes/dia. Existem também fármacos que são administrados em períodos breves, porém em dose alta (p. ex., para alívio de dor súbita ou para induzir o sono), para as quais a velocidade de absorção representa um determinante essencial da eficácia do fármaco. Por conseguinte, informações sobre o tempo médio esperado para se atingir a concentração plasmática ou sanguínea máxima e sobre o grau de variabilidade desse parâmetro entre indivíduos foram incluídas no Quadro AII-1.

O tempo necessário para se atingir uma concentração máxima ($T_{máx}$) depende da taxa de absorção do fármaco no sangue a partir do local de administração e da taxa de eliminação. Com base nos princípios de equilíbrio de massa, a $T_{máx}$ ocorre quando a taxa de absorção é igual à taxa de eliminação do compartimento de referência. Antes desse tempo, a taxa de absorção excede a de eliminação, e a concentração plasmática do fármaco aumenta. Depois que um máximo é alcançado, a taxa de eliminação passa a exceder a taxa de absorção e, em algum ponto, define a fase de eliminação terminal do perfil de concentração-tempo.

A taxa de absorção de um fármaco após administração oral depende de sua formulação e de suas propriedades físico-químicas, de sua permeabilidade através da barreira mucosa e do fluxo sanguíneo das vilosidades intestinais. Para uma dose oral, pode ocorrer alguma absorção muito rapidamente na cavidade bucal, no esôfago e no estômago, ou a absorção pode ser tardia, ocorrendo apenas quando o fármaco alcançar o intestino delgado ou quando o pH local no intestino permitir a desintegração da formulação. No caso mais extremo, a taxa de absorção pode ser suficientemente controlada pela formulação do fármaco, a fim de permitir uma liberação contínua ou prolongada à medida que o fármaco atravessa toda a extensão do trato gastrointestinal. Em alguns casos, a eliminação terminal do fármaco do organismo após atingir a concentração máxima reflete a taxa mais lenta de absorção, e não de eliminação.

Quando se dispõe comercialmente de mais de um tipo de formulação de um fármaco, fornecemos informação sobre cinética de absorção para os dois extremos: a formulação de liberação imediata e a de liberação prolongada. Não surpreende que a presença de alimento no trato gastrointestinal possa alterar tanto a taxa quanto o grau de biodisponibilidade de um fármaco. Indicamos em notas de rodapé os casos em que o consumo de alimento próximo ao período de ingestão de uma dose oral pode ter efeito significativo sobre a biodisponibilidade do fármaco.

Concentração máxima. Não há unanimidade quanto à melhor maneira de descrever a relação entre a concentração plasmática de um fármaco e seu efeito. Dispõe-se de muitos tipos diferentes de dados na literatura, sendo, portanto, difícil o uso de um único parâmetro ou concentração eficaz. Isso é particularmente verdadeiro para os antimicrobianos, em que a concentração eficaz depende da identificação do microrganismo responsável pela infecção. É também importante reconhecer que as relações de concentração-efeito são mais facilmente obtidas no estado de equilíbrio dinâmico ou durante a fase log linear terminal da curva de concentração-tempo, quando se pode esperar que a concentração do fármaco no local ou nos locais de ação seja paralela à do plasma. Por conseguinte, quando se procura correlacionar um nível sanguíneo ou plasmático com o efeito do fármaco, é preciso

levar em consideração o aspecto temporal de distribuição do fármaco para seu local de ação.

A despeito dessas limitações, é possível definir as concentrações eficazes ou tóxicas mínimas de alguns dos fármacos de uso clínico atual. Entretanto, ao rever a lista de fármacos aprovados nos últimos cinco anos, é raro encontrar uma declaração sobre a *concentração eficaz*, mesmo na bula do fabricante. Assim, é necessário deduzir as concentrações terapêuticas a partir das concentrações observadas após esquemas de *doses eficazes*. Para determinado esquema posológico, uma concentração sanguínea ou plasmática média no estado de equilíbrio dinâmico (isto é, $\bar{C}_{ss}$ conforme estimado mediante divisão da ASC média pela duração do intervalo entre doses) e a variabilidade individual associada podem constituir um parâmetro apropriado para relatar; entretanto, esses dados em geral não estão disponíveis. Além disso, a $\bar{C}_{ss}$ não contribui para o início e a compensação do efeito durante flutuação da concentração plasmática em um intervalo entre doses. Em alguns casos, a eficácia do fármaco pode estar mais estreitamente associada à concentração máxima do que à concentração média ou mínima, e às vezes diferenças na concentração máxima para populações especiais (p. ex., a população de idosos) estão associadas a um aumento na incidência de toxicidade farmacológica.

Por motivos práticos, o parâmetro mais comumente relatado, $C_{máx}$ (concentração máxima), e não concentrações eficazes ou tóxicas, é apresentado no Quadro AII-1. Esse parâmetro proporciona informações mais consistentes sobre exposição ao fármaco a partir das quais é possível deduzir, quando apropriado, níveis sanguíneos eficazes ou tóxicos. Embora o valor relatado seja o maior encontrado em determinado intervalo entre doses, a $C_{máx}$ pode ser relacionada com a concentração mínima ($C_{mín}$) por meio de previsões matemáticas apropriadas (ver Equação 2-21). Como os níveis máximos irão variar de acordo com a dose, procuramos apresentar concentrações observadas em um esquema posológico habitual que se sabe ser válido para a maioria dos pacientes. Quando se utiliza uma taxa de dose mais elevada ou mais baixa, pode-se ajustar o nível máximo esperado assumindo-se a proporcionalidade da dose, a não ser que uma cinética não linear seja indicada. Em alguns casos, dispõe-se apenas de dados limitados sobre múltiplas doses, de modo que são apresentadas as concentrações máximas de dose única. Se existirem informações específicas sobre uma faixa terapêutica eficaz de concentrações ou sobre as concentrações nas quais ocorre toxicidade, elas estarão incorporadas em um rodapé. Para cada fármaco, o leitor também deve consultar o índice para localizar páginas nas quais são fornecidas informações mais detalhadas.

É importante reconhecer que surgirão diferenças significativas na $C_{máx}$ quando forem comparados esquemas posológicos diários semelhantes para um produto de liberação imediata e um produto de liberação

prolongada. De fato, o produto de liberação prolongada é às vezes administrado para reduzir as flutuações de máximo-mínimo durante o intervalo entre doses e para minimizar oscilações entre concentrações potencialmente tóxicas ou ineficazes do fármaco. Também nesse caso fornecemos a C_{max} para formulações tanto de liberação imediata quanto de liberação prolongada, quando disponíveis. Além das concentrações do fármaco original, procuramos incluir informações sobre qualquer metabólito ativo que circula em uma concentração passível de contribuir para o efeito farmacológico global, em particular os metabólitos ativos que se acumulam com múltiplas doses. Do mesmo modo, no caso de fármacos quirais cujos estereoisômeros apresentam características de atividade farmacológica e de depuração diferentes, apresentamos informação sobre os níveis de cada enantiômero ou o enantiômero ativo que mais contribui para a eficácia do fármaco.

ALTERAÇÕES DOS PARÂMETROS NO PACIENTE INDIVIDUAL

Os ajustes posológicos para determinado paciente devem ser feitos de acordo com as recomendações do fabricante constantes na bula, quando disponível. Em geral, essa informação é fornecida quando uma condição patológica, idade ou etnia tem impacto significativo na disposição do fármaco, particularmente aqueles introduzidos nos últimos 10 anos. Em alguns casos, entretanto, pode-se esperar uma diferença significativa na disposição do fármaco em relação ao adulto “comum”; entretanto, o fármaco pode não exigir um ajuste da dose em virtude de um índice terapêutico suficientemente amplo. Em outros casos, pode ser necessário ajuste da dose, mas não existem informações específicas disponíveis. Nessas circunstâncias, pode-se obter uma estimativa do esquema posológico apropriado com base nos princípios farmacocinéticos descritos no Capítulo 2.

A não ser que haja especificação em contrário, os valores fornecidos no Quadro AII-1 representam valores médios para populações de adultos normais; pode ser necessário modificá-los para o cálculo de esquemas posológicos adequados a cada paciente. A fração disponível (F) e a depuração (CL) também devem ser estimadas para se calcular a dose de manutenção necessária, a fim de obter a concentração média desejada no estado de equilíbrio dinâmico. Para calcular a dose de ataque, é necessário conhecer o volume de distribuição. A meia-vida estimada é usada na determinação de um intervalo entre doses que fornece uma variação aceitável entre o pico e a depressão; observe que isso pode ser a meia-vida provável subsequente à dose de uma formulação de absorção lenta. Os valores fornecidos no quadro e os ajustes aplicam-se apenas a adultos; as exceções são fornecidas em notas de rodapé. Embora os valores possam ser às

vezes aplicados a crianças com peso corporal de ~ 30 kg (após ajuste apropriado para o tamanho; ver Depuração e Volume de Distribuição, adiante), é melhor consultar um compêndio de pediatria ou outra fonte para se obter dados definitivos.

Para cada fármaco, as alterações dos parâmetros causadas por determinadas condições mórbidas estão assinaladas nos oito segmentos do quadro. Em todos os casos, a direção qualitativa das alterações é indicada, como “↓ DH”, que significa uma redução substancial no parâmetro de um paciente com doença hepática crônica. A literatura pertinente e a bula do fabricante devem ser consultadas para se obter informações quantitativas mais definitivas sobre as recomendações de ajuste nas doses.

Ligação a proteínas. A maioria dos fármacos ácidos que se liga extensamente a proteínas plasmáticas o faz, em sua maioria, à albumina. Fármacos lipofílicos básicos, como o propranolol, ligam-se geralmente a outras proteínas plasmáticas (p. ex., α_1 -glicoproteína ácida e lipoproteínas). O grau de ligação do fármaco a proteínas irá diferir nos estados fisiopatológicos que provocam alterações nas concentrações de proteínas plasmáticas. Efeitos farmacológicos significativos de uma alteração na ligação à proteína plasmática serão mostrados em depuração e volume de distribuição.

Embora parâmetros farmacocinéticos baseados em concentrações totais de fármaco ou de metabólitos em geral sejam relatados, é importante lembrar que em muitos casos é a concentração da *fração não ligada do fármaco* que determina acesso ao local de ação e o grau de efeito farmacológico. Alterações significativas na concentração plasmática total podem acompanhar alteração induzida por doença na ligação a proteínas; entretanto, o resultado clínico nem sempre é afetado porque um aumento na fração livre também aumentará a depuração aparente de um fármaco administrado por via oral e de um fármaco de baixa extração administrado por via intravenosa. Em tal cenário, a concentração plasmática média não ligada em estado de equilíbrio dinâmico não será alterada em caso de ligação a proteínas plasmáticas reduzidas ou elevadas, apesar de uma alteração significativa na concentração total média do fármaco. Nesse caso, nenhum ajuste na dose diária de manutenção será necessário.

Depuração. Para os fármacos que são eliminados parcial ou predominantemente por excreção renal, a depuração plasmática modifica-se de acordo com a função renal de cada paciente. Isso exige um ajuste posológico que depende da fração da função renal normal remanescente e da fração do fármaco normalmente excretada em sua forma inalterada na urina. Este último valor aparece no quadro; o primeiro pode ser estimado como a relação entre a depuração de creatinina do paciente (CL_{cr}) e um valor normal (100 mL/min/70 kg de peso corporal). Se a depuração de creatinina urinária não foi determinada, ela

pode ser estimada a partir da concentração de creatinina no soro (C_{cr}). Em homens:

$$CL_{cr}(\text{mL/min}) = \frac{[140 - \text{idade (ano)}] \cdot [\text{peso (kg)}]}{72 \cdot [C_{cr}(\text{mg/dL})]} \quad (\text{Equação A-1})$$

Para mulheres, a estimativa da CL_{cr} utilizando esta equação deve ser multiplicada por 0,85, a fim de refletir a menor massa muscular. A fração de função renal normal (rfx_{pt}) é estimada a partir da seguinte fórmula:

$$rfx_{pt} = \frac{CL_{cr,pt}}{100 \text{ mL/min}} \quad (\text{Equação A-2})$$

Uma estimativa mais acurada de rfx_{pt} raramente é necessária, visto que, em virtude do considerável grau de variação individual na depuração não renal, o ajuste da depuração é uma aproximação. A equação a seguir utiliza as quantidades mencionadas para ajuste da depuração:

$$rf_{pt} = 1 - [fe_{nl} \cdot (1 - rfx_{pt})] \quad (\text{Equação A-3})$$

onde fe_{nl} é a fração do fármaco sistêmico excretada na forma inalterada em indivíduos normais (ver Quadro AII-1). O fator renal (rf_{pt}) é o valor que, quando multiplicado pela depuração total normal (CL_{nl}) do quadro, fornece a depuração total do fármaco ajustado para o comprometimento da função renal.

Exemplo. A depuração de vancomicina em um paciente com redução da função renal (depuração de creatinina = 25 mL/min/70 kg) pode ser estimada da seguinte maneira:

$$\begin{aligned} rfx_{pt} &= \frac{25 \text{ mL/min}}{100 \text{ mL/min}} = 0,25 \\ fe_{nl} &= 0,79 \text{ (ver lista para a vancomicina)} \\ rf_{pt} &= 1 - [0,79 \cdot (1 - 0,25)] = 0,41 \\ CL_{pt} &= (1,3 \text{ mL/min/kg}) \cdot 0,41 \\ &= 0,53 \text{ mL/min/kg} \end{aligned}$$

É importante assinalar que esse ajuste posológico deve ser considerado apenas uma etapa inicial na otimização do esquema posológico; dependendo da resposta do paciente ao fármaco, pode ser necessária uma maior individualização.

Do ponto de vista convencional, a depuração é ajustada para o tamanho do paciente, de modo a refletir a diferença na massa do órgão de eliminação. Para os fármacos administrados por via oral, a aplicabilidade desse tipo de ajuste pode ser limitada pelas concentrações disponíveis de formulações comerciais. Em alguns casos,

comprimidos sulcados podem ser divididos, ou cortadores comerciais de comprimidos podem ser usados para aumentar a faixa de concentrações disponíveis. Entretanto, essa prática só deve ser seguida com a recomendação do fabricante, visto que a divisão de um comprimido pode comprometer a biodisponibilidade de um produto.

Com exceção de certos agentes oncolíticos, os dados apresentados no quadro estão normalizados para o peso corporal. Assim, a variabilidade entre indivíduos na depuração normalizada para o peso reflete uma variação na depuração metabólica ou de transporte intrínseco, e não no tamanho do órgão. Além disso, essas diferenças podem ser atribuídas à função/expressão variável de enzimas metabólicas ou de transportadores. Todavia, é importante reconhecer que a massa hepática e o conteúdo total de enzimas/transportadores podem não aumentar ou diminuir proporcionalmente ao peso em indivíduos obesos ou desnutridos. Abordagens alternativas como normalização para a área de superfície corporal ou outras determinações da massa corporal podem ser mais apropriadas. Por exemplo, a posologia de muitos dos fármacos utilizados no tratamento de câncer é prescrita de acordo com a área de superfície corporal (ver Capítulo 51). No quadro, se os dados da literatura fornecerem a dose por área de superfície corporal, os dados na mesma unidade são apresentados. Quando os dados de depuração citados não são normalizados, porém a maior parte dos dados da literatura utiliza a área de superfície corporal, adotamos a prática de usar valores de área de superfície corporal de fonte da literatura ou um padrão de 1,73 m² para um adulto sadio.

Volume de distribuição. O volume de distribuição deve ser ajustado para os fatores de modificação indicados no Quadro AII-1, bem como para o tamanho corporal. Também nesse caso os dados fornecidos no quadro em geral são normalizados para o peso. Ao contrário da depuração, o volume de distribuição em um indivíduo é mais frequentemente proporcional ao seu peso. Entretanto, a aplicação desse fato a um fármaco específico depende dos verdadeiros locais de distribuição do fármaco, não havendo uma regra absoluta.

Em geral, não se pode decidir se é necessário ou não ajustar o volume de distribuição para alterações observadas na ligação a proteínas plasmáticas; a decisão depende fundamentalmente dos fatores que alteram a ligação a proteínas plasmáticas também alterarem ou não a ligação a proteínas teciduais. Alterações qualitativas no volume de distribuição, quando ocorrem, estão indicadas no quadro.

Meia-vida. A meia-vida ($t_{1/2}$) pode ser estimada a partir dos valores ajustados de depuração (CL_{pt}) e do volume de distribuição (V_{pt}) para o paciente:

$$t_{1/2} = \frac{0,693 \cdot V_{pt}}{CL_{pt}} \quad (\text{Equação A-4})$$

Como a meia-vida tem sido o parâmetro mais frequentemente determinado e relatado na literatura, alterações qualitativas desse parâmetro quase sempre são fornecidas no quadro.

INDIVIDUALIZAÇÃO DA POSOLOGIA

Ao se utilizar os parâmetros para cada paciente, calculados como se descreveu na seção anterior, podem-se escolher esquemas posológicos iniciais. A dose de manutenção pode ser calculada por meio da Equação (2-18), utilizando os valores estimados de CL e F para cada paciente. Pode ser necessário ajustar a concentração-alvo para alterações na ligação a proteínas plasmáticas no paciente, conforme descrito no tópico *Ligação a Proteínas Plasmáticas*. A dose de ataque pode ser calculada utilizando-se a Equação 2-22 e as estimativas para V_{ss} e F . Pode-se escolher um determinado intervalo entre doses; as concentrações máxima

e mínima no estado de equilíbrio dinâmico podem ser calculadas utilizando-se as Equações 2-20 e 2-19 ou 2-21, e essas concentrações calculadas podem ser comparadas com a eficácia e as concentrações tóxicas conhecidas do fármaco. Tal como no caso da concentração-alvo, pode ser necessário ajustar esses valores para alterações no grau de ligação a proteínas plasmáticas. A utilização das Equações 2-19 e 2-20 também exige estimativas dos valores de F , V_{ss} e K ($K = 0,693/t_{1/2}$) para determinado paciente.

Observe que tais ajustes dos parâmetros farmacocinéticos para um paciente específico são sugeridos para a escolha racional do esquema posológico inicial. Como indicado no Capítulo 2, a determinação das concentrações do fármaco em estado de equilíbrio dinâmico no paciente pode ser então utilizada como diretriz para ajuste posterior do esquema posológico. Entretanto, a otimização de um esquema posológico para determinado paciente dependerá, em última instância, da resposta clínica produzida pelo fármaco.

Dados farmacocinéticos

BIODISPONIBILIDADE (ORAL) (%)	EXCREÇÃO URINÁRIA (%)	LIGAÇÃO PLASMÁTICA (%)	DEPURAÇÃO (mL/min/kg)	VOL. DE DIST. (L/kg)	MEIA-VIDA (horas)	TEMPO PARA CONC. MÁX. (horas)	CONCENTRAÇÕES MÁXIMAS
Aciclovir							
15-30 ^a	75 ± 10	15 ± 4	CL = 3,37CL _{cr} + 0,41 ↓ Neo ↔ Cri	0,69 ± 0,19 ↑ Neo ↔ DR	2,4 ± 0,7 ↑ DR, Neo ↔ Cri	1,5-2 ^b	3,5-5,4 μM ^b

^aDiminui com o aumento da dose. ^bFaixas de concentrações em estado de equilíbrio dinâmico após uma dose oral de 400 mg administrada a cada 4 h para o estado de equilíbrio dinâmico.

68 ± 3	1,4 ± 1,2	49	0,15 ± 0,03	0,25 ± 0,03	24 ± 4 μg/mL ^b
↔ Id, DH		↓ DR		↔ Hep	
			9,3 ± 1,1		
			↔ Id, DH		

^aOs valores apresentados são para o fármaco inalterado. O ácido acetilsalicílico é convertido em ácido salicílico durante e após a absorção (a CL e a meia-vida do salicilato são dependentes da dose; e meia-vida varia entre 2,4 h após uma dose de 300 mg e 19 h quando ocorre intoxicação). ^bApós uma dose oral única de 1,2 g administrada a adultos.

(continua)

Alfentanila					
—	< 1	92 ± 2 ↓ Cir	6,7 ± 2,4 ^a ↓ Id, DH ↔ CDCP	0,8 ± 0,3 ↔ Id ↑ CDCP ↓ Cir	1,6 ± 0,2 ↑ Id, DH, CDCP
^a Depurado metabolicamente pela CYP3A. ^b Proporciona uma anestesia adequada para cirurgia superficial. ^c Proporciona uma anestesia adequada para cirurgia abdominal.					
Alfuzosina^a					
50% ^b ↓ Alimento ^c	11 ^d	~ 90	6,4 ± 1,8 ^e ↔ DR ^f ↓ DH ^g	3,2 ± 1,1	6,3 ± 0,9 ^h
^a A alfuzosina é depurada primariamente por meio de metabolismo hepático dependente de CYP3A. Administrada como racemato. ^b Valor relatado para formulação de liberação prolongada de 10 mg, uma vez/dia, administrada com uma refeição com alto teor de gordura. ^c A biodisponibilidade oral no estado de jejum é metade daquela do estado alimentado. ^d Valor relatado no rótulo do produto; entretanto, via de administração incerta. ^e Razão R/S AUC = 1,35. ^f Estudo em pacientes com insuficiência renal branda, moderada ou grave; exposição sistêmica aumentou em ~ 50% e era independente da gravidade da doença. ^g Estudo em pacientes com deficiência hepática moderada a grave; CL/F reduzida a um terço até um quarto do controle.					
Alisquireno^a					
2,6 ^b ↓ Alimento ^b	7,5	49 (47-51)	2,1 ↓ DR ^c ↔ DH ^d	1,9	24-40 ^e
^a O alisquireno é depurado tanto por excreção renal como por metabolismo hepático dependente de CYP3A; entretanto, a contribuição relativa de cada via para a depuração total do fármaco é pouco clara. ^b Biodisponibilidade absoluta de 75 mg relatada em cápsulas gelatinosas duras. AUC oral reduziu 71% com refeição de alto teor de gordura. ^c Estudo em pacientes com insuficiência renal branda a grave; exposição sistêmica aumentou 1,0-2,5 vezes mas foi independente da gravidade da doença. ^d Estudo em pacientes com doença hepática branda a grave. ^e Meia-vida estimada a partir de dados de uma única dose oral. ^f Após dose de 150 mg uma vez/dia até estado estacionário em adultos saudáveis.					
Alopurinol^a					
53 ± 13	12	—	9,9 ± 2,4 ^b ↑ DR, Id ^b	0,87 ± 0,13	A: 1,2 ± 0,3 O: 24 ± 4,5
^a Dados obtidos de homens e mulheres saudáveis. O allopurinol (A) é rapidamente metabolizado em oxipurinol (O) farmacologicamente ativo. ^b ASC do oxipurinol aumentada na presença de comprometimento renal e no idoso. ^c Após uma dose oral única de 300 mg.					
					A: 1,4 ± 0,5 µg/mL ^c O: 6,4 ± 0,8 µg/mL ^c
^a Referência: Bodenham, A., <i>et al.</i> Alfentanil infusions in patients requiring intensive care. <i>Clin. Pharmacokinet.</i> , 1988, 15:216-226.					
^a Referências: Azizi M. Direct renin inhibition: Clinical pharmacology. <i>J Mol Med.</i> 2008, 86:647-654. Azizi M, <i>et al.</i> Renin inhibition with aliskiren: Where are we now, and where are we going? <i>J Hypertens.</i> 2006, 24:243-256. Vaidyanathan S, <i>et al.</i> , Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of aliskiren. <i>Clin Pharmacokinet.</i> 2008, 27:515-531.					
					A: 1,7 ± 1,0 ^c O: 4,1 ± 1,4 ^c
^a Referências: PDR54, p. 1976. Turnheim, K., <i>et al.</i> Pharmacokinetics and pharmacodynamics of allopurinol in elderly and young subjects. <i>Br J Clin. Pharmacol.</i> , 1999, 48:501-509.					
(continua)					

Quadro AII-1							
Dados farmacocinéticos (Continuação)							
BIODISPONIBILIDADE (ORAL) (%)	EXCREÇÃO URINÁRIA (%)	LIGAÇÃO PLASMÁTICA (%)	DEPURAÇÃO (mL/min/kg)	VOL. DE DIST. (L/kg)	MEIA-VIDA (horas)	TEMPO PARA CONC. MÁX. (horas)	CONCENTRAÇÕES MÁXIMAS
Alosetrona ^a							
57 (33-97) ^b	—	82	8,3 (6,5-10,8) ↔ DR ^c ↓ DH ^d	0,91 (0,70 -1,12)	1,4 (1,3-1,6)	1 ^e	5,5 (4,8-6,4) ng/mL ^e
^a Alosetrona é depurada principalmente por metabolismo hepático dependente de CYP1A2. ^b Bio-disponibilidade absoluta de uma dose de 4 mg, se comparada com infusão IV. ^c Estudo em pacientes com CL _{Cr} = 4-56 mL/min. ^d Estudo em pacientes com doença hepática moderada a grave; AUC oral 1,6-14 vezes maior que o controle. ^e Após dose oral de 1 mg, administrada duas vezes/dia até estado estacionário.				<i>Referências:</i> Balfour JA, <i>et al.</i> Alosetron. <i>Drugs</i> , 2000, 59:511-518. Drugs@FDA. Lotronex NDA and label. Aprovado pela NDA em 11/2/00; rótulo aprovado em 1/4/08. Disponível em: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2000/21107a_Lotronex_clinphmr_p3.pdf e http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/021107s013bl.pdf . Acessado em 17 de maio de 2010. Koch KM, <i>et al.</i> Sex and age differences in the pharmacokinetics of alosetron. <i>Br J Clin Pharmacol</i> , 2002, 53:238-242			
Alprazolam							
88 ± 16	20	71 ± 3 ↑ DH ↔ Obes, Id	0,74 ± 0,14 ^a ↓ Obes, DH, Id ^b ↔ DR	0,72 ± 0,12 ↔ Obes, Cir, Id	12 ± 2 ↑ Obes, DH, Id ^b ↔ DR	1,5 (0,5-3,0) ^c	21 (15-32) ng/mL ^c
^a Depurado metabolicamente por CYP3A e outras isoenzimas do citocromo P450. ^b Dados obtidos apenas de indivíduos do sexo masculino. ^c Média (faixa) de 19 estudos após a administração de uma dose oral única de 1 g a adultos.				<i>Referência:</i> Greenblatt, D.J., <i>et al.</i> Clinical pharmacokinetics of alprazolam. Therapeutic implications. Clin. Pharmacokinet., 1993, 24:453-471.			
Ambrisentana ^a							
— ^b	—	99	— ^c ↔ DR	—	9 ^d	2-3 ^c	1.200 ng/mL ^c
^a A Ambrisentana parece ser depurada principalmente pelo fígado; entretanto, a contribuição relativa do metabolismo (glicuronidação e oxidação) <i>versus</i> excreção biliar é incerta. É exportada para o espaço canalicular dos hepatócitos em cultura sanduíche, possivelmente por P-glicoproteínas. Também há evidências que sugerem que ela passa por meio de captação hepática ativa por transportadores de polipeptídeos de transporte de ânions orgânicos (OATP). ^b Biodisponibilidade absoluta desconhecida. ^c Não há dados de dose IV disponíveis; CL/F = 0,27 mL/min/kg após uma dose oral em pacientes com hipertensão arterial pulmonar (HAP). ^d Meia-vida eficaz para acúmulo de fármaco com dosagem múltipla em pacientes com				HAP. Uma Meia-vida terminal mais longa = 14 h também relatada. ^e Após uma dose oral de 10 mg, administrada uma vez/dia até o estado estacionário em pacientes com HAP. <i>Referências:</i> Croxtall JD, <i>et al.</i> Ambrisentan. <i>Drugs</i> , 2008, 68:2195-2204. Drugs@FDA. Letairis NDA and label. Aprovada pela NDA em 15/5/07; rótulo aprovado em 5/8/09. Disponível em: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022081s0101bl.pdf .			

Amicacina						
—	98	4 ± 8 ^a	1,3 ± 0,6 <i>CL</i> = 0,6 <i>CL</i> _{cr} + 0,14 ↓ Obes ↑ FC	0,27 ± 0,06 ↔ Id, Cri, FC ↓ Obes ↑ Neo	2,3 ± 0,4 ↑ DR ↔ Obes ↓ Que, Cri, FC	26 ± 4 g/mL ^b
Com concentração sérica de 15 µg/mL. ^b Após uma infusão IV de uma dose de 6,3 ± 1,4 mg/kg durante 1 h, administrada 3 vezes/dia até o estado de equilíbrio dinâmico em pacientes sem insuficiência renal.						
Amiodarona ^a						
46 ± 22	0	99,98 ± 0,01	1,9 ± 0,4 ^b ↔ Id, Fem, ICC, DR	66 ± 44	25 ± 12 dias ^c ↔ Id, Fem, DR	1,5-2,4 µg/mL ^d
São observadas concentrações plasmáticas significativas de um metabólito desetil ativo (relação fármaco/metabólito ~ 1); Meia-vida do metabólito = 61 dias. ^b Metabolizada pela CYP3A. ^c Meia-vida mais longa observada em pacientes (53 ± 24 dias); todas as meias-vidas relacionadas podem estar subestimadas, devido a um tempo de coleta insuficiente. ^d Após uma dose oral de 400 mg/dia até o estado de equilíbrio dinâmico em pacientes adultos.						
Amoxicilina						
93 ± 10 ^a	86 ± 8	18	2,6 ± 0,4 ↔ Cri ↓ DR, Id ^b	0,21 ± 0,03 ↔ DR, Id	1,7 ± 0,3 ↔ Cri ↑ DR, Id ^b	IV: 46 ± 12 µg/mL ^c Oral: 5 µg/mL ^c
Dependente da dose; o valor fornecido é para uma dose de 375 mg; diminui para ~ 50% com 3.000 mg. ^b Nenhuma alteração se a função renal não estiver diminuída. ^c Após uma única dose IV de 500 mg em bolo a indivíduos idosos saudios ou uma única dose oral de 500 mg a adultos.						
Anastrozol ^a						
80	< 10	~ 40	— ↓ DH ^b	—	50	46 ng/mL ^c
Dados obtidos de mulheres sadias na pré e na pós-menopausa. Metabolizado pelo citocromo P450 e pela UGT. ^b <i>CL/F</i> reduzida, cirrose alcoólica estável. ^c <i>C</i> _{max} e <i>T</i> _{max} após uma dose oral única de 3 mg. Acumula-se 3-4 vezes de uma dose única para múltiplas doses diárias.						
Referências: Lonning, P.E., et al. Pharmacological and clinical profile of anastrozole. <i>Breast Cancer Res. Treat.</i> , 1998 , 49(suppl 1):S53-S57; discussion S73-S77. PDR54, 2000 , p. 537. Plourde, P.V., et al. ARIMIDEX: a new oral, once-a-day aromatase inhibitor. <i>J. Steroid Biochem. Mol. Biol.</i> , 1995 , 53:175-179.						
(continua)						

Quadro AII-1

Dados farmacocinéticos (Continuação)

BIODISPONIBILIDADE (ORAL) (%)	EXCREÇÃO URINÁRIA (%)	LIGAÇÃO PLASMÁTICA (%)	DEPURAÇÃO (mL/min/kg)	VOL. DE DIST. (L/kg)	MEIA-VIDA (horas)	TEMPO PARA CONC. MÁX. (horas)	CONCENTRAÇÕES MÁXIMAS
Anfotericina B ^a							
< 5	2-5	> 90	0,46 ± 0,20 ^b ↔ DR, Prem	0,76 ± 0,52 ^c	18 ± 7 ^d	—	1,2 ± 0,33 µg/mL ^e
^a São apresentados dados da anfotericina B. ^b Os dados obtidos de 8 crianças (de 8 meses a 14 anos de idade) forneceram uma regressão linear com diminuição da CL com a idade: $CL = -0,046 \cdot \text{idade (anos)} + 0,86$. Os neonatos exibem valores altamente variáveis de CL. ^c Volume do compartimento central. ^d V_{ss} aumenta com a dose, de 3,4 L/kg para doses únicas de 0,25 mg/kg a 8,9 L/kg para doses de 1,5 mg/kg. Também disponível como encapsulação lipossomal. A distribuição da anfotericina e as propriedades de depuração desses produtos diferem da forma não encapsulada; meia-vida terminal de 173 ± 78 e de 110-53 h, respectivamente; todavia, pode-se obter uma concentração eficaz em estado de equilíbrio dinâmico dentro de 4 dias. ^e Meia-vida para múltiplas doses. Em estudos de dose única, observa-se uma meia-vida prolongada dependente da dose. ^f Após a administração de uma dose IV de 0,5 mg/kg de anfotericina B							
Anlodipino ^a							
74 ± 17 ↔ Id	10	93 ± 1 ↔ Id	5,9 ± 1,5 ↔ DR ↓ Id, Hep	16 ± 4 ↔ Id	39 ± 8 ↔ DR ↑ Id, Hep	5,4-8,0 ^b	18,1 ± 7,1 ng/mL ^b ↑ Id
^a Mistura racêmica, em indivíduos jovens sadios, não há nenhuma diferença aparente entre a cinética do enantiômero R mais ativo e o enantiômero S. ^b Após uma dose oral de 10 mg administrada 1 vez/dia, durante 14 dias, a homens adultos sadios.							
Aprepitanto ^a							
60-65 ^b	Insignificante	> 95	0,89-1,29 ^b	1,0	9-13	4 ^c	1,6 µg/mL ^c
^a Extensamente metabolizado, sobretudo por CYP3A4. Não há diferenças significativas quanto ao sexo. ^b Com a elevação da dose oral, há um aumento levemente desproporcional da ASC. ^c Após uma única dose oral de 125 mg.							

Aripiprazol^a						
87	< 1	> 99	0,83 ± 0,17 ^b	4,9 ^b	47 ± 10	3,0 ± 0,6 ^c 242 ± 36 ng/mL ^c
^aEliminado principalmente pelo rim, por metabolismo dependente de CYP2D6 e CYP3A4. O principal metabólito, o desidroaripiprazol, tem afinidade pelos receptores D₂ similar à do fármaco original; as concentrações plasmáticas correspondem a 40% das do fármaco original; a meia-vida é de 94 h. Os metabolizadores pobres por CYP2D6 exibem maior exposição (80%) ao fármaco original e menor exposição (30%) ao metabólito ativo. Não há diferenças significativas quanto ao sexo. ^bSão o <i>CL/F</i> e o <i>V/F</i> no estado de equilíbrio. ^cApós uma dose oral de 15 mg dada uma vez/dia durante 14 dias.						
Atazanavir^a						
^b ↑ Alimento	7	86	3,4 ± 1,0 ^c ↓ DH	1,6 ± 2,7 ^c	7,9 ± 2,9 ↑ DH	2,5 ^d 5,4 ± 1,4 µg/mL ^d
^aSofre extenso metabolismo hepático, principalmente por CYP3A. Descrevem-se os dados farmacocinéticos para adultos saudáveis. Nenhuma diferença significativa quanto ao sexo. ^bNão se conhece a biodisponibilidade absoluta, mas os alimentos aumentam a absorção. ^cSão o <i>CL/F</i> e o <i>V/F</i>. Eliminação metabólica influenciada por inibidores e indutores da CYP3A. A coadministração de ritonavir em baixas doses aumenta a exposição sistêmica ao atazanavir. ^dApós uma dose oral de 400 mg dada com uma refeição leve uma vez/dia até o estado de equilíbrio.						
Atenolol^a						
58 ± 16	94 ± 8	< 5	2,4 ± 0,3 ↓ Id	1,3 ± 0,5 ^b	6,1 ± 2,0 ^c ↑ DR, Id	3,3 ± 1,3 ^d 0,28 ± 0,09 µg/mL ^d
^aO atenolol é administrado como uma mistura racêmica. Não há diferenças farmacocinéticas entre os enantiômeros. ^bÉ o <i>V_{area}</i> descrito. ^cAs meias-vidas do <i>D</i>-atenolol e do <i>L</i>-atenolol são similares. ^dApós uma única dose oral de 50 mg.						
Atomoxetina^a						
GM: 63 ^b MP: 94 ^b	1-2%	98,7 ± 0,3	GM: 6,2 ^b MP: 0,60 ^b GM: ↓ DH	GM: 2,3 ^b MP: 1,1 ^b	GM: 5,3 ^b MP: 20 ^b	GM: 160 ng/mL ^c MP: 915 ng/mL ^c
^aMetabolizada por CYP2D6 (pleiomórfica). Os metabolizadores pobres (MP) mostram biodisponibilidade mais alta, <i>C_{max}</i> mais alta, <i>CL</i> mais baixo e meia-vida mais longa que os grandes metabolizadores (GM). Não há diferenças entre adultos e crianças acima de 6 anos. ^b<i>CL/F</i>, <i>V/F</i> e meia-vida medidos em estado de equilíbrio. ^cApós uma dose oral de 20 mg dada 2 vezes/dia durante 5 dias.						
						(continua)

Dados farmacocinéticos (Continuação)

BIODISPONIBILIDADE (ORAL) (%)	EXCREÇÃO URINÁRIA(%)	LIGAÇÃO PLASMÁTICA (%)	DEPURAÇÃO (mL/min/kg)	VOL. DE DIST. (L/kg)	MEIA-VIDA (horas)	TEMPO PARA CONC. MÁX. (horas)	CONCENTRAÇÕES MÁXIMAS
Atorvastatina ^a							
12	< 2	≥ 98	29 ^b ↓ DH, ^c Id ↔ DR	~ 5,4 ^b	19,5 ± 9,6 ↑ DH, ^b Id	2,3 ± 0,96 ^d	14,9 ± 1,8 ngEq/mL ^d
^aDados obtidos de adultos sadios de ambos os sexos. Nenhuma diferença clinicamente significativa entre ambos os sexos. A atorvastatina sofre extenso metabolismo de primeira passagem dependente de CYP3A na parede intestinal e no fígado. Os metabólitos são ativos e exibem meia-vida mais longa (20-30 h) que o fármaco original. ^bParâmetro <i>CL/F</i> médio calculado a partir de dados da <i>ASC</i> em estado de equilíbrio dinâmico após uma dose oral de 20 mg/dia, pressupondo um peso corporal de 70 kg. ^c<i>ASC</i> após administração oral aumentada, comprometimento hepático leve a moderado. ^dApós uma dose oral de 20 mg 1 vez/dia, durante 14 dias.							
Azatioprina ^a							
60 ± 31 ^b	< 2	—	57 ± 31 ^c	0,81 ± 0,65 ^e	0,16 ± 0,07 ^c ↔ DR	MP: 1-2 ^d	MP: 20-90 ng/mL ^d
^aA azatioprina é metabolizada a mercaptopurina (MP), listada adiante nesse quadro. ^bDeterminada como biodisponibilidade da MP; a azatioprina intacta não é detectável após administração oral, devido ao extenso metabolismo de primeira passagem. Os valores cinéticos fornecidos são para a azatioprina intravenosa. ^cDados obtidos de pacientes submetidos a transplante renal. ^dFaixa da concentração máxima de							
Azitromicina							
34 ± 19 ↓ Alimento (cápsulas) ↑ Alimento (suspensão)	12	7-50 ^a	9	31	40 ^b ↔ DH	2-3 ^c	0,4 µg/mL ^c
^aLigação plasmática dependente da dose. A fração ligada é de 50% com 50 ng/mL e de 12% com 500 ng/mL. ^bUma meia-vida plasmática terminal mais longa de 68 ± 8 h, que reflete a liberação dos depósitos teciduais, superestima a meia-vida de múltiplas doses. ^cApós uma dose oral de 250 mg/dia a pacientes adultos com infecção. <i>Referências:</i> Lalak, N.J., <i>et al.</i> Azithromycin clinical pharmacokinetics. <i>Clin. Pharmacokinet.</i>, 1993, 25:370-374.							

Baclofeno^a						
> 70 ^b	69 ± 14	31 ± 11	2,72 ± 0,93 ^c ↓ DR ^d	0,81 ± 0,12 ^c	3,75 ± 0,96	1,0 (0,5-4) ^e 160 ± 49 ng/mL ^e
^a Dados obtidos de homens adultos saudáveis. ^b Estimativa da biodisponibilidade baseada na recuperação urinária do fármaco inalterado após a administração de dose oral. ^c CL/F, <i>V_{área}</i> /F relatadas para infusão intestinal do fármaco. ^d Os dados disponíveis limitados sugerem uma redução da CL/F na presença de comprometimento renal. ^e Após uma dose oral única de 10 mg.						
<i>Referências:</i> Kochak, G.M., <i>et al.</i> The pharmacokinetics of baclofen derived from intestinal infusion. <i>Clin. Pharmacol. Ther.</i> , 1985 , 38:251-257. Wuis, E.W., <i>et al.</i> Plasma and urinary excretion kinetics of oral baclofen in healthy subjects. <i>Eur. J. Clin. Pharmacol.</i> , 1989 , 37:181-184.						
Bicalutamida^a						
—	1,7 ± 0,3	96	R: 0,043 ± 0,013 ^b S: 7,3 ± 4,0 ^b ↔ DH, DR, Id	—	R: 139 ± 32 S: 29 ± 8,6 ↑ DH ^c	DU, R: 734 ng/mL ^d DU, S: 84 ng/mL ^d DM, R/S: 8,9 ± 3,5 µg/mL
^a Dados obtidos de homens saudáveis. Exibe metabolismo estereosseletivo—enantiômero S, primariamente glicuronidação; enantiômero R, primariamente oxidação. ^b CL/F relatada para uma dose oral. ^c Aumento da meia-vida do enantiômero R, doença hepática grave. ^d Após uma dose única (DU) oral de 50 mg (comprimido) administrada como dose única ou dose múltipla (DM), 1 vez/dia até atingir o estado de equilíbrio dinâmico.						
<i>Referências:</i> Cockshott, I.D., <i>et al.</i> The effect of food on the pharmacokinetics of the bicalutamide (“Casodex”) enantiomers. <i>Biopharm. Drug Dispos.</i> , 1997 , 18:499-507. McKillop, D., <i>et al.</i> Metabolism and enantioselective pharmacokinetics of Casodex in man. <i>Xenobiotica</i> , 1993 , 23:1241-1253. <i>PDR54</i> , 2000 , p. 538.						
Buprenorfina^a						
IM: 40-> 90 SL: 51 ± 30 BC: 28 ± 9	Insignificante	96	13,3 ± 0,59 ↑ Cr ^b	1,44 ± 0,11 ↑ Cr ^b	2,33 ± 0,24 ↓ Cr ^b	IM: 3,6 ± 3,0 ng/mL ^c SL: 3,3 ± 0,8 ng/mL ^c BC: 2,0 ± 0,6 ng/mL ^c
^a Dados obtidos de indivíduos de ambos os sexos submetidos a cirurgia. A buprenorfina é metabolizada no fígado pelas vias tanto oxidativa (N-desalquilação) quanto conjugativa. ^b CL, 60 ± 19 mL/min/kg; <i>V_{ss}</i> 3,2 L/kg; Meia-vida, 1,03 ± 0,22 h; crianças de 4-7 anos de idade. ^c Após 0,3 mg IM, 4 mg por via sublingual (SL) e 4 mg por via oral (VO).						
<i>Referências:</i> Bullingham, R.E., <i>et al.</i> Buprenorphine kinetics. <i>Clin. Pharmacol. Ther.</i> , 1980 , 28:667-672. Cone, E.J., <i>et al.</i> The metabolism and excretion of buprenorphine in humans. <i>Drug Metab. Dispos.</i> , 1984 , 12:577-581. Kuhlman, J.J., <i>et al.</i> Human pharmacokinetics of intravenous, sublingual, and buccal buprenorphine. <i>J. Anal. Toxicol.</i> , 1996 , 20:369-378. Olkkola, K.T., <i>et al.</i> Pharmacokinetics of intravenous buprenorphine in children. <i>Br. J. Clin. Pharmacol.</i> , 1989 , 28:202-204.						
						(continua)

BIODISPONIBILIDADE (ORAL) (%)	EXCREÇÃO URINÁRIA(%)	LIGAÇÃO PLASMÁTICA (%)	DEPURAÇÃO (mL/min/kg)	VOL. DE DIST. (L/kg)	META-VIDA (horas)	TEMPO PARA CONC. MÁX. (horas)	CONCENTRAÇÕES MÁXIMAS
Bupropiona ^a							
—	< 1	> 80%	36,0 ± 2,2 ^b ↓ Id, DH ^c ↔ Álcool	18,6 ± 1,2 ^b ↔ Álcool	11 ± 1 ^b (7,9-18,4) ↑ Id, DH ^c ↔ Álcool	LI: 1,6 ± 0,1 ^d LP: 3,1 ± 0,3 ^d	LI: 141 ± 19 ng/mL ^d LP: 142 ± 28 ng/mL ^d
^a Dados obtidos de homens adultos sadios voluntários. A bupropiona parece sofrer extenso metabolismo de primeira passagem pela CYP2B6 e outras isozimas CYP. Alguns metabólitos acumulam-se no sangue e são ativos. ^b CL/F, <i>V_r</i> /F e meia-vida registradas para a dose oral. Faixa de meia-vida terminal média de quatro estudos diferentes fornecida entre parênteses. ^c CL/F reduzida, hepatopatia alcoólica. ^d Após uma única dose de liberação imediata (LI) de 100 mg ou de liberação prolongada (LP) de 150 mg.							
Bupripiona ^a							
3,9 ± 4,3 ↑ Alimento ^b	< 0,1	> 95	28,3 ± 10,3 ↓ DH, ^c DR ^d	5,3 ± 2,6	2,4 ± 1,1 ↑ DH, DR	0,71 ± 0,06 ^e	1,66 ± 0,21 ng/mL ^e
^a Dados obtidos de homens adultos sadios. Nenhuma diferença significativa entre ambos os sexos. Sofre extenso metabolismo de primeira passagem dependente de CYP3A. O principal metabólito (1-pirimidil piperazina) é ativo em alguns testes (20% da potência) e acumula-se no sangue para níveis várias vezes superiores aos da bupripiona. ^b Biodisponibilidade aumenta ~ 84%, parece ser secundária à redução do metabolismo de primeira passagem. ^c CL/F reduzida, cirrose hepática. ^d CL/F reduzida, comprometimento renal leve a grave; não relacionada com a CL _{cr} . ^e Após uma dose oral única de 20 mg.							
Bussulfano							
70 (44-94)	1	2,7-14	4,5 ± 0,9 ^a	0,99 ± 0,23 ^a	2,6 ± 0,5	2,6 ± 1,5	Baixa: 65 ± 27 ng/mL ^b Alta: 949 ± 278 ng/mL ^b
^a CL/F e <i>V_{dissol}</i> /F registradas. ^b Após uma dose oral única de 4 mg (baixa) administrada a pacientes com leucemia mielocítica crônica, ou uma dose oral única de 1 mg/kg (alta) administrada na forma de terapia ablativa a pacientes submetidos a transplante de medula óssea.							

Calcitriol^a					
Oral: ~ 61 IP: ~ 67	< 10%	99,9	0,43 ± 0,04	—	16,5 ± 3,1 ^b ↑ Cri ^c Oral: 3-6 ^d IP: 2-3 ^d IV: ~ 460 pg/mL ^d Oral: ~ 90 pg/mL ^d IP: ~ 105 pg/mL ^d
^a Dados obtidos de pacientes jovens (15-22 anos) submetidos a diálise peritoneal. Metabolizado pelas 23, 24 e 26-hidroxilases intestinais e renais e também excretado na bile como seu glicuronídeo. ^b A meia-vida do calcitriol é de 5-8 h em adultos saudáveis. ^c Meia-vida de uma dose oral = 27 ± 12 h, crianças de 2-16 anos. ^d Após uma dose IV única de 60 ng/kg, dialisado intraperitoneal (IP) ou dose oral. Os níveis plasmáticos basais foram < 10 pg/mL.					
Capecitabina^a					
— ↓ Alimento ^b	3	< 60	145 (34%) L/h/m ² c,d ↓ DH ^e	270 L/m ² c,d	C: 0,5 (0,5-1) ^f 5-FU: 0,72 (16%) ^e C: 6,6 ± 6,0 µg/mL ^f 5-FU: 0,47 ± 0,47 µg/mL ^f ↓ Alimento
^a Dados obtidos de pacientes de ambos os sexos com câncer. A capecitabina (C) é um pró-fármaco para a 5-fluorouracila (5-FU) ativa, listada adiante nesse quadro. É bem absorvida, e a bioativação é sequencial no fígado e no tumor. ^b Média geométrica (coeficiente de variação). ^c CL/F e ^d V _{area} /F registradas para a dose oral. ^d CL/F reduzida, porém sem nenhuma alteração na ASC da 5-FU, metástase hepática. ^e Diminuição da ASC para C e 5-FU. ^f Após 1.255 mg/m ² .					
Carbamazepina^a					
> 70	< 1	74 ± 3 ↔ DR, DH, Gra	1,3 ± 0,5 ^{b,c} ↑ Gra ↔ Cri, Id, Tab	1,4 ± 0,4 ^b ↔ Cri, Neo, Id	15 ± 5 ^{b,c} ↔ Cri, Id, Tab 4-8 ^d 9,3 (2-18) µg/mL ^d
^a Um metabólito, o 10,11-epóxido de carbamazepina, é equipotente em estudos com animais. Sua formação é catalisada primariamente pela CYP3A e secundariamente pela CYP2C8. ^b Dados obtidos de esquema com múltiplas doses por via oral; os valores são de CL/F e V _{area} /F. ^c Dados obtidos de esquema de múltiplas doses. A carbamazepina induz o seu próprio metabolismo; para uma dose única, CL/F = 0,36 ± 0,07 mL/min/kg e meia-vida = 36 ± 5 h. A CL também aumenta com a dose. ^d Concentração média (faixa) no estado de equilíbrio dinâmico após uma dose oral diária de 18,4 mg/kg (de liberação imediata) administrada a pacientes adultos com epilepsia. A faixa terapêutica para o controle das convulsões psicomotoras é de 4-10 µg/mL.					
^a Dados obtidos de Bertilsson, L., et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacological effects of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide. An update. <i>Clin. Pharmacokinet.</i> , 1986, 11:177-198. Troupin, A., et al. Carbamazepine—a double-blind comparison with phenytoin. <i>Neurology</i> , 1977, 27:511-519.					
					(continua)

BIODISPONIBILIDADE (ORAL) (%)	EXCREÇÃO URINÁRIA(%)	LIGAÇÃO PLASMÁTICA (%)	DEPURAÇÃO (mL/min/kg)	VOL. DE DIST. (L/kg)	MEIA-VIDA (horas)	TEMPO PARA CONC. MÁX. (horas)	CONCENTRAÇÕES MÁXIMAS
Carbidopa ^a							
— ^b	5,3 ± 2,1	—	18 ± 7 ^c	—	~ 2	2,1 ± 1,0	S: 165 ± 77 ng/mL ^d S-CR: 81 ± 28 ng/mL ^d
^a Dados obtidos de indivíduos adultos sadios. Combinada com levodopa para o tratamento da doença de Parkinson. ^b A biodisponibilidade absoluta é desconhecida, porém é presumivelmente baixa com base em um alto valor de CL/F. A biodisponibilidade da preparação CR é de 55% da preparação padrão. ^c CL/F registrada para 2 comprimidos de 25/100. ^d Após uma dose oral única de 2 comprimidos de 25/100 ou 1 comprimido de 50/200.							
Carboplatina ^a							
—	77 ± 5	0	1,5 ± 0,3 ↓ DR	0,24 ± 0,03	2 ± 0,2 ↑ DR	0,5 ^b	39 ± 17 µg/mL ^b
^a Medida da platina ultrafiltrável, que é essencialmente carboplatina na forma inalterada. ^b Após uma dose IV única de 170-500 mg/m ² (infusão de 30 min) administrada a pacientes com câncer ovariano.							
Carvedilo ^a							
25 S(-): 15 R(+): 31 ↑ C'ir	< 2	95 ^b	8,7 ± 1,7 ↓ DH ↔ DR, Id	1,5 ± 0,3 ↑ C'ir	2,2 ± 0,3 ^c ↑, ↔ DH ↔ DR, Id	1,3 ± 0,3 ^d	105 ± 12 ng/mL ^d
^a Mistura racêmica: o enantiômero S(-) é responsável pelo bloqueio dos receptores β ₁ -adrenérgicos. Os enantiômeros R-(+) e S(-) possuem atividade quase equivalente de bloqueio dos receptores α ₁ . ^b O enantiômero R-(+) liga-se mais firmemente do que o antípoda S(-). Relação entre concentração sanguínea e plasmática de racemato = 0,7. ^c Foram medidas meias-vidas mais longas, de ~ 6 h, com concentrações mais baixas. ^d Após uma dose oral de 12,5 mg administrada 2 vezes/dia, durante 2 semanas, a adultos jovens sadios.							
^{Referências:} Yeh, K.C., <i>et al.</i> Pharmacokinetics and bioavailability of Sinemet CR: a summary of human studies. <i>Neurology</i> , 1989 , 39:25-38. ^{Referências:} Gaver, R.C., <i>et al.</i> The disposition of carboplatin in ovarian cancer patients. <i>Cancer Chemother. Pharmacol.</i> , 1988 , 22:263-270. ^{Referências:} Morgan, T. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of carvedilol. <i>Clin. Pharmacokinet.</i> , 1994 , 26:335-346. Morgan, T., <i>et al.</i> Pharmacokinetics of carvedilol in older and younger patients. <i>J. Hum. Hypertens.</i> , 1990 , 4:709-715.							

Cefalexina						
90 ± 9	91 ± 18	14 ± 3	4,3 ± 1,1 ^a ↓ DR	0,26 ± 0,03 ^a ↔ DR	0,90 ± 0,18 ↑ DR	1,4 ± 0,8 ^a 28 ± 6,4 µg/mL ^a
^a Após uma dose oral única de 500 mg administrada a homens adultos saudáveis. <i>Referência:</i> Spyker, D.A., <i>et al.</i> Pharmacokinetics of cefaclor and cephalixin: dosage nomograms for impaired renal function. <i>Antimicrob. Agents Chemother.</i> , 1978 , 14:172-177.						
Cefazolina						
> 90	80 ± 16	89 ± 2 ↓ DR, DH, CDCP, Neo, Cri	0,95 ± 0,17 ↓ DR, CDCP ↑ Gra	0,19 ± 0,06 ^a ↑ DR, Neo	2,2 ± 0,02 ↑ DR, Neo, CDCP ↓ Gra, DH ↔ Obes, Cri	IM: 1,7 ± 0,7 ^b IV: 237 ± 285 µg/mL ^b IM: 42 ± 9,5 µg/mL ^b
^a <i>V_{area}</i> registrado. ^b Após uma dose intramuscular ou intravenosa única de 1 g (<i>C_{max}</i> de acordo com o modelo) a adultos saudáveis. <i>Referência:</i> Scheld, W.M., <i>et al.</i> Moxalactam and cefazolin: comparative pharmacokinetics in normal subjects. <i>Antimicrob. Agents Chemother.</i> , 1981 , 79:613-619.						
Cefdinir						
CAP: 16-21 ^a SUSP: 25 ^a ↓ Ferro	13-23 ^b	89 ^c ↓ DR	11-15 ^d	1,6-2,1 ^d	1,4-1,5	CAP: 2,9 ± 1,0 µg/mL ^e SUSP: 3,9 ± 0,6 µg/mL ^e
^a Biodisponibilidade após a ingestão de uma dose formulada em cápsula (CAP) ou suspensão (SUSP). ^b Determinada após uma única dose oral. ^c Menor ligação proteica plasmática (71-74%) em pacientes submetidos a hemodiálise. ^d CL/F e V/F descritos. ^e Após ingestão de uma única cápsula de 600 mg dada a adultos ou de uma dose de 14 mg/kg em suspensão, dada a crianças (6 meses a 12 anos). Não há acúmulo após múltiplas doses. <i>Referências:</i> Guay, D.R. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of cefdinir, an oral extended spectrum cephalosporin. <i>Pediatr. Infect. Dis. J.</i> , 2000 , 19:S141-S146. <i>PDR58</i> , 2004 , p. 503. Tomino, Y., <i>et al.</i> Pharmacokinetics of cefdinir and its transfer to dialysate in patients with chronic renal failure undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. <i>Arzneimittelforschung</i> , 1998 , 48:862-867.						

(continua)

Dados farmacocinéticos (Continuação)

^aCeftriaxona é mais comumente administrada por injeção IV ou IM e depurada sem alterações tanto por excreção renal como biliar. ^bValor para dose IV de 2 g; valores semelhantes relatados para doses de 0,5 e 1 g. ^cExibe ligação saturável. ^dEstudo em pacientes com insuficiência hepática branda a grave. ^eDepuração total e volume de distribuição variam com a dose e a fração plasmática livre; no entanto, a concentração não ligada em estado de equilíbrio dinâmico é proporcional à dose. Os valores médios da meia-vida para doses de 0,5-2 g não diferem de maneira significativa. ^fEstudo em pacientes anéfricos com depuração não renal normal. Aumentos muito maiores observados em pacientes com doenças renais e hepáticas. ^gImpacto da doença hepática é limitado por alterações compensatórias aparentes na fração de plasma livre e depuração intrínseca não ligada. ^hApós dose duas vezes/dia para estado de equilíbrio dinâmico. *Referências:* Patel JH, et al. Pharmacokinetics of ceftriaxone in humans. *Antimicrob Agents Chemother*, 1981, 20:634-641. Pollock AA, et al. Pharm acokinetic characteristics of intravenous ceftriaxone in normal adults. *Antimicrob Agents Chemother*, 1982, 22:816-823. Yuk JH, et al. Clinical pharmacokinetics of ceftriaxone. *Clin Pharmacokinet*, 1989, 17:223-235.

^aCeftriaxona é mais comumente administrada por injeção IV ou IM e depurada sem alterações tanto por excreção renal como biliar. ^bValor para dose IV de 2 g; valores semelhantes relatados para doses de 0,5 e 1 g. ^cExibe ligação saturável. ^dEstudo em pacientes com insuficiência hepática branda a grave. ^eDepuração total e volume de distribuição variam com a dose e a fração plasmática livre; no entanto, a concentração não ligada em estado de equilíbrio dinâmico é proporcional à dose. Os valores médios da meia-vida para doses de 0,5-2 g não diferem de maneira significativa. ^fEstudo em pacientes anéfricos com depuração não renal normal. Aumentos muito maiores observados em pacientes com doenças.

Celecoxibe^a						
— ↑ Alimento ^b	< 3	~ 97	6,60 ± 1,85 ^c ↓ Id, DH ^d ↑ DR ^e	6,12 ± 2,08 ^e	11,2 ± 3,47	2,8 ± 1,0 ^f ↑ Alimento
^aDados obtidos de indivíduos saudáveis. Depurado primariamente pela CYP2C9 (polimórfica). ^bRefeição rica em gordura. A biodisponibilidade absoluta é desconhecida. ^cValores de <i>CL/F</i> e <i>V/F</i> reduzidos relacionados. ^d<i>CL/F</i> reduzida, comprometimento hepático leve ou moderado. ^e<i>CL/F</i> aumentada, comprometimento renal moderado, porém sem relação com a <i>CL_{cr}</i>. ^fApós uma dose oral única de 200 mg.						
Cetirizina^a						
Rac: > 70 Levo: > 68 ^b	Rac: 70,9 ± 7,8 Levo: 68,1 ± 10,2	Rac: 89,2 ± 0,4 Levo: 92,0 ± 0,3	Rac: 0,74 ± 0,19 ^c Levo: 0,62 ± 0,11 ^c Rac: ↓ DH, ^d DR, Id Levo: ↓ DR Rac/Levo: ↑ Cr ^f	Rac: 0,58 ± 0,16 ^c Levo: 0,41 ± 0,10	Rac: 9,42 ± 2,4 Levo: 7,8 ± 1,6 Rac: ↑ DH, DR, Id Levo: ↑ DR Rac/Levo: ↓ Cr ^f	Rac: 313 ± 45 ng/mL ^g Levo: 270 ± 40 ng/mL ^g
^aDados obtidos de indivíduos saudáveis de ambos os sexos que receberam cetirizina (Rac) ou o enantiômero R ativo, levocetirizina (Levo). ^bCom base na recuperação do fármaco sem alterações na urina. ^c<i>CL/F</i>, <i>V_d/F</i> registradas para a dose oral. ^d<i>CL/F</i> reduzida, doença hepatocelular e hepatopatia colestática. ^e<i>CL/F</i> reduzida, comprometimento renal moderado a grave. ^f<i>CL/F</i> aumentada, 1-5 anos de idade. ^gApós uma dose oral única de 10 mg de Rac ou 5 mg de Levo. ^aReferências: Baltes E, et al. Absorption and disposition of levocetirizine, the enantiomer of cetirizine, administered alone or as cetirizine to healthy volunteers. <i>Fundam Clin Pharmacol</i>, 2001, 15:269-277. Benedetti MS, et al. Absorption, distribution, metabolism and excretion of [14C]levocetirizine, the R enantiomer of cetirizine, in healthy volunteers. <i>Eur J Clin Pharmacol</i>, 2001, 57:571-582. Horsmans, Y, et al. Single-dose pharmacokinetics of cetirizine in patients with chronic liver disease. <i>J. Clin. Pharmacol.</i>, 1993, 33:929-932. Matzke, G.R., et al. Pharmacokinetics of cetirizine in the elderly and patients with renal insufficiency. <i>Ann. Allergy</i>, 1987, 59:25-30. <i>PDR54</i>, NJ, 2000, p. 2404. Spicak, V, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cetirizine in infants and toddlers. <i>Clin. Pharmacol. Ther.</i>, 1997, 61:325-330. Strolin Benedetti M, et al. Stereoselective renal tubular secretion of levocetirizine and dextrocetirizine, the two enantiomers of the H1-antihistamine cetirizine. <i>Fundam Clin Pharmacol</i>, 2008, 22:19-23.						
Cetorolaco^a						
100 ± 20	5-10	99,2 ± 0,1	0,50 ± 0,15 ↓ Id, DR ^b ↔ DH	0,21 ± 0,04	5,3 ± 1,2 ↑ Id, DR ^b ↔ DH	IM: 2,2-3,0 µg/mL ^c Oral: 0,8-0,9 µg/mL ^c
^aMistura racêmica; o enantiômero <i>S</i>(-) é muito mais ativo do que o enantiômero <i>R</i>(+). Após injeção intramuscular, a relação <i>ASC</i> média para os enantiômeros <i>S/R</i> foi de 0,44 ± 0,04, indicando maior depuração e meia-vida mais curta para o enantiômero <i>S</i>(-). Valores registrados para o racemato. ^bProvavelmente devido ao acúmulo do metabólito glicuronídeo, que é hidrolisado ao fármaco original. ^cFaixa da <i>C_{max}</i> e do <i>T_{max}</i> médios de estudos após uma dose única de 30 mg IM, ou 10 mg oral, a adultos saudáveis. Referência: Brooks, D.R., et al. Clinical pharmacokinetics of ketorolac tromethamine. <i>Clin. Pharmacokinetics</i>, 1992, 23:415-427.						
						(continua)

Dados farmacocinéticos (Continuação)

^aDepurado principalmente por metabolismo dependente do citocromo P450; múltiplas isoformas envolvidas, incluindo CYP3A4 e CYP1A2. Tanto o produto de liberação imediata (LI) como o de liberação prolongada (LP) estão disponíveis. ^bExposição sistêmica semelhante de uma única dose de LP de 30 mg e três doses de LI de 10 mg. ^cPara produtos de LI e LP, a exposição sistêmica é aumentada nos idosos, em comparação com adultos jovens. ^dEstudo em pacientes com comprometimento hepático leve a moderado. ^eNenhum valor publicado disponível; V_d estimado decorrente de depuração média relatada e meia-vida = 15,3 L/kg. ^fMeia-vida aparente de produto de LP: 32 ± 10 h. ^gApós o produto de LI de 10 mg administrado 3 x/dia até o estado de equilíbrio dinâmico em adultos jovens. ^hApós uma única dose de produto de LP de 30 mg em adultos jovens.

Ciclosporina					
SI: 28 ± 18 ^{a,b}	< 1	93 ± 2	5,7 (0,6-24) ^{b,c} ↓ Hep, DH, Id ↔ DR ↑ Cri	4,5 (0,12-15,5) ^b ↓ Id ↑ Cri	10,7 (4,3-53) ^b ↔ Id ↓ Cri NL: 1,5-2,0 ^d ↓ Cri NL: 1.333 ± 469 ng/mL ^d SI: 1.101 ± 570 ng/mL ^d
^aPreparações mais recentes, com microemulsão, exibem uma biodisponibilidade oral relativa mais uniforme e ligeiramente maior (125-150%) do que a formulação mais antiga. ^bParâmetros farmacocinéticos baseados em determinações no sangue com ensaios específicos. São fornecidos dados de pacientes submetidos a transplante renal. ^cMetabolizada pela CYP3A em três metabólitos principais, que são subsequentemente biotransformados em numerosos metabólitos secundários e terciários. ^dC_{max} no estado de equilíbrio dinâmico após uma dose oral de 344 ± 122 mg/dia (fracionada em 2 doses) de ciclosporina (NL, cápsula de gelatina mole) ou após uma dose oral de 14 (6-22) mg/kg/dia de ciclosporina, administrada a pacientes adultos submetidos a transplante renal em condições estáveis. A concentração mínima média após NL foi de 251 ± 116 ng/mL; faixa terapêutica (mínima) de 150-400 ng/mL.					
Cidofovir^a					
SC: 98 ± 10 Oral: < 5	70,1 ± 21,4 ^b	< 6	2,1 ± 0,6 ^b ↓ DR ^c	0,36 ± 0,13 ^b	2,3 ± 0,5 ^b ↑ DR — 19,6 ± 7,2 µg/mL ^d
^aDados obtidos de pacientes com infecção pelo HIV e positivos para citomegalovírus. O cidofovir é ativado intracelularmente por fosfocinasas. Para uso parenteral. ^bParâmetros registrados para uma dose administrada na presença de probenecida. ^cCL reduzida, comprometimento renal leve a grave (depuração por hemodilise de alto fluxo). ^dApós uma única infusão IV de 5 mg/kg administrada durante 1 h, com probenecida oral concomitante e hidratação ativa.					
Cinacalcete^a					
~ 20 ↑ Alimento	— ^b	93-97	~ 18 ↓ DH	~ 17,6	34 ± 9 ↑ DH 2-6 10,6 ± 2,8 ng/mL ^c
^aO cinacalcete é uma molécula quiral; o enantiômero <i>R</i> é mais potente que o enantiômero <i>S</i> e supõe-se que seja o responsável pela atividade farmacológica. O cinacalcete é metabolizado principalmente por CYP3A4, CYP2D6 e CYP1A2. ^bNão descrita, mas presumivelmente Insignificante. ^cApós uma única dose oral de 75 mg.					
<i>Referências:</i> Fahr, A. Cyclosporin clinical pharmacokinetics. <i>Clin. Pharmacokinet.</i>, 1993, 24:472-495. <i>PDR54</i>, 2000, pp. 2034-2035. Pollak, R., <i>et al.</i> Cyclosporine bioavailability of Neoral and Sandimmune in white and black de novo renal transplant recipients. Neoral Study Group. <i>Ther. Drug. Monit.</i>, 1999, 21:661-663. Plachinski, R.J., <i>et al.</i> Cyclosporine kinetics in renal transplantation. <i>Clin. Pharmacol. Ther.</i>, 1985, 38:296-300.					(continua)
<i>Referências:</i> Brody, S.R., <i>et al.</i> Pharmacokinetics of cidofovir in renal insufficiency and in continuous ambulatory peritoneal dialysis or high-flux hemodialysis. <i>Clin. Pharmacol. Ther.</i>, 1999, 65:21-28. Cundy, K.C., <i>et al.</i> Clinical pharmacokinetics of cidofovir in human immunodeficiency virus-infected patients. <i>Antimicrob. Agents Chemother.</i>, 1995, 39:1247-1252. <i>PDR54</i>, 2000, p. 1136. Wachsmann, M., <i>et al.</i> Pharmacokinetics, safety and bioavailability of HPMPC (cidofovir) in human immunodeficiency virus-infected subjects. <i>Antiviral Res.</i>, 1996, 29:153-161.					
<i>Referências:</i> Joy, M.S., <i>et al.</i> Calcimimetics and the treatment of primary and secondary hyperparathyroidism. <i>Ann. Pharmacother.</i>, 2004, 38:1871-1880. Kumar, G.N., Sproul, C., <i>et al.</i> Metabolism and disposition of calcimimetic agent cinacalcet HCl in humans and animal models. <i>Drug Metab. Dispos.</i>, 2004, 32:1491-1500. Pharmacology and Toxicology Review of NDA. Application 21-688. U.S. FDA, CDER Available at: http://www.fda.gov/drugs/fda_docs/nda/2004/21-688.pdf_Sensipar_Pharmr_P1.pdf. Acesso em 27 de outubro de 2004.					

Quadro AII-1							
Dados farmacocinéticos (Continuação)							
BIODISPONIBILIDADE (ORAL) (%)	EXCREÇÃO URINÁRIA(%)	LIGAÇÃO PLASMÁTICA (%)	DEPURAÇÃO (mL/min/kg)	VOL. DE DIST. (L/kg)	MEIA-VIDA (horas)	TEMPO PARA CONC. MÁX. (horas)	CONCENTRAÇÕES MÁXIMAS
Ciprofloxacino							
60 ± 12	50 ± 5	40	7,6 ± 0,8 ^a ↓ DR, Id ↑ FC	2,2 ± 0,4 ^a ↓ Id ↔ FC	3,3 ± 0,4 ↑ DR ↔ Id ↓ FC	0,6 ± 0,2 ^b	2,5 ± 1,1 µg/mL ^b
^a V _{área} registrado. ^b Após uma dose oral de 500 mg administrada duas vezes/dia por 3 ou mais dias a pa- cientes com bronquite crônica ou bronquiectasia.				Referências: Begg, E.J., et al. The pharmacokinetics of oral fleroxacin and ciprofloxacin in plasma and sputum during acute and chronic dosing. <i>Br. J. Clin. Pharmacol.</i> , 2000 , 49:32-38. Sorgel, F., et al. Pharmacokinetic disposition of quinolones in human body fluids and tissues. <i>Clin. Pharmacokinet.</i> , 1989 , 16(suppl 1): 5-24.			
Cisplatina ^a							
—	23 ± 9	— ^b	6,3 ± 1,2	0,28 ± 0,07	0,53 ± 0,10	—	2 h: 3,4 ± 1,1 µg/mL ^c 7 h: 1,0 ± 0,4 µg/mL ^c
^a Os estudos preliminares mediram a platina total, e não o composto original; os valores aqui registrados são para o fármaco original em sete pacientes com câncer de ovário (CL _{cr} média = 66 ± 27 mL/min). ^b A cisplatina não se liga reversivelmente às proteínas plasmáticas; entretanto, a platina forma um complexo firme com as proteínas plasmáticas (90%). ^c Após uma dose intravenosa única de 100 mg/m ² administrada na forma de infusão de ~2 ou ~7 h a pacientes com câncer de ovário.				Referência: Reece, P.A., et al. Disposition of unchanged cisplatin in patients with ovarian cancer. <i>Clin. Pharmacol. Ther.</i> , 1987 , 42:320-325.			
Citarabina ^a							
< 20 ^b	11 ± 8	13	13 ± 4	2,4 ± 2,7 ^c	2,6 ± 0,6	—	IV, B: ~ 5 µg/mL ^d IV, I: 0,05-0,1 µg/mL ^d
^a A citarabina é rapidamente metabolizada por deaminação a um arabinosídeo não tóxico, a uridina. ^b For- mulação lipossômica da citarabina administrada por via intratecal. Meia-vida no líquido cerebrospinal = 100-263 h para a formulação lipossômica (em comparação com 3,4 h para a dose intratecal do fármaco livre). ^b V _{área} registrado. ^c C _{max} após uma dose intravenosa de bolo (IV, B) única de 200 mg/m ² ou concen- tração plasmática em estado de equilíbrio dinâmico após uma infusão intravenosa (IV, I) com taxa cons- tante de 112 mg/m ² /dia, administrada a pacientes com leucemia, melanoma maligno ou tumores sólidos.				Referências: Ho, D.H., et al. <i>Clin. Pharmacol. Ther.</i> , 1971 , 12:944-954. Wan, S.H., Huffman, D.H., Azarnoff, D.L., Hoogstraten, B., and Larsen, W.E. Pharmacokinetics of 1-β-D-arabinofuranosylcy- tosine in humans. <i>Cancer Res.</i> , 1974 , 34:392-397.			

Clarithromicina ^a							
55 ± 8 ^c	36 ± 7 ^c ↔ Id	42-50	7,3 ± 1,9 ^c ↓ Id, DR ↔ DH	2,6 ± 0,5 ↔ Id ↑ DH	3,3 ± 0,5 ^c ↑ Id, DR, DH	C: 2,8 ^d HC: 3 ^d	C: 2,4 µg/mL ^d HC: 0,7 µg/mL ^d
Referências: Chu SY, <i>et al.</i> Absolute bioavailability of Clarithromycin after oral administration in humans. Antimicrob Agents Chemother, 1992, 36:1147-1150. Fraschini, F., <i>et al.</i> Clarithromycin clinical pharmacokinetics. Clin. Pharmacokinet., 1993, 25:189-204.							
Clindamicina							
~ 87 ^a Tópica: 2	13	93,6 ± 0,2	4,7 ± 1,3 ↔ Cri	1,1 ± 0,3 ^b ↔ DR, Cri	2,9 ± 0,7 ↔ Cri, DR, Gra ↑ Prem	—	IV: 17,2 ± 3,5 µg/mL ^c Oral: 2,5 µg/mL ^d
Referências: PDR54, 2000, p. 2421. Plaisance, K.L., <i>et al.</i> Pharmacokinetic evaluation of two dosage regimens of clindamycin phosphate. Antimicrob. Agents Chemother., 1989, 33:618-620.							
Clonazepam							
98 ± 31	< 1	86 ± 0,5 ↓ Neo	1,55 ± 0,28 ^{a,b}	3,2 ± 1,1	23 ± 5	Oral: 2,5 ± 1,3 ^c	IV: 3-29 ng/mL ^c Oral: 17 ± 5,4 ng/mL ^c
Referências: Berlin, A., <i>et al.</i> Pharmacokinetics of the anticonvulsant drug clonazepam evaluated from single oral and intravenous doses and by repeated oral administration. Eur. J. Clin. Pharmacol., 1975, 9:155-159.							
(continua)							

Quadro AII-1							
Dados farmacocinéticos (Continuação)							
BIODISPONIBILIDADE (ORAL) (%)	EXCREÇÃO URINÁRIA(%)	LIGAÇÃO PLASMÁTICA (%)	DEPURAÇÃO (mL/min/kg)	VOL. DE DIST. (L/kg)	MEIA-VIDA (horas)	TEMPO PARA CONC. MÁX. (horas)	CONCENTRAÇÕES MÁXIMAS
Clonidina							
Oral: 95	62 ± 11	20	3,1 ± 1,2	2,1 ± 0,4	12 ± 7	Oral: 2 ^a	Oral: 0,8 ng/mL ^a
AT: 60			↓ DR		↑ DR	AT: 72 ^a	AT: 0,3-0,4 ng/mL ^a
^Dados médios após uma dose oral de 0,1 mg administrada duas vezes/dia até o estado de equilíbrio dinâmico, ou concentração do estado de equilíbrio (C _{ss}) após adesivo transdérmico (AT) de 3,5 cm² aplicado a homens adultos normotensos. As concentrações de 0,2-2 ng/mL estão associadas a uma redução da pressão arterial; > 1 ng/mL provoca sedação e boca seca.				Referência: Lowenthal, D.T., et al. Clinical pharmacokinetics of clonidine. Clin. Pharmacokinetics, 1988, 14:287-310.			
Clopidogrel ^a							
— ^b	—	Clo:98	—	—	Clo: 4-6 MA: 0,5 ^c	Clo: 0,5-1 MA: 1,0 ^d	Clo ^d ME: 3,8 ± 2,5 ng/mL IM: 6,8 ± 3,6 ng/mL PM: 18 ± 14 ng/mL AM ^d ME: 39 ± 15ng/mL IM: 26 ± 11 ng/mL MF: 24 ± 6 ng/mL
^Clopidogrel (Clo) é um pró-fármaco que é convertido em um metabólito ativo instável menor (MA) por meio de duas reações sequenciais dependentes do citocromo P450. A maior parte da dose converte-se rapidamente em um produto hidrolítico inativo pelas esterases. Embora várias isoformas de P450 contribuam para a formação de MA, níveis sanguíneos de MA foram associados ao estado do genótipo e do fenótipo de CYP2C19, com metabolizadores deficientes (MD) que exibem níveis menores, em média, do que os metabolizadores extensos (ME). A formação de MA é responsável por 10% ou menos da dose administrada e podem ser dependentes da dose devido a metabolismo saturável. ^A biodisponibilidade absoluta de Clo é desconhecida. Há um relato de alimento que aumenta bastante a exposição sistêmica de Clo após administração oral. ^O valor registrado pode representar o desaparecimento de níveis altos de metabólitos formados durante a primeira passagem e não a meia-vida terminal, que deveria ser limitada pela formação. ^Após uma única dose de ataque de 300 mg de Clo.				Referências: Farid NA, et al. Metabolism and disposition of the thienopyridine antiplatelet drugs ticlopidine, clopidogrel and prasugrel in humans. J Clin Pharmacol, 2009, Nov 30 [Epub ahead of print]. Kim KA, et al. The effect of CYP2C19 polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel: A possible mechanism for clopidogrel resistance. Clin Pharmacol Ther, 2008, 84:236-242. Takahashi M, et al. Quantitative determination of clopidogrel active metabolite in human plasma by LC-MS/MS. J Pharm Biomed Anal, 2008, 48:1219-1224. Umemura K, et al. The common gene variants of CYP2C19 affect pharmacokinetics and pharmacodynamics in an active metabolite of clopidogrel in healthy subjects. J Thromb Haemost, 2008, 6:1439-1441.			

Clorazepato^a					
N: 91 ± 6 ^a	N: < 1	N: 97,5 ↓ DR ↔ Obes, Id ^b	N: 0,17 ± 0,02 ^c ↑ Tab ↓ Hep, DH, Obes, Id ^b	N: 1,24 ± 0,09 ^c ↑ Obes, Gra ↔ Hep, DR, Id	N: 93 ± 11 ^c ↑ Obes, Gra, Id ^b ↓ Hep, DH, Tab N: 0,72 ± 0,01 ^{a,d} N: 275 ± 27 ng/mL ^{a,d}
^a O clorazepato é essencialmente um pró-fármaco para o nordiazepam (N). Os valores de biodisponibilidade, tempo para a concentração máxima (T _{max}) e concentração máxima (C _{max}) para o N foram derivados após a administração oral de clorazepato. ^b Significativamente diferentes para indivíduos do sexo masculino apenas. ^c Os valores de CL, V _{ss} e meia-vida são para o nordiazepam IV. ^d Dados para o N após uma dose IM de 20 mg de clorazepato administrada a mulheres não grávidas.					
<i>Referências:</i> Greenblatt, D.J., <i>et al.</i> Desmethyldiazepam pharmacokinetics: studies following intravenous and oral desmethyldiazepam, oral clorazepate, and intravenous diazepam. <i>J. Clin. Pharmacol.</i> , 1988 , 28:853-859. Rey, E., <i>et al.</i> Pharmacokinetics of clorazepate in pregnant and non-pregnant women. <i>Eur. J. Clin. Pharmacol.</i> , 1979 , 15:175-180.					
Clorfeniramina^a					
41 ± 16	0,3-26 ^b	70 ± 3	1,7 ± 0,1 ↑ Cri	3,2 ± 0,3 ↔ Cri	20 ± 5 ↓ Cri LI: 2-3 ^c LP: 5,7-8,1 ^c LI: 16-71 ng/mL ^c LP: 17-76 ng/mL ^c
^a Administrada como mistura racêmica; os parâmetros registrados são para o fármaco racêmico. A atividade provém predominantemente do enantiômero S(+), que possui meia-vida 60% mais longa do que o enantiômero R(-). ^b A eliminação renal aumenta com o aumento do fluxo urinário e com pH mais baixo. ^c Faixa de dados de diferentes estudos após uma dose oral de liberação imediata (LI) de 4 mg administrada a cada 4-6 h até o estado de equilíbrio dinâmico, ou após uma dose oral de liberação prolongada (LP) de 8 mg administrada a cada 12 h até o estado de equilíbrio dinâmico, ambas em adultos saudáveis.					
<i>Referência:</i> Rumore, M.M. Clinical pharmacokinetics of chlorpheniramine. <i>Drug Intell. Clin. Pharm.</i> , 1984 , 18:701-707.					
Cloroquina^a					
~ 80	52-58 ^b	(S): 66,6 ± 3,3 ^c (R): 42,7 ± 2,1 ↔ DR	3,7-13 ^b	132-261 ^b	10-24 dias ^{b,d} IM: 0,25 ^e Oral: 3,6 ± 2,0 ^e IV: 837 ± 248 ng/mL IM: 57-480 ng/mL Oral: 76 ± 14 ng/mL
^a O metabólito ativo, a desetilcloroquina, é responsável por 20 ± 3% da excreção urinária; Meia-vida = 15 ± 6 dias. Mistura racêmica; os parâmetros cinéticos para os 2 isômeros são ligeiramente diferentes [p. ex., tempo de residência média = 16,2 dias e 11,3 dias para o isômero (R) e o isômero (S), respectivamente]. ^b Faixa de valores médios de diferentes estudos (administração IV). ^c Relação entre a concentração sanguínea e plasmática para o racemato = 9. ^d Foi registrada uma meia-vida mais longa (41 ± 14 dias) com amostra extensa de sangue. ^e Após uma dose IV (infusão de 24 min) única de 300 mg de cloridrato de cloroquina, ou dose única IM de 300 mg ou oral de fosfato de cloroquina administrada a adultos saudáveis.					
As concentrações eficazes contra <i>Plasmodium vivax</i> e <i>Plasmodium falciparum</i> são de 15 ng/mL e 30 ng/mL, respectivamente. Pode ocorrer diplopia e tonteira acima de 250 ng/mL.					
<i>Referências:</i> Krishna, S., <i>et al.</i> Pharmacokinetics of quinine, chloroquine and amodiaquine. Clinical implications. <i>Clin. Pharmacokinet.</i> , 1996 , 30:263-299. White, N.J. Clinical pharmacokinetics of antimalarial drugs. <i>Clin. Pharmacokinet.</i> , 1985 , 10:187-215.					
					(continua)

Dados farmacocinéticos (Continuação)

BIODISPONIBILIDADE (ORAL) (%)	EXCREÇÃO URINÁRIA(%)	LIGAÇÃO PLASMÁTICA (%)	DEPURAÇÃO (mL/min/kg)	VOL. DE DIST. (L/kg)	MEIA-VIDA (horas)	TEMPO PARA CONC. MÁX. (horas)	CONCENTRAÇÕES MÁXIMAS
Clorpromazina ^a							
32 ± 19 ^b	< 1	95-98 ↔ DR	8,6 ± 2,9 ^c ↓ Cr ↔ DH	21 ± 9 ^c	30 ± 7 ^c	1-4 ^d	25-150 ng/mL ^e
Referência: Dahl, S.G., et al. Pharmacokinetics of chlorpromazine after single and chronic dosage. Clin. Pharmacol. Ther., 1977, 21:437-448.							
Metabólitos ativos: 7-hidroxiclorpromazina (meia-vida = 25 ± 15 h) e, possivelmente, N-óxido de clorpromazina, que produzem ASCs comparáveis à do fármaco original (doses únicas). ^b Após dose única. A biodisponibilidade pode diminuir para ~ 20% com administração repetida. ^c CL/F intramuscular, ^{V_{área}} intramuscular e meia-vida registrados. ^d Faixa de dados após uma dose oral de 100 mg administrada 2 vezes/dia a pacientes adultos, durante 33 dias. ^e Ocorre neurotoxicidade (tremores e convulsões) em concentrações de 750-1.000 ng/mL.							
Clortalidona							
64 ± 10	65 ± 9 ^a	75 ± 1	0,04 ± 0,01 ↓ Id	0,14 ± 0,07	47 ± 22 ^b ↑ Id	13,8 ± 6,3 ^c	3,7 ± 0,9 µg/mL ^c
Referência: Williams, et al. Relative bioavailability of chlorthalidone in humans: adverse influence of polyethylene glycol. J. Pharm. Sci., 1982, 71:533-535							
Valor para doses de 50 e 100 mg: a depuração renal é diminuída com uma dose oral de 200 mg, e ocorre redução concomitante no percentual do fármaco excretado em sua forma inalterada. ^b A clortalidona é sequestrada nos eritrócitos; a meia-vida é mais longa se o sangue, em lugar do plasma, for analisado. Parâmetros registrados com base nas concentrações sanguíneas. ^c Após uma dose oral única de 50 mg (comprimido) administrada a homens adultos saudáveis.							
Clozapina							
55 ± 12	< 1	> 95	6,1 ± 1,6	5,4 ± 3,5	12 ± 4	1,9 ± 0,8 ^a	546 ± 307 ng/mL ^a
Referências: Choc, M.G., et al. Multiple-dose pharmacokinetics of clozapine in patients. Pharm. Res., 1987, 4:402-405. Jann, M.W., et al. Clinical pharmacokinetics of the depot antipsychotics. Clin. Pharmacokinetics., 1985, 10:315-333.							

Codeína^a						
50 ± 7 ^b	Insignificante	7	11 ± 2 ^c	2,6 ± 0,3 ^e	2,9 ± 0,7	C: 149 ± 60 ng/mL ^d M: 3,8 ± 2,4 ng/mL ^d
^a A codeína é metabolizada pela CYP2D6 (polimórfica) a morfina. Acredita-se que o efeito analgésico seja devido, em grande parte, aos níveis de morfina. ^b Biodisponibilidade oral/intramuscular registrada. ^c CL/F e <i>V_{área}</i> /F registradas. ^d Dados para a codeína (C) e a morfina (M) após uma dose oral de 60 mg de codeína, administrada 3 vezes/dia, para 7 doses, a homens adultos saudáveis.						
Dapsona						
93 ± 8 ^a	5-15 ^b	73 ± 1 ↔ DR, DH	0,60 ± 0,17 ^c ↔ DH, Cri ↑ Neo	1,0 ± 0,1 ↔ DH	22,4 ± 5,6 ↔ DH, Cri	DU: 1,6 ± 0,4 µg/mL ^d DM: 3,3 µg/mL ^d
^a Diminuída na hanseníase grave (70-80%); estimativas baseadas na recuperação urinária da dose radioativa. ^b pH urinário = 6-7. ^c Sofre metabolismo reversível a um metabólito monoacetil; a reação é catalisada pela NAT2 (polimórfica); sofre também N-hidroxilação (CYP3A, CYP2C9). ^d Dados médios após uma dose oral única (DU) de 100 mg ou <i>C_{máx}</i> média após uma dose oral de 100 mg administrada diariamente até o estado de equilíbrio dinâmico (DM) a adultos saudáveis.						
Daptomicina						
— ^a	47 ± 12	92	0,14 ± 0,01 ↑ DR ^b	0,096 ± 0,009 ↑ DR ^b	7,8 ± 1,0 ↑ DR ^b	99 ± 12 µg/mL ^c
^a Disponível apenas para administração IV. ^b Alterações descritas em pacientes com grave comprometimento renal. ^c <i>C_{máx}</i> ao final de uma infusão IV de 30 min de uma dose de 6 mg/kg feita uma vez/dia, por 7 dias. Não há acúmulo significativo com múltiplas doses.						
Darunavir^a						
82 ↑ Alimentos ^b	—	95	1,4 ± 0,5 ↔ DH ^c ↔ DR ^d	1,9	15 (13-21)	2,5-4 ^e 11-15 µg/mL ^e
^a Darunavir deve ser tomado em combinação com ritonavir, um inibidor potente de CYP3A e da glicoproteína P, que aumenta profundamente a exposição sistêmica ao darunavir. Dados registrados são para administração combinada de darunavir (IV ou oral) com ritonavir oral com 100 mg, duas vezes/dia. ^b A exposição sistêmica aumenta 42% quando tomada com uma refeição. ^c Estudo em pacientes com comprometimento hepático leve a moderado. ^d Estudo em pacientes com comprometimento renal moderado. ^e Após 600 mg de darunavir uma vez/dia e ritonavir 100 mg duas vezes/dia, até o estado de equilíbrio dinâmico; <i>C_{mínimo}</i> = 3,5 (1,6-7,4) µg/mL.						
^a Referências: Drugs@FDA. Rótulo Prezista aprovado em 16/6/09. Disponível em http://www.access-data.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021976s01bl.pdf . Acessado em 17 de maio de 2010. McCoy C. Darunavir: A nonpeptidic antiretroviral protease inhibitor. <i>Clin Ther</i> ; 2007; 29:1559-1576. Rittweger M, et al. Clinical pharmacokinetics of darunavir. <i>Clin Pharmacokinet</i> , 2007; 46:739-756.						
						(continua)

Dados farmacocinéticos (Continuação)

^aA anfetamina está disponível como racemato (Rac), como dextroisômero ou como uma mistura dos dois, em formulações de liberação imediata e prolongada. São apresentados os dados da farmacocinética da dextroanfetamina e da anfetamina racêmica. ^bA biodisponibilidade absoluta não é descrita; é de > 55% com base na recuperação do fármaco inalterado a partir da urina quando o pH urinário é baixo. ^cMedido sob pH urinário não controlado. O CL renal da anfetamina depende do pH urinário. A acidificação da urina resulta em maior excreção urinária, de até 55%. ^dSão o CL/F e a meia-vida após uma dose oral em adultos. ^eE a meia-vida em crianças. ^fApós uma dose oral de 20 mg para liberação imediata, dada uma vez/dia por mais de uma semana. Uma formulação de liberação prolongada, consistindo em uma mistura de dextroanfetamina e sais de anfetamina, mostra uma meia-vida prolongada de ~ 7 h.

Referências: Busto, U., *et al.* Clinical pharmacokinetics of non-opiate abused drugs. *Clin. Pharmacokinet.*, **1989**, 16:126. Helligrel, E.T., *et al.* Steady-state pharmacokinetics and tolerability of modafinil administered alone or in combination with dextroamphetamine in healthy volunteers. *J. Clin. Pharmacol.*, **2002**, 42:450-460. McGough, J.J., *et al.* Pharmacokinetics of SL1381 (ADDER-ALL XR), an extended-release formulation of adder-all. *J. Am. Acad. Adolesc. Psychiatry*, **2003**, 42:684-691.

Group	Oral: 100 ± 14 Retal: 90	< 1	98,7 ± 0,2 ↓ DR, DH, SN, Gra, Neo, Alb, Que, Id ↔ HiperT	0,38 ± 0,06 ^a ↑ Alb	1,1 ± 0,3 ↑ DH, Id, Alb	43 ± 13 ^a ↑ Id, DH	Oral: 1,3 ± 0,2 ^b Retal: 1,5 ^b	IV: 400-500 ng/mL ^b Oral: 317 ± 27 ng/mL ^b Retal: ~ 400 ng/mL ^b
Control								
DR								
DH								
SN								
Gra								
Neo								
Alb								
Que								
Id								
HiperT								

^aMetabólitos ativos, desmetildiazepam e oxazepam, formados por CYP2C19 (polimórfica) e CYP3A. ^bFaixa de dados após uma dose IV única de 5-10 mg (bolo de 15-30 s), ou dados médios após uma dose oral única de 10 mg, ou dosetotal de 15 mg administrada a adultos saudáveis. Uma concentração de 300-400 ng/mL produz efeito ansiolítico, ao passo que > 600 ng/mL proporciona o controle das convulsões.

Diclofenaco					
54 ± 2	< 1	> 99,5	4,2 ± 0,9 ^a	0,17 ± 0,11 ^b	1,1 ± 0,2 RE: 2,5 (1,0-4,5) ^c RE: 2,0 (1,4-3,0) µg/mL ^c
			↓ Id ↔ DR, DH, AR	↑ AR	LP: 5,3 ± 1,5 ^c LP: 0,42 ± 0,17 µg/mL ^c
^a Depurado primariamente por 4'-hidroxilação catalisada pela CYP2C9; os metabólitos urinários e biliares são responsáveis por 30% e 10 a 20% da dose, respectivamente. ^b <i>V_{area}</i> registrado. ^c Média (faixa) após um único comprimido de revestimento entérico (RE) de 50 mg ou comprimido de liberação prolongada (LP) de 100 mg, administrado a adultos saudáveis.					
Difenidramina					
72 ± 26	1,9 ± 0,8 ↔ DH	78 ± 3 ↓ DH	6,2 ± 1,7 ^a ↔ DH ↑ Cri ↓ Id	4,5 ± 2,8 ^{a,b} ↔ DH	Oral: 2,3 ± 0,64 ^c IV: ~ 230 ng/mL ^c Oral: 66 ± 22 ng/mL ^c
^a <i>CL</i> aumentada, <i>V</i> diminuído, sem alteração da meia-vida em asiáticos, presumivelmente devido à redução da ligação às proteínas plasmáticas. ^b <i>V_{area}</i> registrado. ^c Após uma dose única de 50 mg de cloridrato de difenidramina (44 mg de base), administrada por via IV ou oral a adultos saudáveis em jejum. Os níveis > 25 ng/mL produzem efeito anti-histamínico, enquanto os níveis > 60 ng/mL estão associados a sonolência e comprometimento mental.					
Digoxina					
70 ± 13 ^{a,c}	60 ± 11	25 ± 5 ↓ DR	<i>CL</i> = (0,88 <i>CL_{cr}</i> + 0,33) ^{b,c} ↓ HipoT	<i>V</i> = (3,12 <i>CL_{cr}</i> + 3,84) ↓ HipoT	NT: 1,4 ± 0,7 ng/mL ^d T: 3,7 ± 1,0 ng/mL ^d
↔ DR, InM, ICC, HipoT, HiperT, Id			↑ HiperT, Neo, Cri, Gra	↑ HiperT ↔ ICC	↑ DR, ICC, Id, HipoT ↔ Obes
^a Comprimidos de digoxina; pode ocorrer absorção mais completa das soluções, elixires e cápsulas de digoxina. ^b A equação aplica-se a pacientes com algum grau de insuficiência cardíaca. Se não houver insuficiência cardíaca, o coeficiente <i>CL_{cr}</i> é de 1,0. As unidades de <i>CL_{cr}</i> devem ser expressas em mL/min/kg. ^c Em pacientes ocasionais, a digoxina é metabolizada a um metabólito inativo, a diidro digoxina, pela flora intestinal, resultando em diminuição da biodisponibilidade oral. ^d Dados médios após uma dose oral de 0,31 ± 0,19 mg/dia ou 0,36 ± 0,19 mg/dia administrada a pacientes com ICC sem sinais de toxicidade digital (TD) ou com sinais de toxicidade (T), respectivamente. As concentrações > 0,8 ng/mL estão associadas a um efeito inotrópico. As concentrações de 1,7, 2,5 e 3,3 ng/mL estão associadas a uma probabilidade de 10, 50 e 90% de arritmias induzidas por digoxina, respectivamente.					
^{Referências:} Mooradian, A.D. Digitalis. An update of clinical pharmacokinetics, therapeutic monitoring techniques and treatment recommendations. <i>Clin. Pharmacokinet.</i> , 1988 , 15:165-179. Smith, T.W., et al. Digoxin intoxication: the relationship of clinical presentation to serum digoxin concentration. <i>J. Clin. Invest.</i> , 1970 , 49:2377-2386.					
					(continua)

Quadro AII-1

Dados farmacocinéticos (Continuação)

BIODISPONIBILIDADE (ORAL) (%)	EXCREÇÃO URINÁRIA(%)	LIGAÇÃO PLASMÁTICA (%)	DEPURAÇÃO (mL/min/kg)	VOL. DE DIST. (L/kg)	MEIA-VIDA (horas)	TEMPO PARA CONC. MÁX. (horas)	CONCENTRAÇÕES MÁXIMAS
Diltiazem ^a							
38 ± 11	< 4	78 ± 3	11,8 ± 2,2 ^b ↔ Id ↓ DR	3,3 ± 1,2 ↔ Id ↓ DR	4,4 ± 1,3 ^c ↔ DR, Id	4,0 ± 0,4 ^d	151 ± 46 ng/mL ^d
^a Metabólitos ativos: desacetildiltiazem (meia-vida = 9 ± 2 h) e <i>N</i> -desmetildiltiazém (meia-vida = 7,5 ± 1 h). A formação do metabólito desmetilado (principal via de depuração) é catalisada primariamente pela CYP3A. ^b Redução de mais de 2 vezes com múltiplas doses. ^c A meia-vida para a dose oral é de 5-6 h; não sofre alteração com múltiplas doses. ^d Após uma dose oral única de 120 mg administrada a adultos saudios.							
Docetaxel ^a							
—	2,1 ± 0,2	94	22,6 ± 7,7 L/h/m ² ↓ DH ^b	72 ± 24 L/m ²	13,6 ± 6,1	—	2,4 ± 0,9 µg/mL ^c
^a Dados de pacientes de ambos os sexos tratados para o câncer. Metabolizado pela CYP3A e excretado na bile. Administração parenteral. ^b Comprometimento hepático leve a moderado. ^c Após infusão IV de 85 mg/m ² durante 1,6 hora.							
Donepezila ^a							
— ^b	10,6 ± 2,7	92,6 ± 0,9 ^c	2,90 ± 0,74 ^d ↓ DH ^e ↔ DR	14,0 ± 2,42 ^d ↑ Id	59,7 ± 16,1 ^d ↑ Id	3-4 ^f	30,8 ± 4,2 ng/mL ^f
^a Dados obtidos de homens e mulheres jovens saudios. Nenhuma diferença significativa em ambos os sexos. Metabolizado pela CYP2D6, CYP3A4, UGT. ^b A biodisponibilidade absoluta não é conhecida, mas a dose oral é bem absorvida. ^c Foi também relatado um valor de fração ligada de 96%. ^d CL/F, ^e V _{ss} /F e meia-vida registradas para a dose oral. ^e CL/F ligeiramente reduzida (~ 20%), cirrose alcoólica. ^f Após uma dose oral de 5 mg, administrada 1 vez/dia até o estado de equilíbrio dinâmico.							

Doxazosina^a					
J: 65 ± 14 I: 68 ± 16 GILC: F _{rel} = 59 ± 12	5	98	J: 1,26 ± 0,27 I: 2,25 ± 1,42 ↓ DH ^b	J: 1,0 ± 1,0 I: 1,7 ± 1,0 ↔ DH ^b	20,5 ± 6,1 ^{d,e} GILC: 19 ± 4 ^d ↔ DH ^b
^aDepurada principalmente por metabolismo dependente do citocromo P450. Onde indicado, os dados para adultos jovens (J) e idosos (I) normotensos são relatados. Também são relatados os dados para dispositivo de liberação contínua gastrointestinal (GILC); biodisponibilidade oral relativa à formulação padrão (F_{rel}). ^bEstudo em pacientes com comprometimento hepático leve a moderado; AUC aumentou 43%. ^cMeia-vida mais curta após dosagem IV relatada; (J) 10 ± 1 hora, (I) 12 ± 5 hora; atribuído à duração inadequada de amostragem de sangue. ^dApós uma dose de 8 mg de formulação padrão ou GILC, uma vez/dia, até o estado de equilíbrio dinâmico em voluntários jovens e idosos normotensos.					
Doxepina^a					
30 ± 10 ^b	~ 0	82 (75-89)	14 ± 3 ^c	24 ± 7 ^{c,d}	18 ± 5
				D: 0,5-1 DD: 4-12	D: 28 ± 11 ng/mL ^e DD: 39 ± 19 ng/mL ^e
^aO metabólito ativo, a desmetildoxepina (DD), possui meia-vida mais longa (37 ± 15 h). ^bCalculada a partir dos resultados de administração oral apenas, admitindo-se uma absorção completa, eliminação pelo fígado, fluxo sanguíneo hepático de 1,5 L/min e distribuição igual entre plasma e eritrócitos. ^cCalculada admitindo-se F = 0,30. ^dV_{area} registrado. ^eDados para concentrações mínimas de doxepina (D) e desmetildoxepina após uma dose oral de 150 mg, administrada 1 vez/dia a pacientes com depressão, durante 3 semanas. Relação máximo/mínimo < 2.					
Doxiciclina					
93	41 ± 19	88 ± 5 ↓ DR ^a	0,53 ± 0,18 ↓ HL, Id ↔ DR	0,75 ± 0,32 ↓ HL, Id	16 ± 6 ↔ DR, HL, Id
				Oral: 1-2 ^b	IV: 2,8 µg/mL ^b Oral: 1,7-2 µg/mL ^b
^aDiminuição na ligação às proteínas plasmáticas de 71 ± 3% em pacientes com uremia. ^bDados médios após uma dose IV única de 100 mg (infusão de 1 h), ou faixa de dados médios após uma dose oral de 100 mg administrada a adultos.					
<i>Referências:</i> Chung M, <i>et al.</i> Clinical pharmacokinetics of doxazosin in a controlled-release gastrointestinal therapeutic system (GITS) formulation. <i>Br J Clin Pharmacol</i>, 1999, 48:678-687. Elliot HL, <i>et al.</i> Pharmacokinetic overview of doxazosin. <i>Am J Cardiol</i>, 1987, 59:78G-81G. Penenberg D, <i>et al.</i> The effects of hepatic impairment on the pharmacokinetics of doxazosin. <i>J Clin Pharmacol</i>, 2000, 40:67-73. Vincent J, <i>et al.</i> The pharmacokinetics of doxazosin in elderly normotensives. <i>Br J Clin Pharmacol</i>, 1986, 21:521-524.					(<i>continua</i>)
<i>Referência:</i> Faulkner, <i>et al.</i> Multiple-dose doxepin kinetics in depressed patients. <i>Clin. Pharmacol. Ther.</i>, 1983, 34:509-515.					
<i>Referência:</i> Saivin, S., <i>et al.</i> Clinical pharmacokinetics of doxycycline and minocycline. <i>Clin. Pharmacokinet.</i>, 1988, 15:355-366.					

Dados farmacocinéticos (Continuação)

BIODISPONIBILIDADE (ORAL) (%)	EXCREÇÃO URINÁRIA(%)	LIGAÇÃO PLASMÁTICA (%)	DEPURAÇÃO (mL/min/kg)	VOL. DE DIST. (L/kg)	METEA-VIDA (horas)	TEMPO PARA CONC. MÁX. (horas)	CONCENTRAÇÕES MÁXIMAS
Doxorrubicina ^a							
5	< 7	76	666 ± 339 mL/min/m ² ↑ Cri ↓ DH, Obes	682 ± 433 L/m ² ↔ DH	26 ± 17 ^b ↔ DR ↑ DH	—	Dose alta ^c D: ~ 950 ng/mL DL: 30-1.008 ng/mL Dose baixa ^c D: 6,0 ± 3,2 ng/mL DL: 5,0 ± 3,5 ng/mL
^a Metabólitos ativos; a meia-vida para o doxorrubicinol é de 29 ± 16 h. ^b Prolongada quando a concentração plasmática de bilirrubina está elevada, sofre excreção biliar. ^c São também apresentados dados obtidos após a doxorrubicina (D) e faixa de dados para o doxorrubicinol (DL). Alta: uma única infusão IV de 1 h em alta dose, de 45-72 mg/m ² , administrada a pacientes com câncer de pulmão de células pequenas. Baixa: infusão IV contínua em baixas doses, em uma taxa de 3,9 ± 0,65 mg/m ² /dia, durante 12,4 (2 a 50) semanas, a pacientes com câncer avançado.							
Dronabinol ^a							
10-20	Traços	~ 97	7,8 ± 1,9 ^b ↑ Crônica ^c	8,9 ± 4,2	α: 2,8 ± 1,8 β: 20 ± 4 ^d ↔ Crônica	2,5 (0,5-4,0) ^f	3,0 ± 1,8 ng/mL ^f
^a Depuração principalmente por metabolismo dependente do citocromo P450; evidências sugerem que CYP2C9 polimórfico é o maior contribuinte. ^b Valores um pouco baixos (2,8-3,5 mL/min/kg) também foram relatados, mas uma depuração sistêmica mais alta é mais compatível com a baixa biodisponibilidade oral. ^c Estudo em usuários a longo prazo de THC. ^d Exibe cinética bifásica; a mais provável fase de eliminação terminal mais longa representa redistribuição do tecido gorduroso. ^e Sem alterações na meia-vida terminal (redistribuição). ^f Após dose de 5 mg, administrada duas vezes/dia até o estado de equilíbrio dinâmico.							

Duloxetina^a							
42,8 (18,5-71,2) ↓ Tab ^b	—	>90	10,6 ± 2,4 ↓ DH ^c ↑ DR ^d	7,0 ± 1,3	9,3 (6,4-12) ↓ DH ^c ↔ DR ^d	4,5 (2,5-6) ^e	32,9 ng/mL ^e
<i>Referências:</i> Lobo ED, <i>et al.</i> <i>In vitro</i> and in vivo evaluations of cytochrome P450 1A2 interactions with duloxetine. <i>Clin Pharmacokinet</i> , 2008 , 47:191-202. Lobo ED, <i>et al.</i> Population pharmacokinetics of orally administered duloxetine in patients: Implications for dosing recommendation. <i>Clin Pharmacokinet</i> , 2009 , 48:189-197. Drugs@FDA. Rótulo de cymbalta aprovado em 16/6/09. Disponível em http://www.access-data.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021427s030lbl.pdf . Acessado em 17 de maio de 2010.							
Dutasterida^a							
60 (40-94)	—	99	— ^b	— ^b	840 ^c	1 (1-3) ^d	38 ± 13 ng/mL ^e
<i>Referências:</i> Clark RV, <i>et al.</i> Marked suppression of dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia by dutasteride, a dual 5-alpha-reductase inhibitor. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> , 2004 , 89:2179-2178. Kearn SJ, <i>et al.</i> Dutasteride: A review of its use in the management of prostate disorders. <i>Drugs</i> , 2008 , 68:463-485.							
Efavirenzo^a							
— ^a ↑ Alimento	< 1	99,5-99,75	3,1 ± 1,2 ^e ↔ Cr ^d	—	DU: 52-76 ^c DM: 40-55 ^c	4,1 ± 1,7 ^e	4,0 ± 1,7 µg/mL ^e
<i>Referências:</i> Adkins, J.C., and Noble, S. Efavirenz. <i>Drugs</i> , 1998 , 56:1055-1064. <i>PDR54</i> , 2000 , p. 981. Villani, P., <i>et al.</i> Pharmacokinetics of efavirenz (EFV) alone and in combination therapy with nelfinavir (NFV) in HIV-1 infected patients. <i>Br. J. Clin. Pharmacol.</i> , 1999 , 48:712-715.							
Eletriptana^a							
~ 50 ↑ Alimento	9 (7-12) ^c	85	5,6 (3,7-6,7) ^e ↓ DH ^d	2,0 (1,4-2,4) ^c	4,1 (2,8-5,5) ^c ↑ DH ^c	SE: 0,75-1,5 ^e E: 2,0-2,8 ^e	57-115 ng/mL ^f
<i>Referências:</i> McCormack PL, <i>et al.</i> Eletriptan: A review of its use in the acute treatment of migraine. <i>Drugs</i> , 2006 , 66:1129-1149. Milton KA, <i>et al.</i> Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of the 5-HT(1B/1D) agonist eletriptan following intravenous and oral administration. <i>J Clin Pharmacol</i> , 2002 , 42:528-539. Drugs@FDA. Rótulo de Relpax aprovado em 26/12/09. Disponível em: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2002/21016_relpax_lbl.pdf . Acessado em 17 de maio de 2010.							
<i>(continua)</i>							

Quadro AII-1							
Dados farmacocinéticos (Continuação)							
BIODISPONIBILIDADE (ORAL) (%)	EXCREÇÃO URINÁRIA(%)	LIGAÇÃO PLASMÁTICA (%)	DEPURAÇÃO (mL/min/kg)	VOL. DE DIST. (L/kg)	MEIA-VIDA (horas)	TEMPO PARA CONC. MÁX. (horas)	CONCENTRAÇÕES MÁXIMAS
Enalapril ^a							
41 ± 15 ↓ DH	88 ± 7 ^b ↓ DH	50-60	4,9 ± 1,5 ^c ↓ DR, Id, ICC, Neo ↑ Cri ↔ Fem	1,7 ± 0,7 ^c	11 ^d ↑ DR, DH	3,0 ± 1,6 ^e	69 ± 37 ng/mL ^e
^a Hidrolisado por esterases ao metabólito ativo, o ácido enalaprilico (enalaprilat); exceto quando observado, os valores farmacocinéticos e as doenças para comparação são para o enalaprilat após a administração oral de enalapril. ^b Para o enalaprilat intravenoso. ^c CL/F e V _{area} /F após múltiplas doses orais de enalapril. Os valores após uma dose IV única de enalaprilat são equivoccos, visto que a ligação à enzima conversora resulta em prolongamento da meia-vida, que não representa uma fração significativa da depuração com múltiplas doses. ^d Estimada a partir da abordagem do estado de equilíbrio dinâmico durante a administração de				múltiplas doses. ^e Valores médios para o enalaprilat após uma dose oral de 10 mg administrada diariamente a adultos jovens sadios, durante 8 dias. A EC ₅₀ para inibição da ECA é de 5-20 ng/mL de enalaprilat. <i>Referências:</i> Lees, K.R., <i>et al.</i> Age and the pharmacokinetics and pharmacodynamics of chronic enalapril treatment. <i>Clin. Pharmacol. Ther.</i> , 1987 , 41:597-602. MacFadyen, <i>et al.</i> Enalapril clinical pharmacokinetics and pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships. An overview. <i>Clin. Pharmacokinetic</i> , 1993 , 25: 274-282.			
Enoxaparina ^a							
SC: 92	— ^b	—	0,3 ± 0,1 ^c ↓ DR	0,12 ± 0,04 ^e ↔ DR	3,8 ± 1,3 ^d ↑ DR	3 ^e	ACLM: 145 ± 45 ng/mL ^e BCLM: 414 ± 87 ng/mL ^e
^a A enoxaparina consiste em fragmentos de heparina de baixo peso molecular de comprimentos variáveis. ^b Quarenta e três por cento são recuperados na urina quando administrada na forma de enoxaparina marcada com Tc ⁹⁹ ; 8-20% de atividade antifator Xa. ^c F, CL/F e V _{area} /F para dose subcutânea mediada por ensaio funcional para atividade antifator Xa. ^d Medida por ensaio funcional da atividade antifator Xa. A utilização da atividade anti-IIa ou do ensaio de ligação de deslocamento fornece uma meia-vida de ~ 1-2 h. ^e Após uma única dose subcutânea de 40 mg a adultos sadios. Moléculas de antitrombina III de				alta afinidade: ACLM, moléculas acima de comprimento crítico (atividade antifator Xa e IIa); BCLM, moléculas abaixo de comprimento crítico (atividade antifator Xa). <i>Referências:</i> Bendetowicz, A. V., <i>et al.</i> Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a low molecular weight heparin (enoxaprin) after subcutaneous injection, comparison with unfractionated heparin—a three way cross over study in human volunteers. <i>Thromb. Haemost.</i> , 1994 , 71:305-313. <i>PDR54</i> , 2000 , p. 2561.			
Entacapon ^a							
42 ± 9 ^b ↑ DH ^c	Insignificante	98	10,3 ± 1,74 ↔ DR, DH	0,40 ± 0,16	0,28 ± 0,06 ^d	0,8 ± 0,2 ^e	4,3 ± 2,0 µg/mL ^e
^a Dados obtidos de homens sadios. Eliminada primariamente por excreção biliar. ^b A biodisponibilidade da entacapon parece depender da dose (aumentos de 29-46% em uma faixa posológica de 50-800 mg). ^c Aumento da biodisponibilidade, comprometimento hepático moderado com cirrose. ^d O valor representa a meia-vida para a fase de distribuição inicial durante a qual 90% de uma dose são eliminados. A meia-vida terminal é de 2,9 ± 2,0 h. ^e Após uma dose oral única de 400 mg. Não há acúmulo com doses múltiplas.				<i>Referências:</i> Holm, K.J., <i>et al.</i> Entacapon. A review of its use in Parkinson's disease. <i>Drugs</i> , 1999 , 58:159-177. Keranen, T., Gordin, A., Karlsson, M., Korpela, K., Pentikainen, P.J., Rita, H., Schultz, E., Seppala, L., and Wikberg, T. Inhibition of soluble catechol-O-methyltransferase and single-dose pharmacokinetics after oral and intravenous administration of entacapon. <i>Eur. J. Clin. Pharmacol.</i> , 1994 , 46:151-157.			

Emtricitabina^a					
Cap: 93 ^b (78-99) Sol: 75 ^b	73 ± 4 ^c	< 4	4,4 ± 0,8 ^c	3,5 ± 0,8 ^c ↑ DR ^c	2,0 ± 1,0 ^c 1,7 ± 0,8 µg/mL ^c
^a Depurada primariamente por excreção renal. ^b Dados para formulações em cápsula (CAP) e solução (SOL) apresentadas. ^c Dados de dose IV de 200 mg, como arquivo na NDA; $V_{\text{área}}$ relatado. ^d Estudo em pacientes com comprometimento renal leve a grave e DR terminal; CL reduzido em paralelo com declínio de CL_{cr} ; removido por hemodiálise. ^e Após 200 mg, administrados uma vez/dia, em adultos infectados pelo HIV.					
Eplerenona^a					
—	7 ^b	33-60 ^c	2,4 ^d ↓ ICC, DH	0,6-1,3 ^d 4-6	1,8 ± 0,7 ^c 1,0 ± 0,3 mg/mL ^c
^a A eplerenona é convertida (reversivelmente) a um hidróxiácido inativo de anel aberto. Tanto a eplerenona (E) quanto o hidróxiácido (EA) circulam no plasma; as concentrações de E são muito mais altas que as de EA. O metabolismo é catalisado predominantemente por CYP3A4. Descrevem-se os dados para E em voluntários normais de ambos os sexos; não há diferenças significativas entre os sexos. ^b Recuperado como E e EA após uma dose oral. ^c Dentro da faixa terapêutica, a ligação proteica depende da concentração; é mais baixa nas concentrações mais altas. ^d CL/F e V_{ss}/F descritos. ^e Após uma dose oral de 50 mg dada uma vez/dia durante 7 dias.					
Eritromicina					
35 ± 25 ^a ↓ Gra ^b	12 ± 7	84 ± 3 ^c ↔ DR	9,1 ± 4,1 ^d ↔ DR	0,78 ± 0,44 ↑ DR ↔ DR	B: 0,9-3,5 µg/mL ^e E: 0,5-1,4 µg/mL ^e
^a Valor para a eritromicina base de revestimento entérico. ^b CConcentrações diminuídas durante a gravidez possivelmente devido a uma redução da biodisponibilidade (ou a um aumento da depuração). ^c Eritromicina base. ^d A eritromicina é um substrato da CYP3A; <i>N</i> -desmetilação. É também transportada pela P-glicoproteína, que pode contribuir para a excreção biliar do fármaco original e dos metabólitos. ^e Faixa de valores médios obtidos de estudos após 250 mg de base livre de revestimento entérico em uma cápsula (B),					
					(continua)

Dados farmacocinéticos (Continuação)

^aDepurado primariamente pelo rim; desenvolvido para administração parenteral; dados para uma única dose de 1 g relatados. ^bPassa por metabolismo renal em um metabólito de anel aberto; o rim é responsável por aproximadamente 80% da depuração corporal total. ^cLigação às proteínas é dependente da concentração; 96% a 10 µg/mL e 84% a 300 µg/mL. ^dA depuração do fármaco declina em grande proporção para CL_{cr} . ^eApós uma única dose de 1 g: a dose IV foi administrada durante uma infusão com taxa constante de 30 min.

O erlotinibe é depurado primariamente por metabolismo dependente de CYP3A e CYP1A2. ^aA biodisponibilidade aumenta para ~ 100% quando tomado com uma refeição; não recomendado porque o efeito do alimento é altamente variável. ^cCalculado a partir de uma dose IV de 25 mg; em um estudo populacional farmacocinético de 150 mg, uma vez/dia, $CL/F = 0,98 \text{ mL/min/kg}$. ^dExposição sistêmica reduzida pela metade em comparação com não fumantes. ^eEstudo em pacientes com DH moderada; sem dados para comprometimento hepático grave. ^fCalculado a partir de uma dose IV de 25 mg; em um estudo populacional farmacocinético de 150 mg, uma vez/dia, $V/F = 3,5 \text{ L/kg}$. ^gMeia-vida média em uma população de pacientes que recebe 150 mg VO uma vez/dia; uma meia-vida mais curta de 13 h foi relatada para uma dose única de 25 mg IV. ^hApós 150 mg administrados uma vez/dia até o estado de equilíbrio dinâmico.

Escitalopram, Citalopram ^a			
—	Es: 8 RAC: 10,5 ± 1,4	Es: 56 Rac: 80	Es: 8,8 ± 3,2 ^{b,c} Rac: 4,3 ± 1,2 ^b ↓ Id, DH ^d
Rac: 80 ± 13	Es: 15,4 ± 2,4 ^e Rac: 13,3 ± 2,3	Es: 22 ± 6 ^b Rac: 33 ± 4 ^b ↑ Id, DH, ^d DR ^c	Es: 21 ± 4 ng/mL ^f Rac: 50 ± 9 ng/mL ^f
^a Escitalopram é o enantiômero S ativo do citalopram racêmico. Dados farmacocinéticos após dosagem de escitalopram (Es) e citalopram racemato (Rac) são relatados. Não há diferenças sexuais significativas. O citalopram é metabolizado por CYP2C19 (polimórfico) e CYP3A4 em desmetilcitalopram. ^b Dados de metabolizadores extensos de CYP2C19. Metabolizadores deficientes de CYP2C19 exibem CL/F mais baixa (~44%) e meia-vida mais longa do que metabolizadores extensos. ^c CL/F e V/F para Es relatados. ^d Cirrose alcoólica, viral ou biliar. ^e Comprometimento renal moderado. ^f Após uma única dose oral de 40 mg (Rac) ou de 20 mg (Es).			
Esomeprazol ^a			
Es: 89 (81-98) ^b	Es/Rac: < 1	Es/Rac: 95-97	Es: 4,1 (3,3-5,0) ^{c,d}
Rac: 53 ± 29 ^b			Rac: 7,5 ± 2,7 ^c ↓ DH ^e
^a O esomeprazol é o enantiômero S do omeprazol. Estão disponíveis o esomeprazol (Es) e a mistura racêmica de omeprazol (Rac). São descritos os dados para ambas as formulações. ^b Biodisponibilidade determinada após múltiplas doses. Valores mais baixos de Es, 64% (54-75%), descritos para dose única. O CL metabólico do Es é mais lento que o do enantiômero R. Es e Rac são ambos metabolizados por CYP2C19 (polimórfica) e CYP3A4. Nos metabolizadores pobres por CYP2C19, os CL do Es e da Rac estão diminuídos, e as meias-vidas aumentadas. ^d Após uma única dose de 40 mg IV. A CL do Es diminui e a meia-vida aumenta com múltiplas doses. ^e CL reduzido e meia-vida aumentada em pacientes com insuficiência hepática grave (Classe C de Childs-Pugh). ^f Após uma dose oral de 40 mg de Es, dada uma vez/dia durante 5 dias para indivíduos saudáveis com fenótipo não especificado para CYP2C19. ^g Após uma dose oral de 20 mg de Rac dada 2 vezes/dia durante 4 dias para indivíduos saudáveis cujos fenótipos de CYP2C19 foram classificados em bons (GM) e maus (MM) metabolizadores.			
^a Referências: Andersson, T., et al. Pharmacokinetic studies with esomeprazole, the (S)-isomer of omeprazole. <i>Clin. Pharmacokinet.</i> , 2001 , 40:411-426. Chang, M., et al. Interphenotype differences in disposition and effect on gastrin levels of omeprazolesuitability of omeprazole as a probe for CYP2C19. <i>Br. J. Clin. Pharmacol.</i> , 1995 , 39:511-518.			
Espironolactona ^a			
— ^b	< 1 ^c	> 90 ^d	93 ^e
↑ Alimento			
	S: 1,3 ± 0,3 ^f C: 11,2 ± 2,3 ^f TS: 2,8 ± 0,4 ^f HTS: 10,1 ± 2,3 ^f ↑ DH ^g	S: 1,0 ^f C: 2,9 ± 0,6 ^f TS: 1,8 ± 0,5 ^f HTS: 3,1 ± 0,9 ^f	S: 185 ± 51 ng/mL ^f C: 231 ± 49 ng/mL ^f TS: 571 ± 74 ng/mL ^f HTS: 202 ± 54 ng/mL ^f
^a A espironolactona (S) é extensamente metabolizada; têm três metabólitos ativos conhecidos: canrenona (C), 7α-tio-metilespironolactona (TS) e 6β-hidroxi-7α-tio-metilespironolactona (HTS). ^b Não se conhece a biodisponibilidade absoluta; os valores antigos descritos pela literatura baseavam-se em ensaios inespecíficos para a canrenona; provavelmente há metabolismo de primeira passagem. A ASC do fármaco original e dos seus metabólitos aumenta quando a espironolactona é tomada com alimentos. ^c Medido após uma dose oral. ^d Ligação da espironolactona e dos seus metabólitos ativos. ^e CL/F e V _{med} /F; calculados a partir de dados descritos para a ASC e meia-vida. ^f Após uma única dose oral de 200 mg de espironolactona. C acumula-se 2,5 vezes com múltiplas doses de espironolactona. ^g As meias-vidas do fármaco original e dos metabólitos aumentam em pacientes com cirrose.			
^a Referências: Ho, P.C., et al. Pharmacokinetics of canrenone and metabolites after base hydrolysis following single and multiple dose oral administration of spironolactone. <i>Eur. J. Clin. Pharmacol.</i> , 1984 , 27:441-446. Overdiek, H.W., et al. New insights into the pharmacokinetics of spironolactone. <i>Clin. Pharmacol. Ther.</i> , 1985 , 38:469-474. Overdiek, et al. Influence of food on the bioavailability of spironolactone. <i>Clin. Pharmacol. Ther.</i> , 1986 , 40:531-536. <i>PDR54</i> , 2000 , p. 2883. Sungaila, L., et al. Spironolactone pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with cirrhotic ascites. <i>Gastroenterology</i> , 1992 , 102:1680-1685.			
(continua)			

BIODISPONIBILIDADE (ORAL) (%)	EXCREÇÃO URINÁRIA(%)	LIGAÇÃO PLASMÁTICA (%)	DEPURAÇÃO (mL/min/kg)	VOL. DE DIST. (L/kg)	MEIA-VIDA (horas)	TEMPO PARA CONC. MÁX. (horas)	CONCENTRAÇÕES MÁXIMAS
Estreptocinase ^a							
—	0	—	1,7 ± 0,7	0,08 ± 0,04 ^b	0,61 ± 0,24	0,9 ± 0,21 ^c	188 ± 58 UI/mL ^c
^a Valores obtidos de pacientes com IAM utilizando um bioensaio funcional. ^b <i>V_{area}</i> registrado. ^c Após uma dose intravenosa única de 1,5 × 10 ⁶ de UI administrada na forma de infusão de 60 min a pacientes com IAM.							
Eszopiclona, ^a Zopiclona							
—	Es: < 10	Es: 52-59	— ^b	— ^c	Es: 7,2 ± 1,3 Es: ↔ DR ^d Es: ↑ DH ^e	Es: 1 (0,4-2,1)	Es: 39,8 ± 8,6 ng/mL ^f
^a Eszopiclona é o isômero (S) de zopiclona. Os dados farmacocinéticos após dosagem de eszopiclona (ES) são mostrados. Es é metabolizado extensivamente por CYP3A4 e CYP2E1. ^b CL/F após uma dose oral de 15 mg de zopiclona. ^c V/F após uma dose oral de zopiclona racêmico é de 1,4 L/kg para eszopiclona e 2 L/kg para zopiclona racêmico. ^d Estudo em DR leve, moderada e grave. ^e Em pacientes com comprometimento hepático grave. ^f Após Es de 3 mg administrado uma vez/dia até o estado de equilíbrio dinâmico.							
Etambutol							
77 ± 8	79 ± 3	6-30	8,6 ± 0,8	1,6 ± 0,2	3,1 ± 0,4 ↑ DR	2-4 ^a	2-5 µg/mL ^a
^a Após uma dose oral única de 800 mg administrada a indivíduos sadios. As concentrações > 10 µg/mL podem afetar adversamente a visão. Não há acúmulo com uma dose 1 vez/dia administrada a pacientes com função renal normal.							
Exenatida ^a							
SC: ~100	—	—	8,1 ^b ↓ DR	0,1 ^c	1,5 (0,9-2,0) ↑ DR	2 (1-3) ^c	821 ± 500 pg/mL ^d
^a Exenatida é um peptídeo sintético depurado principalmente pelo rim por meio de filtração, reabsorção e degradação proteolítica. ^b CL/F após injeção SC relatada. ^c V _{area} /F após injeção subcutânea relatado. ^d Após injeção subcutânea de 10 µg.							

Ezetimiba^a						
—	~ 2	> 90 ^b	6,6 ^c ↓ Id, DR, DH	1,5 ^c	28-30 ^d	1 ^e 122 ng/mL ^e
^aO ezetimiba é extensamente metabolizado a um glicuronídeo que inibe, ainda mais ativamente que o próprio ezetimibe, a absorção de colesterol. Os efeitos clínicos relacionam-se à concentração plasmática total de ezetimiba e de glicuronídeo de ezetimiba, sendo as concentrações de ezetimiba apenas 10% do total. ^bPara o ezetimiba e para o glicuronídeo de ezetimiba. ^cCL/F e um volume para o compartimento central (<i>V_cF</i>) para ezetimiba total (conjugado e não conjugado ao glicuronídeo). ^dO ezetimiba sofre significativa recirculação entero-hepática, o que determina múltiplos picos secundários. Estima-se uma meia-vida efetiva. ^eEzetimiba total (não conjugado e conjugado ao glicuronídeo) após uma dose oral de 10 mg dada uma vez/dia durante 10 dias. <i>Referências:</i> Mauro, V.F., <i>et al.</i> Ezetimibe for management of hypercholesterolemia. <i>Ann. Pharmacother.</i>, 2003, 37:839-848. Patrick, J.E., <i>et al.</i> Disposition of the selective cholesterol absorption inhibitor ezetimibe in healthy male subjects. <i>Drug Metab. Dispos.</i>, 2002, 30:430-437. <i>PDR58</i>, 2004, pp. 3085-3086.						
Famotidina^a						
37 (20-66)	65-80	20	4,3-6,9 ^b ↓ Id, DR, Neo ^c	1,1-1,4	2,5-4,0 ↑ DR	2,3 (1-4) 76-104 ng/mL ^d
^aDepurado primariamente pelo rim. ^bA farmacocinética da famotidina IV foi semelhante em crianças > 1 ano de idade e adultos. ^cApós uma única dose oral de 40 mg. <i>Referências:</i> Krishna DR, <i>et al.</i> Newer h2-receptor antagonists. Clinical pharmacokinetics and drug interaction potential. <i>Clin Pharmacokinet</i>, 1998, 15:205-215. Maples Hd, <i>et al.</i> Famotidine disposition in children and adolescents with chronic renal insufficiency. <i>J Clin Pharmacol</i>, 2003, 43:7-14. Wenning LA, <i>et al.</i> Pharmacokinetics of famotidine in infants. <i>Clin Pharmacokinet</i>, 2005, 44:395-406.						
Felodipino^a						
15 ± 8 ↔ Id, DH ↑ Alimento	< 1	99,6 ± 0,2 ↓ DR, DH ↔ Id	12 ± 5 ^b ↓ Id, DH, ICC ^c	10 ± 3 ↔ Id ↓ DH	14 ± 4 ↑ Id, ICC ^c ↔ DH	LI: 0,9 ± 0,4 ^d LP: 3,7 ± 0,9 ^d LI: 34 ± 26 nM ^d LP: 9,1 ± 7,3 nM ^d
^aMistura racêmica; o enantiômero <i>S</i>(-) é um bloqueador ativo do canal de Ca⁺²; a farmacocinética diferencial do enantiômero resulta em concentrações do enantiômero <i>S</i>(-) ~ 2 vezes maiores do que as do isômero <i>R</i>(+). ^bSofre metabolismo significativo de primeira passagem CYP3A dependente no intestino e fígado. ^cPode estar relacionada mais à idade do que à ICC. ^dApós comprimido oral de 10 mg de liberação imediata (LI) ou de liberação prolongada (LP), administrado 2 vezes/dia a indivíduos saudáveis até o estado de equilíbrio dinâmico. A <i>EC₅₀</i> para redução da pressão diastólica é de 8 ± 5 nM em pacientes com hipertensão. <i>Referência:</i> Dunselman, P.H., <i>et al.</i> Felodipine clinical pharmacokinetics. <i>Clin. Pharmacokinet.</i>, 1991, 21:418-430						
						(continua)

Dados farmacocinéticos (Continuação)

^aO fenobarbital é um ácido fraco ($pK_a = 7,3$); a excreção urinária aumenta em pH alcalino; é também reduzida com diminuição do fluxo urinário. ^bConcentração média no estado de equilíbrio dinâmico após uma dose oral de 90 mg, administrada diariamente durante 12 semanas a pacientes com epilepsia. Os níveis de 10-25 µg/mL proporcionam controle das crises tônico-clônicas, enquanto os níveis de pelo menos 15 µg/mL controlam as convulsões febris em crianças. Os níveis > 40 µg/mL podem causar toxicidade; 65-117 µg/mL produzem anestesia de estágio III — comatoso, porém com presença dos reflexos; 100-134 µg/mL produzem anestesia de estágio IV sem reflexos tendinosos profundos.

134 $\mu\text{g/mL}$ produzem anestesia de estágio IV sem reflexos tendinosos profundos.

Fenofibrato^a						
^{—b} ↑ Alimento	0,1-10 ^c	> 99	0,45 ^d ↓ DR	0,89 ^d	20-27 ↑ DR	LI: 8,6 ± 0,9 µg/mL ^e Mic: 10,8 ± 0,6 µg/mL ^f imediata (LI), dado uma vez/dia até o equilíbrio. ^f Após uma cápsula micronizada (Mic) de 200 mg, dada uma vez/dia até o equilíbrio.
^a O fenofibrato é um pró-fármaco hidrolisado por esterases a ácido fenofibrato, o composto farmacologicamente ativo. Todos os valores descritos são para o ácido fenofibrato. ^b Não se conhece a biodisponibilidade absoluta. A recuperação de uma dose radiomarcada na urina sob a forma de ácido fenofibrato e seu glicuronídeo é de 60%. O comprimido de liberação imediata e a cápsula micronizada são bioequivalentes. A biodisponibilidade aumenta quando ingerido com uma refeição comum. ^c Recuperação após uma dose oral. ^d São os <i>CL/F</i> e <i>V/F</i> descritos. ^e Após um comprimido de fenofibrato de 300 mg de liberação						
Fentanila						
TM: ~ 50	8	84 ± 2	13 ± 2 ^a ↓ Id ↔ Prem, Cri ↑ Neo	4,0 ± 0,4	3,7 ± 0,4 ↑ CDCP, Id, Prem ↔ Cri	TD: 1,4 ± 0,5 ng/mL ^b TM: 0,8 ± 0,3 ng/mL ^b <i>Referências:</i> Olkkola, K. T., <i>et al.</i> Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of opioid analgesics in infants and children. <i>Clin. Pharmacokinet.</i> , 1995 , 28:385-404. <i>PDR54</i> , 2000 , pp. 405 and 1445.
^a Depuração metabólica primariamente pela CYP3A nos metabólitos norfentanila e hidroxi. ^b Após uma dose transdérmica (TD) de 5 mg administrada 50 µg/h através de um sistema DURAGESIC, ou dose transmucosa (TM) única de 400 µg. Ocorre analgesia pós-operatória e intraoperatória com concentrações plasmáticas de 1 ng/mL e 3 ng/mL, respectivamente. Ocorre depressão respiratória acima de 0,7 ng/mL.						
Fexofenadina^a						
^{—b}	12	60-70	9,4 ± 4,2 ^c	—	14 ± 6 ^c ↑ DR ^d ↔ DH	1,3 ± 0,6 ^e 286 ± 143 ng/mL ^e
^a Dados obtidos de homens adultos saudáveis. ^b A biodisponibilidade absoluta não é conhecida. Metabolismo insignificante com recuperação de 85% de uma dose nas fezes, sob a forma inalterada; substrato para captação hepática e intestinal e transportadores de efluxo. ^c <i>CL/F</i> e meia-vida registradas para dose oral. ^d Comprometimento renal leve a grave. ^e Após uma dose oral de 60 mg 2 vezes/dia até o estado de equilíbrio dinâmico.						
Finasterida						
63 ± 21	< 1	90	2,3 ± 0,8 ↔ DR, Id	1,1 ± 0,2	7,9 ± 2,5 ↔ DR, Id	1-2 ^a 37 (27-49) ng/mL ^a
^a Média (faixa) para <i>C_{max}</i> após uma dose oral única de 5 mg administrada a adultos saudáveis. O fármaco acumula-se duas vezes menos com uma dose por dia.						
<i>Referência:</i> Sudduth, S.L., <i>et al.</i> Finasteride: the first 5α-reductase inhibitor. <i>Pharmacotherapy</i> , 1993 , 13: 309-325; discussão 325-329.						
(continua)						

BIODISPONIBILIDADE (ORAL) (%)	EXCREÇÃO URINÁRIA(%)	LIGAÇÃO PLASMÁTICA (%)	DEPURAÇÃO (mL/min/kg)	VOL. DE DIST. (L/kg)	MEIA-VIDA (horas)	TEMPO PARA CONC. MÁX. (horas)	CONCENTRAÇÕES MÁXIMAS
Flecainida^a							
70 ± 11	43 ± 3	61 ± 10 ↓ InM	5,6 ± 1,3 ^b ↓ DR, DH, ICC ↑ Cri	4,9 ± 0,4 ^c ↑ Cir	11 ± 3 ^b ↑ DR, DH, ICC ↓ Cri	~ 3 (1-6) ^d	458 ± 100 ng/mL ^d
<i>Referências:</i> Funck-Brentano, C., <i>et al.</i> Variable disposition kinetics and electrocardiographic effects of CYP2D6 (polimórfica); exceto por uma meia-vida de eliminação reduzida e cinética não linear nos metabolizadores extensos, o fenótipo CYP2D6 não exerce nenhuma influência significativa sobre a farmacocinética ou a farmacodinâmica da flecainida. ^c <i>V_{área}</i> registrada. ^d Após uma dose oral de 100 mg administrada duas vezes/dia a adultos saudios, durante 5 dias. Níveis semelhantes para metabolizadores extensos e deficientes de CYP2D6.							
Fluconazol							
> 90	75 ± 9	11 ± 1	0,27 ± 0,07 ↔ Aids, Neo ↓ DR, Prem	0,60 ± 0,11 ↔ DR ↑ Prem, Neo	32 ± 5 ↑ DH, DR, Prem ↓ Cri	1,7-4,3 ^a	10,6 ± 0,4 µg/mL ^a
<i>Referências:</i> Debruyne, D., <i>et al.</i> Clinical pharmacokinetics of fluconazole. <i>Clin. Pharmacokinet.</i> , 1993 , 24:10-27. Varhe, A., <i>et al.</i> Effect of fluconazole dose on the extent of fluconazole-triazolam interaction. <i>Br. J. Clin. Pharmacol.</i> , 1996 , 42:465-470.							
Fludarabina^a							
—	24 ± 3	—	3,7 ± 1,5 ↓ DR	2,4 ± 0,6	10-30	—	0,57 µg/mL ^b
<i>Referências:</i> Hersh, <i>et al.</i> Pharmacokinetic study of fludarabine phosphate (NSC 312887). <i>Cancer Chemother. Pharmacol.</i> , 1986 , 17:277-280. <i>PDR54</i> , 2000 , p. 764. Plunkett, W., <i>et al.</i> Fludarabine: pharmacokinetics, mechanisms of action, and rationales for combination therapies. <i>Semin. Oncol.</i> , 1993 , 20:2-12.							

Flufenazina^a Oral: 2,7 (1,7-4,5) ^b SC ou IM: 3,4 (2,5-5,0) ^b						
Insignificante	—	10 ± 7	11 ± 10	IV: 12 ± 4 ^c LI: 14,4 ± 7,8 ^c LI: 20,3 ± 7,9 ^c	LI: 2,8 ± 2,1 ^d DN: 24-48 ^d EN: 48-72 ^d	LI: 2,3 ± 2,1 ng/mL ^d DN: 1,3 ng/mL ^d EN: 1,1 ng/mL ^d
^a Dados obtidos de voluntários sadios de ambos os sexos. A flufenazina é extensamente metabolizada. ^b Disponível em formulação oral de liberação imediata, bem como em injeções intramusculares (IM) ou subcutâneas (SC) de depósito na forma dos ésteres enantiato ou decanoato. Média geométrica (intervalo de confiança de 90%). ^c Meia-vida registrada para uma dose IV única e meia-vida aparente após a administração oral de formulações de liberação imediata (LI) e liberação lenta (LI). A meia-vida aparente com						
5-Fluorouracila (5-FU)						
28 (0-80) ^a	< 10	8-12	16 ± 7	0,25 ± 0,12	11 ± 4 min ^b	11,2 μM ^c
^a F mais elevada com rápida absorção e F mais baixa com absorção mais lenta, devido ao efeito de primeira passagem saturável. ^b Foi relatada uma meia-vida terminal muito mais longa (~ 20 h), representando um efluxo lento do fármaco dos tecidos. ^c Concentração em estado de equilíbrio dinâmico após infusão IV contínua de 300-500 mg/m ² /dia a pacientes com câncer.						
Fluoxetina^a						
— ^a	< 2,5	94 ↔ DH, DR	9,6 ± 6,9 ^{b,c} ↔ DR, Id, Obes ↓ DH	35 ± 21 ^d ↔ DR, DH	53 ± 41 ^e ↑ DH ↔ DR, Id, Obes	F: 200-531 ng/mL ^f NF: 103-465 ng/mL ^f
^a Metabólito ativo, norfluoxetina; a meia-vida da norfluoxetina é de 6,4 ± 2,5 dias (12 ± 2 dias na presença de cirrose). A biodisponibilidade absoluta não é conhecida, mas ocorre absorção ≥ 80% da dose. ^b CL reduzida com doses repetidas (~ 2,6 mL/min/kg) e com aumento da dose entre 40-80 mg. ^c CL/F registrada; a fluoxetina é um substrato e inibidor da CYP2D6. ^d V _{area} /F registrada. ^e Meia-vida mais longa com doses repetidas e aumento das doses. ^f Faixa de dados para fluoxetina (F) e norfluoxetina (NF)						
Flutamida^a						
—	< 1	F: 94-96 HF: 92-94	280 ^b ↔ DR	—	F: 7,8 ^b HF: 8,1 ^b	F: 0,11 ± 0,21 μg/mL ^c HF: 1,6 ± 0,59 μg/mL ^c
^a Dados obtidos principalmente de homens idosos. A flutamida é rapidamente metabolizada em diversos metabólitos, que são excretados principalmente na urina. Um metabólito importante, a 2-hidroxi-flutamida, é biologicamente ativo (potência igual); a formação é primariamente catalisada pela CYP1A2. ^b CL/F e meia-vida (terminal) registradas para dose oral. ^c Dados para a flutamida (F) e a 2-hidroxi-flutamida (HF) após uma dose oral de 250 mg, administrada 3 vezes/dia, a homens idosos voluntários sadios até o estado de equilíbrio dinâmico.						

(continua)

Quadro AII-1

Dados farmacocinéticos (Continuação)

BIODISPONIBILIDADE (ORAL) (%)	EXCREÇÃO URINÁRIA (%)	LIGAÇÃO PLASMÁTICA (%)	DEPURAÇÃO (mL/min/kg)	VOL. DE DIST. (L/kg)	MEIA-VIDA (horas)	TEMPO PARA CONC. MÁX. (horas)	CONCENTRAÇÕES MÁXIMAS
Foscarnete							
9 ± 2	95 ± 5	14-17	1,6 ± 0,2 ↓ DR ^a	0,35	5,7 ± 0,2 ↑ DR ^a	1,4 ± 0,6 ^b	86 ± 36 µM ^b

^aEm pacientes com comprometimento renal moderado a grave. ^bApós uma dose oral de 8 mg/kg dada uma vez/dia, durante 8 dias, a pacientes HIV-positivos.

Referências: Aweeka, F.T., *et al.* Effect of renal disease and hemodialysis on fos camet pharmacokinetics and dosing recommendations. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retroviral.*, 1999, 20:350-357. Noormohamed, F.H., *et al.* Pharmacokinetics and absolute bioavailability of oral foscamet in human immunodeficiency virus-seropositive patients. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1998, 42:293-297.

Fosfomicina^a

Alimento	Alimento ^a	Alimento ^b	Alimento ^c	Alimento ^d
28 ± 8 (28-41) ↓ Alimentos ^b	82 ± 13	Insignificante	2,31 ± 0,22	0,36 ± 0,06
			↑ DR ^c	2,2 ± 0,5
			↑ Alimentos ^b	2,0 ± 0,6 ^d
				21,8 ± 4,8 µg/mL ^d

^aFosfomicina é depurada predominantemente por eliminação renal. Dados de indivíduos adultos do sexo masculino. Nenhuma diferença de sexo significativa. Faixa de valores médios decorrente de vários estudos mostrados em parênteses. ^bRefeição com alto teor de gordura. ^cCL/F reduzida em pacientes com comprometimento renal leve a grave. ^dApós uma única dose oral de fosfomicina trometamol em adultos saudáveis.

Referências: Bergan T, *et al.* Pharmacokinetic profile of fosfomycin trometamol. *Chemotherapy*, **1993**, 39:297-301. Cadomiga R, *et al.* Pharmacokinetic study of fosfomycin and its bioavailability. *Chemotherapy*, **1977**, 23:159-174. Goto M, *et al.* fosfomycin kinetics after intravenous and oral administration to human volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*, **1981**, 20:393-397. PDR54, **2000**, p. 1083.

Fulvestrant^a

^b	< 1	99	9,3-14,3	3,0-5,3	14-19 ^c	167 ^d	8,2 ± 5,2 ng/mL ^d
--------------	-----	----	----------	---------	--------------------	------------------	------------------------------

^aEliminado por conjugação (sulfato e glicuronídeo) e oxidação mediada por CYP3A4. Dados descritos para ambos os sexos; não há diferenças significativas entre os sexos. ^bPara administração parenteral apenas. Não foi descrita a biodisponibilidade após a injeção IM. ^cMeia-vida de eliminação após administração IV. A meia-vida aparente após a dose IM é de aproximadamente 40 dias, devido à absorção muito prolongada. ^dApós uma única dose de 250 mg dada a mulheres na pós-menopausa com câncer de mama.

Referências: PDR58, 2004, pp. 669-670. Robertson, J.F., *et al.* Pharmacokinetic profile of intramuscular fulves tran in advanced breast cancer. *Clin. Pharmacokinet.* **2004**, 43: 529-538. Robertson, J.F., *et al.* Fulvestrant: pharmacokinetics and pharmacology. *Br. J. Cancer*; **2004**, 90(sup pl):S7510.

Furosemida ^a							
71 ± 35(43-73)	71 ± 10 (50-80)	98,6 ± 0,4 (96-99)	1,66 ± 0,58 (1,5-3,0)	0,13 ± 0,06 (0,09-0,17)	1,3 ± 0,8 (0,5-2,0)	1,4 ± 0,8 ^c	1,7 ± 0,9 µg/mL ^c
↔ ICC, DH, IRC	↓ FC	↓ DR, SN, Cīr, Alb, Id	↓ Id, DR, ^b ICC, Neo, Prem	↑ SN, Neo, Prem, DH	↑ Id, DR, ^b ICC, Prem, Neo, DH		
	↔ Id	↔ ICC, Tab	↔ DH	↔ DR, ICC, Id, Tab	↔ SN		
<i>Referências:</i> Andreassen, F., <i>et al.</i> The pharmacokinetics of frusemide are influenced by age. <i>Br. J. Clin. Pharmacol.</i> , 1983 , 16:391-397. Ponto, L.L., <i>et al.</i> Furosemide (frusemide). A pharmacokinetic/pharmacodynamic review (Part I). <i>Clin. Pharmacokinet.</i> , 1990 , 18:381-408. Waller, E.S., <i>et al.</i> Disposition and absolute bioavailability of furosemide in healthy males. <i>J. Pharm. Sci.</i> , 1982 , 71:1105-1108.							
Gabapentina							
60 ^a	64-68	< 3	1,6 ± 0,3	0,80 ± 0,09	6,5 ± 1,0	2-3 ^b	4 µg/mL ^b
			↓ Id, DR		↑ DR		
<i>Referências:</i> Bialer, M. Comparative pharmacokinetics of the newer antiepileptic drugs. <i>Clin. Pharmacokinet.</i> , 1993 , 24:441-452. McLean, M.J. Gabapentin. In, <i>The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice</i> , 2nd ed. (Wyllie, E., ed.) Williams & Wilkins, Baltimore, 1997 , pp. 884-898.							
Galantamina ^a							
100 (91-110)	20 (18-22)	18	5,7 (5,0-6,3) ^b	2,6 (2,4-2,9)	5,7 (5,2-6,3)	2,6 ± 1,0 ^d	96 ± 29 ng/mL ^d
			↓ DR ^c , DH ^c				
<i>Referências:</i> Bickel, U., <i>et al.</i> Pharmacokinetics of galanthamine in humans and corresponding cholinesterase inhibition. <i>Clin. Pharmacol. Ther.</i> , 1991 , 50:420-428. Huang, F., <i>et al.</i> Pharmacokinetic and safety assessments of galantamine and risperidone after the two drugs are administered alone and together. <i>J. Clin. Pharmacol.</i> , 2002 , 42:1341 1351. Scott, L.J., and Goa, K.L. Galantamine: a review of its use in Alzheimer's disease. <i>Drugs</i> , 2000 , 60:1095-1122.							
Ganciclovir							
3-5	91 ± 5	1-2	3,4 ± 0,5	1,1 ± 0,2	3,7 ± 0,6	Oral: 3,0 ± 0,6 ^a	IV: 6,6 ± 1,8 µg/mL ^a
↑ Alimento			↓ DR		↑ DR		Oral: 1,2 ± 0,4 µg/mL ^a ↑ Alimento
<i>Referências:</i> Aweeka, F.T., <i>et al.</i> Foscarnet and ganciclovir pharmacokinetics during concomitant or alternating maintenance therapy for AIDS-related cytomegalovirus retinitis. <i>Clin. Pharmacol. Ther.</i> , 1995 , 57:403-412. <i>PDR54</i> , 2000 , p. 2624.							
(continua)							

Dados farmacocinéticos (Continuação)

BIODISPONIBILIDADE (ORAL) (%)	EXCREÇÃO URINÁRIA(%)	LIGAÇÃO PLASMÁTICA (%)	DEPURAÇÃO (mL/min/kg)	VOL. DE DIST. (L/kg)	MEIA-VIDA (horas)	TEMPO PARA CONC. MÁX. (horas)	CONCENTRAÇÕES MÁXIMAS
Gencitabina ^a							
—	< 10	Insignificante	37,8 ± 19,4 ^b ↓ Id	1,4 ± 1,3 ^c	0,63 ± 0,48 ^c ↑ Id	—	26,9 ± 9 μM ^d
^a Dados obtidos de pacientes com leucemia; sofre rápido metabolismo intracelular a produtos ativos de di e trifosfato; administração IV. ^b A CL normalizada para o peso é ~ 25% mais lenta nas mulheres, em comparação com os homens. ^c Foi registrado um aumento de V _d e meia-vida com a longa duração da infusão IV. ^d Concentração no estado de equilíbrio dinâmico durante uma infusão de 10 mg/m ² /min durante 120-640 min.							
Gentamicina							
98 ± 1	< 1	97	1,7 ± 0,4 ↔ DH, DR	0,14 ± 0,03	1,1 ± 0,2 ↔ DR	1-2 ^a	15-25 μg/mL ^a
^a Após uma dose oral de 600 mg, administrada 2 vezes/dia, até o estado de equilíbrio dinâmico.							
Gentamicina							
IM: ~ 100	> 90	< 10	CL = 0,82CL _{cr} + 0,11 ↓ Obes	0,31 ± 0,10 ↔ DR, Id, FC, Cri ↓ Obes ↑ Neo	2-3 ^a	IV: 1 ^b IM: 0,3-0,75 ^b	IV: 4,9 ± 0,5 μg/mL ^b IM: 5,0 ± 0,4 μg/mL ^b
^a A gentamicina possui meia-vida terminal muito longa de 53 ± 25 h (liberação lenta dos tecidos), que é responsável pela excreção urinária durante até 3 semanas após a administração de uma dose. ^b Após infusão IV única de 100 mg (1 h) ou injeção IM administrada a adultos saudios.							
Glibenclamida							
G: 90-100 ^a M: 64-90 ^a	Insignificante	99,8 ↓ Id	1,3 ± 0,5 ↓ DH	0,20 ± 0,11	4 ± 1 ^b ↑ DH, DMNDI	G: ~ 1,5 ^c M: 2-4 ^c	G: 106 ng/mL ^c M: 104 ng/mL ^c
^a Dados para o comprimido micronizado (G) e o comprimido não micronizado (M). ^b Meia-vida registrada para formulação micronizada. A meia-vida para a formulação não micronizada é de 6-10 h, refletindo a limitação da taxa de absorção. Foi relatada uma meia-vida terminal longa (15 h), refletindo a redistribuição a partir dos tecidos. ^c C _{máx} média após um comprimido oral de 3 mg tomado ao despertar, ou um comprimido oral de 5 mg administrado a adultos saudios.							

Glimepirida^a						
~ 100	< 0,5	> 99,5	0,62 ± 0,26 ↑ DR ^b	0,18 ↑ DR ^b	3,4 ± 2,0 ↔ DR ^b	2-3 ^c 359 ± 98 ng/mL ^c
^a Dados obtidos de homens saudáveis. Nenhuma diferença significativa entre os sexos. A glimepirida é metabolizada pela CYP2C9 em um metabólito ativo (~ 33% da potência), M1. ^b CL/F, ^c V _d /F aumentadas e meia-vida inalterada, comprometimento renal moderado a grave; presumivelmente mediadas por meio de um aumento (não relatado) na fração livre do plasma. ^d ASC do M1 também aumentada. ^e Após uma dose oral única de 3 mg.						
Glipizida						
95	< 5	98,4	0,52 ± 0,18 ^a ↔ DR, Id	0,17 ± 0,02 ^a ↔ Id	3,4 ± 0,7 ↔ DR, Id	2,1 ± 0,9 ^b 465 ± 139 ng/mL ^b
^a CL/F e ^b V _d /F registradas. ^b Após uma dose oral única de 5 mg (comprimido de liberação imediata), administrada a adultos jovens saudáveis. Uma formulação de liberação prolongada exibe <i>T_{max}</i> tardia de 6-12 h.						
Haloperidol^a						
60 ± 18	1	92 ± 2 ↑ DH ↔ Id, Cri	11,8 ± 2,9 ^b ↑ Cri, Tab ↓ Id	18 ± 7	18 ± 5 ^b ↓ Cri	IM: 0,6 ± 0,1 ^c Oral: 1,7 ± 3,2 ^c IM: 22 ± 18 ng/mL ^c Oral: 9,2 ± 4,4 ng/mL ^c
^a Sofre metabolismo reversível ao haloperidol reduzido menos ativo. ^b Representa a depuração efetiva do fármaco original; CL do haloperidol reduzido (CL = 10 ± 5 mL · min ⁻¹ · kg ⁻¹ e meia-vida = 67 ± 51 h). A conversão lenta do haloperidol reduzido no composto original é provavelmente responsável pela meia-vida prolongada (70 h) do haloperidol, observada com amostra de 7 dias. ^c Após dose oral única de 20 mg ou dose IM de 10 mg. As concentrações eficazes são de 4-20 ng/mL.						
Heparina						
—	Insignificante	Extensa	1/(0,65 + 0,008D) ± 0,1 ^a ↓ Fem	0,058 ± 0,11 ^b	(26 + 0,323D) ± 12 min ^a ↓ Tab	3 ^c 70 ± 39 ng/mL ^c
^a A dose (D) é expressa em UI/kg. A depuração e a meia-vida são dependentes da dose, talvez devido ao metabolismo saturável com inibição do produto final. ^b V _d /F registrada. ^c Média das moléculas acima de comprimento crítico após uma dose única de 5.000 UI (não fracionada) administrada por injeção subcutânea.						
						(continua)

Quadro AII-1							
Dados farmacocinéticos (Continuação)							
BIODISPONIBILIDADE (ORAL) (%)	EXCREÇÃO URINÁRIA(%)	LIGAÇÃO PLASMÁTICA (%)	DEPURAÇÃO (mL/min/kg)	VOL. DE DIST. (L/kg)	MEIA-VIDA (horas)	TEMPO PARA CONC. MÁX. (horas)	CONCENTRAÇÕES MÁXIMAS
Hidroclorotiazida							
71 ± 15	> 95	58 ± 17	4,9 ± 1,1 ^a ↓ DR, ICC, ^b Id	0,83 ± 0,31 ^c ↓ Id	2,5 ± 0,2 ^d ↑ DR, ICC, ^b Id	DU: 1,9 ± 0,5 ^e DM: 2 ^e	DU: 75 ± 17 ng/mL ^e DM: 91 ± 0,2 ng/mL ^e
^a Depuração renal registrada, que deve aproximar-se da depuração plasmática total. ^b As alterações podem refletir a redução da função renal. ^c V _{área} calculado a partir de valores individuais de depuração renal, meia-vida terminal e fração do fármaco excretado em sua forma inalterada; pressupondo um peso corporal de 70 kg. ^d Foram relatadas meias-vidas terminais mais longas de 8 ± 2,8 h, com aumento concomitante do V _{área} para 2,8 L/kg. ^e Após dose oral única (DU) ou múltipla (DM) de 12,5 mg de hidroclorotiazida; DM administrada 1 vez/dia durante 5 dias a adultos saudios.							
Hidrocodona ^a							
—	ME: 10,2 ± 1,8 MD: 18,1 ± 4,5	—	ME: 11,1 ± 3,5 ^{7b} MD: 6,54 ± 1,25 ^b	—	ME: 4,24 ± 0,99 ^b MD: 6,16 ± 1,97 ^b	ME: 0,72 ± 0,46 ^c MD: 0,93 ± 0,59 ^c	ME: 30 ± 9,4 ng/mL ^c MD: 27 ± 5,9 ng/mL ^c
^a Dados obtidos de indivíduos saudios de ambos os sexos. O metabolismo da hidrocodona para a hidromorfona (mais ativa) é catalisado pela CYP2D6. Os indivíduos foram divididos em fenótipos de metabolizadores extensos (ME) e deficientes (MD) (5,3 vs 1,0 ng/mL). ^b CL/F e meia-vida registradas para a dose oral. ^c Após uma dose oral de 10 mg (xarope). As concentrações máximas de hidromorfona são maiores nos ME do que nos MD (5,2 versus 1,0 ng/mL).							
Hidromorfona ^a							
Oral: 42 ± 23 SC: ~ 80	6	7,1	14,6 ± 7,6	2,90 ± 1,31 ^b	2,4 ± 0,6	IV:— ^c Oral: 1,1 ± 0,2 ^c	IV: 242 ng/mL ^c Oral: 11,8 ± 2,6 ng/mL ^c
^a Dados obtidos de homens saudios. Extensamente metabolizada. O principal metabólito, 3-glicuronídeo, acumula-se em níveis muito maiores (27 vezes) que o composto original e pode contribuir para alguns efeitos colaterais (não antinociceptivos). ^b V _{área} registrado. ^c Após uma dose IV única de 2 mg (bolo, amos-tra dentro de 3 min) ou dose oral de 4 mg.							

Hidroxicloroquina^a					
79 ± 12	27	45 ± 3	11,9 ± 5,4 ^b	525 ± 158	1.056 (624-1.512) 3,2 (2-4,5) 46 ng/mL (34-79 ng/mL) ^c
^aHidroxicloroquina é comercializada como mistura racêmica de hidroxicloroquina R e S. Dados para a mistura racêmica são relatados. ^bDepuração plasmática é relatada. Hidroxicloroquina acumula nos eritrócitos com uma razão média sangue-plasma de 7,2. A depuração sanguínea de hidroxicloroquina é de 1,3 mL/min/kg. ^cApós administração oral de um único comprimido de 155 mg.					
Hidroxiureia^a					
108 ± 18 (79-108)	35,8 ± 14,2	Insignificante	72 ± 17 mL/min/m ^{2b} (36,2-72,3)	19,7 ± 4,6 L/m ² 3,4 ± 0,7 (2,8-4,5)	IV: 1.007 ± 371 μM ^c Oral: 794 ± 241 μM ^c
^aDados obtidos de pacientes de ambos os sexos tratados para tumores sólidos. Indica-se entre parênteses a faixa de valores médios de múltiplos estudos. ^bAcredita-se que a eliminação não renal da hidroxiureia exiba cinética saturável através de uma faixa posológica de 10-80 mg/kg. ^cApós infusão intravenosa única de 2 g de 30 min ou dose oral.					
Hidroxyzina^a					
—	—	—	A: 9,8 ± 3,3 ^b C: 32 ± 11 ^b	A: 16 ± 3 ^b C: 19 ± 9 ^b ↑ Id	A: 2,1 ± 0,4 ^d C: 2,0 ± 0,9 ^d ↑ Id, DH
^aA hidroxyzina dá origem a um metabólito ativo, a cetirizina. As concentrações plasmáticas de cetirizina excedem as do fármaco original; sua meia-vida é, quando formada a partir do fármaco original, similar à da hidroxyzina. São descritos os dados sobre hidroxyzina para adultos (A) e crianças (C). ^bSão descritos o <i>CL/F</i>, o <i>V_d/F</i> e a meia-vida após uma dose oral. ^cO meia-vida aumenta de acordo com a idade (entre 1-15 anos). ^dApós uma única dose oral de 0,7 mg/kg dada a adultos e crianças saudáveis.					
<i>Referências:</i> Paton, D. <i>Met al. Clinical pharmacokinetics of H1-receptor antagonists (the antihistamines). Clin. Pharmacokinet.</i>, 1985, 10:477-497. Simons, F.E., <i>et al. Pharmacokinetics and antipruritic effects of hydroxyzine in children with atopic dermatitis. J. Pediatr.</i>, 1984, 104:123-127. Simons, F.E., <i>et al. The pharmacokinetics and antihistaminic of the H1 receptor antagonist hydroxyzine. J. Allergy Clin. Immunol.</i>, 1984, 73:6975. Simons, F.E., <i>et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of hydroxyzine in patients with primary biliary cirrhosis. J. Clin. Pharmacol.</i>, 1989, 29:809-815. Simons, K.J., <i>et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of the H₁-receptor antagonist hydroxyzine in the elderly. Clin. Pharmacol. Ther.</i>, 1989, 45: 9-14.					
Ibandronato^a					
0,63	54 ± 13	85	1,8 ± 0,1 ↓ DR ^b	5,8 ± 1,5 37 ± 5	1 11 ± 4 ng/mL ^c
^aDepurado primariamente pelo rim. ^bExposição aumenta 50-100% em pacientes com comprometimento renal moderado a grave. ^cApós uma única dose oral de 50 mg.					
<i>Referências:</i> Barrett J, <i>et al. Ibandronate: A clinical pharmacological and pharmacokinetic update. J Clin Pharmacol.</i> 2004, 44:951-965. Bergner R, <i>et al. Renal safety and pharmacokinetics of ibandronate in multiple myeloma patients with or without impaired renal function. J Clin Pharmacol.</i> 2007, 47:942-950.					
(continua)					

Dados farmacocinéticos (Continuação)

BIODISPONIBILIDADE (ORAL) (%)	EXCREÇÃO URINÁRIA(%)	LIGAÇÃO PLASMÁTICA (%)	DEPURAÇÃO (mL/min/kg)	VOL. DE DIST. (L/kg)	MEIA-VIDA (horas)	TEMPO PARA CONC. MÁX. (horas)	CONCENTRAÇÕES MÁXIMAS
Ibuprofeno ^a							
> 80	< 1	> 99 ^b ↔ AR, Alb	0,75 ± 0,20 ^{b,c} ↑ FC ↔ Cri, AR	0,15 ± 0,02 ^c ↑ FC	2 ± 0,5 ^b ↔ AR, FC, Cri ↑ DH	1,6 ± 0,3 ^d	61,1 ± 5,5 µg/mL ^d
Referências: Lee, E.J., <i>et al.</i> Stereoselective disposition of ibuprofen enantiomers in man. <i>Br. J. Clin. Pharmacol.</i> , 1985 , 19:669-674. Lockwood, G.F., <i>et al.</i> Pharmacokinetics of ibuprofen in man. I. Free and total area/dose relationships. <i>Clin. Pharmacol. Ther.</i> , 1983 , 34:97-103.							
Idarrubicina ^a							
I: 28 ± 4	< 5	I: 97 IL: 94	29 ± 10 ↓ DR ^b	24,7 ± 5,9	I: 15,2 ± 3,7 IL: 41 ± 10 IL: ↑ DR ^b	I: 5,4 ± 2,4 ^c IL: 7,9 ± 2,3 ^c	I: 6,9 ± 0,1 ng/mL ^c IL: 22 ± 4 ng/mL ^c
Referências: Camaggi, C.M., <i>et al.</i> Idarubicin metabolism and pharmacokinetics after intravenous and oral administration in cancer patients: a crossover study. <i>Cancer Chemother. Pharmacol.</i> , 1992 , 30:307-316. Robert, J. Clinical pharmacokinetics of idarubicin. <i>Clin. Pharmacokinet.</i> , 1993 , 24:275-288. Tamassia, V., <i>et al.</i> Pharmacokinetic study of intravenous and oral idarubicin in cancer patients. <i>Int. J. Clin. Pharmacol. Res.</i> , 1987 , 7:419-426.							
Imatinibe ^a							
98 (87-111)	5	95	3,3 ± 1,2	6,2 ± 2,2	22 ± 4	3,3 ± 1,1 ^b	2,6 ± 0,8 µg/mL ^b
Referências: Peng, B., <i>et al.</i> Absolute bioavailability of imatinib (Gleevec) orally versus intravenous infusion. <i>J. Clin. Pharmacol.</i> , 2004 , 44:158-162. Peng, B., <i>et al.</i> Pharmacokinetics and pharmacodynamics of imatinib in a phase I trial with chronic myeloid leukemia patients. <i>J. Clin. Oncol.</i> , 2004 , 22:935-942. Informação sobre o produto: Gleevec TM (imatinib mesylate). Basel, Suíça, Novartis, 2004 .							

Imipeném/Gilastatina ^a									
Imipeném	69 ± 15 ↓ Neo, Inflam	< 20	2,9 ± 0,3 ↑ Cri ↓ DR	0,23 ± 0,05 ↑ Neo, Cri, Prem ↔ FC, DR, Id	0,9 ± 0,1 ↔ Neo, DR, Prem ↔ FC, Cri, Id	IM: 1-2 ^b	IV: 60-70 µg/mL ^b IM: 8,2-12 µg/mL ^b		
Cilastatina	↔ Cri, FC 70 ± 3 ↓ Neo ↔ FC	~ 35	↔ FC, Inflam, Neo, Id, Que, Prem 3,0 ± 0,3 ↑ Cri ↓ Neo, DR, Prem ↔ FC, Id	0,20 ± 0,03 ↔ Neo, DR, FC, Id ↑ Prem	0,8 ± 0,1 ↑ Neo, Prem ↔ FC, Id				
^a Formulado como mistura 1:1 (mg/mg) para administração parenteral; a cilastatina inibe o metabolismo renal do imipeném, aumentando as concentrações do fármaco na urina; a cilastatina não altera de modo apreciável as concentrações plasmáticas do imipeném. ^b C _{max} plasmática do imipeném após infusão IV única de 1 g (30 min) ou 750 mg administrados por via intramuscular.									
Indometacina									
~ 100	15 ± 8	90 ↔ Alb, Prem, Neo	1,4 ± 0,2 ↓ Prem, Neo, Id	0,29 ± 0,04 ↔ Id	2,4 ± 0,2 ^a ↔ AR, DR ↑ Neo, Prem, Id	~ 1,3 ^b	~ 2,4 µg/mL ^b		
^a Passa por uma reciclagem êntero-hepática significativa (~ 50% após uma dose IV). ^b Após uma dose oral única de 50 mg, administrada após um jejum padrão. Eficaz em concentrações de 0,3-3 µg/mL e tóxica em concentrações > 5 µg/mL.									
Interferona-alfa ^a									
I-SC: 90	— ^b	—	I: 2,8 ± 0,6 ^c PI _{12KD} : 0,17 PI _{40KD} : 0,014-0,024	I: 0,40 ± 0,19 ^e PI _{12KD} : 0,44-1,04 PI _{40KD} : 0,11-0,17	I: 0,67 ^d PI _{12KD} : 37 (22-60) PI _{40KD} : 65	I: 7,3 ^e PI _{12KD} : 22 ^f PI _{40KD} : 80 ^g	I: 1,7 (1,2-2,3) ng/mL ^e PI _{12KD} : 0,91 ± 0,33 ng/mL ^f PI _{40KD} : 26 ± 8,8 ng/mL ^g		
^a São descritos os valores para a interferona alfa-2a recombinante (I), para sua forma pegulada de 40 KDa (PI _{40KD}) e para a forma pegulada de 12KDa da interferona alfa-2b (PI _{12KD}). ^b I sofre filtração renal, reabsorção tubular e degradação proteolítica no interior das células do epitélio tubular. A eliminação renal das formas de PI é muito menos significativa que a de I, embora não Insignificante. ^c Os valores do CL em 4 pacientes com leucemia caíram a menos da metade (1,1 ± 0,3 mL/min/kg), embora o V _{ss} tenha-se elevado mais de 20 vezes (9,5 ± 3,5 L/kg) e a meia-vida terminal tenha-se alterado apenas minimamente (7,3 ± 2,4 h). ^d Uma meia-vida terminal de 5,1 ± 1,6 h responde por 23% do CL de I. ^e Após uma única									
dose SC de 36 × 10 ⁶ unidades de I. ^f Após 4 semanas de múltiplas doses SC de 1 µg/kg de PI _{12KD} . ^g Após 48 doses SC semanais de 180 µg de PI _{40KD} . <i>Referências:</i> Glue, P., et al. Pegylated interferon-2b: pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and preliminary efficacy data. Hepatitis C Intervention Therapy Group. <i>Clin. Pharmacol. Ther.</i> , 2000 , 68:556-567. Harris, J.M., et al. Pegylation: a novel process for modifying pharmacokinetics. <i>Clin. Pharmacokinet.</i> , 2001 , 40:539-551. <i>PDR54</i> , 2000 , p. 2654. Wills, R.J. Clinical pharmacokinetics of interferons. <i>Clin. Pharmacokinet.</i> , 1990 , 19:390-399.									
(continua)									

Quadro AII-1							
Dados farmacocinéticos (Continuação)							
BIODISPONIBILIDADE (ORAL) (%)	EXCREÇÃO URINÁRIA(%)	LIGAÇÃO PLASMÁTICA (%)	DEPURAÇÃO (mL/min/kg)	VOL. DE DIST. (L/kg)	MEIA-VIDA (horas)	TEMPO PARA CONC. MÁX. (horas)	CONCENTRAÇÕES MÁXIMAS
Interferona-beta							
SC: 51 ± 17	— ^a	—	13 ± 5 ^a	2,9 ± 1,8	4,3 ± 2,3	SC: 1-8 ^b	IV: 1.491 ± 659 UI/mL ^b SC: 40 ± 20 UI/mL ^b
^a Sofre filtração renal, reabsorção tubular e catabolismo renal, mas acredita-se que a captação e o catabolismo hepáticos dominem a depuração sistêmica. ^b Concentração dentro de 5 min após uma única dose IV de 90 × 10 ⁶ UI ou após uma única dose subcutânea (SC) de 90 × 10 ⁶ UI de interferona β-1b recombinante.				Referência: Chiang, J., et al. Pharmacokinetics of recombinant human interferon-β _{ser} in healthy volunteers and its effect on serum neopterin. <i>Pharm. Res.</i> , 1993 , 10:567-572.			
Irbesartano ^a							
60-80	2,2 ± 0,9	90	2,12 ± 0,54 ↓ Id ^b ↔ DR, DH	0,72 ± 0,20	13 ± 6,2	1,2 (0,7-2) ^c	1,3 ± 0,4 µg/mL ^c
^a Dados obtidos de homens sadios. Nenhuma diferença significativa entre os sexos. Metabolizada por UGT e CYP2C9. ^b CL/F reduzida; não há necessidade de nenhum ajuste da dose. ^c Após dose oral única de 50 mg (cápsula).				Referências: Gillis, J.C., et al. Irbesartan. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in the management of hypertension. <i>Drugs</i> . 1997 , 54:885-902. <i>PDR54</i> , 2000 , p. 818. Vachharajani, N.N., et al. Oral bioavailability and disposition characteristics of irbesartan, an angiotensin antagonist, in healthy volunteers. <i>J. Clin. Pharmacol.</i> , 1998 , 38:702-707.			
Irinotecana ^a							
—	I: 16,7 ± 1,0	I: 30-68 SN-38:95	I: 14,8 ± 4 L/h/m ²	150 ± 49 L/m ²	I: 10,8 ± 0,5 SN-38: 10,4 ± 3,1	I: 0,5 ^b SN-38: ≤ 1 ^b	I: 1,7 ± 0,8 µg/mL ^b SN-38: 26 ± 12 ng/mL ^b
^a Dados obtidos de pacientes de ambos os sexos com tumores sólidos malignos. Nenhuma diferença significativa entre os sexos. A irinotecana (I) é metabolizada a um metabólito ativo, SN-38 (100 vezes mais potente, porém com níveis sanguíneos mais baixos). ^b Após uma infusão intravenosa de 125 mg/m ² (30 min).				Referências: Chabot, G.G., et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of irinotecan (CPT-11) and active metabolite SN-38 during phase I trials. <i>Ann. Oncol.</i> , 1995 , 6:141-151. <i>PDR54</i> , 2000 , pp. 2412-2413.			

Isoniazida ^a						
— ^b ↓ Alimento	AR: 7 ± 2 ^c AL: 29 ± 5 ^c	~ 0	AR: 7,4 ± 2,0 ^d AL: 3,7 ± 1,1 ^d ↔ Id, ↓ DR ^e	0,67 ± 0,15 ^d ↔ Id, DR	AR: 1,1 ± 0,1 AL: 3,1 ± 1,1 ↑ HVA, DH, Neo, DR ↔ Id, Obes Cri, HTr	AR: 5,4 ± 2,0 µg/mL ^f AL: 7,1 ± 1,9 µg/mL ^f
^a Metabolizada pela NAT 2 (polimórfica). São descritos os dados para acetiladores lentos (AL) e acetiladores rápidos (AR). ^b Afirma-se habitualmente que a isoniazida é completamente absorvida; entretanto, não há boas estimativas da possível perda pelo metabolismo hepático de primeira passagem. A absorção diminui com alimentos e antiácidos. ^c Recuperação após administração oral; o ensaio inclui o fármaco inalterado e as hidrazonas acidolábeis. Notaram-se porcentagens mais altas após a administração EV, sugerindo significativo metabolismo de primeira passagem. ^d São descritos o CL/F e o V _{ss} /F. ^e Redução tanto do CL _{NR} /F quanto do CL _R . ^f Após uma única dose oral de 400 mg dada a acetiladores rápidos e lentos saudáveis.						
Referência: Kim, Y.G., et al. Decreased acetylation of isoniazid in chronic renal failure. <i>Clin. Pharmacol. Ther.</i> , 1993, 54:612-620.						
Isossorbida, Dinitrato ^a						
Oral: 22 ± 14 ^{b,c} ↔ ICC, DR, Tab ↑ DH SL: 45 ± 16 ^b PC: 33 ± 17 ^b	< 1	28 ± 12	46 (38-59) ^d ↓ DH ↔ Tab, DR, Fem, ICC	3,1 (2,2-8,6)	0,7 (0,6-2,0) ^d ↔ DR, Fem	Formulação de LI ^e ISDN: 0,3 (0,2-0,5) IS-2-MN: 0,6 (0,2-1,6) IS-5-MN: 0,7 (0,3-1,9) Formulação de LP ^d ISDN: ~ 0 IS-2-MN: 2,8 (2,7-3,7) IS-5-MN: 5,1 (4,2-6,6)
^a O dinitrato de isossorbida (ISDN) é metabolizado em 2 e 5-mononitratos (IS-2-MN e IS-5-MN). Acredita-se que ambos os metabólitos e o composto original sejam ativos. Valores registrados para o dinitrato, exceto quando indicado. ^b Cálculos da biodisponibilidade para dose única. SL, sublingual; PC, percutânea. ^c A CL pode estar diminuída, e a meia-vida prolongada após doses crônicas. ^d Média (faixa) para ISDN e IS-2-MN e de IS-5-MN após uma dose oral única de 20 mg de liberação imediata (LI) e liberação prolongada (LP).						
Referências: Abshagen, U., et al. Pharmacokinetics and metabolism of isosorbide-dinitrate after intravenous and oral administration. <i>Eur. J. Clin. Pharmacol.</i> , 1985, 27:637-644; Fung, H.L. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of organic nitrates. <i>Am. J. Cardiol.</i> , 1987, 60:4H-9H.						
						(continua)

Quadro AII-1							
Dados farmacocinéticos (Continuação)							
BIODISPONIBILIDADE (ORAL) (%)	EXCREÇÃO URINÁRIA(%)	LIGAÇÃO PLASMÁTICA (%)	DEPURAÇÃO (mL/min/kg)	VOL. DE DIST. (L/kg)	MEIA-VIDA (horas)	TEMPO PARA CONC. MÁX. (horas)	CONCENTRAÇÕES MÁXIMAS
Isossorbida, 5-Mononitrato ^a (Isossorbida, Nitrato) ^a							
93 ± 13 ↔ DH, DR, Id, CP	< 5	0	1,80 ± 0,24 ↔ DG, DR, Id, CP	0,73 ± 0,09 ↔ DH, DR, IM, Id, CP	4,9 ± 0,8 ↔ DH, DR, Id, CP	1-1,5 ^b	314-2.093 nM ^b
^a Metabólito ativo do dinitrato de isossorbida. ^b C _{max} média após uma dose oral de 20 mg administrada por doses assimétricas (0 e 7 h), durante 4 dias. A concentração eficaz é de ~ 500 nM.				Referência: Abshagen, U.W. Pharmacokinetics of isosorbide mononitrate. <i>Am. J. Cardiol.</i> , 1992 , 70:61G-66G.			
Isotretinoína ^a							
40 ^b ↑ Alimento	Insignificante	> 99	5,5 (0,9-11,1) ^c	5 (1-32) ^c	17 (5-167) ^d	I: 4,5 ± 3,4 ^e 4-oxo: 6,8 ± 6,5 ^e	I: 208 ± 92 ng/mL ^e 4-oxo: 473 ± 171 ng/mL ^e
^a A isotretinoína (I) é eliminada por oxidações metabólicas catalisadas por múltiplas CYPs (2C8, 2C9, 3A4, 2B6). O metabólito 4-oxo-tretinoína (4-oxo) é ativo e encontrado no estado de equilíbrio em concentrações mais altas do que as do fármaco original. ^b É descrita a biodisponibilidade quando tomada com alimentos. ^c São descritos o CL/F e o I/F. ^d A 4-oxo tem uma meia-vida média aparente de 29 ± 6 h. ^e Valores para I e 4-oxo após uma dose oral dada uma vez/dia no estado de equilíbrio.				Referências: Larsen, F.G., et al. Pharmacokinetics and therapeutic efficacy of retinoids in skin diseases. <i>Clin. Pharmacokinet.</i> , 1992 , 23:4261. Nulman, I., Berkovitch, M., et al. Steady-state pharmacokinetics of isotretinoin and its 4-oxo metabolite: implications for fetal safety. <i>J. Clin. Pharmacol.</i> , 1998 , 38:926-930. Wiegand, U.W., et al. Pharmacokinetics of oral isotretinoin. <i>J. Am. Acad. Dermatol.</i> , 1998 , 39:S8S12.			
Itraconazol ^a							
55 ↑ Alimento ↓ HIV ^b	< 1	99,8	5,1 ^c	10,7 ^d	21 ± 6 ^e	3-5 ^f	649 ± 289 ng/mL ^f ↑ Alimento
^a Predominantemente metabolizado pela CYP3A4 para um metabólito ativo, hidroxiconazol e outros metabólitos sequenciais. ^b Relacionada com dose oral com alimento. ^c CL sanguínea é de 9,4 mL/min/kg. A depuração depende da concentração; o valor fornecido é para a CL/F na faixa não saturável. K _m = 330 ± 200 ng/mL, V _{max} = 2,2 ± 0,8 pg · mL ⁻¹ · min ⁻¹ · kg ⁻¹ . ^d CL/F aparente no estado de equilíbrio dinâmico registrado com valor de 5,4 mL · min ⁻¹ · kg ⁻¹ . ^e CL/F registrado. Segue cinética multicomportamental. Não parece depender da concentração. ^f Meia-vida para a faixa de concentração não saturável. Foi relatada uma meia-vida no estado de equilíbrio dinâmico de 64 h. ^f Após uma dose oral de 200 mg administrada diariamente, durante 4 dias, a adultos.				Referências: Heykants, J., et al. The pharmacokinetics of itraconazole in animals and man. An overview. In, Fromtling RA, ed. <i>Recent Trends in the Discovery, Development and Evaluation of Antifungal Agents</i> . (Fromtling, R.A., ed.) Prous Science Publisher, Barcelona, 1987 , pp. 223-249. Jalava, K.M., et al. Itraconazole greatly increases plasma concentrations and effects of felodipine. <i>Clin. Pharmacol. Ther.</i> , 1997 , 61:410-415.			

Ivermectina^a						
—	< 1	93,1 ± 0,2	2,06 ± 0,81 ^b	9,91 ± 2,67 ^b	56,5 ± 7,5 ^b	4,7 ± 0,5 ^c
^a Dados obtidos de pacientes de ambos os sexos tratados para a oncocercose. Metabolizada por enzimas hepáticas e excretada na bile. ^b CL/F, V_{diss}/F e outros parâmetros registrados para dose oral. Meia-vida terminal registrada. ^c Após dose oral única de 150 µg/kg (comprimido).						
Lamotrigina^a						
97,6 ± 4,8	10	56	0,38-0,61 ^{b,c} ↓ DH, ^d DR ^e	0,87-1,2	24-35 ^c ↑ DH, ^d DR ^e	2,2 ± 1,2 ^f
^a A lamotrigina é eliminada primariamente por glicuronidação. O par composto original-metabólito pode sofrer reciclagem êntero-hepática. Dados obtidos de adultos saudáveis e pacientes com epilepsia. Faixa dos valores médios de múltiplos estudos registrada. ^b A CL/F aumenta ligeiramente com a terapia com múltiplas doses. ^c CL/F aumentada e meia-vida diminuída em pacientes em uso de anticonvulsivantes indutores de enzimas. ^d CL/F reduzida, comprometimento hepático moderado a grave. ^e CL/F reduzida, doença renal grave. ^f Após uma dose oral única de 200 mg em adultos saudáveis.						
Leflunomida^a						
— ^b	Insignificante	99,4 ↓ DR	0,012 ^c ↑ DR	0,18 (0,09-0,44) ^c ↑ DR	377 (336-342) ^d ↔ DR	6-12 ^e
^a A leflunomida é um pró-fármaco convertido quase completamente (~ 95%) a um metabólito ativo A77-1726 (2-ciano-3-hidroxi-N-(4-trifluorometil)-crotonamida). Todos os dados farmacocinéticos descritos referem-se ao metabólito ativo. ^b Não se conhece a biodisponibilidade absoluta; o fármaco original e o metabólito são bem absorvidos. ^c São descritos o CL/F e o V/F aparentes em voluntários saudáveis. Ambos os parâmetros são uma função da biodisponibilidade da leflunomida e da extensão de sua conversão a A77-1726. ^d Em pacientes com artrite reumatoide. ^e Após uma dose oral de 20 mg dada uma vez/dia até o estado de equilíbrio a pacientes com artrite reumatoide.						
Lenalidomida^a						
> 80 ^b	84 ^c	35 ± 4 ↔ DR ^d	2,8 ^e ↓ DR ^d	0,8 ^e	3,3 ↑ DR ^d	1 (0,5-2,0)
^a A lenalidomida é administrada como mistura racêmica. São mostrados dados para racemato. ^b Baseado na recuperação na urina de fármaco sem alterações após administração oral. Lenalidomida é primariamente eliminado por excreção urinária. ^c Porcentagem de dose oral recuperada sem alterações na urina. ^d Estudo em pacientes com comprometimento renal leve, moderado, grave e terminal; exposição aumenta 150% em comprometimento renal moderado e 375% em comprometimento renal grave. ^e CL/F e V/F relativos. ^f Após uma única dose oral de 25 mg.						
^f Referência: Chen N, <i>et al.</i> pharmacokinetics of lenalidomide in subjects with various degrees of renal impairment and in subjects on hemodialysis. J Clin Pharmacol, 2007, 47:1466-1475.						
(continua)						

Quadro AII-1							
Dados farmacocinéticos (Continuação)							
BIODISPONIBILIDADE (ORAL) (%)	EXCREÇÃO URINÁRIA(%)	LIGAÇÃO PLASMÁTICA (%)	DEPURAÇÃO (mL/min/kg)	VOL. DE DIST. (L/kg)	MEIA-VIDA (horas)	TEMPO PARA CONC. MÁX. (horas)	CONCENTRAÇÕES MÁXIMAS
Letrozol ^a							
99,9 ± 16,3	3,9 ± 1,4	60	0,58 ± 0,21 ↓ DH ^b	1,87 ± 0,46	45 ± 16	1,0 ^c	115 nM ^c
^a Dados obtidos de mulheres sadias na pós-menopausa. Metabolizado por CYP3A4 e CYP2A6. ^b CL/F reduzida, comprometimento hepático grave. ^c Após dose oral única de 2,5 mg (comprimido).				Referências: Lamb, H.M., and Adkins, J.C. Letrozole. A review of its use in postmenopausal women with advanced breast cancer. <i>Drugs</i> , 1998 , 56:1125-1140. Sioufi, A., et al. Absolute bioavailability of letrozole in healthy post-menopausal women. <i>Biopharm. Drug Dispos.</i> , 1997 , 18:779-789.			
Levetiracetam ^a							
~ 100	66	< 10	0,96 ↓ DR, ^b Id, DH ^c ↑ Cr ^d	0,5-0,7	7 ± 1 ↑ DR, ^b Id	0,5-1,0 ^e	~ 10 µg/mL ^e
^a Dados obtidos de adultos sadios e pacientes com epilepsia. Nenhuma diferença significativa entre os sexos. ^b CL/F reduzida, comprometimento renal leve (depuração por hemodiálise). ^c CL/F reduzida, comprometimento hepático grave. ^d CL/F aumentada, 6-12 anos de idade. ^e Após uma dose única de 500 mg administrada a adultos sadios.				Referência: <i>Physicians' Desk Reference</i> , 55th ed. Medical Economics Co., Montvale, NJ, 2001 , pp. 3206-3207.			
Levodopa ^a							
41 ± 16 ↑ Id 86 ± 19 ^b ↔ Id	< 1	—	23 ± 4 ↓ Id 9 ± 1 ^b ↓ Id	1,7 ± 0,4 ↓ Id 0,9 ± 0,2 ^b ↓ Id	1,4 ± 0,4 ↔ Id 1,5 ± 0,3 ^b ↔ Id	J: 1,4 ± 0,7 ^c I: 1,4 ± 0,7 ^c	J: 1,7 ± 0,8 µg/mL ^c I: 1,9 ± 0,6 µg/mL ^c
^a Precursor de ocorrência natural da dopamina. ^b Valores obtidos com carbidopa concomitante (inibidor da dopa descarboxilase). ^c Após uma dose oral única de 125 mg de levodopa administrada com carbidopa (100 mg, 1 h antes da levodopa, e 50 mg, 6 h depois) em indivíduos jovens (J) e idosos (I).				Referência: Robertson, D.R., et al. The effect of age on the pharmacokinetics of levodopa administered alone and in the presence of carbidopa. <i>Br. J. Clin. Pharmacol.</i> , 1989 , 28:61-69.			
Levofloxacin ^a							
99 ± 10	61-87	24-38	2,52 ± 0,45 ↓ DR ^b	1,36 ± 0,21	7 ± 1 ↑ DR ^b	1,6 ± 0,8 ^c	4,5 ± 0,9 µg/mL ^c
^a Dados obtidos de homens adultos sadios. As diferenças entre sexo e idade estão relacionadas com a função renal. ^b CL/F reduzida, comprometimento renal leve a grave (não ocorre depuração por hemodiálise). ^c Após uma dose oral única de 500 mg. Não há acúmulo significativo com uma dose 1 vez/dia.				Referências: Chien, S.C., et al. Pharmacokinetic profile of levofloxacin following once-daily 500-milligram oral or intravenous doses. <i>Antimicrob. Agents Chemother.</i> , 1997 , 41:2256-2260. Fish, D.N., et al. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. <i>Clin. Pharmacokinet.</i> , 1997 , 32:101-119. <i>PDR54</i> , 2000 , p. 2157.			

Linezolid					
100	35	31	2,1 ± 0,8 ↑ Cri	0,57-0,71	5,2 ± 1,7 ↓ Cri
VO: 16 ± 4 µg/mL^a EV: 15 ± 3 µg/mL^b ^aApós uma dose oral de 600 mg dada duas vezes/dia até o estado de equilíbrio. ^bApós uma infusão EV de 30 min de uma dose de 600 mg dada duas vezes/dia até o estado de equilíbrio a pacientes com infecções por gram-positivos.					
<i>Referências:</i> MacGowan, A.P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of linezolid in healthy volunteers and patients with Gram-positive infections. <i>J. Antimicrob. Chemother.</i>, 2003, 51(suppl 2):i17-i25. Stalker, D.J., <i>et al.</i> Clinical pharmacokinetics of linezolid, a novel oxazolidinone antibiotic-trial. <i>Clin. Pharmacokinet.</i>, 2003, 42:1129-1140.					
Lisinopril					
25 ± 20 ↓ ICC	88-100	0	4,2 ± 2,2 ^a ↓ ICC, DR, Id ↔ Fem	2,4 ± 1,4 ^a ↔ Id, DR	12 ^b ↑ Id, DR
~ 7^c 50 (6,4-343) ng/mL^c <i>Referência:</i> Thomson, A.H., <i>et al.</i> Lisinopril population pharmacokinetics in elderly and renal disease patients with hypertension. <i>Br. J. Clin. Pharmacol.</i>, 1989, 27:57-65.					
Lítio					
100 ^a	95 ± 15	0	0,35 ± 0,11 ^b ↓ DR, Id ↑ Gra ↔ Obes	0,66 ± 0,16 ↓ Obes	22 ± 8 ^c ↑ DR, Id ↓ Obes
LI: 1-2 mM^d LP: 0,7-1,2 mM^d <i>Referência:</i> Ward, M.E., Musa, M.N., and Bailey L. Clinical pharmacokinetics of lithium. <i>J. Clin. Pharmacol.</i>, 1994, 34:280-285.					
Lopinavir^a					
— ^b ↑ Alimento	< 3	98-99	1,2 ^c	0,6 ^c	5,3-2,5
4,4 ± 2,4^d 9,8 ± 3,7 µg/mL^d <i>Referências:</i> Boffito, M., <i>et al.</i> Lopinavir protein binding <i>in vivo</i> through the 12-hour dosing interval. <i>Ther. Drug Monit.</i>, 2004, 26:3539. Corbett, A.H., <i>et al.</i> Kaletra (lopinavir/ritonavir). <i>Ann. Pharmacother.</i>, 2002, 36:1193-1203. Eron, J.J., <i>et al.</i> Once-daily versus twice-daily lopinavir/ritonavir in antiretroviral-naïve HIV-positive patients: a 48-week randomized clinical trial. <i>J. Infect. Dis.</i>, 2004, 189:265-272. King, J.R., <i>et al.</i> Pharmacokinetic enhancement of protease inhibitor therapy. <i>Clin. Pharmacokinet.</i>, 2004, 43:291-310.					

(continua)

Quadro AII-1							
Dados farmacocinéticos (Continuação)							
BIODISPONIBILIDADE (ORAL) (%)	EXCREÇÃO URINÁRIA(%)	LIGAÇÃO PLASMÁTICA (%)	DEPURAÇÃO (mL/min/kg)	VOL. DE DIST. (L/kg)	MEIA-VIDA (horas)	TEMPO PARA CONC. MÁX. (horas)	CONCENTRAÇÕES MÁXIMAS
Loratadina ^a							
L: — ^c	L: Insignificante	L: 97	L: 142 ± 57 ^d ↔ DR ↓ DH	L: 120 ± 80 ^d ↔ DR	L: 8 ± 6 ↔ DR, ↑ DH	L (L): 2,0 ± 2,0 ^e DL (L): 2,6 ± 2,9 ^e	L(L): 3,4 ± 3,4 ng/mL ^e DL (L): 4,1 ± 2,6 ng/mL ^e
DL: — ^c	DL: —	DL: 82-87 ^c	DL: 14-18 ^d ↓ DR, DH	DL: 26 ^d	DL: 21-24	DL (DL): 3,2 ± 1,8 ^f HDL (DL): 4,8 ± 1,9 ^f	DL (DL): 4,0 ± 2,1 ng/mL ^f HDL (DL): 2,0 ± 0,6 ng/mL ^f
^a A loratadina (L) é convertida ao seu principal metabólito ativo, a desloratadina (DL). Quase todos os pacientes têm concentrações plasmáticas mais altas de DL do que de L. A desloratadina está aprovada para indicações clínicas similares às da loratadina. A DL é eliminada por metabolismo em um metabólito ativo, a 3-hidroxidesloratidina (HDL). Aproximadamente 7-20% dos pacientes são metabolizadores lentos de DL; a frequência varia com a etnia. ^b A biodisponibilidade de L e DL não é conhecida; a de L é provavelmente baixa em decorrência do extenso metabolismo de primeira passagem. ^c A ligação proteica plasmática da HDL é de 85-89%. ^d São descritos o CL/F e o V_{area}/F . Para a DL, o CL/F oral foi calculado a partir de dados da ASC após doses orais únicas de 5-20 mg dadas a adultos saudáveis. ^e Média para L e DL após uma dose oral de 10 mg de L dada uma vez/dia, durante 7 dias, a adultos saudáveis. ^f Média para DL e HLD após uma dose oral de 5 mg de DL dada uma vez/dia, durante 10 dias, a adultos saudáveis.							
Referências: Affrime, M., <i>et al.</i> A pharmacokinetic profile of desloratadine in healthy adults, including elderly. <i>Clin. Pharmacokinet.</i> , 2002 , 41(suppl):13-19. Gupta, S., <i>et al.</i> Desloratadine demonstrates dose proportionality in healthy adults after single doses. <i>Clin. Pharmacokinet.</i> , 2002 , 41(suppl):16. Haria, M., <i>et al.</i> Loratadina. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in allergic disorders. <i>Drugs</i> , 1994 , 48:617-637. Kosoglou, T., <i>et al.</i> Pharmacokinetics of loratadine and pseudoephedrine following single and multiple doses of once- versus twice-daily combination tablet formulations in healthy adult males. <i>Clin. Ther.</i> , 1997 , 19:1002-1012. <i>PDR58</i> , 2004 , p. 3044.							
Lorazepam							
93 ± 10	< 1	91 ± 2 ↓ DH, DR ↔ Id, Que	1,1 ± 0,4 ^a ↔ Id, DH, HVA, Tab, DR ↑ Que, FC	1,3 ± 0,2 ^b ↑ DH, Que, FC, DR ↔ Id, HVA	14 ± 5 ↑ DH, Neo, DR ↔ Id, CDCP, HVA ↓ Que	IM: 1,2 ^c Oral: 1,2-2,6 ^c	IV: ~ 75 ng/mL ^c IM: ~ 30 ng/mL ^c Oral: ~ 28 ng/mL ^c
^a Eliminação primariamente por glucuronidação. ^b V_{area} registrado. ^c Após uma dose em bolo IV única de 2 mg, dose IM ou oral, administrada a adultos sadios.							
Referência: Greenblatt, D.J. Clinical pharmacokinetics of oxazepam and lorazepam. <i>Clin. Pharmacokinetics</i> , 1981 , 6:89-105.							

Losartano^a					
L: 35,8 ± 15,5	L: 12 ± 2,8	L: 98,7 LA: 99,8	L: 8,1 ± 1,8 ↓ DR, ^b DH ^c	L: 0,45 ± 0,24 LA: 5,4 ± 2,3	L: 1,0 ± 0,5 ^d LA: 4,1 ± 1,6 ^d L: 296 ± 217 ng/mL ^d LA: 249 ± 74 ng/mL ^d
^a Dados obtidos de homens saudáveis. O losartano (L) é metabolizado primariamente pela CYP2C9 em um metabólito ativo, o ácido 5-carboxílico (LA). ^b CL/F para L, mas não para LA, está diminuída em comprometimento renal grave (L/LA não removidos por hemodiálise). Não há necessidade de ajuste da dose. ^c CL/F para L reduzida em comprometimento hepático leve a moderado. ^d ASC do LA também aumentada. ^e Após uma dose oral única de 50 mg (comprimido). Níveis plasmáticos mais elevados de L, mas não de LA, nas mulheres do que nos homens.					
Lovastatina^a					
≤ 5	10	> 95	4,3-18,3 ^b ↓ DR	—	IA: 41 ± 6 ngEq/mL ^c IT: 50 ± 8 ngEq/mL ^c
↑ Alimento					
^a A lovastatina é uma lactona inativa, que é metabolizada ao β-hidroxiácido ativo correspondente. Os valores de farmacocinética baseiam-se na soma da atividade de inibição da 3-hidroxi-3-metilglutaryl-coenzima A (HMG-CoA) redutase pelo β-hidroxiácido e por outros metabólitos menos potentes. ^b A lactona (em equilíbrio com o metabólito β-hidroxiácido) é metabolizada pela CYP3A. ^c Após uma dose oral de 80 mg/dia, durante 17 dias. Os níveis máximos representam a totalidade dos inibidores ativos (IA) e inibidores totais (IT) da HMG-CoA redutase.					
Maraviroque^a					
23-33	8,3 ^b	76	10,5 ± 1,3	2,8 ± 0,9 13,2 ± 2,8	1.177 (895-1.459) ng/mL ^c 3,1 (0,5-4,0)
^a Depurado primariamente por metabolismo, com CYP3A4 sendo a principal enzima do citocromo P450 que medeia a desequilíbrio N do maraviroque. ^b A fração de dose excretada sem alterações aumenta de 1,5-12% com doses crescentes (doses orais únicas de 1 a 1.200 mg). ^c Após uma dose oral de 600 mg, uma vez/dia, por 7 dias.					
Mefloquina^a					
— ^b	< 1	98,2	0,43 ± 0,14 ^c ↑ Gra ↔ Cri	19 ± 6 ^c 20 ± 4 dias ↓ Gra ↔ Cri	DU: 800-1.020 ng/mL ^d DM: 420 ± 141 ng/mL ^d
^a Mistura racêmica; nenhuma informação disponível sobre a cinética relativa dos enantiômeros. ^b A biodisponibilidade absoluta é desconhecida; os valores registrados > 85% representam uma comparação do comprimido oral com a solução. ^c CL/F e V _{ss} /F registradas. ^d Valores médios de diferentes estudos após uma dose oral única (DU) de 1.000 mg e média após uma dose oral de 250 mg uma vez/semana, durante 4 semanas (DM).					
^a Referência: Karbwang, J., et al. Clinical pharmacokinetics of mefloquine. <i>Clin. Pharmacokinet.</i> , 1990, 19:264-279.					
(continua)					

^aO pró-fármaco inativo é metabolizado intracelularmente em 6-tioinosinato. São registrados valores de farmacocinética para a mecaptopurina. ^bAumenta para 60% quando o metabolismo de primeira passagem é inibido pelo allopurinol (100 mg, 3 vezes/dia). ^cDepuração metabólica pela xantina-oxidase e tiopurina metiltransferase (polimórfica). Apesar da inibição da depuração intrínseca pelo allopurinol, o metabolismo hepático é limitado pelo fluxo sanguíneo, e, por conseguinte, a depuração é pouco alterada.

Dados farmacocinéticos (Continuação)

^aDepuração metabólica exclusivamente pela CYP3A. ^bSofre extenso metabolismo de primeira passagem pela CYP3A intestinal e hepática. A biodisponibilidade parece ser dependente da dose; 35-67% com uma dose oral de 15 mg, 28-36% com 7.5 mg e 12-47% com 2 mg, possivelmente devido ao metabolismo intestinal de primeira passagem saturável. ^cDepuração aumentada devido ao aumento da fração livre no plasma; a depuração da fração não ligada é inalterada. ^dApós uma única dose IV de 5 mg em bolo ou dose oral de 10 mg.

Minociclina^a					
95-100	11 ± 2	76	1,0 ± 0,3 ↓ HL	1,3 ± 0,2 ^b ↓ HL ↔ HL	16 ± 2 VO: 2-4 ^c IV: 3,5 µg/mL ^e VO: 2,3 -3,5 µg/mL ^e
^a Depurado primariamente por metabolismo oxidativo no fígado. ^b <i>V_{area}</i> relatado. ^c Após uma única infusão IV de 100 mg (1 hora), ou faixa de valores após uma dose oral de 100 mg administrada duas vezes/dia até o estado de equilíbrio dinâmico.					
Mirtazapina^a					
50 ± 10	—	85	9,12 ± 1,14 ^b ↓ DH, ^d DR ^e	4,5 ± 1,7 16,3 ± 4,6 ^{b,e} ↑ DH, ^d DR ^e	1,5 ± 0,7 ^f 41,8 ± 7,7 ng/mL ^f
^a Dados obtidos de adultos saudáveis. Metabolizada por CYP2D6 e CYP1A2 (8-hidroxi) e CYP3A (N-des-metil, N-óxido). ^b As mulheres de todas as idades apresentam <i>CL/F</i> mais baixa e meia-vida mais longa que os homens. ^c <i>CL/F</i> reduzida, comprometimento hepático. ^d <i>CL/F</i> reduzida, comprometimento renal moderado a grave. ^e A meia-vida do enantiômero (–) é aproximadamente 2 vezes maior do que o antípoda (+); são obtidas concentrações sanguíneas ~ 3 vezes maiores (+ versus –). ^f Após uma dose oral de 15 mg, administrada 1 vez/dia, até o estado de equilíbrio dinâmico.					
Mitoxantrona^a					
— ^b	~ 2	97	13 ± 8 DH ↓	90 ± 42 ^c Fase β: 1,1 ± 1,1 ^d Fase γ: 72 ± 40 ^d ↑ DH	— 308 ± 133 ng/mL ^e
^a Dados de pacientes tratados para câncer. As informações da literatura mais antiga estão confundidas por ensaios não específicos. ^b Para administração parenteral apenas; habitualmente dada como uma infusão IV rápida a cada 3 meses. ^c Reflete a distribuição para o interior de um compartimento tecidual “profundo”. O <i>V_r</i> é de 0,3 ± 0,2 L/kg. ^d A meia-vida para a fase β prediz o tempo necessário para atingir o estado de equilíbrio nas infusões IV a curto prazo. A meia-vida para a fase γ prediz a persistência no corpo a longo prazo. ^e Após uma única infusão IV de 30 min de 12-14 mg/m ² .					
^a Referências: Ehninger, G., <i>et al.</i> Pharmacokinetics and metabolism of mitoxantrone. A review. <i>Clin. Pharmacokinet.</i> , 1990 , 18:365-380. Hu, O.Y., <i>et al.</i> Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies with mitoxantrone in the treatment of patients with nasopharyngeal carcinoma. <i>Cancer</i> , 1992 , 69:847-853.					
(continua)					

Quadro AII-1							
Dados farmacocinéticos (Continuação)							
BIODISPONIBILIDADE (ORAL) (%)	EXCREÇÃO URINÁRIA(%)	LIGAÇÃO PLASMÁTICA (%)	DEPURAÇÃO (mL/min/kg)	VOL. DE DIST. (L/kg)	MEIA-VIDA (horas)	TEMPO PARA CONC. MÁX. (horas)	CONCENTRAÇÕES MÁXIMAS
Modafinila ^a , Armodafinila							
—	Rac: 3,7 ± 15	Rac: 60	— ^b	— ^b	Rac: 13,6 ± 2,6	Rac: 2,5 ± 1,0 ^e	Rac: 4,6 ±
—	Arm: < 10	—	— ^c	— ^c	Arm: 13 ± 2,6	Arm: 1,8	0,7 µg/mL ^e
			↓ DH ^d , Id		↑ DH ^d		Arm: 5,4 ±
							1,6 µg/mL ^e
<i>Referências:</i> Wong YN, <i>et al.</i> A double-blind, placebo-controlled, ascending-dose evaluation of the pharmacokinetics and tolerability of modafinil tablets in healthy male volunteers. <i>J Clin Pharmacol</i> , 1999, 39:30-40. Wong YN, <i>et al.</i> Open-label, single-dose pharmacokinetic study of modafinil tablets and tolerat: Influence of age and gender in normal subjects. <i>J Clin Pharmacol</i> , 1999, 39:30-40. Drugs@FDA. Rótulo de Nuvigil aprovado em 15/06/07. Disponível em http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm . Acessado em 17 de maio de 2010.							
Montelucaste ^a							
62	< 0,2	> 99	0,70 ± 0,17 ↓ DH ^b ↔ Cri ^c	0,15 ± 0,02	4,9 ± 0,6 ↑ DH ^b	3,0 ± 1,0 ^d	542 ± 173 ng/mL ^d
<i>Referências:</i> PDR54, 2000, p. 1882. Zhao, J.J., <i>et al.</i> Pharmacokinetics and bioavailability of montelukast sodium (MK-0476) in healthy young and elderly volunteers. <i>Biopharm. Drug Dispos.</i> , 1997, 18:769-777.							
Morfina ^a							
Oral: 24 ± 12 IM: ~ 100	4 ± 5	35 ± 2 ↓ HVA, DH, Alb	24 ± 10 ↔ Id, DH, Cri ^b ↓ Neo, Que, DR, Prem	3,3 ± 0,9 ↔ DH, Neo ↓ DR	1,9 ± 0,5 ↔ Cir, DR, Cri ↑ Neo, Prem	IM: 0,2-0,3 ^c VO-LI: 0,5-1,5 ^c VO-LP: 3-8 ^c	IV: 200-400 ng/mL ^c IM: ~ 70 ng/mL ^c VO-LI: 10 ng/mL ^c VO-LP: 7,4 ng/mL ^c
^a Metabólito ativo, morfina-6-glicuronídeo; excreção urinária = 14 ± 7%; Meia-vida = 4,0 ± 1,5 h. Relação entre o metabólito ativo e o fármaco original no estado de equilíbrio dinâmico após dose oral = 4,9 ± 3,8. Na insuficiência renal, a meia-vida aumenta para 50 ± 37 h, resultando em acúmulo significativo do metabólito glicuronídeo ativo. ^b Reduzida em crianças submetidas a cirurgia cardíaca exigindo suporte inotrópico. ^c Após dose IV única de 10 mg (bolo com amostra de sangue dentro de 5 min) ou dose IM de 10 mg/70 kg, dose oral de liberação imediata (VO-LI) de 10 mg/70 kg ou dose oral de liberação prolongada (VO-LP) de 50 mg. A concentração analgésica mínima é de 15 ng/mL.							
<i>Referências:</i> Berkowitz, B.A. The relationship of pharmacokinetics to pharmacological activity: morphine, methadone and naloxone. <i>Clin. Pharmacokinet.</i> , 1976, 1:219-230. Glare, P.A., <i>et al.</i> Clinical pharmacokinetics of morphine. <i>Ther. Drug Monit.</i> , 1991, 13:1-23.							

Moxifloxacino^a						
86 ± 1	21,9 ± 3,6	39,4 ± 2,4	2,27 ± 0,24	2,05 ± 1,15	15,4 ± 1,2	2,5 ± 1,3 µg/mL ^b
^a Dados obtidos de homens adultos saudáveis. O moxifloxacino é metabolizado por ST e UGT. ^b Após uma dose oral única de 400 mg.						
Nabumetona^a						
35	~ 50	~ 99 ^b	0,37 ± 0,25 ^c ↔ Id	0,79 ± 0,38 ^c ↔ Id	23 ± 4 ↑ DR ↔ Id	J: 22-52 µg/mL ^d I: 37-70 µg/mL ^d
^a Os dados são para metabólito ativo, ácido 6-metoxi-2-naftilacético (6-MNA). A conversão de nabumetona em metabólito ativo 6-MNA é mediada predominantemente por CYP1A2. ^b 99,7-99,8% sobre faixa de concentração após múltiplas doses de 1 g. 99,2-99,4% após múltiplas doses de 200 mg. ^c CL/F e V _{ss} /F relacionadas; calculadas supondo-se um peso corporal de 70 kg. Após dose IV de 6-MNA, CL é de 0,04-0,07 mL/min/kg, e V _{ss} atinge média de 0,11 L/kg. ^d Faixa de valores médios de diferentes estudos após uma dose oral de 1 g administrada uma vez/dia, por 7-14 dias, em pacientes adultos jovens saudáveis (J) e idosos com artrite (I).						
Naltrexona^a						
20 ± 5	2	21	18,3 ± 1,4 ↓ DH ^b	16,1 ± 5,2	10,3 ± 3,3 ^c ↔ DH	15-64 ng/mL ^d
^a A naltrexona tem um metabólito ativo, 6β-naltrexol, que circula em maiores concentrações do que a naltrexona e tem uma AUC 10 vezes mais alta do que a naltrexona, após administração oral de naltrexona. ^b A AUC oral de naltrexona foi significativamente aumentada em pacientes com comprometimento hepático, enquanto a AUC de 6β-naltrexol não foi alterada. ^c Uma meia-vida de 2,7 h após administração IV também foi relatada. ^d Após uma única dose oral de 100 mg.						
Naproxeno^a						
99 ^b	5-6	99,7 ± 0,1 ^c ↑ DR, Id, ^d DH ↓ AR, Alb	0,13 ± 0,02 ^e ↓ DR ↔ Id, ^d DH, ^e Cri ↑ AR	0,16 ± 0,02 ^e ↑ DR, AR, Cri ↔ Id, Cri	14 ± 1 ↔ DR, AR, Cri ↑ Id ^e	C-LI: 37 ^f C-LC: 94 ^f S: 55 ± 14 µg/mL ^f
^a Metabolicamente depurado pela CYP2C9 (polimórfica) e pela CYP1A2. ^b Biodisponibilidade estimada. ^c A ligação saturável às proteínas plasmáticas produz uma cinética de eliminação não linear aparente. ^d Nenhuma alteração na CL total, porém com redução significativa (50%) na CL do fármaco não ligado; por conseguinte, foi sugerido que a frequência de doses seja reduzida. Um segundo estudo realizado em pacientes idosos constatou uma CL diminuída e um aumento da meia-vida, sem nenhuma alteração no percentual ligado. ^e CL/F e V _{ind} /F registradas. ^f Após uma dose única de 250 mg de suspensão (S), administrada por via oral a pacientes pediátricos, ou comprimido de liberação imediata (C-LI) de 250 mg ou comprimido de liberação controlada (C-LC) de 500 mg, administrado a adultos.						
^a Referência: Wells, T.G., et al. Comparison of the pharmacokinetics of naproxen tablets and suspension in children. <i>J. Clin. Pharmacol.</i> , 1994, 34:30-33.						
						(continua)

Quadro AII-1							
Dados farmacocinéticos (Continuação)							
BIODISPONIBILIDADE (ORAL) (%)	EXCREÇÃO URINÁRIA(%)	LIGAÇÃO PLASMÁTICA (%)	DEPURAÇÃO (mL/min/kg)	VOL. DE DIST. (L/kg)	MEIA-VIDA (horas)	TEMPO PARA CONC. MÁX. (horas)	CONCENTRAÇÕES MÁXIMAS
Niacina ^a							
— ^b	12 ^c	—	14,6 ± 5,0 ^d	—	~ 0,15-0,25 ^e	ER: 4-5 ^f	ER (1 g): 0,6 µg/mL ^f ER (2g): 15,5 µg/mL ^f
↑ Alimento							
^aA niacina (ácido nicotínico) é metabolizada a nicotinamida, que por sua vez é convertida à coenzima NAD e a outros metabólitos inativos. A niacina também sofre conjugação direta à glicina e ao ácido nicotínico. ^bNão se conhece a biodisponibilidade absoluta. A niacina é bem absorvida, mas sofre metabolismo de primeira passagem. A absorção melhora quando a niacina é administrada com uma refeição pobre em gorduras. ^cRecuperação do fármaco inalterado após a administração de múltiplas doses orais. ^dCL calculado a partir da C_{ss} (6,6 ± 2,4 µg/mL) durante uma infusão EV de niacina. O CL metabólico da niacina parece ser saturável. ^eEstimada a partir da porção log-linear terminal da curva de desapareição após o término de uma infusão EV de 0,1 mg/kg/min em dois indivíduos. ^fApós uma dose única oral de							
1 g ou 2 g de preparação de liberação prolongada. O aumento da dose determina elevações notavelmente desproporcionais nas concentrações plasmáticas.							
<i>Referências:</i> Ding, R.W., <i>et al.</i> Pharmacokinetics of nicotinic acid-salicylic acid interaction. <i>Clin. Pharmacol. Ther.</i>, 1989, 46:642-647. <i>PDR58</i>, 2004, p. 1797. Piepho, R.W. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of agents proven to raise high-density lipoprotein cholesterol. <i>Am. J. Cardiol.</i>, 2000, 86(12A):35L40L.							
Nifedipino							
50 ± 13 ↑ DH, Id ↔ DR	~ 0	96 ± 1 ↓ DH, DR	7,0 ± 1,8 ↓ DH, Id ↔ DR, Tab	0,78 ± 0,22 ↑ DH, DR, Id ↔ Tab	1,8 ± 0,4 ^b ↑ DH, DR, Id ↔ Tab	LI: 0,5 ± 0,2 ^c LP: ~ 6 ^c	LI: 79 ± 44 ng/mL ^c LP: 35-49 ng/mL ^c
^aDepurado metabolicamente pela CYP3A; sofre metabolismo de primeira passagem significativo. ^bMeia-vida aparente mais longa após administração oral, devido à limitação da absorção, particularmente para formulações de liberação prolongada. ^cMédia após uma única cápsula de liberação imediata (LI) de 10 mg, administrada a homens adultos saudios, ou faixa de concentrações no estado de equilíbrio dinâmico após um comprimido de liberação prolongada (LP) de 60 mg, administrado diariamente a homens adultos saudios. Foi relatado que os níveis de 47 ± 20 ng/mL diminuem a pressão diastólica em pacientes hipertensos.							
<i>Referências:</i> Glasser, S.P., <i>et al.</i> The efficacy and safety of once-daily nifedipine: the coat-core formulation compared with the gastrointestinal therapeutic system formulation in patients with mild-to-moderate diastolic hypertension. Nifedipine Study Group. <i>Clin. Ther.</i>, 1995, 17:12-29. Renwick, A.G., <i>et al.</i> The pharmacokinetics of oral nifedipine—a population study. <i>Br. J. Clin. Pharmacol.</i>, 1988, 25:701-708. Soons, P.A., <i>et al.</i> Intraindividual variability in nifedipine pharmacokinetics and effects in healthy subjects. <i>J. Clin. Pharmacol.</i>, 1992, 32:324-331.							
Nitrofurantoína							
87 ± 13	47 ± 13	62 ± 4	9,9 ± 0,9 ↑ Urina alcalina	0,58 ± 0,12	1,0 ± 0,2 ↔ Urina alcalina	2,3 ± 1,4 ^a	428 ± 146 ng/mL ^a
^aApós uma dose oral única de 50 mg (comprimido), administrada a adultos saudios em jejum. Nenhuma alteração quando administrada com uma refeição.							
<i>Referência:</i> Hoener, B., <i>et al.</i> Nitrofurantoin disposition. <i>Clin. Pharmacol. Ther.</i>, 1981, 29:808-816.							

Nitroglicerina^a					
Oral: < 1	< 1	—	195 ± 86 ^c	3,3 ± 1,2 ^{c,d}	2,3 ± 0,6 min
SL: 38 ± 26 ^b					SL: 0,09 ± 0,03 ^e
Top: 72 ± 20					Top: 3-4 ^e
					TD: 2 ^e
^aOs metabólitos dinitrato possuem atividade fraca quando comparados com a nitroglicerina (< 10%); entretanto, devido à meia-vida prolongada (~ 40 min), podem acumular-se durante a administração de preparações de liberação contínua, produzindo concentrações plasmáticas 10 a 20 vezes maiores que as do fármaco original. ^bApós dose sublingual (SL) removida da boca depois de 8 min. O colútorio continha 31 ± 19% da dose. ^cApós infusão IV de 40-100 min. ^d$V_{\text{área}}$ registrada. ^eConcentração no estado de equilíbrio dinâmico após infusão IV de 20-54 µg/min (40-100 min) ou dose SL de 0,4 mg. Os níveis de					
Nortriptilina^a					
51 ± 5	2 ± 1	92 ± 2 ↑ HL	7,2 ± 1,8 ^b ↓ Id, Inflam ↔ Tab, DR	18 ± 4 ^c	31 ± 13 ^b ↑ Id ↔ DR
				7-10	138 (40-350) nM ^d
^aO metabólito ativo, a 10-hidroxi-nortriptilina, atinge duas vezes a concentração da nortriptilina nos metabolizadores extensos. A formação da 10-hidroxi-nortriptilina é catalisada pela CYP2D6 (polimórfica). ^bPara metabolizadores deficientes, a CL/F é mais baixa (5,3 versus 19,3 mL/min/kg), e a meia-vida mais longa (54 versus 21 h) que as dos metabolizadores extensos. ^c$V_{\text{área}}$ registrada. ^dMédia após uma dose oral de 125 mg, administrada uma vez/dia a adultos saudáveis, até o estado de equilíbrio dinâmico. Efeito antidepressivo observado com níveis de 190-570 nM. Parece ser menos eficaz com concentrações plasmáticas acima de 570 nM.					
Olanzapina^a					
~ 60 ^b	7,3	93	6,2 ± 2,9 ^c ↔ DR, DH	16,4 ± 5,1 ^c	33,1 ± 10,3 ↑ Id
				6,1 ± 1,9 ^d	12,9 ± 7,5 ng/mL ^d
^aDados obtidos de pacientes esquizofrênicos de ambos os sexos. Metabolizada primariamente pela UGT, CYP1A2 e monooxigenase contendo flavina. ^bBiodisponibilidade estimada a partir de dados de recuperação do fármaco original-metabólito. ^cResumo da CL/F e da $V_{\text{área}}/F$ para 491 indivíduos que receberam uma dose oral. A CL/F segrega de acordo com o sexo (F/M) e o tabagismo (N-Tab/Tab): M, S > F, S > M, N-Tab > F, N-Tab. ^dApós uma dose oral única de 9,5 ± 4 mg a homens saudáveis; $C_{\text{máx,ss}} \sim 20$ ng/mL após uma dose oral de 10 mg, administrada 1 vez/dia.					
Olmesartano^a					
26	35-50	99	0,31 ± 0,05	0,36 ± 0,18	13,7 ± 5,6
				1,5 (1-2,5) ^b	1,083 ± 283 ng/mL ^b
^aO olmesartano é administrado como pró-fármaco, olmesartano medoxomila. São relatados os dados farmacocinéticos para olmesartano. ^bApós olmesartano medoxomila 40 mg/dia por 10 dias.					
<i>Referências:</i> Drugs@FDA. Rótulo do Benicar aprovado em 13/07/05. Disponível em: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm. Acessado em 17 de maio de 2010. Rohatgi S, et al. Pharmacokinetics of amlodipine and olmesartan after administration of amlodipine besylate and olmesartan medoxomil in separate dosage forms and as a fixed-dose combination. <i>J Clin Pharmacol</i>, 2008, 48:1309-1322.					
(continua)					

Dados farmacocinéticos (Continuação)

^aDados obtidos de homens adultos saudáveis. Nenhuma diferença significativa entre os sexos. A oxcarbazepina (O) sofre extenso metabolismo de primeira passagem a um metabólito ativo, a 10-hidroxicarbazepina (HC). A redução pelas enzimas citosólicas é estereosseletiva (80% para o enantiômero S, 20% para o enantiômero R), porém ambos exibem atividade farmacológica semelhante. ^bCL/F registrada para a O. A HC é eliminada por glicuronidação. ^cASC para a HC aumentada, comprometimento renal moderado a grave. ^dASC diminuída para a HC. crianças < 6 anos de idade. ^eApós uma dose oral de 300 mg de oxcarbazepina, administrada duas vezes/dia, durante 12 dias.

^aDados obtidos de homens adultos saudáveis. Nenhuma diferença significativa entre os sexos. O oxcarbazepina (O) sofre extenso metabolismo de primeira passagem a um metabólito ativo, a 10-hidroxicarbazepina (HC). A redução pelas enzimas citosólicas é estereosseletiva (80% para o enantiômero *S*, 20% para o enantiômero *R*), porém ambos exibem atividade farmacológica semelhante. ^b*C₁₂/F* registrada para a O. A HC é eliminada por glicuronidação. ^cASC para a HC aumentada, comprometimento renal moderado a grave. ^dASC diminuída para a HC. crianças < 6 anos de idade. ^eApós uma dose oral de 300 mg de oxcarbazepina, administrada duas vezes/dia, durante 12 dias.

Oxibutinina^a					
1,6-10,9	< 1	—	8,1 ± 2,3 ^b	1,3 ± 0,4 ^b IV: 1,9 ± 0,35 ^{b,c} LI: 5,0 ± 4,2 ^d LP: 5,2 ± 3,7 ^d	LI: 12,4 ± 4,1 ng/mL ^d LP: 4,2 ± 1,6 ng/mL ^d
^aDados obtidos de indivíduos saudáveis do sexo feminino. Não há diferenças significativas entre os sexos. Mistura racêmica; a atividade anticolinérgica reside predominantemente no enantiômero R; não exibe estereosseletividade para a atividade antiespasmódica. A oxibutinina sofre extenso metabolismo de primeira passagem a N-desetiloxibutinina (DEO), um metabólito com atividade anticolinérgica. Metabolizada primariamente pelas CYP3As intestinal e hepática. São descritos os parâmetros cinéticos de oxibutinina racêmica. ^bDados descritos para uma dose IV de 1 mg, assumindo um peso corporal de 70 kg. Um volume maior (2,8 L/kg) e uma meia-vida mais longa (5,3 h) são descritos para a dose IV de 5 mg. ^cExibe uma meia-vida aparente mais longa após a administração oral, devido à cinética com taxa limitada pela absorção: Meia-vida de liberação imediata (LI) = 9 ± 2 h; Meia-vida de liberação prolongada (LP) = 14 ± 3 h.					
Oxicodona^a					
LC: 60-87 ^b	— ^c	45	12,4 (9,2-15,4)	2,0 (1,1-2,9)	LC: 3,2 ± 2,2 ^e LI: 15,5 ± 4,5 ng/mL ^e LP: 15,5 ± 4,5 ng/mL ^e
LI: 42 ± 7 ^b					
^aA oxicodona é metabolizada principalmente pela CYP3A4/5, com uma pequena contribuição da CYP2D6. A oximorfona é um metabólito ativo produzido por O-desalquilação mediada pela CYP2D6. As concentrações circulantes de oximorfona são muito baixas para contribuir significativamente para os efeitos opioides da oxicodona. São descritos dados de indivíduos saudáveis de ambos os sexos. ^bValores descritos para a oxicodona de liberação controlada (LC) e para comprimidos de liberação imediata (LI). ^cAté 19% excretados inalterados após uma dose oral. ^dA meia-vida aparente para a formulação oral de LC é de ~ 5 h; reflete mais provavelmente a cinética de eliminação terminal limitada pela absorção. ^eApós 10 mg de LC dados 2 vezes/dia até o estado de equilíbrio ou após um comprimido de liberação imediata (LI) de 5 mg dado a cada 6 h até o estado de equilíbrio.					
Paclitaxel^a					
Baixa	5 ± 2	88-98 ^b	5,5 ± 3,5 ↔ C _{ri}	2,01 ± 1,2 ↔ C _{ri} 31 ± 1 ^c	— 0,85 ± 0,21 μM ^d
^aMetabolizado por CYP2C8 e CYP3A e substrato da P-glicoproteína. ^bA ligação do fármaco a dispositivos de filtração de diálise pode levar a uma superestimativa da fração de ligação às proteínas (88% sugeridos). ^cMeia-vida de acúmulo médio; foram registradas meias-vidas terminais mais longas de até 50 h. ^dConcentração no estado de equilíbrio dinâmico durante uma infusão IV de 250 mg/m², administrada durante 24 h a pacientes adultos com câncer.					
<i>Referências:</i> Gupta, S.K., <i>et al.</i> Pharmacokinetics of an oral once-a-day controlled-release oxybutynin formulation compared with immediate-release oxybutynin. <i>J. Clin. Pharmacol.</i>, 1999, 39:289-296. <i>PDR54</i>, 2000, p. 507.					(continua)
<i>Referências:</i> Benziger, D.P., <i>et al.</i> Differential effects of food on the bioavailability of controlled-release oxycodone tablets and immediate-release oxycodone solution. <i>J. Pharm. Sci.</i>, 1996, 85:407-410. <i>PDR58</i>, 2004, pp. 2854-2855. Takala, A., <i>et al.</i> Pharmacokinetic comparison of intravenous and intranasal administration of oxycodone. <i>Acta Anaesthesiol. Scand.</i>, 1997, 41:309-312.					
<i>Referência:</i> Sonnichsen, D.S., <i>et al.</i> Clinical pharmacokinetics of paclitaxel. <i>Clin. Pharmacokinet.</i>, 1994, 27:256-269.					

Dados farmacocinéticos (Continuação)

BIODISPONIBILIDADE (ORAL) (%)	EXCREÇÃO URINÁRIA(%)	LIGAÇÃO PLASMÁTICA (%)	DEPURAÇÃO (mL/min/kg)	VOL. DE DIST. (L/kg)	MEIA-VIDA (horas)	TEMPO PARA CONC. MÁX. (horas)	CONCENTRAÇÕES MÁXIMAS
Paliperidona ^a							
28 (LP oral) ^{b,c}	59 (51-67) (LP oral)	74 ↓ DH	3,70 ± 1,04 ^d ↑ DH ^e	9,1 ^d (LP oral)	28,4 ± 5,1 ^d (LP oral) 25-49 dias (PP IM)	22 (2,0-24) ^d (LP oral) 13 dias (PP IM)	10,7 ± 3,3 ng/mL ^d (LP oral)
^aA paliperidona, em outros aspectos conhecida como o metabólito ativo 9-hidroxi da risperidona, é comercializado como comprimido de liberação prolongada oral (LP), ou na forma de seu éster palmitato insolúvel em água, como injeção IM de longa ação administrada uma vez/mês. Paliperidona é um racemato; seus enantiômeros têm perfis farmacológicos semelhantes. Os (+) e (-) enantiômeros de paliperidona interconvertem, alcançando uma razão de AUC (+) para (-) de ~1,6 no estado de equilíbrio dinâmico. ^bRefeição com alto teor de gordura/caloria aumenta C_{max} e AUC em 60% e 54%, respectivamente. ^cNenhum dado sobre biodisponibilidade absoluta de palmitato de paliperidona IM (PP IM). O esquema de iniciação (234 mg/156 mg no músculo deltoide no dia 1/dia 8) produz concentrações de paliperidona que são compatíveis com a faixa observada com 5-12 mg de paliperidona							
Pantoprazol ^a							
77 (67-89)	— ^b	98	2,8 ± 0,9 ↓ DH ↔ DR	0,17 ± 0,04	1,1 ± 0,4 ↑ DH ↔ Id	2,6 ± 0,9	2,5 ± 0,7 µg/mL ^c
^aO pantoprazol é depurado primariamente por metabolismo dependente de CYP2C19 (polimórfico). Metabolizadores deficientes (MD) apresentam diferenças profundas em CL (menor) e meia-vida (maior), em comparação com metabolizadores extensos (ME). O pantoprazol está disponível como mistura racêmica de isômeros (+) e (-). Em CYP2C19, nenhuma diferença significativa na farmacocinética de pantoprazol (+) e (-) foi significativamente maior do que o pantoprazol (+). ^bNenhum fármaco recuperado sem alterações na urina. ^cApós uma única dose oral de 40 mg.							
Paracetamol ^a							
88 ± 15 ↔ Cri	3 ± 1 ↔ Neo, Cri	< 20	5,0 ± 1,4 ^b ↓ Hep ^c ↔ Id, Cri ↑ Obes, HipoT, Gra	0,95 ± 0,12 ^b ↔ Id, Hep ^c HipoT, HiperT, Cri	2,0 ± 0,4 ↔ DR, Obes, Cri ↑ Neo, Hep ^c ↓ HiperT, Gra	0,33-1,4 ^d	20 µg/mL ^e
^aOs valores indicados servem para doses inferiores a 2 g; o fármaco possui uma concentração cinética dependente acima desta dose. ^bPressupondo um peso corporal de 70 kg; faixa registrada, 65-72 kg. ^cLesão hepática induzida por paracetamol ou hepatite viral aguda. ^dA taxa de absorção, mas não a sua extensão, depende do esvaziamento gástrico; por conseguinte, diminui após a ingestão de alimento, bem como na presença de alguns estados morbosos e no cotratamento com fármacos que causam gastroparesia.							

Paroxetina						
Dependente da dose ^a	< 2	95	8,6 ± 3,2 ^{a,b} ↓ DH, Id	17 ± 10 ^c	17 ± 3 ^d ↑ DH, Id	5,2 ± 0,5 ^e ME: ~ 130 nM ^e MD: ~ 220 nM ^e
^a Metabolizada pela CYP2D6 (polimórfica); sofre autoinibição, dependente do tempo e da dose, da depuração metabólica nos metabolizadores extensos (ME). ^b CL/F registrada para múltiplas doses nos ME. Os dados com dose única são significativamente mais elevados. Nos metabolizadores deficientes (MD) pela CYP2D6, CL/F = 5,0 ± 2,1 mL/min/kg para múltiplas doses. ^c V _{med} /F registrada. ^d Dados registrados para múltiplas doses em metabolizadores extensos. Nos metabolizadores deficientes, meia-vida = 41 ± 8 h. ^e C _{med} média estimada após uma dose oral de 30 mg, administrada 1 vez/dia, durante 14 dias, a adultos						
divididos fenotipicamente em metabolizadores extensos (ME) e metabolizadores deficientes (MD) pela CYP2D6. Observa-se um acúmulo desproporcional significativo do fármaco no sangue quando se substitui a dose única por múltiplas doses, devido à autoinativação da CYP2D6.						
<i>Referências:</i> PDR54, 2000, p. 3208. Sindrup, S.H., <i>et al.</i> The relationship between paroxetine and the sparteine oxidation polymorphism. <i>Clin. Pharmacol. Ther.</i> , 1992, 51:278-287.						
Pioglitazona^a						
—	Insignificante	> 99	1,2-1,7 ^b	0,63 ± 0,41 ^b	11 ± 6 ^c	P: 1,6 ± 0,2 µg/mL ^d M-III: 0,4 ± 0,2 µg/mL ^d M-IV: 1,4 ± 0,5 µg/mL ^d
^a Dados de indivíduos saudáveis de ambos os sexos e de pacientes com diabetes do tipo 2. A pioglitazona (P) é extensamente metabolizada por CYP2C8, CYP3A4 e outras isozimas CYP. Dois principais metabólitos (M-III e M-IV) acumulam-se no sangue e contribuem para o efeito farmacológico. ^b São descritos o CL/F e o V _{med} /F. O CL/F é mais baixo em mulheres do que em homens. ^c No estado de equilíbrio, as						
<i>meias-vidas</i> do M-III e do M-IV são de 29 e de 27 h, respectivamente. ^d Após uma dose oral de 45 mg, dada uma vez/dia, durante 10 dias.						
<i>Referências:</i> Budde, K., <i>et al.</i> The pharmacokinetics of pioglitazone in patients with impaired renal function. <i>Br. J. Clin. Pharmacol.</i> , 2003, 55:368-374. PDR58, 2004, p. 3186.						
Pirazinamida^a						
— ^b	4-14 ^c	10	1,1 (0,2-2,3) ^d ↑ Crt	0,57 (0,13-1,04) ^d	6 (2-23) ↓ Crt	35 (19-103) µg/mL ^e
^a A pirazinamida é hidrolisada no fígado a um metabólito ativo, o ácido 2-pirazinóico. As concentrações de pico descritas para o ácido 2-pirazinóico variam de 0,1-1 vez a do fármaco original. Os dados descritos para a pirazinamida referem-se a adultos de ambos os sexos com tuberculose. ^b Não se conhece a biodisponibilidade absoluta, mas deve ser bem absorvida, com base na recuperação do fármaco original e de seus metabólitos (70%). ^c Recuperação inalterada após uma dose oral; a recuperação do ácido pirazinóico é de 37 ± 5%. ^d São descritos o CL/F e o V _{med} /F. ^e Após um dose oral diária de 15-53 mg/kg até o estado de equilíbrio.						
<i>Referências:</i> Bareggi, S.R., <i>et al.</i> Clinical pharmacokinetics and metabolism of pyrazinamide in healthy volunteers. <i>Arzneimittelforschung</i> , 1987, 37:849-854. Lacroix, C., <i>et al.</i> Pharmacokinetics of pyrazinamide and its metabo lites in healthy subjects. <i>Eur. J. Clin. Pharmacol.</i> , 1989, 36:395-400. PDR58, 2004, p. 766. Zhu, M., <i>et al.</i> Population pharmacokinetic modeling of pyrazinamide in children and adults with tuberculosis. <i>Pharmacotherapy</i> , 2002, 22:686-695.						
(continua)						

Quadro AII-1							
Dados farmacocinéticos (Continuação)							
BIODISPONIBILIDADE (ORAL) (%)	EXCREÇÃO URINÁRIA(%)	LIGAÇÃO PLASMÁTICA (%)	DEPURAÇÃO (mL/min/kg)	VOL. DE DIST. (L/kg)	MEIA-VIDA (horas)	TEMPO PARA CONC. MÁX. (horas)	CONCENTRAÇÕES MÁXIMAS
Posaconazol ^a							
—	—	98 ↔ DR	11,7 ± 6,4 ^b ↔ DR	11,9 ^b	21,6 ± 8,4 ↔ DR	4 (3-12)	324 ± 161 ng/mL ^c ↔ DR
^a Cerca de 66% de uma dose oral de posaconazol é excretada sem alterações nas fezes. Não se sabe se isso representa excreção biliar significativa ou fármaco não absorvido. ^b CL/F e V _d /F relatados. ^c Após uma única dose de 400 mg de uma suspensão oral.				Referências: Courtney R, et al. Posaconazol pharmacokinetics, safety, and tolerability in subjects with varying degrees of chronic renal disease. <i>J Clin Pharmacol</i> , 2005 , 45:185-192. Dodds Ashley Es, et al. Pharmacokinetics of posaconazole administered orally or by nasogastric tube in healthy volunteers. <i>Antimicrob Agents Chemother</i> , 2009 , 53:2960-2964.			
Pramipexol ^a							
> 90 ^b	~ 90	15	8,2 ± 1,4 ^b ↓ Id, DR ^c , DP ^d	7,3 ± 1,7 ^b	11,6 ± 2,57 ↑ Id, DR	1-2	M: 1,6 ± 0,23 ng/mL ^e F: 2,1 ± 0,25 ng/mL ^e
^a Dados obtidos de adultos sadios de ambos os sexos. Nenhuma diferença significativa entre os sexos. ^b Biodisponibilidade estimada a partir da recuperação urinária do fármaco em sua forma inalterada. CL/F e V _d /F registrados. ^c CL/F reduzida, comprometimento renal moderado a grave. ^d Doença de Parkinson (DP); CL/F reduzida com o declínio da função renal. ^e Após uma dose oral de 0,5 mg administrada 3 vezes/dia, durante 4 dias, a adultos do sexo masculino (M) e feminino (F).				Referências: Lam, Y.W. Clinical pharmacology of dopamine agonists. <i>Pharmacotherapy</i> , 2000 , 20:17S-25S. <i>PDR54</i> , 2000 , p. 2468. Wright, C.E., et al. Steady-state pharmacokinetic properties of pramipexole in healthy volunteers. <i>J. Clin. Pharmacol.</i> , 1997 , 37:520-525.			
Pranlintida ^a							
30-40% ^b	—	~ 60 ^c	Baixa: 14,9 ± 3,9 ^d Alta: 14,5 ± 4,0 ^d ↔ DR ^e	0,43 0,71	IV: 0,4-0,75 SC: 0,5-0,83	0,32-0,35 ^f	Baixa: 21 ± 3 pmol/L ^f Alta: 77 ± 22 pmol/L ^f
^a A pranlintida é um análogo peptídico sintético de amilina para o tratamento tanto de diabetes do tipo 1 como do tipo 2. É metabolizado nos rins em pelo menos um metabólito ativo primário: Des-lis(1) pranlintida (2-37 pranlintida) com uma meia-vida semelhante à do fármaco precursor. ^b Administração SC com maior variabilidade na resposta quando a injeção é no braço em comparação com injeção no abdome ou na coxa. ^c Não extensamente ligada a células sanguíneas ou albumina. ^d Baseado em infusão IV de uma dose baixa de 30 µg para diabetes tipo 1 e uma dose alta de 100 µg para diabetes tipo 2. ^e Estudo em pacientes com comprometimento renal moderado a grave. Sem dados em DR terminal. ^f Após uma dose SC baixa de 30 µg e uma dose SC alta de 100 µg.				Referências: Colburn WA, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of AC137 (25, 28, 29 triproamilina, humana) after intravenous bolus and infusion doses in patients with insulin-dependent diabetes. <i>J Clin Pharmacol</i> , 1996 , 36:13-24. Drugs@FDA. Rótulo do Symlin aprovado em 25/9/07. Disponível em http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdeer/Scripts/cdeer/DrugsatFDA/ . Acessado em 1 de agosto de 2009. Kolterman OG, et al. Effect of 14 days' subcutaneous administration of the human amylin analogue, pramlintide (AC137), on an intravenous insulin challenge and response to a standar liquid meal in patients with IDDM. <i>Diabetologia</i> , 1996 , 39:492-499.			

Pravastatina						
18 ± 8	47 ± 7	43-48	13,5 ± 2,4 ↓ DH ↔ Id, DR ^a	0,46 ± 0,04	0,8 ± 0,2 ^c ↔ Id, DR ^a	1-1,4 ^c 28-38 ng/mL ^c
^a Embora a depuração renal diminua com a redução da função renal, não foram observadas alterações significativas na CL/F ou na meia-vida após a administração de uma dose oral em consequência da biodisponibilidade baixa e altamente variável. ^b Uma meia-vida = 1,8 ± 0,8 hora mais longa registrada para dose oral; provavelmente, taxa limitada pela absorção, visto que, após dose IV, meia-vida = 0,8 ± 0,2 hora. ^c Faixa de valores médios de diferentes estudos após uma dose oral única de 20 mg.						
Praziquantel^a						
— ^b	Insignificante	80-85	5 mg/kg: 467 ^c 40-60 mg/kg: 57-222 ^c ↓ DH ^d	50 mg/kg: 9,55 ± 2,86	5 mg/kg: 0,8-1,5 ^c 40-60 mg/kg: 1,7-3,0 ^c ↑ DH	1,5-1,8 ^e 0,8-6,3 µg/mL ^e
^a Dados obtidos de pacientes de ambos os sexos com esquistossomose. ^b A biodisponibilidade não é conhecida. O praziquantel é bem absorvido (80%), porém sofre metabolismo de primeira passagem (hidroxilação) significativo, cuja extensão parece depender da dose. ^c CL/F e V _s /F registradas. CL/F e meia-vida dependem da dose. ^d CL/F reduzida, comprometimento hepático moderado a grave. ^e Faixa de valores médios registrada para diferentes estudos após uma dose oral única de 40-60 mg/kg.						
Prednisolona						
82 ± 13	26 ± 9 ^a	90-95 (< 200 ng/mL) ^b ~ 70 (> 1 µg/mL) ↓ Alb, SN, Id, HiperT, Cir ↔ Hep	↔ Hep, Cush, Tab, IRC, SN, ^d HiperT ^d ↓ Id, ^d DH ^d	0,42 ± 0,11 ^d	2,2 ± 0,5 ↔ Hep, Cush, Tab, DR, IRC, SN ^d ↓ HiperT, ^d Id, Obes ^d ↓ HiperT ^d ↑ Id ^d	1,5 ± 0,5 ^f 458 ± 150 ng/mL ^f
^a A prednisolona e a prednisona são interconvertíveis; ocorre excreção adicional de 3% ± 2% na forma de prednisona. ^b O grau de ligação às proteínas plasmáticas depende da concentração encontrada ao longo da faixa. ^c A depuração total aumenta com a saturação da ligação às proteínas. A depuração do fármaco não ligado aumenta ligeiramente, porém de modo significativo, com o aumento da dose. ^d Alterações são para o fármaco não ligado. ^e V _s /F aumenta com a dose, devido à ligação saturável às proteínas. ^f Após uma dose oral de 30 mg, administrada 2 vezes/dia, durante 3 dias, a homens adultos saudáveis. A relação prednisolona/prednisona é dependente da dose e pode variar de 3-26 em uma faixa de concentração de prednisolona de 50-800 ng/mL.						
Referências: Frey, B.M., et al. Clinical pharmacokinetics of prednisone and prednisolone. <i>Clin. Pharmacokinet.</i> , 1990, 19:126-146. Rohatagi, S., et al. Pharmacokinetics of methylprednisolone and prednisolone after single and multiple oral administration. <i>J. Clin. Pharmacol.</i> , 1997, 37:916-925.						(continua)

Dados farmacocinéticos (Continuação)

BIODISPONIBILIDADE (ORAL) (%)	EXCREÇÃO URINÁRIA(%)	LIGAÇÃO PLASMÁTICA (%)	DEPURAÇÃO (mL/min/kg)	VOL. DE DIST. (L/kg)	MEIA-VIDA (horas)	TEMPO PARA CONC. MÁX. (horas)	CONCENTRAÇÕES MÁXIMAS
Prednisona							
80 ± 11 ^a	3 ± 2 ^b	75 ± 2 ^c	3,6 ± 0,8 ^d	0,97 ± 0,11 ^d	3,6 ± 0,4 ^d	P: 2,1-3,1 ^e	P: 62-81 ng/mL ^e
↔ Hep, Cush, DR, Crohn, Cel, Tab, Id	↔ HiperT		↔ Hep	↔ Hep	↔ Tab, Hep	PL: 1,2-2,6 ^e	PL: 198-239 ng/mL ^e
^a Medida relativa à dose IV equivalente de prednisolona (PL). ^b Ocorre excreção adicional de 15% ± 5% na forma de PL. ^c Em contraste com a PL, não há dependência da concentração. ^d Os valores cinéticos para prednisona são frequentemente registrados em termos dos valores para prednisolona, seu metabólito ativo. Entretanto, os valores citados são para a prednisona (P). ^e Faixa de dados médios para a P e PL após uma dose oral única de 10 mg administrada a adultos saudios na forma de formulações comerciais diferentes.							
Pregabalina ^a							
≥ 90 ^b	90-99	0	0,96-1,2 ^c ↓ DR ^d	0,5	5-6,5	1 ^b	8,5 µg/mL ^e
após 4 h de hemodiálise. ^e Concentração em estado de equilíbrio dinâmico em indivíduos saudáveis que recebem 200 mg de pregabalina a cada 8 h.							
<i>Referências:</i> Bialer M, <i>et al.</i> Progress report on new antiepileptic drugs: A summary of the fifth Eilat conference (EILAT V). <i>Epilepsy Res</i> , 2001 , 43:11-58. Brodie MJ, <i>et al.</i> Pregabalin drug interaction studies: Lack of effect on the pharmacokinetics of carbamazepine, phenytoin, lamotrigine, and valproate in patients with partial epilepsy. <i>Epilepsia</i> , 2005 , 46:1407-1413. Physicians' Desk Reference, 63th ed Montvale, NJ, Physicians' Desk Reference Inc. 2008 , pp. 2527-2534.							
Procainamida ^a							
83 ± 16	67 ± 8 ↓ ICC, DPOC, Cor P, DH	16 ± 5	CL = 2,7CL _{cr} + 1,7 + 3,2 (rápida) ^b ou + 1,1 (lenta) ^b ↑ Cri ↓ IM ↔ ICC, Taq, Neo	1,9 ± 0,3 ↓ Obes ↔ DR, Cri, Taq, ICC	3,0 ± 0,6 ↑ DR, ^c InM ↓ Cri, Neo ↔ Obes, Taq, ICC	M: 3,6 ^d F: 3,8 ^d	M: 2,2 µg/mL ^d F: 2,9 µg/mL ^d
^a Metabólito ativo, N-acetilprocainamida (NAPA); CL = 3,1 ± 0,4 mL/min/kg, V = 1,4 ± 0,2 L/kg e meia-vida = 6,0 ± 0,2 h. ^b CL calculada utilizando unidades de mL/min/kg para CL _{cr} . A depuração depende do fenótipo de acetilação NAT2. Utilizar o valor médio de 2,2 se o fenótipo for desconhecido. ^c Meia-vida para a procainamida e NAPA aumentada em pacientes com DR. ^d Valores médios mais baixos após uma dose oral de 1.000 mg, administrada 2 vezes/dia, até o estado de equilíbrio dinâmico em adultos do sexo masculino (M) e feminino (F). As concentrações máximas médias de NAPA foram de 2,0 e 2,2 µg/mL para homens e mulheres, respectivamente; T _{max} = 4,1 e 4,2 h, respectivamente.							
<i>Referências:</i> Benet, L.Z., <i>et al.</i> Die renale Elimination von Procainamide: Pharmacokinetik bei Niereninsuffizienz. In, Braun J, <i>et al.</i> , eds. <i>Die Behandlung von Herzrhythmusstörungen bei Nierenkranken</i> . (Braun, J., Pilgrim, R., Gessler, U., and Seybold, D., eds.) Karger, Basel, 1984 , pp. 96-111. Koup, J.R., <i>et al.</i> Effect of age, gender, and race on steady state procainamide pharmacokinetics after administration of procainbid sustained-release tablets. <i>Ther. Drug. Monit.</i> , 1998 , 20:73-77.							

Prometazina^a					
VO: 27,9 ± 19,8 ^b	0,64 ± 0,49	93	15,7 ± 5,7	13,4 ± 3,6 ^d	12,2 ± 2,2
VO: 21,8 ± 14,0 ng/mL ^e				VO: 2,8 ± 1,4 ^e	
Retal: 21,7-23,4 ^c				Retal: 8,2 ± 3,4	
VO: 11,3 ± 8,5 ng/mL ^aA prometazina passa por anel-hidroxilação mediada por CYP2D6, N-demetilação por CYP2B6 e S-oxidação em um sulfoxido. A prometazina é bem absorvida após administração oral (> 80%), mas está sujeita a metabolismo de primeira passagem, o que explica sua baixa disponibilidade sistêmica. ^bBiodisponibilidade oral em dose de 75 mg se comparada com bolo IV. ^cBiodisponibilidade dos supositórios retais comercializados a uma dose de 50 mg se comparada com uma dose IM. ^dVolume de estado de equilíbrio dinâmico. ^eDados para uma dose oral de 50 mg de prometazina em solução. ^fApós uma dose de 50 mg de supositório retal de prometazina. Referências: Drugs@FDA. Rótulo de AcipHex aprovado em 30/6/08. Disponível em: http://www.accessdata.fda.gov/Scripts/cder/DrugsatFDA/. Acessado em 2 de agosto de 2009. Koytchev R, et al.					
Propofol^a					
— ^b	—	98,3-98,8 ^c	27 ± 5 ↑ Cr ^d ↓ Id ^e ↔ DH	1,7 ± 0,7 ^f ↑ Cr ^d ↓ Id ^e	3,5 ± 1,2 ^e
					ED: 3,5 ± 0,06 μg/mL ^g
					E: 1,1 ± 0,4 μg/mL ^g
^aDados obtidos de pacientes submetidos a cirurgia eletiva e de voluntários sadios. O propofol é extensamente metabolizado pela UGT; administração IV. ^bSomente para administração IV. ^cCL e volume central aumentados em Concentração-dependente; 98,8% com 0,5 μg/mL e 98,3 com 32 μg/mL. ^dCL e volume central aumentados em crianças de 1 a 3 anos de idade. ^eCL e volume central diminuídos nos pacientes idosos. ^fO V_{area} é muito maior do que o V_{ss}. Foi relatada uma meia-vida terminal muito mais longa após infusão IV prolongada. ^gConcentração produzindo anestesia após infusão até o estado de equilíbrio dinâmico (ED) e na emergência (E) de anestesia. Referências: Mazoit, J.X., et al. Binding of propofol to blood components: implications for pharmacokinetics and for pharmacodynamics. <i>Br. J. Clin. Pharmacol.</i>, 1999, 47:35-42. Murat, I., et al. Pharmacokinetics of propofol after a single dose in children aged 1-3 years with minor burns. Comparison of three data analysis approaches. <i>Anesthesiology</i>, 1996, 84:526-532. Servin, F., Cockshott, I.D., Farinotti, R., Haberer, J.P., Winckler, C., and Desmonts, J.M. Pharmacokinetics of propofol infusions in patients with cirrhosis. <i>Br. J. Anaesth.</i>, 1990, 65:177-183.					
Propranolol^a					
26 ± 10 ↑ Cir	< 0,5	87 ± 6 ^b ↑ Inflam, Crohn, Gra, bes ↔ DR, Fem, Id ↓ DH	16 ± 5 ^{c,d} ↑ Tab, HiperT ↓ Hep, DH, Obes, Fem ↔ Id, DR	4,3 ± 0,6 ^e ↑ Hep, HiperT, DH ↓ Crohn ↔ Id, DR, Obes, Fem, Gra	3,9 ± 0,4 ^c ↓ Hep, DH, Obes, Fem ↔ Id, DR, Tab, Gra
				P: 1,5 ^e HP: 1,0 ^e	P: 49 ± 8 ng/mL ^e HP: 37 ± 9 ng/mL ^e
^aMistura racêmica. Para o enantiômero S(-) (100 vezes mais ativo) em comparação com o enantiômero R(+), a CL é 19% mais baixa e o V_{area} 15% mais baixo, devido ao maior grau de ligação às proteínas (18% menos da fração livre); portanto, não há nenhuma diferença na meia-vida. Metabolito ativo, 4-hidroxipranolol (HP). ^bO fármaco liga-se primariamente à α_1-glicoproteína ácida, que está elevada em diversas condições inflamatórias. ^cBaseada em determinações sanguíneas; relação entre concentração sanguínea e plasmática = 0,89 ± 0,03. ^dA CYP2D6 catalisa a formação de HP; a CYP1A2 é responsável pela maior parte do metabolito N-desisopropil; a UGT catalisa a principal via de conjugação de eliminação. ^eApós uma dose oral única de 80 mg administrada a adultos sadios. O fator de acúmulo plasmático foi de 3,6 vezes após uma dose de 80 mg ser administrada quatro vezes/dia até o estado de equilíbrio dinâmico. Uma concentração de 20 ng/mL produziu uma redução de 50% na aceleração cardíaca induzida por exercício. Os efeitos antianginosos manifestam-se com 15-90 ng/mL. Pode ser necessária uma concentração de até 1.000 ng/mL para o controle das arritmias ventriculares. Referências: Colangelo, P.M., et al. Age and propranolol stereoselective disposition in humans. <i>Clin. Pharmacol. Ther.</i>, 1992, 51:489-494. Walle, T., et al. 4-Hydroxypropranolol and its glucuronide after single and long-term doses of propranolol. <i>Clin. Pharmacol. Ther.</i>, 1980, 27:22-31.					

(continua)

Quadro AII-1							
Dados farmacocinéticos (Continuação)							
BIODISPONIBILIDADE (ORAL) (%)	EXCREÇÃO URINÁRIA(%)	LIGAÇÃO PLASMÁTICA (%)	DEPURAÇÃO (mL/min/kg)	VOL. DE DIST. (L/kg)	MEIA-VIDA (horas)	TEMPO PARA CONC. MÁX. (horas)	CONCENTRAÇÕES MÁXIMAS
Pseudoefedrina ^a							
~ 100	43-96 ^b	—	7,33 ^{b,c}	2,64-3,51 ^c	4,3-8 ^{b,c}	LI: 1,4-2 ^d LC: 3,8-6,1 ^d	LI: 177-360 ng/mL ^d LC: 265-314 ng/mL ^d
^a Dados obtidos de adultos sadios de ambos os sexos. ^b Com pH urinário elevado (> 7,0), a pseudoefedrina é extensamente reabsorvida; a meia-vida aumenta e a CL diminui. ^c CL/F, V/F e meia-vida registradas para a dose oral. ^d Faixa de valores médios de diferentes estudos após um único comprimido de 60 mg ou xarope (LI), ou cápsula de 120 mg de liberação controlada (LC).				Referência: Kanfer, I., et al. Pharmacokinetics of oral decongestants. <i>Pharmacotherapy</i> , 1993, 13:116S-128S.			
Quetiapina ^a							
9	< 1%	83	19	10 ± 4	6	1-1,8	278 ng/mL ^b
↑ Alimento			↓ Id ↔ DR ↓ DH				
^a Nenhuma diferença significativa entre os sexos. Metabolizada extensamente por meio de múltiplas vias, incluindo sulfoxidação, N e O-desalquilação catalisada pela CYP3A4. Dois metabólitos ativos de menor importância. ^b Após uma dose oral de 250 mg/dia durante 23 dias em pacientes com esquizofrenia.				Referências: Goren, J.L., et al. Quetiapine, na atypical antipsychotic. <i>Pharmacotherapy</i> , 1998, 18:1183-1194. <i>PDR54</i> , 2000, p. 563.			
Quinapril ^a							
QT (Q): 52 ± 15 ^b	Q (Q): 3,1 ± 1,2 ^c QT (QT): 96 ^d	Q/QT: 97	QT (QT): 0,98 ± 0,22 ^d ↓ DR	QT (QT): 0,19 ± 0,04 ^d	Q (Q): 0,8-0,9 ^e QT (QT): 2,1-2,9 ^d ↑ DR	Q (Q): 1,4 ± 0,8 ^e QT (Q): 2,3 ± 0,9 ^e	Q (Q): 207 ± 89 ng/mL ^e QT (Q): 923 ± 277 ng/mL ^e
^a Hidrolisado ao seu metabólito ativo, quinaprilato. São apresentados os dados farmacocinéticos para o quinapril (Q) e quinaprilato (QT) após a administração de Q oral e QT IV. ^b Biodisponibilidade absoluta com base nas concentrações plasmáticas de QT. ^c Dados para Q após uma dose oral de 2,5-80 mg de Q. ^d Dados para QT após um dose IV de 2,5 mg de QT. A meia-vida de QT após uma dose de Q é similar. ^e Após uma única dose oral de 40 mg de Q. Não há acúmulo de QT após múltiplas doses.				Referências: Breslin, E., et al. A pharmacodynamic and pharmacokinetic comparison of intravenous quinaprilat and oral quinapril. <i>J. Clin. Pharmacol.</i> , 1996, 36:414-421. Olson, S.C., et al. The clinical pharmacokinetics of quinapril. <i>Angiology</i> , 1989, 40:351-359. <i>PDR58</i> , 2004, p. 2516.			

Quinidina ^a			Quinina ^a			Rabeprazol ^a		
Sulfato: 80 ± 15 Gliconato: 71 ± 17	18 ± 5 ↔ ICC	87 ± 3 ↓ Cir, Hep, Neo, Gra ↔ DR, IRC, HL, Id	4,7 ± 1,8 ^b ↓ ICC, Id ↔ DH, Tab	2,7 ± 1,2 ↓ ICC ↑ DH ↔ Id	6,2 ± 1,8 ↑ Id, Cir ↔ ICC, DR	LI: 1-3 ^c LP: 6,3 ± 3,2 ^c LP: 0,53 ± 0,22 μg/mL ^c	IV: 2,9 ± 1,0 μg/mL ^c LI: ~ 1,3 μg/mL ^c	
^a Metabólito ativo, 3-hidroxiquinidina (meia-vida = 12 ± 3 h; porcentagem da fração ligada no plasma = 60 ± 10%). ^b Depuração metabólica primariamente pela CYP3A. ^c Após uma dose IV de 400 mg (infusão de 22 min) de gliconato de quinidina, ou dose oral única de 400 mg de sulfato de quinidina de liberação imediata (LI), ou dose de 300 mg de sulfato de quinidina de liberação prolongada (LP), a adultos sadios. Os métodos de ensaios específicos para quinidina mostram uma redução > 75% na frequência das contrações ventriculares prematuras com níveis de 0,7-5,9 μg/mL, porém o metabólito ativo não foi determinado; níveis terapêuticos de 2-7 μg/mL registrados para ensaios inespecíficos.			^a Dados obtidos de adultos normais (A-N) e faixa de dados médios de diferentes estudos de adultos (A-M) ou de crianças (C-M) com malária. ^b Correlaciona-se com os níveis séricos de α ₁ -glicoproteína ácida. A ligação está aumentada na malária grave. ^c Dados de pacientes com malária. ^d Após uma dose única de 10 mg/kg administrada na forma de infusão IV de 0,5-4 h ou por via oral (VO) a crianças ou adultos com malária. Um nível > 0,2 μg/mL do fármaco não ligado é estabelecido como alvo para tratamento da					
76 ± 11	A-N: 12-20 A-M: 33 ± 18	A-N: ~ 85-90 ^b A-M: 93-95 ^b ↓ Neo ↔ Gra	A-N: 1,9 ± 0,5 A-M: 0,9-1,4 C-M: 0,4-1,4 ↔ Gra, ^c DR ^c ↑ Tab ↓ Id	A-N: 1,8 ± 0,4 A-M: 1,0-1,7 C-M: 1,2-1,7 ↓ Gra ^c ↔ DR ^c	A-N: 11 ± 2 A-M: 11-18 C-M: 12-16 ↓ Gra, ^c Tab ↔ DR ^c ↑ Hep, Id	VO: 3,5-8,4 ^d Adultos IV: 11 ± 2 μg/mL ^d VO: 7,3-9,4 μg/mL ^d Crianças IV: 8,7-9,4 μg/mL ^d VO: 7,3 ± 1,1 μg/mL ^d		
^a Dados obtidos de adultos normais (A-N) e faixa de dados médios de diferentes estudos de adultos (A-M) ou de crianças (C-M) com malária. ^b Correlaciona-se com os níveis séricos de α ₁ -glicoproteína ácida. A ligação está aumentada na malária grave. ^c Dados de pacientes com malária. ^d Após uma dose única de 10 mg/kg administrada na forma de infusão IV de 0,5-4 h ou por via oral (VO) a crianças ou adultos com malária. Um nível > 0,2 μg/mL do fármaco não ligado é estabelecido como alvo para tratamento da			malária, <i>falciparum</i> . A toxicidade ocular e a perda da audição/zumbido estão associadas a concentrações > 2 μg/mL do fármaco não ligado.					
^a Dados obtidos de adultos normais (A-N) e faixa de dados médios de diferentes estudos de adultos (A-M) ou de crianças (C-M) com malária. ^b Correlaciona-se com os níveis séricos de α ₁ -glicoproteína ácida. A ligação está aumentada na malária grave. ^c Dados de pacientes com malária. ^d Após uma dose única de 10 mg/kg administrada na forma de infusão IV de 0,5-4 h ou por via oral (VO) a crianças ou adultos com malária. Um nível > 0,2 μg/mL do fármaco não ligado é estabelecido como alvo para tratamento da			<i>Referências:</i> Edwards, G., <i>et al.</i> Clinical pharmacokinetics in the treatment of tropical diseases. Some applications and limitations. <i>Clin. Pharmacokinet.</i> , 1994 , 27:150-165. Krishna, S., <i>et al.</i> Pharmacokinetics of quinine, chloroquine and amodiaquine. Clinical implications. <i>Clin. Pharmacokinet.</i> , 1996 , 30:263-299.					
52 ^b	0 ^b	95-98	4,2 ± 1,2 ^c	0,37 ^c	1,0 ± 0,6 ^c	3,8-4,6	ME: 437 ± 241 ng/mL ^d MD: 600 ± 319 ng/mL ^d	
^a O rabeprazol é primariamente convertido de forma não enzimática em rabeprazol-tioeter; parte dele é oxidado em desmetilrabeprazol e rabeprazol sulfona por CYP2C19 e CYP3A4, respectivamente. O polimorfismo genético de CYP2C19 tem um efeito modesto sobre a depuração de rabeprazol. O rabeprazol possui um centro sulfúrico assimétrico; os enantiômeros inibem H ⁺ /K ⁺ -ATPase com igual potência <i>in vitro</i> . ^b Cerca de 90% da dose oral radiomarcada é recuperada na urina, indicando absorção gastrointestinal quase completa. A disponibilidade sistêmica incompleta é causada por instabilidade e metabolismo de primeira passagem do rabeprazol. ^c Com base nos dados de uma dose IV de 20 mg de rabeprazol em indivíduos com genótipo ou fenótipo CYP2C19 desconhecido, mais provavelmente refletindo características de metabolizadores extensos (ME). A meia-vida de eliminação de até 2-3 h foi observada em metabolizadores			deficientes (MD) de CYP2C19 após rabeprazol oral. ^d No estado de equilíbrio dinâmico durante um esquema de uma vez/dia de 20 mg para úlcera duodenal.					
^a O rabeprazol é primariamente convertido de forma não enzimática em rabeprazol-tioeter; parte dele é oxidado em desmetilrabeprazol e rabeprazol sulfona por CYP2C19 e CYP3A4, respectivamente. O polimorfismo genético de CYP2C19 tem um efeito modesto sobre a depuração de rabeprazol. O rabeprazol possui um centro sulfúrico assimétrico; os enantiômeros inibem H ⁺ /K ⁺ -ATPase com igual potência <i>in vitro</i> . ^b Cerca de 90% da dose oral radiomarcada é recuperada na urina, indicando absorção gastrointestinal quase completa. A disponibilidade sistêmica incompleta é causada por instabilidade e metabolismo de primeira passagem do rabeprazol. ^c Com base nos dados de uma dose IV de 20 mg de rabeprazol em indivíduos com genótipo ou fenótipo CYP2C19 desconhecido, mais provavelmente refletindo características de metabolizadores extensos (ME). A meia-vida de eliminação de até 2-3 h foi observada em metabolizadores			<i>Referências:</i> Yasuda S, <i>et al.</i> Comparison of the kinetic disposition and metabolism of E3810, a new proton pump inhibitor, and omeprazole in relation to S-mephenytoin 4'-hydroxylation status. <i>Clin Pharmacol Ther.</i> , 1995 , 58:143-154. Yasuda S, <i>et al.</i> Pharmacokinetic properties of E3810, a new proton pump inhibitor, in healthy male volunteers. <i>Int J Clin Pharmacol Ther.</i> , 1994 , 32:466-473. Setoyama T, <i>et al.</i> Mass balance study of [¹⁴ C] rabeprazole following oral administration in healthy subjects. <i>Int J Clin Pharmacol Ther.</i> , 2006 , 44:557-565. Setoyama T, <i>et al.</i> Pharmacokinetics of rabeprazole following single intravenous and oral administration to healthy subjects. <i>Int J Clin Pharmacol Ther.</i> , 2005 , 43:37-42.					
						(continua)		

(continua)

Dados farmacocinéticos (Continuação)

O ramelteon passa por metabolismo oxidativo primário seguido de glucuronidação como metabolismo secundário. CYP1A2 é a principal enzima envolvida no metabolismo oxidativo, CYP3A e CYP2C9 também estão envolvidos como enzimas menores. Elevações marcantes em C_{max} e AUC foram observadas com a administração concomitante do inibidor de CYP1A2 forte fluoxamina. O metabólito M-II contribui para os efeitos hipnóticos da ramelteona. M-II tem 1/5 a 1/10 da afinidade da ramelteona como agonista para os receptores da melatonina (MT-1 e MT-2); no entanto, ele circula com concentrações 20-100 vezes mais altas em relação a ramelteon.^b A disponibilidade sistêmica precária do ramelteon é causada por metabolismo de primeira passagem extenso. C_{max} e AUC são elevados por uma refeição com alto teor de gordura; T_{max} é ligeiramente retardado. ^c Variabilidade interindivíduos é notavelmente grande. ^d Elevação de quatro e 10 vezes

Ramipril^a				
R (R): 28 ^b	R (R): < 2 ^c	R: 73 ± 2	R(R): 23 ^d	—
RT (R): 48 ^b	RT (R): 13 ± 6 ^c	RT: 56 ± 2	RT: — ^e	R (R): 1,2 ± 0,3 ^g RT (R): 9-18 ^f ↑ DR
				R (R): 43,3 ± 10,2 ng/mL ^g RT (R): 24,1 ± 5,6 ng/mL ^g
^a Hidrolisado ao seu metabólito ativo, ramiprilato (RT). São apresentados os dados farmacocinéticos para o ramipril (R) e para o RT após a administração oral e IV de R. ^b Com base na ASC plasmática de R e RT após a administração EV e oral de R. ^c Após uma dose oral de R. ^d CL/F de R calculado a partir de dados de ASC. ^e Não há dados disponíveis; o CL renal médio de RT é ~ 1,1 mL/min/kg. ^f É descrita a meia-vida para a fase de eliminação. Uma meia-vida terminal mais longa de ~ 120 h corresponde mais provavelmente à liberação do fármaco a partir da ECA; contribui para a duração do efeito, mas não contribui para o acúmulo sistêmico do fármaco. ^g Após uma única dose oral de 10 mg.				
Ranitidina				
52 ± 11 ↑ DH ↔ QR	69 ± 6 ↓ DR	15 ± 3	10,4 ± 1,1 ↓ DR, Id ↓ Que	1,3 ± 0,4 ↔ DH, DR ↓ Que
				2,1 ± 0,2 ↑ DR, DH, Id ↔ Que
^a Após uma dose oral única de 150 mg administrada a adultos saudáveis. A <i>IC</i> ₅₀ para inibição da secreção de ácido gástrico é de 100 ng/mL.				
Remifentanil^a				
— ^b	Insignificante	92	40-60 ↔ DR, DH ↓ Id ^c	0,3-0,4 ↓ Id ^c ↔ DR, DH
				0,13-0,33 ↔ DR, DH
				—
				~ 20 ng/mL ^d
^a Dados obtidos de homens adultos saudáveis e de pacientes submetidos a cirurgia eletiva; administração IV. Sofre rápida inativação por hidrólise mediada pela esterase; o metabólito carboxi resultante possui baixa atividade. ^b Somente para administração IV. ^c CL e <i>V'</i> ligeiramente diminuídos no indivíduo idoso. ^d <i>C</i> _{1 min} média após uma dose IV de 5 µg/mL (infusão de 1 min). A <i>Cp</i> ₅₀ para incisão cutânea é de 2 ng/mL (de terminada na presença de óxido nítrico).				
Repaglinida^a				
56 ± 7	0,3-2,6	97,4	9,3 ± 6,8 ↓ DR, ^b DH ^c	0,52 ± 0,17
				0,8 ± 0,2 ↓ DH
				0,25-0,75 ^d
				47 ± 24 ng/mL ^d
^a Dados obtidos de homens adultos saudáveis. Sofre extenso metabolismo oxidativo e conjugativo; a CYP3A4 foi implicada na formação do principal metabólito (60% da dose). ^b CL/F reduzida, comprometimento renal grave. ^c CL/F reduzida, DH moderada a grave. ^d Após uma dose oral única de 4 mg (comprimido).				
Referências: Hatorp, V., <i>et al.</i> Single-dose pharmacokinetics of repaglinide in subjects with chronic liver disease. <i>J. Clin. Pharmacol.</i> , 2000 , <i>40</i> :142-152. Hatorp, V., <i>et al.</i> Bioavailability of repaglinide, a novel antidiabetic agent, administered orally in tablet or solution form or intravenously in healthy male volunteers. <i>Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.</i> , 1998 , <i>36</i> :636-641. Marbury, T.C., <i>et al.</i> Pharmacokinetics of repaglinide in subjects with renal impairment. <i>Clin. Pharmacol. Ther.</i> , 2000 , <i>67</i> :7-15. van Heiningen, P.N., <i>et al.</i> Absorption, metabolism and excretion of a single dose of ¹⁴ C-repaglinide during repaglinide multiple dosing. <i>Eur. J. Clin. Pharmacol.</i> , 1999 , <i>55</i> :521-525.				
(continua)				

Quadro AII-1							
Dados farmacocinéticos (Continuação)							
BIODISPONIBILIDADE (ORAL) (%)	EXCREÇÃO URINÁRIA(%)	LIGAÇÃO PLASMÁTICA (%)	DEPURAÇÃO (mL/min/kg)	VOL. DE DIST. (L/kg)	MEIA-VIDA (horas)	TEMPO PARA CONC. MÁX. (horas)	CONCENTRAÇÕES MÁXIMAS
Ribavirina ^a							
45 ± 5	35 ± 8	0 ^b	5,0 ± 1,0 ^c	9,3 ± 1,5	28 ± 7 ^c	RT: 3 ± 1,8 ^d	R: 11,1 ± 1,2 µM ^d RT: 15,1 ± 12,8 µM ^d
^a Valores registrados para estudos conduzidos em homens HIV-positivos assintomáticos. ^b No estado de equilíbrio dinâmico, a relação entre concentração eritrocitária e plasmática é de ~ 60. ^c Após dose oral múltipla, a <i>CL/F</i> diminui mais de 50%, e observa-se uma meia-vida terminal longa de 150 ± 50 h. ^d Após uma cápsula oral de 1.200 mg de ribavirina (R) diariamente, durante 7 dias, a adultos soropositivos para o HIV, ou uma dose oral de 600 mg de RT administrada duas vezes/dia, até o estado de equilíbrio dinâmico, a adultos com infecção pelo vírus da hepatite C.							
Rifampicina ^a							
— ^b	7 ± 3 ↑ Neo	60-90	3,5 ± 1,6 ^c ↑ Neo ↓ DR ^d ↔ Id	0,97 ± 0,36 ↑ Neo ↔ Id	3,5 ± 0,8 ^c ↑ Hep, Cir, HVA, DR ^d ↔ CrI, Id	1-3 ^e	6,5 ± 3,5 µg/mL ^e
^a Metabolito ativo desacetil. ^b A biodisponibilidade absoluta não é conhecida; apesar de alguns estudos indicarem uma absorção completa, os dados disponíveis são insuficientes. Esses relatos referem-se, presumivelmente, à rifampicina juntamente com o seu metabolito desacetil, visto que espera-se um considerável metabolismo de primeira passagem. ^c Meia-vida mais longa com doses únicas altas. A meia-vida é mais curta (1,7 ± 0,5) e a <i>CL/F</i> mais alta após administração repetida. A rifampicina é um potente indutor de enzimas (CYP3A e outras) e parece autoinduzir o seu próprio metabolismo. ^d Não observada com doses de 300 mg, embora existam diferenças pronunciadas com doses de 900 mg. ^e Após a administração diária de uma dose de 600 mg, durante 15-18 dias, a pacientes com tuberculose. <i>Referência:</i> Israili, Z.H., <i>et al.</i> Pharmacokinetics of antituberculosis drugs in patients. <i>J. Clin. Pharmacol.</i> , 1987, 27:78-83.							
Riluzol ^a							
64 (30-100) ↓ Alimento ^b	< 1	98	5,5 ± 0,9 ↓ DH	3,4 ± 0,6	14 ± 6	0,8 ± 0,5 ^c	173 ± 72 ng/mL ^c
^a Eliminado principalmente por metabolismo dependente de CYP1A2; os metabolitos são inativos. O envolvimento da CYP1A2 pode contribuir para as diferenças étnicas (<i>CL/F</i> mais baixo em japoneses) e de sexo (<i>CL</i> mais baixo em mulheres) e para os efeitos indutivos do fumo (<i>CL</i> mais alto em fumantes). ^b Refeição rica em gorduras. ^c Após uma dose oral de 50 mg tomada 2 vezes/dia até o estado de equilíbrio.							
Risperidona ^a							
Oral: 66 ± 28 ^b IM: 103 ± 13	3 ± 2 ^b	89 ^c	5,4 ± 1,4 ^b ↓ DR, ^a Id ^d	1,1 ± 0,2	3,2 ± 0,8 ^{a,b} ↑ DR, ^a Id ^d	R: ~ 1 ^e	R: 10 ng/mL ^e AT: 45 ng/mL ^e
^a O metabolito ativo, a 9-hidroxi-risperidona, é a espécie circulante predominante nos metabolizadores extensos e possui potência equivalente ao fármaco original. A 9-hidroxi-risperidona possui meia-vida de 20 ± 3 h. Nos metabolizadores extensos, 35% ± 7% de uma dose intravenosa é excretada na forma desse metabolito; a eliminação é primariamente renal e, portanto, correlaciona-se com a função renal. ^b A formação da 9-hidroxi-risperidona é catalisada pela CYP2D6. Parâmetros registrados para os metabolizadores extensos. Nos metabolizadores deficientes, <i>F</i> está mais elevada; ~ 20% de uma dose intravenosa é excretada na forma inalterada, e 10% na forma do metabolito 9-hidroxi; a <i>CL</i> é ligeiramente inferior a 1 mL/min/kg, e a meia-vida assemelha-se à do metabolito ativo, de ~ 20 h. ^c Setenta e sete por cento para a							
9-hidroxi-risperidona. ^d Alterações no indivíduo idoso, devido à redução da função renal que afeta a eliminação do metabolito ativo. ^e C _{min} média no estado de equilíbrio dinâmico para a risperidona (R) e o fármaco ativo total (AT), risperidona + 9-OH-risperidona, após a administração de uma dose oral de 3 mg, 2 vezes/dia, a pacientes com esquizofrenia crônica. Nenhuma diferença nos níveis do fármaco ativo total entre metabolizadores extensos e metabolizadores deficientes pela CYP2D6. <i>Referências:</i> Cohen, L.J. Risperidone. <i>Pharmacotherapy</i> , 1994, 14:253-265. Heykants, J., <i>et al.</i> The pharmacokinetics of risperidone in humans: a summary. <i>J. Clin. Psychiatry</i> , 1994, 55(suppl):13-17.							

Ritonavir^a					
^b ↑ Alimento	3,5 ± 1,8	98-99	DU: 1,2 ± 0,4 ^e DM: 2,1 ± 0,8 ^e ↑ Crj, DH ^d	0,41 ± 0,25 ^e 3-5 ^e ↑ DH ^d	2-4 ^e 11 ± 4 µg/mL ^e
^a O ritonavir sofre extenso metabolismo primariamente pela CYP3A4. Além disso, parece induzir sua própria depuração com a administração de uma dose única (DU) e doses múltiplas (DM). ^b Biodisponibilidade absoluta desconhecida (absorção de > 60%); o alimento produz um aumento de 15% na ASC oral para a formulação em cápsulas. ^c CL/F, ^d V _{area} /F e meia-vida registradas para a dose oral. ^e CL/F					
Rivastigmina^a					
72 (22-119) ^b ↑ Alimento, Dose	Insignificante	40	13 ± 4 ^c	1,5 ± 0,6 ^c 1,4 ± 0,4 ^{c,d}	1,2 ± 1,0 ^e ↓ Alimento 26 ± 10 ng/mL ^e ↓ Alimento
^a A rivastigmina é metabolizada pela colinesterase. Não há diferença aparente entre os sexos. ^b Após uma dose oral de 6 mg. A biodisponibilidade aumenta com a dose; após uma dose de 3 mg, a biodisponibilidade média é de 36%. ^c Dose IV de 2 mg. ^d A meia-vida farmacodinâmica é de aproximadamente 10 h devido à forte ligação com a acetilcolinesterase. ^e Após a administração oral de uma cápsula de 6 mg. As concentrações de pico aumentam mais que proporcionalmente em doses acima de 3 mg.					
Rizatriptana^a					
47	F: 28 ± 9 ^b M: 29 ^b	14	F: 12,3 ± 1,4 ^b M: 18,9 ± 2,8 ^b ↓ DH, ^c DR ^d	F: 1,5 ± 0,2 M: 2,2 ± 0,4 F: 2,2 M: 2,4	DU: 0,9 ± 0,4 ^e DM: 4,8 ± 0,7 ^e DU: 20 ± 49 ng/mL ^e DM: 37 ± 13 ng/mL ^e
^a Dados de adultos saudáveis do sexo masculino (M) e feminino (F). A desaminação oxidativa catalisada pela MAO-A constitui a principal via de eliminação. A N-desmetil rizatriptana (DMR) é um metabólito de menor importância (~ 14%), que é ativo e se acumula no sangue. ^b Evidências de depuração metabólica dependente de dose menor e excreção urinária. ^c CL/F reduzida, comprometimento hepático moderado. ^d CL/F reduzida, comprometimento renal grave. ^e Após uma dose oral única (DU) de 10 mg e múltiplas doses (DM); 10 mg a cada 2 h × 3 doses durante 4 dias). A C _{max} do DMR é de 8,5 e 26,2 ng/mL com DU e DM, respectivamente.					
Ropinirol^a					
55	< 10	~ 40	11,2 ± 5,0 ^b ↓ Id ^c ↔ DR	7,5 ± 2,4 ^b 6 ^b	1,0 (0,5-6,0) ^d ↑ Alimento 7,4 (2,4-13) ng/mL ^d ↓ Alimento
^a Dados obtidos de pacientes de ambos os sexos com doença de Parkinson. Metabolizado primariamente pela CYP1A2 aos metabólitos inativos N-diisopropil e hidroxi. ^b CL/F, ^c V _d /F e meia-vida registrados para uma dose oral. ^d CL/F reduzida, porém titulada pela dose até o efeito desejado. ^e Após uma dose oral de 2 mg, administrada três vezes/dia, até o estado de equilíbrio dinâmico.					

(continua)

Dados farmacocinéticos (Continuação)

Referências: Boulton, D.W., *et al. Clin. Rev. Allergy Immunol.*, **1996**, *14*:115-138.
Mohamed, M.H., *et al.* Effects of gender and race on albuterol pharmacokinetics. *Pharmacotherapy*, **1999**, *19*:157-161.

Selegilina^a					
Insignificante ^b	Insignificante	94 ^c	~ 1.500 ^b 160 ^d	1,9	1,9 ± 1,0 ^e S: 0,7 ± 0,4 ^f DS: ~ 1 h S: 1,1 ± 0,4 ng/mL ^f DS: ~ 15 g/mL ^f
^a Metabólito ativo pela MAO-B: <i>l</i> (-)-desmetilselegilina. ^b Extenso metabolismo de primeira passagem; estimativa da <i>CL/F</i> registrada. ^c Relação entre concentração sanguínea e plasmática = 1,3-2,2 para o fármaco original e ~ 0,55 para o metabólito <i>N</i> -desmetil. ^d <i>CL/F</i> para a <i>N</i> -desmetilselegilina admitindo-se a conversão quantitativa do fármaco original em seu metabólito. ^e Para o fármaco original e o metabólito <i>N</i> -desmetil. As meias-vidas para a metanfetamina (principal espécie plasmática) e a anfetamina são de 21 e 18 h, respectivamente. ^f Dados médios para a selegilina (S) e seu metabólito ativo, <i>N</i> -desmetilselegilina (DS), após a administração de uma dose oral única de 10 mg a adultos Referência: Heinonen, E.H., <i>et al.</i> Pharmacokinetic aspects of <i>l</i> -deprenyl (selegiline) and its metabolites. <i>Clin. Pharmacol. Ther.</i> , 1994 , 56:742-749.					
Sertralina					
— ^a	< 1	98-99	38 ± 14 ^b ↓ Id, DH	23 ↑ Id, DH	M: 6,9 ± 1,0 ^e F: 6,7 ± 1,8 ^e M: 118 ± 22 ng/mL ^e F: 166 ± 65 ng/mL ^e ↔ Id
^a A biodisponibilidade absoluta não é conhecida (absorção > 44%); sofre extenso metabolismo de primeira passagem a metabólitos essencialmente inativos; catalisada por múltiplas isoformas de CYP. ^b <i>CL/F</i> registrada. ^c Após titulação de uma dose de até 200 mg administrada 1 vez/dia, durante 30 dias, a adultos saudáveis do sexo masculino (M) e feminino (F). Referências: van Harten, J. Clinical pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. <i>Clin. Pharmacokinet.</i> , 1993 , 24:203-220. Warrington, S.J. Clinical implications of the pharmacology of sertraline. <i>Int. Clin. Psychopharmacol.</i> , 1994 , 6(suppl 2):11-21.					
Sildenafil^a					
38	0	96	6,0 ± 1,1 ↓ DH, ^b DR, ^c Id	1,2 ± 0,3 2,4 ± 1,0	1,2 ± 0,3 ^e 212 ± 59 ng/mL ^e ↑ Id ^d
^a Dados obtidos de homens saudáveis. A sildenafil é metabolizada primariamente pela CYP3A e secundariamente pela CYP2C9. O metabólito piperazina <i>N</i> -desmetil é ativo (~ 50% do fármaco original) e acumula-se no plasma (~ 40% do fármaco original). ^b <i>CL/F</i> reduzida, comprometimento hepático leve a moderado. ^c <i>CL/F</i> reduzida, comprometimento renal grave. Aumento das concentrações do fármaco não ligado. ^d Após uma dose oral única de 50 mg (solução). Referências: PDR54, 2000 , p. 2382. Walker, D.K., <i>et al.</i> Pharmacokinetics and metabolism of sildenafil in mouse, rat, rabbit, dog and man. <i>Xenobiotica</i> , 1999 , 29:297-310.					
Sinvastatina^a					
≤ 5	Insignificante	94	7,6 ^b	2-3	IA: 46 ± 20 ngEq/mL ^c IT: 56 ± 25 ngEq/mL ^c IA: 1,4 ± 1,0 ^c IT: 1,4 ± 1,0 ^c
^a A sinvastatina é um pró-fármaco da lactona, que é hidrolisada ao β-hidroxiácido correspondente ativo. Valores registrados para a disposição do ácido. ^b O β-hidroxiácido pode ser convertido de volta em lactona, são produzidos metabólitos oxidativos irreversíveis pela CYP3A. ^c Dados para inibidores ativos (IA — molécula com anel aberto) e inibidores totais (IT) após a administração de uma dose oral de 40 mg 1 vez/dia, durante 17 dias, a adultos saudáveis. Referências: Corsini, A., <i>et al.</i> New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. <i>Pharmacol. Ther.</i> , 1999 , 84:413-428. Desager, J.P., <i>et al.</i> Clinical pharmacokinetics of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. <i>Clin. Pharmacokinet.</i> , 1996 , 31:348-371. Mauro, V.F. Clinical pharmacokinetics and practical applications of simvastatin. <i>Clin. Pharmacokinet.</i> , 1993 , 24:195-202.					

(continua)

Dados farmacocinéticos (Continuação)

BIODISPONIBILIDADE (ORAL) (%)	EXCREÇÃO URINÁRIA(%)	LIGAÇÃO PLASMÁTICA (%)	DEPURAÇÃO (mL/min/kg)	VOL. DE DIST. (L/kg)	MEIA-VIDA (horas)	TEMPO PARA CONC. MÁX. (horas)	CONCENTRAÇÕES MÁXIMAS
Sirolimo^a							
~ 15 ^b	—	40 ^c	3,47 ± 1,58 ^d	12 ± 4,6 ^d	62,3 ± 16,2 ^d	DU: 0,81 ± 0,17 ^e DM: 1,4 ± 1,2 ^e	DU: 67 ± 23 ng/mL ^e DM: 94-210 ng/mL ^e
↑ Alimento ^b							
^aDados obtidos de pacientes de ambos os sexos submetidos a transplante renal. Todos os indivíduos estavam recebendo esquema de ciclosporina estável. O sirolimo é metabolizado primariamente pela CYP3A e constituiu um substrato para a P-glicoproteína. Vários metabólitos do sirolimo são farmacologicamente ativos. ^bA coadministração de ciclosporina aumenta a biodisponibilidade do sirolimo. Aumento da F com refeição rica em gordura. ^cConcentra-se nas células sanguíneas; relação entre concentração sanguínea e plasmática ~ 38 ± 13. ^dCL/F, V_{ss}/F e meia-vida no sangue registradas para uma dose oral. ^eApós a administração de uma dose oral única (DU) de 15 mg a indivíduos saudis e dose oral de 4-6,5 mg/m² (com ciclosporina), duas vezes/dia, até o estado de equilíbrio dinâmico (DM) em pacientes submetidos a transplante renal.							
Sitagliptina^a							
87 ± 5,2	73,1 ± 15,9	38	4,42 ^b ↓ DR ^c ↔ DH	—	13,9 ± 2,0	1,5 ± 1,3	1.046 ± 286 nM ^d
^aDepurado primariamente pelo rim. ^bDepuração renal é de aproximadamente 350 mL/min, que indica secreção tubular ativa, possivelmente mediada por transportador aniônico orgânico humano 3 (OAT3) e glicoproteína P (ABCBI). ^cDepuração oral aparente aumentada em 2,3, 3,8 e 4,5 vezes em pacientes com insuficiência renal moderada (CL_{cr} = 30-50 mL/min) e grave (< 30 mL/min) e em pacientes com DR terminal que requerem hemodiálise. ^dApós uma única dose oral de 100 mg. AUC plasmática aumenta em ~ 14 % após doses diárias de 100 mg no estado de equilíbrio dinâmico, em comparação com a primeira dose.							
Solifenacina^a							
90	3-6	98% ^b	9,39 ± 2,68 ↓ DH, DR ^c	671 ± 118	52,4 ± 13,9 ↓ DH, DR ^c	4,2 ± 1,8 ^c	40,6 ± 8,5 ng/mL ^d
^aO solifenacina é extensamente metabolizado por CYP3A. O metabólito 4<i>R</i>-hidroxi-solifenacina é farmacologicamente ativo, mas não propenso a contribuir para a eficácia terapêutica da solifenacina devido aos baixos níveis circulantes. ^bPrimariamente ligado a glicoproteína α₁ ácida. ^cRedução da dosagem é aconselhada em pacientes com comprometimento renal grave (CL_{cr} < 30 mL/min), nos quais uma redução de 2 vezes na depuração e o prolongamento da meia-vida são esperados. ^dEm estado de equilíbrio dinâmico após 21 dias da dosagem com 10 mg uma vez/dia.							

Sorafenibe ^a						
38-49 ^h	Insignificante	99,5	1,2-2,0 ^c ↑ DH ^d	20-27 ^c	2,0-12,1	5,4-10,0 µg/mL
<i>Referências:</i> passa por metabolismo oxidativo mediado por CYP3A e glicuronidação mediada por UGT1A9. ^b Biodisponibilidade oral do comprimido em relação a uma solução oral. A disponibilidade do sorafenibe reduziu em 29% quando administrado com uma refeição com alto teor de gordura. ^c Faixa de média geométrica determinada em estado de equilíbrio dinâmico em três estudos de fase I, em pacientes com tumores sólidos refratários avançados no nível de dose de 400 mg, duas vezes/dia. ^d AUCs de sorafenibe foram 23-63% mais baixas em pacientes com comprometimento hepático leve a moderado, em comparação com pacientes com função hepática normal.						
Sotalol ^a						
60-100	70 ± 15	Insignificante	2,20 ± 0,67 ↓ DR	1,21 ± 0,17 7,18 ± 1,30 ↑ DR	3,1 ± 0,6	1,0 ± 0,5 µg/mL ^b
<i>Referências:</i> Berglund G, <i>et al.</i> Pharmacokinetics of sotalol after chronic administration to patients with renal insufficiency. <i>Eur J Clin Pharmacol</i> , 1980 , 18:321-326. Kimura M, <i>et al.</i> Pharmacokinetic and pharmacodynamics of (+)-sotalol in healthy male volunteers. <i>Br J Clin Pharmacol</i> , 1996 , 42:583-588. Poirier JM, <i>et al.</i> The pharmacokinetics of d-sotalol and d,l-sotalol in healthy volunteers. <i>Eur J Clin Pharmacol</i> , 1990 , 38:579-582.						
Sulfametoxazol						
~ 100	14 ± 2	53 ± 5 ↓ DR, Alb ↔ Id, FC	0,31 ± 0,07 ^{a,b} ↔ DR ↑ FC	0,26 ± 0,04 ^a ↑ DR ↔ Cri, FC	10,1 ± 2,6 ^a ↑ DR ↔ Cri ↓ FC	4 ^b

Quadro AII-1

Dados farmacocinéticos (Continuação)

BIODISPONIBILIDADE (ORAL) (%)	EXCREÇÃO URINÁRIA(%)	LIGAÇÃO PLASMÁTICA (%)	DEPURAÇÃO (mL/min/kg)	VOL. DE DIST. (L/kg)	MEIA-VIDA (horas)	TEMPO PARA CONC. MÁX. (horas)	CONCENTRAÇÕES MÁXIMAS
Sunitinibe ^a							
— ^b	~ 9 ^c	P: 90 M: 95	7,3–14,8 ^d	4,0 ^d	40–60 ^c	P: 6,0 (0–8,3) M: 6,0 (0–24)	P: 91,9 ± 42,3 ng/mL ^f M: 25,1 ± 11,0 ng/mL ^f
^a O sunitinibe é metabolizado primariamente por CYP3A4, produzindo metabólito ativo primário (SU12662), que é ainda metabolizado por CYP3A4. AUC plasmático de (SU12662) (M) é de ~ 30% o do fármaco precursor (P) em estado de equilíbrio dinâmico. ^b Dados sobre biodisponibilidade oral absoluta não estão disponíveis. ^c 16% de uma dose radioativa de [¹⁴ C]-sunitinibe é recuperada na urina, da qual 86,4% na forma de fármaco precursor e metabólito ativo. ^d CL/F média de 34–63 L/h e V_{ss}/F de 2.230 L em 135 voluntários saudáveis e 266 pacientes com tumores sólidos e supondo um peso corporal médio de 77,6 kg. ^e Estimativa populacional em 73 voluntários e 517 pacientes com câncer. ^f Concentrações em estado de equilíbrio dinâmico durante uma dose de 50 mg, uma vez/dia.							
Tacrolimo							
25 ± 10 ^{a,b} ↔ DR ↓ Alimento	< 1	75–99 ^c	0,90 ± 0,29 ^a ↔ DR, DH	0,91 ± 0,29 ^{a,d} ↔ DR ↑ DH	12 ± 5 ^a ↔ DR ↑ DH	1,4 ± 0,5 ^c	31,2 ± 10,1 ng/mL ^e
^a Parâmetros de disposição do fármaco calculados a partir das concentrações sanguíneas. Dados obtidos de pacientes submetidos a transplante de fígado. Metabolizado pela CYP3A; também um substrato da P-gli-coproteína. ^b Foi registrada uma biodisponibilidade semelhante ($F = 21 \pm 19\%$) para pacientes submetidos a transplante renal: $F = 16 \pm 7\%$ para indivíduos normais. A baixa biodisponibilidade oral é provavelmente devida a uma disponibilidade intestinal incompleta. ^c Diferentes valores registrados para a ligação às proteínas plasmáticas. Concentra-se nas células sanguíneas; relação entre concentração sanguínea e plasmática = 35 (12–67). ^d V_{ss} e meia-vida ligeiramente mais altos registrados para pacientes submetidos							
Tadalafila ^a							
—	—	94	0,59 ^b ↓ DR ^c	0,89 ^b	17,5	2 ^d	378 ng/mL ^d
^a Eliminada principalmente por metabolismo dependente de CYP3A4. ^b CL/F e V/F descritos. ^c Maior ASC em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada (o dobro) e grave (o quádruplo). ^d Após uma única dose oral de 20 mg.							

Talidomida^a						
— ^b	< 1	—	2,2 ± 0,4 ^e	1,1 ± 0,3 ^e	6,2 ± 2,6 ^e	3,2 ± 1,4 ^d ↑ DH, Alimento
^aDados obtidos de homens saudáveis. Foram relatados dados semelhantes para pacientes assintomáticos com HIV. Nenhuma diferença observada em relação à idade ou ao sexo. A talidomida sofre hidrólise espontânea no sangue em múltiplos metabólitos. ^bBiodisponibilidade absoluta desconhecida. Alteração da taxa e extensão de absorção, doença de Hansen (DH). ^cCL/F; ^dV_{area}/F e ^emeia-vida registrados para uma dose oral. ^dApós uma dose oral única de 200 mg.						
Tamoxifeno^a						
—	< 1	> 98	1,4 ^{b,c}	50-60 ^b	4-11 dias ^d	5 (3-7)
^aPossui metabólitos ativos; o 4-hidroxitamoxifeno e o 4-hidroxi-N-desmetiltamoxifeno são metabólitos secundários que exibem maior afinidade pelo receptor de estrogênio do que o <i>trans</i>-tamoxifeno original. As meias-vidas de todos os metabólitos são limitadas pela velocidade da eliminação do tamoxifeno. ^bCL/F e ^cV_{area}/F registrados. ^dA principal via de eliminação, a N-desmetilação, é catalisada pela CYP3A. ^dMeia-vida compatível com acúmulo e abordagem para o estado de equilíbrio dinâmico. São observadas						
Tansulosina^a						
100	12,7 ± 3,0	99 ± 1	0,62 ± 0,31	0,20 ± 0,06	6,8 ± 3,5 ^c	5,3 ± 0,7 ^d
↓ Alimento		↑ DR	↓ DR, ^b Id		↑ DR, Id	↑ Alimento
^aDados obtidos de homens saudáveis. Metabolizada primariamente pela CYP3A e pela CYP2D6. ^bCL/F reduzida, comprometimento renal moderado. ^cASC não ligada relativamente inalterada. ^dA meia-vida aparente após uma dose oral é de ~ 14-15 h, refletindo a liberação controlada de grânulos de liberação modificada. ^eApós a administração de uma dose oral única de 0,4 mg de liberação modificada a indivíduos saudáveis.						
Telitromicina^a						
57 (41-112)	23 (19-27)	70	14 (12-16)	3,0 (2,1-4,5)	12 (7-23)	1,0 (0,5-3,0) ^e
			↓ DR ^b			2,23 µg/mL ^c
^aAproximadamente 35% da dose é metabolizada pela CYP3A4. ^bO CL/F é menor em pacientes com grave comprometimento renal. ^cApós uma dose oral de 800 mg administrados uma vez/dia durante 7 dias. ^dReferências: Ferret, C., <i>et al.</i> Pharmacokinetics and absolute oral bioavailability of an 800-mg oral dose of telithromycin in healthy young and elderly volunteers. <i>Chemotherapy</i>, 2002, 48:217-223. Namour, F., <i>et al.</i> Pharmacokinetics of the new ketolide telithromycin (HMR 3647) administered in ascending single and multiple doses. <i>Antimicrob. Agents Chemother.</i>, 2001, 45:170-175. Zhanel, G.G., <i>et al.</i> The ketolides: a critical review. <i>Drugs</i>, 2002, 62:1771-1804.						
						(continua)

Quadro AII-1							
Dados farmacocinéticos (Continuação)							
BIODISPONIBILIDADE (ORAL) (%)	EXCREÇÃO URINÁRIA(%)	LIGAÇÃO PLASMÁTICA (%)	DEPURAÇÃO (mL/min/kg)	VOL. DE DIST. (L/kg)	MEIA-VIDA (horas)	TEMPO PARA CONC. MÁX. (horas)	CONCENTRAÇÕES MÁXIMAS
Tenofovir ^a							
25 ^b	82 ± 13	< 1	2,6 ± 0,9 ^c	0,6 ± 0,1 ^c	8,1 ± 1,8 ^{c,d}	2,3 ^e	326 ng/mL ^e
↑ Alimento			↓ DR		↑ DR		
^a O tenofovir é formulado como um éster pró-fármaco (fumarato de tenofovir disoproxila), para administração oral. ^b É descrita a biodisponibilidade em jejum; aumenta para 39% com uma refeição rica em gorduras. ^c Dados descritos para uma dose de 3 mg/kg IV em estado de equilíbrio, dada uma vez/dia, durante 2 semanas, para indivíduos de ambos os sexos infectados pelo HIV-1. ^{CL} levemente mais alto com uma única dose EV. ^d Uma meia-vida plasmática aparentemente mais longa (17 h) é descrita para doses orais em estado de equilíbrio; isto pode refletir uma maior duração das amostragens sanguíneas; do mesmo modo, metabólitos “ativos” fosforilados exibem uma meia-vida intracelular mais longa (60 h). ^e Após uma dose oral de 300 mg, dada uma vez/dia com uma refeição no estado de equilíbrio.							
Tensirolimo ^a							
—	4,6 ^b	— ^c	3,8 ± 0,6 ^d	3,3 ± 0,5 ^d	12,8 ± 1,1	—	595 ± 102 ng/mL ^e
^a O tensirolimo, um éster hidrossolúvel análogo do sirolimo ou da rapamicina, está disponível para uso IV. Após administração IV, o tensirolimo é convertido em sirolimo; AUC sanguínea de sirolimo é 3 vezes maior do que a do tensirolimo na dose recomendada de 25 mg para o tratamento de carcinoma celular renal avançado. Tanto o tensirolimo como o sirolimo inibem a atividade de mTOR cinase e passam por metabolismo oxidativo mediado por CYP3A. ^b Recuperação de radioatividade após uma única dose IV de [¹⁴ C]-tensirolimo. ^c Tanto o tensirolimo como o sirolimo se partem extensamente em células sanguíneas; uma fração maior de tensirolimo e sirolimo no plasma é ligada às proteínas plasmáticas. ^d Baseado em <i>CL</i> de 16,1 ± 2,5 L/h e <i>V_{SS}</i> de 232 ± 36 l a uma dose de 25 mg, supondo um peso corporal médio de 70 kg. Todas as avaliações farmacocinéticas baseiam-se na concentração sanguínea total. ^e Após a primeira dose de um esquema de 25 mg/semana.							
<i>Referências:</i> Atkins MB, <i>et al.</i> Randomized phase II study of multiple dose levels of CCI-779, a novel mammalian target of rapamycin kinase inhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma. <i>J Clin Oncol</i> . 2004 , 22:909-918. Drugs@FDA. Rótulo de Torisel aprovado em 30/05/07. Disponível em: http://www.accessdata/fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm . Acesso em 31 de dezembro de 2010.							
Terazosina							
82	11-14	90-94	1,1-1,2 ^a	1,1	9-12	1,7 ^b	16 ng/mL ^b
^a <i>CL</i> plasmático tido como menor em pacientes com hipertensão. ^b Após uma dose oral de 1 mg (comprimido) administrada a voluntários saudáveis.							
<i>Referências:</i> Senders, R.C. Pharmacokinetics of terazosin. <i>Am. J. Med.</i> , 1986 , 80:2024. Sennello, L.T., <i>et al.</i> Effect of age on the pharmacokinetics of orally and intravenously administered terazosin. <i>Clin. Ther.</i> , 1988 , 10:600-607.							
Tigeciclina ^a							
—	22 ^b	71-89	3,3 ± 0,3 ^c	7,2 ± 0,5 ^e	36,9 ± 11,8 ^e	—	621 ± 93 ng/mL ^e
^a A tigeciclina é uma gliciliclina, uma nova classe de antibióticos tetracíclicos. A tigeciclina passa por metabolismo mínimo; as principais vias de eliminação são através de excreção biliar e urinária. ^b Porcentagem da dose excretada como fármaco sem alterações na urina. ^c Em estado de equilíbrio dinâmico durante doses IV repetitivas de 50 mg de tigeciclina infundidas durante um período de 1 hora, a cada 12 h.							
<i>Referências:</i> Drugs@FDA. Rótulo de Tygacil aprovado em 20/3/09. Disponível em: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm . Acesso em 31 de dezembro de 2009. Muralidharan G, <i>et al.</i> Pharmacokinetics of tigecycline after single and multiple doses in healthy subjects. <i>Antimicrob Agents Chemother</i> , 2005 , 49:220-229.							

Tolterodina^a			
ME: 26 ± 18	ME: insignificante	T: 96,3	ME: 9,6 ± 2,8
MD: 91 ± 40	MD: < 2,5	5-HM: 64	MD: 2,0 ± 0,3
ME: ↑ Alimento			↓ DH ^b
^a Dados obtidos de homens adultos saudáveis. Nenhuma diferença significativa entre os sexos. A tolterodina (T) é metabolizada primariamente pela CYP2D6 a um metabólito ativo (potência de 100%), a 5-hidroxiemetil tolterodina (5-HM), nos metabolizadores extensos (ME); Meia-vida da 5-HM = 2,9 ± 0,4 h. Também metabolizada pela CYP3A a um produto N-desalquil, particularmente nos metabolizadores deficientes (MD). ^b CL/F reduzida e ^c ASC da 5-HM _{não ligada} aumentada, cirrose hepática. ^c Após a administração de uma dose oral de 4 mg, 2 vezes/dia, durante 8 dias. A concentração máxima de 5-HM foi de 5 ± 3 ng/mL nos ME.			
Topiramato^a			
≥ 70 ^b	70-97	13-17	0,31-0,51 ^c ↑ Cr ^d ↓ DR ^e
^a Dados obtidos de adultos saudáveis de ambos os sexos e de pacientes com epilepsia parcial. ^b Estimativa da biodisponibilidade baseada na recuperação urinária. ^c Faixa da CL/F, V _{avulsa} /F e meia-vida registrados para a dose oral. Os pacientes que recebem terapia concomitante com anticonvulsivantes indutores de enzimas apresentam aumento da CL/F e redução da meia-vida. ^d CL/F aumentada, crianças < 4 anos (significativamente) e de 4-17 anos. ^e CL/F reduzida, comprometimento renal moderado a grave (depleção do fármaco por hemodiálise). ^f Após a administração de uma dose oral de 400 mg, 2 vezes/dia, até o estado de equilíbrio dinâmico.			
Toremifeno^a			
—	Insignificante	99,7	2,7 ± 1,2 L/h/m ^{2b} ↓ DH, ^c DR
^a Dados obtidos de adultos saudáveis de ambos os sexos e de pacientes do sexo feminino com câncer de mama. O toremifeno (T) é metabolizado pela CYP3A a N-desmetiltoremifeno (DMT), um metabólito que se acumula no sangue e possui atividade antiestrogênica. O toremifeno parece sofrer reciclagem entero-hepática, prolongando a sua meia-vida aparente. ^b CL/F, V _{avulsa} /F e meia-vida registrada para a dose oral. ^c CL/F reduzida, cirrose ou fibrose hepática. ^d Após a administração de uma dose oral de 60 mg, 1 vez/dia, até o estado de equilíbrio dinâmico a pacientes com câncer de mama.			
Tramadol^a			
70-75	10-30 ^b	20	8 (6-12) ↓ DH, DR
^a O tramadol está disponível como uma mistura racêmica. No estado de equilíbrio, a concentração plasmática de (+) (1R,2R)-tramadol é ~ 30% mais alta do que a de (-) (1S,2S)-tramadol. Ambos os isômeros contribuem para a analgesia. Os dados descritos são para o (+ e -) tramadol total. O tramadol (T) é metabolizado pela CYP2D6 a um O-desmetil-metabólito ativo(M1); há outros metabólitos catalisados por CYP. ^b É descrita a recuperação após uma dose oral. ^c Após um comprimido de liberação imediata de 100 mg dado a cada 6 h por 7 dias.			
^d Referências: Klotz, U. Tramadolthe impact of its pharmacokinetic and pharmacodynamic properties on the clinical management of pain. <i>Arzneimittelforschung</i> , 2003 , 53:681-687. <i>PDR58</i> , 2004 , p. 2494. (continua)			

Dados farmacocinéticos (Continuação)

BIODISPONIBILIDADE (ORAL) (%)	EXCREÇÃO URINÁRIA(%)	LIGAÇÃO PLASMÁTICA (%)	DEPURAÇÃO (mL/min/kg)	VOL. DE DIST. (L/kg)	MÉDIA-VIDA (horas)	TEMPO PARA CONC. MÁX. (horas)	CONCENTRAÇÕES MÁXIMAS
Trazodona ^a							
81 ± 6 ↔ Id, Obes	< 1	93	2,1 ± 0,1 ↓ Id, ^b Obes ^c	1,0 ± 0,1 ^d ↑ Id, Obes	5,9 ± 0,4 ↑ Id, Obes	2,0 ± 1,5 ^e	1,5 ± 0,2 µg/mL ^e
^a O metabólito ativo, a <i>m</i> -clorofenilpiperazina, é um agonista triptaminérgico; formação catalisada pela CYP3A. ^b Significativa apenas nos homens. ^c Nenhuma diferença quando a CL é normalizada para o peso corporal ideal. ^d V _d área registrada. ^e Após a administração de uma dose oral única de 100 mg (cápsula) com desjejum padrão a adultos saudáveis.							
Triantereno ^a							
51 ± 18 ^b	52 ± 10 ^b ↓ DH ^c ↔ Id ^b	61 ± 2 ^d ↑ HL ↓ DR, Alb, DH ^e	63 ± 20 ^f ↓ DH, DR, ^e Id ^e	13,4 ± 4,9	4,2 ± 0,7 ^g ↑ DR ^e	T: 2,9 ± 1,6 ^h TS: 4,1 ± 2,0 ^h	J, T: 26,4 ± 17,7 ng/mL ^h J, TS: 779 ± 310 ng/mL ^h I, T: 84 ± 91 ng/mL ^h I, TS: 526 ± 388 ng/mL ^h
^a Metabólito ativo, éster de ácido hidroxitriantereno sulfúrico. ^b Triantereno mais metabólito ativo. ^c Metabólito ativo reduzido; aumento do fármaco original. ^d Para o metabólito, porcentagem de ligação = 90,4 ± 1,3. ^e Metabólito ativo. ^f Como o triantereno ocorre predominantemente no plasma como metabólito ativo, esse valor é enganosamente alto. ^g CL _{renal} = 2,3 ± 0,6 para o metabólito. ^h Meia-vida do metabólito = 3,1 ± 1,2 h. ^b Dados para o triantereno (T) e o éster de sulfato de hidroxitriantereno (TS) após uma dose oral única de 50 mg, tomada após um jejum por voluntários saudáveis jovens (J) e pacientes idosos (I) exigindo terapia diurética.							
Trimetoprima							
> 63	63 ± 10 ↔ FC	37 ± 5 ↔ DR, Alb, FC	1,9 ± 0,3 ^a ↓ DR ↑ FC, Cri	1,6 ± 0,2 ^a ↔ DR, FC ↑ Neo, Cri	10 ± 2 ^a ↑ DR ↓ Cri, FC	2 ^b	1,2 µg/mL ^b
^a Os estudos incluíram a administração concomitante de sulfametoxazol e variação no pH urinário; esses fatores não exerceram nenhum efeito pronunciado sobre depuração, V _d área e meia-vida da trimetoprima. ^b Após a administração de uma dose única de 160 mg a adultos saudáveis.							
Valaciclovir ^a							
V: muito baixa A: 54 (42-73) ^b	V: < 1 A: 44 ± 10 ^c	V: 13,5-17,9 A: 22-33	V: — A: ↓ DR ^d	—	V: — A: 2,5 ± 0,3 A: ↑ DR	V: 1,5 A: 1,9 ± 0,6 ^e	V: ≤ 0,56 µg/mL ^e A: 4,8 ± 1,5 µg/mL ^e
^a Dados obtidos de adultos saudáveis de ambos os sexos. O valaciclovir é um pró-fármaco L-valina do aciclovir. Extensa conversão de primeira passagem por enzimas intestinais (parade e luz intestinal) e hepáticas. Os parâmetros referem-se ao aciclovir (A) e ao valaciclovir (V) após a administração de valaciclovir. Ver Aciclovir para seus parâmetros de disposição sistêmica. ^b Biodisponibilidade do aciclovir baseada na AUC do aciclovir após administração IV de valaciclovir e dose oral de 1 g de valaciclovir. ^c A recuperação urinária do aciclovir é dependente da dose (76 e 44%) após doses orais de 100 e 1.000 mg de valaciclovir e 87% após aciclovir IV. ^d CL/F reduzida, doença renal terminal (depuração do fármaco por hemodiálise). ^e Após uma dose oral única de 1 g de valaciclovir.							

Valganciclovir^a				
G (V): 61 ± 9 ^b	—	—	V (V): 0,5 ± 0,2 G (V): 3,7 ± 0,6 ↑ DR ^c	V (V): 0,20 ± 0,07 µg/mL ^d G (V): 5,6 ± 1,5 µg/mL ^e
↑ Alimento				
^aO valganciclovir (V) é um éster pró-fármaco do ganciclovir (G). É rapidamente hidrolisado, com uma meia-vida plasmática de 0,5 h. São descritos os dados para G e V após uma dose oral de valganciclovir para indivíduos de ambos os sexos com infecções virais. Consultar os dados sobre o ganciclovir para os parâmetros de disposição sistêmica. ^bBiodisponibilidade maior e mais previsível de G quando V é tomado com uma refeição rica em gorduras. ^cA meia-vida aparente de G aumenta em pacientes com comprometimento renal. ^dApós uma única dose oral de 360 mg de V ingerida sem alimento. ^eApós uma dose oral de 900 mg administrada uma vez/dia com alimento até estado de equilíbrio. <i>Referências:</i> Cochohba, J.M., <i>et al.</i> Valganciclovir: an advance in cytomegalovirus therapeutics. <i>Ann. Pharmacother.</i>, 2002, 36:1075-1079. Jung, D., <i>et al.</i> Single-dose pharmacokinetics of valganciclovir in HIV- and CMV-seropositive subjects. <i>J. Clin. Pharmacol.</i>, 1999, 39:800-804. <i>PDR58</i>, 2004, pp. 2895, 2971.				
Valsartana^a				
23 ± 7 ↓ Alimento	29,0 ± 5,8	95	0,49 ± 0,09 ↓ Id, DH ^b ↔ DR	0,23 ± 0,09 9,4 ± 3,8 ↑ Id 2 (1,5-3) ^c 1,6 ± 0,6 µg/mL ^c
^aDados obtidos de homens adultos saudáveis. Nenhuma diferença significativa entre os sexos. A valsartana é primariamente depurada por excreção biliar. ^bCL/F reduzida, comprometimento hepático leve a moderado e obstrução biliar. ^cApós uma dose oral única de 80 mg (cápsula). <i>Referências:</i> Brookman, L.J., <i>et al.</i> Pharmacokinetics of valsartan in patients with liver disease. <i>Clin. Pharmacol. Ther.</i>, 1997, 62:272-278. Flesch, G., <i>et al.</i> Absolute bioavailability and pharmacokinetics of valsartan, an angiotensin II receptor antagonist, in man. <i>Eur. J. Clin. Pharmacol.</i>, 1997, 52:115-120. Muller, P., <i>et al.</i> Pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of the angiotensin II antagonist valsartan at steady state in healthy, normotensive subjects. <i>Eur. J. Clin. Pharmacol.</i>, 1997, 52:441-449. <i>PDR54</i>, 2000, p. 2015.				
Vancomicina				
— ^a	79 ± 11	30 ± 11	CL = 0,79CL _{cr} + 0,22 ↓ DR, Id, Neo ↔ Obes, CDCP ↑ Que	0,39 ± 0,06 5,6 ± 1,8 — 18,5 (15-25) µg/mL ^b
^aPouco absorvida após administração oral, porém utilizada por essa via para o tratamento do <i>Clostridium difficile</i> e da enterocolite estafilocócica. ^bApós a administração de uma dose de 1.000 mg IV (infusão de 1 h), 2 vezes/dia, ou de 7,5 mg/kg IV (infusão de 1 h), 4 vezes/dia, a pacientes adultos com infecções estafilocócicas ou estreptocócicas. Os níveis de 37-152 µg/mL foram associados a ototoxicidade. <i>Referência:</i> Leader, W.G., <i>et al.</i> Pharmacokinetic optimisation of vancomycin therapy. <i>Clin. Pharmacokinet.</i>, 1995, 28:327-342.				
Vardenafila^a				
15 (8-25)	2-6	93-95 (parental e MI)	56	3,0 ^b 4-5 (parental e MI) 0,7 (0,25-3) ^c 19,3 ± 1,7 ng/mL ^c
^aA vardenafila é primariamente metabolizada por CYP3A com menor envolvimento de CYP2C9. O metabólito oxidativo maior (MI), um pró-fármaco de N-desmetilação no anel de piperazina, é um inibidor de PDE5 menos potente e circula em um nível de 28% daquele do fármaco precursor. Contribui apenas com 7% da atividade <i>in vivo</i> da vardenafila. ^bV_{SS} de 208 L, supondo peso corporal de 70 kg. ^cApós uma única dose de 20 mg. Não há alteração na farmacocinética entre dosagem única e múltipla. <i>Referências:</i> Drugs@FDA. Rótulo do Levitra aprovado em 19/3/08. Disponível em: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm. Acessado em 31 de dezembro de 2009. Gupta M, <i>et al.</i> The clinical pharmacokinetics of phosphodiesterase-5 inhibitors for erectile dysfunction. <i>J Clin Pharmacol.</i> 2005, 45:987-1003.				

(continua)

venlafaxina. $^{c}CL/F$ e $^{c}V_{ss}/F$ relacionados. $^{d}CL/F$ e $^{d}V_{ss}/F$ relacionados. ^{e} Dados médios para a venlafaxina (V) e a *O*-desmetilvenlafaxina (DV), após uma dose oral de 75 mg (comprimido de liberação imediata), administrada 3 vezes/dia, durante 3 dias, a adultos saudáveis. A T_{max} para uma formulação de liberação prolongada é de 5,5 (V) e 9 (DV) horas.

Referências: Klamers, K.J., *et al*. Introduction of a com-posite parameter to the pharmacokinetics of venlafaxine and its active *O*-desmethyl metabolite. *J. Clin. Pharmacol.*, **1992**, 32:716-724. *PDR54*, **2000**, p. 3237.

Verapamil^{a,b}					
Oral: 22 ± 8 SL: 35 ± 13 ↑ Cirr ↔ DR	< 3	90 ± 2 ↑ Cirr ↔ DR, Fib atr, Id	15 ± 6 ^{c,d} ↑ Cirr, Id, Obes ↑, ↔ Fib atr ↔ DR, Cri	5,0 ± 2,1 ↑ Cirr ↑, ↔ Fib atr ↔ DR, Id, Obes	4,0 ± 1,5 ^c ↑ Cirr, Id, Obes ↑, ↔ Fib atr ↔ DR, Cri
^aMistura racêmica; o enantiômero (–) é mais ativo. A biodisponibilidade do verapamil (+) é 2,5 vezes maior que a do verapamil (–), devido à CL mais baixa (10 ± 2 versus 18 ± 3 mL/min/kg). As concentrações relativas dos enantiômeros mudam em função da via de administração. ^bO metabólito ativo, norverapamil, é um vasodilatador que não possui nenhum efeito direto sobre a frequência cardíaca ou o intervalo P-R. No estado de equilíbrio dinâmico (dose oral), a ASC é equivalente à do fármaco original (meia-vida = 9 ± 3 h). ^cA administração de doses múltiplas provoca uma redução de mais de duas vezes na CL/F e prolongamento da meia-vida em alguns estudos, porém sem nenhuma alteração da meia-vida em outros. ^dO verapamil é um substrato da CYP3A4, CYP2C9 e de outras P450. ^eDados médios após um comprimido convencional oral (IR) de 120 mg, administrado 2 vezes/dia, ou faixa de dados após					
Vincristina^a					
—	10-20	Baixa	4,92 ± 3,01 L/h/m ² ↑ DH ^b ↔ Cri	96,9 ± 55,7 L/m ² ^c 22,6 ± 16,7 ^c ↑ DH ^b	— ~ 250-425 nM ^d
^aDados de pacientes adultos com câncer de ambos os sexos. Metabolizada pela CYP3A e excretada de modo inalterado na bile (substrato da P-glicoproteína). ^bCL reduzida, hepatopatia colestática. ^cMeia-vida e V_z para fase terminal. Foi também relatada uma meia-vida mais longa (~ 85 ± 69 h). ^dApós uma dose 2 mg IV na forma de bolo. <i>Referências:</i> Gelmon, K.A., et al. Phase I study of liposomal vincristine. <i>J. Clin. Oncol.</i>, 1999, 17:697-705. Rahmani, R., et al. Pharmacokinetics and metabolism of vinca alkaloids. <i>Cancer. Surv.</i>, 1993, 17:269-281. Sethi, V.S., et al. Pharmacokinetics of vincristine sulfate in adult cancer patients. <i>Cancer Res.</i>, 1981, 41:3551-3555. Sethi, V.S., et al. Pharmacokinetics of vincristine sulfate in children. <i>Cancer Chemother. Pharmacol.</i>, 1981, 6:111-115. Van den Berg, et al. The pharmacokinetics of vincristine in man: reduced drug clearance associated with raised serum alkaline phosphatase and dose-limited elimination. <i>Cancer Chemother. Pharmacol.</i>, 1982, 8:215-219.					
Vinorelbina					
27 ± 12 ^a	11	87 (80-91)	21 ± 7 ↓ DH	76 ± 41 ^b	42 ± 21 ^b
^aPara cápsulas de gelatina contendo líquido. ^bA cinética de eliminação da vinorelbina segue um modelo de três compartimentos com extensa distribuição. São descritos os valores para a fase de eliminação terminal. ^cApós uma única dose oral de 100 mg/m² (cápsula de gel). ^dApós uma única infusão IV de 30 mg/m² durante 15 min.					
Voriconazol^a					
96 ↓ Alimento	< 2	58	3,8 ^b ↓ DH ^c	1,6 ^b	6,7 ^b
Oral: 1,1^d ↑ Alimento Oral: 2.356 ng/mL^d ↓ Alimento IV: 3.621 ng/mL^e					
^aMetabolizado principalmente a um N-óxido inativo por CYP2C19 (principal), CYP3A4 e CYP2C9. ^bA eliminação é dependente da dose e do tempo. São descritos os parâmetros de farmacocinética determinados no estado de equilíbrio. O CL médio diminuiu (64%), o V_z diminuiu (32%), e a meia-vida aumentou (16%) com 12 dias de administração de 3 mg/kg IV 2 vezes/dia. Também, CL diminuiu 41% quando a dose foi elevada de 200 para 300 mg 2 vezes/dia. ^cCL reduziu em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. ^dApós uma dose oral de 3 mg/kg dada 2 vezes/dia durante 12 dias. ^eApós uma infusão IV de 3 mg/kg durante 1 h, feita 2 vezes/dia, por 12 dias.					
<i>Referências:</i> Boucher, H.W., et al. Newer systemic antifungal agents: pharmacokinetics, safety and efficacy. <i>Drugs</i>, 2004, 64:1997-2020. Purkins, L., et al. Voriconazole, a novel wide-spectrum triazole: oral pharmacokinetics and safety. <i>Br. J. Clin. Pharmacol.</i>, 2003, 56(suppl):1016. Purkins, L., et al. The pharmacokinetics and safety of intravenous voriconazole novel wide-spectrum antifungal agent. <i>Br. J. Clin. Pharmacol.</i>, 2003, 56(suppl):29.					
(continua)					

BIODISPONIBILIDADE (ORAL) (%)	EXCREÇÃO URINÁRIA(%)	LIGAÇÃO PLASMÁTICA (%)	DEPURAÇÃO (mL/min/kg)	VOL. DE DIST. (L/kg)	MEIA-VIDA (horas)	TEMPO PARA CONC. MÁX. (horas)	CONCENTRAÇÕES MÁXIMAS
Zidovudina							
63 ± 10 ↑ Neo ↔ Gra	18 ± 5	< 25	26 ± 6 ^a ↓ DR, ^b Neo, Ciri ^b ↔ Cri, Gra	1,4 ± 0,4 ↓ DR, ^b DH ↔ Cri, Gra	1,1 ± 0,2 ↔ DR, Gra ↑ Neo, DH	0,5-1 ^c	IV: 2,6 µg/mL ^c Oral: 1,6 µg/mL ^c
^a A formação de 5-O-glicuronídeo constitui a principal via de eliminação (68%). ^b Foi relatada alteração em <i>CL/F</i> e <i>V_{max}/F</i> . ^c Após uma dose intravenosa (IV) ou oral de 5 mg/kg, administrada a cada 4 h até atingir o estado de equilíbrio dinâmico.							
Ziprasidona ^a							
Oral: 59 ↑ Alimento IM: 100	< 1 ^b	99,9 ± 0,08	11,7	2,3	2,9 ^c	Oral: 4 ± 1 ^d IM: 0,7 ^e	Oral: 68 ± 20 ng/mL ^d IM: 156 ng/mL ^e
^a Aproximadamente um terço da dose é oxidada pela CYP3A4, e o restante sofre redução. ^b Recuperação após a administração oral. ^c Uma meia-vida mais longa após a administração oral tem a taxa limitada pela absorção; os alimentos diminuem a meia-vida aparente. Nos idosos, a meia-vida é levemente mais longa. ^d Após uma dose oral de 20 mg dada duas vezes/dia durante 8 dias. ^e Após uma única dose IM de 10 mg.							
Zolpidem							
72 ± 7	< 1	92 ↑ DR, DH	4,5 ± 0,7 ^a ↔ DR ↓ DH, Id ↑ Cri	0,68 ± 0,06 ↑ DR	1,9 ± 0,2 ↑ Id, DH ↔ DR ↓ Cri	1,0-2,6 ^b ↑ Alimento	76-139 ng/mL ^b ↓ Alimento
^a Depuração metabólica predominantemente pela CYP3A4. ^b Após uma dose oral única de 10 mg administrada a adultos jovens. Não ocorre acúmulo do fármaco com uma única dose diária. <i>Referências:</i> Greenblatt, D.J., <i>et al.</i> Comparative kinetics and dynamics of zaleplon, zolpidem, and placebo. <i>Clin. Pharmacol. Ther.</i> , 1998 , 64:553-561. Patat, A., Trocherie, <i>et al.</i> EEG profile of intravenous zolpidem in healthy volunteers. <i>Phychopharmacology (Berl.)</i> , 1994 , 114:138-146. Salva, P., <i>et al.</i> Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of zolpidem. Therapeutic implications. <i>Clin. Pharmacokinet.</i> , 1995 , 29:142-153.							
Zonisamida ^a							
— ^b	29-48 ^c	38-40 ^d	0,13 ^e	1,2-1,8 ^f	63 ± 14	1,8 ± 0,4 ^g	28 ± 4 µg/mL ^g
^a As vias primárias do metabolismo envolvem a clivagem do anel isoxazol (CYP3A4)e a <i>N</i> -acetilação. ^b Não se conhece a biodisponibilidade absoluta; mínimo igual a recuperação urinária após um dose oral. ^c Recuperação após uma dose oral. ^d Concentra-se até oito vezes mais em eritrócitos. ^e É descrito o <i>CL/F</i> no estado de equilíbrio para uma dose única diária de 400 mg. A ASC aumenta de modo desproporcional quando a dose é elevada de 400-800 mg. ^f É descrito o <i>I/F</i> para uma única dose; diminui à medida que a dose é elevada desde 200-800 mg. ^g Após uma dose de 400 mg dada uma vez/dia até o estado de equilíbrio para adultos saudáveis.							

Índice

As informações que estão em figuras, quadros e tabelas estão identificadas com *f*, *q* ou *t*.

A

- AADC. *Ver* Descarboxilase,
L-aminoácido aromático
- AAL. *Ver* ácido aminolevulínico
- AAS. *Ver* ácido acetilsalicílico
- Abacavir, 1626*q*, 1635-1637
atividade antiviral, 1635
farmacocinética, 1630*q*
interações com fármacos,
1636-1637
mecanismo de ação, 1635-1636
polimorfismo e resposta a, 160*t*
sensibilidade a, 164
- Abarelix, estrutura da, 1765*t*
- Abatacepte, 994*q*
- ABC. *Ver* proteínas ligadoras de ATP
- ABCAI, 883-884
- ABCG1, 883-884
- Abciximabe
características, 871*q*
contra isquemia cardíaca, 752
efeito antiplaquetas, local de ação,
868*f*
- Abetalipoproteinemia, 891
- Abiraterona, 1767
efeitos na esteroidogênese, 1766*f*,
1767
- Abortivos, 952
- Aborto terapêutico, eicosanóides no,
952
- Abreviações ao prescrever,
1880-1881
- Absorção de fármacos. *Ver também*
biodisponibilidade
biodisponibilidade e, 19
biotransformação e, 18*f*
definição, 19
distribuição e, 18*f*
envenenamento e, 75
excreção e, 18*f*
interação de, 77
ligação e, 18*f*
mecanismo de, 1804-1805
na administração intra-arterial, 22
na administração intramuscular,
20*t*, 22
na administração intratecal, 22
na administração intravenosa, 20*t*,
22
na administração oral, 20*t*, 21
na administração subcutânea, 20*t*,
22
percutânea, 1803-1804, 1804*f*
preparações de liberação controlada
e, 21
pulmonar, 22-23
transportadores ABC no,
105*q*-106*q*, 107
velocidade de, 33
- Absorção pulmonar, 22-23
- Absorção transdermal, 21
de opioides, 518
- Abuso e dependência de fármacos e
drogas
anfetaminas, 663
aspectos clínicos, 654-666
barbituratos, 657
benzodiazepinas, 656-657
caféina, 663
cocaína, 661-663
dependência física e, 653-654
etanol, 654-656
fármacos psicodélicos, 664-666
fármacos variáveis, 650-651
fenômenos farmacológicos e,
652-653
inalantes, 666
maconha, 663-664
nicotina, 657-658
opioides, 658-661
origens, 649-652
sensibilização e, 653
síndrome de retirada ou
abstinência, 653-654
tolerância e, 652
variáveis ambientais, 651-652
variáveis do paciente, 651
variáveis do usuário, 651
- Abuso, intoxicação e, 80
- Acamprosato, contra o alcoolismo,
643
- Ação de fármacos, alvos, 5-6
- ACAT. *Ver* acil-CoA:colesterol,
aciltransferase
- Acatisia, relacionada com
antipsicóticos, 437*q*
- Acebutolol, 327
efeitos adversos, 138*q*
estrutura do, 311*f*
uso como antiarrítmico, 831-832
- Acenocumarol, 860
estrutura do, 860*f*
- Acetaminofeno. *Ver* paracetamol
- Acetato de ciproterona, 1205, 1765
estrutura da, 1761*f*
- Acetato de medroxiprogesterona
(AMP), 1668*q*-1670*q*, 1766
- Acetato de megestrol, 1668*q*-1670*q*,
1765
estrutura do, 1761*f*
na quimioterapia do câncer, 1756
- Acetazolamida, 677-681, 679*q*, 1059
efeitos adversos, 680
estrutura da, 678, 679*q*
farmacologia, 679*q*
mecanismo de ação, 678-679
usos terapêuticos, 680-681
- Acetilação, 128*q*, 136-138
deficiências de, reações a
isoniazida, 77
- Acetilcisteína como antídoto, 86*t*
- Acetilcoenzima-A, 136-137

- Acetilcolina, 186-188, 186*f*, 222*f*
 antagonistas muscarínicos e, 225
 aplicações terapêuticas da, 219, 224
 ataque enzimático da, 240-241
 como prurítógeno, 1815
 congêneres, 222
 e secreção de vasopressina, 704
 efeitos farmacológicos da, 220-222
 hidrólise da, 219, 241*f*
 história da, 911
 liberação da, 187-188, 199
 moduladores alostéricos e, 220
 na cirurgia ocular, 1788
 na neurotransmissão, 185-186
 no sistema autônomo, 172, 177*f*
 no sistema cardiovascular, 220-221
 no sistema nervoso entérico, 175
 no SNC, 381-382
 receptor muscarínico e, 219-222
 trato gastrointestinal e, 222
 Acetilcolinesterase, AChE, 187, 188
 codificação genética da, 240
 estrutura da, 240-241, 240*f*, 241*f*
 hidrólise da acetilcolina, 219
 inibidores da, 239-242
 Acetilglicerileterfosforilcolina, 952
 Acetilprocainamida, 836*q*, 842-843
 Acetoexamida, 1257*t*
 AChE. *Ver* acetilcolinesterase
 Aciclovir, 1593-1600, 1596*q*
 farmacocinética do, 1899*q*
 mecanismo de ação do, 1594
 para herpes genital, 1842*q*
 para infecções virais cutâneas, 1818
 para uso oftálmico, 1782
 química do, 1593-1594
 Ácido 13-*cis*-retinoico, 1809
 Ácido 3, 4-diidroxifenilacético (DOPAC), 196
 Ácido 9-*cis*-retinoico, 1809
 Ácido acetilsalicílico, 977-982
 absorção, 978
 biotransformação, 128*q*
 contra angina, 767
 contra isquemia do miocárdio, 752
 distribuição, 978
 dosagem e administração, 966*q*
 doses baixas e AINEs, tratamento concomitante com, 976
 e inibição dos eicosanoides, 941
 efeitos antiplaquetários, 849
 locais de ação, 868*f*
 eliminação, 978
 estrutura da, 977*f*
 farmacocinética no plasma, 962*f*
 farmacocinética, 966*q*
 farmacologia, 962*f*
 história do, 959
 inibição de ciclo-oxigenase, 964
 interações de fármacos, 981
 intolerância, 975
 mecanismo de ação, 977-978
 na prevenção do câncer, 972-973
 química do, 977
 resistência, 975
 seletividade de isoformas COX, 962*f*
 sintomas de manifestação de dosagem excessiva, 75*t*
 usos terapêuticos da, 966*q*, 979
 na isquemia do miocárdio, 771
 Ácido acetilsalicílico (AAS), farmacocinética do, 1899*q*
 Ácido γ -aminobutírico (GABA) no sistema nervoso central, 376-379
 neurotransmissores e, 184
 transportadores, 115-116
 e secreção de vasopressina, 704
 Ácido aminocaproico, uso ocular e tópico, 1792
 Ácido aminolevulínico, 1815
 Ácido aminosalicílico, efeitos adversos, 138*q*
 Ácido araquidônico, 939-941
 biotransformação, 938*f*, 941
 inibição do, 941
 produção de, biossíntese da, 938*f*, 940*f*
 via da lipo-oxigenase, 940*f*
 Ácido ascórbico (Vitamina C) transportadores SLC e, 102*q*
 Ácido azelaico
 contra acne, 1830
 contra hiperpigmentação, 1830
 contra rosácea, 1830
 estrutura do, 1830
 mecanismo de ação do, 1830
 tópico contra acne, 1817
 Ácido benzoico, 1589
 Ácido eicosapentaenoico, 937
 Ácido enólico, derivados do, 989
 classificação, 969*q*-970*q*
 Ácido epoxieicosatetraenoico (AETE), 941, 946
 Ácido etacrínico, 682-684
 como anti-hipertensivo, 774*t*
 estrutura do, 683*q*
 farmacologia do, 683*q*
 na insuficiência cardíaca, 790
 Ácido etilenodiaminatetracético (EDTA), 853, 1873-1874
 Ácido fibríco, derivados do, 901-903
 absorção, destino e excreção, 902
 contraindicações ao, 902, 903
 e cálculos biliares, 903
 e estatinas, tratamento associado a, 903
 e níveis de lipoproteínas, 902
 efeitos adversos e interações de fármacos, 902-903
 estruturas dos, 901*f*
 história dos, 901
 mecanismos de ação, 902
 química do, 901
 usos terapêuticos, 903
 Ácido flufenâmico, 968*q*, 989
 Ácido fólico. *Ver também* vitamina B₁₂
 absorção, distribuição e eliminação, 1093
 anemias megaloblásticas e, 1086-1096
 deficiências, 1093
 e vitamina B₁₂, 1087-1088
 exigências diárias, 1093
 funções metabólicas, 1092
 química, 1092
 transportadores ABC e, 105*q*
 Ácido fólico, análogos, 1668*q*-1670*q*
 absorção, destino e excreção dos, 1693
 história dos, 1690-1691
 mecanismos de ação, 1691-1692
 relações estrutura atividade, 1691
 resistência a, 1693-1694
 toxicidade, 1694
 usos terapêuticos, 1693-1694
 Ácido folínico, contra toxicidade do metotrexato, 1820
 Ácido gástrico
 defesas estomacais contra, 1310
 secreção do, histamina e, 915
 Ácido hidriótico, xarope, 1153*q*
 Ácido β -hidroxibutanoico, 1829
 Ácido homovanílico (AHV), 196, 352*f*, 352-353
 Ácido iopanoico, 1153*q*
 Ácido mefenâmico, 989
 comparado com ácido acetilsalicílico, 968*q*
 dosagem e administração do, 968*q*
 efeitos adversos e colaterais, 989

- farmacocinética do, 968q
 usos terapêuticos do, 968q
 Ácido micofenólico, 1822-1823
 farmacocinética do, 1958q
 Ácido nalidíxico, hipoglicemia e, 1248t
 Ácido nicotínico. *Ver* niacina
 Ácido *N*-metilimidazolacético, 913
 Ácido orgânico, secreção no túbulo proximal, 676f
 Ácido *p*-aminobenzoico, 1827
 efeitos adversos, do, 138q
 Ácido *p*-aminosalicílico, 1562
 Ácido propiônico, derivados do, 987-989
 classificação dos, 968q-969q
 estrutura dos, 988f
 interações de fármacos com, 988
 mecanismo de ação do, 987
 usos terapêuticos do, 987-988
 Ácido pseudomônico. *Ver* mupirocina
 Ácido retinoico
 estrutura do, 1796f
 mecanismo de ação, 1798
 Ácido retinoico *all-trans*, 1809
 Ácido salicílico, 102q, 1589, 1829
 estrutura do, 977f
 Ácido siálico, doença do
 armazenamento do, 102q
 Ácido tranexâmico, 867-868
 Ácido tretocânico, 1829
 Ácido δ trópico, 1829
 Ácido undecilênico, 1589, 1817
 Ácido valproico, 596-598
 farmacocinética do, 1900q
 hidrolase epóxido microsomal e, 130
 intoxicação com, 75
 manifestações dosagem excessiva, 75t
 Ácido vanilmandélico (VMA), 200-201
 Ácidos biliares, 1346-1347
 Ácidos hidroperoxiicosatetraenoico (HPETEs), 939
 Ácidos α -hidróxi, 1829
 Ácidos β -hidróxi, 1829
 Acidose noturna, 1318
 Acil-CoA: colesterol, aciltransferase, 878-881
 inibidores da, 903
 Acitretina, 1809-1812, 1811q
 Aclometasona, dipropionato de
 creme de, 1808q
 pomada, 1808q
 Acne fulminante, dapsona para, 1823
 Acne rosácea
 tratamento da, 1811, 1816, 1822
 Acne vulgar
 tratamento da, 1811-1812, 1811q, 1816-1817
 Acoplamento excitação-contração, no músculo liso
 gastrintestinal, 1324
 Acoplamento receptor de angiotensina-efetador, 727
 Acoplamento receptor de vasopressina-efetor, 705-707, 705f, 706f
 Acrivastina, 921q
 Acrodermatite enteropática, 103q
 ACTH. *Ver* hormônio
 adrenocorticotrópico
 absorção de destino, 1215
 ações no córtex suprarrenal, 1210-1211
 arginina-vasopressina e, 1213-1214
 efeitos extra-adrenais, 1213
 mecanismo de ação, 1211-1213
 resposta ao estresse e, 1214
 secreção da, regulamentação da, 1213
 teste para, 1214
 usos terapêuticos de, 1214-1215
 Actinomicina D. *Ver* Dactinomicina
 Actinomicose, penicilina contra, 1485
 Açúcares não digeríveis, 1332
 Adalimumabe, 994q, 1825q
 classe estrutural, 1825q
 contra psoríase, 1827
 Adapaleno, 1809, 1810q
 Adefovir, 106q, 1614-1615
 Adenosina, 833q, 834, 835q
 ações eletrofisiológicas da, 829t
 neurotransmissores e, 184
 uso antiarrítmico da, 824q, 827, 834-837
 Adenosina A, antagonistas de receptor, 792-793
 Aderência, redigir a prescrição e a, 1881-1882
 Adesivo tecidual cianoacrilato, uso ocular, 1790
 Adicção. *Ver* Dependência
 Adipócitos, receptores
 β -adrenérgicos nos, 204q
 Administração cutânea de fármacos, 1803, 1804f
 mecanismos de absorção, 1804-1805
 Administração de Fármacos e Alimentos (FDA, Food And Drug Administration dos EUA)
 classificação do risco a gestação, 1846, 1846q
 declaração da missão, 7
 função, 7-10
 registro de novos fármacos, 7
 responsabilidade, 7
 rotulagem, 9
 segurança e, 9-10
 taxas e emolumentos, 9
 Administração de fármacos.
 Ver rotas de administração de fármacos
 Administração de oxigênio em fluxo baixo, 559
 Administração intramuscular, 20t, 22
 Administração intrarterial, 22
 Administração intratecal, 22
 Administração intravenosa, 22
 características da, 20t
 Administração iontoforética de analgésicos, 518
 Administração oral, 20-21
 Administração parenteral, 20-22
 vs oral, 20
 Administração por inalação, 22-23, 1034-1035
 Administração subcutânea, 20t, 22
 Administração transmucosal oral, dos opioides, 518
 Administração transnasal de opioides, 518
 Adrenocorticosteroides, 1215-1235, 1668q-1670q
 absorção, 1222-1223
 ação anti-inflamatória e imunossupressora, 1221-1222
 ações fisiológicas dos, 1215-1222, 1216q
 contra distúrbios reumáticos, 1232
 contra doenças neoplásicas, 1668q-1670q
 equilíbrio da água corporal, 1220
 equilíbrio eletrolítico e, 1220
 excreção de, 1223
 história dos, 1209-1210
 inibição da biossíntese e ação, 1235-1236
 mecanismo de ação, 1007, 1216-1217
 metabolismo de carboidratos e, 1219

- metabolismo lipídico, 1219-1220
- metabolismo proteico e, 1219
- metabolismo, 1223
- músculo esquelético e, 1221
- osteoporose e, 1227
- relação estrutura atividade, 1216*q*, 1223-1224
- sistema cardiovascular e, 1220-1221
- sistema nervoso central e, 1221
- toxicidade dos, 1224-1227
- transporte dos, 1223
- tratamento de reposição, 1228
- usos diagnósticos, 1235
- usos terapêuticos, 1007-1008, 1227-1235
- Adrenoleucodistrofia, 104*q*
- Adriamicina, 128*q*
- Adsorção de venenos, 84
- ADT. *Ver* Privação de androgênios, tratamento
- Aducina, 160*t*
- Afinidade, 44-45
- Aflatoxina B₁, 1859-1860
- Aflibercepte, 1738-1739
- Afro-americanos, polimorfismo população específica em, 150
- Agonismo, quantificação do, 46
- Agonista de receptor de motilina, 1328
- Agonistas de receptor de serotonina, 344-350, 1326-1327
 - absorção, destino e excreção dos, 346
 - história dos, 345
 - mecanismo de ação dos, 345-346
 - na enxaqueca, 346-347
 - propriedades farmacológicas, 345
- Agonistas de receptor H₁ da histamina, 912, 912*f*, 916
 - estruturas dos, 912*f*
- Agonistas de receptor H₂ da histamina, 912, 912*f*, 916
 - estruturas dos, 912*f*
- Agonistas de receptor H₃ da histamina, 911-912, 912*f*
 - estruturas dos, 912*f*
- Agonistas de receptor H₄ da histamina, 912, 912*f*, 916
- Agonistas de receptores da vasopressina
 - contraindicações, 713
 - efeitos adversos e colaterais, 713-714
 - farmacocinética da, 713
 - interações de fármacos com, 713
 - toxicidade da, 713
 - usos terapêuticos da, 712-714
- Agonistas de receptores β-adrenérgicos
 - efeitos cardioprotetores, 767
 - mecanismo de ação dos, 767
 - usos terapêuticos dos, contra insuficiência cardíaca, 804-805
- Agonistas do hormônio liberador de gonadotropina (GnRH)
 - contra endometriose, 1840
 - contra o hirsutismo, 1841
 - estruturas, 1765*t*
 - formas de depósito, 1765
 - no protocolo IVF, 1843
 - no tratamento do câncer de próstata, 1763-1765
- Agonistas do receptor benzodiazepina, 467-469
- Agonistas dopaminérgicos, usos terapêuticos da, para insuficiência cardíaca, 804-805
- Agonistas muscarínicos, 222-225
 - acetilcolina e, 219
 - subtipos de receptores, 220
- Agonistas α-adrenérgicos, 294-297
 - como auxiliares anestésicos, 553
 - contra a congestão nasal, 302
 - contra diarreia, 1338
 - efeitos vasculares locais dos, 302
- Agonistas β-adrenérgicos, 289-294
 - contra doenças respiratórias, 1035-1040
 - contra o parto prematuro, 1848
 - de longa atuação, 293-294
 - hipoglicemia e, 1248*t*
 - β₂ de ação curta, 291-293
 - β₂ seletivos, 290-291
 - contra o parto prematuro, 1848
- Agonistas β-adrenérgicos, 310-316
 - ações eletrofisiológicas, 829*t*
 - arritmias causadas pelos, 821*q*
 - como antianginosos, 752, 768
 - como antiarrítmicos, 824*q*, 828, 831-832
 - como anti-hipertensivos, 774*t*
 - contra glaucoma, 319, 1787
 - contra hipertensão, 314-315
 - contra insuficiência cardíaca, 317-318
 - contraindicações aos, 833*q*
 - dosagem excessiva, 317
 - efeitos adversos e colaterais, 316-317, 779, 831
 - efeitos hemodinâmicos dos, 774*t*
 - efeitos metabólicos dos, 315
 - efeitos no sistema renina-angiotensina, 746*t*
 - hipoglicemia e, 1248*t*
 - história dos, 310
 - interações de fármacos com, 317
 - mecanismo de ação dos, na insuficiência cardíaca, 800-801
 - não seletivos, 320, 326, 1787
 - no infarto do miocárdio, 317
 - para doenças cardiovasculares, 317-319
 - precauções com, 779
 - propriedades farmacológicas dos, 312-316
 - química e estrutura, 310
 - retirada, arritmias causadas por, 821*q*
 - seleção de, 319-320
 - seletivos, 1787
 - sistema cardiovascular e, 313-314, 316
 - sistema nervoso central e, 317
 - sistema pulmonar e, 315, 316-317
 - terceira geração, 328-330
 - usos terapêuticos, 317-320, 767-768
 - com bloqueadores de canais de cálcio, 768, 770
 - contra angina instável, 768
 - na insuficiência cardíaca, 800-801
 - na isquemia miocárdica, 767-768
 - no infarto do miocárdio, 768
 - tratamento associado, 768
- Agranulocitose, induzida por sulfonamida, 1467
- Agressão, 5-HT e, 343
- Água
 - fluxo gastrointestinal de, 1328-1330
 - homeostasia da, 701
- Água e eletrólitos gastrintestinais, 1328-1330
- AHV. *Ver* Ácido homovanílico
- Aids, 1756
- AINEs, *ver* anti-inflamatórios não esteroides
- Albendazol, farmacocinética do, 1900*q*

- Albumina
distribuição e, 24
ligação a proteínas plasmáticas e, 1803
- Albuterol, 291, 292f
arritmias causadas por, 832
estrutura do, 279t
farmacocinética do, 1978q
polimorfismos e resposta ao, 160t
receptores adrenérgicos e, 206q
- Alça ascendente fina, 673
- Alça de Henle, 673
- Alça fina descendente, 673
- Alcalinização da urina, 85
- Alcalinizantes urinários, 1257
- Alcaloides da beladona, 226.
Ver também atropina e escopolamina
- Alcaloides da vinca, 1705-1707
usos terapêuticos do, contra doenças neoplásicas, 1668q-1670q
- Alcaloides do *ergot*, 310
absorção, destino e excreção, 347
efeitos adversos dos, 347-348
em hemorragia pós-parto, 348-349
hiperprolactinemia e, 358
história dos, 347
no tratamento da enxaqueca, 347
para hemorragia pós-parto, 1850
química dos, 347
- Alclometasona, dipropionato
creme, 1225q
pomada, 1225q
- Alcoóis não digeríveis, 1332
- Álcool, 632-639 *Ver também* etanol
biotransformação do, 125q
e acitretina, etrectinato produzido por, 1812
- Álcool benzílico, 1819
- Álcool desidrogenase, 125q, 630-632, 694f
- Álcool, uso e dislipidemia, 890q
- Alcoolismo, farmacoterapia do, 642-644
- Aldactona, estudo de avaliação aleatória da (RALES), 793
- Aldeído, biotransformação do, 125q
- Aldeído desidrogenase, 125q, 630-632, 694f
- Aldesleucina, 1749
- Aldosterona. *Ver também* renina-angiotensina-aldosterona, eixo da antagonistas da, 692, 793
efeitos renais da, 694f
liberação, angiotensina II e, 729
proteínas induzidas por, 692
síntese da, heparina e, 859
- Alefacepte, 1019, 1824, 1825q, 1826f
- Alendronato, farmacocinética, 1900q
- Alentuzumabe, 1745, 1746q
dosagem e administração de, 1747q, 1748
farmacocinética, 1748
mecanismo de ação, 1748
toxicidade, 1747q, 1748
usos terapêuticos, 1748
- Alergias, reações alérgicas, 76
a heparina, 859
antagonistas de receptor h₁, 919, 920-922
cininas, 931
fármacos simpaticomiméticos, 302-303
fator de ativação plaquetária, 954
histamina, 914
liberação de autacoides, 914
- Alfadrotregocina, 860
- Alfametilodopa. *Ver* metildopa
- Alfametilrosina, 206q
- Alfentanila, cloridrato
dosagem, 500t
estrutura, 504f
farmacocinética, 1901q
polimorfismo e resposta, 159t
- Alfuzocina, 306f, 307
farmacocinética, 1901q
- Algoritmo de Brater, para tratamento diurético, 699, 700f
- ALH. *Ver* antígeno leucócito humano
- Alisquireno, 745-747, 799, 1901q
- Alitretinoina, 1809-1812, 1810q
- Almitrina, 1058
- Almofada de prescrição, 1881-1882
- Alopecia
androgênicos para, 1829-1830
causada por varfarina, 864
- Alopecia androgenética, fármacos para, 1829-1830
- Alopecia areata
ciclosporina para, 1821
fotoquimioterapia para, 1814
- Alopurinol
absorção, 996
distribuição, 996
efeitos adversos, 997
eliminação, 996
estrutura, 996
farmacocinética, 996, 1901q
- história, 996
interações de fármacos, 997
mecanismo de ação, 996
química, 996
usos terapêuticos, 997
- Alosetrona
farmacocinética da, 1902q
para a síndrome do intestino irritável, 1340
- Alprazolam
contra o prurido, 1828q
estrutura, 459q
farmacocinética, 1902q
usos terapêuticos, 466q
- Alprostadiil
para impotência, 952
para manutenção do ducto arterioso patente, 952
- Alquilaminas, 924, 1817-1818
indicações para, 1816q
para infecções fúngicas cutâneas, 1818
- Alquilantes, 1668q-1670q
ações citotóxicas, 1680-1681
ações farmacológicas, 1680-1681
em dermatologia, 1821
farmacologia clínica, 1682-1684
relações estrutura-atividade, 1678-1680
resistência, 1681
toxicidade, 1681-1682, 1682q
- Alquilsulfonatos, 1668q-1670q, 1685-1686
- Alterações de humor, com opioides, 493-494
- Altretamina, 1685
- Alvos da ação de fármacos, 5-6
- Alvos mamíferos da rapamicina, (mTOR), 1743. *Ver também* inibidores de mTOR
- Alvos verdadeiros vs secundários, 9
- Amanita muscaria*, 223, 225
- Amanita phalloides*, 225
- Amantadina, 619, 1596q, 1605-1607
dosagem, 614q
efeitos adversos, 138q
usos terapêuticos na doença de Parkinson, dosagem, 614q
- Amatoxinas, 225
- Ambiente
dependência, adicção e, 651-652
distúrbios neurovegetativos e, 610
resposta a fármacos e, 146f
- Ambliopia tóxica, associada a niacina, 900

- Ambrisentana, farmacocinética, 1902*q*
- Amebíase, 1419-1420
- Amenorreia primária, 1838
- Ametopterina, 1668*q*-1670*q*
- Amicacina, 1516-1517
farmacocinética, 1903*q*
- Amilnitrito, história do, 753
- Amilorida, 690-692
como anti-hipertensivo, 774*t*, 778
estrutura da, 690*q*
farmacologia da, 690*q*
na insuficiência cardíaca, 791
- Aminas simpaticomiméticas
ação indireta, 282
conceito de falso transmissor, 282
contra alergias, 302-303
contra arritmias, 302
contra asma, 302
contra hipotensão, 301-302
contra insuficiência cardíaca, 302
contra o distúrbio de hiperatividade e déficit de atenção, 303-304
para narcolepsia, 303
para redução de massa corpórea, 303
química e relação estrutura atividade, 278-281
relações estrutura-atividade, 278-281
substituições no carbono α , 281
substituições no carbono β , 281
substituições no núcleo aromático, 281
tratamento do choque, 301
usos terapêuticos das, 300-304
- Aminoácidos
no SNC, 376
substituições, 154-155
- Aminociclitois, 1538
- Aminoglicosídeos, 1559
absorção, 1509-1510
bloqueio neuromuscular, 1514
distribuição, 1510
dosagem e formas de dosificação, 1511-1512
efeitos adversos, 1512-1514
eliminação, 1510-1511
espectro antibacteriano, 1509
história e fontes, 1505
mecanismo de ação, 1507-1508
nefrotoxicidade, 1513-1514
ototoxicidade, 1512-1513
química, 1505
resistência, 1508-1509
- usos terapêuticos, 1514-1515
- Aminoglutetimida, 1236, 1668*q*-1670*q*
efeitos adversos da, 138*q*
estrutura da, 1760*f*
- Aminopenicilinas, 1489-1490
- Aminopeptidase P, 929
- Aminopirina, 990
- Aminosalicilatos, na doença inflamatória intestinal, 1352*t*
- Amiodarona, 1153*q*
ações eletrofisiológicas, 829*t*
arritmias causadas por, 821*q*
contraindicações, 833, 833*q*
dosagem, 835*q*
efeitos adversos, 837
efeitos na córnea, 1793
especificidade, 43
estrutura, 834
farmacocinética, 835*q*, 837, 1903*q*
interações com estatinas, 896
interações de fármacos, 839
mecanismo de ação, 830
propriedades farmacológicas, 834-837
uso como antiarrítmico, 824*q*, 827, 834-837, 835*q*
- Amitriptilina
eliminação, 409*q*
potência nos receptores de neurotransmissores, 410*q*
potência nos transportadores humanos de neurotransmissores monoaminas, 406*q*
- Amobarbital, estrutura, 470*q*
- Amodiaquina, 1396-1397
- Amonafida, 138*q*
- Amoxapina
dose e formas de dosificação, 400*q*
efeitos adversos, 400*q*
eliminação, 409*q*
potência nos receptores de neurotransmissores, 410*q*
potência nos transportadores humanos de neurotransmissores monoaminas, 406*q*
- Amoxicilina, 1489-1490
atividade antimicrobiana, 1483
farmacocinética, 1903*q*
propriedades, 1479*t*
química, 1479*t*
- AMP. *Ver* adenosina monofosfato
- AMP cíclico, 55-56
- Ampicilina, 1489-1490
- atividade antimicrobiana, 1483
propriedades da, 1479*t*
química, 1479*t*
- Ampiroxicam, 990
- Amplificação de sinal, 52
- Amplificação e receptores, 52
- Amprenavir, 1626*q*
- Anacinra, 994*q*
- Anafilaxia
antagonistas de receptor H_1 e, 919
tratamento da, 920
- Analgesia/analgésicos
administração dos, 516-518
administração espinal, 516-518
administração iontoforética, 518
administração oral, transoculal, 518
administração retal, 518
administração transnasal, 518
arritmias causadas por, 832
classificação dos não esteroidais, 966*q*-970*q*
como auxiliares na anestesia, 553-554
controlada pelo pacientes, 516
inalação, 518
intraespinal, 500*t*
nefropatia por, 975
para infecções do trato urinário, 1474-1475
- Analgesia controlada pelo paciente (ACP), 516
- Analgesia espinal, 516-518
- Análogos da purina, 1668*q*-1670*q*, 1701-1705
- Análogos de imunomoduladores.
Ver também, lenalidomida e talidomida
no tratamento do câncer, 1740-1742
- Anandamida, 941
- Anastrozol, 1668*q*-1670*q*
absorção, 1761
biotransformação, 127
efeitos adversos e toxicidade do, 1762
estrutura, 1760*f*
excreção, 1761
farmacocinética, 1761, 1903*q*
mecanismo de ação, 1761
para indução de fertilidade, 1845
usos terapêuticos, 1757*q*, 1761
- Ancinonida, pomada, 1225*q*
- Ancylostoma duodenale*, 1445
- Androgênios, 1668*q*-1670*q*

- alquilados, 1200
- efeitos fisiológicos e
 - farmacológicos, 1197-1199
- na quimioterapia do câncer,
 - 1756-1782
- na síndrome de Turner, 1838
- tratamento de privação de, 1763
- uso pós-menopausa, 1840
- usos terapêuticos, 1202-1203
- Androgênios alquilados, 1200-1201
- Androstenediona, 1766-1767
 - análogos da, 1761
 - estrutura da, 1760f
- Anel vaginal, 1834, 1839q
- Anemia aplástica relacionada com
 - sulfonamida, 1468
- Anemia hemolítica
 - transportadores SLC e, 102q
 - sulfonamidas e, 1467
- Anemia megaloblástica responsiva a
 - tiamina (AMRT), 102q
- Anemias sideroblástica ligada ao X, 5
- Anestesia
 - agonistas α -adrenérgicos com
 - auxiliares, 553
 - antagonistas muscarínicos e, 234
 - auxiliares da, 552-554
 - benzodiazepinas como auxiliares,
 - 552-553
 - citoproteção com, 554-555
 - fármacos bloqueadores
 - neuromusculares como
 - auxiliar, 554
 - geral, 531-555
 - ação molecular, 535-536
 - ações e mecanismos, 533-536
 - efeitos hemodinâmicos, 532
 - efeitos respiratórios, 532
 - estado anestésico, 533
 - hipotermia em, 532
 - locais anatômicos de ação, 536
 - mecanismo celular de, 534-535
 - mensuração do potencial,
 - 533-534
 - náuseas e emese após, 532-533
 - princípios da, 532-533
 - história da, 531
 - inalatória, 544-562
 - desflurano, 549-550
 - enflurano, 548-549
 - halotano, 545-547
 - isoflurano, 547-548
 - óxido nitroso, 551-552
 - princípios farmacocinéticos,
 - 544-545
 - sevoflurano, 550-551
 - xenônio, 552
 - infiltrativa, 576
 - local,
 - antagonistas de receptor H_1 como,
 - 920
 - baixa solubilidade, 574
 - biotransformação, 572
 - dependência da frequência, 567
 - dependência da voltagem, 567
 - efeitos indesejados, 571
 - hipersensibilidade, 571-572
 - mecanismo de ação, 565-567
 - para membranas mucosas, 574
 - para pele, 574
 - para uso oftálmico, 574
 - pH e, 569-570
 - química dos, 559
 - sensibilidade diferencial, 567-569
 - usos clínicos, 575-581
 - vasoconstritores e, 570-571
 - parenteral, 537-539
 - barbituratos, 539-540
 - cetamina, 542-543
 - etomidato, 542
 - fármacos específicos, 539-544
 - princípios farmacocinéticos, 537
 - propofol, 540-542
 - propriedades farmacológicas,
 - 538t, 544t
 - tópica contra o prurido, 1828q
 - tópica, 575-576
 - toxicidade, 554-555
 - Anestesia de bloqueio, 576-577
 - Anestesia de infiltração, 576
 - Anestesia em bloco, 576
 - Anestesia espinal, 577-578
 - Anestesia geral. *Ver* Anestesia
 - Anestesia intravenosa regional, 577
 - Anestesia tópica, 575-576
 - Anestésicos, polimorfismo e resposta
 - aos, 160t
 - Anexinas, 941
 - Anfetaminas
 - apetite, 298
 - biotransformação, 128q
 - dependência, 663
 - efeitos analgésicos, 298
 - efeitos cardiovasculares, 297
 - estrutura da, 279t
 - fadiga e, 298
 - mecanismo de ação, 298
 - músculos lisos e, 297
 - receptores adrenérgicos e, 206q
 - respiração e, 298
 - sistema nervoso central e, 298
 - sono e, 298
 - tolerância e dependência, 299
 - toxicidade e efeitos adversos,
 - 298-299
 - usos terapêuticos, 299
 - Anfotericina B
 - atividade antifúngica, 1571-1575
 - efeitos antiprotzoários, 1424
 - farmacocinética da, 1904q
 - usos terapêuticos, 1424
 - Angiite Chug-Strauss, ciclofosfamida
 - para, 1821
 - Angina de peito, 751-752 *Ver*
 - também*, isquemia miocárdica
 - antagonistas β -adrenérgicos para,
 - 752, 768
 - com anormalidades de condução
 - cardíaca, tratamento
 - recomendado para, 769t
 - com arritmias, tratamentos
 - recomendados, 769t
 - com disfunção ventricular
 - esquerda, tratamento
 - recomendado para, 769t
 - com outras condições médicas,
 - tratamento recomendado,
 - 769t
 - de esforço, antagonistas de canais
 - de cálcio para, 766-767
 - epidemiologia, 751
 - instável, 751
 - antagonistas de canais de cálcio,
 - 767
 - antagonistas β contra, 768
 - nitratos para, 760
 - nitratos, 759-760
 - administração bucal, 760
 - administração cutânea, 760
 - administração oral, 759-760
 - administração sublingual, 759
 - administração transmucosa, 760
 - mecanismos de ação, 756-757
 - típica, 751
 - tratamento, estratégias de, 752,
 - 768-771
 - variante (de Prinzmetal), 751, 752
 - antagonistas de canais de cálcio,
 - 766
 - nitratos, 761
 - tratamentos de, 761
 - Angioedema
 - antagonistas de receptores H_1 , 922
 - cininas, 931
 - inibidores da ECA e, 736, 932

- tratamento com androgênios, 1204
- Angiogênese
 - definição de, 1738
 - inibidores, 1738-1740
 - mecanismos de eficácia do, 1738
 - toxicidade de, 1739-1740
- Angiotensina, (1-7), 725
- Angiotensina, (3-8), 725
- Angiotensina I, 721, 722*f*, 927*f*
- Angiotensina II, 721, 722*f*, 797, 927*f*
 - aumento da neurotransmissão noradrenérgica periférica, 729
 - e a reabsorção de sódio nos túbulos renais, 729
 - e a secreção de vasopressina, 704
 - e alteração da estrutura cardiovascular, 730
 - e alteração da hemodinâmica renal, 729-730
 - e função renal, 729
 - e liberação de aldosterona da suprarrenal, 729
 - e liberação de catecolaminas da medula suprarrenal, 729
 - e vasoconstrição direta, 728-729
 - efeitos na estrutura cardiovascular, mecanismo, 728*f*
 - efeitos na função renal, 729*f*
 - efeitos na pressão arterial, 727*f*
 - efeitos na resistência periférica, mecanismo, 728*f*
 - efeitos no fluxo de sangue renal, 727*f*
 - efeitos no SNC, 729
 - funções da, 727-728
 - resposta pressórica lenta, 728
 - resposta pressórica rápida, 727-729
- Angiotensina II antagonistas de receptor, 730, 731*f*, 736-745
 - como anti-hipertensivo, 774*t*, 785-786
 - efeitos adversos e colaterais, 785-786
 - efeitos adversos, 745
 - efeitos hemodinâmicos com a administração por tempo longo, 774*t*
 - efeitos no sistema renina-angiotensina, 746*t*
 - estrutura de, 737*f*
 - farmacologia clínica do, 738
 - história da, 736
 - para a insuficiência cardíaca congestiva, 793
 - precauções com, 785-786
- propriedades farmacológicas, 736-738
 - usos terapêuticos da, 738-745, 786
- Angiotensina III, 725
- Angiotensina IV, 725
- Angiotensinases, 725
- Angiotensinogênio, 721, 722*f*, 724
- Angiotonina, 721
- Anidrase carbônica, inibidores da, 677-681
 - absorção e eliminação, 680
 - contra o glaucoma, 1787
 - e hemodinâmica renal, 680
 - efeitos excretores e homodinâmicos renais, 678*q*
 - estrutura, 679*q*
 - excreção urinária e, 679-680
 - farmacologia, 679*q*
 - interações de fármacos com, 680
 - locais de ação, 678-679
 - mecanismo de ação, 678-679, 679*f*
 - química, 679*q*
 - toxicidade, efeitos adversos e contraindicações, 680
- Anidulafungina, 1584-1585
- Anisocoria, 1776
 - diagnóstico de, 1793
- Anlodipina, 761
 - absorção, destino e excreção, 765
 - como anti-hipertensivo, 774*t*
 - contra angina, 766-767
 - estrutura, 762*q*
 - farmacocinética, 1904*q*
 - farmacologia cardiovascular, 762*q*
 - farmacologia, 764
 - usos terapêuticos, 767
- Anorexia induzida por varfarina, 864
- Anovulação, 1841
- Anrinona, efeitos adversos, 138*q*
- Ansiedade
 - modelos animais de, 460
 - serotonina e, 343
 - sintomas de, 398
- Ansiolíticos
 - considerações clínicas com, 412-413
 - contra o prurido, 1828*q*
- Antagonismo, 77-78
- Antagonismo disposicional, 78
- Antagonismo fisiológico, 77-78
- Antagonismo funcional, 77-78
- Antagonismo químico, 78
- Antagonista de receptor da substância P, como fármaco antináuseas, 1344
- Antagonista mediador, 1052-1054
- Antagonistas colinérgicos, 211-212
- Antagonistas CRTh2, 1055
- Antagonistas da vitamina K
 - estruturas dos, 860*f*
 - usos clínicos e monitorização dos, 865
- Antagonistas de canais de cálcio
 - antídoto, 86*t*
 - hipoglicemia e, 1248*t*
 - polimorfismo e resposta, 159*t*
 - toxíndrome, 83*t*
 - transportadores ABC e, 105*q*
- Antagonistas de receptor adrenérgico
 - misto, como fármaco anti-hipertensivo, 774*t*, 780-781
- Antagonistas de receptor de androgênios, 1205
- Antagonistas de receptor de leucotrienos
 - polimorfismos e respostas ao, 160*t*
- Antagonistas de receptor de serotonina, 350-351, 407, 408
 - efeitos adversos dos, 411
 - interações de fármacos com, 412
- Antagonistas de receptor do hormônio tireoideo, 1146
- Antagonistas de receptor H₁
 - absorção dos, 911, 916, 918-924, 921*q*-922*q*
 - alergia aos, 923
 - distribuição dos, 920
 - dosagem dos, 921*q*
 - duração de ação dos, 921*q*
 - e alergia, 919
 - e anafilaxia, 919
 - e glândulas exócrinas, 919
 - e músculo liso, 918
 - e permeabilidade capilar, 918
 - e prurido, 919
 - e reações de hipersensibilidade, 919
 - e rubor, 919
 - e sistema nervoso central, 919-920
 - efeitos adversos e colaterais dos, 923
 - efeitos anestésicos locais dos, 920
 - efeitos anticolinérgicos dos, 920
 - efeitos anti-prurido, 1815-1816
 - efeitos colaterais dos, 920
 - envenenamento com, 923
 - excreção dos, 920
 - história dos, 918
 - mecanismo de ação dos, 918

- nomes comerciais, 921*q*
 preparações de, 921*q*
 primeira geração, 1816
 farmacocinética do, 1816*q*
 propriedades farmacológicas dos,
 918-920
 química, 918
 relações estrutura-atividade, 918
 resumo clínico, 925-926
 sedação causada por, 920
 segunda geração, 920, 1816
 farmacocinética dos, 1816*q*
 teratogenicidade dos, 923
 uso pediátrico, 923
 usos geriátrico dos, 923
 usos terapêuticos dos, 920-924
 contra a cinetose, 923
 contra alergias, 920-922
 contra o resfriado comum, 922
 contra vertigens, 923
 para a sedação, 923
- Antagonistas de receptor H₁ da
 histamina, resumo clínico,
 926
- Antagonistas de receptor H₂ da
 histamina, farmacocinética
 dos, 1816*q*
- Antagonistas de receptor H₃ da
 histamina, 911, 916, 924-925
 resumo clínico, 926
- Antagonistas de receptor
 α-adrenérgico, 304-310
 alcaloides do *ergot*, 310
 alfuzocina, 307
 bunazocina, 310
 cetanserina, 310
 como anti-hipertensivos, 774*t*,
 779-780
 doxazocina, 307
 efeitos adversos, 307-308
 efeitos hemodinâmicos na
 administração prolongada,
 774*t*
 fármacos disponíveis, 305-307
 fenoxibenzamina, 309
 fentolamina, 309
 indoramina, 310
 ioimbina, 309
 na hipertensão, 308
 não seletivos, 309
 para hiperplasia prostática benigna,
 308
 para insuficiência cardíaca, 308
 prazocina, 305-307
 propriedades farmacológicas, 305
- silodosina, 307
 tamsulosina, 307
 terazosina, 307
 toxicidade, 310
 uradipilo, 310
 usos terapêuticos, 308, 309-310
- Antagonistas de receptores da
 ocitocina, para prevenir o
 parto prematuro, 1848
- Antagonistas de receptores da
 vasopressina, 708-710,
 715*q*-716*q*
 na insuficiência cardíaca, 799-800
 não peptídico, 715*q*-716*q*
 peptídico, 715*q*
 química, 710
 seletivos para V₁, 715*q*
 seletivos para V₂, 715*q*-716*q*
 usos terapêuticos, 714
- Antagonistas de receptores
 mineralocorticoides
 farmacologia dos, 693*q*
 estrutura dos, 693*q*
- Antagonistas de receptores opioides,
 contra o prurido, 1828*q*
- Antagonistas de receptores
 α₁-adrenérgicos
 como anti-hipertensivo, 779-780
 efeitos adversos e colaterais, 780
 farmacologia do, 780
 fenômeno de primeira passagem,
 780
 usos terapêuticos, 780
- Antagonistas do hormônio liberador
 de gonadotropina (GnRH)
 estruturas, 1765*t*
 no protocolo IVF, 1843
 no tratamento do câncer de
 próstata, 1763-1765
- Antagonistas do receptor quimiocina,
 1056
- Antagonistas muscarínicos, 225-235
 contra asma, 1044-1046
 contra o Parkinson, 618-619
 contraindicações dos, 234
 efeitos paradoxais dos, 225-226
 em crianças, 235
 em jovens, 235
 subtipos de receptores, 220
- Antagonistas opioides, 513-515
- Antagonistas receptores H₂, 911, 916
 doses intravenosas de, 1313*t*
 efeitos adversos, 1314
 farmacocinética, dos, 1313-1314
 hipoglicemia e, 1248*t*
- interações de fármacos com, 1314
 mecanismos de ação, 1313
 propriedades farmacológica dos,
 1313
 química dos, 1313
 tolerância, 1314
 usos terapêuticos dos
 contra o refluxo gastroesofágico,
 1318*t*
 contra úlceras, 1319*t*
- Antazolina para uso oftálmico,
 1789
- Antiácidos, 1315-1316, 1316*t*
- Antiandrogênios, 1204-1205,
 1668*q*-1670*q*, 1765-1766
 efeitos adversos e colaterais, 1763
 esteroidais, 1761*f*, 1765-1766
 não esteroidais, 1761*f*, 1765-1766
 mecanismo de ação dos, 1765
- Antianginosos, 752, 752*f*, 753-761
 ácido acetilsalicílico, 767
 anlodipina, 766-767
 antagonistas de receptores
 β-adrenérgicos, 752
 contra angina instável, 768
 antiplaquetários, 752
 bloqueadores de canais de cálcio,
 752, 766-767
 diltiazem, 766
 estatinas, 752
 mecanismo de ação dos, 752
 metoprolol, 767
 nitratos como, 756-757, 759-760
 administração bucal, 760
 administração cutânea, 760
 administração oral, 759-760
 administração sublingual, 759
 administração transmucosa, 760
 mecanismo de ação, 756-757
 nitroglicerina, 760
 nitrovasodilatadores, 752
 ranolazina, 752
 usos terapêuticos dos, estratégias e
 comparações, 768-771
 verapamil, 766
- Antiangiogênese, tratamento,
 1738-1740
 toxicidade de, 1739-1740
- Antiarrítmicos, 815-848 *Ver também*
 o fármaco específico
 abordagens terapêuticas com,
 832-833
 acebutolol, 831-832
 ações eletrofisiológicas, 829*t*
 adenosina, 834, 835*q*

- amiodarona, 824_q, 827, 834-837, 835_q
- antagonistas de canais de cálcio, 767
- antagonistas de receptores
 - β-adrenérgicos, 824_q, 828, 831-832 (*Ver também* antagonistas de receptores de β-adrenérgicos, fármacos específicos)
- arritmias causadas por, 821_q, 833
- bepiridila, 830
- bloqueadores de canais de cálcio, 830-831 (*Ver também* antagonistas de canais de cálcio, fármacos específicos)
- bloqueadores de canais de sódio, 826_f, 827, 827_f, 828
 - toxicidade dos, 828-829
- bloqueio do canal iônico
 - dependente de estado, 827
- bretílio, 837
- classificação dos, 827-832
- concentração plasmática dos, monitorização, 833
- contraindicações, 833, 833_q
- digoxina, 835_q, 837-839
- diltiazem, 830, 831, 835_q
- disopiramida, 835_q, 839
- dofetilida, 835_q, 839
- dosagem e administração de, 835_q-836_q
- dronedarona, 835_q, 839-840
- esmolol, 832, 835_q, 840
- farmacocinética de, 835_q-836_q
- flacainida, 824_q, 828, 835_q, 840-841
- glicosídeos digitálicos, 835_q, 837-839
- ibutilida, 835_q, 841
- isoproterenol, 824_q
- lidocaína, 824_q, 827, 828, 835_q, 841-842
- magnésio, 824_q, 842
- mecanismo de ação, 823-827
- mexiletina, 828, 836_q, 842
- princípios de uso, 832-833
- procainamida, 836_q, 842-843
- prolongado o potencial de ação, 826_f
- propafenona, 836_q
- propranolol, 828, 831-832, 836_q
- propriedades dos, 834-845
- quinidina, 828, 836_q, 843-844
- ranolazina, 828
- sotalol, 831-832, 836_q, 845
- usos terapêuticos, 834-845
- verapamil, 824_q, 830, 831, 836_q
- vernacalanto, 845
- Antibacterianos contra doenças neoplásicas, 1668_q-1670_q
- Antibióticos. *Ver também*
 - antimicrobianos
- arritmias causadas por, 832
- contra a doença intestinal inflamatória, 1360
- contra o câncer, 1712-1715
- e estatinas, interações, 896
- e peróxido de benzoíla, associações
 - contra acne, 1817
- histamina e, 914
- sistêmicos
 - contra acne, 1816-1817
 - contra infecções cutâneas, 1816
 - tópicos contra acne, 1816-1817
- transportadores ABC e, 105_q, 106_q
- usos terapêuticos de, 1352_t
- Anticâncer, polimorfismos e respostas aos, 159_t
- Anticoagulantes, 849
- antitrombina recombinante, 860
- argatrobano, 860
- bivalirudina, 859-860
- desirudina, 859
- drotrecogina alfa, 860
- oral
 - efeito diminuído, causas, 863-864
 - interações de fármacos com, 863-864
 - mecanismo de ação, 860-862
 - novos, 865-866
- parenteral, 853-860
- uso clínico e monitoramento, 865
- Anticolinérgicos, 211-212
- anticolinesterases contra
 - intoxicações com, 252
- contra distúrbios intestinais, 1340-1341
- contra náuseas e vômito, 1344
- toxíndrome, 83_t
- Anticolinesterásicos
 - absorção, 247
 - ação em órgão efetor, 242
 - como profilaxia no envenenamento com colinesterase, 252
 - contra íleo paralítico, 250
 - contra intoxicação anticolinérgica, 252
 - contra miastenia *gravis*, 251-252
 - contra o glaucoma, 250-251
- coração e, 246-247
- definição, 239
- destino, 249
- “envelhecimento” da, 249
- estrutura da anticolinesterase e, 240-241
- excreção, 247
- glândulas secretoras e, 246
- história do, 239
- inibidores carbamato ‘reversíveis’, 242
- intoxicação aguda por, 248
- mecanismo de ação, 241-242
- não covalente, 242
- olho e, 246, 250-251
- propriedades farmacológicas da, 245-247
- química, 242-245
- reativadores de colinesterase e, 249
- relação estrutura atividade, 242-245
- toxicologia da, 247-250
- tratamento da intoxicação com, 248-249
- trato gastrointestinal e, 246
- usos terapêuticos, 250-253
- Anticonvulsivantes contra mania, 444-445
- Anticorpos monoclonais (AMc), 1745-1750
- atividade antitumoral, mecanismo de ação dos, 1731
- conjugados citotóxicos, 1745, 1748-1750
- contra tumores sólidos e hematopoieticos, 1746_q
- desarmados, 1745-1748
- dosagem, 1747_q
- ligados à toxinas, 1745
- químicos, nomenclatura dos, 1745
- radioimunoconjugados, 1745, 1749
- terapêuticos, nomenclatura dos, 1745
- totalmente humanizados, nomenclatura dos, 1745
- toxicidade dos, 1747_q
- Antidepressivos tricíclicos, 404-405, 923
- aminas secundárias, destino das, 409_q
- aminas terciárias, destino das, 409_q
- arritmias causadas por, 832
- contra o prurido, 1828_q
- e a secreção de vasopressina, 704
- efeitos adversos dos, 411

- interações de fármacos com, 412
 mecanismo de ação, 408
- Antidepressores, 398-413
 considerações clínicas dos, 399, 405
 destino, 409*q*
 destino atípico dos, 409*q*
 dosagem, 400*q*-403*q*
 efeitos adversos dos, 410-413
 efeitos colaterais, 400*q*-403*q*
 efeitos amina dos, 400*q*-403*q*
 farmacocinética ultrarrápida, 157
 interações de fármacos, 412
 mecanismo de ação, 398-399
 polimorfismos e respostas, 159*t*, 160*t*
 potências
 nos receptores de neurotransmissores, 410*q*
 nos transportadores humanos de neurotransmissores de monoaminas, 406*q*
 seletivos-norepinefrina, potências nos transportadores humanos de neurotransmissores de monoaminas, 406*q*
- Antído para o cobre, 86*t*
- Antídoto de antagonistas β -adrenérgicos, 86*t*
- Antídoto de cianetos, 86*t*
- Antídoto de fluoreto, 86*t*
- Antídoto dos glicosídeos cardíacos, 86*t*
- Antídotos opioides, 86*t*
- Antídotos, tratamentos com, 85, 86*t*
- Antieméticos, 1341-1346
 causados por antiarrítmicos, 832
 em associação, 1344*t*
 na quimioterapia do câncer, 1344*t*
- Antieméticos, antipsicóticos como, 436
- Antiepilépticos
 ácido valproico, 596-598
 aspectos terapêuticos e, 590
 barbituratos, 593-594
 benzodiazepinas, 598-599
 duração do tratamento com, 604-605
 escolha do, 603-606
 gestação e, 605-606
 hidantoinas, 591-593
 história, 590
 iminoestilbenos, 594-596
 princípios gerais, 603-606
 succinimidas, 596
- Antiespasmódicos, 1340-1341
- Antiestrogênicos, 1668*q*-1670*q*
 para receptores de estrogênios e câncer de mama, 1756-1760, 1757*q*
 puros, 1177-1180, 1756, 1759-1760
 tratamento, 1756-1760
- Antiflatulentos, 1347
- Antifúngicos
 anfotericina B, 1571-1575
 arritmias causadas por, 832
 cetozonazol, 1576
 contra doença de pele, 1817-1818
 cutâneos, 1816*q*
 e estatinas, interações, 896
 flucitosina, 1575-1576
 imidazol, 1576
 itraconazol, 1576-1579
 oral, 1816*q*
 sistêmicos, 1571-1586
 tópicos, 1586-1589, 1816*q*
 transportadores ABC e, 105*q*
 triazol, 1576
- Antifúngicos tópicos, 1586-1589
- Antígeno leucócito humano (ALH), solúvel, 1021
- Antígeno leucócito humano, polimorfismo do, 160*t*
- Antígenos, tolerância imunológica e, 1021
- Antiglicocorticoides, 1236
- Anti-hepatite, 1609-1617
- Anti-herpesvírus, 1593-1605, 1596*q*
- Anti-hipertensivos, 774*t*. *Ver também* Hipertensão, fármacos específicos
 antagonistas de receptor de angiotensina II, 738-745
 inibidores da ECA, 734
 inibidores diretos de renina, 745-747
- Anti-histamínicos, 911
 arritmias causadas por, 832
 contra náuseas e emese, 1344
 efeitos antiprurido, 1815-1816
 farmacocinética dos, 1816*q*
 não sedativos, 911, 920
 resumo clínico, 925-926
 terceira geração, 1815-1816, 1828*q*
- Anti-histamínicos não sedativos, 911, 920
- Anti-IgE, tratamento, 1054
- Anti-inflamatórios em dermatologia, 1822-1824
- Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), 937, 959, 962-977
 absorção, 965
 classificação dos, 970*q*
 classificação dos, pela farmacocinética plasmática, 962*f*
 por seletividade pela isoforma de COX, 962*f*
 por similaridade química, 962*f*
 como analgésicos, 971
 como anti-inflamatórios, 965-971
 como antipiréticos, 971
 contra dor, 961
 contra febre, 961-962
 contra inflamação, 965-971
 contra úlceras, 1319
 contraindicações, 975
 diarileterocíclicos, 990-992
 distribuição dos, 965
 e a resposta antidiurética à vasopressina, 707-708
 e doses baixas de ácido acetilsalicílico, tratamento concomitante com, 976
 e inibição da síntese de prostaglandinas, 963-965
 e inibição dos eicosanoides, 941
 e liberação de renina, 724
 e nefropatia analgésica, 975
 e prevenção de Alzheimer, 973
 efeitos adversos e colaterais, 973-976, 973*q*
 cardiovascular, 973*q*, 974
 em plaquetas, 973*q*
 gastrointestinal, 973-974, 973*q*
 hemodinâmico, 974-975
 na gestação e lactação, 975
 renal, 973*q*, 974-975
 renovascular, 974-975
 SNC, 973*q*
 uterino, 973*q*
 efeitos antiplaquetários dos, 868
 eliminação, 965
 farmacocinética do
 em adultos, 977
 em crianças, 976-977
 hipersensibilidade aos, 973*q*, 975
 história dos, 959
 inibição da ciclo-oxigenase, 963-964
 interações com fármacos, 976
 mecanismo de ação, 962, 963-965
 polimorfismos e respostas ao, 159*t*
 química, 963
 resumo clínico, 992-993
 seletivos para COX-2, 962*f*, 990-992

- seletivos para COX-2, classificação dos, 970_q
 úlceras e, 1320-1321
 usos terapêuticos do, 965-973
 em crianças, 976-977
 para prevenção do câncer, 972-973
- Anti-influenza, 1596_q, 1605-1609
- Anti-integrina contra isquemia do miocárdio, 771
- Antimaláricos, 1386_q-1395_q
 artemisinina e derivados, 1386, 1395-1398
 classificação dos, 1389-1390
 em dermatologia, 1819
 farmacogenética em, 154
 mecanismo de ação, 1819
- Antimetabólicos, 1668_q-1670_q
 contra doenças neoplásicas, 1668_q-1670_q
 em dermatologia, 1820-1821
- Antimicobacterianos, 1549-1564
- Antimicrobianos. *Ver também*
 antibióticos
 ações dos, 1365
 base evolucionária da resistência aos, 1377-1378
 bases científicas dos, 1365
 classes de, 1365
 compartimentos farmacocinéticos, 1367-1368
 contra infecções cutâneas, 1816-1819
 dosagem, 1371-1373
 farmacocinética dos, 1366-1369
 farmacocinética populacional, 1368-1369
 mecanismos de resistência, 1375-1377
 objetivos do tratamento com, 1373-1375
 penetração nos compartimentos anatômicos, 1366-1367
 pré-emptivos, 1374-1375
 testes de suscetibilidade e, 1369-1371
 tipos de tratamentos com, 1373-1375
 uso profilático dos, 1373-1375
 variabilidade de resposta, 1368-1369
- Antináuseas, 1341-1346
- Antineoplásicos, 1668_q-1670_q
- Antioxidantes, contra doença pulmonar, 1055
- Antiplaquetários, 849
 cangrelor, 871
 como antianginosos, 752
 E5555, 871, 872
 locais de ação, 868_f
 novos, 871-872
 prasugrel, 870
 SCH530348, 871, 872
 ticagrelor, 871-872
 usos terapêuticos dos, contra isquemia do miocárdio, 771
- Antipert, 674
- Antiperters, 95
- Antiprogestinas, 1184-1185
- Antiprotzoários, 1424-1438
- Antipsicóticos, 920
 absorção, distribuição, destino e excreção, 435-436
 antagonistas muscarínicos e, 234
 atípicos, 350-351, 359
 contra o prurido, 1828_q
 efeitos adversos, 436-443
 efeitos comportamentais, 430-435
 farmacologia dos, 428-436
 interações de fármacos, 436-443
 mecanismo de ação, 429-430
 ocupação dos receptores de dopamina, 430-435
 química dos, 428-429
 tolerância e dependência, 435
 usos terapêuticos dos, 436
- Antipsicóticos atípicos, 350-351, 359
 mecanismos de ação, 407
- Antirretrovirais, 1626_q
 arritmias causadas por, 832
 história dos, 1625-1626
 inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeo, 1640-1644
 inibidores da transcriptase reversa nucleosídeo, 1629-1640
 inibidores de integrase, 1658-1659
 inibidores de proteases, 1644-1656
 polimorfismo e resposta a, 160_t
 princípios dos, 1626-1628
- Antirreumáticos modificadores da doença, 965, 993-994, 994_q
- Antissépticos pré-cirúrgicos, na cirurgia ocular, 1790
- Antitireoideos, 1146-1157
 absorção, biotransformação e excreção, 1148
 história dos, 1147
 mecanismo de ação, 1148
- reações indesejadas, 1149
 relação estrutura atividade dos, 1147-1148
 resposta ao tratamento, 1149-1150
- Antitrombina, 853, 854, 855, 855_f, 856, 858, 860
 recombinante, 860
- Antituberculose, tratamento, 1564-1565
- Antitussivos, 1057-1058
 de ação central, 515-516
- Antivirais
 inibidores de entrada, 1656-1658
 nomenclatura dos, 1596_q
- Antracenediona, contra doença neoplásica, 1668_q-1670_q, 1713-1715
- Antraciclina, 1713-1715
 lipossomais, contra o sarcoma de Kaposi, 1823
- Antraquinonas, laxantes, 1333-1334
 efeitos na função intestinal, 1330_t
- Antra, penicilina contra, 1485
- Aorta, receptores α -adrenérgicos na, 203_q
- Apazona, 992
- Apetite, estimulação do, progestinas para, 1756
- Apixabano, 866
- Aplasia de células vermelhas pura, micofenolato mofetila e, 1823
- Aplicação tópica de fármacos, 23
 alteração de função da barreira em doenças, 1806
 considerações importantes para, 1805-1806, 1806_q
 dosagem para, 1806
 frequência de aplicação, 1806
 idade do paciente e a, 1806
 intralesão, 1806
 variação anatômica regional e, 1806
 veículos para, 1806, 1807_q
- Aplicações de hélio hiperbáricas, 564-559
- Apolipoproteína E, polimorfismo, 160_t
- Apolipoproteínas, 878, 882, 884
 concentrações médias, 880_q
 de quilomícrons, 878
 funções das, 880_q
 localização cromossômica, 880_q
 massa molecular das, 880_q
 propriedades, 880_q

- síntese de, locais, 880*q*
 Apomorfina, 617
 Apoptose, 66-67
 Apraclonidina, 297
 para uso oftálmico, 1787
 Aprendizado, dopamina e, 357
 Aprepitanto, farmacocinética do, 1904*q*
 Aprotinina, 931-932
 usos terapêuticos da, 931-932
 Aquaporina(s), 706
 estrutura da, 706*f*
Archaeoglobus fulgidus,
 transportador ABC em, 100*f*
 Arecolina
 absorção, 223
 estrutura, 222*f*
 história, 223
 Arformoterol, 292*f*, 293-294
 Argatrobano, 860
 Arginina, conopressina, 709*q*
 Arginina, vasopressina, 709*q*, 1213-1214
 Aripripazol
 biotransformação, 432*q*
 dosagem, 425*q*
 efeitos adversos, 425*q*
 farmacocinética, 1905*q*
 ARJ. *Ver* Artrite reumatoide juvenil
 ARMD, *ver* degeneração macular relacionada com idade
 Armodafinila, farmacocinética da, 1960*q*
 Aromatase, 127, 1761
 Arrasto de solventes, 671, 674
 Arritmias, 815
 associada a niacina, 900
 aumento da automaticidade e, 820
 comum, 823, 824*q*
 etanol e, 636
 fármacos simpaticomiméticos para, 302
 fatores precipitantes,
 identificação, 832
 remoção, 832
 induzida por fármacos, 820, 821*q*, 830, 832, 833
 mecanismo de, 820-823, 822*f*
 não tratamento, 832
 pós-despolarização e, 820
 reentrada
 definida anatomicamente, 823*f*
 definida funcionalmente, 823*f*
 reentrada, 820-823
 sintomas devidos a, 832
 tratamento farmacológico para, 815-848 (*Ver também* antiarrítmicos)
 tratamento,
 abordagens para, seleção entre, 832-833
 iniciadas automaticamente, 820
 objetivos, 832
 princípios, 832-833
 Arritmias cardíacas
 etanol e, 636
 fármacos simpaticomiméticos e, 302
 Arritmias ventriculares
 adenosina, 834
 angina de peito com, tratamento recomendado para, 769*t*
 disopirâmida contra, 839
 flecainida contra, 840-841
 lidocaína contra, 841
 procainamida contra, 842
 quinidina contra, 843-844
 sotalol, contra, 845
 Arsênico, 1867-1871
 antídotos para, 86*t*
 trióxido de, 1723
 Artemeter-lumefantrina, 1389*q*
 Artemisinina, 1386, 1395-1398
 Artérias coronárias
 no sistema nervoso autônomo, 178*q*
 receptores α -adrenérgicos nas, 203*q*
 Artesunato, regime de tratamento para, 1389*q*
 Artrite psoriática, fármacos biológicos para, 1825*q*
 Artrite reumatoide (AR), 960
 fármacos biológicos contra, 1825*q*
 Artrite reumatoide juvenil, (ARJ)
 fármacos biológicos contra, 1825*q*
 Arzoxifeno, 1756
 AS. *Ver* Nodo sinoatrial
 Ascaridíases, 1444-1445
Ascaris lumbricoides, 1444-1445
 Ascite, diuréticos contra, 699-701
 Asenapina, 425*q*, 432*q*
 Asinidiona, estrutura da, 860*f*
 Asma
 angina de peito com, tratamento recomendado para, 769*t*
 antagonistas muscarínicos e, 231
 eicosanoides e, 947
 fármacos simpaticomiméticos e, 302
 mecanismo da, 1031-1032
 Aspartato
 e a secreção de vasopressina, 704
 no sistema nervoso central, 379-380
 Aspectos relacionados a
 comercialização de direitos de propriedade intelectual, 13
Aspergillus terreus, 893
 Associação de centros de controle de intoxicações dos EUA, 80
 Astemizol, 920, 924
 Atazanavir, 1652-1653
 estrutura da, 1648*f*
 farmacocinética da, 1905*q*
 síndrome de Gilbert e, 133
 Atenolol
 como anti-hipertensivo, 774*t*
 efeitos cardioprotetores do, 767
 estrutura do, 311*f*
 farmacocinética, 1905*q*
 receptores adrenérgicos e, 207*q*
 usos terapêuticos do, 327, 831
 Aterogênese, 883
 Aterosclerose, 751
 biologia da estabilidade da placa na parede arterial e, 889-890
 estatinas e, 895
 hiperlipidemia e, 884-892
 Ativador de plasminogênio tecidual (AP-t), 852, 866
 recombinante, 1792
 Ativador de urocinase (u-PA), 852
 Ativadores de plasminogênio, 852
 Atomoxetina, 402*q*
 dosagem, 402*q*
 efeitos adversos, 402*q*
 farmacocinética, 1905*q*
 polimorfismo e resposta a, 159*t*
 Atorvastatina
 absorção destino e excreção, 896
 dosagem necessária para obter redução de LDL-C, 895*q*
 estrutura da, 893*f*
 farmacocinética, 1906*q*
 química, 894
 transportadores SLC, 102*q*
 usos terapêuticos da, 897
 em crianças, 898
 Atosibana, para prevenção do parto prematuro, 1848
 Atovaquona, 1398-1399
 regimes de tratamento, 1389*q*
 Atracúrio
 características do, 264*t*

dosagem, 265*t*
 estrutura do, 259*f*
 receptores colinérgicos e, 206*q*
Atropa belladonna, 226
 Atropina
 contra diarreia, 233
 efeitos dependentes da dose, 226, 226*t*
 efeitos gastrintestinais, 226, 226*t*
 ésteres da colina e, 223*t*
 estrutura da, 227*f*
 história da, 226
 mecanismo de ação, 227
 olhos e, 228
 para intoxicação por colinesterase, 248, 249
 química, 226-227
 receptores adrenérgicos e, 206*q*
 relação estrutura atividade, 227
 sistema nervoso central e, 230
 sistema respiratório, 228
 usos terapêuticos cardiovasculares do, 233
 Aumentadores de volume, fármacos, 1336
 Autacoides
 derivados de lipídeos, 937
 liberação de, histamina e, 914
 Autismo, antipsicóticos para, 436
 Autoridade para prescrever, 1880
 Autosomal recessivo, 146-147
 Auxiliares anestésicos, 523
 AV, *ver* nodo atrioventricular
 Avaliação aleatória de aldactona (RALES), 793
 Avaliação de resultados de prevenção cardíaca
 Avaliação de risco ambiental e manejo, 1853-1855
 Avidina, 858
 Avobenzona, 1827
 Axosemida
 estrutura da, 683*q*
 farmacologia da, 683*q*
 Azacitidina, 1700
 Azapropazona, 992
 Azatioprina, 994*q*, 1013-1014
 biotransformação da, 139
 em dermatologia, 1820-1821
 farmacocinética da, 1816*q*, 1906*q*
 mecanismo de ação, 1820*q*
 polimorfismos e resposta a, 161*t*
 AZD829, 866
 Azelastina, cloridrato de, 922, 922*q*
 para uso oftálmico, 1789

Azitromicina
 contra cancroide, 1842*q*
 contra *Chlamidia*, 1842*q*
 contra uretrite não gonocócica, 1842*q*
 farmacocinética, 1906*q*
 para uso oftálmico, 1781*q*
 volume de distribuição, 1816*q*
 Azlocilina, 1482
 Azois
 arritmias causadas por, 832
 contra infecções fúngicas cutâneas, 1818
 e estatinas, interações, 896
 indicações para, 1816*q*
 Azul de metileno como antídoto, 86*t*
 Azul de tripan, 1788

B

Babesiose, 1423
 Bacilo Calmete-Guérin, BCG, 1022
 Bacitracina, 1543-1544
 profilaxia para infecções superficiais, 1817
 Baclofeno, farmacocinética do, 1907*q*
 Baço, receptores α -adrenérgicos no, 203*q*
 Bactérias anaeróbias, benzilpenicilina contra, 1486
 Bactérias, teste de suscetibilidade, 1369-1370
 Balantidiase, 1423
 Banco de dados de variação do genoma humano, 153*t*
 Barbituratos
 absorção, destino e excreção, 473
 abuso e dependência, 472
 como anestésicos, 539-540
 contra epilepsia, 593-594
 dependência, 657
 estruturas nervosas periféricas e, 472
 fígado e, 472-473
 intoxicações, 474
 propriedades farmacológicas, 469-473
 química dos, 469
 respiração e, 472
 sistema cardiovascular e, 472
 sistema nervoso central e, 469-472
 sono e, 472
 tolerância, 472
 toxicidade dependente da dose, 75
 trato gastrointestinal e, 472-473
 usos terapêuticos, 473-474
 Barorreceptores intrarrenais e liberação de renina, 722, 723*f*, 724
 Barreira cerebrosinal. *Ver* Barreira hematoencefálica
 Barreira hematoencefálica, 365-366
 distribuição de fármacos e, 25
 injeções intratecais, 22
 transportadores ABC, 104
 transportadores e, 91-93, 116
 transporte vetorial, 96*f*
 Barreira sangue líquido cerebrospinal
 injeção intratecal, 22
 transportadores, 116
 Base de dados genômicos, 152, 153*t*
 Bases orgânicas, secreção no túbulo proximal, 676*f*
 Basófilos, proliferação aumentada e histamina, 915
 Batimento ventricular prematuro, ECG do, 825*f*
 BAY 58-2667, 808
 BCG, bacilo Calmete Guérin, 1022
 Bemotrizinol, 1827
 Benazepril
 como fármaco anti-hipertensivo, 774*t*, 784-785
 estrutura do, 732*f*
 farmacologia clínica, 733
 Bendroflumetiazida
 estrutura da, 688*q*
 farmacologia da, 688*q*
 Benzbromarona, 999-1000
 Benzfetamina, estrutura da, 279*t*
 Benzilpenicilinas. *Ver* Penicilina G
 Benzimidazois
 absorção, destino e excreção, 1450-1451
 ação anti-helmíntica, 1450
 em crianças, 1453
 história do, 1449-1450
 na gestação, 1452-1453
 precauções e contraindicações, 1452-1453
 toxicidade e efeitos colaterais do, 1452-1453
 Benzimidazol, 1431-1432
 Benzocaína, 138*q*
 contra o prurido, 1828*q*
 Benzodiazepinas

- absorção, destino e excreção das, 463-465
antídoto para, 86*t*
como antiepiléptico, 598-599
como auxiliar da anestesia, 552-553
contra náuseas e êmese, 1345-1346
contra o prurido, 1828*q*
dependência, 656-657
efeitos adversos psicológicos, 465
propriedades farmacológicas, 458-465
química, 458, 459*q*
sistema nervoso central e, 460
sono e, 460-461
tolerância, 460
usos terapêuticos, 465-467, 466*q*
- Benzotiadiazidas, 686
- Benzotiadiazinas (antidiuréticos tiazidas), como fármacos anti-hipertensivos, 775-777
- Benzotiazepinas, 102*q*, 761
- Benzotropina, como antídoto, 86*t*
- Benzotropina, mesilato de, contra parkinsonismo, 234
- Bepotastina, para uso oftálmico, 1789
- Bepridil, uso antiarrítmico da, 830
- Berberina, 1339
- Besifloxacino, para uso oftálmico, 1781*q*
- Betametasona, dipropionato
creme, 1225*q*
loção, 1225*q*
pomada, 1225*q*
- Betametasona, potências relativas e doses equivalentes dos, 1216*q*
- Betametasona, valerato
creme, 1225*q*
loção, 1225*q*
pomada, 1225*q*
- Betanecol
ações, 222
estrutura, 222*f*
propriedades farmacológicas, 223*t*
receptores colinérgicos e, 206*q*
trato gastrointestinal e, 224
trato urinário, 224
usos terapêuticos, 224
- Betaxolol, 312*f*
absorção, destino, e excreção, 328
como fármaco anti-hipertensivo, 774*t*
para uso oftálmico, 1787
usos terapêuticos, 328
- Betrixabana, 866
- Bevacizumabe, 1738, 1739, 1745, 1746*q*
dosagem e administração, 1747*q*
farmacologia clínica, 1739
para neovascularização da retina e degeneração macular, 1794
toxicidade, 1739-1740, 1747*q*
- Bexaroteno, 1809, 1810*q*, 1811*q*, 1811-1812
categoria de gestação, 1810*q*
contra linfoma células-T cutâneas, 1811, 1812
efeitos adversos e colaterais, 1812
especificidade de receptor, 1810*q*, 1811*q*
estrutura do, 1810*q*, 1811*q*
formulações, 1810*q*
interações de fármacos, 1812
irritação, 1810*q*
mecanismo de ação, 1812
sistêmico,
faixas padrão de dosagem, 1811*q*
farmacocinética do, 1811*q*
- Bexiga superativa, antagonistas muscarínicos e, 231
- Bexiga urinária
acetilcolina e, 221-222
antagonistas muscarínicos e, 231
atonía, anticolinesterásicos para, 250
betanecol e, 224
ésteres da colina e, 223*t*
no sistema nervoso autômico, 179*q*
opioides e, 497
transportadores ABC na, 106*q*
- Bezafibrato
e lipoproteínas, 902
efeitos adversos, 902-903
estrutura, 901*f*
mecanismo de ação, 902
química, 901
- BG9179, usos terapêuticos do, 793
- Biblioteca química no desenvolvimento de fármacos, 4
- Bicalutamida, 1205, 1765-1766
estrutura da, 1761*f*
farmacocinética da, 1907*q*
- Bicarbonato de sódio, como antídoto, 86*t*
- Bifosfonatos, 1294-1296
absorção do, 1296
contra osteoporose, 1299
efeitos adversos, 1296
excreção do, 1296
- Biguanidas, 91-92
- Bilirrubina, monoglicuronídeo, 105*q*
- Bimatoprost, 952
contra o glaucoma, 1787
- Binaltorfimina, ações e seletividade, 485*t*
- Biodisponibilidade
absorção, 19
como variável farmacodinâmica, 1802
definição de, 19
destino e, 28
doença hepática e, 1802
efeito de primeira passagem, 19-20
extensão da, 33-34
fatores influentes, 20
na administração parenteral, 20
velocidade, 33-34
- Biodisponibilidade oral
como variável farmacodinâmica, 1802
doença hepática e, 1802
- Bioequivalência, 23
- Biossíntese de glicocorticoides e eicosanoides, 941
- Biotransformação de fármacos, 27
absorção e, 18*f*
desenvolvimento de fármacos e, 123-124, 142
distribuição e, 18*f*
eficácia e, 139-142
enzimas hidrolíticas e, 130-131, 131*f*
excreção e, 18*f*
exposição aos xenobióticos e, 123-124
fase I, 124-125, 125*q*, 127-130
fase II, 125, 125*q*, 131-139
fases da, 124-125
indução da, 140-142, 140*q*, 141*f*
interações metabólicas, 77
intestino na, 126
ligação e, 18*f*
locais de, 125-127, 126*f*
metilação na, 138-139
mono-oxigenases contendo flavinas, 125, 125*q*, 130
mucosa nasal na, 126
'pobre', 157
principais reações na, 128*q*
reações de hidrólise, 128*q*
reações oxidativas na, 128*q*
retículo endoplasmático na, 126-127, 126*f*
segurança e, 139-142

- superfamília citocromo P450 e, 127-130
 ‘ultrarrápida’, 157
 Biotransformação hepática, 27
 Biotransformadores ‘ultrarrápidos’, 157, 1225q
 Biperideno, 234
 Bisidroximarina, 860
 Bismuto, compostos de, 1337
 Bisocrizol, 1827
 Bisoprolol, 312f, 327-328
 como fármaco anti-hipertensivo, 774t
 Bitolterol, 292f, 293
 Bivalirudina, 859-860
 uso terapêutico na isquemia do miocárdio, 771
 Blefarite
 por fungos, 1784q
 por leveduras, 1784q
 Blefarconjuntivite bacteriana, tratamento da, 1781q
 Bleomicinas, 1668q-1670q
 contra o câncer, 1716-1718
 intralesional,
 contra carcinoma de célula escamosa, 1823
 efeitos adversos e colaterais, 1823
 mecanismo de ação, 1820q
 sistêmico, contra sarcoma de Kaposi, 1823
 Bloqueadores adrenérgicos como anti-hipertensivos, 774t
 Bloqueadores de canais de cálcio
 absorção, destino e excreção, 765
 como fármacos antianginosos, 752, 766-767
 como fármacos antiarrítmicos, 767
 como fármacos anti-hipertensivos, 767, 774t, 784
 dependência da frequência, 764
 dependência do uso, 764
 efeitos hemodinâmicos com uso prolongado, 774t
 efeitos no sistema renina-angiotensina, 746t
 efeitos renais dos, 767
 estruturas, 762q
 farmacologia cardiovascular dos, 762q
 história dos, 761
 interações de fármacos com, 766
 mecanismo de ação, 761-763
 na isquemia do miocárdio, 761-767
 com antagonistas de receptor β -adrenérgico, 768, 770
 com nitratos, 770
 para prevenção do parto prematuro, 1848
 propriedades farmacológicas dos, 763-766
 cardíacas, 763-764
 cardiovasculares, 763
 hemodinâmicas, 764-765
 vasculares, 763
 química dos, 761, 762q
 toxicidade e respostas indesejadas, 765-766
 uso antiarrítmico dos, 830-831
 usos terapêuticos dos, 766-767
 Bloqueadores de canais de sódio
 ações eletrofisiológicas cardíacas, 829t
 antídoto para, 86t
 contraindicações aos, 833q
 gliconato férrico sódico, 1085
 uso antiarrítmico dos, 826f, 827, 827f, 828
 Bloqueadores dos receptores de histamina. *Ver*
 Anti-histamínicos;
 antagonistas de receptores H_1 da histamina, antagonistas de receptores H_2 da histamina, antagonistas de receptores H_3 da histamina, antagonistas de receptores H_4 da histamina.
 Bloqueadores ganglionares, 272-274
 Bloqueadores neuromusculares, 258-268
 classificação dos, 264t
 como auxiliares de anestésias, 554
 competitivos vs despolarizantes, 267t
 faixas de dosagens, 265t
 fórmulas estruturais dos, 259f
 hipertermia maligna e, 268
 paralisia respiratória com, 268
 β -Bloqueadores, polimorfismo e resposta aos, 159t, 160t
 Bloqueio androgênico associado (BAA), 1765
 Bloqueio atrioventricular (AV)
 angina de peito com, tratamento recomendado para, 769t
 induzida por fármacos, 821q
 Bloqueio neuromuscular, mensuração do, 265
 BMS-354825, 1732
 Boca, administração sublingual, 21
 Bomba de sódio. *Ver* Sódio-potássio ATPase
 Bomba exportadora de sais biliares, 93, 107
 Bortezomibe, 1742-1743
 absorção, 1743
 eliminação, 1743
 estrutura, 1743
 farmacocinética e, 1743
 mecanismo de ação, 1743
 química, 1742
 toxicidade, 1743
 usos terapêuticos, 1743
 Bosentana, 110
 Bradicardia
 atropina contra, 233
 diagnóstico diferencial, na toxicidade, 83t
 Bradicardia sinusal
 angina de peito com, tratamento recomendado para, 769t
 causada por fármacos, 821q
 Bradicinina, 911, 926-932, 927f
 antagonistas, 932
 como pruritógena, 1815
 degradação, 930f
 dor e, 930-931
 e inflamação, 931, 960
 estrutura da [dê-s-Arg⁹], 928q
 estrutura da, 928q
 história da, 926
 receptores da, 926
 usos terapêuticos potenciais para, 926
 Bremazocina, ações e seletividade, 485t
 Bretílio
 contraindicações ao, 833q
 receptores adrenérgicos e, 206q
 uso como antiarrítmico, 837
 Brimonidina, 297
 para uso oftálmico, 1787
 Brinzolamida, 680
 para uso oftálmico, 1787
 Bromfenaco, para uso oftálmico, 1789
 Bromocriptina, 1114
 como antídoto, 86t
 dosagem de, 614q
 hipoglicemia e, 1248t
 uso terapêutico da, contra o parkinsonismo, 614q
 Broncodilatadores, 1035
 arritmias causadas por, 832
 novas classes de, 1046

- Broncospasmo
 angina de peito com, tratamento
 recomendado para, 769*t*
 histamina e, 917-918
 Bronfeniramina, maleato de, 921*q*
 Brotizolam, estrutura, 459*q*
Brugia malayi, 1446
Brugia timori, 1446
 BSEP. *Ver* Bomba exportadora de
 sais biliares
 BuChE. *Ver* Butirilcolinesterase
 Bucindolol, 312*f*, 329
 Bulas de medicamentos, 9
 Bulbo olfatório, receptores
 β -adrenérgicos no, 204*q*
 Bulbo penfigoide
 azatioprina contra, 1820-1821
 ciclofosfamida contra, 1821
 ciclosporina, 1821
 dapsona, 1823
 glicocorticoides, 1809
 micofenolato mofetila, 1823
 Bumetanida, 682-684
 como fármaco anti-hipertensivo,
 774*t*, 777
 estrutura da, 683*q*
 farmacologia da, 683*q*
 na insuficiência cardíaca, 790-791
 Bunazosina, 310
 Bupivacaína, como anestésico, 573
 Buprenorfina
 ações e seletividade, 485*t*
 ações farmacológicas, 512
 dependência da, 512
 efeitos colaterais, 512
 farmacocinética, 1907*q*
 usos terapêuticos, 512-513
 Bupropiona
 destino, 409*q*
 dosagem de vias, 402*q*
 efeitos adversos, 411
 efeitos colaterais, 402*q*
 farmacocinética, 1908*q*
 interações de fármacos, 412
 mecanismo de ação, 407
 potências,
 em receptores de
 neurotransmissores, 410*q*
 em transportadores de
 neurotransmissores
 monoaminas humanos, 406*q*
 Buspirona, 349
 farmacocinética da, 1908*q*
 Busserrelina, 1119*q*, 1765
 estrutura da, 1765*t*
 Bussulfano, 1668*q*-1670*q*,
 1685-1686
 biotransformação, 128*q*
 farmacocinética, 1908*q*
 toxicidade extramedular,
 1668*q*-1670*q*
 Butabarbital, estrutura do, 470*q*
 Butalbital, 470*q*
 Butenafina, 1589, 1817
 Butirilcolinesterase (BuChE), 219, 240
 Butoconazol, 1587
 contra candidíase vaginal, 1842*q*
 Butorfanol
 ações e seletividade, 485*t*
 ações farmacológicas, 512
 e secreção de vasopressina, 704
 efeitos adversos, 512
 usos terapêuticos, 511-512
- C**
- Cabelos, absorção de fármacos nos,
 1804
 Cabergolina, 1114-1115
 Cádmio, 1871
 Cafeína
 biotransformação, 128*q*
 dependência, 663
 efeitos colaterais, 138*q*
 polimorfismo e resposta a, 159*t*
 Cafepima, espectro antibacteriano
 da, 1496*q*
 ‘Caixa preta’, 9
 Calcineurina, inibidores da
 em dermatologia, 1821-1822
 no tratamento imunossupressivo,
 1008-1012
 Cálcio
 absorção intestinal, 1282-1283
 como segundo mensageiro, 57-58
 contra osteoporose, 1300
 hipercalcemia, 1286-1288
 hipocalcemia, 1288
 hipoglicemia e, 1248*t*
 homeostasia, 1275-1276
 hormônio paratireoideo e,
 1278-1280
 metabolismo anormal, 1286-1288
 regulação da vitamina D,
 1280-1283
 regulação hormonal, 1277-1285
 usos terapêuticos e, 1291
 Calcipotrieno
 contra psoríase, 1813
 dosagem e administração, 1813
 estrutura do, 1813
 mecanismo de ação, 1813
 Calcitonina (CT)
 diagnóstico, usos do, 1294
 história e fonte, 1283
 mecanismo de ação, 1284
 química e imunorreatividade da,
 1283-1284
 secreção, regulação da, 1284
 usos terapêuticos, 1294
 Caliceína, 926
 farmacologia da, 930-932
 funções da, 929
 inibidores da, 931-932
 plasma, 927*f*, 929
 tecido, 927*f*, 929
 Calidina, 926-932, 927*f*
 biotransformação da, 927
 [des-Arg¹⁰]-, estrutura da, 928*q*
 des-Arg¹⁰-[Leu⁹]-, estrutura da, 928*q*
 estrutura da, 928*q*
 história da, 926
 Calidinogênio, história do, 926
 Caliqueamicinas, 23
 Câmara anterior (ocular), 1774,
 1776*f*
 Câmara posterior (ocular), 1774,
 1775, 1776*f*
 Camptotecina, análogos,
 1668*q*-1670*q*, 1710-1712
 Camptotecinas SN-38,
 transportadores ABC e, 106*q*
 Canabinoides, 388, 390*f*, 663-664
 contra náuseas e emese, 1344-1345
 Canais ativados por voltagem, 59
 Canais de cálcio, 59
 e acetilcolina, 221
 em cardiomiócitos, 802*f*
 Canais de potássio, 59
 abridores de, 1046
 bloqueadores de, como
 antiarrítmicos, 828
 e eletrofisiologia cardíaca,
 815-816, 816*f*
 na neurotransmissão, 182
 sensíveis ao ATP, abridores
 dos canais como
 anti-hipertensivos, 788-781
 Canais de sódio, 59
 e a eletrofisiologia cardíaca,
 815-816, 816-817, 816*f*, 817*f*
 na neurotransmissão, 182
 nos cardiomiócitos, 802*f*
 Canais iônicos, 53*q*, 58-60

- ativados por ligante, 60
e eletrofisiologia cardíaca,
815-816, 816f, 817f
no sistema nervoso central,
367-371
- Canais, transportadores, 93
- Canal de Schlemm, 1774, 1776f
- Canaliculite fúngica, 1783
- Canamicina, 1517-1518
- Canaquinumabe, 961
- Câncer
ciclo celular em, 1671-1673
contraceptivos orais e, 1187
eicosanoides e, 948
farmacogenética, 163
manejo da dor no, 525
prevenção de, AINEs no, 972-973
resistência aos fármacos, 91
tireoide, 1145-1146, 1157
tratamento objetivo para, 1731
(*Ver também* anticorpos
monoclonais, MAB);
pequenas moléculas
- Câncer cervical, fármacos contra,
1668q-1670q
- Câncer cortical suprarrenal, fármacos
contra, 1668q-1670q
- Câncer de bexiga, fármacos contra,
1668q-1670q
- Câncer de cólon
fármacos contra, 1668q-1670q
metastático, 1737
prevenção do, AINEs contra,
972-973
- Câncer de estômago, fármacos
contra, 1668q-1670q
- Câncer de mama
fármacos contra, 1668q-1670q
HER2/neu expressão excessiva,
1737
metastática, 1755-1756
proteínas de resistência ao câncer
de mama, (PRCM), 107, 116
re+, tratamento anti-estrogênio
para, 1756-1760, 1757q
risco, contraceptivos orais e, 1834
tamoxifeno e, 1179
tratamento
androgênios e, 1756
estrogênios e, 1756
- Câncer de pele, não melanoma,
fotoquimioterapia contra, 1815
- Câncer endometrial
fármacos contra, 1668q-1670q
tamoxifeno e, 1758
- Câncer esofágico, fármacos contra,
1668q-1670q
- Câncer genitourinário, fármacos
contra, 1668q-1670q
- Câncer na cabeça e pescoço,
1736-1737
fármacos contra o, 1668q-1670q
- Câncer ovariano, fármacos contra,
1668q-1670q
- Câncer pancreático, 1736
fármacos contra, 1668q-1670q
- Câncer pulmonar
células pequenas, fármacos contra,
1668q-1670q
fármacos contra, 1668q-1670q
- Câncer pulmonar de células não
pequenas, 1735, 1736
- Câncer testicular, fármacos contra o,
1668q-1670q
- Câncer tireoideo, 1145-1146, 1157
fármacos contra, 1668q-1670q
- Cancroide, 1842q
- Candesartana cilexetila, 738
estrutura da, 737f
- Candesartana, fármacos anti-
hipertensivos, 774t, 785-786
- Candida*, vaginal, 1842q
- Candidíase
disseminada, tratamento contra,
1816q
localizada, tratamento contra,
1816q
mucocutânea, tratamento contra,
1816q
- Cangrelor, 871
- Canrenona
contra insuficiência cardíaca, 791
estrutura da, 693q
farmacologia da, 693q
- Capecitabina, 1698
farmacocinética da, 1909q
polimorfismo e resposta a, 159t
- Capreomicina, 1563
- Capsaicina
contra o prurido, 1828q
estrutura da, 1830
formulações, 1830
mecanismo de ação, 1830
usos aprovados pelo FDA, 1830
- Cápsula de tenon, 1773
- Cápsula do baço, sistema nervoso
autônomo no, 179q
- Captopril, 732-733
como fármaco anti-hipertensivo,
774t, 784-785
- estrutura do, 732f
história do, 731
na insuficiência cardíaca, 797
na insuficiência renal, 735
usos terapêuticos, 738-745
- Caquexia, 1756
- Carbacol
acetilcolina vs., 222
estrutura, 222f
na cirurgia ocular, 1788
para uso oftálmico, 1788
propriedades farmacológicas, 223t
usos terapêuticos, 224
- Carbamato, inibidores ‘reversíveis’,
242
- Carbamazepina, 594-595
biotransformação da, 128q, 130,
131f
contra o prurido, 1828q
e secreção de vasopressina, 704
farmacocinética, 1909q
polimorfismo e resposta a, 160t
- Carbapenemos, 1499-1501
- Carbenicilina
atividade da, 1484
propriedades da, 1479t
química da, 1479t
- Carbenicilina indanila
propriedades da, 1479t
química da, 1479t
- Carbetocina, 1850
- Carbidopa, farmacocinética da,
1910q
- Carbidopa/levodopa
dosagem da, 614q
usos terapêuticos da, contra o
parkinsonismo, dosagem da,
614q
- Carbinoxamina, maleato, 921q
- Carboplatina, 1668q-1670q, 1689
farmacocinética da, 1910q
toxicidade extramedular da, 1682q
- Carboxilesterases, 131
- Carboxipeptidase M, 929-930
- Carboxipeptidase N, 929
- Carcinogênese, 1855-1857
- Carcinógenos, 1855-1860
- Carcinoide maligno, fármacos contra,
1668q-1670q
- Carcinoma de célula renal, 1744
fármacos contra, 1668q-1670q
metastático, 1740
- Carcinoma de células basais, (CCB)
5-fluorouracilo para, 1821
imiquimode para, 1823

- Carcinoma de células escamosa (CCE)
bleomicina para, 1823
prevenção do, filtros solares e, 1828
- Carcinoma hepatocelular (CHC), 1740, 1860
- Cardiomiopatia
etanol e, 636
hipertrofica, angina de peito com, tratamento recomendado para, 769*t*
- Cardiomiopatia hipertrofica
associada à angina de peito, tratamento recomendado, 769*t*
- Cardioproteção, AINEs e, 971-972
- Cardioversão, 823, 824*q*
- Cardiovertedor/desfibrilador, indicações para, 823
- Carga isquêmica, 751
- Cáries dentárias, fluoreto e, 1302
- Carmoterol, 292*f*, 294
- Carmustina, 1668*q*-1670*q*, 1686
efeitos adversos e colaterais, 1821
em dermatologia, 1821
mecanismo de ação, 1820*q*
toxicidade extramedular da, 1682*q*
- Carnitina
como antídoto, 86*t*
síndrome de deficiência sistêmica de, 102*q*, 113
- β-Caroteno, 1812
dose terapêutica máxima recomendada, 1813
- Carperitida, 696
- Carteolol, como anti-hipertensivo, 774*t*
- Carvão ativado, 84, 85
de doses múltiplas, 85
- Carvedilol, 312*f*, 329
como anti-hipertensivo, 774*t*, 780-781
contra insuficiência cardíaca, 801
farmacocinética do, 1910*q*
- Casposfungina, acetato de, 1583-1584
- Castração
cirúrgica, 1763
médica, 1763
- Cataratas, 1777
relacionada com esteroides, 1792
relacionada com o tratamento com corticosteroides, 1227
- Catárticos, 85, 1328-1336
- Catecolaminas
angiotensina II e, 729
armazenamento, 196-199
dopamina e, 355
endógena, 282-289
liberação de, 199
angiotensina II e, 729
monoaminoxidase e, 200
no sistema nervoso central, 382-384
refratariedade às, 209-210
síntese, 194-196
término de ação, 200-201
- Catecol-O-metiltransferase (COMT), 138
inibidores da, contra o parkinsonismo, 617-618
término de ação das catecolaminas, 200
- Categorias de riscos dos fármacos para a gestação, 1846, 1846*q*
- Causas de polimorfismo, 153
- Caveolac, 17
- Caveolin, 17
- CCR5. *Ver* receptor quemocino
- Cefaclor
dosagem e formas de administração, 1494*q*
espectro antibacteriano, 1496*q*
química, 1494*q*
- Cefadroxila
dosagem e formas de administração, 1494*q*
química, 1494*q*
- Cefaleia vascular, angina de peito com, tratamento recomendado para, 769*t*
- Cefalexina
dosagem e formas de administração, 1494*q*
espectro antibacteriano, 1496*q*
farmacocinética, 29, 1911*q*
química, 1494*q*
- Cefalosporinas
aspectos gerais, 1496-1497
contra infecções cutâneas profundas, 1817
dosagem e formas de administração, 1494*q*
espectro antibacteriano, 1496*q*
interações de fármacos com, 1529
mecanismo de ação, 1478-1481
primeira geração, 1494*q*, 1496*q*, 1497
quarta geração, 1494*q*, 1496*q*, 1498-1499
química, 1494*q*
resistência antibacteriana, 1481-1483, 1493, 1496
segunda geração, 1494*q*, 1496*q*, 1497
terceira geração, 1494*q*, 1496*q*, 1497-1498
usos terapêuticos, 1499
- Cefalotina
dosagem e formas de administração, 1494*q*
espectro antibacteriano, 1496*q*
química, 1494*q*
- Cefamandol
dosagem e formas de administração, 1494*q*
química, 1494*q*
- Cefazolina
dosagem e formas de administração, 1494*q*
espectro antibacteriano, 1496*q*
farmacocinética, 1911*q*
química, 1494*q*
- Cefdinir, farmacocinética, 1911*q*
- Cefepima
dosagem e formas de administração, 1494*q*
farmacocinética, 1911*q*
química, 1494*q*
- Cefixima, contra uretrite gonocócica, 1842*q*
- Cefonidica
dosagem e formas de administração, 1494*q*
química, 1494*q*
- Cefoperazona
dosagem e formas de administração, 1494*q*
química, 1494*q*
- Ceforanida
dosagem e formas de administração, 1494*q*
química, 1494*q*
- Cefotaxima, espectro antibacteriano, 1496*q*
- Cefotetana
contra a doença inflamatória pélvica, 1842*q*
dosagem e formas de administração, 1494*q*
espectro antibacteriano, 1496*q*
química, 1494*q*
- Cefoxitina
contra a doença inflamatória pélvica, 1842*q*

- dosagem e formas de administração, 1494*q*
 espectro antibacteriano, 1496*q*
 química, 1494*q*
 Cefpodoxima proxetila
 dosagem e formas de administração, 1494*q*
 química, 1494*q*
 Cefprozidima
 dosagem e formas de administração, 1494*q*
 espectro antibacteriano, 1496*q*
 farmacocinética, 1912*q*
 química, 1494*q*
 Cefprozoxima
 dosagem e formas de administração, 1494*q*
 química, 1494*q*
 Ceftriaxona
 contra a doença inflamatória pélvica, 1842*q*
 contra a uretrite gonocócica, 1842*q*
 contra o cancroide, 1842*q*
 dosagem e formas de administração, 1494*q*
 espectro antibacteriano, 1496*q*
 farmacocinética, 1912*q*
 química, 1494*q*
 Cefuroxima
 dosagem e formas de administração, 1494*q*
 espectro antibacteriano, 1496*q*
 química, 1494*q*
 Cefuroxima axetila
 dosagem e formas de administração, 1494*q*
 química, 1494*q*
 Cegueira do rio, 1447
 Celiprolol, 312*f*, 329-330
 Celocoxibe, 964-965, 991
 absorção, 991
 arritmias causadas por, 832
 comparado com ácido acetilsalicílico, 970*q*
 distribuição, 991
 dosagem e administração, 970*q*
 efeitos adversos e colaterais, 991
 eliminação, 991
 estrutura, 991
 farmacocinética, 970*q*, 991, 1912*q*
 farmacologia, 962*f*
 ligação às proteínas plasmáticas, 962*f*
 na prevenção do câncer, 972-973
 seletividade de isoformas de COX, 962*f*
 usos terapêuticos, 970*q*, 991
 Células cardíacas, 815-816, 816*f*
 trocas de sódio e cálcio nas, 802*f*
 Células de Langerhans, 1804
 Células efetoras autonômicas, 188-189
 Células enterocromafins, 175
 Células intersticiais de Cajal (CICs), 175
 Celulite, 1817
 orbital, 1780-1781
 Ceratina, 1803, 1805*f*
 Ceratite
 antagonistas muscarínicos e, 233
 fúngica, 1783
 parasitária, 1783
 por leveduras, 1784*q*
 Ceratoconjuntivite
 bacterina, tratamento da, 1781*q*
 viral, 1783*q*
 Ceratose actínica
 5-fluorouracila para, 1821
 fotoquimioterapia contra, 1814*q*, 1815
 imiquimode para, 1823
 tela solar e, 1828
 Cerebelo, 364
 receptores α -adrenérgicos no, 203*q*
 Cérebro
 ação de fármacos no, transportadores e, 115-116
 microanatomia do, 364-366
 organização celular do, 364
 Cerivastatina, 896
 interações de fármacos com, 110
 Certolizumabe, 994*q*
 Cervicite, 1842*q*
 Cetamina
 como anestésico, 542-543
 farmacologia da, 538*t*, 544*t*
 formulações de, 538*t*
 Cetanserina, 310, 350
 Ceteolidas
 absorção, 1531
 atividade antimicrobiana das, 1529-1530
 distribuição das, 1531
 efeitos indesejados das, 1533-1534
 eliminação das, 1531-1532
 interações de fármacos com, 1534
 resistência às, 1530-1531
 usos terapêuticos das, 1532-1533
 Cetirizina, 921*q*, 924, 1816
 farmacocinética da, 1913*q*
 Cetoacidose, tratamento por insulina da, 1255
 Cetoconazol, 1235, 1576, 1588, 1817
 efeitos na esteroidogênese, 1766-1767, 1766*f*
 indicações para, 1816*q*
 interações de fármacos com, 129
 mecanismo de ação do, 1841
 transportadores ABC e, 105*q*
 usos terapêuticos do, 1841
 Cetoprofeno, 989
 comparado o ácido acetilsalicílico, 969*q*
 dosagem e administração de, 969*q*
 estrutura do, 988*f*
 farmacocinética do, 969*q*
 farmacocinética plasmática do, 962*f*
 farmacologia do, 962*f*
 seletividade por isoformas de COX, 962*f*
 usos terapêuticos, 969*q*
 Cetorolaco
 comparado o ácido acetilsalicílico, 967*q*
 dosagem e administração de, 967*q*
 efeitos adversos e colaterais do, 986
 estrutura do, 986
 farmacocinética do, 967*q*, 1913*q*
 farmacologia do, 962*f*
 seletividade por isoformas de COX, 962*f*
 usos terapêuticos, 967*q*, 986
 Cetotifeno, fumarato de, 922
 para uso oftálmico, 1789
 Cetrorrelix, 1119*q*, 1843
 estrutura do, 1765*t*
 Cetuximabe, 1734, 1745, 1746*q*
 absorção, 1736
 dosagem e administração, 1747*q*
 efeitos adversos e colaterais, 1737
 eliminação, 1736
 mecanismo de ação, 1736
 química, 1736
 toxicidade do, 1747*q*
 usos terapêuticos, 1736-1737
 Cevimelina, 224
c-fos oncogene, 730
 CGP3856A, 745
 ChAT. *Ver* colina acetiltransferase
 CHC. *Ver* carcinoma hepatocelular
 Chlamydia, 1842*q*

- Chlamydia trachomatis*, conjuntivite causada por, 1782
- Choque
 histamínico, 917
 simpaticomiméticos contra o, 301
- Chumbo, 1861-1864
 antídoto do, 86*t*
- Cianocobalamina. *Ver* Vitamina B₁₂
- Ciclase guanilato solúvel, 64-65
- Ciclizina cloridrato, 921*q*, 924
- Ciclizina, lactato, 921*q*
- Ciclo celular na doença neoplásica, 1671-1673
- Ciclo menstrual, controle neuroendócrino do, 1166-1169
- Ciclo sono-vigília, 5-HT e, 343
- Ciclo visual, 1796-1797, 1797*f*
- Ciclobenzaprina, farmacocinética da, 1914*q*
- Ciclofosfamida, 994*q*, 1668*q*-1670*q*
 dosagem e administração, 1821
 e secreção de vasopressina, 704
 efeitos adversos e colaterais, 1821
 em dermatologia, 1821
 farmacocinética da, 1914*q*
 indicações aprovadas pelo FDA, 1821
 mecanismo de ação, 1820*q*
 polimorfismos e resposta a, 159*t*
 toxicidade extramedular da, 1682*q*
- Ciclo-oxigenase (COX), COX-1, 868
- Ciclo-oxigenase I (COX-1), 938*f*, 939, 959-960
 ácido acetilsalicílico e, 964
 AINes e, 959
 inibidores, 941-942
- Ciclo-oxigenase II (COX-II), 938*f*, 939, 959-960, 962
 ácido acetilsalicílico e, 964
 AINes e, 959
 inibidores, 941-942, 964-965
- Ciclo-oxigenase, produtos da, 939
- Ciclopentolato, cloridrato, 233
- Ciclopirox olamina, 1588
- Ciclopirox tópico, contra onicomicose, 1818
- Cicloplegia, 228, 233
 fármacos autonômicos contra, 1785*q*
- Cicloserina, 1562-1563
- Cicloserina, transportadores SLC e, 103*q*
- Ciclosporina, 994*q*
 biotransformação da, 128*q*
 contra doença inflamatória intestinal, 1358-1359
 contra psoríase, 1821
 e estatinas, interações, 896
 efeitos adversos e colaterais da, 1821
 farmacocinética da, 1915*q*
 interações de fármacos com, 839
 mecanismo de ação, 1820*q*, 1821
 monitorização, 1821
 no tratamento imunossupressor, 1009-1012
 para uso oftálmico, 1790
 polimorfismo e resposta à, 159*t*
 toxicidade da, 1821
 transportadores ABC para, 105*q*
 usos terapêuticos da, para a doença inflamatória intestinal, 1352*t*
- Ciclosporina A, cerivastatina e, 110
- CICs. *Ver* Célula intersticial de Cajal
- Cidofovir, 1596*q*, 1600-1601
 contra infecções virais cutâneas, 1818
 farmacocinética da, 1915*q*
- Cilastatina, farmacocinética da, 1945*q*
- Cilostazol, 771-772
- Cimetidina, 918
 biotransformação de, 128*q*
 contra metemoglobinemia com dapsona, 1824
 contra úlceras, 1319*t*
 doses intravenosas de, 1313*t*
 farmacocinética da, 1816*q*
 interações de fármacos com, 845
 usos terapêuticos contra doença do refluxo gastroesofágico, 1318*t*
- Cinacalcete, 1297-1298, 1297*f*
 farmacocinética da, 1825*q*
- Cinamatos, 1827
- Cinchonismo, 844
- Cinética de transporte, 95-96
- Cinetose
 antagonistas de receptores H₁ para, 920, 923
- Cininas, 926-932
 agonistas, estruturas dos, 928*q*
 antagonistas, estruturas dos, 928*q*
 e função respiratória, 931
 efeitos cardiovasculares das, 931
 efeitos renais das, 931
 farmacologia das, 930-932
 funções das, 930-932
 histamina e, 914
 história das, 926
 metabolismo das, 929
 resumo clínico, 932-933
 síntese das, 927-929
 usos terapêuticos das, potencial, 931
- Cinínase I, 926
- Cinínase II, 926, 929
- Cinínogênios, 927
 massa molecular baixa, 927, 927*f*, 929
 massa molecular elevada, 852, 927, 927*f*, 929
 síntese dos, 929
- Ciprofibrato
 e lipoproteínas, 902
 estrutura do, 901*f*
 mecanismo de ação, 902
 química do, 901
- Ciprofloxacino
 contra cancroide, 1842*q*
 farmacocinética, 1916*q*
 transportadores SLC, 102*q*
 usos terapêuticos do, contra doença intestinal inflamatória, 1352*t*
- Cipro-heptadina, 351, 921*q*, 924
 farmacocinética da, 1816*q*
- Ciproxifan, 925
- Circulação, 562
 antagonistas muscarínicos e, 228
 dióxido de carbono, 228
- Circulação do sangue, antagonistas muscarínicos e, 228
- Cirurgia ocular
 antissépticos pré-cirúrgicos, 1790
 cola oftálmica no, 1790
 na câmara anterior,
 auxiliares de, 1790
 gases, 1790
- Cisaprida, 1326-1327
 arritmias causadas por, 832
 efeitos na função intestinal, 1330*t*
 polimorfismo e resposta a, 161*t*
 toxicidade terapêutica, 79-80
- Cisatracúrio
 características, 264*t*
 dosagem, 265*t*
 estrutura, 259*f*
- Cisplatina, 1668*q*-1670*q*, 1689
 farmacocinética da, 1916*q*
 toxicidade extramedular, 1682*q*
 transportadores SLC, 103*q*
- Cistationina β-sintase, 148
- Cisteína, conjugados, 102*q*
- Cistinúria, transportadores ABC e, 102*q*

- Citalopram
 arritmias causadas por, 832
 destino, 409 q
 farmacocinética, 1931 q
 potências,
 nos receptores de neurotransmissores, 410 q
 nos transportadores humanos de neurotransmissores monoaminas, 406 q
 Citarabina, 1668 q -1670 q , 1698-1700
 farmacocinética da, 1916 q
 Citidina, análogos, 1698-1701
 Citisima, receptores colinérgicos e, 206 q
 Citocinas, 1745-1750
 no sistema nervoso central, 390
 recombinante, 1022
 Citocromo P450
 biotransformação de fármacos e, 897
 CYP26A1, epidérmico, 1805
 CYP2C8, 897
 CYP2C9, 897
 CYP3A4, 897
 e antagonistas de receptores H₁, 920
 estatinas, 897
 na biotransformação, 125, 125 q
 produtos, 941
 Citoproteção gástrica, eicosanóides para, 952
 Citosina arabinosídeo, 1698-1700
 Citrato, 853
 CL-385004, 716 q
 Cladribina, 1668 q -1670 q , 1703-1704
 e transportadores SLC, 102 q
 Claritromicina
 farmacocinética, 1917 q
 polimorfismo e resposta a, 161 t
 Classes de fármacos, escolhendo entre, 1802
 Classes de substâncias controladas, 1882 q
 Claudicação, tratamento do, 771-772
 Clemastina, fumarato de, 921 q
 Clevidipina
 como fármaco anti-hipertensivo, 774 t
 farmacologia, 765
 Clevudina, 1617
 Clindamicina
 absorção, 1535
 contra malária, 1390 q
 contra vaginose bacteriana, 1842 q
 distribuição, 1535
 efeitos gastrintestinais, 1535
 efeitos indesejados, 1535
 excreção, 1535
 farmacocinética, 1917 q
 tópica contra acne, 1817
 usos terapêuticos, 1535
 Cloquinol, 1153 q
 Clitociba, 225
 Clobazam, estrutura do, 459 q
 Clobenpropit, 925
 Clobetasol, propionato
 creme, 1225 q
 pomada, 1225 q
 Clofarabina, 1704
 Clofazimina, 1559
 Clofibrato
 biotransformação, 128 q
 e estatinas, tratamento associado a, 898
 efeitos adversos, 902-903
 estrutura, 901 f
 hipoglicemia, 1248 t
 história, 901
 química, 901
 usos terapêuticos, 903
 Clomifeno, 1179
 citrato de, 1841-1843
 efeitos adversos e colaterais, 1843
 teratogenicidade, 1843
 Clomipramina
 destino, 409 q
 doses e formas de administrar, 400 q
 efeitos adversos, 400 q
 polimorfismos e resposta ao, 160 t
 potenciais
 nos receptores de neurotransmissores, 410 q
 nos transportadores humanos de neurotransmissores monoaminas, 406 q
 Clonazepam
 administração e usos, 466 q
 biotransformação do, 128 q
 contra o prurido, 1828 q
 efeitos colaterais, 138 q
 estrutura, 459 q
 farmacocinética, 1917 q
 Clonidina
 absorção, destino e excreção, 296
 arritmias causadas por, 821 q
 como fármaco anti-hipertensivo, 774 t , 781-782
 contra sintomas da menopausa, 1840
 efeitos adversos da, 296
 efeitos adversos e colaterais da, 782
 farmacocinética da, 1918 q
 hipoglicemia e, 1248 t
 propriedades farmacológicas da, 295-296
 receptores adrenérgicos e, 206 q
 usos terapêuticos da, 296-297, 782
Clonorchis sinensis, 1449
 Clopidogrel
 contra isquemia miocárdica, 752
 efeito antiplaquetário, local de ação, 868 f
 estrutura do, 869 f
 farmacocinética do, 1918 q
 polimorfismos e respostas ao, 159 t
 Clorambucila, 1668 q -1670 q
 Cloranfenicol
 absorção, destino e distribuição, 1527
 ação antimicrobiana, 1526-1527
 efeitos adversos, 1528
 mecanismo de ação, 1527
 neuropatia óptica causada por, 1792
 reações de hipersensibilidade, 1528
 resistência a, 1527
 toxicidade hematológica, 1528
 usos terapêuticos, 1527
 Clorazepato
 estrutura do, 459 q
 farmacocinética do, 1919 q
 Clorciclizina, 924
 estrutura da, 919 f
 Clordiazopóxido, 466 q
 administração e uso, 466 q
 estrutura, 459 q
 Cloreto de cálcio como antídoto, 86 t
 Clorfeniramina, 921 q , 924
 estrutura, 919 f
 farmacocinética, 1919 q
 Cloroprocaina, 573
 Cloroquina, 1402-1405, 1424
 efeitos na retina, 1792
 em dermatologia, 1819
 farmacocinética da, 1919 q
 Cloroquina fosfato, regime de tratamento para, 1390 q
 Clorotiazida
 como fármaco anti-hipertensivo, 774 t
 estrutura da, 688 q
 farmacologia da, 688 q
 Clorotrianiseno, 1766
 Clorpromazina
 biotransformação, 128 q , 434 q

- contra o prurido, 1828q
 dosagem, 424q
 efeitos colaterais, 424q
 farmacocinética, 1920q
 injeção retrobulbar, para olhos cego e dolorido, 1792
 potências nos receptores de neurotransmissor, 427q
 toxicidade, 234
 Clorpropamida, 1257t
 Clortalidona
 como anti-hipertensivo, 774t, 775
 estrutura da, 688q
 farmacocinética da, 1920q
 farmacologia da, 688q
Clostridium, infecções por, penicilina contra, 1485
Clostridium sordellii
 choque séptico, 1837
 infecção uterina, 1837
 Clotrimazol, 1587, 1817
 contra candidíase vaginal, 1842q
 Cloxacilina, 1488
 propriedades da, 1479t
 química da, 1479t
 Clozapina, 350, 920
 biotransformação da, 432q
 dosagem da, 425q
 efeitos adversos, 425q
 farmacocinética da, 1920q
 polimorfismos e resposta a, 160t
 potência nos receptores de neurotransmissores, 427q
c-myc Oncogenes, 730
 CoA. *Ver* Coenzima A, 185
 Coagulação, 849-853
 cofatores proteicos não enzimáticos, 851-852
 estatinas e, 895
 principais reações, 850f
 vasopressina, 708
 Cobre, 1085-1086
 Cocaína
 abuso e dependência, 661-663
 biotransformação da, 128q
 como anestéticos, 572
 receptores colinérgicos e, 206q
 Codeína
 biotransformação, 128q
 farmacocinética, 1921q
 interações de fármacos com, 844
 polimorfismos e resposta a, 159t
 Códon de parada, 148f
 Códon, 148f
 Coeficiente de difusão para absorção percutânea de fármacos, 1804
 Coeficiente de partição
 no fluxo passivo através das membranas, 18
 para absorção percutânea de fármacos, 1804-1805
 Coenzima A, 185
 Cognição
 dopamina e, 357
 estrogênios e, 1175
 receptores muscarínicos na, 223-224
 Colchicina
 absorção, 995
 distribuição da, 995
 efeitos adversos e colaterais, 996
 eliminação, 995
 estrutura, 995
 mecanismo de ação, 995
 usos terapêuticos, 995-996
 Colecalciferol, 1280-1281, 1281f
 Colecitocinina, 172, 1328
 Colecistocinina (CCK) e secreção de vasopressina, 704
 Colesevelam, 898-899
 e estatinas, tratamento associado a, 898
 e níveis lipoproteicos, 899
 efeitos adversos, 899
 estrutura da, 898f
 interações de fármacos com, 899
 química, do, 898-899
 usos terapêuticos da, 899
 monitoramento, 899
 Colestase intra-hepática familiar progressiva tipo 2, 104q
 Colestase intra-hepática familiar progressiva tipo 3, 104q
 Colesterol
 distúrbios, tratamento do, niacina contra, 972
 plasma total, classificação do, 887q
 Colesterol, sulfato, 134
 Colestipol, 898-899
 e estatinas, tratamento associado a, 898
 e níveis de lipoproteínas, 899
 efeitos adversos, 899
 estrutura da, 898f
 interações com fármacos, 899
 química, 898-899
 usos terapêuticos e, 899
 Colestiramina, 898-899
 e estatinas, tratamento de associação com, 898
 e níveis de lipoproteínas, 899
 efeitos adversos, 899
 estrutura da, 898f
 interações de fármacos, 899
 química, 898-899
 usos terapêuticos, 899
 Cólicas abdominais, 864
 Colina acetiltransferase (ChAT), 185-186, 186f
 inibidores da, 206q
 Colina, 186-187
 Colinesterases e carbacol, 222
 Colite ulcerativa, fármacos biológicos contra, 1825q
 Colterol, estrutura do, 279t
 Coma mixedema, 896, 903, 1144-1145
 Comodidade, prescrição como, 1882-1883
 Compactina, 893
 Companhias farmacêuticas
 desconfiança das, 11
 polícia pública e, 10-15
 promoção pelas, 12-13
 responsabilidade pelos produtos e, 13
 taxas pagas pelos usuários, 9
 Competição de preços de fármacos e termo de patente, 12
 Complexo antigênico, 76
 Complexos de platina
 ações citotóxicas do, 1680-1681
 ações farmacológicas do, 1680-1681
 contra doenças neoplásicas, 1668q-1670q
 mecanismo de ação, 1688
 química do, 1688
 relações estrutura-atividade, 1678-1680
 resistência ao, 1688
 Comportamento, dopamina e, 356-357
 Composto 48/80 e histamina, 914
 COMT. *Ver* catecol-O-metiltransferase
 Comunicação química integrativa, no sistema nervoso central, 366-371
 Concentração
 pico
 como variável farmacodinâmica, 1805-1806

- tempo para o pico como variável farmacodinâmica, 1804-1805
- Condilomata acuminata, 1818
- Condução
axonal, 182-183
definição, 182
- Condução axonal, 182-183
- Condução cardíaca
decremento, 819
fatores que afetam, 819
insuficiência, 819
- Confusão ao prescrever a receita, 1880-1881
- Conivaptana, 714, 716*q*
farmacocinética do, 714
interações de fármacos com, 717
- Conjugação do glutatona, variabilidade na, 148
- Conjugados glicuronídeos, transportadores ABC e, 105*q*
- Conjugados sulfato, 102*q*
- Conjuntiva
bulbar, 1773
fármacos sistêmicos que afetam, 1793
palpebral, 1773
- Conjuntivite
alérgica, antagonistas de receptor H_1 contra, 922
parasitária, 1783
por fungos, 1784*q*
por leveduras, 1784*q*
- Conservação evolucionária, 155
- Constante de Michaelis, 95
- Constipação
antagonistas opioides e, 512
com opioides, 1335
dieta de fibras e, 1330-1331
fisiopatologia da, 1329
tratamento da, 1328-1336
- Contracepção, 1833-1837.
Ver também contraceptivos orais
adesivo transcutâneo para, 1834
administração, 1833
emergência, 1836*q*
definição de, 1833
escolha do, 1188-1189
feminina, fármacos orais para, (*Ver* contraceptivos orais)
hormonal, 1185-1189
masculina, 1204(*Ver também* vasectomia)
planejada, 1833-1836
definição de, 1833
- pós-coito, 1837
- taxas de falhas durante um ano, por tipo, 1834*q*
vantagens não contraceptivas, 1834
- Contraceptivos hormonais, 1185-1189
- Contraceptivos orais. *Ver também* estrogênios, progestogênios
- associações
efeitos adversos e colaterais dos, 1834
- bifásicos, 1833
formulações, 1835*q*
nomes comerciais, 1835*q*
- câncer e, 1187
- ciclo estendido, 1833
formulações, 1836*q*
nomes comerciais, 1836*q*
- contra endometriose, 1840
- contra o hirsutismo, 1840
- contraceptivos indesejados, 1187
- contraindicações, 1834
- e dislipidemias, 890*q*
- efeitos cardiovasculares, 1187
- efeitos metabólicos, 1187-1188
- estrofásicos
formulações, 1836*q*
nomes comerciais, 1836*q*
- formulações, 1835*q*-1836*q*
- mecanismos de ação, 1186
- minipílula só com progestina, taxa de falhas em um ano, 1834*q*
- monofásicos, 1833
formulações, 1835*q*
nomes comerciais, 1835*q*
- nomes comerciais, 1835*q*-1836*q*
- polimorfismos e respostas aos, 161*t*
- só com progestinas, 1836
formulações, 1836*q*
nomes comerciais, 1836*q*
- taxas de falhas em um ano, 1834*q*
- trifásicos, 1833
formulações, 1835*q*
nomes comerciais, 1835*q*
- usos terapêuticos dos, 1834
- Convulsões. *Ver também*, fármacos antiepilépticos
ausência, 588-589
classificação dos, 583-585
febris, 605
mioclônica, 605
- Coração
antagonistas muscarínicos e, 227-228
anticolinesterásicos e, 246-247
- com disfunções diastólicas, relações pressão-volume no, 806*f*
- dopamina e, 355
- efeitos da histamina no, 917
- eicosanoides e, 948
- epinefrina e, 284-285
- no sistema nervoso autônomo, 178*q*
- normal, relações pressão volume no, 806*f*
- receptores α -adrenérgicos, 203*q*
- receptores β -adrenérgicos no, 204*q*
- Corantes, 4
no diagnóstico ocular, 1793
- Corda do tímpano, 226
- Coriocarcinoma, fármacos contra, 1668*q*-1670*q*
- Córnea, 1774-1775, 1776*f*
endotélio, 1774-1775
epitélio, 1774-1775
estroma, 1774-1775
fármacos sistêmicos que afetam, 1793
úlceras, tratamento antibacteriano das, 1781*q*
- Córnea verticilata, 1793
- Coroide, 1774, 1776*f*
- Corpo ciliar, 1774, 1776, 1776*f*
- Córtex cerebral, 363-364
- Córtex piriforme, receptores β -adrenérgicos no, 204*q*
- Corticosteroides
contra doença pulmonar, 1046-1052
potências relativas e doses correspondentes, 1216*q*
usos terapêuticos dos, contra a doença intestinal inflamatória, 1352*t*
- Cortisol (hidrocortisona)
potências relativas e equivalentes, 1216*q*
relações estrutura-atividade, 1216*q*
- Cortisona, potências relativas e dosagens equivalentes, 1216*q*
- Cotransmissão no sistema autônomo, 213-214
- Cotransportadores, 95
- Coxibes, 937, 964-965, 990-992
- Cremses, 1807*q*
- Crescimento, efeitos do hormônio tireoideo no, 1139-1140
- Cretinismo, 1140
- Crianças
AINEs e, 976-977

- antagonistas muscarínicos e, 235
 diabetes em, 1255
 envenenamento em, 80
 hipocolesterolemia em, fármacos
 contra, 898
 inibidores da bomba de prótons em,
 1313
 Criptosporidiose, 1421
 Crise colinérgica, 251
 Crise renal escleroderma, inibidores
 da ECA na, 735
 Crisiasis, 1793
 Cristalino (ocular), 1774, 1776-1777,
 1776f
 Cromo, 1871-1872
 Cromolina sódica, para uso
 oftálmico, 1789
 Crotamiton, 1819
 Cuidados de saúde, fundos, 11-12
 Cumarina, 849
 Cumarina, antídoto, 86t
 Curare. *Ver também* fármacos
 bloqueadores
 neuromusculares
 ações dos, 258
 uso ancestral, 3
 Curva de pressão-natriurese, 729,
 729f, 730
 Curva dose-resposta, 73, 74f
 Custos
 de desenvolvimento, 14f
 de fármacos, 11
 CYPs, 127-130
 CYP2B6, 159t
 CYP2C19, 157, 159t, 161f
 CYP2C19, polimorfismo
 e clopidogrel, 870
 e prasugrel, 869f, 870
 CYP2C9, 157-158, 159t, 162f
 genótipo/haplótipo, efeitos na
 varfarina, 862-863, 863q, 864
 genótipo/haplótipo, frequências nas
 diferentes populações, 863q
 CYP2D6, 156-157, 159t
 CYP3A4
 administração retal e, 21
 inibição, 1650
 polimorfismo, 159t
 transportadores ABC e, 104
 CYP3A5, polimorfismo da, 156, 158f
- D**
-
- DA. *Ver* dopamina
 DAB₃₈₉-IL-2. *Ver* denileucina difitox
 Dabigatran etexilato, 865-866
 DAC. *Ver* Propaganda direta ao
 consumidor
 Dacarbazina, 1668q-1670q,
 1686-1687
 Dacriocistite, 1781
 bacteriana, tratamento, 1781q
 Dactinomicina, 1668q-1670q
 contra o câncer, 1712-1713
 [D-Ala², Glu⁴]deltorfina, ações e
 seletividade, 485t
 Dale, Sir Henry, 189
 Dalfopristina, 1535-1537
 DAMGO, ações e seletividade do,
 485t
 Danazol, contra endometriose, 1840
 Dantroleno, como antídoto, 86t
 Dapagliflozina, transportadores SLC
 e, 102q
 Dapsona, 1563-1564
 biotransformação, 128q
 dosagem e administração, 1824
 efeitos adversos e colaterais, 1824
 efeitos adversos, 138q
 em dermatologia, 1823-1824
 estrutura da, 1823
 farmacocinética, 1921q
 hidroxilamina, 1824
 mecanismo de ação, 1820q, 1823
 polimorfismos e resposta a, 159t,
 161t
 Daptomicina, 1542-1543
 farmacocinética da, 1921q
 Darbepoetina α , 679q
 Darifenacina, 231, 232, 232t
 Darunavir, 1653-1654
 estrutura do, 1648f
 farmacocinética, 1921q
 Dasatinibe
 estrutura da, 1732
 farmacocinética da, 1734
 mecanismo de ação, 1732
 mecanismo de resistência, 1732-
 1733, 1733f
 toxicidade da, 1734
 usos terapêuticos, 1734
 Data das prescrições, 1881-1882
 Datura stramonium, 226
 DDAH. *Ver* distúrbio do déficit de
 atenção e hiperatividade
 DE₅₀ *Ver* dose eficaz mediana
 (ED₅₀)
 Debrisoquina, 156
 polimorfismo e resposta a, 159t
 Decametônio
 estrutura do, 259f
 tubocurarina vs., 267-268
Declaração de Helsinki, 9
 DEE. *Ver* Dietilestilbestrol
 DEET, (N, N'-dietilmetatoluamida)
 interações com alitretinoína, 1811
 interação com bexaroteno, 1811
 Defeitos ao nascer, induzidos por
 anticoagulantes orais, 864
 Deferasirox, 1875-1876
 Deficiência de adesão de leucócitos
 tipo II, 103q
 Déficit de atenção e hiperatividade
 agonistas de receptor da dopamina
 e, 358
 fármacos simpaticomiméticos
 para, 303-304
 Degarelix, estrutura do, 1765t
 Degeneração macular relacionada
 com a idade, tratamento
 farmacológico, 1793-1794
 Deidroemetina, 1426
 Delavirdina, 1626q, 1642-1643
 Delírio, 419-420
 Demelociclina, e a resposta
 antidiurética à
 vasopressina, 708
 Demência, 419-420
 Demser, 783
 Denileucina difitox, 1745
 componentes, 1827
 contra o linfoma de célula-T
 cutânea, 1827
 dosagem e administração, 1747q,
 1750
 efeitos adversos e colaterais, 1827
 farmacocinética, 1750
 mecanismo de ação, 1827
 toxicidade da, 1747q, 1750
 usos terapêuticos, 1750
 Denosumabe, 1299
 Densidade mineral óssea
 fisiologia do osso, 1285
 pós-menopausa, estrogênios e, 1838
 Dependência. *Ver também* abuso de
 fármacos
 de anfetaminas, 299
 dopamina e, 357
 etanol, 640-641
 receptores opioides e, 490
 Dependência física, 653-654
 Depressão
 angina de peito com, tratamento
 recomendado, 769t

- antidepressivos contra, 398-413
- maiores, 421
- serotonina e, 343
- sintomas da, 397-398
- Depressão principal, 421
- Depressores do sistema nervoso central, 654-657
- Depuração, 28-30
 - alterações da, para pacientes individuais, 1806-1807
 - definição, 29
 - hepático, 29-30
 - plasma como variável farmacocinética, 1803-1804
 - renal, 30
- Depuração de creatinina, 1803
- Depuração hepática, 29-30
- Depuração plasmática, como variável plasmática, 1803-1804
- Depuração renal, 30
- Dermatite
 - actínica crônica, azatioprina contra, 1820-1821
 - alérgica de contato, glicocorticoides contra, 1809
 - atópica,
 - azatioprina para, 1820-1821
 - ciclosporina para, 1821
 - fotoquimioterapia para, 1814
 - inibidores de calcineurina, 1822
 - IVIG para, 1827
 - micofenolato mofetila, 1823
 - pimecrolimo para, 1822
 - induzida por varfarina, 864
 - perioral, tratamento da, 1816
 - tratamento da, antagonistas de receptores H₁ contra, 922
- Dermatite alérgica de contato
 - glicocorticoides para, 1809
 - tacrolimo para, 1822
- Dermatite atópica
 - antagonistas de receptor H₁, 922
 - azatioprina para, 1820-1821
 - ciclosporina para, 1821
 - foto quimioterapia para, 1814
 - inibidores de calcineurina para, 1822
 - IVIG para, 1827
 - micofenolato mofetila, 1823
 - pimecrolimo, 1822
- Dermatite de contato, antagonistas de receptores H₁ contra, 922
- Dermatite herpetiforme, dapsona contra, 1823
- Dermatite retinoide, 1812
- Dermatite seborreica, ceratolíticos para, 1829
- Dermatofibrosarcoma protuberante, 1732, 1734
- Dermatologia. *Ver também* aplicação tópica de fármacos
 - administração de fármacos intralésão, 1806
 - administração de fármacos sistêmicos, 1806
 - análogos de vitaminas, 1812-1813
 - dapsona, 1823-1824
 - fármacos alquilantes, 1821
 - fármacos anti-inflamatórios, 1822-1824
 - fármacos antimaláricos, 1819
 - fármacos biológicos, 1824-1827, 1825q
 - fármacos citotóxicos, 1820-1822
 - fármacos imunossuppressores, 1820-1822
 - fotoquimioterapia, 1813-1815, 1814q
 - glicocorticoides em, tópica, 1225q
 - imiquimode, 1823
 - imunoglobulinas intravenosas, 1827
 - inibidores de calcineurina, 1821-1822
 - protetores solares, 1827-1828
 - retinoides, 1809-1812
 - talidomida, 1824
 - vimblastina, 1823
- Dermatomiosite
 - azatioprina para, 1820-1821
 - cutânea, antimaláricos para, 1819
 - metilprednisolona succinato sódico para, 1809
 - metotrexato para, 1820
- Dermatose alérgica, antagonistas de receptor H₁, 922
- Dermatose linear IgA, dapsona contra, 1823
- Dermatose pustular subcorneana, dapsona contra, 1823
- Derme
 - estrutura da, 1804, 1804f
 - linfáticos, 1804, 1804f
 - vasos sanguíneos, 1804, 1804f
- Desalogenação, 127
- Desaminação, 127, 128q
- Descarboxilase, L-aminoácido aromático, 197f, 336, 614-615
- Descarga vaginal, 1842q
- Descarte de fármacos, 28
- anticolinesterásicos, 249
- Desconfiança na ciência e na indústria, 11
- Descongestão nasal, agonistas α -adrenérgicos para, 302
- Descongestão ocular, fármacos autonômicos para, 1786q
- Descontaminação
 - do paciente envenenado, 82-85
 - gastrointestinal, 83-84
- Desempenho atlético, androgênios e, 1203
- Desenvolvimento
 - estrogênios e, 1165-1166
 - hormônio tireoidiano e, 1139-1140
 - transferência de fármacos através da placenta, 25
- Desenvolvimento de fármacos
 - atrito em, 8f
 - bibliotecas químicas, 4
 - biotransformação e, 123, 142
 - cristalografia por raios X, 5
 - custos de, 14f
 - espectroscopia por ressonância nuclear magnética, 5
 - farmacogenética e, 163-164
 - fases do, 8f
 - função do FDA, 7-10
 - moléculas grandes, 5
 - patentes e, 12
 - pequenas moléculas, 4
 - pesquisa pré-clínica, 6-7
 - preços e, 11
 - propriedade intelectual, 12
 - tempo no, 8f
 - testes de toxicidade no, 6-7
 - viabilidade econômica, 6
- Desequilíbrio, ligação, 149
- Desferroxamina, 1875-1876
 - como antídoto, 86t
- Desfibrilador cardíaco implantado, 823, 824q
- Desflurano
 - efeitos colaterais do, 549-550
 - cardiovasculares, 549
 - gastrointestinais, 550
 - hepáticos, 550
 - musculares, 550
 - neurológicos, 550
 - renais, 550
 - respiratórios, 549-550
 - farmacocinética do, 549
 - monóxido de carbono, 550
 - usos clínicos do, 549
- Desipramina
 - destino, 409q

- dose e formas de dosificação, 400*q*
 efeitos adversos, 400*q*
 potências,
 nos receptores de neurotransmissores, 410*q*
 nos transportadores humanos de neurotransmissores monoaminas, 406*q*
- Desirudina, 859
- Desloratadina, 920, 922*q*, 924, 1816
 como metabólito da loratadina, 1802
 farmacocinética da, 1816*q*
- Deslorrelina, 1119*q*
 estrutura da, 1765*t*
- Desmopressina, acetato de, 709*q*, 712-714
- Desonida, creme, 1225*q*
- Desoximetasona
 creme, 1225*q*
 pomada, 1225*q*
- Despolarização atrial prematura, manejo da, 824*q*
- Despolarização da célula cardíaca, trocas sódio e cálcio, 802*f*
- Despolarização nodal prematura, manejo da, 824*q*
- Despolarização ventricular prematura, manejo para, 824*q*
- Dessensibilização, 67-68
- Dessensibilização seletiva dos receptores de estrogênios (SERDs), 1756, 1759-1760
- Desvenlafaxina, farmacocinética da, 1988*q*
- Dexametasona, fosfato sódico
 creme, 1225*q*
- Dexametasona
 na quimioterapia do câncer, 1755
 potências relativas e doses equivalentes de, 1216*q*
 usos terapêuticos da, como fármaco antinausea na quimioterapia do câncer, 1344*t*
- Dexmetilfenidato, 299-300
- Dextroanfetamina, farmacocinética da, 1922*q*
- Dextrometorfano, 516
 biotransformação do, 128*q*
 farmacogenética, 151
 polimorfismo e resposta ao, 159*t*
- DFP. *Ver* diisopropilfluorofosfato (DFP)
- Diabetes insípido
 central, 710-711
 nefrogênico, 711
- vasopressina e, 710-711
- Diabetes melito
 complicações da, 1248-1249
 diagnóstico da, 1244-1256
 e risco para doenças cardíacas coronárias, 887*q*
 em crianças, 1255
 em pacientes hospitalizados, 1255-1256
 epidemiologia, 1248
 escrutínio, 1244-1245
 fisiopatologia, 1244-1256
 formas de, 1245*t*
 funções das células β , 1246
 homeostasia da glicose, 1244-1249
 metabolismo hepático da glicose, 1247
 na adolescência, 1255
 nefropatia, inibidores de ACE, 735
 patogenia, 1246-1249
 resistência a insulina, 1246-1247
 secretagogos para insulina, 1256-1262
 tipo 1, 1245-1246
 angina de peito com, tratamento recomendado para, 769*t*
 tipo 2
 angina de peito com, tratamento recomendado para, 769*t*
 e doença cardíaca coronariana, 891
 e tratamento contra dislipidemia, 890
 tratamento de, 891
 tratamento com insulina para, 1250-1256
 tratamento, 1249-1250
 tratamentos emergentes contra, 1267-1270
- Diacylgliceroltransferase, 878
- Diafragma (contraceptivo), taxas de um ano de falhas, 1834*q*
- Diaminopirimidina, 1399-1400
- Diarreia, 1336-1339
 congenita com perda de cloro, 102*q*
 congenita secretora, 102*q*
 induzida por varfarina, 864
- Diarreia espoliadora de cloretos
 congenita, 102*q*
- Diarreia secretora congenita, 102*q*
- Diatrizoato, meglumina sódica, 1153*q*
- Diazepam
 administração de, 466*q*
 biotransformação de, 128*q*
- estrutura do, 459*q*
 farmacocinética do, 1922*q*
 usos terapêuticos, 466*q*
- Diazóxido, 788, 1271
 como anti-hipertensivo, 774*t*, 783
 hiperglicemia e, 1248*t*
- Dibenzoxapina tricíclicas, 923
- Dibenzoxapinas, 921*q*
- Diciclomina cloridrato, 233
- Diclofenaco, 965, 986-987
 absorção, 987
 comparado com ácido acetilsalicílico, 967*q*
 distribuição do, 987
 dosagem e administração de, 967*q*
 efeitos adversos e colaterais, 987
 eliminação, 987
 farmacocinética do, 967*q*, 987, 1923*q*
 farmacocinética plasmática do, 962*f*
 farmacologia do, 962*f*
 mecanismo de ação, 986
 preparações, 986, 987
 seletividade de isoformas COX, 962*f*
 usos terapêuticos, 967*q*, 987
- Diclorfenamida, 678
 estrutura da, 679*q*
 farmacologia da, 679*q*
- Dicloxacilina, 1488
 propriedades da, 1479*t*
 química da, 1479*t*
- Dicumarol, 860
 estrutura do, 860*f*
- Didanosina, 1626*q*
 absorção da, 1639
 atividade antiviral da, 1639
 distribuição da, 1639
 efeitos indesejados da, 1639
 eliminação da, 1639
 farmacocinética da, 1630*q*
 interações com fármacos, 1639-1640
 mecanismo de ação, 1639
 precauções com, 1639-1640
 química da, 1639
 resistência a, 1639
- Diencefalo, 364
 receptores α -adrenérgicos, 203*q*
- Dietilamida do ácido lisérgico (LSD), 349
- Dietilcarbamazina, 1453-1454
- Dietilestilbestrol (DES), 1668*q*-1670*q*, 1765, 1766

- teratogenicidade do, 1846
- Dietilpropiona, estrutura da, 279*t*
- Difenidramina, 918, 921*q*, 923, 1816
- arritmias causadas por, 832
- como antagonista, 86*t*
- estrutura da, 919*f*
- farmacocinética da, 1816*q*, 1923*q*
- usos terapêuticos da, como fármaco antináuseas, na quimioterapia do câncer, 1344*t*
- Difenilmetano, derivados de, 1333
- Difenoxilato, 507, 1338
- estrutura do, 504*f*
- Difenoxina, 1338
- Diflorazona diacetato, pomada, 1225*q*
- Diflunisal
- comparado com ácido acetilsalicílico, 966*q*
- dosagem e administração de, 966*q*
- estrutura do, 977*f*
- farmacocinética do, 966*q*
- farmacocinética plasmática do, 962*f*
- farmacologia do, 962*f*
- seletividade de isoformas de COX, 962*f*
- usos terapêuticos do, 966*q*
- Difteria, penicilina contra, 1485
- Difusão
- facilitada, 19, 94, 94*f*
- mediada por canal, 674
- mediada por carregador, 674
- passiva, 18, 93-94, 94*f*
- Digital
- dosagem da, 37
- toxicidade da, 778
- uso como antiarrítmico, 824*q*
- Digoxina
- ações eletrofisiológicas da, 829*t*
- antídoto para, 804
- arritmias causadas por, 821*q*
- contraindicações da, 833*q*
- dosagem e administração de, 835*q*
- dosagem, 803
- e estatinas, interações, 896
- efeitos adversos e colaterais da, 838
- estrutura da, 837
- farmacocinética da, 30, 803, 835*q*, 838-839, 1923*q*
- imune FAB, como antídoto, 86*t*
- interações de fármacos com, 766, 839, 844
- níveis séricos e monitorização de, 803
- polimorfismos e respostas a, 159*t*
- propriedades farmacológicas da, 838
- quinidina e, 844
- toxicidade da, 803-804, 838
- transportadores ABC e, 105*q*
- uso como antiarrítmico da, 835*q*, 837-839
- 1,4-diidrobenzeno. *Ver* Hidroquinona
- Diidropirimidina desidrogenase, polimorfismos, 159*t*
- Diidropirimidinas, 761
- farmacologia das, 764
- usos terapêuticos das, antiarrítmicos, 830
- 3,4-diidroxifeniletanol (DOPET), 195
- 3,4-diidroxifenilglicol (DOPEG), 200-201
- Diiodidroxiquina (iodoquinol), 1153*q*
- creme, 1153*q*
- Diisopropil fosfofluoridrato (DFP), 242
- Diloxanida furoato, 1424
- Diltiazem, 761
- absorção, destino e excreção, 765
- ações eletrofisiológicas do, 829*t*
- arritmias causadas por, 821*q*
- como anti-hipertensivo, 774*t*
- contraindicações, 833*q*
- digoxina e, 839
- dosagem do, 835*q*
- efeitos hemodinâmicos do, 765
- estrutura do, 762*q*
- farmacocinética do, 835*q*
- farmacocinética, 105*q*
- farmacologia do, 764, 765
- farmacologia cardiovascular do, 762*q*
- transportadores ABC e, 105*q*
- uso antiarrítmico, 830, 831, 835*q*
- usos terapêuticos do, 767
- para angina, 766
- Dimaprit, 912, 912*f*, 916
- Dimenidrinato, 921*q*
- usos terapêuticos do, 923
- Dimercaprol, 1874
- como antídoto, 86*t*
- Dimercaptopropano sulfonato (DMPS), 1874-1875
- Dimerização de receptor, 55
- Dimetilfenilpiperazínio (DMPP), 211
- Diminuição da captação, 91
- Dinoprostona
- como abortivo, 1837
- para maturação da cérvix, 952, 1849-1850
- Dinorfina(s)
- A, ações e seletividade, 485*t*
- B, ações e seletividade, 485*t*
- Dióxido de carbono, 561-562
- DIP. *Ver* doença inflamatória pélvica
- Diphyllobothrium latum*, 1448
- Dipifrevina, para uso oftálmico, 1787
- Dipiridamol, 103*q*, 755
- interações de fármacos com, 834
- Dipirona, 138*q*, 990
- Diplopia, 1788
- toxina botulínica e, 1792
- Diprenorfina, ações e seletividade, 485*t*
- Discinesia tardia, no tratamento com antipsicóticos, 437*q*
- Discrasias, 1204
- Discrasias sanguíneas, androgênios contra, 1204
- Disfunção ventricular esquerda, angina de peito com, tratamento recomendado para, 769*t*
- Disfunção ventricular esquerda, inibidores da ECA para, 734-735
- Disfunção ventricular sistólica, resistência ventricular ao efluxo e volume sistólico na, 796*f*
- Disgenesia gonadal, 1838
- Disgeusias, inibição da enzima conversora de angiotensina e, 736
- Dislipidemia, 877
- causas secundárias da, 890*q*
- diabética, 890*q*
- tratamento da
- doença cérebro vascular e, 890
- doença vascular periférica e, 890
- em pacientes de revascularização, 890
- em pacientes pós-infarto do miocárdio, 890
- fumantes e, 890
- gênero e, 890
- hipertensão e, 890
- idade e, 890
- indicações para, 890
- no diabetes melito tipo 2, 890
- normas do programa nacional de educação colesterol para, 887-889
- tratamento da, 891

- tratamento farmacológico da, 892-904
- Disopiramida
ações eletrofisiológicas da, 829*t*
arritmias causadas por, 821*q*
contraindicações a, 833*q*
dosagem, 835*q*
efeitos adversos da, 839
estrutura da, 839
farmacocinética da, 835*q*, 839
farmacologia da, 839
uso antiarrítmico da, 835*q*, 839
- Dispepsia
relacionada a niacina, 900
não ulcerosa, 1321
- Dispneia, 522-523, 1058-1059
- Disponibilidade fracional, como
variável farmacocinética, 1802
- Dispositivo intrauterino (DIU)
cobre, taxa de falhas em um ano, 1834*q*
progestinas, 1836
contra endometriose, 1840
taxa de falhas de um ano, 1834*q*
- Dissulfiram contra o alcoolismo, 643-644
- Distonia, aguda com neurolépticos, 437*q*
- Distribuição de fármacos, 23-25, 30-38
absorção e, 18*f*
biotransformação e, 18*f*
bloqueadores neuromusculares, 263
bloqueio ganglionar, 273-274
estado de equilíbrio, 32
excreção e, 18*f*
fatores que afetam a, 23
gordura e, 24
ligação a tecidos e, 24-25
ligação e, 18*f*
ligação plasmática e, 24
líquido cerebrospinal, 25
nicotina, 271-272
ossos e, 24-25
pH e, 18-19, 23-24
proteínas plasmáticas e, 24
redistribuição, 25
sistema nervoso central e, 25
transportadores ABC na, 105*q*-106*q*
velocidade de, 30-31
volume de, 30-32, 1804
alterações de pacientes
individuais, 1807
destino e, 28
- variáveis farmacodinâmicas, 1804
- Distribuição em equilíbrio, 32
- Distúrbio bipolar (maníaco-depressivo)
lítio contra, 447
tratamento profilático, 448
- Distúrbios ácido-pépticos, 232, 1309-1321
- Distúrbios de regulação endócrina, 1103-1104
- Distúrbios hiperkeratóticos, fármacos
contra, 1829
- Distúrbios neurovegetativos
disparadores ambientais e, 610
estratégias neuroprotetoras nos, 609-619
genética dos, 610
mecanismos celulares dos, 610-611
vulnerabilidade neuronal seletiva
nos, 609-619
- Diurese, etanol e, 637
- Diuréticos, 677-701. *Ver também*
inibidores de anidrase
carbônica
ações, princípios, 677
antagonistas dos receptores
mineralocorticoides, 678*q*, 692-695
absorção e eliminação de, 694
e excreção urinária, 693-694
e hemodinâmica renal, 694
estrutura dos, 693*q*
farmacologia dos, 693*q*
interações de fármacos com, 694-695
locais de ação, 692-693
mecanismo de ação dos, 692-693
toxicidade, efeitos adversos e
contraindicações, 694-695
usos terapêuticos dos, 695
como anti-hipertensivos, 774*t*, 775-778
diuréticos potentes, 682-686, 683*q*
dosagem e administração dos, 699-701
e secreção de ácido e base
orgânicas, 676, 676*f*
efeitos adversos e colaterais, 701
efeitos hemodinâmicos com uso
prolongado, 774*t*
efeitos hemodinâmicos renais e
excretores, 678*q*
efeitos no sistema
renina-angiotensina, 746*t*
- hiperglicemia e, 1248*t*
inibição do canal de cátion
inespecífico, 695-696
inibição do canal de sódio epitelial
renal, 678*q*, 690-692, 690*q*
inibição do simporte $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$, 678*q*, 686-690, 688*q*
inibição do simporte $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$, 678*q*, 682-686, 683*q*
interações de fármacos com, 778, 839
intolerância, 701
locais de ação dos, 697*f*
manipulação renal de anions e
cátions específicos, 676-677
mecanismo de ação dos, 697*f*
na insuficiência cardíaca, 790-793
consequências metabólicas, 792
em pacientes descompensados, 792
na clínica, 791-792
resistência, 792, 793*q*
osmótico (*Ver* diuréticos osmóticos)
papel na medicina clínica, 698-701
polimorfismo e respostas aos, 160*t*
poupadores de potássio, 690-692, 690*q*
como anti-hipertensivos, 774*t*, 778
e excreção urinária, 691
e hemodinâmica renal, 691
efeitos hemodinâmicos renais e
excretores, 678*q*, 691
estrutura dos, 690*q*
farmacologia dos, 690*q*
interações de fármacos com, 691-692
locais de ação dos, 690-691
mecanismo de ação, 690-691, 691*f*
química dos, 690, 690*q*
toxicidade, efeitos adversos e
contraindicações, 691-692
usos terapêuticos dos, 692
resistência (edema refratário a,), 699
tiazidas (*Ver* diuréticos tiazídicos)
tiazidas, transportadores SLC e, 102*q*
transporte epitelial renal e, 674-676
usos clínicos dos, 696-701
usos terapêuticos dos, algoritmo de
Brader para, 699, 700*f*
Diuréticos de alça, 682-686, 683*q*
absorção e eliminação dos, 685

- como anti-hipertensivos, 774*t*, 777
e excreção urinária, 684-685
e hemodinâmica renal, 685
efeitos adversos e contraindicações,
685-686
efeitos hemodinâmicos renais e
excretadores dos, 678*q*, 684-685
estrutura dos, 683*q*
farmacologia dos, 683*q*, 684-685
interações de fármacos com,
685-686
locais de ação dos, 682-684
mecanismos de ação, 682-684
química dos, 682, 683*q*
toxicidade dos, 685-686
usos terapêuticos dos, 686
nas insuficiências cardíacas,
790-791
- Diuréticos osmóticos, 681-682
efeitos hemodinâmicos renais e
excretadores, 678*q*
- Diuréticos poupadores de potássio
estrutura dos, 690*q*
farmacologia dos, 690*q*
química dos, 690*q*
usos terapêuticos dos, na
insuficiência cardíaca, 791
- Diuréticos tiazídicos, 686-690
como anti-hipertensivos, 774*t*,
775-777
contra osteoporose, 1300
e hemodinâmica renal, 689
estrutura dos, 688*q*
farmacologia dos, 688*q*
hemodinâmica renal e excretora,
678*q*, 687-689
mecanismo de ação dos, 684*f*, 687
precauções com, 777
transportadores SLC e, 102*q*
usos terapêuticos dos, 689-690
para insuficiência cardíaca, 791
- Diversidade étnica, 150-151
farmacogenética e, 150-151
- DL₅₀. *Ver* dose letal mediana
- DMPP. *Ver* dimetilfenilpiperazínio
- DNA, metilação, 97
- DNA recombinante, tecnologia do,
proteínas terapêuticas e, 4, 5
- Dobutamina
efeitos adversos da, 290, 321*t*
efeitos cardiovasculares da, 290
estrutura da, 279*t*
propriedades farmacológicas da,
321*t*
receptores adrenérgicos e, 206*q*
- usos terapêuticos da, 290, 321*t*
para insuficiência cardíaca, 804-
805
- Docetaxel, 1668*q*-1670*q*
farmacocinética do, 1924*q*
- Docosanol, 1596*q*, 1604
para infecções virais cutâneas,
1818
- Docusato, 1330*t*
- Doença bulosa, autoimune, IVIG
contra, 1827
- Doença cardíaca coronária (DCC),
751, 877
avaliação de risco, normas para,
885-887
categorias de risco, tratamento com
base nas, 886*q*
fatores de risco para, 884-885,
887*q*
prematura, história familiar da
e risco de doença cardíaca
coronária, 887*q*
prevenção, 887-889
- Doença cardíaca, isquêmica, 751-788
fisiopatologia da, 751-753
- Doença cardíaca valvar
esquerda, angina de peito com,
tratamento recomendado para,
769*t*
profilaxia na cirurgia, 1488
- Doença cardiovascular (DCV),
avaliação de risco
para homens, 888*q*
para mulheres, 889*q*
- Doença cerebrovascular, 877
avaliação de risco, 885-887
e o tratamento da dislipidemia, 890
- Doença das altitudes, 681
- Doença das montanhas, 681
- Doença de Alzheimer
anticolinesterásicos para, 252-253
donezepila, 253
fisiopatologia da, 620-621
genética, 620
prevenção do, AINEs na, 973
receptores muscarínicos e, 223
revisão clínica, 619-620
rivastigmina, 253
tratamento do, 621-622
- Doença de Behçet
azatioprina contra, 1821
ciclofosfamida, 1821
dapsona, 1823
tacrolimo, 1822
talidomida, 1824
- Doença de Bowen
5-fluorouracilo contra, 1821
imiquimode para, 1823
- Doença de Creutzfeld-Jakob, devido
a hormônio do crescimento
contaminado, 5
- Doença de Crohn, fármacos
biológicos contra, 1825*q*
- Doença de Darler, retinoides contra,
1071-1073
- Doença de Hailey-Hailey, dapsona
contra a, 1823
- Doença de Hodgkin, fármacos para a,
1668*q*-1670*q*, 1755
- Doença de Huntington, 622-624
antipsicóticos contra, 436
aspectos clínicos da, 622-623
genética da, 623
patologia da, 623
tratamento da, 624
vulnerabilidade seletiva a, 623-624
- Doença de Kawasaki, 976
- Doença de Lou Gehrig. *Ver* Esclerose
lateral amiotrópica
- Doença de Lyme, penicilina contra,
1485
- Doença de Menière, antagonistas do
receptor H₁, 923
- Doença de Paget, 1290
extramamária, imiquimode para,
1823
tratamento da, 1301
- Doença de Parkinson, (DP)
antagonistas muscarínicos e, 234
dopamina e, 356-357, 611
fármacos contra, 614*q*
amantadina, 614*q*
levodopa, 614*q*
selegilina, 614*q*
fisiopatologia da, 611
mecanismos neurais de, 611-613
tratamento da, 614-619
tratamentos neuroprotetores
para, 619
- Doença de Tangier, 104*q*
- Doença do refluxo gastroesofágico
(DRGE), 1317-1319
gestação e, 1319
manifestações extraintestinais do
refluxo, 1318
ruptura ácida noturna no, 1318
tratamento do, 1318*t*
- Doença do soro, 76
antagonistas de receptor H₁ para,
922

- Doença do trato respiratório, cininas e, 931
- Doença hemorrágica do recém-nascido, 873-874
- Doença hepática, obstrutiva e dislipidemia, 890q
- Doença inflamatória pélvica, (DIP), 1842q
- Doença inflamatória vascular, eicosanoides e, 947
- Doença intestinal inflamatória (DII) ciclosporinas para, 1358-1359 glicocorticoides para, 1356-1357 metotrexato para, 1358 na gestação, 1360-1361 patogenia dos, 1351-1354 tratamento de apoio para, 1360 tratamento de, 1352t tratamentos biológicos contra, 1359-1360
- Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) angina de peito com, tratamento recomendado, 769t antagonistas muscarínicos e, 231 mecanismo, 1032-1033
- Doença vascular inflamatória, eicosanoides e, 947
- Doença vascular periférica, 877 e tratamento da dislipidemia, 890 grave, angina de peito com, tratamento recomendado contra, 769t tratamento da, 771-772
- Doenças sexualmente transmitidas (DST), em mulheres, 1841, 1842q
- Dofetilida, 839 ações eletrofisiológicas da, 829t arritmias causadas por, 821q contraindicações para, 833q dosagem e administração, 835q efeitos adversos da, 839 estrutura da, 839 farmacocinética da, 835q, 839 mecanismo de ação, 830
- Dolasetrona, arritmias causadas por, 832
- Domínio efetor, de receptores, 51
- Domínio Gla, 872-873
- Domperidona, 1326
- Donepezila estrutura da, 243f farmacocinética da, 1924q para Alzheimer, 253
- Dopa descarboxilase, 195
- Dopa, na síntese de catecolaminas, 194f
- DOPAC. *Ver* ácido 3,4-diidroxifenilacético
- Dopamina (DA) antipsicóticos e, 427q aprendizado e, 357 cognição e, 357 coração e, 355 dependência e, 357 doença de Parkinson e, 356-357 e secreção de vasopressina, 704 efeitos cardiovasculares da, 288 estrutura da, 279t farmacologia da, 288 fontes de, 351 funções fisiológicas da, 353-359 hipófise e, 355 história da, 351 liberação de catecolaminas e, 355 memória e, 357 metabolismo da, 351-353 no comportamento, 356-357 no sistema nervoso central, 382 precauções, efeitos adversos e contraindicações, 288 química, 351 rins e, 355 síntese da, 194-196, 351-353 usos terapêuticos da, 288-289, 290 usos terapêuticos da, para insuficiência cardíaca, 804 vasos e, 355
- Dopamina β -hidroxilase (D β H), 194, 195 deficiência de, 195
- DOPEG. *Ver* 3,4-diidroxifenilglicol
- DOPET. *Ver* 3,4-diidroxifeniletanol
- Dor, 961 AINEs e, 971 antagonistas opioides e, 513-514 câncer, 525 cininas e, 930-931 de doença terminal, 525 eicosanoides e, 951 fármacos contra, AINEs, 961 histamina e, 918 opiatos contra, 518-522
- Dor pélvica, endometriose e, 1840
- Dorzolamida, 680 para uso oftálmico, 1787
- Dosagem de carregamento, 36-37
- Dosagem intermitente, 36
- Dose carregamento, 36-37 dos bloqueadores neuromusculares, 265t
- Dose de manutenção, 35-36
- Dose eficaz mediana (DE₅₀), 73, 74f
- Dose excessiva intencional, 80
- Dose letal mediana (DL₅₀), 73, 74f testes em animais, 78
- Dose média eficaz (DE₅₀), 73, 74f
- Dose média letal (DL₅₀), 73, 74f testes em animais da, 78
- Dose-resposta, 73-74, 74f
- Dose terapêutica recomendada máxima, base de dados, 1813
- Dotiepina, potências nos transportadores humanos de neurotransmissores monoaminas, 406q
- Doxacúrio características do, 264t dosagem do, 265t
- Doxapramo, 1058
- Doxazosina farmacocinética, 1925q receptores adrenérgicos e, 206q
- Doxazosina, 306f, 307 como anti-hipertensivo, 774t, 779-780 efeitos adversos e colaterais da, 780
- Doxepina, 921q, 923 destino, 409q dose e formas de dosificação, 400q efeitos antipruriginosos, 1816 efeitos colaterais, da, 400q, 1816 farmacocinética da, 1816q, 1925q potências nos receptores de neurotransmissores, 410q nos transportadores humanos de neurotransmissores de monoaminas, 406q
- Doxercalciferol, 1291, 1292f
- Doxiciclina contra acne, 1817 contra *chlamydia*, 1842q contra doença inflamatória pélvica, 1842q contra infecções por helmintos, 1454 contra malária, 1391q contra o granuloma inguinal, 1842q contra o linfogranuloma venéreo, 1842q contra uretrite não gonocócica, 1842q

farmacocinética da, 1925q
 Doxorubicina, 1668q-1670q
 farmacocinética da, 1926q
 lipossomais contra o sarcoma de Kaposi, 1823
 transportadores ABC de, 105q, 106q
 DPDPE, ações e seletividade do, 485t
 DPOC. *Ver* doença pulmonar obstrutiva crônica
 DPP-4 inibidores, 1264-1265
Dracunculus medinensis, 1447
 DRGE. *Ver* Doença do refluxo gastroesofágico
 Droloxifeno, 1756
 Dronabinol, 1344-1345
 farmacocinética do, 1926q
 usos terapêuticos do, como fármaco antináusea na quimioterapia do câncer, 1344t
 Dronedarona
 ações eletrofisiológicas da, 829t
 dosagem e administração da, 835q
 efeitos adversos e colaterais da, 840
 estrutura da, 840
 farmacocinética da, 835q
 farmacologia da, 840
 interações de fármacos com, 840
 Droperidol, arritmias causadas por, 832
 Drosperinona, 1833, 1834
 Drotrecogin α . *Ver* Alfadrotrecogina
 Droxicam, 990
 D-serina, 103q
 DSLET, ações e seletividade, 485t
d-tubocurarina, receptores colinérgicos e, 206q
 Duloxetine
 dosagem da, 402q
 efeitos adversos da, 402q
 farmacocinética da, 1927q
 Dutasterida, 1205
 farmacocinética da, 1927q
 Ducto arterioso patente
 AINEs e, 971
 manutenção do, eicosanoides contra, 952
 Ducto deferente, receptores α -adrenérgicos, 203q
 D β H. *Ver* Dopamina β -hidroxilase

E

E5555, 871, 872

efeitos antiplaquetários, local de ação, 868f
 Ebastina, 922q
 ECA. *Ver* enzima conversora de angiotensina
 Ecamsule, 1827
Echinococcus, 1448
 Eclâmpsia, 1847
 Econazol, 1587
 para infecções fúngicas cutâneas, 1818
 Ecotiofato
 iodeto, solução oftálmica, 1153q
 para uso oftálmico, 1788
 Edema
 cininas e, 931
 mecanismo de formação de, 696-698, 698f
 Edema cerebral, corticosteroide contra, 1234
 Edoxabana, 866
 Edrofônio
 estrutura do, 243f
 receptores colinérgicos e, 207q
 uso como antiarrítmico do, 824q
 Efalizumabe
 categoria de gestação, 1825q
 classe estrutural, 1825q
 componentes, 1825q
 contra psoríase, 1825
 dosagem, 1825q
 eficácia, 1825q
 mecanismo de ação do, 1826f
 efeitos adversos e colaterais, 1825
 indicações aprovadas pelo FDA para, 1825q
 local de ligação, 1825q
 mecanismo de ação do, 1825
 métodos de administração, 1825q
 Efavirenzo, 1626q
 absorção do, 1643
 arritmias causadas por, 832
 atividade antiviral, 1643
 distribuição do, 1643
 farmacocinética do, 1641t, 1927q
 precauções com, 1643
 química do, 1643
 usos terapêuticos do, 1643-1644
 Efedrina
 estrutura da, 279t
 farmacologia da, 300
 transportador de norepinefrina e, 198
 uso ancestral chinês da, 3

usos terapêuticos e toxicidade da, 300
 Efeito adverso, sistema de comunicação do, 79
 Efeito de primeira passagem, 19-20
 Efeitos adversos
 epidemiologia dos, 79-80
 órgãos alvos e, 92f
 órgãos de depuração e, 92f
 transportadores e, 91-93, 92f
 Efeitos adversos de fármacos. *Ver também*, reações adversas.
 dificuldades na detecção, 10
 Efeitos genotóxicos, 76
 Efeitos metabólicos
 da epinefrina, 285-286
 dos antagonistas de receptor β -adrenérgico, 315
 dos contraceptivos orais, 1187-1188
 dos estrogênios, 1169-1170
 dos hormônios tireoidianos, 1141
 prostestinas e, 1182
 Efetividade
 biotransformação de, 139-142
 demonstração de, 9-10
 Eficácia, 44-45
 Eflornitina, 1424-1426
 mecanismos de ação do, 1841
 usos terapêuticos, 1841
Egr-1 Oncogene, 730
 Eicosanoides, 937-952
 biossíntese de, 937-939
 inibição da, 941-942
 catabolismo dos, 942
 e câncer, 948
 e inflamação, 948
 e músculo gastrointestinal, 950
 e músculo liso, 950
 e osso, 951
 e parto, 948
 e plaquetas, 949
 e reprodução, 948
 e resposta imune, 948
 efeitos cardíacos dos, 948
 efeitos cardiovasculares dos, 948-949
 efeitos endócrinos dos, 951
 efeitos no sistema nervoso central dos, 951
 efeitos oculares dos, 950-951
 efeitos pulmonares dos, 947
 efeitos renais dos, 947-948, 950
 endógenos,
 funções dos, 946-948

- plaquetas e, 946
rins e, 947-948
história do, 937
mecanismo de ação, 942-946
parto e, 948
propriedades farmacológicas dos, 942-946
 cardiovasculares, 946-947
 hematológicos, 949
receptores, 944q
reprodução e, 948
resposta imune e, 948, 949-950
resposta inflamatória e, 948
usos terapêuticos dos, 951-952
 contra hipertensão pulmonar primária, 952
 contra o glaucoma, 952
 em abortos, 952
 para citoproteção gástrica, 952
 para impotência, 952
 para manutenção do ducto arterioso patente, 952
Eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, 1104-1105
ELA. *Ver* esclerose lateral amiotrófica
Electrophorus, 255
Elementos responsivos ao ácido retinoico, 1809
Eletriptana, farmacocinética da, 1927q
Eletrocardiograma (ECG)
 do ritmo cardíaco normal, 825f
 no diagnóstico de arritmias, 823, 825f
 propagação do impulso e, 818-819
Eletrofisiologia cardíaca, 815-819
 como 'alvo móvel' para tratamento, 833
 insuficiência de condução, 819, 819f
 manutenção da homeostasia intracelular, 818
 potenciais de ação na, 816-817
 heterogeneidade dos, 817-818
 propagação de impulso e ECG, 818f
 propagação de impulso, 818-819
 refratariedade, 819, 819f, 826f
 trocas cálcio e sódio e, 802f
Eletrólitos
 e regulação da pressão arterial, 698f
 e transporte transmembrana de fármacos, 18-19
 fluxo gastrointestinal de, 1328-1330
Eliminação. *Ver também* excreção de fármacos
 aumento de, 85
 da nicotina, 271-272
 dos bloqueadores ganglionares, 273-274
 dos bloqueadores neuromusculares, 263
 envenenamento e, 75
 saturável, 34
 transportadores ABC, 107
Eliminação de fármacos
 aumento, 85
 envenenamento, 75
 transportadores ABC e, 107
Eliminação saturável, 34
Eltrombopag, 1075
Embriopatia, induzida por retinoides, 1812
Emedastina, fumarato de, 922
Emese, opioides e, 496
Emetina, 1426
EMLA contra o prurido, 1828q
Emolientes, contra constipação, 1333
Emolientes, contra prurido, 1828q
Enalapril
 biotransformação do, 128q
 como anti-hipertensivo, 774t, 784-785
 contra insuficiência cardíaca, 797
 estrutura do, 732f
 farmacocinética do, 1928q
 farmacologia clínica do, 733
 polimorfismo e resposta ao, 160t
Enalaprilato, 733
 estrutura do, 732f
Enalquireno, 745
Encainida, polimorfismo e resposta ao, 159t
Encefalina, 182
Endocardite bacteriana, gentamicina contra, 1515-1516
Endocrinologia, 1103
Endoftalmite
 por fungos, 1783
 por leveduras, 1784q
Endometriose
 diagnóstico de, 1840
 e dor pélvica, 1840
 e infertilidade, 1840
 prevalência de, 1840
Endomorfinas, 484
 β -Endorfinas, ações e seletividade da, 485t
Endotelina, 214
Endotelina, antagonistas, 1055, 1059
Endotélio no sistema nervoso autônomo, 178q-179q
Endoxifeno, 1758f
Enemas, 1335-1336
 para doença intestinal inflamatória, 1352t
Enflurano
 efeitos adversos do, 549
 cardiovascular, 549
 gastrointestinal, 549
 hepático, 549
 muscular, 549
 neurológico, 549
 renal, 549
 respiratório, 549
 farmacocinética do, 548
 usos clínicos do, 548
Enfuvirtida, 1657-1658
Enjoo do movimento. *Ver* Cinetose
Enoxaparina, farmacocinética da, 1928q
Entacapona, receptores adrenérgicos e, 207q
Entacapona
 dosagem da, 614q
 farmacocinética da, 1928q
 usos terapêuticos da, contra o parkinsonismo, dosagem de, 614q
Entecavir, 1615-1616
Enterobius vermicularis, 1446
Entricitabina, 1638-1639
 farmacocinética da, 1836q
Envenenamento
 absorção e, 75
 anticolinesterase, 234
 cenários de, 79t
 cogumelos, 225
 com antagonistas de receptor H₁, 923
 descontaminação do paciente no, 82-85
 diagnóstico diferencial em, eletrocardiográfico, 83t
 eliminação e, 75
 em crianças, 80
 epidemiologia do, 79-80
 estabilização do paciente, 82
 intencional, 80
 padrão de identificação de toxicidade clínica no, 82
 prevenção do, 80-82
 prevenção doméstica de, 81-82

- princípios de tratamento, 82-85
- recursos, 85-86
- substâncias mais frequentes
 - em, 80*t*
- Envenenamento alimentar, histamina
 - e, 916
- Envenenamento com ácido
 - acetilsalicílico, 75
- Envenenamento com
 - anticolinesterásicos, 234
- Envenenamento com cogumelos, 225
- Enxaqueca
 - angina de peito com, tratamento
 - recomendado para, 769*t*
 - profilaxia, 767
 - tratamento medicamentoso para,
 - agonistas de receptores 5-HT,
 - 344-345
 - alcaloides do *ergot*, 347
- Enxofre no petrolato, 1819
- Enxofre, efeito oceratolítico do,
 - 1829
- Enzima conversora de angiotensina
 - angioedema causado por, 736
 - disgeusia causada por, 736
 - efeitos adversos e efeitos colaterais
 - da, 735-736, 798
 - efeitos farmacológicos em animais
 - e humanos normais, 731
 - efeitos no sistema renina
 - angiotensina, 736
 - estrutura da, 732*f*
 - farmacologia clínica de, 731-734
 - glicosúria causada por, 736
 - hiperpotassemia causada por, 736
 - hipoglicemia causada por, 1248*t*
 - história da, 721, 731
 - inibidores da, 730, 731-736, 731*f*,
 - 926, 927*f*, 931, 932-933
 - insuficiência renal aguda por, 736
 - mecanismo de ação da, 797
 - neutropenia causada por, 736
 - para insuficiência cardíaca
 - congestiva, 793
 - potencial fetopático da, 746*t*
 - tosse causada por, 735-736
 - urticária cutânea causada por, 736
 - usos terapêuticos
 - em pacientes com alto risco de
 - eventos cardiovasculares, 735
 - na crise de escleroderma renal,
 - 735
 - na disfunção ventricular
 - esquerda, 734-735
 - na hipertensão, 798
 - na insuficiência cardíaca,
 - 797-798
 - na insuficiência renal
 - progressiva, 735
 - no infarto do miocárdio, 735
- Enzimas biotransformadoras de
 - xenobióticos
- Enzimas de conjugação, 131-139
- Enzimas hidrolíticas, 130-131,
 - 131*f*
- Enzimas pancreáticas, 1346
- Enzimas transmembrana, 53*q*
- Enzimas, usos terapêuticos das,
 - contra doenças neoplásicas,
 - 1668*q*-1670*q*, 1720-1721
- Epibatidina, receptores colinérgicos
 - e, 206*q*
- Epiderme
 - células imunes da, 1804
 - e entrega de fármacos cutâneos,
 - 1803-1804, 1804*f*, 1805*f*
 - enzimas na, 1805
 - estrutura do, 1803, 1805*f*
 - extrato basal, 1803, 1805*f*
 - extrato córneo, 1803-1804, 1805*f*
 - extrato espinoso, 1803, 1805*f*
 - extrato granuloso, 1803, 1805*f*
 - implicações farmacológicas do,
 - 1805-1806
 - na administração transdermal, 21
- Epidermólise bulosa adquirida,
 - ciclosporina contra, 1821
- Epidural, analgesia/anestesia,
 - 579-581
- Epilepsia. *Ver também* antiepiléticos
 - abordagem genética das, 589-590
 - classificação das, 583-585
 - parcial, 585-588
- Epinastina, 922
 - para uso oftálmico, 1789
- Epinefrina (EPI), 282-287, 920
 - absorção destino e excreção, 286
 - ações farmacológicas da, 321*t*
 - disponibilidade, 202*f*
 - e secreção de vasopressina, 704
 - efeitos adversos da, 321*t*
 - efeitos adversos e colaterais, 779
 - efeitos cardiovasculares da, 284
 - efeitos metabólicos da, 285-286
 - efeitos respiratórios, 285
 - efeitos vasculares da, 283-284
 - estrutura, 279*t*
 - hiperglicemia e, 1248*t*
 - medriase e, 286
 - na medula suprarrenal, 174
 - no sistema nervoso central, 384
 - pressão arterial e, 282-283
 - síntese da, 194-196
 - sistema nervoso central e, 285
 - toxicidade e contraindicações da,
 - 286-287
 - usos terapêuticos da, 287, 321*t*, 922
- Epipodofilotoxinas, 1715-1716
 - contra doenças neoplásicas,
 - 1668*q*-1670*q*
- Epirrubicina, 1715
- Eplerenona
 - estrutura da, 693*q*
 - farmacocinética da, 1929*q*
 - farmacologia da, 693*q*
 - usos terapêuticos da, 695
 - na insuficiência cardíaca, 791
- Epoetina α , 1071-1073
- Epoprostenol, contra hipertensão
 - pulmonar, 952
- Epotilonas, 1709-1710
- Epóxido hidrolases, 125*q*, 130
- Eprosartana, 738
 - como anti-hipertensivo, 774*t*,
 - 785-786
 - estrutura da, 737*f*
- Eptifibatida
 - aspectos, 871*q*
 - contra isquemia do miocárdio, 752
 - efeitos antiplaquetários, local de
 - ação, 868*f*
- Equação de Goldman-Hodgkin-Katz,
 - 93
- Equação de Michaelis-Menten, 95
- Equação de Nernst, 816
- Equação Henderson-Hasselbach, 19
- Equilíbrio
 - Hardy-Weinberg, 152
 - ligações, 149
 - líquido e regulação da pressão
 - arterial, 698
- Equinocandinas, 1582-1583
- Ergocalciferol, 1280-1281, 1281*f*,
 - 1292
- Ergonovina, para hemorragia
 - pós-parto, 1850
- Erisipela, 1817
- Erisipeloide, 1485
- Eritema elevado diutino, dapsona
 - para, 1823
- Eritema nodoso leproso, talidomida
 - para, 1824
- Eritritila, tetranitrato de, química do,
 - 753
- Eritromicina, 1327-1328

- arritmias causadas por, 832
 biotransformação da, 128 q
 e estatinas, interações, 896
 efeitos na função intestinal, 1330 t
 farmacocinética da, 1929 q
 polimorfismo e respostas a, 161 t
 tópica, contra acne, 1817
 transportadores ABC e, 105 q
 Eritromicina base, contra cancroide, 1842 q
 Eritropoiese, 1068-1073
 Eritropoietina (EPO), 1070 q , 1745, 1750
 Erlotinibe, 1734
 absorção, 1736
 distribuição da, 1736
 efeitos adversos e colaterais, 1736
 estrutura da, 1735
 excreção, 1736
 farmacocinética da, 1930 q
 interações com fármacos, 1736
 mecanismo de ação, 1731, 1736
 química, 1735
 resistência a, 1736
 usos terapêuticos da, 1736
 Erros
 modelo do queijo suíço, 81 t
 redução da medicação, 80-81
 Erros de medicação
 modelo do 'queijo suíço', 81 t
 redução dos, 80-81
 Erros de prescrição, 1883
 Erros médicos, 1883
 Erros nas receitas, 1883
 Ertapeném, farmacocinética do, 1930 q
 Erupção polimorfa leve, para antimaláricos, 1819
 Erupções cutâneas, inibidores da enzima conversora de angiotensina e, 736
Escherichia coli, transportadores ABC na, 100 f
 Escitalopram, farmacocinética do, 1931 q
 Esclera, 1774, 1776 f , 1777-1778
 Esclerite fúngica, 1783
 Escleromixedema, ciclofosfamida para, 1821
 Esclerose lateral amiotrófica
 aspectos clínicos e patologia da, 624
 etiologia, 624-625
 tratamento da, 625-626
 Esclerose múltipla, imunoterapia contra, 1025-1027
 Escopina, 226
 Escopolamina
 contra cinetose, 233
 contra uveíte, 1788
 estrutura da, 227 f
 história da, 226
 mecanismo de ação, 227
 para prevenção do enjoo do movimento, 920, 923
 química da, 226-227
 relação estrutura-atividade, 227
 sistema nervoso central e, 230, 233
 transdermal, 233
 usos terapêuticos da, 923
 Escrutínio baseado em células no desenvolvimento de fármacos, 4
 Escrutínio de fármacos potenciais, 4
 E-selectina, na inflamação, 960
 Eserina, 239
 Esmolol
 absorção, destino e excreção do, 327
 como anti-hipertensivo, 774 t
 dosagem e administração, 835 q
 estrutura do, 311 f
 farmacocinética, 835 q
 uso antiarrítmico do, 832, 835 q , 840
 Esôfago
 etanol e, 637
 opioides e, 497
 Esomeprazol, 1802
 farmacocinética do, 1931 q
 Esotropia acomodativa, fármacos autonômicos para, 1785 q
 Esparteína, 156
 polimorfismos e respostas à, 159 t
 Especificidade dos efeitos de fármacos, 42-43
 Espectinomicina, 1538
 Espermicida, taxa de falhas de um ano, 1834 q
 Espiradolina, ações e seletividades, 485 t
 Espironolactona, 692-695
 absorção e eliminação da, 693 q , 694
 como anti-hipertensivo, 774 t , 778
 contraindicações a, 694-695
 efeitos adversos e colaterais, 694-695
 efeitos na excreção urinária, 693-694
 efeitos na hemodinâmica renal, 694
 estrutura da, 693 q
 farmacocinética da, 1931 q
 farmacologia da, 693 q
 interações de fármacos com, 694-695
 mecanismo de ação da, 1841
 toxicidade da, 694-695
 usos terapêuticos da, 695, 1841
 para insuficiência cardíaca, 791
 Espondilite anquilosante (EA), fármacos biológicos contra, 1825 q
 Espuma, 1807 q
 Esquistossomíase, 1448-1449
 Esquizofrenia
 antagonistas de receptor da dopamina e, 358
 tratamento da, 422
 Estabilização do paciente envenenado, 82
 Estatinas, 752-753, 885, 892-898, 896-897
 absorção, biotransformação e excreção das, 895-896
 como antianginosos, 752
 contraindicações das, 897
 dosagem do, necessária para obter redução no LDL-C, 895 q
 e coagulação, 895
 e disfunção vascular, 808
 e estabilidade da placa, 895
 e funções endoteliais, 895
 e gestação, 897
 e inflamação, 895
 e níveis de HDL-C, 894
 e níveis de LDL-C, 894, 895 q
 e oxidação de lipoproteínas, 895
 e proteína C-reativa, 895
 e saúde reprodutiva, 897
 efeitos cardioprotetores das, 894-895
 estrutura das, 893 f
 hepatotoxicidade, 896
 história das, 893
 interações de fármacos com, 896-897
 mecanismo de ação das, 894
 miopatia causada pelas, 896
 polimorfismos e respostas às, 159 t , 160 t , 161 t
 química das, 893-894, 893 f
 rabdomiólise causado por, 896
 redução de triglicerídeos pelas, 894
 segurança das, 897

- seleção das, 897
- transportadores hepáticos e, 109
- tratamento combinado com
 - ezetimiba, 904
- tratamento combinado com outros
 - hipolipemiantes, 898, 903
- usos terapêuticos das, 897-898
- Estavudina, 1626*q*
 - absorção da, 1633
 - atividade antiviral da, 1633
 - distribuição da, 1633
 - efeitos indesejados da, 1633-1634
 - eliminação da, 1633
 - farmacocinética da, 1630*q*
 - interações de fármacos com, 1634
 - mecanismo de ação da, 1633
 - precauções com, 1634
 - química da, 1633
 - resistência a, 1633
 - usos terapêuticos da, 1634
- Estazolam
 - administração e usos do, 466*q*
 - estrutura do, 459*q*
- Esteatorreia, 1346
- Estenose aórtica, angina de peito
 - com, tratamento recomendado para, 769*t*
- Estenose mitral, angina de peito
 - com, tratamento recomendado para, 769*t*
- Esteroisômeros, 43
- Ésteres da colina, estrutura dos, 222*f*
- Esteroides
 - efeitos oculares dos, 1789, 1792
 - tópicos, contra prurido, 1828*q*
 - toxicidade dos, 1789
- Esteroides adrenocorticais. *Ver* Adrenocorticosteroides
- Esteroides, polimorfismos e respostas aos, 159*t*
- Esteroides, síntese de, 127
- Esteroidogênese
 - inibidores, 1766-1767
 - vias, 1766, 1766*f*
- Estibogliconato sódico
 - absorção, destino e excreção do, 1436
 - efeito antiprotzoário, 1436
 - resistência ao, 1436
 - toxicidade e efeitos adversos do, 1436
 - uso terapêutico do, 1436
- Estimulantes ganglionares, 270-272
- Estômago
 - defesa contra o ácido, 1310
 - etanol e, 637
 - fator ativador plaquetário e, 955
 - opioides e, 497
- Estomatite aftosa, talidomida contra, 1824
- Estradiol, transdermal
 - formulações, 1839*q*
 - nomes comerciais, 1839*q*
- Estradiol, transportadores ABC e, 106*q*
- Estradiol-17-D-glicuronídeo, 105*q*
- Estramônio, 226
- Estramustina, 1709
- Estratégias de prevenção de envenenamento passivo, 81
- Estrato córneo
 - espessura, 1803, 1804*f*
 - estrutura e função do, 1803, 1804*f*
 - função de barreira, 1803, 1804*f*
 - idade e, 1806
 - função de reservatório, 1803, 1804*f*
 - penetração de fármacos através, 1804-1805
- Estreptograminas, 1535-1537
- Estreptomicina, 1517
- Estreptocinase, 866
 - farmacocinética da, 1932*q*
- Estreptozotocina, 1668*q*-1670*q*
- Estrogênios, 1668*q*-1670*q*
 - absorção destino e eliminação dos, 1173-1174
 - ação carcinogênica dos, 1174-1175
 - ações de desenvolvimento do, 1165-1166
 - ações fisiológicas e farmacológicas dos, 1165-1170
 - biossíntese dos, 1164-1165
 - ciclo menstrual e, 1166-1169
 - cognição e, 1175
 - conjugados, 1766
 - contra a osteoporose, 1300
 - contra os sintomas da menopausa, 1175-1177, 1838-1840
 - formulações, 1839*q*
 - nomes comerciais, 1839*q*
 - vias de administração, 1839-1840
 - e dislipidemia, 890*q*
 - efeitos cardiovasculares dos, 1174-1175
 - efeitos indesejados, 1174-1175
 - efeitos metabólicos, 1169-1170
 - história dos, 1163
 - mecanismo de ação, 1171-1173
 - na contracepção oral, 1833, 1835*q*-1836*q*
 - na quimioterapia do câncer, 1756-1782
 - no tratamento antiandrogênio, 1173-1174
 - oral, mais progesterona,
 - formulações, 1839
 - nomes comerciais, 1839
 - osteoporose e, 1175-1176
 - para indução da maturidade sexual, 1838
 - química dos, 1163-1164
 - transdermal, mais progesterona,
 - formulações, 1839*q*
 - nomes comerciais, 1839*q*
 - usos terapêuticos, 1175-1177
 - vaginal,
 - formulações, 1839*q*
 - nomes comerciais, 1839*q*
- Estromelisina-1 polimorfismo, 161*t*
- Estrona-3-sulfato, 105*q*
- Estudo de gêmeos, 145-146, 146*f*
- Estudos de associação de genes
 - candidatos, 152-153
- Esvaziamento gástrico, 83-84
- Eszopiclona, 468
 - farmacocinética da, 1932*q*
- Etambutol, 1558-1559
 - farmacocinética do, 1932*q*
 - neuropatia óptica causada por, 1792
- Etanercepte, 1825*q*, 1826-1827
- Etanol
 - absorção, 630-631
 - biotransformação do, 630-631, 631*f*, 632
 - cardiomiopatia e, 636
 - como antídoto, 86*t*
 - consumo do, 629-630
 - dependência, adicção, 654-656
 - dependência do, 640-641
 - distribuição do, 630-631
 - diurese e, 637
 - e secreção de vasopressina, 704
 - efeitos fisiológicos do, 632-639
 - efeitos hematológicos, 639
 - efeitos imunológicos, 639
 - esôfago e, 637
 - função sexual e, 638-639
 - hipertensão e, 636
 - hipoglicemia e, 1248*t*
 - história do, 629
 - intoxicação aguda, 639-640
 - lipoproteínas e, 635-636
 - minerais e, 638
 - regulação da temperatura corporal e, 637

- sistema cardiovascular e, 635-636
 sistema gastrointestinal e, 637-638
 sistema nervoso central e, 633-635
 teratogenicidade e, 641-642
 tolerância para, 640-641, 655
 uso crônico do, 640-641
 usos clínicos do, 640
 variações genéticas na
 biotransformação do, 632
 vitaminas e, 638
 Etanolaminas, 923
 Etilcetociclazocinas, ações e
 seletividades, 485*t*
 Etileniminas, 1668*q*-1670*q*
 Etileno glicol, antídoto, 86*t*
 Etilenodiaminas, 924
 Etilnorepinefrina, 279*t*
 Etinilestradiol, 128*q*, 1668*q*-1670*q*,
 1766
 Etionamida, 1561-1562
 Etodolaco, 985-986
 comparado com ácido
 acetilsalicílico, 967*q*
 dosagem e administração, 967*q*
 efeitos adversos do, 986
 farmacocinética do, 962*f*, 967*q*
 farmacologia do, 962*f*
 seletividade de isoformas de COX,
 962*f*
 usos terapêuticos do, 967*q*, 985
 Etomidato, 1236
 como anestésico, 542
 formulações do, 538*t*
 propriedades farmacológicas do,
 538*t*, 544*t*
 Etopósido, 1668*q*-1670*q*, 1715-1716
 polimorfismo e resposta ao, 159*t*
 transportadores ABC e, 105*q*
 Etorfina, ações e seletividade, 485*t*
 Etoricoxibe, 964-965, 970*q*, 992
 farmacocinética plasmática do, 962*f*
 farmacologia do, 962*f*
 seletividade de isoforma COX,
 962*f*
 Etosuximida, 596
 Etravirina, 1641*t*, 1644
 Etreinato, 1809
 especificidade de receptor, 1811*q*
 estrutura do, 1811*q*
 faixa de dosagem padrão, 1811*q*
 farmacocinética do, 1811*q*
 produzido por acitretina e álcool,
 1812
Eubacterium lentum, e resistência a
 digoxina, 803
 Everolimo, 1013, 1743
 interações de fármacos com,
 1744
 usos terapêuticos do, 1744
 Evolução, resistência microbiana e,
 1377-1378
 Excesso aparente de
 mineralocorticoides, 692
 Exclusões, 147, 147*f*, 148
 Excreção biliar, 26
 Excreção de fármacos, 26-27
 anticolinesterásicos, 247
 biliar, 26
 epinefrina, 286
 fecal, 26
 inalterada na urina,
 como variável farmacológica,
 1802-1803
 isoproterenol, 289
 norepinefrina, 287
 saliva e, 26-27
 transportadores ABC na,
 105*q*-106*q*
 Excreção fecal, 26
 Excreção renal, 26
 Excreção urinária, 26
 como variável farmacodinâmica,
 1802-1803
 Exemestano, 1757*q*, 1760*f*,
 1762-1763
 Exenatida, 1263
 farmacocinética do, 1932*q*
 Éxons, 148*f*
 Expansores plasmáticos carboidratos,
 histamina e, 914
 Expectorantes, 1057
 Expressão gênica, regulação por
 corticosteroide, 1217-1218
 Extensão da disponibilidade, 1802
 Extratos de plantas, contra sintomas
 da menopausa, 1840
 Ezetimiba, 903-904
 absorção, 904
 contraindicações, 904
 efeitos adversos e colaterais da, 904
 excreção, 904
 farmacocinética da, 904, 1933*q*
 história, 903
 interações com, 904
 mecanismo de ação, 903-904
 objetivos experimentais substitutos
 com, 9
 tratamento associado a estatinas,
 904
 usos terapêuticos da, 904
F
 Falso transmissor, conceito de, 282
 Família de extrusão de toxinas e
 fármacos múltiplos, 112, 113
 Famotidina, 918
 arritmias causadas por, 832
 doses intravenosas de, 1313*t*
 farmacocinética da, 1816*q*, 1933*q*
 usos terapêuticos da,
 contra a doença do refluxo
 gastroesofágico, 1318*t*
 contra úlceras, 1319*t*
 Fanciclovir, 1596*q*, 1601
 contra o herpes genital, 1842*q*
 para infecções virais cutâneas,
 1818
 para uso oftálmico, 1782, 1783*q*
 Farelo, constipação e, 1331
 Farmacocinética
 clínica, 27-30
 membranas celulares e, 17-19, 18*f*
 não linear, 33
 toxicocinética vs., 74-78
 transportadores e, 89, 108-115
 Farmacodinâmica, 41-44
 individual, 48-50
 no contexto multicelular, 68-69
 população, 48-50
 transportadores e, 89-91, 115-116
 variabilidade, 48-50
 Farmacodinâmica individual, 48-50
 Farmacodinâmica populacional,
 48-50
 Farmacogenética, 49-50
 bases genômicas da, 146-151
 câncer e, 163
 considerações de planejamento dos
 estudos, 151-165
 definição de, 145
 desenvolvimento de fármacos e,
 163-164
 desequilíbrio de ligação em, 149
 diversidade étnica e, 150-151
 equilíbrio de ligação em, 149
 equilíbrio Hardy-Weinberg
 em, 152
 estudos em gêmeos, 145-146, 146*f*
 estudos funcionais de, 153-156
 exclusões em, 147, 147*f*, 148
 gene candidato vs abordagem
 genoma amplo em, 152-153
 haplotipos, 148-149
 história da, 145
 importância do, 145-146

- inserções em, 147, 147f, 148
 na prática clínica, 164-165
 polimorfismos em, 147, 147f, 148
 alvos, 162-163
 causativos, 153
 cosmopolitanos, 150
 diversidade étnica e, 150
 doença e, 151
 estudos funcionais do, 153-156
 intergênico, 155t
 introgênico, 155t
 não sinônimo, 155t
 nonsense, 155t
 população específica, 150
 região reguladora, 155t
 seleção, seleção de, 151
 sinônimos, 148, 155t
 reações idiossincráticas e, 76-77
 receptores e, 162-163
 respostas e, 145-146
 terminologia orientada pelo
 fenótipo em, 146-147
 testes genéticos na, 151-152
 tratos em
 autossomal-recessivo, 146-147
 codominante, 147
 farmacogenética, 151
 mensurações de, 151
 monogênicas, 152f
 multigênicas, 152f
 variações de transportadores e, 108
 variações no número de cópias,
 147f, 148
 variantes genéticas na, 147-149
 Farmacogenética, prática clínica,
 164-165
 Farmacogenômicos, 145
 Farmacologia, história da, 3-4
 Fármacos
 absorção dos, (*Ver* absorção de
 fármacos)
 aplicação cutânea, 1803, 1804f
 como direito, 10
 como invenções, 3
 definição de, 3
 desenvolvimento de (*Ver*
 desenvolvimento de
 fármacos)
 distribuição de, 23-25 (*Ver também*
 distribuição de fármacos)
 excreção de, (*Ver* excreção de
 fármacos)
 fontes de, 4-5
 história dos, 3-4
 liberação de histamina, 914
 tópicos
 absorção, mecanismo de,
 1804-1805
 características preferenciais, 1805
 Fármacos ‘nós também’, 13-14
 Fármacos adrenérgicos
 classificação dos, 278f
 de ação central como
 anti-hipertensivos, 774t
 Fármacos adrenérgicos de ação
 central, como
 anti-hipertensivos, 774t
 Fármacos biológicos
 classes, 1824
 contra doença intestinal
 inflamatória, 1359-1360
 contra psoríase, 1824
 mecanismo de ação, 1826f
 em dermatologia, 1824-1827,
 1825q
 Fármacos citotóxicos
 em dermatologia, 1820-1822
 mecanismo de ação, 1820q
 Fármacos, classes de, escolhendo
 entre, 1802
 Fármacos como direito, 10
 Fármacos diferenciadores, 1722-1724
 Fármacos fotosensibilizantes, 1813
 para fotoquimioterapia, 1814q
 Fármacos genéricos, 12, 1882
 bioequivalência, 23
 Fármacos hidroscópicos, 1336
 Fármacos osmóticos em
 oftalmologia, 1798
 Fármacos pró-cinéticos, 1325-1328,
 1334-1335
 Fármacos psicodélicos, 664-666
 Fármacos sequestradores de ácidos
 biliares, 898-899, 1336-1337
 e níveis de lipoproteínas, 899
 efeitos adversos, 899
 estrutura dos, 898f
 interações de fármacos, 899
 mecanismo de ação, 899
 química, 898-899
 usos terapêuticos, 899
 Fármacos trombolíticos, 1790-1792
 Fasciculinas, 241
 Fasciite necrosante, 1817
 Fasciola hepatica, 1449
 Fasciolas, 1448-1449
 Fasciolopsis buski, 1449
 Fator ativador de plaquetas (FAP),
 937, 952-955
 antagonistas de receptores, 955
 biossíntese de, 952-953, 953f
 degradação do, 953f
 e inflamação, 954
 e leucócitos, 954
 e músculo liso, 954
 e plaquetas, 954
 e reprodução/parto, 954
 efeitos cardiovasculares do, 954
 efeitos gástricos do
 efeitos renais do, 955
 estrutura do, 952
 farmacologia do, 953-955
 funções fisiológicas e patológicas
 do, 954-955
 histamina e, 914
 história da, 952
 inativação do, 953
 mecanismo de ação do, 953
 na inflamação, 960
 na resposta alérgica, 954
 química do, 952-953
 Fator de célula tronco (FCT), 1070q
 Fator de crescimento de fibroblastos
 (FCF), 23, 1285, 1738
 Fator de crescimento derivado de
 plaquetas, 1738
 Fator de crescimento transformador β
 (FCT β), 1738
 Fator de crescimento vascular
 endotelial (FCVE), 1738
 Fator de Hageman, 929
 Fator de necrose tumoral (FNT)
 inibidores do, 1826
 na artrite reumatoide, 960, 961
 na inflamação, 960, 961
 Fator de plaquetas 4, 855
 Fator de proteção solar (FPS),
 1827-1828
 Fator estimulante de colônia, no
 tratamento do câncer, 1750
 Fator estimulante de colônias de
 granulócitos (FEC-G), 1070q,
 1074-1075, 1745, 1750
 Fator estimulante de colônias de
 granulócitos-macrófagos
 (FEC-GM), 1070q,
 1073-1074, 1745, 1750
 na inflamação, 960, 961
 Fator estimulante de colônias de
 macrófagos, 1070q
 Fator estimulante de colônias de
 monócitos/macrófagos
 (FEC-1; FEC-M), 1070q
 Fator hiperpolarizante derivado do
 endotélio (FHDE), 926, 927f

- Fator indutível por hipoxia, 140
- Fator nuclear de células-T ativadas, 1821
- Fator tecidual (FT), 849, 851-852
- Fator VIIa, 851
- Fator Xa, inibidores do, orais, 866
- Fator XII, 929
- Fator XIII, 851
- Fatores angiogênicos, 1738
- Fatores de coagulação, função dos, 850f
- Fatores de crescimento mieloide, 1070q, 1073-1076
- Fatores de crescimento tipo insulina (IGFs)
- tipo 1, 1117
- Fatores de crescimento
- trombopoietico, 1075-1076
- Fatores de crescimento, vias de sinalização, 1734, 1735f
- Fatores de transcrição, receptores e, 65-66
- Fatores de troca de nucleotídeos de guanina regulados por AMP cíclico, 56
- Fatores de troca guanina nucleotídeo (FTGNs), 56
- Fatores de troca nucleotídeo guanina (FTNG), 56
- Fatores derivados do endotélio, 214
- FCVE. *Ver* fator de crescimento vascular endotelial
- FDA. *Ver* Administração de Fármacos e Alimentos
- Febre, 961-962
- AINEs e , 961-962
- AINEs para, 971
- causada por varfarina, 864
- Febre da mordedura do rato, 1485
- Febre mediterrânea familiar
- colchicina para, 996
- Febre reumática, penicilinas contra, 1485
- Febre tifoide, 1527-1528
- Febuxostate
- absorção, 998
- distribuição, 998
- efeitos adversos e colaterais, 998
- eliminação, 998
- estrutura do, 997
- farmacocinética, 998
- interações de fármacos com, 998
- mecanismo de ação, 997-998
- química, 997
- usos terapêuticos, 998
- Felbamato, 601-602
- Felodipino, 761
- absorção, destino e excreção, 765
- como anti-hipertensivo, 774t
- estrutura da, 762q
- farmacocinética da, 1933q
- farmacologia cardiovascular da, 762q
- farmacologia da, 764
- usos terapêuticos, 767
- Fenacetina, polimorfismos e resposta a, 159t
- Fenamatos, 989
- classificação dos, 968q
- Fenazona, 990
- variações genéticas na biotransformação da, 145, 146f
- Fenazopiridina, 1475
- Fenda excitável, 823f
- Fendimetrazina, estrutura da, 279t
- Fenelzina
- dose e formas de dosificação da, 403q
- efeitos adversos da, 138q, 403q
- Fenformina
- polimorfismos e respostas a, 159t
- transportadores e, 91-92
- Fenilalquilaminas, 761
- Fenilbutazonas, 990
- Fenilefrina, 295
- estrutura da, 279t
- receptores adrenérgicos e, 206q
- uso como antiarrítmico da, 824q
- Feniletanolamina-*N*-metiltransferase (PNMT), 139
- na síntese de catecolaminas, 195q
- na transmissão adrenérgica, 196
- Feniletilamina, estrutura da, 279t
- Fenilpropanolamina, estrutura da, 279t
- Feniltrimetilamônio (PTMA), 211
- Fenindamina taratarto, 921q, 924
- Fenipressina, 709q
- Fenitoína, 591-593
- ações eletrofisiológicas, 829t
- biotransformação e, 124, 128q
- e secreção de vasopressina, 704
- farmacocinética e, 1934q
- hipoglicemia e, 1248t
- interação de fármacos com, 845
- polimorfismos e respostas a, 159t, 160t
- Fenmetrazina, estrutura, 279t
- Fenobarbital, 593-594
- biotransformação do, 128q
- estrutura do, 471t
- farmacocinética do, 1934q
- interações de fármacos com, 845
- Fenofibrato
- absorção, destino e excreção, 902
- e estatinas, tratamento em associação com, 898
- e lipoproteínas, 902
- efeitos adversos, 902-903
- estrutura do, 901f
- farmacocinética, 1935q
- mecanismo de ação, 902
- química, 901
- usos terapêuticos, 903
- Fenoldopam, como anti-hipertensivo, 774t
- Fenol-*O*-metiltransferase (POMT), 138
- Fenoprofeno, 989
- comparado com ácido acetilsalicílico, 969q
- dosagem e administração, 969q
- estrutura do, 988f
- farmacocinética plasmática, 962f
- farmacocinética, 969q
- farmacologia, 962f
- seletividade por isoforma de COX, 962f
- usos terapêuticos, 969q
- Fenoterol, 292f, 293
- Fenotiazinas, 924
- dosagem das, 424q
- efeitos adversos das, 424q
- efeitos oculares das, 1793
- Fenótipos farmacogenéticos, 156-163
- Fenoxibenzamina, 306f, 309
- como anti-hipertensivo, 774t
- receptores adrenérgicos e, 206q
- Fenoximetilpenicilina. *Ver* penicilina V
- Fenprocoumona, 860
- estrutura da, 860f
- Fentanila, 507-508
- ações e seletividade, 485t
- dosagem, 500t
- estrutura do, 504f
- farmacocinética, 1935q
- Fentermina, estrutura da, 279t
- Fentolamina, 306f, 309, 793
- como anti-hipertensivo, 774t
- receptores adrenérgicos e, 206q

- Ferro, 1076-1081
 ambiente e, 1077
 antídoto do, 86*t*
 deficiência de, 1076-1086
 ferro oral para, 1082-1083
 ferro sacarose, 1085
 ferrodextrano, 1084-1085
 efeitos adversos do, 1083
 envenenamento por, 1083
 história do, 1077
 metabolismo do, 1077-1079
 necessidades e disponibilidade do, 1079-1081
 parenteral, 1083-1085
 Ferro na dieta, 1079-1081
 Fertilização *in vitro* (FIV),
 estimulação ovariana na, 1843, 1844*f*
 Fesoterodina
 contra bexiga superativa, 231
 dosagem, 232*t*
 Feto
 passagem de fármacos pela placenta, 25
 pH do plasma em, 25
 Fexofenadina cloridrato, 920, 922*q*, 924, 1816
 farmacocinética da, 1935*q*
 transportadores ABC e, 105*q*
 transportadores hepáticos e, 110
 FGF. *Ver* fator de crescimento de fibroblastos
 Fibras aferentes viscerais, 171-172
 Fibras da dieta
 constipação e, 1330-1331
 efeitos na função intestinal, 1330*t*
 Fibras pós-ganglionares, 174
 Fibras pré-ganglionares, 174
 Fibras, dieta
 constipação e, 1330-1331
 efeitos na função intestinal, 1330*t*
 Fibratos
 e estatinas, interações, 896
 tratamento combinado com, 898
 e quilomícrons do plasma, 881
 Fibrilação atrial, 823, 830
 ECG na, 825*f*
 fármacos para,
 disopirâmida, 839
 flecainida, 840-841
 quinidina, 843-844
 sotalol, 845
 manejo da, 824*q*
 rápida, angina de peito com, tratamento recomendado para, 769*t*
 Fibrilação ventricular, 823
 ECG da, 825*f*
 induzida por fármacos, 821*q*
 manejo da, 823, 824*q*
 Fibrinólise, 849-853, 851*f*
 inibidores da, 867-868
 Fibrinolíticos, 849
 tratamento com, contraindicações, 867, 867*q*
 Fibrose cística, transportadores ABC e, 104*q*
 Fígado
 barbituratos e, 472-473
 biodisponibilidade e doenças no, 1802
 etanol e, 638
 função, heparina e, 859
 halotano e, 547
 isoflurano e, 548
 na biotransformação de fármacos, 126
 no sistema nervoso autônomo, 179*q*
 receptores α -adrenérgicos no, 203*q*
 transportadores ABC no, 103-104, 105*q*-106*q*, 108
 transportadores no, 108-111
 transporte vetorial no, 96, 96*f*, 108-109
 FIIH. *Ver* Fator induzido por hipoxia
 Filagrina, 1803-1804, 1805*f*
 Filariase linfática, 1446, 1456
 Filgrastim, 1745, 1074-1075
 Filtração glomerular, 671-673
 excreção e, 26
 ligação às proteínas e, 24
 Filtração glomerular, velocidade de angiotensina II e, 729-730
 Filtros solares, 1827-1828
 UVA, 1827-1828
 UVB, 1827-1828
 Finasterida, 1205
 contra alopecia androgênica, 1829-1830
 efeitos adversos e colaterais da, 1830
 estrutura da, 1829
 farmacocinética da, 1935*q*
 mecanismo de ação, 1829, 1841
 teratogenicidade, 1830
 usos terapêuticos da, 1841
 Fisiologia das ilhotas pancreáticas, 1240-1242
 Fisostigmina, salicilato de, 250
 como antídoto, 86*t*
 Fisostigmina
 acetilcolinesterase hidrólise e, 241-242
 estrutura da, 243*f*
 história da, 239
 Fitoestrogênios, contra os sintomas da menopausa, 1840
 Fitonadiona, 864, 872, 873, 874
 como antídoto, 86*t*
 usos terapêuticos, 873
 FK506. *Ver* tacrolimo
 FLA. *Ver* fosfolipase A₂
 Flatulência, 1347
 Flavina, mono-oxigenases com, 125, 125*q*, 130
 Flavoxate, cloridrato, 232
 FLC. *Ver* fosfolipase C
 Flecainida
 ações eletrofisiológicas, 829*t*
 arritmias causadas por, 821*q*
 contraindicações, 833*q*
 dogoxina e, 839
 dosagem, 835*q*
 efeitos adversos, 840
 estrutura da, 840
 farmacocinética da, 835*q*, 840-841, 1936*q*
 farmacologia da, 840
 polimorfismos e resposta a, 159*t*
 uso antiarrítmico da, 824*q*, 828, 835*q*, 840-841
 Floxuridina, 1668*q*-1670*q*
 Flucitosina, 1575-1576
 Fluconazol, 1579-1580
 arritmias causadas por, 832
 contra candidíase vaginal, 1842*q*
 farmacocinética, 1936*q*
 indicações para, 1816*q*
 Fludarabina, fosfato de, 1702-1703
 farmacocinética da, 1936*q*
 Fludrocortisona, 755
 potências relativas e doses equivalentes da, 1216*q*
 Flufenazina
 dosagem, 424*q*
 e a secreção de vasopressina, 704
 efeitos colaterais, 424*q*
 excreção urinária, 1937*q*
 farmacocinética, 1937*q*

- potência nos receptores neuromusculares, 427*q*
- Flumazenil, 468-469, 1059
como antídoto, 86*t*
estrutura da, 459*q*
- Fluocinonida
creme, 1225*q*
gel, 1225*q*
pomada, 1225*q*
- Fluocinolona, acetonido
creme, 1225*q*
pomada, 1225*q*
- Fluoresona, 1793
- Fluoretos
absorção dos, 1301
ações farmacológicas dos, 1301
antídotos, 1301-1302
cáries dentárias e, 1302
distribuição dos, 1301
excreção dos, 1301
intoxicação com, 1301
- Fluoroquinolonas, 1560
- 5-fluorouracila, 1668*q*-1670*q*
em dermatologia, 1821
excreção urinária de, 1937*q*
farmacocinética da, 1937*q*
mecanismo de ação, 1820*q*, 1821
polimorfismos e repostas a, 159*t*
- Fluoxetina
arritmias causadas por, 832
eliminação da, 409*q*
excreção urinária de, 1937*q*
farmacocinética da, 1937*q*
polimorfismos e respostas a, 159*t*, 160*t*
potências
nos receptores de neurotransmissores, 410*q*
nos transportadores humanos de neurotransmissores monoaminas, 406*q*
transportadores SLC e, 102*q*
- Fluoximesterona, 1668*q*-1670*q*
- Flurandrenolido
creme, 1225*q*
pomada, 1225*q*
- Flurazepam
administração e uso, 466*q*
estrutura do, 459*q*
- Flurbiprofeno, 989
comparado com ácido acetilsalicílico, 969*q*
dosagem e administração de, 969*q*
estrutura do, 963*f*, 988*f*
- farmacocinética do, 969*q*
farmacocinética no plasma do, 962*f*
farmacologia do, 962*f*
seletividade por isoforma de COX, 962*f*
usos terapêuticos do, 969*q*
- Flutamida, 1205, 1668*q*-1670*q*, 1765
estrutura da, 1761*f*
mecanismo de ação, 1841
usos terapêuticos da, 1841
- Flutter* atrial, 822, 830
com condução AV variável, ECG do, 825*f*
ECG do, 825*f*
fármacos contra, disopiramida, 839
quinidina, 843-844
sotalol, 845
manejo do, 824*q*
- Fluvastatina
absorção, destino e excreção, 896
dosagem da, necessária para obter redução no LDL-C, 895*q*
estrutura da, 893*f*
química, 894
usos terapêuticos da, 897
- Fluvoxamina
destino, 409*q*
polimorfismos e respostas a, 160*t*
potências, nos receptores de neurotransmissores, 410*q*
nos transportadores humanos de neurotransmissores monoaminas, 406*q*
- Fluxo sanguíneo renal, angiotensina II e, 727*f*
- Fluxo transendotelial, 96*f*
- Fluxo transepitelial, 96*f*
- FMO. *Ver* Mono-oxigenases contendo flavinas
- FNT. *Ver* Fator de necrose tumoral
- Focomelia, 7
- Folcodina, 516
- Foliculite, 1817
- Fomepizol, como antídoto, 86*t*
- Fomivirseno, 1596*q*, 1602
- Fomoterol, arritmias causadas por, 832
- Fondaparinux
absorção, 857
administração e monitorização, 858
aspectos do, 854*q*
farmacocinética do, 857
mecanismo de ação, 854-855, 856*f*
- trombocitopenia causada por, 859
usos clínicos e monitorização, 865
usos terapêuticos, 855-857
- Fontes de fármacos, 4-5
- Formestano, estrutura do, 1760*f*
- Formoterol, 293
- Formulações de liberação prolongada, 21
manifestações de dosagem excessiva, 75*t*
- Fosamprenavir, 1650-1651
estrutura do, 1648*f*
- Foscarnete, farmacocinética do, 1938*q*
- Fosfatidilglicerol, efeitos pulmonares do, 947
- Fosfato
fator 23 de crescimento de fibroblasto e, 1285
homeostasia, 1277
metabolismo alterado do, 1288
regulação hormonal do, 1277-1285
- 3'-fosfoadenosina-5'-fosfosulfato (PAPS), 132, 133-134
- Fosfodiesterases, 56-57
- Fosfolipase A₂ (FLA₂), 930
histamina e, 914
- Fosfolipase C (FLC), 937-939
histamina e, 914
- Fosfomicina, 128*q*
farmacocinética da, 1938*q*
- Fosinopril
como anti-hipertensivo, 774*t*, 784-785
estrutura do, 732*f*
farmacologia clínica, 733
usos terapêuticos na insuficiência cardíaca, 797
- Fotoenvelhecimento, retinoide para, 1809
- Fotoferece, 1814-1815
alvos, 1814*q*
categorias de gestação, 1814*q*
comprimido de onda ativador, 1814*q*
efeitos adversos e colaterais, 1814*q*
extracorpórea (FEC), 1814-1815
fármacos fotosensibilizadores, 1814*q*
indicações aprovadas pelo FDA, 1814*q*
métodos de administração, 1814*q*
- Fotoquimioterapia, 1813-1815, 1814*q*
contra ceratose actínica, 1814*q*

- contra linfoma de células-T
 cutâneas, 1814*q*
 contra psoríase, 1814*q*
 contra vitiligo, 1814*q*
 métodos, 1814*q*
 Fotorrejuvenescimento,
 fotoquimioterapia para, 1815
 Fototerapia, 1813
 contra o prurido, 1828*q*
 Fototoxicidade, 75
 FPS. *Ver* fator de proteção solar
 FR173657, 928*q*, 932
 FR190997, 928*q*
 Frank-Starling, curvas de, 790, 792*f*
 Fraturas, risco de, estrogênios
 pós-menopausa e, 1838
 Frequência cardíaca
 acetilcolina e, 220-221
 antagonistas muscarínicos e,
 227-228
 Frequência de variação genética, 145
 FTMA. *Ver* Feniltrimetilamônio
 Fulvestranto, 1756, 1759-1760
 absorção, 1759-1760
 dosagem e administração, 1760
 estrutura do, 1759*f*
 excreção do, 1759-1760
 farmacocinética do, 1759-1760,
 1938*q*
 mecanismo de ação, 1759
 toxicidade e efeitos adversos, 1760
 usos terapêuticos, 1757*q*, 1759,
 1760
 Fumagilina, 1426
 Fumo
 como parar, 272
 e o risco de doença coronariana,
 887*q*
 e o tratamento da dislipidemia, 890
 β-Funaltrexamina (β-FNA), ações e
 seletividade, 485*t*
 Função dos linfócitos, inibição do
 antígeno-1 associado, 1019
 Função sexual, etanol e, 638-639
 Fundoscopia, dilatada, fármacos
 autônômicos para, 1785*q*
 Fungos, infecções por
 conjuntivite causada por, 1782
 cutânea, 1817-1818
 ocular, fármacos para, 1784*q*
 testes de suscetibilidade, 1370
 Furosemda, 682-684
 como anti-hipertensivo, 774*t*, 777
 curva dose-resposta para, na
 doença renal crônica, 687*f*
 estrutura da, 683*q*
 farmacocinética da, 1939*q*
 farmacologia da, 683*q*
 usos terapêuticos da, na
 insuficiência cardíaca,
 790-791
 FXR. *Ver* Farnesid X receptor

G

 G6PD. *Ver* Glicose-6-fosfato
 desidrogenase
 GABA. *Ver* ácido γ-aminobutírico
 Gabapentina, 599
 contra o prurido, 1828*q*
 contra os sintomas de menopausa,
 1840
 farmacocinética da, 1939*q*
 polimorfismo e respostas à, 159*t*
 Galantamina
 estrutura da, 243*f*
 farmacocinética da, 1939*q*
 Galerina, 225
 Ganciclovir, 1596*q*, 1603-1604
 farmacocinética do, 1939*q*
 Gânglio celíaco, 173*f*
 Gânglio ciliar, 173*f*
 Gânglio mesentérico inferior, 173*f*
 Gânglio mesentérico superior, 173*f*
 Gânglio ótico, 173*f*
 Gânglio simpático, 176
 Gânglios autônômicos, 189
 fármacos bloqueadores
 neuromusculares e, 262
 Gânglios cervicais, 173*f*
 Gânglios mesentéricos, 173*f*
 Gânglios pré-vertebrais, 174
 Gânglios simpáticos paravertebrais,
 173*f*, 174
 Gangrena venosa de membros,
 induzida por varfarina, 864
 Ganirelix, 1119*q*, 1843
 estrutura do, 1765*t*
 Gantacúrio
 características do, 264*t*
 dosagem do, 265*t*
 estrutura do, 259*f*
 Gás, 1347
 Gases
 como substituto vítreo, 1790
 terapêuticos, 555-559 (*Ver também*
 dióxido de carbono, hélio,
 sulfeto de hidrogênio, óxido
 nitríco e oxigênio)
 ‘Gases de nervos’, 243
 Gatifloxacino, para uso oftálmico,
 1781*q*
 G-CSF. *Ver* Fator estimulante de
 colônias de granulócitos
 (FEC-G)
 Gefitinibe
 absorção, 1735
 distribuição, 1735
 efeitos adversos e colaterais, 1735
 eliminação, 1735
 estrutura do, 1735
 interações de fármacos, 1735
 mecanismo de ação, 1731, 1735
 química, 1734-1735
 resistência ao, 1736
 usos terapêuticos, 1735
 GEFs. *Ver* Fatores de troca guanina
 nucleotídeo
 Géis, 1807*q*
 Gêmeos, estudo de, 145-146, 146*f*
 Gemeprosta, para interromper
 gestação, 1837
 Gencitabina, 1668*q*-1670*q*,
 1700-1701
 farmacocinética da, 1940*q*
 transportadores hepáticos e, 110
 transportadores SLC, 102*q*, 103*q*
 usos terapêuticos da, 1736
 Gene
 ABCB1, 89
 ABCC7, 89
 Gene de resistência múltipla a
 fármacos (RMF), 1733
 Gene humano relacionado com éter
 a-go-go, 817
 Gene MDR1, 89
 Gênero e tratamento da dislipidemia,
 890
 Genética. *Ver* Farmacogenética
 Genfibrozila, 110
 absorção, destino e excreção, 902
 e estatinas
 interações com, 896-897, 903
 tratamento associado a, 898
 e lipoproteínas, 902
 efeitos adversos, 903
 estrutura da, 901*f*
 farmacocinética da, 1940*q*
 mecanismo de ação, 902
 química da, 901
 triagens clínicas da, 902
 usos terapêuticos da, 903
 Genitália, no sistema nervoso
 autônomo, 179*q*

- Genoma amplo, estudos do, 152-153
 Genotipificação, 151-152
 Gentamicina
 contra infecções do trato urinário, 1515
 farmacocinética da, 1940*q*
 usos terapêuticos da, 1515-1516
 Gentuzumabe, 1746*q*
 Gentuzumabe, ozogamicina, 1745, 1746*q*
 dosagem e administração, 1747*q*, 1748
 farmacologia clínica do, 1748-1749
 mecanismo de ação do, 1748
 toxicidade do, 1747*q*, 1748-1749
 usos terapêuticos do, 1748
 Gestação
 antiepilépticos na, 605-606
 benzimidazois na, 1452-1453
 categorias de risco dos fármacos na, 1846, 1846*q*
 doença do refluxo gastroesofágico, 1319
 doença inflamatória intestinal na, 1360-1361
 eicosanoides e, 948
 estatinas e, 897
 hipotireoidismo na, 1144
 interrupção da, 1837
 salicilatos e, 981
 tirototoxicose na, 1150
 transferência de fármacos pela placenta na, 25
 uso de lítio na, 449-450
 Gesta o multifetal, 1843
 Gestrinona, contra endometriose, 1840
 GH. *Ver* Hormônio do crescimento
 Giardíase, 1420
 Ginecologia, f armacoterapia em, 1837-1845
Giromitra, 225
 Glândula acessória, ocular, 1773
 Glândula de Krause, 1773
 Glândula de Wolfring, 1773
 Glândula tireoideia
 h st ria, 1130
 iodeto e, 1137-1138
 regulação da, 1136
 Glândulas exócrinas
 antagonistas de receptores H₁ e as, 919
 nicotina,
 Glândulas mamárias. *Ver* Mama.
 Glândulas meibomianas, 1773
 Glândulas nasofaríngeas, no sistema nervoso autônomo, 179*q*
 Glândulas pineais, no sistema nervoso autônomo, 179*q*
 Glândulas sudoríparas, antagonistas muscarínicos e, 229-230
 Glaucoma, 1778
 análogos das prostaglandinas para, 1787
  ngulo aberto, 680, 1775
 antagonistas de receptores muscarínicos para, 228-229
 antagonistas de receptores  -adrenérgicos, 319
 anticolinesterásicos para, 250-251
  -bloqueadores, 1787
 de ângulo fechado, 1775
 eicosanoides para, 952
 epidemiologia, 1785
 fármacos causadores, 1792
 fatores de risco do, 1785
 fisiopatologia do, 1785
 pilocarpina para, 224
 Glibenclamida, 1257*t*
 Glicerina, 681
 estrutura da, 681*q*
 farmacologia da, 681*q*
 Gliciliclinas
 absorção das, 1523
 atividades antimicrobianas, 1521-1523
 distribuição das, 1524
 excreção das, 1524
 fontes e química das, 1521
 mecanismos de a  o, 1523
 resist ncia  s, 1523
 usos terap uticos das, 1524-1526
 Glicina, no sistema nervoso central, 379
 Gliclazida, 1257*t*
 Glicocorticoides
 aplicação intralesional dos, 1806-1808
 contra alergias, 1233
 contra náuseas e  mese, 1345
 e dislipidemia, 890*q*
 e secreção de vasopressina, 704
 hiperglic mia e, 1248*t*
 mecanismo de a  o dos, 1806
 na quimioterapia do c ncer, 1755
 para doença intestinal inflamatória, 1356-1357
 para doenças de pele, 1234
 para doenças gastrintestinais, 1234
 para doenças hepáticas, 1234
 para doenças infecciosas, 1233
 polimorfismo e resposta aos, 160*t*
 receptores de, 1217
 regulação da expressão g nica e, 1217-1218
 retroalimentação negativa dos, 1214
 sist micos, 1808-1809
 efeitos adversos e colaterais, 1809
 monitorização dos, 1809
 toxicidade dos, 1809
 usos terapêuticos dos, 1808-1809
 t picos, 1806-1808
 classes de potência, 1806, 1808*q*
 toxicidade dos, 1808
 usos terapêuticos, 1806-1808
 t picos, para uso dermatológico, 1225*q*
 vias de administração de, 1806
 Glicogênio, doença do
 armazenamento, 103*q*
 Gliconato de cálcio, 86*t*, 1291
 Gliconato de quinidina, regime de tratamento usando, 1393*q*
 Glicolato, transportadores ABC e, 105*q*
 Glicopeptídeos, 1539-1542
 Glicoproteina (GP) IIb/IIIa
 inibidores, efeitos
 antiplaquetários, 849
 Glicoproteina-P (GPP), 97, 148
 polimorfismos, 159*t*
 Glicose
 regulação, 1239-1240
 regulação homeostática, 1239-1244
 Glicose-6-fosfato desidrogenase, 145
 Glicose-6-fosfato desidrogenase (G6/D), deficiência de, 145
 Glicose-6-fosfato desidrogenase, deficiência de, 146, 154, 161*t*
 dapsona e, 1824
 Glicosídeos cardíacos, 801-804, 837-839
 ações eletrofisiológicas, 803
 contra insuficiência cardíaca, 801-804
 efeito inotrópico positivo, 802-803
 farmacocinética, 803
 inibição da Na, K-ATPase, 801
 mecanismo de a  o, 801-803
 regulação da atividade do sistema nervoso simpático, 803
 toxicidade, 803-804
 Glicosídeos digitálicos, 837-839

- Glicosúria, inibidores da enzima conversora de angiotensina e, 736
- Glicuronidação, 128q, 132
- Glimepirida, 1257t
farmacocinética da, 1941q
- Glioma, fármacos contra, 1668q-1670q
- Glipizida, 1257t
excreção urinária da, 1941q
farmacocinética da, 1941q
- Globo (ocular), 1773
- Globulina antitímocitos, 1016
- Gluburida, 1257t
- Glucagon cloridrato de, como antídoto, 86t
- Glucagon contra hipoglicemia, 1271
- Glutamato
e excitotoxicidade, 381
neurotransmissores e, 184
no sistema nervoso central, 379-380
- Glutamina, e secreção de vasopressina, 704
- Glutaciona
conjugação, 135-136
na toxicidade pelo paracetamol, 76, 76f
transportadores ABC e, 105q
- Glutaciona-S-transferase, 125, 125q, 135-136
polimorfismos, 159t
- Glutacionilação, 128q
- GMP cíclico, 63-65
- Golimumabe, 994q
- Gonadorrelina, acetato de, 1119q
- Gonadotropina coriônica (GC), 1106q
- Gonadotropina coriônica humana (GCH), 1117-1120
para indução de ovulação, 1843
usos diagnósticos da, 1123-1124
- Gonadotropinas, para induzir a fertilidade, 1843-1844, 1844f
efeitos adversos e colaterais das, 1845
- Gordura como armazenamento, 24
- Gosserrelina, 1119q, 1122, 1765
contra a endometriose, 1840
estrutura da, 1765t
- Gota
aguda,
colchicina contra, 995
prevenção da, colchicina para, 995-996
tratamento da, 1000
- ataques recorrentes, prevenção de, 1000
- farmacoterapia da, 994-1000
- fisiopatologia da, 994
- niacina e, 900
- resumo clínico, 1000
- tratamento anti-iperuricêmico, 1000
- GPCR. *Ver* Receptores acoplados a proteína G
- GPIIb/IIIa antagonistas,
características, 871q
- Gradiente de concentração para absorção de fármacos percutânea, 1804
- Gráfico de *scatchard*, 95
- Gráfico Eadie-Hofstee, 95
- Granuloma
dapsona contra o, 1823
fármacos contra o, 1842q
- Granulomatose Wegener,
ciclofosfamida contra, 1821
- Grepafloxacino, transportadores ABC para, 105q
- Griseofulvina, 1585-1586, 1817-1818
contra onicomicose, 1818
contra unha capitis, 1818
indicações para, 1816q
- GSK189245, 925
- GSK239512, 925
- GSTs. *Ver* Glutaciona-S-transferase
- Guanabenz, 297
como fármacos anti-hipertensivos, 774, 781-782
efeitos adversos e colaterais, 782
- Guanadrel, 782-783
como anti-hipertensivo, 774, 782-783
receptores adrenérgicos e, 206q
- Guanfacina, 297
como anti-hipertensivo, 774, 781-782
efeitos adversos e colaterais, 782
- Guanilato ciclase solúvel, 64-65
- Guanilil ciclase, ativadores diretos da, 808
- Guanoxano, polimorfismos e resposta ao, 159t
- H**
- HAC. *Ver* hiperplasia suprarrenal congênita
- Haemophilus influenzae*,
transportador ABC e, 100f
- Halbetasol, propionato de, 1808q
- Halcinonida
creme, 1225q
pomada, 1225q
- Halobetasol, pomada de propionato de, 1225q
- Haloperidol
arritmias causadas por, 832
biotransformação do, 434q
dosagem do, 424q, 425q
e secreção de vasopressina, 704
efeitos adversos do, 424q
farmacocinética do, 1941q
polimorfismos e respostas ao, 160t
potências nos receptores de neurotransmissores, 427q
- Haloprogina, 1588
- Halotano, 546-547
- Hanseníase
dapsona contra, 1823
princípios do tratamento, 1566-1568
- Haplotipo, 148-149
- Hapteno, 149, 149f
- hCG. *Ver* gonadotropina coriônica humana
- Helicobacter pylori* infecção por, 1320
- Hélio, 564-559
- Helmintíase, 1444-1449
quimioterapia contra, 1449-1459
- HEM. *Ver* hidrolase epóxido microsomal
- Hematopoiéticos, fármacos, fatores de crescimento, 1067-1076
estimulantes da eritropoiese, 1068-1073
fisiologia dos, 1068, 1070q
história da, 1067-1068
mieloide, 1070q, 1073-1076
trombopoietico, 1075-1076
- Heme
na biotransformação de fármacos, 127
vias de biossíntese, 1815f
- Hemicolinio, 206q
- Hemocromatose hereditária, 102q
- Hemocromatose, 102q, 103q
- Hemorragia pós-parto, 1850-1851
alcaloides do ergot na, 348-349
- Heparina de baixa massa molecular (HBMM)
absorção, 857

- administração e monitorização da, 858
 aspectos da, 854^q
 farmacocinética da, 857
 mecanismos de ação, 854-855, 856^f
 trombocitopenia causada por, 859
 usos terapêuticos da, 855-857
- Heparina, 849. *Ver também* heparina de baixa massa molecular, (HBMM)
 aspectos da, 854^q
 derivados, 854
 e tratamento antianginoso, 752
 efeitos adversos e colaterais, 858-859
 efeitos farmacológicos do, 854-855
 estrutura dos, 855, 855^f
 farmacocinética da, 1941^q
 hipoglicemia e, 1248^t
 mecanismo de ação dos, 856^f
 trombocitopenia causada por, 859, 864-865
 unidade FDA de dose, 854
 usos clínicos e monitorização, 865
 usos terapêuticos da, 855-857
 no miocárdio isquêmico, 771
- Hepatite
 fármacos contra a, 1609-1617
 interferons contra, 1609-1614
- Hepatite B por infecção vírica,
 fármacos contra, 1614
- Hepatite C por infecção vírica,
 fármacos contra, 1609-1614
- Hepatócitos, transportadores ABC
 nos, 108, 109^f
- Hepatotoxicidade
 da niacina, 900
 das estatinas, 896
 do paracetamol, 983
 dos inibidores da enzima
 conversora de angiotensina, 736
- Hepoxilinas, 937, 946
- HEPTes, 938^f, 939, 940^f
- HER1. *Ver* Receptores do fator de crescimento epidermal (RFCE)
- HER2/neu inibidores, 1737-1738
- Herpes simples
 ceratoconjuntivite, 1783^t
 fármacos contra, 1598-1599
 infecções de pele, 1818
 iridociclite, 1783^q
- Herpes-zóster oftálmico, 1783^q
- Herança. *Ver* Farmacogenética
- Herança mendeliana *on-line* no homem, 153^t
- Heterodimerização, 487
- Heterophyes heterophyes*, 1449
- Heterozigotos, 147
- HETEs, 938^f, 939-941, 940^f
- Hexaclorocicloexano. *Ver* Lindano
- Hexafluoreto de enxofre, como substituto do humor vítreo em cirurgias, 1790
- Hexametilmelamina, 1668^q-1670^q
- Hexametônio (C6), 273^f
- Hexobarbital, polimorfismos e resposta a, 159^t
- HGPRT. *Ver* hipoxantina guanina fosforibosil transferase
- Hidantoína, 591-593
- Hidradenite supurativa
 retinoides contra, 1811
 tratamento da, 1816
- Hidralazina
 absorção, destino e excreção, 787
 como anti-hipertensivos, 774^t, 786-788
 efeitos adversos e colaterais, 787
 efeitos colaterais, 138^q
 estrutura da, 786
 farmacologia da, 787
 local de ação, 787
 mecanismo de ação da, 787
 polimorfismos e respostas à, 159^t
 toxicidade e precauções com, 787
 usos terapêuticos da, 787-788
 para insuficiência cardíaca, 795, 796-797
- Hidralazina-dinitrato de isossorbida
 contra a insuficiência cardíaca congestiva, 793
- Hidrato de cloral, 476
- Hidroclortiazida
 como anti-hipertensiva, 774^t, 775
 estrutura da, 688^q
 farmacocinética da, 1942^q
 farmacologia da, 688^q
- Hidrocodona, farmacocinética da, 1942^q
- Hidrocortisona creme butirato, 1225^q
- Hidrocortisona valerato
 creme, 1225^q
 pomada, 1225^q
- Hidrocortisona, 1215^q, 1219^f, 1222-1223, 1225^q, 1228-1231
- Hidroflumetiazida
 estrutura da, 688^q
 farmacologia da, 688^q
- Hidrolase epóxido microssomal (HEM), 130
- Hidrolase epóxido solúvel, 130
- Hidromorfona
 dosagem da, 500^t
 farmacocinética da, 1942^q
- Hidroquinona
 contra hiperpigmentação, 1830
 estrutura do, 1830
- Hidroquinona monometil éter.
Ver Mequinol
- 8-Hidroxi-(2-N, N-dipropilamino)-tetralina (8-OH-DPAT), 349
- Hidroxi anfetamina, estrutura da, 279^t
- 4-Hidroxi anisol. *Ver* mequinol
- Hidroxicloquina, 994^q, 1402-1405
 contra a malária, 1391^q
 efeitos sobre a retinal da, 1792
 em dermatologia, 1819
 farmacocinética da, 1943^q
- Hidroxibalaminas, cloridrato de, como antídoto, 86^t
- 4-Hidroxicoumarina, estrutura da, 860^f
- Hidroxilação
 alifática, 128^q
 aromática, 127, 128^q
- 17 α -Hidroxiprogesterona, para prevenção do parto prematuro, 1848
- Hidroxiprogesterona caproato, 1668^q-1670^q
- Hidroxiprogesterona, na quimioterapia contra o câncer, 1756
- Hidroxipropilmetilcelulose, 1790
- 8-Hidroxi quinolinas, 1426-1427
- Hidroxiureia, 1668^q-1670^q
 contra o câncer, 1721-1722
 farmacocinética, 1943^q
- Hidroxizina, 921^q, 924, 1816
 farmacocinética da, 1816^q, 1943^q
- Hidroxizina pamoato, 921^q
- HIF. *Ver* Fator induzido por hipoxia (FIH)
- Himenolepis nana*, 1448
- Hipercalcemia, 1286-1288
 bisfosfonatos contra, 1296
 tratamento do, 1290-1291
- Hiperpotassemia. *Ver* Hiperpotassemia

- Hipercolesterolemia, 877
 - ácido nicotínico para, 901
 - e aterogênese, estudos epidemiológicos da, 885
 - tratamento da, 883
- Hiperglicemia
 - fármacos causadores, 1248*t*
 - induzida por niacina, 900
- Hiperlipidemia, 877
 - e aterosclerose, 884-892
- Hiperlipoproteinemias, fármacos contra
 - ácido nicotínico, 900
 - derivados do ácido fibríco, 902, 903
 - sequestradores de ácidos biliares, 898-899
- Hiperopia, 1788
- Hiperostose esquelética
 - idiopática difusa (HEID) e retinoides, 1812
- Hiperpigmentação, tratamento da, 1830
- Hiperplasia suprarrenal congênita (HAC)
 - e hirsutismo, 1840
 - tratamento da, 1231-1232
- Hiperplasia prostática benigna, antagonistas de receptor α -adrenérgico para, 308
- Hiperpotassemia e inibidores ACE, 736
- Hiperprolactinemia, alcaloides do *ergot*, 358
- Hipertensão, 772-784
 - angina de peito com, tratamento recomendado, 769*t*
 - antagonistas de receptores da angiotensina II, 738-745
 - antagonistas de receptores α -adrenérgicos, 308
 - antagonistas de receptores β -adrenérgicos, 314-315
 - critérios diagnósticos do, 772
 - definição, 772
 - e riscos de doença coronária cardíaca, 887*q*
 - e tratamento da dislipidemia, 890
 - em adultos, 773*t*
 - epidemiologia, 772
 - etanol e, 636
 - fármacos simpaticomiméticos como, 302
 - fisiopatologia da, 772, 773
 - inibidores da ECA, 734, 932
 - inibidores diretos de renina, 745-747
 - maligna, 773
 - pulmonar arterial, 1059-1061
 - pulmonar, eicosanoide para, 952
 - resistência, 784
 - sistólico *versus* diastólico, 772-773
 - tratamento não farmacológico contra, 783
- Hipertensão arterial pulmonar, 1059-1061
- Hipertensão causada por gestação, 1847
- Hipertensão ocular, fármacos autonômicos para, 1786*q*
- Hipertensão pulmonar, eicosanoides, 952
- Hipertensina, 721
- Hipertermia maligna
 - antídoto, 86*t*
 - fármacos bloqueadores neuromusculares e, 268
- Hipertireoidismo, 1141-1142
 - angina de peito com, tratamento recomendado, 769*t*
- Hipertriglicerilemia, 877-878
 - classificação da, 892
 - fármacos para, derivados do ácido fibríco, 902, 903
 - redução da, pelas estatinas, 894
 - tratamento do, 886*q*, 892, 902
- Hipervitaminose D, 1288-1289
- Hipnóticos, história dos, 457-458
- Hipnótico-sedativos
 - história dos, 457-458
 - toxíndrome por, 83*t*
- Hipoalbuminemia, 24
- Hipobetalipoproteinemia, 891
- Hipocalcemia, 1288
 - tratamento da, 1291
- Hipocampo, receptores α -adrenérgicos no, 203*q*
- Hipocapnia, 562
- Hipófise, dopamina e, 355
- Hipoglicemia, 1270-1271
 - fármacos que causam, 1248*t*
 - persistente hiperinsulinêmica, da infância, 104*q*
- Hipogonadismo feminino, 1203
- Hipoparatiroidismo, vitamina D contra, 1293
- Hipoprotrombinemia causada por fármacos e venenos, 874
- Hipoprotrombinemia do recém-nascido, 873-874
- Hipotensão
 - fármacos simpaticomiméticos contra a, 301-302
 - inibidores da ECA e, 735
- Hipotermia com anestesia geral, 532
- Hipótese da dopamina, 417
- Hipotireoidismo, 1141, 1143
 - congenito, 1145
 - e dislipidemia, 890*q*
 - na gestação, 1144
 - subclínico, 1144
- Hipoxantina guanina fosforibosil transferase (HGFT), 139, 1702
- Hipoxemia, mecanismos pulmonares, 556
- Hipoxia
 - adaptação a, 558-559
 - causas não pulmonares da, 556
 - correção da, 560
 - efeitos cardiovasculares da, 558
 - efeitos celulares da, 558
 - efeitos da, 556-559
 - efeitos metabólicos da, 558
 - efeitos neurológicos da, 558
 - efeitos respiratórios da, 558
 - pulmonares, 556
- Hirsutismo, 1840-1841
- Hirudina, usos terapêuticos na isquemia do miocárdio, 771
- Histamina, 911-918, 1815
 - no sistema nervoso central, 384-388
 - na inflamação, 960
 - na proliferação de mastócitos, 915
 - mecanismo de ação da, 915-916
 - metabolismo da, 912-913, 912*f*
 - fármacos bloqueadores neuromusculares e, 262-263
 - dor causada por, 918
 - farmacologia da, 915-918
 - receptores, 1815
 - antagonistas
 - (*Ver* Anti-histamínicos)
 - antipsicóticos e, 427*q*
 - H₁, potências antidepressoras e, 427*q*
 - nos mastócitos da pele, 1815
 - química dos, 912
 - regulação de liberação do mediador e, 914
 - liberação, acoplamento receptor de histamina e efetador e, 916
 - liberação de, 914-915

- por fármacos, peptídeos e venenos, 914
 mecanismo de, 914-915
 armazenamento da, 912-913
 estrutura da, 912*f*
 síntese da, 912-913, 912*f*
 toxicidade, 916
 e a tríplice resposta de Lewis, 917
 e vasodilatação, 916-917
 e secreção de vasopressina, 704
 Histamina *N*-metiltransferase, 925
 Histrelina, 1119*q*, 1122, 1765
 HIV. *Ver* infecção por vírus da imunodeficiência em humanos (VIH)
 HMG-CoA redutase, reação catalizada pela, 808, 892-893, 893*f*, 894
 HNMT. *Ver* Histamina *N*-metiltransferase
 HOE 140, 932
 [des-Arg¹⁰]-, estrutura da, 928*q*
 HOE-140, 930
 Homotropina, 226, 227*f*
 bromidrato, 233
 contra a uveíte, 1788
 metilbromidrato, 234
 Homocisteinúria, 163
 Hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), 1106*q*
 Hormônio antidiurético e opioides, 495
 Hormônio do crescimento (GH), 1106-1117, 1106*q*
 humano recombinante, 1115-1117
 humano, contra a baixa estatura, 1838
 opioides e, 495
 Hormônio estimulante da tireoide (TSH), 1106*q*, 1117-1120
 ações na tireoide, 1137
 Hormônio foliculo-estimulante (FSH), 1106*q*, 1117-1120, 1123
 para indução da ovulação, 1843
 Hormônio gonadotrópico, secreção do, regulação da liberação de GnRH, 1119*q*
 Hormônio liberador de corticotropina (HLC), teste de estimulação, 1214-1215
 Hormônio liberador de corticotropina, polimorfismo receptor, 160*t*
 Hormônio liberador de gonadotropina (GnRH)
 análogos do, 1668*q*-1670*q*
 estrutura e potências relativas dos, 1119*q*
 estrutura do, 1765*t*
 estrutura e potências relativas do, 1119*q*
 secreção do, 1119*q*
 usos clínicos do, 1121-1123
 usos diagnósticos do, 1121
 Hormônio liberador de tireotropina (TRH), 1136-1137
 Hormônio luteinizante (HL), 1106*q*, 1117-1120
 Hormônio paratireoideo (HPT)
 absorção, do, 1297
 cálcio e, 1278-1280
 efeitos adversos do, 1297
 excreção do, 1297
 função fisiológica do, 1278
 imunoensaio do, 1278
 ossos e, 1279
 química do, 1278
 regulação da secreção, 1278-1279
 rins e, 1279
 secreção de, 1278
 síntese e secreção, 1278
 usos clínicos do, 1297
 Hormônio somatotrópico, 1106-1117, 1106*q*
 Hormônio α -melanócito estimulante (α -HME), 1106*q*
 Hormônio β -melanócito estimulante (β -HME), 1106*q*
 Hormônios
 conceitos gerais, 1103
 e antagonistas contra doenças neoplásicas, 1668*q*-1670*q*
 transportadores ABC para, 105*q*
 Hormônios glicoproteínas, 1106*q*, 1117-1120
 Hormônios hipofisários, 1105-1106, 1106*q*, 1124-1126
 Hormônios sexuais, opioides e, 495
 Hormônios tireoidianos, 1131-1157
 biossíntese dos, 1131-1134
 crescimento e, 1139-1140
 degradação e excreção dos, 1135-1136
 efeitos clínicos dos, 1139-1146
 efeitos metabólicos, 1141
 efeitos termogênicos, 1140
 manifestações de dosagem excessiva, 75*t*
 relação estrutura-atividade dos, 1130-1131
 transporte no sangue, 1134-1135
 transporte para dentro e fora das células, 1138
 tratamento de reposição, 1143
 usos terapêuticos, 1142-1146
 HPETEs. *Ver* Ácidos hidroperoxieicosatetraenoico
 HuGE navegador, 153*t*
 Humor aquoso, dinâmica, 1775
- I**
- Ibandronato, farmacocinética do, 1943*q*
 Ibopamina, contra insuficiência cardíaca, 805
 Ibuprofeno, 987
 absorção, 988
 biotransformação do, 128*q*
 comparado com ácido acetilsalicílico, 968*q*
 distribuição do, 988
 dosagem e administração do, 968*q*
 efeitos adversos e colaterais, 988
 eliminação do, 988
 estrutura do, 988*f*
 farmacocinética do, 968*q*, 988, 1944*q*
 farmacocinética plasmática do, 962*f*
 farmacologia do, 962*f*
 seletividade a isoformas de COX, 962*f*
 usos terapêuticos do, 968*q*, 988
 Ibutilida
 ações eletrofisiológicas da, 829*t*
 arritmias causadas por, 821*q*
 contraindicações da, 833*q*
 dosagem e administração de, 835*q*, 841
 estrutura da, 841
 farmacocinética da, 835*q*
 mecanismo de ação, 830
 usos antiarrítmicos do, 835*q*, 841
 Icatibanto, 930, 932
 ICC. *Ver* Insuficiência cardíaca congestiva
 Ictiose
 ceratolíticos contra, 1829
 retinoides para, 1811
 Idade
 e risco de doença coronariana, 887*q*
 e tratamento da dislipidemia, 890

- Idiossincrasia, reação idiosincrática, 76-77
- Idoxifeno, 1756
- Idoxuridina, 1596*q*, 1604-1605
- Idoxuridina solução oftálmica, 1153*q*
- Idrabioparino, 858
- Idraparinux, 858
- Idrarrubicina, farmacocinética da, 1944*q*
- Ifosfamida, 1668*q*-1670*q*
toxicidade da, extramedular, 1682*q*
- IGIV. *Ver* imunoglobulinas intravenosas
- Íleo paralítico, anticolinesterásicos contra, 250
- Íleo pós-cirúrgico, 1335
- Iloperidona
biotransformação da, 433*q*
dosagem da, 425*q*
efeitos adversos da, 425*q*
- Iloprostá, 952
- Imatinibe (STI-565), 1668*q*-1670*q*
- Imatinibe mesilato
estrutura da, 1732
farmacocinética da, 1733-1734, 1944*q*
mecanismo de ação, 1732
química, 1732
resistência, mecanismo de, 1732-1733, 1733*f*
toxicidade da, 1734
transportadores ABC e, 106*q*
usos terapêuticos da, 1732, 1734
- Imidazóis, 1576, 1817-1818
para uso oftálmico, 1784*q*
para uso tópico, 1586-1587
- IMiDs. *Ver* análogos imunomoduladores
- Iminoestilbenes, 594-596
- Imipeném, farmacocinética da, 1945*q*
- Imipramina
biotransformação da, 128*q*
destino da, 409*q*
dosagem e forma de dosificar, 400*q*
efeitos adversos, 400*q*
potências
em receptores
neurotransmissores, 410*q*
em transportadores humanos de neurotransmissores monoaminas, 406*q*
receptores adrenérgicos e, 206*q*
- Imiquimode, 1596*q*, 1617-1618
contra infecções virais cutâneas, 1818
- contra verrugas genitais, 1823
efeitos adversos e colaterais, 1823
em dermatologia, 1823
estrutura do, 1823
mecanismo de ação do, 1820*q*
- IMPDH. *Ver* inosina monofosfatase desidrogenase
- Impentamina, 925
- ‘Imperialismo médico’, 13
- Impetigo, 1817
- Impotência, eicosanoides contra, 952
- Impulsividade, 5-HT e, 343
- Imunização, 1023-1024
- Imunoestimulação, 1021-1024
- Imunoglobulinas, 76
em reações anafiláticas, 76
em reações citolíticas, 76
intravenosas, em dermatologia, 1827
na reação de Arthus, 76
- Imunoglobulinas intravenosas (IVIG), 1024
contra indicações para, 1827
em dermatologia, 1827
mecanismo de ação das, 1827
- Imunomoduladores para uso oftálmico, 1790
- Imunomoduladores tópicos, contra o prurido, 1828*q*
- Imunomoduladores tratamento, 1054-1058
- Imunossupressão, 1006-1019
biológica, 1015-1016
tolerância e, 1019-1021
- Imunossupressores
contra a doença inflamatória intestinal, 1357-1359
em dermatologia, 1820-1822
mecanismo de ação dos, 1820*q*
transportadores ABC e, 105*q*
- Imunoterapia de manutenção, 1007
- Inaladores
com dosagens mensuradas, 1035
como pó seco, 1035
- Inaladores de dose mensurada pressurizados, 1035
- Inaladores de doses mensuráveis, 1035
- Inaladores de pós, 1035
- Inalantes, abuso e dependência, 666
- Inamrinona, para insuficiência cardíaca, 805
- Inativação, 78
- IND. *Ver* submissão de pesquisa para novo fármaco, aviso de isenção experimental reivindicado para um novo fármaco
- Indacaterol, 292*f*, 294
- Indandiona
antídoto, 86*t*
estrutura da, 860*f*
- Indapamida
como anti-hipertensivo, 774*t*, 775
estrutura da, 688*q*
farmacologia da, 688*q*
- Indels, 147, 147*f*
- Indicações da bula e, 9
- Índice de sensibilidade internacional, 865
- Indinavir, 1626*q*, 1654
estrutura do, 1648*f*
transportadores ABC e, 105*q*
- Individualização da dosagem, 37, 1808
- Indometacina, 984-985
absorção, 984
biotransformação da, 128*q*
comparado ao ácido acetilsalicílico, 966*q*
distribuição da, 984
dosagem e administração, 966*q*
e a resposta antidiurética a vasopressina, 707-708
efeitos adversos e colaterais, 985
eliminação, 984
estrutura da, 984
farmacocinética da, 966*q*, 984, 1945*q*
farmacocinética no plasma da, 962*f*
farmacologia da, 962*f*
hipoglicemia e, 1248*t*
interações de fármacos com, 985
mecanismo de ação da, 984
para prevenir parto prematuro, 1848
seletividade às isoformas de COX, 962*f*
usos terapêuticos da, 966*q*, 984
- Indoramina, 306*f*, 310
- Indução da biotransformação de fármacos, 140-142, 140*q*, 141*f*
- Indução de fertilidade, 1841-1845
- Infantilismo sexual, 1121, 1838
- Infarto do miocárdio
agudo, inibidores da ECA, 735
agudo,

- agonistas β -adrenérgicos contra, 768
- nitratos contra, 760-761
- tratamento do, 767
- antagonistas de receptores β -adrenérgicos no, 317
- sem elevação do segmento ST, nitrato para, 760
- tratamento da dislipidemia após o, 890
- Infecção de tecidos moles, quinolonas contra, 1473
- Infecção estreptocócica, penicilinas contra, 1486
- Infecção gastrointestinal, fármacos contra SMX-TMP, 1469
- Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)
 - ciclo de vida, 1624-1625
 - estrutura do vírus, 1624
 - fármacos contra, transportadores ABC e, 105q-106q, 106
 - patogenia da, 1623-1626
 - testes de suscetibilidade na, 1370-1371
 - tratamento antirretroviral contra, história dos, 1625-1626
 - inibidores de entrada, 1656-1658
 - inibidores de integrase, 1658-1659
 - inibidores de proteases, 1644-1656
 - inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa, 1640-1644
 - inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa, 1629-1640
 - princípios de, 1626-1628
- Infecção por cestódeos, 1447-1448
- Infecção por riquetsias
 - cefalosporinas contra, 1528
 - conjuntivite causada por, 1782
- Infecção viral da pele, 1818
- Infecções
 - cutâneas, 1816-1819
 - no trato reprodutivo feminino, 1841, 1842q
- Infecções bacterianas na pele, 1817
- Infecções do trato respiratório, fármacos contra, SMX-TMP, 1469
- Infecções do trato urinário
 - antissépticos e analgésicos, 1474-1475
 - fármacos contra, gentamicina, 1515
 - quinolonas, 1473
 - SMX-TMP, 1469
 - sulfonamidas contra, 1467
- Infecções estafilocócicas, penicilinas contra, 1486
- Infecções fúngicas nas unhas, 1818
- Infecções fusospiroquetais, penicilina contra, 1485
- Infecções gonocócicas
 - fármacos contra as, 1841, 1842q
 - penicilinas contra as, 1486
- Infecções meningocócicas, penicilina contra, 1486
- Infecções oculares externas, bacteriana do olho e anexos, 1781q
- superficial, 1781q
- Infecções por listeria, 1485
- Infecções por micobactérias, 1549
 - fármacos contra, 1549-1564
- Infecções por nematódeos, 1444-1447
- Infertilidade, 1840-1841
 - feminina, clomifeno contra, 1179
 - masculina, 1124
- Infestações, fármacos usados para combater, 1818-1819
- Infestações por ancilostomas, 1445-1447
- Inflamação, 959-961
 - AINEs contra, 965-971
 - cininas e, 931
 - eicosanóides e, 948, 949-950
 - estatinas, 895
 - fator de ativação plaquetário e, 954
- Infliximabe, 994q
 - anticorpos contra, 1827
 - categoria de prenhez, 1825q
 - classe estrutural, 1825q
 - componentes, 1825q, 1827
 - contra a doença intestinal inflamatória, 1352t, 1359-1360
 - contra psoríase, 1827
 - dosagem, 1825q
 - eficácia, 1825q
 - indicações aprovadas pelo FDA, 1825q
 - locais de ligação, 1825q
 - mecanismo de ação, 1827
 - modo de administração, 1825q
- Influenza, fármacos contra, 1605-1609
- Informações para o paciente, ao redigir a prescrição, 1881
- Inibição
 - competitiva, 95
 - não competitiva, 96
 - sem competição, 96
- Inibidor 1 de ativador de plasminogênio (IAP-1), 852
- Inibidor 2 de ativador de plasminogênio (IAP-2), 852
- Inibidor de proteasoma, 1742-1743
- Inibidor de vias do fator tecidual, (IVFT), 853
- Inibidores carbamatos, reversíveis, 242. *Ver também*, fármacos anticolinesterásicos
- Inibidores colinesterase, intoxicação, profilaxia com fármacos anticolinesterásicos, 252
- Inibidores da aromatase
 - de primeira geração, 1760f, 1761
 - de segunda geração, 1760f, 1761
 - na quimioterapia contra o câncer, 1756, 1760-1763
 - não esteroidais, 1760f, 1761
 - para induzir fertilidade, 1845
 - terceira geração, 1760f, 1761-1763 (*Ver também* anastrozol, exemestano, letrozol)
 - tipo 1, 1760f, 1761
 - tipo 2, 1760f, 1761
 - usos terapêuticos, 1760
- Inibidores da bomba de prótons e CYP2C19, 157, 161f
- Inibidores da ECA, 753. *Ver também* fármacos específicos
 - como fármacos anti-hipertensivos, 774t, 784-785
 - efeitos hemodinâmicos da, com administração prolongada, 774t
 - interações de fármacos com, 976
 - polimorfismo e resposta à, 160t
- Inibidores da α -glicosidase, 1265
- Inibidores da HMG-CoA redutase, 109, 892-893, 894
 - absorção, destino e excreção, 895-896
- Inibidores da nucleosídeo-transcriptase reversa, 1629-1640
 - abacavir, 1635-1636
 - didanosina, 1639-1640

- entricitabina, 1638-1639
- estavudina, 1633-1634
- lamivudina, 1634-1635
- propriedades farmacocinéticas dos, 1630*q*
- tenofovir, 1637-1638
- zalcitabina, 1634
- zidovudina, 1632-1633
- Inibidores da proteína cinase ativada por mitógeno, 1056
- Inibidores da transcriptase reversa não nucleotídeos, 1640-1644
 - delavirdina, 1642-1643
 - efavirenz, 1643-1644
 - etravirina, 1644
 - nevirapina, 1641-1642
- Inibidores de ativação das células T, para psoríase, 1824-1825
- Inibidores de bomba de prótons
 - efeitos adversos dos, 1312
 - em crianças, 1313
 - farmacocinética dos, 1312
 - interações com fármacos, 1312
 - mecanismo de ação dos, 1311-1312
 - propriedades farmacológicas dos, 1311-1312
 - química dos, 1311-1312
 - tolerância, 1314
 - usos terapêuticos dos, 1312-1313
 - contra a doença do refluxo gastroesofágico, 1318*t*
 - contra úlceras, 1319*t*
- Inibidores de captação da norepinefrina, 400*q*-401*q*
- Inibidores de captação de serotonina-norepinefrina, 405-407, 408
 - efeitos adversos, 411
 - interações de fármacos com, 412
- Inibidores de ciclo-oxigenase (COX), 868, 937
 - COX-2, 962*f*
 - classificação da, 970*q*
 - estrutura da, 963*f*
 - para prevenção do parto prematuro, 1848
- Inibidores de entrada, 1656-1658
- Inibidores de fosfodiesterase, 1056, 1059-1060
 - e nitratos, interações, 758-759
 - efeitos no nervo óptico, 1792
 - para insuficiência cardíaca, 805
 - PDE3, 771
- Inibidores de histona desacetilase, 1723-1724
- Inibidores de integrase, 1658-1659
- Inibidores de monoaminoxidase (iMAOs), 404, 913
 - contra o Parkinson, 618
 - efeitos adversos e, 411
 - farmacocinética dos, 408
 - interações de fármacos com, 412
 - manifestações de dosagem excessiva, 75*t*
 - mecanismo de ação, 408
 - receptores adrenérgicos e, 207*q*
 - transformação das catecolaminas e, 200
- Inibidores de óxido nítrico sintetase, 1055-1056
- Inibidores de protease
 - atazanavir, 1652-1653
 - contra doença pulmonar, 1056
 - contra o vírus da imunodeficiência humana, 1644-1656
 - darunavir, 1653-1654
 - distribuição dos, 25
 - e estatinas, interações, 896
 - fosamprenavir, 1650-1651
 - indinavir, 1654
 - iopinavir, 1651
 - polimorfismos e respostas aos, 159*t*
 - ritonavir, 1649-1650
 - tipranavir, 1655-1656
 - transportadores ABC e, 105*q*, 106*q*
 - transportadores de efluxo e, 25
- Inibidores de proteína cinase C (PKC), 1012
- Inibidores de receptores do fator de crescimento epidermal, 1734-1738 *Ver também*, gefitinibe
 - atividade antitumoral, 1731
- Inibidores de síntese de estrogênios, 1180
- Inibidores de tirosinacina
 - atividade antitumoral, mecanismo de ação, 1731-1732
 - resistência, mecanismos de, 1732-1733, 1733*f*
- Inibidores de β -lactamase, 1501
- Inibidores diretos de renina, 730, 731*f*
 - absorção, 786
 - biotransformação dos, 786
 - como anti-hipertensivos, 774*t*, 786
 - efeitos hemodinâmicos com a administração por longo período, 774*t*
 - efeitos no sistema renina-angiotensina, 746*t*
 - excreção, 786
- farmacologia dos, 786
- história dos, 745
- loais de ação, 786
- mecanismo de ação, 786
- para a insuficiência cardíaca, 799
- precauções com, 786
- toxicidade do, 786
- usos terapêuticos do, 786
- Inibidores do fator de necrose tumoral
 - contra psoríase, 1825-1827
 - efeitos adversos e colaterais, 1826
- Inibidores do fator Xa, 866
- Inibidores iônicos, 1151-1152
- Inibidores Janus cinase, 1012
- Inibidores NF- κ B, 1056
- Inibidores seletivos de captação de serotonina (ISCS), 405, 408
 - arritmias causadas por, 832
 - contra o prurido, 1828*q*
 - contra os sintomas da menopausa, 1840
 - destino dos, 409*q*
 - efeitos adversos dos, 410-411
 - interações de fármacos com, 412
 - transportadores e, 90
- Injeção em bolo, 22
- Injeção parenteral, 22
- Inocibe*, 225
- Inodilator, 805
- Inosina monofosfato desidrogenase (IMPDH), 1823
- Inosina trifosfatase (ITPA)
 - polimorfismo, 161*t*
- Inovação, fármacos ‘nós também’ (*mee too*), 13-14
- INR. *Ver* Relação normalizada internacional
- Inscrição, 1879
- Inserções, 147, 147*f*, 148
- Inseticidas, 247-248
 - orfanofosforados, 239
- Insônia
 - antagonistas de receptores H₁, 923
 - categorias de, 477-478
 - condicionada (aprendida), 478
 - curta duração, 477
 - longa vida, 477, 478
 - má interpretação do estado de dormir, 478
 - manipulação do, 477-479
 - pacientes idosos, 478
 - principais doenças psiquiátricas e, 477
 - transitória, 477

- Instituto Genômico da Fundação Novartis de Pesquisas, 153*t*
- Instituto Nacional de Abuso de Fármacos/Drogas, 80
- Insuficiência suprarrenal, 1228-1231
- Insuficiência aórtica, angina de peito com, tratamento recomendado para, 769*t*
- Insuficiência cardíaca. *Ver também* insuficiência cardíaca congestiva
- agonistas dopaminérgicos para, 804-805
- agonistas α -adrenérgicos para, 308
- agonistas β -adrenérgicos para, 804-805
- antagonistas de receptor vasopressina para, 799-800
- antagonistas de receptores β -adrenérgicos, 317-318, 800-801
- definição, 790
- diastólica, 805-806, 806*f*
- diuréticos de alça para, 790-791
- diuréticos para, 699-701, 790-793
- diuréticos tiazídicos para, 791
- fisiopatologia da, 791*f*
- glicosídeos cardíacos para, 801-804
- inibidores da fosfodiesterase para, 805
- inibidores diretos de renina para, 799
- locais de ação dos fármacos para, 791*f*
- nitratos para, 760
- respostas hemodinâmicas para intervenções farmacológicas em, 792*f*
- tratamento inotrópico positivo crônico para, 805
- vasodilatadores para, 793-797
- Insuficiência cardíaca congestiva (ICC), 789-813. *Ver também* insuficiência cardíaca
- angina de peito com, tratamento recomendado para, 769*t*
- definição, 789-790
- diastólica, 805-806, 806*f*
- epidemiologia, 789
- estágios da, 808, 809*f*
- nitratos para, 760
- prevenção, 808
- resumo clínico, 808-810
- sistólica, disfunção vascular na, como alvo terapêutico, 806-807
- taxa de mortalidade da, 789
- tratamento da, 807*f*
- e reatividade vascular normal, 807*f*
- objetivos, 807*f*
- Insuficiência renal
- ácido fibrótico e, 903
- crônica, diuréticos na, 699
- inibidores de ECA na, 735
- Insulina
- absorção da, 1254
- análogos, 1262*f*
- como antídoto, 86*t*
- contendo protamina, 858-859
- e homeostasia da glicose, 1240*f*
- e incretinas, 1271*f*
- e quilomícrons plasmáticos, 881
- entrega, 1253-1256
- formulações, 1249*q*
- infusão subcutânea contínua, 1253-1254
- níveis plasmáticos no diabetes do tipo 2, 1249*f*
- preparações, 1249*q*, 1250-1251
- reações adversas a, 1254-1255
- regimes, 1263*f*
- secreção de, 1240-1242
- regulação de, 1242*f*
- secretagogos, 1253*t*, 1256-1262
- sinalização no receptor, 1243*f*
- síntese e estrutura, 1241*f*
- vs outros tratamentos de diabetes, 1259*t*
- Insulinoma maligno, fármacos contra, 1668*q*-1670*q*
- Integração de sinal, 52
- Interação sinérgica, 77
- Interações aditivas, 77
- Interações da ação terapêutica, 77-78
- Interações de ligação no receptor, 77
- Interações fármaco-fármaco, 77-78
- CYPs e, 129-130
- transportadores hepáticos e, 110
- Interações metabólicas, 77
- Interações, interações fármaco-fármaco, 77-78
- CYPs e, 129-130
- transportadores hepáticos e, 110
- Interferona alfa, 1668*q*-1670*q*
- farmacocinética do, 1945*q*
- Interferona beta
- farmacocinética do, 1946*q*
- Interferons (INF), 1596*q*
- contra infecções virais cutâneas, 1818
- imunestimulação e, 1022
- polimorfismos e respostas aos, 160*t*
- Interleucinas (IL), 1070*q*, 1745
- IL-1
- como fármaco imunossupressor, 1018-1019
- na artrite reumatoide, 961
- na inflamação, 960, 961
- IL-2, 1070*q*, 1668*q*-1670*q*, 1769-1770
- imunossupressão e, 1022
- Intervalo de dose para dosagem intermitente, 36
- Intervenção coronária percutânea, 753
- Intervenções de exposição ambiental, 1855
- Intestinos. *Ver também* trato gastrointestinal
- etanol e, 637
- na biotransformação de fármacos, 126
- no sistema nervoso autônomo, 179*q*
- opioides e, 497
- transportadores ABC no, 103, 106*q*
- transporte vetorial no, 96, 96*f*
- Intolerância a proteína lisinúrica, 102*q*
- Intoxicação por anticolinérgicos, 248-249
- Intron/éxon polimorfismo limite, 155*t*
- Invenções
- custos, 14*f*
- definição de, 3
- Iodeto, 1152-1154
- Iodeto de cálcio, 1153*q*
- Iodeto sódico, parenteral, 1153*q*
- Iodo
- função tireoidiana e, 1137-1138
- radioativo, 1154-1157
- Iodo¹³¹ tositumomabe, 1746*q*, 1749
- dosagem e administração, 1747*q*
- toxicidade do, 1747*q*
- Iodocloridroxiquina. *Ver* Clotioquinol
- Iodocloridroxiquina, creme, 1153*q*
- Iodofenprobato, 925
- Iodofórmio, gaze, 1153*q*
- Iodopovidona, 1153*q*
- na cirurgia ocular, 1790
- Iodoquinol, 1153*q*

- Iodoquinol creme, 1153q
 Ioexol, 1153q
 Ioimbina, receptores adrenérgicos e, 207q
 Iotalamato, 1153q
 Ipodato, 1153q
 Ipratrópio, 226-227, 227f, 230-231
 Irbesartano, 738
 como anti-hipertensivo, 774t, 785-786
 estrutura da, 737f
 farmacocinética da, 1946q
 Iridociclite, 233
 viral, 1783q
 Irinotecana, 1668q-1670q
 biotransformação do, 131, 131f
 farmacocinética do, 1946q
 síndrome de Gilbert e, 133
 transportadores hepáticos e, 110
 Íris, 1774, 1775-1776, 1776f
 no sistema nervoso autônomo, 178q
 Irrigação completa do intestino, 84-85
 Irrigação intestinal, 84-85
 ISATX247, 1012
 Isavuconazol, 1582
 Isoetarina, 293
 estrutura da, 279t
 Isoflurano
 efeitos colaterais e, 548
 farmacocinética do, 548
 músculos e, 548
 rins e, 548
 sistema cardiovascular e, 548
 sistema nervoso e, 548
 sistema respiratório e, 548
 trato gastrointestinal e, 548
 usos clínicos do, 548
 Isoleucina, 148
 Isoniazida, 1555-1558
 acetilação e, 137
 antídoto, 86t
 efeitos adversos da, 138q
 farmacocinética da, 1947q
 polimorfismo e resposta a, 159t
 reação idiossincrática a, 77
 toxicidade da, 137
 Isoprostanos, 946
 Isoproterenol
 absorção, destino e excreção, 289
 efeitos adversos do, 321t
 estrutura do, 279t
 propriedades farmacológicas do, 289, 321t
 receptores adrenérgicos e, 206q
 toxicidade e reações adversas ao, 289-290
 uso antiarrítmico do, 824q
 usos terapêuticos do, 321t
Isospora belli, 1424
 Isossorbida, 681, 681q
 Isossorbida-2-mononitrato, 757
 Isossorbida-5-mononitrato
 absorção, destino e excreção, 757
 dosagem e administração, 754t
 farmacocinética da, 1948q
 preparações, 754t
 estrutura da, 754t
 Isossorbida dinitrato
 absorção, destino e excreção, 757
 dosagem e administração, 754t
 estrutura da, 754t
 farmacocinética da, 1947q
 para insuficiência cardíaca, 794-795
 preparações, 754t
 química, 753
 Isossorbida mononitrato
 para insuficiência cardíaca, 794-795
 química da, 753
 Isotretinoína, 1809
 contra acne, 1812
 depressão relacionada com, 1812
 efeitos na superfície ocular, 1793
 especificidade do receptor, 1811q
 estrutura da, 1811q
 faixa de dosagem padrão, 1811q
 farmacocinética da, 1811q, 1948q
 Isoxazolil penicilinas, 1479t, 1488
 Isquemia miocárdica, 751-772. *Ver também* angina de peito
 antagonistas de canais de cálcio para, 761-767
 absorção, destino e excreção dos, 765
 história dos, 761
 mecanismo de ação dos, 761-763
 propriedades farmacológicas dos, 763-766
 química dos, 761
 toxicidade e respostas inesperadas aos, 765-766
 usos terapêuticos dos, 766-767
 antagonistas β -adrenérgicos para, 767-768 (*Ver também* antagonistas de receptores β -adrenérgicos)
 antiplaquetários para, 771
 antitrombóticos para, 771
 carga isquêmica no, 751
 fármacos anti-integrina para o, 771
 molhas (*stents*) endovasculares para, revestidas com fármacos, 772
 nitratos orgânicos para, 753-761
 dosagem e administração dos, 754t
 efeitos adversos e colaterais dos, 758-759
 estrutura dos, 754t
 história dos, 753
 interações com inibidores de fosfodiesterases, 758-759
 mecanismo de ação dos, 753-754
 nomenclatura dos, 754t
 propriedades farmacológicas dos, 753-757
 química dos, 753
 tolerância aos, 757-758
 toxicidade dos, 758-759
 usos terapêuticos dos, 759-761
 silencioso, 751-752
 sintomas do, 751-752
 tratamento mecanofarmacológico, 772
 Isradipina, 761
 absorção, destino e excreção, 765
 como anti-hipertensivo, 774t
 estrutura da, 762q
 farmacologia cardiovascular da, 762q
 farmacologia da, 764
 Istretinoína, prescrição, restrições, 1812
 ITPA. *Ver* inosina trifosfatase
 Itraconazol, 1576-1579
 contra onicomicose, 1818
 contra *tinha pedis*, 1818
 digoxina e, 839
 e estatinas interações, 896
 farmacocinética do, 1948q
 indicações para, 1816q
 para uso oftálmico, 1784q
 Ítrio-90 ibritumomabe tiuxetano, 1745, 1746q, 1749
 dosagem e administração do, 1747q
 toxicidade do, 1747q
 Ivermectina
 absorção, destino e excreção, 1455
 atividade antiparasitária da, 1455
 contra piolhos, 1819
 contra sarna, 1819
 dosagem e administração, 1819
 efeitos adversos e colaterais, 1819

- estrutura da, 1819
 farmacocinética da, 1949*q*
 história da, 1454
 química da, 1455
 resistência à, 1455
 usos terapêuticos da, 1455-1456
 IVF. *Ver* Fertilização *in vitro*
 IVFT. *Ver* Inibidor de vias do fator tecidual
 IVIG. *Ver* Imunoglobulinas intravenosas
- J**
-
- JNJ-17216498, 925
 JNJ7777120, 925
 JTV-599, 716*q*
 Junção estreitada, 176
 permeabilidade e, 17
 Junção neuromuscular, anticolinesterásicos e, 246
- K**
-
- Klotho, 1285
- L**
-
- Labetalol, 328-329
 como anti-hipertensivo, 774*t*, 780-781
 estrutura do, 311*f*
 usos terapêuticos do, contra hipertensão na gestação, 1847
 Lac Y. *Ver* Simporte lactose permease
 Lacosamida, 602
 Lactação
 e uso de fármacos, 1847
 uso do lítio durante, 449-450
 Lactantes, 1293
 Lactógeno placentário (LP), 1106*q*
 Lactulose
 contra constipação, 1332
 efeitos na função intestinal, 1330*t*
 Lágrimas, 1773
 Lamivudina, 1596*q*, 1616, 1626*q*, 1634, 1635
 farmacocinética da, 1630*q*
 Lamotrigina, 599-600
 farmacocinética da, 1949*q*
 Lansoprazol
 contra úlceras, 1319*t*
 farmacologia do, 1311-1312
 usos terapêuticos do, contra o refluxo gastroesofágico, 1318*t*
 Lansoprazol, CYP2C19 e, 157
 Lapatinibe, 1737-1738
 farmacocinética do, 1738
 estrutura do, 1738
 toxicidade do, 1738
 Lasofoxifeno, 1756
 L-asparaginase, 1668*q*-1670*q*, 1720-1721
 Latanoprost, contra o glaucoma, 1787
 Latrotoxinas, receptores colinérgicos e, 206*q*
 Lavagem gástrica, 84
 Laxantes, 1328-1336
 antraquinona, 1333-1334
 difenilmetano, 1330*t*
 docusatos, 1330*t*
 efeitos dos, 1330*t*
 estimulantes, 1333-1334
 irritantes, 1333-1334
 salinos, 1331-1332
 Laxantes estimulantes, 1333-1334
 Laxantes irritantes, 1333-1334
 Laxantes osmoticamente ativos, 1331-1333
 Laxantes salinos, 1331-1332
 LCS. *Ver* Líquido cerebrospinal
 LCTC. *Ver* Linfoma de célula-T cutânea
 L-Dopa, 128*q*
 Lecitina-colesterol-aciltransferase, 884
 Leflunomida, 994*q*
 farmacocinética da, 1949*q*
 Lei das substâncias controladas, 1881
 Lei de Fick, 93
 Leishmaniose, 1423
 Leite de magnésia, 1316*t*
 Lenalidomida, 1022, 1740
 atividade antitumoral da, 1742
 efeitos adversos e colaterais, 1742
 farmacocinética da, 1742, 1949*q*
 mecanismo de ação da, 1742
 usos terapêuticos da, 1742
 Lepiota, 225
 Lepirudina, 859
 Letrozol, 1762
 estrutura do, 1760*f*
 farmacocinética do, 1762, 1950*q*
 para indução de fertilidade, 1845
 usos terapêuticos do, 1757*q*, 1762
 Leucemia
 aguda em crianças, 1755
 células ciliadas, fármacos contra, 1668*q*-1670*q*
 granulocítica crônica, fármacos contra, 1668*q*-1670*q*
 linfocítica aguda, fármacos contra, 1668*q*-1670*q*
 linfocítica crônica, fármacos contra, 1668*q*-1670*q*
 mielocítica crônica, fármacos contra, 1668*q*-1670*q*
 Leucemia linfoblástica aguda (linfocítica, linfoide), 1755
 Leucemia linfocítica crônica, 1755
 Leucemia mielogênica crônica, 1732, 1734
 Leucemia mielomonocítica crônica, 1732, 1734
 Leucócitos
 fator ativador plaquetário e, 954
 na inflamação, 960
 Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)
 efalizumabe e, 1825
 micofenolato mofetila e, 1823
 Leucotrienos (LT), 105*q*
 LTA₄, 940
 LTB₄, 940
 LTC₄,
 catabolismo do, 942
 efeitos farmacológicos do, no sistema cardiovascular, 949
 histamina e, 914
 LTD₄,
 efeitos farmacológicos do, no sistema cardiovascular, 949
 histamina e, 914
 LTE₄ e músculo brônquico, 950
 Leucotrienos, 937, 939-941
 endógenos, funções dos, 946-948
 receptores, 946
 transportadores ABC e, 105*t*
 Leucovorin
 contra toxicidade por metotrexato, 86*t*, 1820
 transportadores ABC e, 105*q*
 Leu-encefalina, 485*t*
 Leuprolida, 1122, 1668*q*-1670*q*, 1765
 contra endometriose, 1840
 estrutura do, 1765*t*
 Levalbuterol, 291
 Levamisol, 1021
 Leveduras, infecções oculares por, fármacos contra

- Levetiracetam, 600
 farmacocinética do, 1950*q*
- Levocabastina cloridrato, 920, 922*q*
- Levocitirizina, 920, 1816
 farmacocinética da, 1816*q*
- Levocitirizina cloridrato, 921*q*
- Levodopa
 dosagem, 614*q*
 farmacocinética da, 1950*q*
 polimorfismo e resposta ao, 159*t*, 161*t*
 usos terapêuticos do, contra o parkinsonismo, dosagem do, 614*q*
- Levofloxacino
 arritmias causadas por, 832
 farmacocinética do, 1950*q*
 para uso oftálmico, 1781*q*
- Levorfanol, 503
 ações e seletividade do, 485*t*
- Levormeloxifeno, 1756
- Levotiroxina sódica, 1142-1143
- L-histidina-descarboxilase, 912
- Licofelona, 941
- Lidocaína, 841
 ações eletrofisiológicas, 829*t*
 biotransformação da, 128*q*
 como anestésico, 572-573
 dosagem da, 835*q*
 farmacocinética da, 835*q*, 841-842
 polimorfismos e resposta à, 159*t*
 uso antiarrítmico da, 824*q*, 827, 828, 835*q*, 841-842
- Ligação a proteínas, interações, 77
- Ligação a proteínas saturável, 33-34
- Ligação aos tecidos, distribuição de fármacos e, 24-25
- Ligação de trompas, taxa de falhas de um ano, 1834*q*
- Ligação plasmática
 alteração para pacientes individuais, 1806
 como variável farmacodinâmica, 1803
 distribuição e, 24
- Ligantina, 136
- Limbo, 1774, 1776*f*
- Lincosamidas, 1534-1535
- Lindano
 contraindicações do, 1819
 efeitos adversos e colaterais, 1819
 estrutura do, 1819
 mecanismo de ação, 1818
 neurotoxicidade do, 1819
- Linezolida, 1537-1538
 farmacocinética da, 1951*q*
- Linfogranuloma venéreo, 1842*q*
- Linfoma de célula-T cutânea (LCTC)
 denileucina difitox contra, 1827
 fármacos alquilantes contra, 1821
 fotoquimioterapia contra, 1814-1815, 1814*q*
 metotrexato contra, 1820
 retinoides contra, 1811-1812, 1811*q*
 vimblastina contra, 1823
- Linfoma não Hodgkin, 1755
 fármacos contra o, 1668*q*-1670*q*
- Linfomas, 1755
 fármacos contra, 1668*q*-1670*q*
- Liotironina sódica, 1143
- Lipase lipoproteica (LPL), 881
- Lipases hepáticas (HL), 881, 884
- Lipídeos no plasma, níveis de, tratamento baseado em níveis, 886*q*
- Lipocortinas, 941
- Lipo-oxigenase
 produtos do, 939-941
 vias do metabolismo do ácido araquidônico, 940*f*
- 5-Lipo-oxigenase, 160*t*
- Lipopeptídeos, 1542-1543
- Lipoproteína de baixa densidade (LDL)
 níveis plasmáticos, classificação dos, 887*q*
 sequestradores de ácidos biliares e, 899
 receptores, 883
- Lipoproteína de densidade intermediária (IDL), 878, 879*q*
- Lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), 878, 882
 ácido nicotínico e, 900
 biotransformação, 881*f*
 características, 879*q*
 genfibrozila, 902
- Lipoproteínas, 879*q*, 884
 niacina e, 900
- Lipoproteínas
 etanol e, 635-636
 oxidação das, estatinas e, 895
 plasma,
 ácido nicotínico e, 900
 características das, 879*q*
 derivados ácido fibríco e, 902
 metabolismo das, 878-884
 metabolismo, 878-884
 propriedades das, 878, 879*q*
 sequestradores de ácidos biliares e, 899
- Lipoproteínas de alta densidade (HDL), 877, 883-884
 ácido nicotínico e, 900
 baixa, tratamento da, 892
 características, 879*q*
 estatinas e, 894
 genfibrizila e, 902
 nível plasmático e risco de doença coronariana, 887*q*
 nível plasmático, classificação do, 887*q*
- Lipoproteínas de baixa densidade (LDL), 877, 878, 882-883
 ácido nicotínico e, 900
 características, 879*q*
 esgotado de lipídeos, 877-878
 estatinas e, 894
 genfibrozila e, 902
 plasma,
 níveis, tratamento baseado em, 886*q*
 objetivos, 886*q*
 sequestradores de ácidos biliares e, 899
 redução de, doses de estatinas necessárias para, 895*q*
- β-Lipoproteínas, 1106*q*
- γ-Lipoproteínas, 1106*q*
- Lipoxinas, 937
- Lipressina, 709*q*
- Líquen escleroso, retinoides contra, 1811
- Líquen plano
 ciclosporina contra, 1821
 dapsona para, 1823
 fotoquimioterapia contra, 1814
 tacrolimo para, 1822
- Líquido cefalossesporínico
 distribuição de fármacos e, 25
 distribuição de penicilina e, 1485
- Líquido extracelular (LEC), volume, diuréticos e, 677*f*
- Liraglutide, 1263-1264
- Lisina conopressina, 709*q*
- Lisinopril
 como anti-hipertensivo, 774*t*, 784-785
 estrutura da, 732*f*
 farmacocinética da, 1951*q*
 farmacologia clínica da, 733
 usos terapêuticos da, para insuficiência cardíaca, 797

- Lítio
 contra mania, 445-447
 dosagem excessiva, 450
 e a secreção de vasopressina, 704
 e resposta antidiurética a
 vasopressina, 708
 efeitos adversos do, 449-450
 efeitos na pele do, 449
 efeitos no ECG, 449
 efeitos renais do, 449
 em populações geriátricas, 450
 em populações pediátricas, 450
 farmacocinética do, 446-450,
 1951*q*
 formulações, 450-451
 hipoglicemia e, 1248*t*
 interações de fármacos com, 448-
 449, 976
 lactação e o uso de, 449-450
 mecanismo de ação, 445-446
 na gestação, 449-450
 para o distúrbio bipolar, 447
 toxicidade do, 450
 usos terapêuticos do, 447-451
- Lixivaptana, 717
- LMC. *Ver* Leucemia mielógena
 crônica
- LMP. *Ver* Leucoencefalopatia
 multifocal progressiva
- Loa loa, 1446-1447
- Locais extraneuronais, 189
- Locais ortostéricos, 220
- Locais pré-juncionais, 189
- Loções, 1807*q*
- Locuste peptídeo ganglionar
 subesofageano, 709*q*
- Lodoxamida trometamina, para uso
 oftálmico, 1789
- Lofepramina, potências nos
 transportadores humanos
 de neurotransmissores
 monoaminas, 406*q*
- Loiasis, 1446-1447
- Loperamida, 507-508
 contra diarreia, 1337-1338
 estrutura da, 504*f*
 quinidina e, 91
 transportadores ABC e, 105*q*
- Lopinavir, 1626*q*, 1651-1652
 estrutura do, 1648*f*
 farmacocinética do, 1651, 1951*q*
- Loracarbef
 dosagem e formas de administração
 do, 1494*q*
 química do, 1494*q*
- Loratadina, 922*q*, 924, 1816
 estrutura da, 919*f*
 farmacocinética da, 920, 1802,
 1816*q*, 1952*q*
- Lorazepam
 administração do, 466*q*
 como fármaco antináuseas na
 quimioterapia do câncer,
 1344*t*
 estrutura do, 459*q*
 farmacocinética do, 128*q*, 1952*q*
 usos terapêuticos do, 466*q*
- Lornoxicam, 990
- Losartano, 736
 como anti-hipertensivo, 774*t*, 785-
 786
 estrutura da, 737*f*
 farmacocinética, 1953*q*
 farmacologia clínica, 738
 usos terapêuticos da, 738-745
- Lovastatina, 893
 dosagem da, necessária para obter
 redução no LDL-C, 895*q*
 estrutura da, 893*f*
 farmacocinética da, 895-896,
 1953*q*
 história da, 893
 polimorfismos e resposta a, 159*t*
 química da, 894
 usos terapêuticos da, 897
 em crianças, 898
- Loxapina
 dosagem de, 424*q*
 efeitos adversos de, 424*q*
 potência nos receptores de
 neurotransmissores, 427*q*
- LPL. *Ver* Lipoproteína lipase
- LSD. *Ver* Dietilamida do ácido
 lisérgico
- L-selectina, na inflamação, 960
- Lugol, solução de, 1153*q*
- Lumiracoxibe, 964-965, 970*q*
 dosagem e administração, 987
 farmacocinética plasmática do,
 962*f*
 farmacologia do, 962*f*
 química, 987
 seletividade por isoforma de COX,
 962*f*
 usos terapêuticos do, 987
- Lupreolida, 1119*q*
- Lúpus eritematoso
 azatioprina contra, 1820-1821
 cutâneo, antimarílicos contra, 1819
 discoide, retinoides para, 1811
- induzida por fármacos, 787
 manifestações cutâneas, talidomida
 contra, 1824
 metotrexato para, 1820
 subaguda, retinoides contra, 1811
- Lúpus eritematoso discoide,
 retinoides contra, 1811
- Lúpus eritematoso sistêmico
 buloso, dapsona contra, 1823
 com doenças de múltiplos
 sistemas, succinato de
 metilprednisolona sódica
 para, 1809
-
- M**
- Má absorção e vitamina K, 874
- Má absorção primária de sais
 biliares, 102*q*
- Ma Huang, 3
- Maconha
 abuso de, 663-664
 hipoglicemia e, 1248*t*
- Macroglbulinemia primária,
 fármacos contra, 1668*q*-
 1670*q*
- Macrolídeos, 1327-1328, 1563
 absorção dos, 1531
 atividade antibacteriana dos,
 1529-1530
 distribuição dos, 1531
 e estatinas, interações, 896
 efeitos adversos dos, 1533-1534
 eliminação dos, 1531-1532
 interações de fármacos com, 1534
 polimorfismos e respostas aos, 159*t*
 resistência aos, 1530-1531
 usos terapêuticos dos, 1532-1533
- Mácula densa, 673
 e liberação de renina, 722, 723*f*
- Maculopatia tóxica, associada a
 niacina, 900
- Mães em amamentação. *Ver*
 Lactantes
- Mafenida, propriedades
 farmacológicas da,
 1466-1467
- Magnésio
 ações eletrofisiológicas, 829*t*
 contra *torsade de pointes*, 842
 e função intestinal, 1330*t*
 sulfato de. *Ver* Sulfato de magnésio
 uso antiarrítmico do, 824*q*, 842
- MAL. *Ver* Metilaminolevulinato

- Malária. *Ver também* fármacos antimaláricos
 biologia da, 1383-1385
 manifestações clínicas da, 1385
 profilaxia, 1411-1415
- Malation, 243
 como inseticida, 243
 estrutura do, 1819
 mecanismo de ação, 1819
paration e, 239
- Malignidade
 inibidores de calcineurina e, 1822
 quimioprevenção, 1811
- Mama, progestinas e
 leite da, fármacos no, 1182
- Mania
 anticonvulsivantes para, 444-445
 fármacos para, 420-423
 lítio para, 445-447
 novos tratamentos da, 451
 tratamento da, 444-451
- Manitol, 681
 estrutura do, 681*q*
 farmacologia do, 681*q*
- MAOis. *Ver* Inibidores da monoaminoxidase
- MAP. *Ver* moduladores alostéricos positivos
- Maprotilina
 destino da, 409*q*
 efeitos adversos, 401*q*
 potências
 nos receptores de monoaminas, 410*q*
 nos transportadores humanos de neurotransmissores de monoaminas, 406*q*
- MAPs. *Ver* Moduladores alostéricos positivos
- Maraviroque, 1656-1657
 farmacocinética do, 1953*q*
- Marca-passo cardíaco, 824*q*
- Margem de segurança, 74
- Marijuana. *Ver* Maconha
- Massa corpórea, diuréticos e, 677*f*
- Mastócitos
 dermais, 1804
 bloqueadores neuromusculares e, 262-263
 proliferação dos, histamina e, 915
- Mastocitose sistêmica, AINEs contra, 971
- Maturação sexual, indução, 1838
- ‘Maus’ metabolizadores, 157
- m*-clorofenilpiperazina (mCPP), 349-350
- Mebendazol, hipoglicemia e, 1248*t*
- Mecamilamina, 272
 estrutura da, 273*f*
- Mecanismo de ação, 51-65
- Mecanismo de retroalimentação negativo de alça longa, 723*f*, 724
- Mecanismo disparado por poro, nos transportes, 101*f*
- Meclizina, 921*q*, 924
 usos terapêuticos da, 923
- Meclofenamato sódico, 989
 comparado com ácido acetilsalicílico, 968*q*
 dosagem e administração, 968*q*
 efeitos adversos e colaterais, 989
 farmacocinética do, 968*q*
 farmacologia do, 962*f*
 seletividade por isoformas de COX, 962*f*
- Mecloretamina cloridrato
 efeitos adversos e colaterais, 1821
 em dermatologia, 1821
 mecanismo de ação da, 1820*q*
- Mecloretamina, 1668*q*-1670*q*, 1683
- Mediadores lipídicos, 389-390
- Medroxiprogesterona, na quimioterapia do câncer, 1756
- Medula suprarrenal, 174, 179*q*
- Medula espinal, 364
 lesões, corticosteroides para, 1235
 receptores α -adrenérgicos na, 203*q*
 receptores β -adrenérgicos na, 204*q*
- Medula óssea, fármacos alquilantes e, 1681
- Mefenitoína hidroxilase, 157
- Mefenitoína, polimorfismos e respostas a, 159*t*
- Mefentermina, 295
 estrutura da, 279*t*
- Mefloquina, 1392*q*, 1408-1409
 farmacocinética da, 1953*q*
- Meia-vida
 alteração para pacientes individuais, 1807-1808
 como variável farmacológica, 1804
 definição, 32-33
- Meibomianite bacteriana, tratamento da, 1781*q*
- Meio iônico, 51
- Melanócitos, 1804
- Melanoma maligno, fármacos contra, 1668*q*-1670*q*
- Melanoma, PUVA e, 1814
- Melarsoprol, 1427-1428
- Melfalano, 1668*q*-1670*q*
 toxicidade extramedular do, 1682*q*
 transportadores SLC do, 102*q*
- Meloxicam, 965
 comparado com ácido acetilsalicílico, 970*q*
 dosagem e administração, 970*q*
 efeitos adversos e colaterais, 990
 farmacocinética do, 970*q*
 farmacocinética plasmática do, 962*f*
 farmacologia do, 962*f*
 seletividade por isoformas de COX, 962*f*
 usos terapêuticos do, 970*q*, 990
- Memantina, farmacocinética do, 1954*q*
- Membrana de Bowman, 1774-1775
- Membrana descemental, 1774-1775
- Membranas celulares
 características, 17
 composição, 17
 difusão facilitada através, 19
 eletrólitos e transporte através, 18-19
 em farmacocinética, 17-19, 18*f*
 fluxo passivo através, 18
 permeabilidade, 17
 pH e transporte através, 18-19
 transporte mediado por carregadores através da, 19
- Membranas mucosas, aplicação tópica de medicamentos, 23
- Memória, dopamina e, 357
- Menaquinona, 872
- Meningite
 bacteriana, cloranfenicol contra, 1528
 gentamicina contra, 1515
 pneumocócica, penicilina contra, 1485-1486
- Menopausa
 definição de, 1838
 idade na, 1838
 sinais e sintomas da, 1838
 tratamento de reposição hormonal na, 1838-1840
- Meperidina
 absorção, destino e excreção, 506
 biotransformação da, 128*q*
 contraindicações a, 506
 dosagem da, 500*t*
 efeitos indesejados da, 506

- efeitos nos sistemas orgânicos, 503-505
 estrutura da, 504f
 interações de fármacos com, 506-507
 músculo liso e, 506
 sistema cardiovascular e, 506
 sistema nervoso central e, 503-505
 usos terapêuticos da, 507
- Meprobamato, 470q
 biotransformação do, 159t
- Mequinol
 contra hiperpigmentação, 1830
 mecanismo de ação do, 1830
- Mercaptopurina, 1668q-1670q, 1701-1702
 biotransformação da, 128q, 139
 farmacocinética da, 1954q
 polimorfismo e resposta a, 161t
 polimorfismo e, 158
 usos terapêuticos da, contra doença intestinal inflamatória, 1352t
- Mercúrio, 1864-1867
 Mercúrio, antídoto ao, 86t
- Mesalazina
 contra doença intestinal inflamatória, 1354-1356
 mecanismo de ação, 1354-1355
 propriedades farmacológicas, 1354-1355
 química, 1354-1355
- Mesencéfalo, 364
- Metabolismo de fármacos. *Ver* Biotransformação de fármacos
- Metabolismo de fase I, 124-125, 125q, 127-130
- Metabolismo de fase II, 125, 125q, 131-139
- Metabolismo hepático da glicose nos diabéticos, 1247
- Metabólitos como fármacos, 1802
- Metabolômicos, 142
- Metacolina
 estrutura da, 222f
 propriedades farmacológicas da, 223t
 receptores colinérgicos e, 206q
 trato respiratório e, 224
 usos terapêuticos da, 224
 vs acetilcolina, 222
- Metadona, 508-509
 ações e seletividade da, 485t
 arritmias causadas por, 832
 dosagem da, 500t
 estrutura da, 504f
 farmacocinética da, 1955q
Metagonimus yokogaway, 1449
- Metais pesados
 como toxinas ambientais, 1860-1872
 curvas dose-resposta para, 74f
 ligação aos ossos e os, 24-25
 tratamento da exposição aos, 1872-1876
- Metais. *Ver também* Metais pesados
 como toxinas ambientais, 1860-1872
 tratamento da exposição aos, 1872-1876
- Metamizol, 138q
- Metanfetamina, 299
 estrutura da, 279t
- Metanol, antídoto, 86t
- Metanol, farmacocinética do, 631-632
- Metaproterenol, 291
 estrutura do, 279t
 receptores adrenérgicos e, 206q
- Metaraminol, 295
- Metazolamida, 678
 estrutura da, 679q
 farmacologia da, 679q
- Metemoglobinemia
 antídoto, 86t
 dapsona e, 1824
- Metenamina, 1474
- Met-enkefalina, ações e seletividade, 485t
- Metescopolamina, brometo de, 234
- Metformina, 1258-1260
 farmacocinética da, 1955q
 polimorfismos e respostas à, 159t
 transportadores e, 91-92
 transportadores SLC e, 102q
- Meticilina
 química da, 1479t
 propriedades da, 1479t
- Meticlofazida
 estrutura da, 688q
 farmacologia da, 688q
- 3-Metil-4-hidroxi fenilglicol (MOPEG), 200-201
- 4-Metil-histamina, 912, 912f, 916
- Metilação, 128q, 138-139
 da mercaptopurina, 158
 DNA, 97
- Metilaminolevulinato, 1815
- Metilclotiazida, como anti-hipertensivo, 774t
- Metildopa, 297, 780-781
 arritmias causadas por, 821q
 biotransformação do, 128q
 como anti-hipertensivo, 774t
 contra hipertensão, na gestação, 1847
 receptores adrenérgicos e, 206q
- α -Metildopa. *Ver* Metildopa
- Metilenotetraidrofolato redutase (MTIFR), 162
- Metilergonovina, contra hemorragia pós-parto, 1850
- Metilfenidato, 299-300
 farmacocinética do, 1955q
- Metilguanina-metiltransferase, polimorfismo, 161t
- Metilidrazina, derivados contra doenças neoplásicas, 1668q-1670q
- Metilidrazinas, 1687
- Metilmelaminas, 1668q-1670q
- Metilparation, 243
- Metilprednisolona
 farmacocinética do, 1956q
 potências relativas e doses equivalentes, 1216q
- Metilprednisolona sódio succinato, dosagem e administração, 1809
- Metilsalicilato, estrutura do, 977f
- Metiltransferase (MT), 125, 125q, 138-139
- Metilxantinas, 1040-1044
 biotransformação das, 1042
 efeitos adversos, 1043
 efeitos não broncodilatadores, 1042
 farmacocinéticas, 1042
 mecanismo de ação das, 1040-1042
 preparações das, 1042-1043
 química das, 1040
 usos clínicos, 1043
 vias de administração, 1042-1043
- Metirapona, 1235-1236
- Metirosina como anti-hipertensivo, 783
- Metisergida, 349, 351
- Metoclopramida
 efeitos adversos, 1326
 efeitos farmacológicos da, 1325
 efeitos nas funções intestinais, 1330t
 farmacocinética da, 1325, 1956q
 mecanismo de ação da, 1325
 química da, 1325
 usos terapêuticos da, 1325

- como fármaco antinúcleas na quimioterapia do câncer, 1344*t*
- Metocurina, 264*t*
dosagem da, 265*t*
- Metoexital
estrutura do, 470*q*
formulações de, 538*t*
propriedades farmacológicas do, 538*t*
- Metolazona, 776-777
como anti-hipertensivo, 774*t*
estrutura da, 688*q*
farmacologia da, 688*q*
- Metoprolol, 777
absorção, destino e excreção, 326
como anti-hipertensivo, 774*t*
contra angina, 767
efeitos cardioprotetores, 767
estrutura da, 311*f*
farmacocinética da, 1957*q*
receptores adrenérgicos e, 207*q*
uso antiarrítmico do, 831
usos terapêuticos do, 326-327
contra isquemia do miocárdio, 767
- Metotrexato, 994*q*, 1668*q*-1670*q*
como abortivo, 1837
contra doença inflamatória intestinal, 1358
contra psoríase, 1805, 1820
contraindicações, 1820
efeitos adversos e colaterais, 1820
em dermatologia, 1820
farmacocinética do, 1957*q*
fibrose hepática causada por, 1820
interações de fármacos com, 1820
mecanismo de ação, 1820, 1820*q*
polimorfismo e ações do, 162-163
polimorfismo e respostas ao, 159*t*, 161*t*
salvamento da leucovirina para, 1820
transportadores ABC e, 105*q*, 106*q*
transportadores SLC e, 102*q*
uso intraocular, 1790
usos terapêuticos do, para doença inflamatória intestinal, 1352*t*
- Metotrexato, antídoto, 86*t*
- Metoxamina, estrutura da, 279*t*
- Metoxifenol. *Ver* mequinol
- Metoxsalem, 1809, 1813
estrutura do, 1813
formulações com, 1813
- Metrifonato. *Ver* Triclorfeno
- Metrizamida, 1153*q*
- Metronidazol
absorção, destino e excreção do, 1429
bioequivalência com, 23
contra *Trichomonas*, 1842*q*
contra vaginose bacteriana, 1842*q*
contraindicações ao, 1430
efeitos antiparasitários e antimicrobianos do, 1428-1429
farmacocinética do, 1957*q*
interações de fármacos com, 1430
mecanismo de ação do, 1429
resistência ao, 1429
tópico contra acne, 1817
toxicidade do, 1430
usos terapêuticos do, 1429-1430
contra doença inflamatória intestinal, 1352*t*
- Mevastatina, 893, 894
estrutura da, 893*f*
- Mexiletina
ações eletrofisiológicas da, 829*t*
contraindicações a, 833*q*
dosagem da, 836*q*
estrutura da, 842
farmacocinética da, 836*q*
uso como antiarrítmico, 828, 836*q*, 842
- Mezlocilina, 1484
propriedades da, 1479*t*
química da, 1479*t*
- Mialgias, estatinas e, 897
- Mianserina, potências nos transportadores humanos de neurotransmissores monoaminas, 406*q*
- Miastenia *gravis*
anticolinesterásicos contra, 234, 251-252
diagnóstico de, 251
sintomas oculares de, 1788
tratamento da, 251-252
- Mibefradil e estatinas, interações, 896
- Micafungina, 1584
farmacocinética da, 1958*q*
- Micofenolato mofetila, 1014
em dermatologia, 1822-1823
mecanismo de ação do, 1820*q*
- Miconazol, 1587
contra candidíase vaginal, 1842*q*
- contra infecções fúngicas cutâneas, 1818
- Micoses fungoides, fármacos contra, 1668*q*-1670*q*
- Microsporidia*, 1424
- Microtúbulos, fármacos lesadores de, 1705
- Midazolam
administração do, 466*q*
biotransformação do, 128*q*
farmacocinética do, 1958*q*
polimorfismos e respostas ao, 159*t*
usos terapêuticos do, 466*q*
- Midodrina, 295
- Midríase, 228, 233, 1776
epinefrina e, 286
fármacos autonômicos para, 1785*q*, 1786*q*
- Mieloma múltiplo (MM), 1741-1742, 1743, 1755
fármacos contra, 1668*q*-1670*q*
- Mifepristona, 1184-1185
como abortivo, 1837
no aborto terapêutico, 952
para contracepção pós-coito, 1837
riscos (advertências em tarja preta), 1837
- Milnaciprana, potências nos transportadores humanos de neurotransmissores monoaminas, 406*q*
- Milrinona, 771
contra insuficiência cardíaca, 805
- Miltefosina, 1430-1431
- Minerais
distúrbios de homeostasia, 1286-1290
dos ossos, mobilização e vitamina D, 1283
etanol e, 638
homeostasia, 1275-1277
- Mineralocorticoides, regulação dos genes de expressão pelos, 1218
- Minociclina, 994*q*
contra acne, 1817
efeitos adversos e colaterais, 1817
farmacocinética da, 1959*q*
- Minoxidil, 777
como anti-hipertensivo, 774*t*, 788-781
contra alopecia androgênica, 1829
efeitos adversos e colaterais, 788-781, 1829
estrutura da, 788, 1829

- farmacologia da, 788
 hipertricose causada por, 781
 locais de ação da, 788
 precauções com, 788-781
 tópica, 1829
 usos terapêuticos da, 781
- Miopatias, estatinas e, 1144-1145
- Miose, 495, 1776
- Mióticos, contra glaucoma, 1788
- Miproxifeno, 1756
- Mirtazapina
 destino, 409 q
 dose e dosagens da, 403 q
 efeitos adversos, 403 q
 farmacocinética da, 1959 q
 potências
 nos receptores de
 neurotransmissores, 410 q
 nos transportadores humanos
 de neurotransmissores
 monoaminas, 406 q
- Misoprostol
 contra hemorragia pós-parto, 1851
 efeitos adversos do, 1315
 farmacocinética do, 1315
 para amadurecimento do colo
 uterino, 1849-1850
 para interromper a gestação, 1837
 propriedades farmacológicas do,
 1314
 química do, 1314
 usos terapêuticos do, 1315
 contra úlceras, 1319 t
 no aborto terapêutico, 952
 para citoproteção gástrica, 952
- Mitomicina, 1668 q -1670 q
 contra o câncer, 1718-1719
- Mitotano, 1236, 1668 q -1670 q
 contra o câncer, 1719
- Mitoxantrona, 1668 q -1670 q , 1715
 farmacocinética da, 1959 q
 transportadores ABC e, 106 q
- Mivacúrio
 características do, 264 t
 dosagem do, 265 t
- Mizolastina, 922 q
- MK249, 925
- MM. *Ver* Mieloma múltiplo
- Modafinila, farmacocinética da,
 1960 q
- Modificadores de resposta biológica
 no tratamento da doença
 inflamatória intestinal, 1352 t
 no tratamento do câncer,
 1745-1750
- para doenças neoplásicas, 1668 q -
 1670 q
- Modificadores reológicos, 771-772
- Moduladores alostéricos, 220
- Moduladores alostéricos negativos,
 220
- Moduladores alostéricos positivos
 (MAP), 220
- Moduladores de receptor de
 estrogênio, 1177-1180
- Moduladores seletivos de receptores
 de estrogênios (SERMs),
 1299-1300, 1756-1759.
Ver também Tamoxifeno
- Moexipril, 733-734
 como anti-hipertensivo, 774 t ,
 784-785
 estrutura da, 732 f
- Molécula de adesão intercelular 1
 (ICAM-1), na inflamação,
 960
- Molindona, cloridrato
 dosagem da, 424 q
 efeitos adversos da, 424 q
 potência nos receptores de
 neurotransmissores, 427 q
- Moluscum contagiosum*, molusco
 contagioso
 imiquimode contra, 1823
- Mometasona fuorato
 creme, 1225 q
 pomada, 1225 q
- Monascus purpureus*, 893
- Monitorização dos fármacos
 terapêuticos, 37-38
- Monoaminoxidase (MAO), 913
 na transformação de catecolaminas,
 200
- Monobenzona, 1830
- Monofosfato de adenosina, AMP,
 acetilcolina e, 221
- Monóxido de carbono, antídotos, 86 t
- Monóxido de carbono no sistema
 nervoso central, 390
- Montelucaste, 942
 farmacocinética do, 1960 q
- 8-MOP (metoxaleno), 1813
- MOPEG. *Ver* 3-metil, 4-hidroxi
 fenilglicol
- Morfina
 absorção, destino, distribuição e
 excreção da, 501
 ações e seletividades da, 485 t
 ações terapêuticas e precauções,
 502-503
- biotransformação da, 128 q , 502
 dosagem de, 500 t
 e secreção de vasopressina, 704
- farmacocinética da, 1960 q
 fonte e composição, 499
 hipoglicemia e, 1248 t
 histamina e, 914
 infusão intraespinal da, 500 t
 polimorfismos e resposta a, 159 t
 química da, 499
 relações estrutura-atividade, 499
 uso milenar, 3
- Mortes, principais fármacos
 responsáveis, 80 t
- Mostardas nitrogenadas, 1668 q -
 1670 q , 1682-1684
- Motilidade gástrica, antagonistas
 muscarínicos e, 229
- Motilidade gastrointestinal, 1323-1324
 distúrbios da, 1324-1325
 estimulação da, 1325-1328
- Motilidas, 1327-1328
- Moxifloxacino
 farmacocinética do, 1961 q
 para uso oftálmico, 1781 q
- Mozavaptana, 714, 716 q
 efeitos adversos e colaterais, 714
 farmacocinética do, 714
- 6-MP. *Ver* Mercaptopurina
- MT. *Ver* Metiltransferases
- MTOR, inibidores, 772, 1743-1745,
 1744 f
- Mucolíticos, 1057
- Mucormicoses oculares, 1783
- Mucorreguladores, 1056-1057
- Mucosa nasal, biotransformação de
 fármacos na, 126
- Mucosa oral na administração
 sublingual, 21
- Multivitaminas na gestação, 1846
- Mupirocina, 1544
 atividade antibacteriana, 1817
 contra infecções de pele, 1817
 formulações, 1817
 mecanismo de ação, 1817
- Muscarina, 219, 222 f , 223-225
 propriedades farmacológicas da,
 223 t
- Músculo
 acetilcolinesterase e, 188
 adrenocorticoides e, 1221
 anfetaminas e, 297
 bloqueadores neuromusculares e,
 258-261
 epinefrina e, 284-285

etanol e, 636-637
 halotano e, 547
 isoflurano e, 548
 meperidina e, 506
 receptores α -adrenérgicos e, 203*q*
 receptores β -adrenérgicos e, 204*q*
 relaxamento com bloqueadores
 musculares, 265-266
 Músculo brônquico, eicosanoides e,
 950
 Músculo esquelético
 acetilcolinesterase e, 188
 adrenocorticosteroides e, 1221
 bloqueadores neuromusculares e,
 258-261
 epinefrina e, 286
 etanol e, 636-637
 Músculo liso
 anfetaminas e, 297
 antagonistas receptor H_1 e, 918
 eicosanoides e, 950
 epinefrina e, 284-285
 extravascular, efeitos da histamina,
 917-918
 fator ativador de plaquetas e, 954
 meperidina e, 506
 Músculo traqueal, eicosanoides
 e, 950
 Músculos gastrintestinais,
 eicosanoides e, 950
Mycobacterium avis, complexo
 disseminado, 1566
 princípio do tratamento, 1565-1566

N

N, *N*-Dietilarginina, 102*q*
 Nabumetona, 986
 absorção, 986
 comparado com ácido
 acetilsalicílico, 970*q*
 distribuição da, 986
 dosagem e administração da, 970*q*
 efeitos adversos e colaterais, 986
 eliminação da, 986
 estrutura da, 986
 farmacocinética da, 970*q*, 986,
 1961*q*
 farmacocinética plasmática, 962*f*
 farmacologia da, 962*f*
 química, 986
 seletividade por isoformas de COX,
 962*f*
 usos terapêuticos da, 970*q*, 986

N-acetil-*p*-benzoquinoneimina, na
 toxicidade por paracetamol,
 75-76
N-acetiltransferases, 125, 125*q*,
 136-138, 138*q*
 Nadolol, 311*f*, 320
 como anti-hipertensivo, 774*t*
 NADPH-quinona oxidoreductase,
 125*q*
 Nafarelina, 1119*q*, 1122
 contra endometriose, 1840
 estrutura da, 1765*t*
 Nafazolina cloridrato, para uso
 oftálmico, 1789
 Nafcilina, 1489
 propriedades da, 1479*t*
 química da, 1479*t*
 Naftidrofurila, 772
 Naftifina, 1588
 contra infecções fúngicas cutâneas,
 1818
 Nalbufina
 ações e seletividade, 485*t*
 efeitos adversos da, 511
 farmacologia da, 511
 tolerância e dependência da, 511
 usos terapêuticos da, 511
 Nalorfina, ações e seletividade, 485*t*
 Naloxona
 ações e seletividade, 485*t*
 contra o prurido, 1828*q*
 efeitos na função intestinal, 1330*t*
 Naloxona benzoilidrazona, ações e
 seletividade, 485*t*
 Naloxona cloridrato, como antídoto,
 86*t*
 Naloxonazina, ações e seletividade,
 485*t*
 Naltrexona
 ações e seletividade, 485*t*
 contra o alcoolismo, 642-643
 contra o prurido, 1828*q*
 farmacocinética do, 1961*q*
 Naltrindol, ações e seletividade,
 485*t*
 Nanismo, hormônio do crescimento
 contra, 1838
Nanophyetus salmincola, 1449
 Nanotecnologia, na oferta de
 fármacos, 23
 Naproxeno, 987, 988-989
 absorção, 988
 comparado com o ácido
 acetilsalicílico, 969*q*
 distribuição do, 988

dosagem e administração, 969*q*
 efeitos adversos e colaterais, 989
 eliminação do, 988
 estrutura do, 988*f*
 farmacocinética do, 969*q*, 988-989,
 1961*q*
 farmacocinética plasmática, 962*f*
 farmacologia do, 962*f*
 hipoglicemia e, 1248*t*
 seletividade por isoformas de COX,
 962*f*
 usos terapêuticos do, 969*q*
 Narcolepsia, aminas
 simpaticomiméticas para, 303
 NAT. *Ver* *N*-acetiltransferase
 Nateglinida, 110, 1258
 Náuseas e vômitos (ême), 1341
 induzida por varfarina, 864
 Naxifilina (BG9179), 793
N-desalquilação, 127, 128*q*
 Nebivolol, 312*f*, 330
 como anti-hipertensivo, 774*t*,
 780-781
 Nebulizadores, 1035
Necator americanus, 1445
 Necrólise epidermal tóxica (NET)
 ciclofosfamida contra, 1821
 IVIG contra, 1827
 Nedocromila sódica, para uso
 oftálmico, 1789
 Nefazodona
 destino da, 409*q*
 dose e formas de administração,
 403*q*
 e estatinas, interações com, 896
 efeitos adversos, 403*q*
 potências
 nos receptores de
 neurotransmissores, 410*q*
 nos transportadores humanos
 de neurotransmissores
 monoaminas, 406*q*
 Néfron
 anatomia do, 671, 672*f*
 função do, 673-674
 nomenclatura do, 671, 672*f*
 retroalimentação tubuloglomerular,
 673
 subdivisões do, 671, 672*f*, 673
Neisseria gonorrhoeae, resistência a
 fármacos, 1841
 Nelarabina, 1704
 Nelfinavir, 1626*q*, 1655
 estrutura do, 1648*f*
 Nelivaptana, 717

- Nematódeos (vermes redondos), 1444-1447
- Nemonaprida, polimorfismos e respostas a, 160*t*
- α -Neoendorfina, ações e seletividades da, 485*t*
- Neomicina, 1518
- efeitos adversos e colaterais da, 1817
- profilaxia de infecções superficiais, 1817
- Neoplasias, quimioterapia das, 1668*q*-1670*q*
- Neostigmina
- contra atonia da bexiga, 250
- e ACh, 241*f*
- e AChE, 241-242
- estrutura da, 243*f*
- receptores colinérgicos e, 207*q*
- Nepafenaco, para uso oftálmico, 1789
- Nervo facial, 171, 173*f*, 174
- Nervo glossofaríngeo, 171, 173*f*, 174
- Nervo óptico, 1774, 1776*f*, 1778
- fármacos sistêmicos que afetam o, 1792
- Nervo trigêmeo, 171, 173*f*
- Nervo vago, 171, 173*f*, 174-175
- Nervos craniais, 171, 173*f*
- Nervos erigentes, 175
- Nervos nitrérgicos, 172
- Nesiritida, 696
- Netilmicina, 1517
- Neuroblastoma, fármacos contra, 1668*q*-1670*q*
- Neurolépticos, efeitos adversos neurológicos, 437*q*
- Neuropatia óptica isquêmica não arterítica (NOINA), 1792
- Neuropatia óptica isquêmica não arterítica, inibidores de fosfodiesterase e, 1792
- Neuropatia óptica tóxica, fármacos causadores, 1792
- Neuropeptídeo Y (NPY), 182
- armazenamento, 197*f*
- e a secreção de vasopressina, 704
- na cotransmissão autonômica, 213-214
- síntese, 197*f*
- Neuropeptídeos como pruritógenos, 1815
- Neurotoxicidade
- dos fármacos alquilantes, 1682
- dos organofosforados, 249-250
- Neurotransmissão, 181-210
- adrenérgica, 194-210
- aspectos históricos da, 181
- colinérgica, 185-189
- condução axonal na, 182-183
- condução na, 182
- evidências para, 181-182
- excitatória, 183*f*
- ganglionar, 269-270
- inibidores da, 183*f*
- passos envolvidos na, 182-185
- purinas na, 214
- transmissão juncional na, 183-185
- transmissão vs condução, 182
- Neurotransmissores
- armazenamento e liberação, 183-184
- centrais, 376-390
- destruição dos, 185
- interferência com, 212
- dissipação dos, 185
- inibitórios, 183*f*
- interferência com, farmacológica, 210
- liberação, 184
- na transmissão de fibras sensoriais, 172
- no sistema autônomo periférico, 172
- promoção da liberação de, farmacológica, 210-211
- receptores e, 184
- transportadores e, 115-116
- Neutropenia, inibidores da enzima conversora de angiotensina e, 736
- Nevirapina, 1626*q*
- atividade antiviral da, 1641
- efeitos adversos da, 1642
- farmacocinética da, 1641*t*, 1642
- interações com fármacos, 1642
- mecanismo de ação da, 1641-1642
- precauções com, 1642
- química da, 1641
- usos terapêuticos da, 1642
- Niacina (ácido nicotínico), 899-901
- e estatinas, 896
- interações, 896
- tratamento associado a, 898
- farmacocinética do, 1962*q*
- tolerabilidade, AINEs e, 972
- Niacinamida hidriodeto/iodeto de potássio, 1153*q*
- Nialamida, 200, 207*q*
- Nicardipina, 761
- como anti-hipertensivo, 774*t*
- estrutura da, 762*q*
- farmacologia cardiovascular, 762*q*
- farmacologia da, 764
- Niclosamida, 1458
- Nicotina, 270-272
- dependência, 657-658
- e secreção de vasopressina, 704
- hipoglicemia e, 1248*t*
- receptores colinérgicos e, 206*q*
- Nicotinamida, estrutura da, 899
- Nicotinamida-*N*-metiltransferase (NNMT), 139
- Nicotinato fosforibosiltransferase, 115
- Nifedipino, 761
- como anti-hipertensivo, 774*t*, 784
- efeitos adversos e colaterais, 765-766
- estrutura da, 762*q*
- farmacocinética da, 1962*q*
- farmacologia cardiovascular da, 762*q*
- farmacologia da, 764
- para prevenção parto prematuro, 1848
- toxicidade dependente da dose da, 75
- usos terapêuticos da, 767
- antiarrítmico, 830
- contra hipertensão na gestação, 1847
- Nifurtimox
- absorção, destino e excreção do, 1432
- efeitos antiprotozoários do, 1431-1432
- toxicidade e efeitos adversos, 1432
- usos terapêuticos do, 1432
- Nilotinibe, 1732-1734
- mecanismo de resistência, 1733*f*
- Nilutamida, 1205, 1765, 1766
- estrutura da, 1761*f*
- Nimesulida, 965, 992
- Nimodipino, 761
- farmacologia da, 764
- usos terapêuticos da, 767
- Nisoldipino, 761
- como anti-hipertensivo, 774*t*
- farmacologia da, 764
- Nistatina, 1817
- contra candidíase vaginal, 1842*q*
- Nitazoxanida, 1432-1433
- Nitratos
- concentrações plasmáticas de, 757

- dosagem e administração, 754*t*
 efeitos nos músculos lisos, 756-757
 estruturas, 754*t*
 história dos, 753
 interações com inibidores de
 fosfodiesterase, 758-759
 mecanismo de ação, 753-754
 nomenclatura para, 754*t*
 orgânicos, 756-760, 808
 química dos, 753
 preparações, 757
 propriedades farmacológicas dos,
 753-757
 cardiovascular, 755
 e alívio da angina, 756-757
 e exigências de oxigênio
 miocárdico, 755-756
 e fluxo coronariano de sangue,
 755
 hemodinâmica, 755
 tolerância, 808
 transdermal, para prevenção do
 parto prematuro, 1848
 usos terapêuticos dos, 759-761
 contra angina instável, 760
 para insuficiência cardíaca, 794-
 795
 para isquemia do miocárdio, 753-
 761
 tolerância, 757-758, 795
 toxicidade do, 758-759
- Nitrazepam, 138*q*
 estrutura do, 459*q*
- Nitrofurantoina, 1474-1475
 farmacocinética do, 1962*q*
- Nitroglicerina
 absorção, destino e excreção da,
 757
 administração cutânea, 760
 administração sublingual, 759
 administração transmucosa ou
 bucal, 760
 dosagem e administração da, 754*t*
 efeitos adversos e colaterais da, 755
 efeitos cardiovasculares, com uso
 prolongado da, 752
 estrutura da, 754*t*
 farmacocinética da, 1962*q*
 história, 753
 intravenosa, usos terapêuticos para
 a insuficiência cardíaca, 796
 oral, 759-760
 para prevenção do parto prematuro,
 1848
 preparações, 754*t*
- química da, 753
 usos terapêuticos da,
 na angina instável, 760
 no infarto do miocárdio, 760-761
- Nitroprusseto sódico
 absorção, destino e excreção do,
 782
 como anti-hipertensivo, 774*t*, 781-
 783
 local de ação, 781-782
 mecanismo de ação do, 781-782
 propriedades farmacológicas do,
 753, 782
 toxicidade e precauções com, 782
 usos terapêuticos do
 para insuficiência cardíaca,
 795-796
 para hipertensão, 782-783
- Nitroprusseto, 793
- Nitrosoureas, 1668*q*-1670*q*, 1686
- Nitrovasodilatadores, 753
 como antianginosos, 752
 na insuficiência cardíaca
 congestiva, 793-795
- Nizatidina
 farmacocinética da, 1816*q*
 usos terapêuticos do, contra
 úlceras, 1319*t*
- N*-Metil-histamina, 913
- NNMT. *Ver* Nicotinamida
- N*-metiltransferase
- Nobel, Alfred, 753
- Nocardiose, sulfonamidas contra,
 1467
- Nodo atrioventricular
 acetilcolina e, 220-221
 no sistema nervoso autônomo,
 178*q*
- Nodo sinoatrial, acetilcolina e, 221
- Nodo sinoatrial, no sistema nervoso
 autônomo, 178*q*
- Nódulos tireóideos, 1145
- NOINA. *Ver* Neuropatia óptica
- isquêmica não arterítica
- Nome genérico, 1882
- Nomenclatura de regiões genômicas,
 148*f*
- Nomenclatura regional genômica,
 148*f*
- Nomifensina, potência nos
 transportadores humanos
 de neurotransmissores
 monoaminas, 406*q*
- Nor₁-citalopram, potências
 nos transportadores
- de neurotransmissores
 monoaminas, 406*q*
- Norbinaltorfimina, ações e
 seletividade, 485*t*
- Norclomipramina, potências nos
 transportadores humanos
 de neurotransmissores
 monoaminas, 406*q*
- Nordazepam, estrutura do, 459*q*
- Norepinefrina (NE), 287-288
 efeitos adversos da, 321*t*
 farmacologia da, 202*f*, 287, 321*t*
 fisiologia da, no sistema nervoso
 central e autônomo, 172,
 196-200
 no sistema nervoso central, 382-384
 toxicidade, efeitos adversos e
 precauções com, 287
 usos terapêuticos, 321*t*
- Norfluoxetina, potências nos
 transportadores humanos
 de neurotransmissores de
 monoaminas, 406*q*
- Norsertalina, potências nos
 transportadores humanos
 de neurotransmissores de
 monoaminas, 406*q*
- Nortriptilina
 destino da, 409*q*
 dose e administração da, 401*q*
 efeitos adversos de, 401*q*
 farmacocinética da, 1963*q*
 potências
 nos receptores de
 neurotransmissores, 410*q*
 nos transportadores humanos
 de neurotransmissores de
 monoaminas, 406*q*
- N*-oxidação, 127, 128*q*
- NPC349, 928*q*
- N*-propilajmalina, 159*t*
- NTCP. *Ver* Polipeptídeo
- cotransportador sódio-
 taurocolato (PCST)
- Núcleo Edinger-Westphal, 174
- Núcleo olfatório, receptores
 β-adrenérgicos no, 204*q*
- Núcleo trato solitário, 171
- ## O
- OATP1B1 e estatinas, 895-896
- Obesidade
 definição de, 891

- e o risco de doença cardíaca coronariana, 887*q*
e síndrome do ovário policístico, 1841
e síndrome metabólica, 891
fixação de gordura e, 24
Objetivos secundários, 9
Obstetrícia, tratamento medicamentoso na, 1845-1851
princípios de, 1845-1847
Ocitocina
biossíntese, 1124-1125
contra hemorragia pós-parto, 1850-1851
efeitos antiuréticos da, 1850
efeitos vasodilatadores, 1850
efeitos, 1125
em obstetrícia, 1850
funções fisiológicas, 1124-1125
opioides e, 495
para auxiliar no parto disfuncional, 1850
para indução do parto, 1850
química, 708-709
secreção, 1125
usos clínicos, 1125-1126
Octinoxato, 1827
Octissalato, 1827
Octocrileno, 1827
Octreotida, 1338-1339, 1346
Octreotida acetato, como antídoto, 86*t*
Ocupação fracional de receptores, 45
O-desalquilação, 127, 128*q*
Ofatumumabe
dosagem e administração de, 1748
mecanismo de ação do, 1747-1748
toxicidade do, 1748
usos terapêuticos do, 1748
Oferta de oxigênio ao miocárdio, modificação farmacológica, 752, 752*f*, 755-756
Oftalmia neonatal, profilaxia, 1781*q*
8-OH-DPAT, 349
Olanzapina
contra o prurido, 1828*q*
dosagem, 425*q*
efeitos adversos, 425*q*
farmacocinética da, 1963*q*
potência nos receptores de neurotransmissores, 427*q*
Óleo de ricino, 1334
Olho seco, 1773
Olhos
anatomia, fisiologia e bioquímica, 1773-1778, 1776*f*
antagonistas muscarínicos e, 228-229, 233
anticolinesterásicos e, 246, 250-251
aplicação tópica de fármacos ao, 23
carbacol e, 224
eicosanoides e, 950-951
ésteres da colina e, 223*t*
fármacos sistêmicos que afetam o, 1792-1793
inervação autonômica do, 1773, 1775*q*, 1776*f*
no sistema nervoso autônomo, 178*q*
pilocarpina e, 224
segmento anterior, 1774-1777, 1776*f*
segmento posterior, 1774, 1776*f*, 1777-1778
superfície, fármacos sistêmicos que afetam, 1793
Olhos, farmacologia dos
agonistas colinérgicos nos, 1785*q*
antagonistas muscarínicos nos, 1785*q*
antagonistas α -adrenérgicos nos, 1786*q*
antagonistas β -adrenérgicos nos, 1786*q*
anticolinesterásicos, 1785*q*
em cirurgias
antissépticos pré-cirúrgicos, 1790
auxiliares nas cirurgias da câmara anterior, 1790
cola oftálmica para, 1790
gases para o segmento anterior, 1790
hemostáticos para, 1790-1792
trombolíticos, 1790-1792
farmacocinética, formulações e, 1779
fármacos contra degeneração macular no, 1793-1794
fármacos osmóticos nos, 1798-1799
fármacos para neovascularização retiniana, 1793-1794
fármacos sistêmicos com efeitos colaterais nos olhos, 1792-1793
simpaticomiméticos nos, 1786*q*
toxicologia, 1780
Olmesartana, medoxomila, 745
estrutura da, 737*f*
Olmesartano
como anti-hipertensivo, 774*t*, 785-786
farmacocinética da, 1963*q*
Olopatadina cloridrato, 921*q*, 922
para uso oftálmico, 1789
Olsalazina, estrutura da, 977*f*
Omapatrilate, 932
Omeprazol
biotransformação e contra úlceras, 1319*t*
CYP2C19 e, 157
esomeprazol e, 1802
farmacologia do, 1311-1312
polimorfismos e respostas ao, 159*t*
usos terapêuticos do, para a doenças do refluxo gastroesofágico, 1318*t*
para citoproteção gástrica, 952
ON. *Ver* Óxido nítrico
Oncocercíase, 1447, 1455-1456
Oncogene *c-jun*, 730
Ondansetrona, 1341-1343
farmacocinética da, 1964*q*
usos terapêuticos da, contra náuseas e êmese na quimioterapia do câncer, 1344*t*
Onicomíose, 1818
tratamento da, 1816*q*
OPC-21268, 715*q*
OPC-31260, 716*q*
OPC-41061, 716*q*
OPC-51803, 709*q*, 717
Opioides
abuso e dependência, 523, 658-661
ações e seletividade dos, 485*t*
administração retal de, 518
administração transnasal dos, 518
alteração do humor e qualidades de recompensa dos, 493-494
analgesia devido aos, 491
mecanismos e locais, 492-493
bexiga e, 498
constipação com, 1335
contra diarreia, 1337
contra dispneia, 522-523
dosagem dos, 519
e a secreção de vasopressina, 704
efeitos neuroendócrinos com, 495-496
endógenos, 484, 485*t*-486*t*
esôfago e, 497
estômago e, 497

- hormônio antidiurético e, 495
- hormônio do crescimento e, 495
- hormônios sexuais e, 495
- inalação de, 518
- intestinos e, 497
- lesão nervos e, 491
- lesões teciduais e, 491
- miose e, 495
- náuseas de êmese dos, 496
- normas para dor crônica, 520*t*
- ocitocina e, 495
- pele e, 498
- perfil de efeitos, 491-498
- prolactina e, 495
- respiração e, 493-494
- rotação do, 521
- sedação com, 494-495
- sistema cardiovascular e, 496-497
- sistema imune e, 498
- tipos de, 499
- tolerância, 521
- tosse com, 496
- toxicidade, 523-524
- tratamento combinado, 521-522
- trato biliar e, 498
- trato gastrointestinal e, 497
- uso terapêutico não analgésico dos, 522-523
- usos terapêuticos dos, 518-522
- útero e, 498
- variáveis que modificam as respostas terapêuticas dos, 519-520
- vias de administração, infusão intraespinal, 500*t*
- Opisthorchis*, infecções por, 1449
- Oprelvecina, 1075
- Órbita (ocular), 1773
 - anatomia da, 1774*f*
- Organização esquelética, 1285
- Organofosforados
 - antídoto dos pesticidas, 86*t*
 - compostos, 242-245, 244*t*-245*t*
 - história dos, 239
 - inibidores de, 242
 - toxicidade dos, 247-250
- Orlistate, 881
- Oseltamivir, 1596*q*, 1607-1608
 - transportadores e barreira hematoencefálica, 91
- Osmolalidade plasmática e hipovolemia/hipotensão, 704, 704*f*
- e níveis plasmáticos de vasopressina, 703, 703*f*
- Ossos
 - distribuição nos, 24-25
 - distúrbios dos, 1286-1290
 - eicosanoides, 951
 - fisiologia, 1285-1286
 - hormônio paratireóideo e, 1279
 - infecções dos, quinolonas contra, 1473
 - massa, 1285
 - organização esquelética, 1285
 - remodelagem, 1285-1286
- Osteodistrofia renal, 1289, 1290, 1293
- Osteomalacia, 1289, 1293
- Osteonecrose, relacionada com o tratamento com corticosteroides, 1227
- Osteoporose, 1290
 - adrenocorticosteroides e, 1227
 - bifosfonatos para, 1296
 - cálcio para, 1300
 - estrogênios e, 1175-1176
 - heparina e, 859
 - prevenção e tratamento da, 1298-1301
 - raloxifeno para, 1179
 - tratamento de combinação para, 1300-1301
 - vitamina D para, 1300
- Ouro, tratamento do, efeitos oculares do, 1793
- Ovulação, indução/estimulação, 1841-1845
- Oxacilina, 1488
 - propriedades da, 1479*t*
 - química da, 1479*t*
- Oxaliplatina, 1689-1690
 - farmacocinética da, 1964*q*
- Oxamniquina, 1458
- Oxandrolona para a síndrome de Turner, 1838
- Oxaprotina, potências nos transportadores humanos de neurotransmissores monoaminas, 406*q*
- Oxaprozina, 987, 989
 - comparada com o ácido acetilsalicílico, 969*q*
 - dosagem e administração da, 969*q*
 - estrutura da, 988*f*
 - farmacocinética da, 969*q*
 - usos terapêuticos da, 969*q*
- Oxazepam
 - administração e usos do, 466*q*
 - biotransformação do, 128*q*
 - estrutura do, 459*q*
- Oxazolidinonas, 1537-1538
- Oxcarbazepina, 595-596
 - farmacocinética da, 1964*q*
- Oxibenzona, 1827
- Oxibutinina
 - dosagem da, 232*t*
 - efeitos adversos da, 231
 - farmacocinética da, 1965*q*
 - para bexiga instável, 231
 - tópica, 231
 - transdérmica, 231
- Oxicamos, 989
- Oxicodona, farmacocinética da, 1965*q*
- Oxiconazol, 1588, 1817
- Óxido nítrico (NO), 753, 926, 927*f*
 - como neurotransmissor, 182
 - doadores de, para prevenção do parto prematuro, 1848
 - métodos de administração, 564
 - modulação da resposta vascular com, 214
 - na ação cardíaca da acetilcolina, 221
 - no sistema autônomo periférico, 172
 - no sistema nervoso central, 390
 - toxicidade do, 563-564
 - usos diagnósticos, 563
- Óxido nítrico sintetase, 64-65
 - inibidores de, 753, 927*f*
 - isoformas de, 753
- Óxido nítrico
 - efeitos adversos do, 551-552
 - cardiovasculares, 551
 - gastrointestinais, 552
 - hepáticos, 552
 - musculares, 552
 - neurológicos, 551-552
 - renais, 552
 - respiratórios, 551
 - farmacocinética do, 551
 - usos clínicos, 551
- Oxifenbutazona, 990
- Oxigenação normal, 555-556
- Oxigenases, 125*q*
- Oxigênio, 555-561
 - administração, 559-561
 - administração de fluxo elevado, 559-560
 - complicações do tratamento com, 560
 - conteúdo sanguíneo de, 557*t*

hiperbárico como antídoto, 86t
 inalação, 559
 oxigenação normal, 555-556
 privação de, 556-559
 toxicidade, 561
 usos terapêuticos, 560-561
 Oxilorfano, e a secreção de
 vasopressina, 704
 Oximetazolina, receptores
 adrenérgicos e, 206q

P

PA-816, 1561
 PABA. *Ver* ácido *p*-aminobenzoico
 Pacientes individuais, alterações das
 variáveis, 1806-1808
 Pacientes neutropênicos, profilaxia
 SMX-TMP, 1470
 Paclitaxel, 1668q-1670q
 farmacocinética do, 1965q
 revestindo molas (*stents*)
 endovasculares, 772
 Padimato O, 1827
 Paliperidona
 biotransformação da, 433q
 dosagem da, 425q
 efeitos adversos da, 425q
 farmacocinética da, 1966q
 Pálpebras, 1773
 anatomia das, 1774f
 fármacos sistêmicos que afetam,
 1793
p-Aminofenol, derivados do,
 982-984
 classificação dos, 966q
 Pamoato de pirantel, 1458-1459
Panaeolus, 225
 Pâncreas
 etanol e, 637-638
 no sistema nervoso autônomo,
 179q
 receptores α -adrenérgicos no, 203q
 transportadores ABC no, 106q
 Pancreatite, 1339
 crônica, 1346
 Pancurônio
 características do, 264t
 dosagem do, 265t
 Paniculite histiocítica citofágica,
 ciclofosfamida contra, 1821
 Panitumomabe, 1734, 1745
 efeitos adversos e colaterais, 1737
 química do, 1737

Pantoprazol
 farmacocinética do, 1966q
 farmacologia do, 1311-1312
 usos terapêuticos do, para a doença
 do refluxo gastroesofágico,
 1318t
 Papaverina, 761
 Papilomavírus humano (PVH)
 verrugas causadas por, 1818
 Papulose linfomatoide, metotrexato
 contra, 1820
 Para-aldeído, 475-476
 Paracelso, 73
 Paracetamol, 982-984
 biotransformação do, 128q
 comparado com ácido
 acetilsalicílico, 966q
 distribuição, 983
 dosagem e administração do, 966q
 efeitos adversos do, 983
 estrutura do, 982
 farmacocinética, 962f, 966q, 1966q
 hepatotoxicidade, 983
 história, 959
 intoxicação/envenenamento, 983-
 984
 manifestação de dosagem
 excessiva, sintomas, 75-76,
 75t
 mecanismo de ação do, 982-983
 seletividade por isoformas de COX,
 962f
 usos terapêuticos, 966q, 983
 vias de toxicidade, 76f
Paragonimus westermani, 1449
 Paralisia com suxametônio, 261
 Paralisia periódica familiar
 acetazolamida para, 681
 Paralisia respiratória, bloqueadores
 neuromusculares e, 268
 Parasitos
 conjuntivite causada por, 1782
 teste de suscetibilidade para,
 1370-1371
 Paration, 239, 243
 Parecoxibe, 964-965, 970q, 991-992
 efeitos adversos e colaterais,
 991-992
 farmacocinética do, 991
 usos terapêuticos do, 991
 Pargilina, 200
 receptores adrenérgicos e, 207q
 Paricalcitol, 1292, 1292f
 Parkinsonismo, fármacos causadores
 de, neurolépticos, 437q

Paromomicina, 1433-1434
 Paroxetina
 arritmias causadas por, 832
 destino da, 409q
 farmacocinética da, 1967q
 polimorfismos e respostas a, 160t
 potências
 em receptores de
 neurotransmissores, 410q
 em transportadores humanos
 de neurotransmissores de
 monoaminas, 406q
 transportadores SLC e, 102q
 Parto. *Ver também* Parto prematuro
 disfuncional,
 aumento do, 1850
 ocitocina para, 1850
 eicosanoides e, 948
 fator ativador de plaquetas e, 954
 indução do, 1849-1850
 Parto prematuro
 complicações do, 1847
 definição do, 1847
 estabelecido, medicação tocolítica
 contra, 1848
 etiologia do, 1847-1848
 fatores de risco do, 1848
 objetivo do problema, 1847-1848
 prevenção do, 1848
Pasteurella, penicilinas contra,
 1485
 Patentes, 12
 Pazopanibe, 1739
 Pegaptanibe
 dosagem e administração do,
 1794
 mecanismo de ação do, 1794
 para a revascularização retinal e
 degeneração macular, 1794
 pegfilgrastim, 1075
 Peginterferons, 1596q
 Pele
 doenças, tratamento não
 farmacológico, 1803
 estrutura e função da, 1803-1804,
 1804f, 1805f
 infecção bacteriana, 1817
 infecções virais da, 1818
 infestações, fármacos usados para
 tratar, 1818-1819
 lesão pré-maligna da, fármacos
 contra, 1668q-1670q
 lítio e, efeitos na, 449
 na administração transdérmica, 21
 na aplicação tópica de fármacos, 23

- necrose, induzida por
anticoagulantes orais, 864
opioides e, 498
- Penbutolol, como anti-hipertensivo, 774*t*
- Penciclovir, 1596*q*, 1601-1602
contra infecção viral cutânea, 1818
- Pênfigo foliáceo, micofenolato
mofetila contra, 1823
- Pênfigo paraneoplásico,
ciclofosfamida contra, 1821
- Pênfigo vulgar
azatioprina contra, 1820-1821
ciclofosfamida para, 1821
ciclosporina para, 1821
dapsona para, 1823
glicocorticoides para, 1809
metilprednisolona sódio succinato, 1809
metotrexato para, 1820
micofenolato mofetila, 1823
- Penfigoide cicatricial
ciclofosfamida contra, 1821
dapsona contra, 1823
micofenolato mofetila contra, 1823
- Penicilamina, 1875
como antídoto, 86*t*
- Penicilina benzatina, contra sífilis, 1842*q*
- Penicilina G
administração da, 1484-1485
atividade antimicrobiana da, 1483, 1484
distribuição da, 1485
excreção da, 1485
farmacocinética da, 1484-1485
propriedades da, 1479*t*
química da, 1479*t*
usos terapêuticos, 1485-1488
- Penicilina V
administração oral, 1484-1485
atividade antimicrobiana, 1483, 1484
propriedades da, 1479*t*
química da, 1479*t*
- Penicilinas
alergias, 1492
classificação das, 1483-1484
história das, 1477-1478
mecanismos de ação das, 1478-1481
para infecções cutâneas profundas, 1817
química das, 1478, 1479*t*
- reações de hipersensibilidade, 1491-1492
- reações indesejadas, 1491-1493
- resistência bacteriana a, 1481-1483
- semissintéticas, 1478
- unidades de, 1478
- usos profiláticos, 1485
- Penicilinas antipseudomonas, 1490-1491
- Penicilinas penicilinase-resistentes, 1483, 1488-1493
- Penicillium citrinum*, 893
- Pentamidina, 1434-1435
arritmias causadas por, 832
hipoglicemia e, 1248*t*
- Pentazocina, 510-511
ações e seletividade da, 485*t*
- Pentobarbital, 470*q*
- Pentostatina, 1668*q*-1670*q*, 1704-1705
- Pentoxifilina, 771-772
- Peptídeos ativados da adenililciclase
hipofisária, 175
- Peptídeo calcitonina relacionado com
gene, 172
calcitriol, 1277-1292
- Peptídeo intestinal vasoativo (PIV), 172, 175, 182
contra asma, 1046
e a secreção de vasopressina, 704
- Peptídeo natriurético atrial (PNA), 695*f*
e secreção de vasopressina, 704
locais de ação, 695-696
mecanismo de ação, 695-696, 695*f*
- Peptídeo natriurético atrial, contra
asma, 1046
- Peptídeo natriurético cerebral (BNP), 695-696
- Peptídeo natriurético do tipo C (PNC), 695-696
- Peptídeo transportador de ânions orgânicos (PTAO),
distribuição de fármacos no
sistema nervoso central e, 25
- Peptídeo Y, 213
- Peptídeos de angiotensina, 725
- Peptídeos natriuréticos, 695-696
efeitos adversos e colaterais dos, 696
eliminação dos, 696
usos terapêuticos, 696
- Peptídeos, liberação de histamina
por, 914
- Pequenas moléculas
atividade antitumoral, mecanismo
de ação, 1731
como inibidoras de angiogênese, 1739
- Perexilina, polimorfismo e respostas
ao, 159*t*
- Perfenazina
dosagem, 424*q*
efeitos adversos, 424*q*
potências nos receptores de
neurotransmissores, 427*q*
- Perfluorocarbono, como substituto
do humor vítreo, 1790
- Perfluoropropano, gás substituto do
humor vítreo em cirurgias, 1790
- Pergolida
dosagem da, 614*q*
usos terapêuticos da, contra o
Parkinsonismo, 614*q*
- Perindropil
como anti-hipertensivo, 774*t*,
784-785
estrutura da, 732*f*
farmacologia clínica, 734
- Período refratário efetivo (PRE), 819
- Peritonite, gentamicina contra, 1515
- Permeabilidade capilar
antagonistas de receptor H₁ e, 918
histamina e, 917
- Permeabilidade das membranas
celulares, 17
- Permetrina
estrutura da, 1818
mecanismo de ação do, 1818
- Peróxido de benzoíla, contra acne, 1817
interação com tretinoína, 1810
- Pesquisa pré-clínica, 6-7
- Pesticidas, 247-248
- PGI₂. *Ver* Prostaciclina
- pH
distribuição e, 18-19, 23-24
do plasma fetal, 25
farmacocinética e, 18-19
- p*-hidroxianisol. *Ver* Mequinol
- Picaduras de insetos, antagonistas de
receptores H₁, 922
- Pico de concentração
como variável farmacodinâmica, 1805-1806
tempo para o pico,

- como variável farmacodinâmica, 1804-1805
- Pilocarpina
estrutura da, 222f
glândulas sudoríparas e, 223
para uso oftálmico, 1788
propriedades farmacológicas da, 223, 223t
uso oftalmológico, 224
uso terapêutico da, 224
usos clínicos da, 223
- Pimecrolimo, 1822
mecanismo de ação do, 1820q, 1822
- Pimozida, potência nos receptores de neurotransmissores, 427q
- Pindolol
absorção, destino e excreção do, 326
como anti-hipertensivo, 774t
estrutura do, 311f
- PIO. *Ver* Pressão intraocular
- Pioderma gangrenoso, 1816
azatioprina contra, 1820-1821
ciclofosfamida contra, 1821
ciclosporina, 1821
dapsona, 1823
metilprednisona sódiosuccinato, 1809
micofenolato mofetila contra, 1823
tacrolimo, 1822
- Pioderma, 1816
- Pioglitazona
efeitos na ovulação e fertilidade, 1845
farmacocinética da, 1967q
- Piolhos, 1818-1819
- Pipamperona, potência nos receptores de neurotransmissores, 427q
- Pipecurônio, características do, 264t
- Piperacilina
atividade do, 1484
propriedades do, 1479t
química do, 1479t
- Piperaquina, 1398
- Piperazina, 1458
primeira geração, 924
segunda geração, 924
- Piperidinas, 504f
primeira geração, 924
segunda geração, 924
- Pirazinamida, 1554-1555
farmacocinética da, 1967q
- Pirazolona, derivados, 990
- Pirbuterol, 291-293, 292f
- Pirenzepina, 1316-1317
contra úlceras, 232, 233
estrutura da, 227f
para inibir a secreção gástrica, 229
seletividade da, 232
- Piretanida
estrutura da, 683q
farmacologia da, 683q
- Piretrinas + piperonilbutóxido, 1818
- Piridostigmina
atropina e, 234
estrutura da, 243f
receptores colinérgicos e, 207q
- Piridoxina, 1086
hipoglicemia e, 1248t
- Pirilamina, 924
estrutura da, 919f
maleato de, 918, 921q
- Pirimidina, análogos da, 1668q-1670q, 1694-1698
- Pironaridina, 1398
- Piroxicam, 989-990
comparado com o ácido acetilsalicílico, 969q
dosagem e administração do, 969q
farmacocinética do, 969q
farmacocinética plasmática, 962f
farmacologia do, 962f
mecanismo de ação do, 989
seletividade a isoformas de COX, 962f
usos terapêuticos do, 969q
- Pitavastatina
dosagem da, necessária para obter redução do LDL-C, 895q
estrutura da, 893f
química da, 894
usos terapêuticos da, 897
- Pitíriase liquenóide e varioliformes, metotrexato e, 1820
- Pitiríases *rubra pilaris*
metotrexato contra, 1820
retinoides para, 1811
- Pityrosporum ovale*, 1830
- PIV. *Ver* Peptídeo intestinal vasoativo
- Pivoxicam, 990
- PKA, 56
- PKG, 56
- Placa motora terminal, 176
- Placebo, determinação de eficácia e escolha, 9
- Planejamento de estudo, farmacogenética, 151-165
- Planejamento de fármacos, relações estrutura-atividade, 43-44
- Plaquetas
adesão, 849, 850f
aglutinação, 849, 850f
ativação, 849
eicosanóides e, 946, 949
fator de ativação plaquetário e, 954
receptores α -adrenérgicos em, 203q
serotonina e, 340
- Plasmina, 852
- Plasminogênio, 852
- Plasticidade do sistema nervoso, 366
- Plexo autônomo básico, 176
- Plexo de Auerbach. *Ver* Plexo mioentérico
- Plexo de Meissner. *Ver* plexo submucosal
- Plexo mientérico, 174, 175
- Plexo submucoso, 174, 175
- PNC. *Ver* Peptídeo natriurético tipo C
- Pneumocystis jiroveci*, 1469-1470
- Pneumonia pneumocócica, penicilinas contra, 1485
- PNMT. *Ver* Feniletanolamina-N-metiltransferase
- Podofilina/podofilox
contra infecções virais cutâneas, 1818
contra verrugas anogenitais, 1830
dosagem e administração, 1830
efeitos adversos e colaterais, 1830
mecanismo de ação do, 1830
- Poliarterite nodosa, ciclofosfamida contra, 1821
- Polícia pública, 10-15
- Policitemia vera, fármacos contra, 1668q-1670q
- Policondrite reincidente, fapsona contra, 1823
- Políenos, para uso oftálmico, 1784q
- Polímeros biocompatíveis, 23
- Polimixina B
histamina e, 914
profilaxia, para infecções superficiais, 1817
- Polimixinas, 1538-1539
- Polimorfismo, 147, 147f, 148
alvos, 162-163
causativo, 153
cosmopolitano, 150
diversidade étnica e, 150
doenças e, 151
estudos funcionais de, 153-156
intergênica, 155t

- intron/éxon, 155*t*
- intrônico, 155*t*
- limite intron/éxon, 155*t*
- não sinônimos, 155*t*
- nonsense*, 155*t*
- população específico, 150
- região reguladora, 155*t*
- seleção, 151
- sinônimos, 148, 155*t*
- Polimorfismo de nucleotídeo
 - simples, 145, 147*f*, 148
- Polimorfismo de receptor de
 - estrogênio, 160*t*
- Polimorfismo de região regulatória, 155*t*
- Polimorfismo intergênico, 155*t*
- Polimorfismo intrônico, 155*t*
- Polimorfismos cosmopolitanos, 150
- Polimorfismos de alvo, 162-163
- Polimorfismos de nucleotídeos não codificadores simples, 148, 155
- Polimorfismos específicos da
 - população, 150
- Polimorfismos raça-específicos, 150-151
- Polimorfismos sinônimos, 148, 155*t*
- Polioximetileno biguanida, para uso oftálmico, 1784
- Polipeptídeo cotransportador
 - sódio-taurocolato (PCST), 93
- Polipeptídeos do pâncreas, 213
- Politiazida
 - estrutura da, 688*q*
 - farmacologia da, 688*q*
- Pomada(s), 1807*q*
- Pomerelo, suco de, 139
- Ponta, 1773
- Pontes de safena, 753
- 'Pontes protoplasmáticas', 176
- Pontos finais, derivados *vs* verdadeiros, 9
- População japonesa, 157
- Populações asiáticas, mefenitoina
 - hidroxilase e, 157
- Populações chinesas, 157
- Porfiria cutânea tarda, antimaláricos
 - contra, 1819
- Porinas, 1376
- Pós-despolarização precoce (PDP), 820, 822*f*, 825
- Posaconazol, 1581-1582
 - farmacocinética do, 1968*q*
- Pós-carga, 756
- Pós-despolarização, 820
- Pós-despolarização retardada (PDR), 820, 822*f*, 825
- Potássio, canais de. *Ver* Canais de potássio
- Potássio, canreonato de
 - farmacologia do, 693*q*
 - estrutura do, 693*q*
- Potássio, iodeto de, 1153*q*
- Potência de fármacos, 44-45
- Potenciação, 77
- Potenciais de ação, cardíacos, 815, 816-817
 - heterogeneidade, 817-818, 818*f*
 - prolongamento, 830
 - uso antiarrítmico do, 826*f*
- Potencial de equilíbrio (E_A) e eletrofisiologia cardíaca, 815-816
- Potencial pós-sináptico inibitório (PPSI), 184
- Potencial pós-sináptico excitatório (PPSE), 184
- PPAR. *Ver* Receptor ativador do proliferador de peroxisoma
- PPSE. *Ver* Potencial pós-sináptico excitatório
- PPSI. *Ver* Potencial pós-sináptico inibitório
- Pralidoxima, 250
- Pralidoxona, cloridrato de, como antídoto, 86*t*
- Pramipexol
 - dosagem do, 614*q*
 - farmacocinética do, 1968*q*
 - usos terapêuticos do, contra o Parkinsonismo, 614*q*
- Pramoxine, cloridrato de, contra o prurido, 1828*q*
- Pranlintida, 1265-1266
 - farmacocinética da, 1968*q*
- Pranlucaste, 942
- Prasugel, 870, 872
 - efeito antiplaquetário, local de ação, 868*f*
 - estrutura do, 869*f*
- Pravastatina, 893, 894
 - absorção, destino e excreção da, 896
 - dosagem da, necessária para obter redução do ldl-c, 895*q*
 - estrutura da, 893*f*
 - farmacocinética da, 1969*q*
 - polimorfismos e respostas a, 160*t*, 161*t*
- química, 894
- transportadores SLC e, 102*q*
- usos terapêuticos da, 897
 - em crianças, 898
- Prazepam
 - administração e usos, 466*q*
 - estrutura do, 459*q*
- Praziquantel, 1456-1458
 - farmacocinética do, 1969*q*
- Prazocina, 305-307, 306*f*
 - como anti-hipertensivo, 774*t*, 779-780
 - propriedades farmacológicas da, 305-307
 - receptores adrenérgicos e, 206*q*
- Pré-caliceína, 929
- Pré-carga, 756
 - modificação farmacológica, 756
- Preços dos medicamentos, 11
- Prednisolona
 - farmacocinética da, 1969*q*
 - potências relativas e doses equivalentes da, 1216*q*
- Prednisona, 1668*q*-1670*q*
 - arritmias causadas por, 832
 - farmacocinética da, 1970*q*
 - na quimioterapia contra o câncer, 1755
 - oral, dosagem e administração da, 1809
 - potências relativas e doses equivalentes, 1216*q*
 - usos terapêuticos da, dermatológicos, 1809
- Pré-eclâmpsia, 1847
- Pregabalina, 599
 - farmacocinética da, 1970*q*
- Pregnano X-receptor (PXR), 97, 140, 140*q*, 141, 141*f*
- Pré-hipertensão, critério diagnóstico para, em adultos, 773*t*
- Prenalterol, 279*t*
- Preparações de liberação controlada, 21
- Preparações de liberação estendida, 21
- Prescrição como comodidade, 1882-1883
- Prescrição e sua redação
 - abreviaturas na, 1880-1881
 - aderência à, 1881-1882
 - assinatura na, 1879
 - autoridade para, 1880
 - confusões na, 1880-1881
 - dados na, 1881-1882

- erros na, 1883
 escolha do produto e das quantidades na, 1882
 história da, 1879
 informações para o paciente na, 1881
 mecânica da, 1879-1883
 prática corrente, 1879-1880
 repetições da, 1881-1882
 subscrição da, 1879
- Preservativos, taxa de falha de um ano, 1834*q*
- Pressão arterial
 angiotensina II e, 727*f*, 730
 cininas e, 931
 epinefrina e, 282-283
 normal, em adultos, 773*t*
 redução farmacológica da, efeitos na SAR, 746*t*, 747
 regulação da função dos rins, líquidos e eletrólitos, 698*f*
- Pressão intraocular
 anestésicos e, 1794
 no glaucoma, 1775, 1785
 regulação da, 1775
- Prilocaina, 573-574
- Primaquina, 1409-1410
 fosfato de, 1392*q*
- Probenecida
 absorção da, 999
 distribuição da, 999
 e penicilinas, tratamento de combinação com, 999
 efeitos adversos e colaterais da, 999
 eliminação da, 999
 estrutura da, 999
 farmacocinética da, 999
 mecanismo de ação, 999
 usos terapêuticos da, 999
- Probióticos, 1337, 1360
- Procaína, 574
- Procainamida
 ações eletrofisiológicas da, 829*t*
 arritmias causadas por, 821*q*
 biotransformação da, 128*q*
 contraindicações da, 833*q*
 dosagem da, 836*q*
 efeitos adversos da, 183*q*, 842-843
 estrutura da, 842
 farmacocinética da, 836*q*, 843, 1970*q*
 polimorfismos e respostas à, 159*t*
 propriedades farmacológicas da, 842
- uso como antiarrítmico, 824*q*, 836*q*, 842-843
- Procabazina, 1668*q*-1670*q*
- Procatol, 292*f*, 293
- Proclorperazina, como fármaco
 antináuseas, na quimioterapia contra o câncer, 1344*t*
- Procurando medicação, 1882-1883
- Produto duplo, 766-767
- Produto triplo, 756
- Progesterona, para prevenção do parto prematuro, 1848
- Progesterona, transportadores ABC e, 105*q*
- Progestinas, 1668*q*-1670*q*
 absorção, destino e excreção das, 1183
 ações fisiológicas e farmacológicas, 1182
 biossíntese das, 1181
 contra endometriose, 1840
 contra os sintomas da menopausa, 1838
 nomes comerciais, 1839*q*
 vias de administração, 1839-1840
 efeitos metabólicos, 1182
 em contraceptivos orais, 1833, 1835*q*-1836*q*
 glândulas mamárias e, 1182
 história das, 1163
 mecanismo de ação das, 1182-1183
 na quimioterapia contra o câncer, 1755-1756
 orais, formulações, 1839*q*
 nomes comerciais, 1839*q*
 para indução da maturação sexual, 1838
 química das, 1181
 secreção das, 1181
 sistema nervoso central e, 1182
- Progestinas, contraceptivos só com, 1186
 mecanismo de ação da, 1186-1187
- Programa Nacional de Educação em Colesterol (PNEC)
 normas para avaliação do risco, 885-887
 normas para o tratamento das dislipidemias, 887-889, 890, 892
- Proguanil, 1400-1402
 polimorfismos e respostas a, 159*t*
- Projeto do mapa HAP internacional, 153*t*
- Prolactina, 1106-1117, 1106*q*
 bases moleculares da, 1109-1110
 efeitos fisiológicos da, 1110-1111
 excesso de, 1111
 fisiologia da, 1106-1111
 fisiopatologia da, 1111-1112
 opioides e, 495
 produção diminuída de, 1111-1112
- Prolilcarboxipeptidase, 929
- Prolongamento de intervalos. *Ver* QRS, QTC e QT
- Prometazina, 921*q*, 924
 e secreção de vasopressina, 704
 efeitos anestésicos locais da, 920
 estrutura da, 919*f*
 farmacocinética da, 1816*q*, 1971*q*
 usos terapêuticos da, 923
 contra o enjoo do movimento, 920
- Promoção de medicamentos, 12-13
- Promotores colinérgicos, 210-211
- Pronetolol, 778
- Propafenona
 ações eletrofisiológicas da, 829*t*
 arritmias causadas por, 821*q*
 contraindicações da, 833*q*
 dosagem da, 836*q*
 efeitos adversos da, 843
 estrutura da, 843
 farmacocinética da, 836*q*, 843
 interações de fármacos com, 839, 844
 polimorfismos e respostas à, 159*t*
 uso como antiarrítmico, 824*q*, 828, 843
- Propaganda de fármacos, 1883
- Propaganda de medicamentos, 12-13, 1883
- Propamida, isetionato, para uso oftálmico, 1783
- Propídio, 241
- Propilenoglicol, efeito certolítico do, 1829
- Propiliodona, 1153*q*
- Propionibacterium acnes*, 1816-1817
- Propionil levocarnitina, 772
- Propofol
 em anestesia, 540-542
 farmacocinética do, 1971*q*
 formulações de, 538*t*
 propriedades farmacológicas do, 538*t*, 544*t*
- Propoxifeno
 absorção, destino e excreção do, 509

- ações farmacológicas do, 509
- estrutura do, 504*f*
- tolerância e dependência, 509-510
- toxicidade do, 509
- usos terapêuticos do, 510
- Propranolol, 128*q*
 - absorção, destino e excreção do, 320
 - ações eletrofisiológicas do, 829*t*
 - como anti-hipertensivo, 774*t*, 778-779
 - dosagem do, 836*q*
 - efeitos cardioprotetores, 767
 - estrutura do, 311*f*
 - farmacocinética do, 29, 836*q*, 1971*q*
 - polimorfismos e respostas ao, 159*t*
 - receptores adrenérgicos e, 207*q*
 - uso antiarrítmico do, 828, 831-832, 836*q*
 - usos terapêuticos do, 320
- Propriedade de recompensa dos opioides, 493-494
- Propriedade intelectual, 12
- Prorenina, 722
 - ações da angiotensina II-dependente e da angiotensina II-independente, 726*f*
 - ativação da, 724*f*
 - receptor de, 725-726
- Prostaciclina (PGI₂), 937
 - catabolismo da, 942
 - dor e, 961
 - e a secreção gástrica, 950
 - e nas secreções intestinais, 950
 - e o músculo gastrointestinal, 950
 - efeitos em plaquetas, 949
 - na inflamação, 960
- Prostaciclina sintase, 939
- Prostaglandina D₂, 939
 - catabolismo da, 942
 - na inflamação, 960
- Prostaglandina E, 939
 - e músculo gastrointestinal, 950
 - e secreção gástrica, 950
 - e útero, 950
- Prostaglandina E₁
 - história da, 937
- Prostaglandina E₂, 939
 - dor e, 961
 - na inflamação, 960
 - para o amadurecimento do colo do útero, 952
- Prostaglandina F
 - e músculo da traqueia, 950
 - e músculo gastrointestinal, 950
 - e útero, 950
- Prostaglandina F_{1α}, história da, 937
- Prostaglandina F_{2α}, dor e, 961
- Prostaglandina H₂, 939
 - inibição do metabolismo, 942
- Prostaglandina, análogos da, 1314-1315
 - contra o glaucoma, 1787
- Prostaglandinas (PG), 926, 927*f*
 - biossíntese e inibição pelos AINEs, 963-965
 - como pruritógenas, 1815
 - contra claudicação, 772
 - e amadurecimento cervical, 1849-1850
 - e dor, 951
 - e secreção de vasopressina, 704
 - efeitos cardiovasculares, 946-947
 - efeitos pulmonares das, 947
 - efeitos renais das, 947-948, 950
 - endógenas, funções das, 946-948
 - história das, 937
 - na inflamação, 960-961
- PGE₁, usos terapêuticos da, contra impotência, 952
- receptores, 944*q*
- Prostanoides
 - degradação dos, 943*f*
 - na inflamação, 960-961
- Próstata
 - câncer de,
 - fármacos contra o, 1668*q*-1670*q*
 - tratamento hormonal no, 1763-1767
 - hiperplasia de, benigna,
 - antagonistas α-adrenérgicos contra, 308
 - receptores α-adrenérgicos na, 203*q*
 - transportadores ABC na, 106*q*
- Protamina, sulfato de, 858
- Proteína associada à resistência a múltiplos fármacos
 - Tipo 1, (PRM1), 104, 107
 - Tipo 2, (PRM2), 93, 97, 100*f*, 103, 107, 115
 - Tipo 3, (PRM3), 104, 107-108
 - Tipo 4, (PRM4), 103-104, 106, 108, 115, 116
 - Tipo 5, (PRM5), 106
 - Tipo 6, (PRM6), 106
- Proteína ativadora da 5-lipo-oxigenase, 939-941
- Proteína ativadora da clivagem da proteína ligadora do elemento regulador esterol, 883
- Proteína C, 853
 - deficiência de, 864
- Proteína cinase dependente de GMP, 56
- Proteína de fusão *N*-etilmaleimida sensível, 199
- Proteína de membrana 2 associada à vesícula, (VAMP2), 187
- Proteína de resistência do câncer de mama, 107, 116
- Proteína ligadora do elemento regulador esterol (SREBP), 883, 902
- Proteína microsomal transferidora de triglicerídeos, 878, 882
- Proteína C-reativa, estatinas e, 895
- Proteína receptora de fusão, 1015-1016
- Proteína S, deficiências de, 864
- Proteína sinaptossomal 25, 184, 187, 197*f*
- Proteína tipo Niemann-Pick C1, 878
- Proteína transferidora do éster de colesterila (PTEC), 884
 - polimorfismo da, 161*t*
- Proteinocinases. *Ver também* Inibidores de tirosinocinase.
 - classificação das, 1731
- Proteínas de ligação NSF solúveis, 199
- Proteínas G, 55, 205
 - ativação das, 55
- Proteínas ligadoras de ATP, 89, 94, 94*f*, 96
 - distribuição tecidual, 103-107
 - doenças ligadas à genética, 104*q*
 - especificidade de substrato, 104
 - estrutura cristalina, 97
 - função fisiológica das, 107-108
 - na absorção 105*t*-106*q*, 107
 - na barreira hematoencefálica, 104
 - na distribuição, 105*q*-106*q*
 - na eliminação, 107
 - na excreção, 105*q*-106*q*
 - no fígado, 103-104, 105*q*-106*q*, 108
 - no intestino, 103
 - nos rins, 103-104, 105*q*-106*q*
 - propriedades relacionadas a ação dos fármacos, 103-108
 - superfamílias, 99-108

- Proteínas plasmáticas, distribuição das, 24
 Proteínas plasmáticas, distribuição de fármacos e, 24
 Proteínas relacionadas com os receptores de lipoproteínas de baixa densidade (PRL), 881
 Proteínas terapêuticas
 exemplos de, 5
 história das, 5
 produção de, 5
 Protriptilina
 destino da, 409q
 efeitos adversos, 401q
 potências
 nos receptores de neurotransmissores, 410q
 nos transportadores humanos de neurotransmissores monoaminas, 406q
 Protrombina fator V, polimorfismos, 161t
 Protrombina, ativação da, 852
 Proxifano, 925
 Prucaloprida, 1327
 Prurido
 antagonistas de receptores H₁, contra, 922
 causadores de distúrbios, 1828
 definição de, 1828
 neurogênico, fármacos usados para o tratamento do, 1828q
 neuropático, fármacos usados para o tratamento do, 1828q
 pruridoceptivo, fármacos usados para o tratamento do, 1828q
 psicogênico, fármacos usados para o tratamento do, 1828q
 relacionado à niacina, 900
 tratamento do, 1828q
 urêmico, talidomida contra, 1824
 Prurido
 antagonistas do receptor H₁ e, 919
 histamina e, 918
Prurigo nodularis, talidomida contra, 1824
 Pruritógenos, 1815
 P-selectina, na inflamação, 960
 Pseudoefedrina, 300
 farmacocinética da, 1972q
 Pseudotumor cerebri, retinoides e, 1812
 Pseudoxantoma, 104q, 106
 Psicose
 fisiopatologia das, 418
 novos tratamentos, 451
 patologia das, 418-419
 tratamento da, 417-444
 tratamento de curta duração da, 419-422
 tratamento de longa duração na, 422-428
Psilocybe, 225
 Psoralenos
 estrutura dos, 1813
 farmacocinética dos, 1813
 Psoralenos e UVA
 categorias de gestação, 1814q
 comprimento de onda ativador, 1814q
 efeitos adversos e colaterais do, 1814, 1814q
 fármacos fotossensibilizadores, 1814q
 indicações aprovadas pelo FDA para, 1813, 1814q
 mecanismo de ação dos, 1813
 método de administração, 1814q
 química, 1813
 toxicidade e monitoramento, 1814
 Psoríase
 adalimumabe contra, 1827
 alefacepte contra, 1824
 azatioprina contra, 1820-1821
 ceratolíticos contra, 1829
 ciclosporina contra, 1821
 efalizumabe contra, 1825
 etanercepte contra, 1826-1827
 fármacos biológicos, 1824, 1825q
 fator de necrose tumoral na, 1825-1826
 fotoquimioterapia da, 1813-1814, 1814q
 imunopatogenia da, 1824, 1826f
 índice de gravidade e área na, 1824
 infiximabe contra, 1827
 metotrexato contra, 1805
 micofenolato, mofetila contra, 1823
 pustular, dapsona contra, 1823
 retinoides contra, 1809, 1811-1812, 1811q
 tacrolimo contra, 1822
 Puberdade
 precoces, 1120-1121
 testosterona e, 1198
 Publicidade direta ao consumidor, 1883
 Pulmões
 eicosanoides nos, 947
 na absorção pulmonar, 22-23
 no sistema nervoso autônomo, 178q
 oferta de fármacos aos, 1034-1035
 receptores α -adrenérgicos nos, 203q
 transportadores ABC nos, 106q
 Pupilas, 1775-1776
 constrição, 1776
 dilatação, 1776
 inigual/diferente, 1776
 Purinas
 no sistema nervoso autônomo, 214
 no sistema nervoso central, 388-389
 síntese de, 1092-1093
 PUVA. *Ver* Psoralenos e UVA
 PVH. *Ver* Papilomavírus humano
 PXR. *Ver* pregnano x receptor
- ## Q
- QRS, prolongamento do intervalo, diagnóstico diferencial, 83t
 QT, prolongamento de intervalo, fármacos para, toxicidade, 830
 QTC, prolongamento do intervalo, diagnóstico diferencial, 83t
 Quazepam
 administração e uso, 466q
 estrutura do, 459q
 Queilite actínica, 5-fluorouracila para, 1821
 ‘Queijo suíço’, modelo de erro de medicação, 81t
 Quelação, tratamento contra intoxicação com bloqueador neuromuscular, 268
 Queratolíticos, 1829
 Quetiapina
 arritmias causadas por, 832
 biotransformação da, 433q
 dosagem da, 426q
 efeitos adversos da, 426q
 farmacocinética da, 1972q
 potência nos receptores de neurotransmissores, 427q
 Quilomicronemia, fármacos contra, derivados do ácido fibrótico, 902
 Quilomícrons, 878-881, 879q
 metabolismo, 881f
 Quilomícrons, remanescentes, 879q, 881-882, 881f

- Quimerismo de células doadoras, 1021
- Quimerismo, doador celular, 1021
- Química, a história do desenvolvimento de fármacos, 3-4
- Química combinatória, 4
- Química orgânica, na história do desenvolvimento de fármacos, 3-4
- Química orgânica sintética, na história do desenvolvimento de fármacos, 3-4
- Quimioprevenção, 1857-1860
- Quimioprofilaxia, 1374
- Quimioterapia
ciclo celular e, 1671-1673
contra o câncer, 1344*t*
na gestação, 1846
no câncer de tireoide, 1157
princípios de, 1667-1674
teste molecular e, 1673-1674
- Quimioterapia do câncer, antieméticos na, 1344*t*
- Quinacrina, 1435
em dermatologia, 1819
- Quinagolida, 1115
- Quinapril
como anti-hipertensivo, 774*t*, 784-785
estrutura do, 732*f*
farmacocinética do, 1972*q*
farmacologia clínica do, 733
usos terapêuticos do, na insuficiência cardíaca, 797
- Quinetazona
estrutura da, 688*q*
farmacologia da, 688*q*
- Quinidina, 1405-1407
ações eletrofisiológicas da, 829*t*
arritmias causadas por, 821*q*
contraindicações da, 833*q*
dextrometorfano e, 833*q*
dosagem da, 836*q*
efeitos adversos da, 844
estrutura da, 844
farmacocinética da, 836*q*, 844, 1973*q*
interações de fármacos com, 766, 839, 844-845
loperamida e, 91
mecanismo de ação, 830
polimorfismos e respostas a, 159*t*, 161*t*
propriedades farmacológicas da, 844
- transportadores ABC e, 105*q*
uso como antiarrítmico, 828, 836*q*, 843-844
- Quinina, 1405-1407
farmacocinética da, 1973*q*
- Quinina sulfato de, regime de tratamento contra malária, 1393*q*
- Quinolinas, 1402-1410
- Quinolonas
absorção, destino e excreção das, 1472-1473
arritmias causadas por, 832
efeitos adversos das, 1473-1474
espectro antibacteriano das, 1472
mecanismo de ação, 1470-1472
química das, 1470
usos terapêuticos das, 1473
- Quinonas, biotransformação das, 125*q*
- Quinupristina, 1535-1537
- ## R
- Rabdomiólise, estatinas e, 896
- Rabdomiossarcoma, fármacos contra, 1668*q*-1670*q*
- Rabebrazol
farmacocinética do, 1973*q*
farmacologia do, 1311-1312
usos terapêuticos do, contra a doença do refluxo gastroesofágico, 1318*t*
contra úlceras, 1319*t*
- Radiocontraste, meio, histamina e, 914
- Raloxifeno, 1177-1180
farmacocinética do, 1973*q*
- Raltegravir, 1658-1659
farmacocinética do, 1973*q*
- Ramelteon
farmacocinética da, 1974*q*
farmacologia clínica, 475
mecanismo de ação, 475
- Ramipril
como anti-hipertensivo, 774*t*, 784-785
estrutura do, 732*f*
farmacologia clínica, 733
usos terapêuticos do, para insuficiência cardíaca, 797
- Ramiprilato, farmacologia clínica do, 733
- Ramos comunicantes, 174
- Ranibizumabe, 1739
para neovascularização da retina e degeneração macular, 1794
- Ranitidina
dose intravenosa de, 1313*t*
farmacocinética da, 1816*q*, 1975*q*
usos terapêuticos da, contra a doença do refluxo gastroesofágico, 1318*t*
contra úlceras, 1319*t*
- Ranolazina
como antianginoso, 752
uso antiarrítmico da, 828
- Rapamicina, 1743
estrutura da, 1744
- Rapamicina, análogos da, 1743-1745
mecanismo de ação, 1744
resistência a, toxicidade a, 1744
- RAPG. *Ver* receptores acoplados à proteína G
- Raquitismo, 1289, 1293
- Raquitismo metabólico, 1289
- Raquitismo nutricional, 1847
- RAR. *Ver* Receptor do ácido retinoico
- RARES. *Ver* elementos responsivos ao ácido retinoico
- Rasburicase, 998
polimorfismos e respostas ao, 161*t*
- Raynaud, fenômeno/doença de, tratamento do, 767
- Reação anafilática, 76
- Reação de Arthus, 76
- Reação de ruborização, relacionada com niacina, 900
- Reação dependente da dose, 75-76
- Reações adversas
comunicação de, 10
dificuldade na detecção, 10
- Reações citolíticas, 76
- Reações de hidrólise, 128*q*
- Reações de hipersensibilidade
antagonistas de receptores H₁, 919
retardada, 76
- Reações oxidativas, 128*q*
- Reativadores de colinesterase, 249
- Rebamipida, 1317
- Reboxetina
destino da, 409*q*
potências
nos receptores de neurotransmissores, 410*q*
nos transportadores humanos de neurotransmissores de monoaminas, 406*q*

- Receita, escrevendo a
 abreviaturas na, 1880-1881
 adesão à, 1881-1882
 autoridade para, 1880
 confusões na, 1880-1881
 data da, 1881-1882
 erros na, 1883
 escolha do fármaco, medicamento e
 quantidade, 1882
 história da, 1879
 informações ao paciente, 1881
 mecânica da, 1879-1883
 prática corrente, 1879-1880
 repetições da, 1881-1882
 subscrição e assinatura, 1879
- Receptor androstano constitutivo
 (RAC), 97, 140*q*, 141
- Receptor aril-hidrocarbono, 140,
 140*q*
- Receptor endotelial da proteína C
 (REPC), 853
- Receptor de renina, 725-726
- Receptor do ácido 9-*cis*-retinoico, 97
- Receptor do ácido retinoico (RAR),
 97, 140*q*
 isoformas do, 1809
- Receptor do ativador-proliferador de
 peroxissoma, 140, 140*q*, 902
- eicosanoides e, 946
- Receptor do fator de crescimento
 epidermal (RFCE), 163, 164
- Receptor do fator de crescimento tipo
 insulina 1 (IGF-1R), 1744,
 1744*f*
- Receptor Farnesoid X, 97, 140*q*
- Receptor nicotínico do tipo
 neuronal, 190, 191*q*
- Receptor nicotínico neuronal,
 composição do, 256-258
- Receptor quimiocina 5 (CCR5), 160*t*
- Receptores
 acoplados à proteína G, 52-55
 adrenérgicos,
 agonistas e antagonistas, 211-212
 base molecular dos, 205
 classificação, 201-205
 estrutura, 205
 fármacos representativos, 206*q*
 interferência com, 210, 212
 localização dos, 209
 promotores, 211
 α (alfa), 201, 203*q*, 207-209
 β (beta), 201, 205-207
 funções dos, 205
 polimorfismos, 160*t*
 subtipos, 204*q*
 vias de sinalização intracelular,
 205
- afinidade e, 44-45
 amplificação de sinal e, 52
 antagonismo, 78
 canais ativados por voltagem, 59
 canais iônicos e, 58-60
 dessensibilização dos, 67-68
 dimerização, 55
 domínio efetor, 51
 eficácia e, 44-45
 expressão de transportadores e, 97,
 98*q*-99*q*
 farmacogenética e, 162-163
 fatores de transcrição, 65-66
 fisiológicos, 41-42
 famílias estruturais, 52-55
 famílias funcionais, 52-55
 vias celulares ativadas por,
 51-52
- indutores de metabolismo, 140*q*
 interações com fármacos, aspectos
 quantitativos, 44-48
 ligantes endógenos e, 51
 meio iônico e, 51
 muscarínicos, 189
 acetilcolina e, 219-222
 locais de ligação alostéricos, 220
 localização dos, 219
 na cognição, 223-224
 propriedades dos, 219-220
 secreção salivar e, 222
 subtipos de, 190-194, 192*q*-193*q*,
 219-220
- neurotransmissores e, 184
 nicotínicos, 189, 255-258
 bloqueadores neuromusculares,
 258-268
 estrutura dos, 255-256
 estrutura molecular, 257*f*
 fármacos estimulantes
 ganglionares e, 270-272
 neurotransmissão ganglionar e,
 269-270
 nicotina e, 270-272
 subtipos de, 190
 tipo musculares, 190, 191*q*
 tipo neuronais, 190, 191*q*, 256-
 258
- nucleares, 53*q*
 expressão do transportador e, 97,
 98*q*-99*q*
 farmacogenética e, 162-163
 indutores de metabolismo, 140*q*
- ‘órfãos’, 140
 peptídeo natriurético, 63-64
 potência e, 44-45
 purinérgicos, 391*q*
 quantificação do agonismo e, 46
 quantificação do antagonismo e, 46
 regulação dos, 67-68
 resposta e, 45-46
 segundos mensageiros e, 55-58
 subtipos de, 53-54
 transmembrana, 53*q*
- Receptores 5-hidroxitriptamina
 (5-HT₂), 427*q*
- Receptores acoplados à proteína G,
 52-55
- Receptores adrenérgicos, 201-205,
 204*q*
 agonistas e antagonistas, 211-212
 α (alfa), 201, 203*q*, 207-209
 antipsicóticos, 427*q*
 bases fisiológicas da função dos,
 281-282
 β (beta), 201, 205-207
 polimorfismos, 160*t*
 subtipos, 204*q*
 estrutura, 205
 fármacos representativos, 206*q*
 interferências com, 210, 212
 localização dos, 209
 promotores, 211
- Receptores colinérgicos muscarínicos
 antipsicóticos e, 427*q*
 potências antidepressoras nos, 410*q*
- Receptores colinérgicos, 189-194,
 206*q*, 210
- Receptores da dopamina
 agonistas, 357-358, 616-617, 1114-
 1115
 antagonistas, 358-359, 1325-1326
 antipsicóticos e, 427*q*
 D₂, 427*q*
 para náuseas, 1343
- Receptores da histamina, 911
 acoplamento com efetor, 915-916
 características dos, 913*q*
 H₁, 911, 916
 características dos, 913*q*
 H₂, 911, 916
 características dos, 913*q*
 H₃, 911-912, 916, 924-925
 características dos, 913*q*
 H₄, 912, 916, 925
 características dos, 913*q*
- Receptores da angiotensina, 726-727,
 797

- Receptores da bradicinina, 926, 929-930
- Receptores de cininas, 929-930
antagonistas, 932
- Receptores de estrogênios, 1170-1171
- Receptores de fator de crescimento
tirosina cinase, 1744, 1744f
- Receptores de insulina, 1242-1244
- Receptores de lipoxinas, 946
- Receptores de peptídeos
natriuréticos, 63-64
- Receptores de prostaglandinas, 942-944, 944q
- Receptores de prostanoides, 945f
expressão, 944-946
vias de sinalização celular, 944-946
vias de sinalização, 945f
- Receptores de vasopressina, 704-707
acoplamento receptor V_1 -efetor, 705, 705f
acoplamento receptor V_2 -efetor, 705-707, 706f
 V_1 , uso terapêutico dos agonistas de vasopressina mediados por, 712-714
 V_2 , uso terapêutico dos agonistas de vasopressina mediados por, 712-714
- Receptores de vitamina D, 140q
polimorfismos dos, 161t
- Receptores do fator de crescimento epidermal, 1734
vias de sinalização, 1734, 1735f
- Receptores do fator de crescimento vascular endotelial, 1738-1739
- Receptores do fator de necrose tumoral, 63
- Receptores esteroidais, superfamília de, 1809
- Receptores fisiológicos, 41-42
famílias estruturais de, 52-55
famílias funcionais de, 52-55
- Receptores muscarínicos, 189
acetilcolina e, 219-222
bloqueadores neuromusculares e, 262
local de ligação alostérica nos, 220
localização dos, 219
na cognição, 223-224
propriedades dos, 219-220
secreção salivar e, 222
subtipos de, 190-194, 192q-193q, 219-220
- Receptores nicotínicos tipo musculares, 190, 191q
- Receptores nicotínicos, 189, 255-258
bloqueadores neuromusculares, 258-268
estimulantes ganglionares e, 270-272
estrutura dos, 255-256
estrutura molecular dos, 257f
neurotransmissão ganglionar e, 269-270
nicotina e, 270-272
subtipos dos, 190
tipo musculares, 190, 191q
tipo neuroniais, 190, 191q, 256-258
- Receptores nucleares do tipo II, 97
- Receptores nucleares, 53q, 65-66
expressão do transportador e, 97, 98q-99q
farmacogenética e, 162-163
indutores de metabolismo, 140q
- Receptores opioides, 486-490
 δ (delta), 485t
 κ (kappa), 485t
 μ (mu), 485t
- Receptores 'órfãos', 140
- Receptores purinérgicos, 391q
- Receptores retinoides, 1809
- Receptores transmembrana, 53q
- Receptores α -adrenérgicos, 201, 203q, 207-209
base fisiológica da função dos, 281-282
potências antidepressoras, 410q
- Receptores β -adrenérgicos, 201, 205-207
bases fisiológicas das funções dos, 281-282
e liberação de renina, 722, 723f, 724
funções dos, 205
polimorfismo, 160t
subtipos, 204q
vias de sinalização intracelular, 205
 β_2 e histamina, 914
- Rede de advertência ao abuso de fármacos, 80
- Rede trabecular, 1774, 1776f
- Redistribuição de fármacos, 25
- Redução de massa corporal, aminas simpacomiméticas para, 303
- Reentrada
definição anatômica, 820-822
definição funcional, 822-823, 823f
- Reflexo da tosse, 496
- Refrigerantes contra prurido, 1828q
- Região intergênica, 148f
- Região retrobulbar, 1773
- Regime de dosagens
carregando, 36-37
desenho e otimização, 34-37
individualização, 37, 1808
intermitente, intervalo para, 36
manutenção, 35-36
mediana eficaz, 73, 74f
mediana letal, 73, 74f
- Registro de efeitos adversos, 10
- Regulação da expressão de transportadores, 97
- Regurgitação mitral, angina de peito com, tratamento recomendado para, 769t
- Rejeição hospedeiro vs. transplante
IVIG contra a, 1827
tacrolimo contra a, 1822
- Relação estrutura-atividade, planejamento de fármacos e, 43-44
- Relação normalizada internacional, 862, 864, 865
- Relações de substâncias controladas, 1882q
- Relcovaptana, 715q, 717
- Remifentanila
absorção, destino e excreção, 508
estrutura da, 504f
farmacocinética da, 1975q
usos terapêuticos da, 508
- Remiquireno, 745
- Remoxiprida, potência nos receptores de neurotransmissores, 427q
- Renal, anatomia e fisiologia, 671-677, 672f
e a secreção de ácidos e bases orgânicas, 676
- Renina, 721-724
inibição farmacológica da, 724f
liberação, mecanismo de retroalimentação negativa de alça curta, 723f, 724
mecanismo de retroalimentação negativa de alça longa, 723f, 724
regulação da, 722, 723f
via da mácula densa, 722, 723f
via dos barorreceptores intrarrenais, 722, 723f, 724
vias dos receptores β -adrenérgicos, 722, 723f, 724

- Renina-angiotensina, sistema,
721-730, 927f
componentes do, 721-727, 722f
e a doença vascular, 730
e a manutenção da pressão arterial,
730
efeitos do, 727-730
funções do, 727-730
história do, 721
inibição do, 730-736, 731f
(*Ver também* inibidores
da enzima conversora de
angiotensina)
antagonistas de receptor não
peptídico da angiotensina II,
736-745
local, 725-726
extrínseco, 725-726
intrínseco, 725-726
resposta à redução farmacológica
da pressão arterial, 746t, 747
- Renina-angiotensina-aldosterona,
eixo da, 794f, 797
antagonistas do, 797
- Rentabilidade, 11
- Repaglinida, 110, 1258
farmacocinética da, 1975q
- Repetições, na prescrição da receita,
1881-1882
- Repolarização das células cardíacas,
trocas de sódio e cálcio na,
802f
- Reprodução
eicosanoides e, 948
fator ativador de plaquetas e, 954
- Requerimento de investigação de
novo fármaco (IND), 7
- Requerimento de licença
biológica, 79
- Reserpina
absorção, destino e excreção
da, 783
como anti-hipertensivo, 774t, 783
estrutura da, 783
farmacologia da, 783
fonte, 783
locais de ação, 783
mecanismo de ação da, 783
precauções com, 783
receptores colinérgicos e, 206q
toxicidade, 783
transportadores SLC e, 102q
usos terapêuticos, 783
- Resfriado comum, antagonistas de
receptor H₁ contra o, 922
- Resfriado comum. *Ver* Influenza
- Resina de podófilo. *Ver* podofilina/
podofilox
- Resina fixadora de ácidos biliares,
1266
- Resistência
antimicrobiana,
base evolucionária da, 1377-1378
mecanismos de, 1375-1377
transportadores e, 91, 103
- Resistência a fármacos,
transportadores e, 91, 103
- Resistência à insulina, 877-878,
1246-1247
- Resistência do câncer de mama,
cinase ABL, inibidores. *Ver*
também dasatinibe, mesilato
de imatinibe, nilotinibe
mecanismos de resistência, 1732-
1733, 1733f
- Responsabilidade de produtos, 13
- Resposta ao estresse, secreção de
ACTH e, 1214
- Resposta imune, 1005-1006
eicosanoides e, 948, 949-950
- Respostas
fatores exógenos nas, 146f
farmacogenética e, 145-146
polimorfismos e, exemplos de, 159t
receptores e, 45-46
- Ressonância nuclear magnética
(RNM), espectroscopia
no desenvolvimento de
fármacos, 5
- Retal, via de administração de
fármacos, 21-22
opioides, 518
- Retapamulina, contra o impetigo,
1817
- Retículo endoplasmático, na
biotransformação de
fármacos, 126-127, 126f
- Retículo terminal, 176
- Retina, 1774, 1776f, 1778
fármacos sistêmicos que afetam,
1792
- Retinite parasitária, 1783
- Retinoide X receptor (RXR), 140q,
1809
isoformas, 1809
- Retinoides
aromáticos, 1809
contra acne, 1809
contra câncer, 1722-1723
contra psoríase, 1809
- contraindicações aos, 1811
definição de, 1809
efeitos adversos e colaterais, 1811-
1812
funções no organismo, 1809
para fotoenvelhecimento, 1809
primeira geração, 1809
segunda geração, 1809
sistêmicos, 1811-1812, 1811q
e lipídeos séricos, 1812
teratogenicidade dos, 1812
terceira geração, 1809
tópicos, 1810q
usos dermatológicos dos, 1809
- Retinol, 1809
isômeros, 1795
- Retinoscopia cicloplégica, fármacos
autônômicos para, 1785q
- Retroalimentação negativa de alça
curta e liberação de renina,
723f, 724
- Retroalimentação
tubuloglomerular, 673
- Reumatismo, distúrbio de,
glicocorticoides contra, 1232
- Revascularização coronariana,
tratamento de dislipidemia,
890
- Revestimento entérico, 21
- RFCE. *Ver* receptores do fator de
crescimento epidermal
- Rho(D) imunoglobulina, 1024
- Rh-zero regulador, 103q
- Rianodina receptor (RYR) e a
eletrofisiologia cardíaca, 818
- Rianodina, receptor de, polimorfismo
de, 160t
- Ribavirina, 1596q, 1612-1614
farmacocinética da, 1976q
- Riboflavina, 1086
- Rifabutina, 1549-1554
efeitos oculares da, 1793
- Rifampicina, 1549-1554
farmacocinética da, 1976q
neuropatia óptica causada por,
1792
- Rifapentina, 1549-1554
- Riluozol, 625
farmacocinética do, 1976q
- Rimantadina, 1596q, 1605-1607
- Rinorreia, antagonistas muscarínicos
e, 231
- Rins
anatomia e fisiologia dos, 671-677,
672f

- cininas e, 931
 depuração pelos, 30
 dopamina e, 355
 e regulação da pressão arterial, 698*f*
 eicosanoides e, 947-948, 950
 fator ativador de plaquetas e, 955
 halotano e, 547
 hormônio paratireóideo e, 1279
 isoflurano e, 548
 manipulação de ânions e cátions
 específicos, 676-677
 na excreção, 26
 receptores α -adrenérgicos nos,
 203*q*
 receptores β -adrenérgicos nos,
 204*q*
 sistema nervoso autônomo nos,
 179*q*
 transportadores ABC nos, 103-104,
 105*q*-106*q*
 transportadores nos, 111-115
 transporte vetorial nos, 96*f*
- Risco**
 ambiental, avaliação e
 gerenciamento, 1853-1855
 efeitos adversos e aceitação
 pública, 10
- Risperidona**
 arritmias causadas por, 832
 biotransformação da, 433*q*
 dosagem da, 426*q*
 efeitos adversos da, 426*q*
 farmacocinética da, 1976*q*
 potência nos receptores de
 neurotransmissores, 427*q*
- Ritmos cardíacos disparados,**
 822*f*
- Ritmos disparados,** 820
- Ritodrina,** 294
 estrutura da, 279*t*, 292*f*
 seletividade β_2 , 1848
- Ritonavir,** 1626*q*
 absorção do, 1649
 atividade antiviral do, 1649
 como inibidor do CYP3A4, 1650
 distribuição do, 1649
 efeitos indesejados do, 1649-1650
 eliminação do, 1649
 estrutura do, 1648*f*
 farmacocinética do, 1977*q*
 interação de fármacos com, 1650
 mecanismo de ação do, 1649
 precauções com, 1650
 química do, 1649
 transportadores ABC e, 105*q*
- usos terapêuticos do, 1650
- Rituximabe,** 994*q*, 1745, 1746*q*
 dosagem, 1746-1747
 dosagem e administração, 1747*q*
 farmacocinética do, 1746
 farmacologia do, 1745-1746
 resistência ao, 1747
 toxicidade do, 1747, 1747*q*
 usos terapêuticos do, 1746
- Rivaroxabana,** 866
- Rivastigmina**
 contra Alzheimer, 253
 estrutura da, 243*f*
 farmacocinética da, 1977*q*
- Rizatriptana,** 345-347
 farmacocinética da, 1977*q*
- RNM.** *Ver* ressonância nuclear
 magnética
- Rocurônio**
 características do, 264*t*
 dosagem do, 265*t*
 estrutura do, 259*f*
- Rodenticidas,** 860
- Rofecoxibe,** 964-965, 992
 farmacocinética plasmática do,
 962*f*
 farmacologia do, 962*f*
 na prevenção do câncer, 972-973
 seletividade por isoformas de COX,
 962*f*
- Romiplostim,** 1076
- Ropinirol**
 dosagem do, 614*q*
 farmacocinética do, 1977*q*
 usos terapêuticos contra
 Parkinsonismo, 614*q*
- Ropivacaína,** 574
- Rosiglitazona,** 1260-1261
 efeitos na ovulação e fertilidade,
 1845
 farmacocinética da, 1978*q*
- Rosuvastatina,** 893
 absorção, destino e excreção da,
 896
 dosagem da, necessária para obter
 redução no LDL-C, 895*q*
 estrutura da, 893*f*
 farmacocinética da, 1978*q*
 química, 894
 transportadores ABC e, 106*q*
 usos terapêuticos da, 897
- Rotulagem**
 indicações na, 9
 no processo de aprovação de
 fármacos, 9
- RSD1227 (vernacalante),** 845
- RU 486 (mifepristona) no aborto**
 terapêutico, 952
 para terminar com a gestação,
 1837
- RU 58668,** 1759
- Rubor,** antagonistas de receptores H_1
 e, 919
- Rufinamida,** 602-603
- S**
-
- S-8307,** 736
- S-8308,** 736
- S-adenosil-metionina (SAM),**
 138-139
- Sais biliares, transportador ABC,**
 105*q*
- Salicilato sódico**
 farmacocinética plasmática do, 962*f*
 farmacologia do, 962*f*
 seletividade por isoformas de COX,
 962*f*
- Salicilatos,** 977-982
 absorção dos, 978
 classificação dos, 966*q*
 distribuição dos, 978
 dosagem excessiva, 982
 e equilíbrio eletrolítico, 980
 e gestação, 981
 efeitos adversos e colaterais dos,
 979-981
 efeitos cardiovasculares dos, 980
 efeitos endócrinos dos, 980
 efeitos gastrintestinais dos, 980
 efeitos hepáticos dos, 980
 efeitos irritantes locais dos, 981
 efeitos no sangue dos, 980
 efeitos renais dos, 980
 efeitos respiratórios dos, 979-980
 efeitos uricosúricos dos, 980
 eliminação dos, 978
 equilíbrio acidobase, 980
 estrutura dos, 977*f*
 hipoglicemia e, 1248*t*
 interações de fármacos com, 981
 intoxicação/envenenamento,
 981-982
 e balanço eletrolítico, 981-982
 e equilíbrio acidobase, 981-982
 efeitos cardiovasculares, 982
 efeitos endócrinos dos, 982
 efeitos metabólicos, 982
 efeitos neurológicos, 981

- efeitos respiratórios, 981
- gerenciamento de, 982
- mecanismo de ação dos, 977-978
- níveis plasmáticos, monitoração, 978-979
- no protetor solar, 1827
- ototoxicidade, 980-981
- química, 977
- usos terapêuticos dos, 979
 - locais, 979
 - sistêmicos, 979
- Salicismo, 1829
- Saliva, excreção de fármacos pela, 26-27
- Salmeterol, 292*f*, 293
 - arritmias causadas por, 832
- Salsalato, estrutura do, 977*f*
- Saquinavir, 1626*q*
 - absorção do, 1649
 - atividade antiviral do, 1644-1646
 - distribuição, 1649
 - efeitos indesejados, 1649
 - eliminação, 1649
 - estrutura do, 1648*f*
 - interações com fármacos, 1649
 - mecanismo de ação, 1649
 - precauções com, 1649
 - química do, 1644-1646
 - transportadores ABC e, 105*q*
 - usos terapêuticos, 1649
- Sarcoidose, 1816
 - antimaláricos para, 1819
 - metotrexato para, 1820
- Sarcoma
 - osteogênico, fármacos contra, 1668*q*-1670*q*
 - tecidos moles, fármacos contra, 1668*q*-1670*q*
- Sarcoma de Kaposi, 1668*q*-1670*q*, 1823, 1824
 - fármacos contra, 1668*q*-1670*q*
- Sargramostim, 1073-1074, 1745
- Sarin, 239, 243
- Sarna, tratamento da, 1818-1819
- Saxitoxina, 182-183, 575
- SC-558, estrutura do, 963*f*
- SCF. *Ver* fator de célula tronco
- SCH530348, 871, 872
 - efeito antiplaquetário, local de ação, 868*f*
- Secobarbital, 471*t*
- Secreção gástrica
 - antagonistas de receptores muscarínicos e, 229
 - eicosanoides e, 950
 - fisiologia da, 1309-1310
- Secreção intestinal, eicosanoides e, 950
- Secreção salivar, receptores muscarínicos e, 222
- Secreções, antagonistas muscarínicos e, 229
- Secura vaginal, 1176
- Sedação, antagonistas dos receptores H₁ para, 923
- Segunda Guerra Mundial, 239
- Segundos mensageiros, 55-58
- Segurança
 - complexidade do conceito, 10
 - biotransformação e, 139-142
 - testes de, 78-79, 142
 - determinação de, 9-10
- Seleção, polimorfismos, 151
- Selegilina
 - dosagem da, 403*q*, 614*q*
 - efeitos adversos da, 403*q*
 - farmacocinética da, 1979*q*
 - receptores adrenérgicos e, 207*q*
 - usos terapêuticos da, contra o Parkinsonismo, dosagem dos, 614*q*
- Sensibilização, dependência e, 653
- Sensibilizadores à insulina, efeitos na ovulação e fertilidade, 1845
- Sepse, gentamicina para, 1516
- Sequências de inserções, 1378
- Sequestro de receptores, 883-884
- SERDs. *Ver* Dessensibilização seletiva dos receptores de estrogênios
- Serina-treonina cinases, 61-63
- SERMs. *Ver* Moduladores seletivos de receptores de estrogênios
- Serotonina
 - ações da, 340-343
 - agressividade e, 343
 - ansiedade e, 343
 - ciclo sono-vigília e, 343
 - como pruritógenos, 1815
 - depressão e, 343
 - eletrofisiologia da, 342-343
 - fontes, 335
 - funções fisiológicas da, 337-344
 - história da, 335
 - impulsividade e, 343
 - inativação da, 336*f*
 - manipulações farmacológicas da, nos tecidos, 343-344
 - metabolismo da, 335-337
 - na inflamação, 960
 - no sistema nervoso central, 384
- plaquetas e, 340
- química da, 335
- receptores múltiplos de, 337-340
- síntese e, 335-337
- sistema cardiovascular e, 340-341
- subtipos de receptores para, 338*t*
- trato gastrointestinal e, 341, 1326
- Sertaconazol, 1588, 1817
- Sertindol
 - dosagem do, 426*q*
 - efeitos adversos do, 426*q*
 - potência nos receptores de neurotransmissores, 427*q*
- Sertralina
 - arritmias causadas por, 832
 - destino da, 409*q*
 - farmacocinética da, 1979*q*
 - potências
 - nos receptores de neurotransmissores, 410*q*
 - nos transportadores humanos de neurotransmissores monoaminas, 406*q*
- Sevelâmer, 19
- Sevoflurano
 - efeitos adversos do, 550-551
 - cardiovasculares, 550
 - gastrointestinais, 551
 - hepáticos, 551
 - musculares, 550
 - neurológicos, 550
 - renais, 551
 - respiratórios, 550
 - farmacocinética do, 550
 - usos clínicos do, 550
- SHEO. *Ver* Síndrome de hiperestimulação do ovário
- Sífilis
 - penicilina contra, 1485
 - primária/secundária, 1842*q*
 - profilaxia da, 1488
 - terciária, 1842*q*
- Sildenafil, 1061
 - contra insuficiência cardíaca, 805
 - e nitratos, interações com, 758-759
 - efeitos no nervo óptico, 1792
 - farmacocinética da, 1979*q*
- Silodosina, 306*f*, 307
- Simeticona, 1347
- Simpaticolíticos
 - como anti-hipertensivos, 774*t*, 778-780
 - efeitos hemodinâmicos dos, com administração por longo período, 774*t*

- Simpaticomiméticos, classificação dos, 274-277
 Simportadores, 95
 Simporte, 674
 Simporte lactose-permease (Lac Y), 97, 99
 forma protonada do mutante, 101f
 Sinaptobrevina, 184
 Síndrome alcoólica fetal, 641-642
 Síndrome coronária aguda, 760
 Síndrome Crigler-Najjar tipo I, 133, 151
 Síndrome Crigler-Najjar tipo II, 133
 Síndrome da hipereosinofilia, 1732, 1734
 Síndrome da hiperprostaglandina E, 948
 Síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SSIIA), 711-712
 vasopressina e, 711-712
 Síndrome das pernas inquietas, 358
 Síndrome de Bartter, 947-948, 972
 Síndrome de deficiência de creatinina ligada ao X, 102q
 Síndrome de deficiência sistêmica de carnitina, 102q, 113
 Síndrome de Dubin-Johnson, 104q
 Síndrome de Gilbert, 133
 Síndrome de Gitelman, 102q
 Síndrome de hiperestimulação ovariana, 1843-1845
 Síndrome de Liddle, 692
 Síndrome de lise tumoral, 1746-1747
 Síndrome de má absorção glicose-galactose, 102q
 Síndrome de Netherton, tacrolimo e, 1822
 Síndrome de Raynaud, angina de peito com, tratamento recomendado, 769t
 Síndrome de retirada ou abstinência, abuso ou dependência de fármacos ou drogas, 653-654
 Síndrome de Reye, 975-976
 Síndrome de Senger, 102q
 Síndrome de Sjögren, xerostomia e, 224
 Síndrome de Stargardt, 104q
 Síndrome de Sweet, dapsona para, 1823
 Síndrome de Tourette, farmacoterapia da, 436
 Síndrome de Turner, desenvolvimento ovariano insuficiente, tratamento do, 1838
 Síndrome de Wolff-Parkinson-White, 822, 822f
 manejo da, 822f
 Síndrome de Zollinger-Ellison, 1321
 Síndrome do homem vermelho, 914
 Síndrome do intestino irritável (SIR), 1339-1340
 Síndrome do ovário policístico e hirsutismo, 1840
 e obesidade, 1841
 efeitos na ovulação e fertilidade, 1845
 sensibilizadores de insulina, 1845
 Síndrome do QT longo, 820, 825
 variante 3, 828
 Síndrome maligna por neurolépticos
 antídoto contra, 86t
 no tratamento farmacológico antipsicótico, 437q
 Síndrome metabólica, 877-878, 891
 identificação clínica, 891q
 Síndrome miastênica, 102q
 Síndrome mielodisplásica (SMD), 1741-1742
 Síndrome nefrótica
 diuréticos para, 699-701
 e dislipidemia, 890q
 Síndrome serotoninica, 351
 Sintaxina 1, 184
 Síntese de ácidos biliares, 127
 Sinvastatina, 893, 894
 absorção, destino e excreção, 895-896
 dosagem necessária para obter redução no LDL-C, 895q
 estrutura, 893f
 farmacocinética da, 1979q
 química da, 894
 usos terapêuticos da, 897
 em crianças, 898
 SIR. *Ver* síndrome do intestino irritável
 Sirolimo, 1012-1013, 1743
 estrutura do, 1744
 farmacocinética do, 1980q
 revestindo *stents* endovasculares, 772
 Sistema aferente visceral espinal, 171
 Sistema antidiurético, anatomia dos mamíferos, 701-702
 Sistema caliceína-cininogênio-cinina, 927-930
 Sistema cardiovascular
 acetilcolina e, 220-221
 antagonistas de receptores β -adrenérgicos, 313-314, 316
 antagonistas muscarínicos e, 227-228, 233
 atropina e, 233
 bloqueadores ganglionares e, 273
 cininas e, 931
 corticosteroides suprarrenais e, 1220-1221
 dobutamina e, 290
 dopamina e, 288
 efeitos de fármacos nas prostaglandinas, 946-947
 tromboxano, 946-947
 eicosanoides e, 948-949
 ésteres da colina e, 223t
 etanol e, 635-636
 fator de ativação plaquetária e, 954
 fentanila e, 507
 halotano e, 546-547
 histamina e, 916
 hormônios tireóideos e, 1140-1141
 inalação de oxigênio e, 559
 isoflurano e, 548
 meperidina e, 506
 nicotina e, 271
 norepinefrina e, 287
 opioides e, 496-497
 serotonina e, 340-341
 vasopressina e, 708
 Sistema caliceína-cinina, 927f
 Sistema circulatório fetal, AINEs e, 971
 Sistema endócrino
 eicosanoides e, 951
 sistema nervoso e, 210
 Sistema His-Purkinje
 acetilcolina e, 221
 no sistema nervoso autônomo, 178q
 Sistema lacrimal, 1773
 cevimelina e, 224
 pilocarpina e, 224
 Sistema límbico, 364
 Sistema nervoso autônomo
 acetilcolina no, 172, 177f
 cotransmissão no, 213-214
 funções do, 171-181
 respostas dos órgãos efetores no, 176
 somático vs., 171
 central,

- ações de fármacos no, 390-393
 acoplamento efetor-receptor de neurotransmissor no, 371-372
 adrenocorticosteroides e, 1221
 aminoácidos e, 376
 anfetaminas e, 298
 angiotensina II e, 729
 antagonistas de receptor H_1 e, 919-920
 antagonistas de receptores β -adrenérgicos e, 317
 antagonistas muscarínicos e, 230, 233-234
 aspartato no, 379-380
 barbituratos e, 469-472
 benzodiazepinas e, 460
 bloqueadores musculares e, 261-262
 canabinoides e, 388
 células de apoio no, 365
 comunicação química integrativa no, 366-371
 depressores do, 390-392, 654-657
 dióxido de carbono e, 562
 distribuição de fármacos no, 25
 dopamina e, 355-356
 eicosanoides e, 951
 epinefrina e, 285
 estimulantes do, 392
 etanol e, 633-635
 fentanila e, 507
 GABA no, 376-379
 glicina no, 379
 glutamato no, 379-380
 histamina e, 384-388, 915
 interações de fármacos no, 392-393
 interações de transmissores no, 393
 mediadores lipídicos no, 389-390
 meperidina e, 503-505
 metadona e, 508
 nicotina e, 271
 óxido nítrico no, 390
 plasticidade do, 366
 princípios organizacionais no, 363-366
 reparação no, 366
 serotonina e, 341-342
 sinalização celular e, 373-376
 transmissão sináptica no, 373-376
 vasopressina e, 708
 entérico, 175, 1323-1324
 parassimpático, 171, 174-175
 periférico, nicotina e, 271
 simpático, 171, 172-174
 sistema endócrino e, 210
 Sistema nervoso autônomo (SNA)
 acetilcolina no, 172, 177f
 anatomia do, 171-181, 173f
 conexões centrais, 172
 cotransmissão no, 213-214
 divisões na periferia, 172
 funções do, 171-181
 olho, 178q
 respostas dos órgãos efetores, 176
 somático vs., 171
 Sistema nervoso central (SNC)
 ação de fármacos no, 390-393
 acoplamento receptor de neurotransmissor-efetuador, 371-372
 aminoácidos e, 376
 anfetaminas e, 298
 angiotensina II e, 729
 antagonistas de receptores H_1 , 919-920
 antagonistas de receptores β -adrenérgicos, 317
 antagonistas muscarínicos e, 230, 233-234
 aspartato no, 379-380
 barbituratos e, 469-472
 benzodiazepinas e, 460
 bloqueadores neuromusculares e, 261-262
 canabinoides e, 388
 células de apoio no, 365
 comunicação química integrativa, 366-371
 corticosteroides suprarrenais e, 1221
 depressores, 390-392, 654-657
 descoberta de fármacos, 393
 dióxido de carbono e, 562
 distribuição de fármacos, 25
 dopamina e, 355-356
 eicosanoides e, 951
 epinefrina e, 285
 estimulantes, 392
 etanol e, 633-635
 fentanil e, 507
 GABA e, 376-379
 glicina, 379
 glutamato e, 379-380
 histamina e, 384-388, 915
 interações de fármacos, 392-393
 interações de transmissores, 393
 mediadores lipídicos, 389-390
 meperidina e, 503-505
 metadona e, 508
 nicotina e, 271
 óxido nítrico e, 390
 plasticidade e, 366
 princípios organizacionais e, 363-366
 reparos no, 366
 serotonina e, 341-342
 sinalização celular e, 373-376
 transmissão sináptica e, 373-376
 vasopressina e, 708
 Sistema nervoso entérico (SNE), 175, 1323-1324
 Sistema nervoso involuntário. *Ver* sistema nervoso autônomo (SNA)
 Sistema nervoso periférico e nicotina, 271
 Sistema nervoso vegetativo. *Ver* sistema nervoso autônomo
 Sistema nervoso visceral. *Ver* sistema nervoso autônomo
 Sistema parassimpático, 171, 174-175
 Sistema respiratório
 acetilcolina e, 221
 anfetaminas e, 298
 antagonistas de receptores β -adrenérgicos, 315, 316-317
 antagonistas muscarínicos e, 228, 231
 dióxido de carbono e, 562
 epinefrina e, 285
 halotano e, 547
 inalação de oxigênio e, 559
 ipratrópio e, 230
 isoflurano e, 548
 metacolina e, 224
 opioides e, 493-494
 tiotrópio e, 230
 Sistema sensorial visceral, nervos craniais, 171
 Sistema simpático, 171, 172-174
 Sitagliptina, 1264-1265
 farmacocinética da, 1980q
 Sitosterolemia, 104q
 SMD. *Ver* síndrome mielodisplásica
 SN-38, 134f, 139-140
 SNA. *Ver* Sistema nervoso autônomo
 SNC. *Ver* Sistema nervoso central
 SNE. *Ver* Sistema nervoso entérico
 Sódio
 angiotensina II e, 730
 reabsorção nos túbulos renais, 729
 restrição ao, na insuficiência cardíaca, 790

- Sódio-potássio ATPase, 95
inibição pelos glicosídeos cardíacos, 801
- Solifenacina
biotransformação da, 232
contra bexiga hiperativa, 231
dosagem da, 232t
farmacocinética da, 1980q
- Solução de polietilenoglicol
eletrolítica, 84-85, 1332-1333
- Soluções de carboidratos fosforadas, 1346
- Soluções de fármacos tópicos, 1807q
- Solutos, mecanismos de transporte transmembrana, 674f
- Soman, 239, 243
- Somatostatina, 172, 182
análogos da, 1112-1113
contra diarreia, 1338-1339
- Sono
anfetaminas e, 298
antagonistas muscarínicos e, 230
barbituratos e, 472
benzodiazepinas e, 460-461
- Sorafenibe, 1739
absorção, 1740
distribuição do, 1740
efeitos adversos e colaterais, 1740
eliminação, 1740
estrutura do, 1740
farmacocinética do, 1980q
química, 1740
usos terapêuticos do, 1740
- Sotalol
ações eletrofisiológicas do, 829t
arritmias causadas por, 821q
contraindicações do, 833q
dosagem do, 836q
estrutura do, 845
farmacocinética do, 836q, 1981q
mecanismo de ação, 830
uso como antiarrítmico, 831-832, 836q, 845
- S-oxidação, 127, 128q
- SR 121463A, 715q
- SR 16234, 1756, 1759
- SR 49059, 715q, 717
- SSR 149415, 715q, 717
- SSR 240612, 932
estrutura do, 928q
- Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (SARM)
colonização nasal, antibióticos contra, 1817
infecções, antibióticos contra, 1817
Staphylococcus aureus, pioderma causado por, 100f
Staphylococcus aureus, transportador ABC e, 1817
Stents eluidores de fármacos, 23, 772
Streptococcus pyogenes, pioderma causado por, 1817
Strongyloides stercoralis, 1445-1446, 1456
Subscrição na prescrição, 1879
Substância P, 172, 182
e a secreção de vasopressina, 704
Substâncias de abuso. *Ver* Abuso e dependência de fármacos
Substâncias viscoelásticas na cirurgia ocular, 1790
Substratos, transportadores e, 93, 94f
Succímero, 1874
como antídoto, 86t
Suxametônio
ação do, 260
características do, 264t
dosagem, 265t
estrutura do, 259f
histamina e, 914
paralisia com, 261
Succinimidas, 596
Sucralfato
efeitos adversos do, 1315
mecanismo de ação do, 1315
propriedades farmacológicas, 1315
química do, 1315
usos terapêuticos, 1315
Sufentanila
ações e seletividades da, 485t
dosagem da, 500t
estrutura da, 504f
Sulbactamo/penicilina, hipoglicemia e, 1248t
Sulconazol, 1588, 1817
Sulfacetamida
contra acne, 1817
propriedades farmacológicas da, 1466
Sulfadiazina de prata, propriedades farmacológicas, 1466
Sulfadoxina, propriedades farmacológicas da, 1467
Sulfametoxazol
farmacocinética da, 1981q
propriedades farmacológicas, 1466
Sulfanilamida, ato do FDA e, 7
Sulfapiridina, 1354-1356
Sulfassalazina, 994q
propriedades farmacológicas da, 1466
estrutura, 977f
Sulfatação, 128q, 133-135
Sulfato de atropina como antagonista, 86t
Sulfato de condroitina, 1790
Sulfato de magnésio
contra asma, 1046
contra pré-eclâmpsia, 1847
para prevenção do parto prematuro, 1848
Sulfato ferroso, 1082
Sulfimpirazona, hipoglicemia e, 1248t
Sulfioxazol, propriedades farmacológicas do, 1465-1466
Sulfito de hidrogênio, 559
Sulfonamidas, 1410
absorção, destino e excreção, 1465
agranulocitose causada por, 1467
anemia aplástica causada por, 1468
efeitos adversos das, 138q
efeitos hematológicos das, 1467
efeitos no trato urinário, 1467
efeitos nos micróbios, 1463-1465
espectro antibacteriano das, 1463-1464
hipoglicemia e, 1248t
interações de fármacos com, 1468
mecanismo de ação das, 1464
polimorfismos e respostas às, 159t
propriedades farmacológicas das, 1465-1467
reações de hipersensibilidade das, 1468
reações indesejadas das, 1467-1468
resistência às, 1465
sinergistas das, 1464-1465
uso profilático das, 1467
usos terapêuticos das, 1467
Sulfonamidas profiláticas, 1467
Sulfonilureias
absorção, distribuição e eliminação, 1256-1257
antídoto, 86t
formas de dosagem disponíveis, 1257
interações de fármacos com, 1257
mecanismo de ação das, 1256
química das, 1256
reações adversas às, 1257
sintomas de dosagem excessiva, 75t
usos terapêuticos das, 1258

- Sulfotransferases (STs), 125, 125*q*, 132, 133-135
- Sulindaco, 985
absorção, 985
comparado com ácido acetilsalicílico, 967*q*
distribuição do, 985
dosagem e administração do, 967*q*
efeitos adversos e colaterais, 985
eliminação, 985
estrutura do, 985
farmacocinética do, 967*q*, 985
farmacocinética plasmática do, 962*f*
farmacologia do, 962*f*
mecanismo de ação, 985
na prevenção do câncer, 972-973
seletividade por isoformas de COX, 962*f*
usos terapêuticos do, 967*q*, 985
- Sulpirida, potência nos receptores de neurotransmissor, 427*q*
- Sulproston, na interrupção da gestação, 1837
- SULT. *Ver* sulfotransferases
- Sumatriptana
arritmias causadas por, 832
- Sunitinibe, 1739
dosagem, 1740
estrutura do, 1740
farmacocinética do, 1740
mecanismo de ação do, 1740
toxicidade do, 1740
usos terapêuticos do, 1740
- Superfamília facilitadora principal, 97
- Superinscrição, 1879
- Supositórios, 1335-1336
- Supressores corticossuprarrenais, contra doenças neoplásticas, 1668*q*-1670*q*
- Suramina
absorção, destino e excreção da, 1437
contraindicações da, 1438
efeitos antiparasitários da, 1437
precauções com, 1438
toxicidade e efeitos adversos da, 1437-1438
usos terapêuticos da, 1437
- T**
- Tabun, 239, 243
- Tacrina
estrutura da, 243*f*
polimorfismos e repostas à, 160*t*
- Tacrolimo
arritmias causadas por, 832
contra a doença de Behçet, 1822
contra o pioderma gangrenoso, 1822
contra psoríase, 1822
efeitos adversos e colaterais do, 1822
em dermatologia, 1822
estrutura do, 1822
formulações, 1822
mecanismo de ação do, 1820*q*, 1822
no tratamento imunossupressor, 1008-1009
polimorfismo e resposta ao, 159*t*
sistêmico, 1822
tópico, 1822
transportadores ABC e, 105*q*
- Tadalafila, 758-759, 1061
efeitos no nervo óptico, 1792
- Taenia saginata*, 1447
- Taenia solium*, 1447-1448
- TAK-442, 866
- Talidomida, 1021-1022
atividade antiansiogênica, 1740
atividade antimieloma, mecanismo de ação da, 1741, 1741*f*
contra o prurido, 1828*q*
efeitos adversos e colaterais, 1742, 1824
em dermatologia, 1824
estrutura da, 1741
farmacocinética da, 1741-1742, 1983*q*
farmacologia da, 1742
história da, 7
interações de fármacos com, 1742
mecanismo de ação da, 1820*q*, 1824
no tratamento de câncer, 1740-1742
teratogenicidade da, 1741, 1824, 1846
usos terapêuticos da, 1741-1742
- Taloxifeno, 1756
- Tamanho de partícula, administração por inalação e, 1034
- Tamoxetina, potências nos transportadores humanos de neurotransmissores monoaminas, 406*q*
- Tamoxifeno, 1177-1180, 1668*q*-1670*q*, 1756-1759
absorção, destino e excreção do, 1757
benefícios do, 1759
biotransformação do, 128*q*
e câncer endometrial, 1758
e tromboembolismo, 1758
efeitos na retina do, 1792
efeitos oculares do, 1759
estrutura do, 1758*f*
farmacocinética do, 1983*q*
hepatotoxicidade do, 1759
mecanismo de ação do, 1757
metabólitos do, 1758*f*
polimorfismos e respostas ao, 159*t*
resistência ao, 1759
toxicidade do, 1758-1759
usos terapêuticos do, 1757-1758, 1757*q*
- Tamoxifeno, análogos do, 1756
- Tansulosina, 306*f*, 307
farmacocinética da, 1983*q*
- Tapentadol, 510
- Taquiarritmias, 820
- Taquicardia
atropina e, 228
induzida por fármacos, 821*q*
- Taquicardia atrial
induzida por fármacos, 821*q*
manejo da, 824*q*
- Taquicardia atrial multifocal, induzida por fármaco, 821*q*
- Taquicardia atrioventricular nodal de reentrada, 822, 822*f*
manejo da, 824*q*
- Taquicardia sinusal
angina de peito com, tratamento recomendado para, 769*t*
causada por fármacos, 821*q*
- Taquicardia supraventricular
paroxística, 822
ECG da, 825*f*
manejo da, 824*q*
- Taquicardia supraventricular, angina de peito com, tratamento recomendado para, 769*t*
- Taquicardia ventricular, 830.
Ver também taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica
induzida por fármacos, 821*q*
manejo da, 824*q*
monomórfica, ECG da, 825*f*
- Taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica (TVCP), 818

- Taquifilaxia, 199, 1806
- Taurolitolato, sulfato de, transportadores ABC e, 105*q*
- Taxanos, contra doenças neoplásicas, 1668*q*-1670*q*, 1707-1709
- Taxas
- de absorção, 33
 - de disponibilidade, 1802
 - de distribuição, 30-31
- Taxas de usuário, pagas ao FDA, 9
- Tazaroteno, 1809-1811, 1810*q*
- categoria de gestação, 1810*q*
 - contra psoríase, 1810
 - especificidade de receptor, 1810*q*
 - estrutura do, 1810*q*
 - formulações, 1810*q*
 - irritações, 1810*q*
 - para o fotoenvelhecimento, 1810
- TDA. *Ver* transportador de dopamina
- Tecido conjuntivo, distúrbios do (DTC), IVIG contra, 1827
- Tecido cromafim, 174
- Teicoplanina, 1539-1542
- Telbivudina, 1616-1617
- Telenzepina, 232-233, 1316-1317
- Telitromicina, farmacocinética da, 1983*q*
- Telmisartano, 738
- como anti-hipertensivo, 774*t*, 785-786
 - estrutura do, 737*f*
- Temocapril, 105*q*, 109-110
- Temozolomida, 1668*q*-1670*q*, 1687
- Temperatura corporal
- antagonistas muscarínicos e, 229-230
 - etanol e, 637
 - opioides e, 498
- Tempestade tireóidea, 1151
- Tempo até o pico de concentração
- como variável farmacológica, 1804-1805
- Tempo de protrombina diminuído, 863
- Tempo de tromboplastina parcial
- ativado, 853
- Tenecteplase, 866
- Tenipósido, 1668*q*-1670*q*, 1716
- polimorfismos e respostas ao, 159*t*
- Tenofovir, 106*q*
- absorção do, 1637
 - atividade antiviral do, 1637
 - distribuição do, 1637
 - efeitos indesejados do, 1637
 - eliminação do, 1637
 - farmacocinética do, 1984*q*
 - interações de fármacos com, 1637-1638
 - mecanismo de ação, 1637
 - para hepatite, 1617
 - precauções do, 1637-1638
 - química do, 1637
 - resistência ao, 1637
 - usos terapêuticos do, 1637
- Tensirolimo, 1743
- farmacocinética do, 1984*q*
 - interações de fármacos com, 1744
 - usos terapêuticos do, 1744
- Teofilina
- arritmias causadas por, 821*q*, 832
 - farmacocinética da, 128*q*
 - hipoglicemia e, 1248*t*
- TEPP. *Ver* tetraetilpirofosfato
- Teratogenicidade, 1846
- da niacina, 901
- Terazosina, 306*f*, 307
- como anti-hipertensivo, 774*t*, 779-780
 - farmacocinética da, 1984*q*
 - receptores adrenérgicos e, 206*q*
- Terbinafina, 1586, 1588
- contra infecções fúngicas cutâneas, 1818
 - contra onicomicose, 1818
 - contra unha e capitis, em crianças, 1818
 - indicações para, 1816*q*
- Terbutalina, 293
- polimorfismos e respostas à, 160*t*
 - receptores adrenérgicos e, 206*q*
 - seletividade β_2 , 1848
- Terconazol, 1587
- contra candidíase vaginal, 1842*q*
- Terfenadina, 920, 924
- interações de fármacos com, 130
 - polimorfismos e respostas a, 159*t*
- Teriparatida, 1300
- Terminologia orientada pelo fenótipo, 146-147
- Testes
- animais, 78
 - genéticos, 151-152
 - segurança, 78-79, 142
- Testes de função tireóidea, 1142
- Testes de suscetibilidade, antibacterianos e, 1369-1371
- Testes em animais, toxicidade descritiva, 78
- Testes genéticos, 151-152
- Testosterona
- deficiências de, 1199-1200
 - efeitos da, no útero, 1198
 - efeitos farmacológicos da, 1197-1199
 - efeitos fisiológicos da, 1197-1199
 - inibidores de secreção, 1204-1205
 - metabolismo aos compostos ativos e inativos, 1195-1197
 - na infância, 1198
 - no envelhecimento, 1199
 - para hipogonadismo feminino, 1203
 - preparações terapêuticas, 1200
 - puberdade e, 1198
 - secreção e transporte da, 1195
 - transportadores ABC e, 105*q*
- Testosterona, ésteres de, 1200
- Testosterona, propionato de, 1668*q*-1670*q*
- Tetracaina, 574
- Tetraciclinas, 1520-1526
- contra acne, 1817
 - contra malária, 1394*q*, 1410-1411
 - efeitos adversos e colaterais, 1817
 - efeitos oculares das, 1793
 - hipoglicemia e, 1248*t*
 - ligação ao tecido ósseo, 24
- Tetraetilpirofosfato (TEPP), 239
- Tetraidrocanabinol (THC), 941
- Tetrodotoxina, 182-183, 575
- TGF- β . *Ver* Fator de crescimento transformador
- Tiagabina, 600-601
- Tiazolidinedionas, 1260-1262
- efeitos na ovulação e fertilidade, 1845
- Ticagrelor, 871-872
- Ticarcilina
- química da, 1479*t*
 - propriedades da, 1479*t*
- Ticlopidina
- efeito antiplaquetário, locais de ação, 868*f*
 - estrutura da, 869*f*
- Tienopiridinas, efeitos antiplaquetários, 849
- Tietilperazina, antináuseas na quimioterapia do câncer, 1344*t*
- Tigeciclina, 1521, 1522*q*, 1523, 1524-1526
- farmacocinética da, 1984*q*
- Tiloxapol, 1798
- Timidilato sintetase, 160*t*

- Timolol, 311f
 absorção, destino e excreção, 326
 como anti-hipertensivo, 774t
 efeitos cardioprotetores, 767
 uso antiarrítmico do, 831
- Tinhado corpo, 1817
 tratamento contra a, 1816q
- Tinha do couro cabeludo, 1817
- Tinhados pés, 1817
 tratamento contra a, 1816q
- Tinha versicolor, 1817
 tratamento contra a, 1816q
- Tinidazol, contra *trichomonas*, 1842q
- Tintura de iodo, 1153q
- Tioconazol, 1587-1588
 contra candidíase vaginal, 1842q
- Tioguanina, 1668q-1670q
 biotransformação e, 139
 mercaptopurina e, 158
- 6-Tioguanina, nucleotídeos, 139
- Tiolmetiltransferases (TMTs), 138
- Tiopental
 dosagem do, 538t
 estrutura do, 471t
 farmacologia do, 538t, 544t
 formulações do, 538t
 ligação às gorduras do, 24
 redistribuição do, 25
- Tioperamida, 925
- Tiopurina metiltransferase (TPMT), 139
 biotransformação de fármacos e, 138
 e tratamento com azatioprina, 1821
 polimorfismos e, 158, 159t
 tratamentos fenotípicos na biotransformação de, 146
- 6-Tiopurina, análogos da, 1701-1702
- Tiopurina, derivados da, 1357-1358
- Tioridazina
 arritmias causadas por, 832
 biotransformação da, 128q
 para o prurido, 1828q
 polimorfismos e respostas à, 160t
 potência nos receptores de neurotransmissores, 427q
 toxicidade da, 234
- Tiosulfato de sódio, como antídoto, 86t
- Tiotepa, 1668q-1670q, 1685
 toxicidade extramedular do, 1682q
- Tiotixeno
 contra o prurido, 1828q
 potência nos receptores de neurotransmissores, 427q
- Tiotrópio, 226-227, 227f, 230-231
- Tipranavir, 1655-1656
 estrutura do, 1648f
- Tiprolisanto, 925
- Tiramina
 estrutura da, 279t
 receptores adrenérgicos e, 206q
 taquifilaxia e, 199
 transportador de norepinefrina e, 198
- Tireotóxicose, 1150
- Tironaminas, 1146
- Tirofibana
 características, 871q
 contra isquemia miocárdica, 752
 efeito antiplaquetas, local de ação, 868f
- Tirosina cinase, 60-61, 1731-1732.
Ver também inibidores de proteína tirosina cinase
- Tirosina hidroxilase
 deficiência de, 195
 na síntese de catecolaminas, 194f, 195q
- Tirotropina α , 1142, 1156
- Titânio, dióxido de, 1827
- Tizanidina, 297
 arritmias causadas por, 832
- TMC-207, 1561
- TMT. *Ver* tiolmetiltransferase
- TNE. *Ver* transportador de norepinefrina
- TOA. *Ver* transportador orgânico de ânions
- Tobramicina, 1516
- Tocolíticos
 contra o parto prematuro, 1848
 locais de ação no miométrio uterino, 1849f
- Tolazamida, 1257t
- Tolazolina, 306f
- Tolbutamida, 1257t
 biotransformação da, 128q
 polimorfismos e respostas à, 159t
- Tolcapona
 dosagem da, 614q
 receptores adrenérgicos e, 207q
 usos terapêuticos da, contra o Parkinsonismo, dosagem dos, 614q
- Tolerância
 dependência e, 652
 etanol, 655
 imunossupressão e, 1019-1021
- Tolmetina
 comparado com o ácido acetilsalicílico, 967q
 dosagem e administração, 967q
 efeitos adversos e colaterais da, 986
 farmacocinética da, 967q
 farmacocinética plasmática da, 962f
 farmacologia da, 962f
 seletividade por isoformas de COX, 962f
 usos terapêuticos da, 967q, 986
- Tolnaftato, 1588, 1817
- Tolterodina, 232t
 contra bexiga hiperativa, 231-232
 estrutura da, 227f
 farmacocinética da, 1985q
- Tolvaptana, 714, 716q
 contra insuficiência cardíaca, 800
 farmacocinética da, 714
 interação de fármacos com, 714-717
- Tonometria de aplanção, 1793
- Tônus broncomotor, acetilcolina e, 221
- Tônus vascular, eicosanóides e, 946-947
- Topiramato, 601
 farmacocinética do, 1985q
 glaucoma causado por, 1792
- Topotecana, 1668q-1670q
 transportadores ABC e a, 106q
- Torcetrapiba, 9
- Toremifeno, 1756, 1759
 estrutura do, 1759f
 farmacocinética do, 1985q
 usos terapêuticos do, 1757q
- Torpedo*, 255
- Torsade de pointes*, 820, 825, 830
 antagonistas de canais de cálcio e, 764
 causado por fármacos, 821q, 832, 839, 840, 841, 842-843, 844, 845
 ECG do, 825f
 magnésio para, 842
 manejo do, 824q
 segunda geração de antagonistas H₁ e, 920
- Torsemeda, 682-684
 como anti-hipertensivo, 774t
 estrutura da, 683q
 farmacologia da, 683q
 usos terapêuticos da, contra a insuficiência cardíaca, 790
- Tosse, inibidores da ECA e, 735-736
- Toxocaríase, 1444-1445

- Toxicidade
alérgica, 76
fármaco-fármaco, 77-78
farmacológica, 75
genotóxica, 76
idiossincrática, 76-77
nos testes pré-clínicos, 6-7
terapêutica, 79-80
testes descritivos da, em
animais, 78
tipos de, 75-78
transportadores e, 91-92
- Toxicidade às mucosas dos
alquilantes, 1682
- Toxicidade eletrocardiográfica,
manifestações diferenciais,
diagnóstico de, 83*t*
- Toxicidade extramedular dos
fármacos alquilantes, 1682*q*
- Toxicidade farmacológica, 75
- Toxicidade patológica, 75-76
- Toxicidade terapêutica, 79-80
- Toxicocinética vs. farmacocinética,
74-78
- Toxicologia na avaliação de risco,
1854
- Toxina botulínica
efeitos adversos e colaterais, 1792
receptores colinérgicos, 206*q*
- Toxinas biológicas, 575
- Toxíndrome salicilatos, 83*t*
- Toxíndrome simpaticomiméticos, 83*t*
- Toxíndromes, 83*t*
- Toxíndromes comuns, 83*t*
- Toxocara canis*, 1444-1445
- Toxoplasmose, 1420-1421
sulfonamidas contra, 1467
- Trabectedina, 1719-1720
- Tramadol
efeitos adversos do, 510
farmacocinética do, 1985*q*
farmacologia do, 510
- Trandolapril, 797
como anti-hipertensivo, 774*t*, 784-785
estrutura do, 732*f*
farmacologia clínica do, 733
- Tranilcipromina
dose e formas de administração da,
403*q*
efeitos adversos da, 403*q*
- Transportadores na captação hepática,
110-111
- Transdução, 1378
- Transferases, 125*q*
- Transferência de fluxo volumoso,
limitações da, 17
- Transferência horizontal de genes,
1378
- Transferência placentária de
fármacos, 25
- Transformação, 1378
- Transmissão adrenérgica, 194-210
- Transmissão colinérgica, 185-189
- Transmissão juncional, 183-185
- Transmissão, definição de, 182
- Transplante de órgãos
corticosteroides para, 1235
tratamento imunossupressor no,
1006-1007
- Transportador 5-hidroxitriptamina
potências antidepressoras, 406*q*
seletividade antidepressiva, 406*q*
- Transportador catiônico orgânico
novo, polimorfismos do, 159*t*
- Transportador de ânions orgânicos,
polimorfismos do, 159*t*
- Transportador de cátions orgânicos
polimorfismos do, 92-93, 112, 198*q*
variantes, 156*f*
- Transportador de colina, 187
- Transportador de dopamina (TDA),
116, 198*q*
polimorfismos no, 150*f*
- Transportador de dopamina,
potências antidepressoras no,
406*q*
- Transportador de norepinefrina, 116,
196-198, 198*q*
potências antidepressoras no, 406*q*
seletividade antidepressora para,
406*q*
- Transportador de serotonina (TSER),
116
polimorfismo do, 160*t*
- Transportador de uratos, 114
- Transportador galactose sódica
(TGLS), 99
- Transportador vesicular de ACh
(TVACH), 187
- Transportadores, 89-116
ação de fármacos no cérebro e,
115-116
barreira hematencefálica e, 116
canais vs., 93
como alvo de fármacos, 89-91
definição de, 89
difusão facilitada e, 94, 94*f*
difusão passiva e, 93-94, 94*f*
estruturas moleculares dos, 97-99
farmacocinética e, 89, 108-115
farmacodinâmica e, 89-91, 115-116
hepáticos, 90*f*, 108-111
mecanismo de poro ativado e, 101*f*
mecanismo de *rocker switch* e, 101*f*
mecanismos de, 93-95
na captação hepática, 110-111
nas vias farmacocinéticas, 90*f*
nos rins, 111-115
receptores nucleares e, 97
regulação da expressão, 97
resistência e, 91, 103
respostas adversas e, 91-93, 92*f*
substratos e, 93, 94*f*
superfamílias e, 99-108
taxas de renovação (*turnover*), 93
toxicidade e, 91-92
transporte ativo e, 94-95, 94*f*
variação genética nos, 108, 154
- Transportadores de carreador solúvel
(SLC), 89, 96
superfamília de, 99-108,
102*q*-103*q*
- Transportadores hepáticos de
fármacos, 90*f*
- Transportadores hepáticos, 108-111
- Transportadores renais, 111-115
- Transporte
ativo, 94-95, 94*f*
cinética do, 95-96
mediado por carregador, 19
vetorial, 96-97, 96*f*
- Transporte ativo primário, 94, 94*f*
- Transporte ativo secundário, 94-95,
94*f*
- Transporte de ânions orgânicos,
113-115
- Transporte de cátions orgânicos,
111-113
- Transporte de colina, 186-187
- Transporte de membrana mediado
por carregador, 19
- Transporte epitelial renal, 675*f*
arrasto de solvente, 674
difusão mediada por canal no, 674
difusão mediada por carregador
(facilitada) no, 674
simporte e antiporte no, 674
transporte ativo secundário no, 674
transporte mediado por ATP, 674
- Transporte mediado por ATP, 674
- Transporte vetorial, 96-97, 96*f*,
108-109
- Trastuzumabe, 1737, 1745, 1746*q*
dosagem e administração, 1747*q*

- farmacocinética do, 1737
 usos terapêuticos do, 1737
 toxicidade do, 1737, 1747 q
- Tratamento antibacteriano profilático, 1373-1375
- Tratamento antimalárico profilático, 1411-1415
- Tratamento antimicrobiano
 pré-emptivo, 1374-1375
- Tratamento com oxigênio
 hiperbárico, 560-561
- Tratamento de associação, 50
- Tratamento de indução biológica, 1006-1007
- Tratamento de reposição com
 estrogênios, 1176-1177
 polimorfismo e respostas ao, 160 t
- Tratamento de reposição hormonal (TRH)
 pós-menopausa, 1838-1840
 preparações para,
 formulações, 1839 q
 nomes comerciais, 1839 q
- Tratamento e privação de
 androgênios, 1763
 duração da resposta, 1763
 efeitos adversos e colaterais, 1763
- Tratamento fotodinâmico
 alvos, 1814 q
 categorias de gestação, 1814 q
 comprimento de onda ativador, 1814 q
 efeitos adversos e colaterais, 1814 q
 fármacos fotossensibilizadores, 1814 q
 fontes luminosas para o, 1815
 indicações aprovadas pelo FDA, 1814 q , 1815
 mecanismo de ação, 1815
 métodos de administração, 1814 q
- Tratamento hormonal da menopausa, 1175-1177
- Tratamento por eletrochoque, 266
- Tratamento redutor de lipídeos
 benefícios do, 877
 limites para, 891
 para diabéticos, 891
 ensaio clínico de, 885
- Tratamentos com antídotos, 85, 86 t
- Trato biliar
 agonistas muscarínicos e, 229
 opioides e, 498
- Trato gastrointestinal
 acetilcolina e, 222
 antagonistas muscarínicos e, 229, 232-233
 anticolinesterásicos e, 246
 atropina e, 226, 226 t
 barbituratos e, 472-473
 betanecol e, 224
 ésteres da colina e, 223 t
 etanol e, 637-638
 halotano e, 547
 isoflurano e, 548
 na administração oral de
 fármacos, 21
 opioides e, 497
 receptores β -adrenérgicos e, 204 q
 serotonina e, 341
- Trato monogênico, 152 f
- Trato multigênico, 152 f
- Trato reprodutivo feminino
 esteroides gonadais cíclicos, 1169
 infecções, 1841, 1842 q
- Trato respiratório, alergias do,
 antagonistas de receptores H_1
 para, 920-922
- Trato urinário
 acetilcolina e, 221-222
 antagonistas muscarínicos e, 229
 sulfonamidas e, 1467
- Tratos
 codominantes, 147
 farmacogenéticos, 151
 menogênicos, 152 f
 mensuração, 151
 multigênicos, 152 f
 recessivos-autossomais, 146-147
- Travoprost, 952
 contra o glaucoma, 1787
- Trazodona
 arritmias causadas por, 832
 destino da, 409 q
 dose e formas de dosar, 403 q
 efeitos adversos da, 403 q
 farmacocinética da, 1986 q
 potências
 nos receptores de
 neurotransmissores, 410 q
 nos transportadores humanos
 de neurotransmissores
 monoaminas, 406 q
- Trematódeos, infecções por, 1448-1449
- Trematódeos pulmonares, 1449
- Tremor de coelhos devido a
 neurolépticos, 437 q
- Tremor perioral, no tratamento com
 antipsicóticos, 437 q
- Tretinoína (ácido holo-*trans*-retinoico), 1809
 categoria de gestação, 1810 q
 especificidade de receptor, 1810 q
 estrutura da, 1810 q
 formulação, 1810 q
 irritação, 1810 q
 usos terapêuticos da, contra
 fotoenvelhecimento, 1810
- TRH. *Ver* hormônio liberador de
 tirotropina
- TRH. *Ver* tratamento de reposição
 hormonal
- Triagem de fase I, 8 t , 9, 79
- Triagem de fase II, 8 t , 9, 79
- Triagem de fase III, 8 t , 9, 79
- Triagem de fase IV, 8 t , 9
- Triagem de supressão de arritmias
 cardíacas, 832
- Triagens clínicas, 78-79
 condução, 7-9
 considerações éticas, 7
 fase I, 8 t , 9, 79
 fase II, 8 t , 9, 79
 fase III, 8 t , 9, 79
 fase IV, 8 t , 9
 objetivos substitutos, 9
 reações adversas, 10
- Triagens pré-clínicas, 142
- Triancinolona, acetonido de, 1807
 creme, 1225 q
 loção, 1225 q
 pomada, 1225 q
- Triancinolona, hexacetonido de, 1807-1808
- Triancinolona, potências relativas e
 doses equivalentes de, 1216 q
- Triantereno, 690-692
 como anti-hipertensivo, 774 t , 778
 estrutura do, 690 q
 farmacocinética do, 1986 q
 farmacologia do, 690 q
 usos terapêuticos na insuficiência
 cardíaca, 791
- Triazenos, 1668 q -1670 q , 1686-1687
- Triazóis, 1576, 1817-1818
 para uso tópico, 1586-1587
- Triazolam
 administração e usos do, 466 q
 estrutura do, 459 q
 polimorfismos e respostas ao, 159 t
- Trichomonas*, 1842 q
- Trichuris trichiura*, 1445
- Triclorfeno, 1458

- Triclorometiazida
 farmacologia do, 688*q*
 estrutura do, 688*q*
 Tricomoníase, 1420
 Trientina, 1875
 Triexilfenidil
 contra o Parkinsonismo, 234
 dosagem do, 614*q*
 usos terapêuticos do, para o
 Parkinsonismo, dosagem
 do, 614*q*
 Trifluoperazina
 dosagem da, 424*q*
 efeitos adversos da, 424*q*
 Trifluridina, 1596*q*, 1605
 para uso oftálmico, 1782
 Trifosfato de adenosina (ATP)
 armazenamento, 197*f*
 como neurotransmissor, 172
 na cotransmissão autonômica, 213
 síntese, 197*f*
 transporte ativo e, 94, 94*f*
 Triglicerídeos de cadeias múltiplas,
 1346
 Triglicerídeos do plasma,
 classificação dos, 887*q*
 Trilostano, 1236
 Trimetafana
 estrutura do, 273*f*
 receptores colinérgicos e, 206*q*
 Trimetoprima-sulfametoxazol
 (TMP-SMX)
 absorção, distribuição e excreção
 da, 1469
 contra acne, 1817
 contra infecções SAMR, 1817
 efeitos indesejados da, 1470
 eficácia da, 1468
 espectro antibacteriano da, 1468
 farmacocinética da, 1986*q*
 mecanismo de ação da, 1468-1469
 química da, 1468
 resistência à, 1469
 usos terapêuticos da, 1469
 Trimipramina
 destino da, 409*q*
 doses e formas de administrar,
 400*q*
 efeitos adversos da, 400*q*
 potências
 nos receptores de
 neurotransmissores, 410*q*
 nos transportadores humanos
 de neurotransmissores
 monoaminas, 406*q*
 Trinitrato de glicerila, 759
 química do, 753
 Trioxaleno, estrutura do, 1813
 Tripamida
 estrutura da, 683*q*
 farmacologia da, 683*q*
 Tripanosomíase, 1421-1423
 Tripelenamina, citrato, 921*q*
 Tripelenamina, cloridrato, 921*q*
 Tripelenamina, 918
 Tríplice resposta de Lewis, 917
 Triptamina, 225
 Triptanas, 345
 Triptorelina, 1122, 1765
 estrutura da, 1765*t*
 Trocadores, 95
 Troglitazona, 93
 Trombina, administração intravítrea
 de, 1790-1792
 Trombina, inibidor de, oral, 866
 Trombo, 849
 Trombocitopenia
 corticoides contra, 1234
 induzido por heparina, 864-865
 Trombocitose essencial, fármacos
 contra, 1668*q*-1670*q*
 Tromboembolismo
 contraceptivos orais e, 1834
 lenalidomida e, 1742
 talidomida e, 1742
 tramoxifeno e, 1758
 Tromboembolismo venoso,
 trombocitopenia induzida por
 heparina e, 859
 Trombolíticos, usos terapêuticos na
 isquemia do miocárdio, 771
 Trombopoietina (TPO), 1070*q*,
 1075-1076
 Trombose arterial, trombocitopenia
 induzida por heparina e, 859
 Tromboxano A₂, 937
 catabolismo do, 942
 e útero, 950
 efeitos cardiovasculares, 946-947
 efeitos renais, 950
 Tromboxano endógeno, funções do,
 946-948
 Tromboxano sintetase, 939
 Tromboxanos, 939
 Tronco cerebral, 364
 receptores α -adrenérgicos no, 203*q*
 receptores β -adrenérgicos no, 204*q*
 Tropicamida
 contra uveíte, 1788
 para uso oftálmico, 1788
 Tropina, 226
 Tróspio, cloreto de, 231, 232, 232*t*
 Tuberculose
 inibidores do fator de necrose
 tumoral e, 1826-1827
 princípios de tratamento da,
 1564-1565
 profilaxia, 1564-1565
 resistência aos fármacos na, 1565
 Tubocurarina
 decametônio vs., 267-268
 estrutura da, 259*f*
 histamina e, 914
 sistema nervoso central e, 261
 Túbulo contorcido distal, 673
 Tumor carcinoide gástrico, histamina
 e, 915
 Tumor cerebral, fármacos contra,
 1668*q*-1670*q*
 Tumor de Wilms, fármacos contra o,
 1668*q*-1670*q*
 Tumores do estroma gastrointestinal,
 1734
 TVACH. *Ver* Transportador vesicular
 de ACh

U

- U50, 488, 485*t*
 U69, 587, 485*t*
 UDP-ácido glicurônico (UDP-AG),
 132
 UDP-glicuroniltransferases (UGT)
 bloqueio haploide, 125*q*, 132,
 149*f*
 polimorfismos, 159*t*
 UGt1A1, 149*f*
 Úlceras
 genitais, em mulheres, 1842*q*
 relacionadas com AINEs,
 1320-1321
 relacionadas com estresse, 1321
 tratamento de, 1319*t*
 Úlceras pépticas, 1319-1321
 antagonistas muscarínicos e,
 232-233
 relacionadas com AINEs,
 1320-1321
 relacionadas com estresse, 1321
 Úlceras relacionadas com estresse,
 1321
 Ulipristal, 1836*q*, 1837
 Ultravioleta, radiação, 1813
 Umectantes de fezes, fármacos, 1333

UNG. *Ver* uretrite não gonocócica
 Urapidila, 310
 Ureia, 681
 efeitos dermatológicos, 1829
 estrutura da, 681*q*
 farmacologia da, 681*q*
 Ureia substituída, para doenças
 neoplásicas, 1668*q*-1670*q*
 Ureteres
 no sistema nervoso autônomo,
 179*q*
 opioides e, 498
 Uretrite em mulheres, 1842*q*
 Uretrite não gonocócica, 1842*q*
 Uricosúricos, 998-1000
 Urinária, bexiga
 acetilcolina e, 221-222
 antagonistas muscarínicos e, 231
 anticolinesterásicos contra atonia,
 250
 betanecol e, 224
 ésteres de colina e, 223*t*
 no sistema nervoso autônomo,
 179*q*
 opioides e, 497
 transportadores ABC na, 106*q*
 Urodilatação, 695-696
 Urticária
 antagonistas de receptores H₁, 922
 causada por varfarina, 864
 Urticária pigmentosa,
 fotoquimioterapia
 contra, 1814
 Uso indevido, intoxicações e, 80
 Útero
 eicosanoides e, 950
 opioides e, 498
 UV. *Ver* radiação ultravioleta
 Uveíte
 causas, 1788
 definição de, 1788
 parasitária, 1783

V

Vacinas, 1023
 Vaginose bacteriana, 1842*q*
 Valaciclovir, 1593-1600, 1596*q*
 absorção do, 1594-1596
 atividade antiviral do, 1593-1594
 contra herpes genital, 1842*q*
 contra infecções virais cutâneas,
 1818
 distribuição do, 1594-1596

efeitos adversos do, 1597
 eliminação do, 1594-1596
 farmacocinética do, 1986*q*
 mecanismo de ação do, 1594
 para uso oftálmico, 1782, 1783*q*
 química do, 1593-1594
 resistência ao, 1594
 transportadores SLC e, 102*q*
 usos terapêuticos do, 1597-1598
 Valdecóxibe, 964-965
 farmacocinética plasmática do,
 962*f*
 farmacologia do, 962*f*
 seletividade contra isoformas COX,
 962*f*
 Valganciclovir, 1603-1604
 farmacocinética do, 1987*q*
 para uso oftálmico, 1783*q*
 Validação de alvos, 6
 Validação do alvo de fármacos, 6
 Valnoctamida, 130
 Valsartana
 como anti-hipertensivo, 774*t*,
 785-786
 estrutura da, 737*f*
 farmacocinética da, 1987*q*
 farmacologia clínica da, 738
 VAMP2. *Ver* proteína 2 de membrana
 associada a vesícula
 Vancomicina, 1539-1542
 farmacocinética da, 1987*q*
 histamina e, 914
 Vardenafila, 758-759
 efeitos no nervo óptico, 1792
 farmacocinética da, 1987*q*
 Vareniclina
 farmacocinética da, 1988*q*
 para parar de fumar, 272
 Varfarina, 857
 anticoagulantes tipo varfarina,
 manifestações de dosagem
 excessiva, 75*t*
 causas da diminuição dos efeitos
 da, 863-864
 dosagem, 862
 e interação com estatinas, 896
 estrutura da, 860*f*
 farmacocinética da, 1988*q*
 fatores que afetam a dosagem
 necessária, 862-863, 863*q*
 história da, 860
 mecanismo de ação da, 861*f*
 monitoração, 862
 polimorfismos e resposta à, 159*t*,
 160*t*

polimorfismos e, 157-158, 162*f*
 usos clínicos e monitoração, 865
 usos terapêuticos da, 855
 Variabilidade farmacodinâmica,
 48-50
 Variação do número de cópias
 (VNC), 147*f*, 148
 Variação genética, frequência de, 145
 Variações *nonsense*, 155*t*
 Variantes genéticas, tipos de,
 147-149
 Variola, 1818
 Vasculite, IGV, 1827
 Vasculite leucocitoclástica, dapsona
 contra, 1823
 Vasculite urticária, dapsona contra,
 1823
 Vasectomia, taxa de falhas de um
 ano, 1834*q*
 Vasodilatação
 acetilcolina e, 220-221
 histamina e, 916-917
 Vasodilatadores
 arteriais, como anti-hipertensivos,
 774*t*
 arteriolas, efeitos hemodinâmicos
 dos, no uso por longo
 período, 774*t*
 como anti-hipertensivos, 774*t*,
 786-783
 contra insuficiência cardíaca, 793-797
 Vasopressina
 ações não renais da, 708
 análogos da, avanços em
 (expectativas futuras para), 717
 arginina, 1213-1214
 e coagulação do sangue, 708
 e conservação renal de água, 707,
 707*f*
 e diabetes insípido, 710-711
 e SIADH, 711-712
 efeitos cardiovasculares do, 708
 efeitos no SNC, 708
 fisiologia, 701-704
 história evolucionária da, 701
 níveis plasmáticos, osmolalidade
 do plasma e, 703, 703*f*
 nos estados de retenção de água,
 712
 peptídeo sintético, 709*q*
 regulação da secreção de, por,
 703-704
 hiperosmolalidade e, 703
 hipotensão e, 703-704
 hipovolemia e, 703

- hormônios e neurotransmissores, 704
- osmorreceptores portais hepáticos e, 703
- por fármacos, 704
- resposta antidiurética à, modificação farmacológica da, 707-708
- síntese de, 702, 702*f*
- fora do SNC, 702
- transporte e armazenamento, 702
- Vasos sanguíneos no sistema nervoso autônomo, 178*q*
- receptores α -adrenérgicos e, 203*q*
- Vasotocina, 709*q*
- Vecurônio
 - características do, 264*t*
 - dosagem do, 265*t*
 - estrutura do, 259*f*
- Veículos para fármacos tópicos, 1806, 1807*q*
- Velhice, AINEs para, 976-977
- Velocidade de filtração glomerular em néfron simples, 671-673
- Vendas de farmacêuticos, 12-13
- Veneno, definição de, 73
- Venenos de serpentes, 211
- Venenos, liberação de histamina por, 914
- Venlafaxina, 402*q*
 - arritmias causadas por, 832
 - destino da, 409*q*
 - farmacocinética da, 1988*q*
 - potências nos receptores de neurotransmissores, 410*q*
 - nos transportadores humanos para neurotransmissores monoaminas, 406*q*
- Verapamil, 761
 - absorção, destino e excreção do, 765
 - ações eletrofisiológicas do, 829*t*
 - como anti-hipertensivo, 774*t*
 - contraindicações do, 833*q*
 - dosagem do, 836*q*
 - efeitos adversos do, 766
 - efeitos hemodinâmicos do, 765
 - farmacocinética do, 836*q*, 1989*q*
 - farmacologia cardiovascular do, 762*q*
 - farmacologia do, 764, 765
 - interações de fármacos com, 766, 839, 845
 - transportadores ABC e, 105*q*
 - uso antiarrítmico do, 824*q*, 830, 831, 836*q*
 - usos terapêuticos do, 767
 - contra angina, 766
- Verde de lissamine no diagnóstico ocular, 1793
- Vermes, infecções por, 1447-1448
- Vernacalanto
 - estrutura do, 845
 - farmacocinética do, 845
 - farmacologia do, 845
 - mecanismo de ação do, 845
 - uso antiarrítmico do, 845
- Verrugas, 1818
 - bleomicina contra, 1823
 - ceratolíticos contra, 1829
 - genitais, imiquimode contra, 1823
 - imiquimode para, 1823
- Vertigens, antagonistas de receptores H_1 contra, 923
- Vesamicol, receptores colinérgicos e, 206*q*
- Vesícula biliar
 - no sistema nervoso autônomo, 179*q*
 - transportadores ABC na, 106*q*
- Vesículas de núcleo denso, 187
- Vesículas eletrolucantes, 187
- Vesículas sinápticas, 184
- Vesnarinona, contra insuficiência cardíaca, 805
- Via de coagulação intrínseca, 853
- Via receptora JAK-STAT, 61
- Viabilidade econômica no desenvolvimento de fármacos, 6
- Vias comuns de coagulação, 853
- Vias de administração, 20-23, 20*t*
 - bioequivalência e, 23
- Vias de transdução de sinal, 51-52
- Vias farmacogenéticas, transportadores em, 90*f*
- Viciado médico, 654
- Vidarabina, 1596*q*
- Vigabatrina, 103*q*, 603
 - efeitos retiniais da, 1792
- Viloxazina, potência nos transportadores humanos para neurotransmissores monoaminas, 406*q*
- Vimblastina, 1668*q*-1670*q*, 1706
 - em dermatologia, 1823
 - mecanismo de ação, 1820*q*
- Vincristina, 1668*q*-1670*q*, 1706-1707
 - e secreção de vasopressina, 704
 - farmacocinética da, 1989*q*
 - transportadores ABC e, 105*q*
- Vinorelbina, 1707
 - farmacocinética da, 1989*q*
- Violeta genciana, 1817
- Virilização, 1840
- Víroses, testes de suscetibilidade nas, 1370-1371
- Vírus da varíola, 1818
- Vírus JC, 1823
- Vírus varicela-zóster (VVZ), 1818
 - fármacos contra, 1599
- Vitamina(s)
 - contendo iodo, 1153*q*
 - curva dose-resposta para, 74*f*
 - etanol e, 638
- Vitamina A, 1809
 - deficiência de, 1796
 - mecanismo de ação da, 1797-1798
- Vitamina análogas em dermatologia, 1812-1813
- Vitamina B₁₂, 1086-1096
 - ácido fólico e, 1087-1088
 - como transportador ABC, 97
 - deficiência de, 1090
 - funções metabólicas da, 1089
 - usos terapêuticos da, 1090-1092
- Vitamina D
 - absorção da, 1280-1281
 - ativação metabólica da, 1281
 - cálcio e, 1280-1283
 - contra osteoporose, 1300
 - distúrbios, 1288-1290
 - e mialgias associadas a estatinas, 897
 - efeitos adversos da, 1294
 - excreção da, 1280-1281
 - funções fisiológicas da, 1282-1283
 - hidroxilação da, 1281-1282
 - história da, 1280
 - indicações terapêuticas para a, 1293-1294
 - mobilização mineral óssea e, 1283
 - necessidades da, 1280
 - química e ocorrência da, 1280
 - usos clínicos da, 1291-1292
 - usos terapêuticos da, 1291-1294
- Vitamina K
 - absorção, 873
 - inadequada, 874
 - ações farmacológicas da, 872-873
 - antagonistas da, 860
 - ciclo da, 861*f*
 - como antídoto, 86*t*
 - deficiência de, sintomas, 873

epóxido redutase, 861
 excreção, 873
 farmacocinética da, 873
 história, 872
 ingestão inadequada de, 873
 necessidades humanas de, 873
 obstrução biliar/fístula e, 874
 ocorrência, 872
 oxidoreductase (VKORC1), 160*t*
 química, 872
 toxicidade da, 873
 usos terapêuticos da, 872
 utilização inadequada de, 874
 Vitiligo
 fotoquimioterapia contra,
 1813-1814, 1814*q*
 tacrolimo contra, 1822
 Vítreo, 1774, 1776*f*, 1778
 VKORC1. *Ver* Vitamina K
 oxidoreductase
 VMA. *Ver* Ácido vanililmandélico
 VNC. *Ver* Variação no número de
 cópias
 Volume de distribuição
 multicompartimental, 31-32
 Volume de distribuição, 30-32
 alteração em pacientes individuais,
 1807
 como variável farmacodinâmica,
 1804
 destino e, 28
 Volume de líquido extracelular
 (VLEC)
 distribuição do, e regulação da
 pressão arterial, 698*f*
 e formação de edema, 696-698, 698*f*
 Voriconazol, 1580-1581
 arritmias causadas por, 832
 farmacocinética do, 1989*q*
 polimorfismos e respostas ao, 159*t*
 Vorinostat, 1723-1724
 VPA-977, 717
 vSGLT. *Ver* Transportador de
 galactose sódica

VVZ. *Ver* Vírus varicela-zóster

W

WBI, irrigação completa do intestino,
 84-85
 WPW. *Ver* síndrome de
 Wolff-Parkinson-White
Wuchereria bancrofti, 1446

X

Xantina oxidase
 e disfunções vasculares, 807-808
 inibidores da, 806
 Xarope de ipeca, 84
 Xenobióticos, 125*q*
 cópias com exposição aos, 123
 enzimas de biotransformação, 125*t*
 fontes de, 123-124
 Xenônio
 efeitos cardiovasculares do, 552
 efeitos em órgãos e sistemas do,
 552
 efeitos neurológicos do, 552
 efeitos respiratórios do, 552
 propriedades do, 552
 Xeroftalmia, 1795
 Xerose, ceratolíticos contra, 1829
 Xerostomia, 224

Y

YM-087, 1784*q*
 YM-150, 866
 YM-471, 716*q*

Z

Zafirlucaste, 942

Zalcitabina, 1626*q*, 1634
 farmacocinética da, 1630*q*
 Zanamivir, 1596*q*, 1608-1609
 Zanquireno, 745
 ZD 164384, 1759
 Zidovudina, 1626*q*
 absorção da, 1632
 atividade antiviral da, 1632
 distribuição da, 1632
 efeitos inesperados, 1632-1633
 eliminação da, 1632
 farmacocinética da, 1630*q*,
 1990*q*
 interações de fármacos com, 1632
 mecanismo de ação da, 1632
 precauções com, 1633
 química da, 1632
 resistência à, 1632
 usos terapêuticos da, 1633
 Zileutona, 942
 Zimelidina, potência nos
 transportadores humanos
 de neurotransmissores
 monoaminas, 406*q*
 Zinco, em oftalmologia, 1795*q*
 Ziprasidona
 arritmias causadas por, 1827
 dosagem da, 832
 efeitos adversos da, 426*q*
 farmacocinética da, 1990*q*
 potências nos receptores de
 neurotransmissores, 427*q*
 ZK191703, 1756, 1759
 Zolmitriptana, 345-347
 arritmias causadas por, 832
 Zolpidem, 467-468
 farmacocinética do, 1990*q*
 Zonisamida, 602
 farmacocinética da, 1990*q*
 Zonula(s), 1774, 1776-1777, 1776*f*
 Zopiclona, farmacocinética da,
 1932*q*
 Zotepina, potência nos receptores de
 neurotransmissores, 427*q*

